



(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 I821328 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：108123912

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07D309/10 (2006.01)

A61K31/7034(2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2018/07/10 美國

62/695,993

2018/11/05 美國

62/755,588

(71)申請人：英商葛蘭素史克智慧財產發展有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE

INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)

英國

美商芬布蘭治療公司(美國) FIMBRION THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：斯圖爾特 尤金 STEWART, EUGENE L. (US)；必夏普 麥克 BISHOP, MICHAEL

JOSEPH (US)；卡蘭德瑞 文森特 COLANDREA, VINCENT J. (US)；斯特倫貝亞

努 尤利亞 STRAMBEANU, IULIA (RO)；珍妮特凱 詹姆士 JANETKA, JAMES

WALTER (US)；威多森 凱瑟琳 WIDDOWSON, KATHERINE LOUISA (US)；李

跃虎 LI, YUEHU (CN)；麥格雷恩 勞洛 MCGRANE, LAUREL KATHRYN (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

WO 2014/194270A1

WO 2017/156508A1

審查人員：陳琬瑜

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 59 頁

(54)名稱

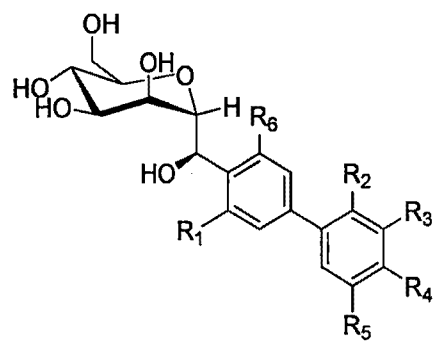
新穎化合物

(57)摘要

本發明揭示新的 C-甘露糖苷化合物及組成物，以及彼等作為治療人類疾病的醫藥品之應用。亦提供抑制人類個體的 FimH 活性之方法以治療疾病，諸如尿道感染。

Disclosed herein are new C-mannoside compounds and compositions and their application as pharmaceuticals for the treatment of human disease. Methods of inhibition of FimH activity in a human subject are also provided for the treatment diseases such as urinary tract infection.

特徵化學式：



(I)

I821328

【發明摘要】

【中文發明名稱】 新穎化合物

【英文發明名稱】 NOVEL COMPOUNDS

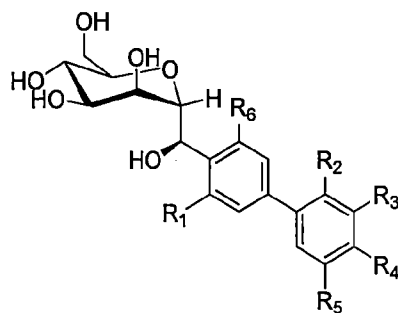
【中文】 本發明揭示新的C-甘露糖苷化合物及組成物，以及彼等作為治療人類疾病的醫藥品之應用。亦提供抑制人類個體的FimH活性之方法以治療疾病，諸如尿道感染。

【英文】 Disclosed herein are new C-mannoside compounds and compositions and their application as pharmaceuticals for the treatment of human disease. Methods of inhibition of FimH activity in a human subject are also provided for the treatment diseases such as urinary tract infection.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 新穎化合物

【英文發明名稱】 NOVEL COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明揭示新的C-甘露糖苷化合物及組成物，以及彼等作為治療人類疾病的醫藥品之應用。亦提供抑制人類個體的FimH活性之方法以治療疾病，諸如尿道感染。

【先前技術】

【0002】 尿道感染(UTI)為女性最常見的感染疾病之一。發病率及經濟衝擊巨大，每年在治療上的費用超過25億美元。再者，儘管對初始感染病例以適當的抗生素治療，但復發性感染仍為重要問題。出現急性UTI初始發作的女性在初始UTI的6個月內具有25至44%之機會發展出第二次發作及3%之機會經歷第三次發作。此外，對一般開出用於治療或預防UTI之抗生素的抗藥性在泌尿道致病原中迅速傳播，突出對新的抗生素防護及賦能療法的需求。

【0003】 超過85%之UTI係由泌尿道致病性大腸桿菌(UPEC)而引起。革蘭氏陰性細菌(如UPEC)為各種廣泛的急性及慢性感染疾病之致病因子。許多該等感染係由宿主配體(時常為多醣部分)與細菌黏附素(時常表現在由伴隨-引領蛋白(chaperone-ushe)途徑組裝之聚合菌毛纖維(polymeric pilus fiber)的遠端頂部)之間的關鍵性相互作用而引發。UTI之動物模式已揭露甘露糖結合之1型菌毛的FimH黏附素對以UPEC以及腸桿菌科的其他泌尿道致病性成員(諸如克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬和檸檬酸桿菌屬)之菌落形成及侵入膀胱上皮中至關重要。

【0004】 1型菌毛係錨定在細菌外膜中且主要由形成包含厚菌毛桿的螺旋纏繞圓柱體之重複的FimA蛋白次單元所組成。遠端FimH黏附素蛋白係藉由撓性頂部原纖維連接至菌毛桿，其係由FimF及FimG之各一個拷貝所組成。黏附素頂部蛋白FimH為雙結構域蛋白，其係由容許併入菌毛中的菌毛蛋白(pilin)結構域(FimH_p)及含有保守性甘露糖結合口袋的凝集素(lectin)結構域(FimH_L)所組成。結合至甘露糖之FimH的X射線晶體結構顯示甘露糖係結合在FimH上的負荷電口袋中。甘露糖結合位點為高度保守性，因為自臨床UPEC菌株定序的300個*fimH*基因為不可變的。咸信以FimH與甘露糖化的宿主蛋白之相互作用來調介在UTI期間以UPEC及其他腸桿菌科的下泌尿道菌落形成。

【0005】 為了闡明UPEC發病機制的分子詳情，已建立幾種小鼠感染模式，其概括許多在人類中常見的臨床表現。該等模式包括急性UPEC感染、慢性及/或復發性感染和導尿管相關性UTI。在所有的該等模式中，顯示黏附素FimH在發病機制中扮演整合角色，突顯其為極佳的治療標靶。咸信在FimH與宿主之間基本的相互作用係以結合至含有高甘露糖之聚醣(諸如尿溶蛋白(uroplakin))及表現在覆蓋膀胱的腔表面之膀胱上皮細胞表面上的其他蛋白質而發生。此初始結合加速膀胱上皮之細菌菌落形成及細菌侵入膀胱上皮細胞中。一旦內化，逃逸至宿主細胞質中的單一細菌可迅速地複製且進展以形成生物膜樣細胞內細菌群落(IBC)。一旦該等群落成熟，彼等能夠自細胞分散且逃逸，細絲化以逃避嗜中性球的吞噬作用。該等細絲狀細菌接著可繼續感染相鄰的細胞，重新啟動IBC形成及致病循環。重要的是已在罹患急性UTI之女性的尿液中觀察到IBC及細菌絲的跡象，支持小鼠模式重現人類疾病的適當性。

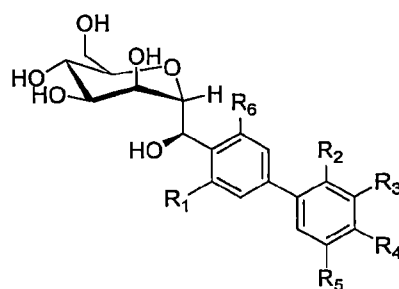
【0006】 與主要由細菌病原體調介之UTI相反，在罹患特發性發炎性腸疾病(IBD)的患者中表現之疾病(諸如克隆氏病(Crohn's disease)(CD)及潰瘍性結腸炎(UC))為遺傳性易感宿主、功能異常性免疫系統與微生物組分之間複雜的相互

影響之結果。自罹患CD及UC之患者的活檢組織之檢查突顯增加的腸黏膜相關性大腸桿菌豐度。該等細菌的分析已導致發現已知為黏附性及侵入性大腸桿菌(AIEC)之獨特的致病型，儘管一部分的該等菌株似乎在基因組學上類似於UPEC。AIEC及彼等在CD及UC中的推定角色之鑑定已導致一些後續研究，其由數個獨立小組檢查患有IBD之患者的腸內微生物相。此工作對AIEC在迴腸CD患者中的過度生長提供實質性證據，而對其他的IBD亞型(包括UC、結腸CD和迴腸結腸CD)提供不令人信服的數據。自CD患者分離之迴腸腸細胞的分析鑑定出宿主受體癌胚抗原相關細胞黏附分子6 (CEACAM6)的異常表現，其經高度甘露糖化且經證明經由1型菌毛加速AIEC結合至該等細胞。有趣的是AIEC黏附及侵入腸上皮細胞導致增加的受體CEACAM6表現，表明AIEC能夠在CD患者中促進其迴腸自身的菌落形成。利用表現人類CEA家族基因簇(包括CEACAM6)之轉基因小鼠導致AIEC之增加的菌落形成，其概括CD的許多臨床症狀，包括嚴重的結腸炎、體重減輕及在此模式中降低的存活率。此外，該等症狀可藉由投予抗CEACAM6抗體或藉由在細菌菌株中的FimH之遺傳缺失而完全消除，證明在以FimH之CECAM6辨識與疾病進展之間的直接關係。因此，在AIEC之中以靶定FimH之治療法在緩解CD患者的症狀能有很大的效益。

【發明內容】

【0007】 已發現抑制FimH之新穎化合物及醫藥組成物已被發現，以及合成及使用化合物之方法，包括藉由投予化合物以治療患者的經FimH調介之疾病的方法。

【0008】 更特定言之，在一個具體實例中，本發明關於式I化合物或其醫藥上可接受之鹽：



I

其中

R_1 為 CH_3 、 CF_3 或 Cl ；

R_2 為 F 、 Cl 、 OR' 或 H ；

R_3 、 R_4 和 R_5 獨立為 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{3-6} 環烷基、 OR' 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基(視需要地經至多七個氟原子、至多一個羥基、至多一個 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、和至多一個 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ 取代)；惟不是所有的 R_3 、 R_4 和 R_5 同時為氫；

R_6 為 H 或 F ；

R' 獨立為 H 或視需要地經至多七個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基。

【0009】 在一具體實例中， R_1 為 CH_3 或 CF_3 。

【0010】 在一具體實例中， R_1 為 CH_3 。

【0011】 在一具體實例中， R_2 為 H 。

【0012】 在一具體實例中， R_3 為 F 或 CF_3 。

【0013】 在一具體實例中， R_4 為 CH_3 、 Cl 、 Br 、乙烯基、 CF_3 、 F 或 H 。

【0014】 在一具體實例中， R_4 為 H 。

【0015】 在一具體實例中， R_5 為 F 或 H 。

【0016】 在一具體實例中， R_5 為 F 。

【0017】 在一具體實例中， R_6 為 H 。

【0018】 在一具體實例中， R_1 為 CH_3 或 CF_3 ； R_2 為 H ； R_3 為 F ； R_4 為 CH_3 、 Cl 、 Br 、乙烯基、 CF_3 、 F 或 H ； R_5 為 F 或 H ；及 R_6 為 H 。

【0019】 在一具體實例中，化合物為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3,4'-二甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【0020】 在一具體實例中，化合物為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-氯-3',5'-二氟-3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【0021】 在一具體實例中，化合物為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-溴-3',5'-二氟-3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【0022】 在一具體實例中，化合物為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3-甲基-4'-乙基-[1,1'-聯苯基]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【0023】 在一具體實例中，化合物為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-氟-3-甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【0024】 在一具體實例中，化合物為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-氟-3-甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【0025】 在一具體實例中，化合物為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-經基(3',4',5'-三氟-3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【0026】 在一具體實例中，化合物為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【0027】 在一具體實例中，化合物為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【0028】在另一具體實例中，本發明關於式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽用作為藥劑的用途。

【0029】在另一具體實例中，本發明提供用於治療法之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0030】在另一具體實例中，本發明關於式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療尿道感染(UTI)之用途。

【0031】在另一具體實例中，本發明提供藉由抑制 FimH 功能或活性而用於改善疾病或病況的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0032】在另一具體實例中，本發明提供用於治療或預防 UTI 的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0033】在另一具體實例中，本發明關於式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽於製造藥劑之用途，該藥劑係用於預防或治療藉由抑制 FimH 功能或活性而改善之疾病或病況。

【0034】在另一具體實例中，本發明提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽於製造藥劑之用途，該藥劑係用於預防或治療 UTI。

【0035】在另一具體實例中，本發明關於醫藥組成物，其包含式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑。

【0036】在另一具體實例中，本發明關於治療經 FimH 調介之疾病的方法，其包含對有其需要的人類患者投予治療有效量的式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0037】在另一具體實例中，本發明關於以式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽治療細菌感染、克隆氏病(CD)或發炎性腸疾病(IBD)之方法。

【0038】 在另一具體實例中，本發明提供用於治療尿道感染(UTI)之方法，其包含對有其需要的人類患者投予治療有效量的式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0039】 在一具體實例中，該細菌感染為尿道感染(UTI)。

【0040】 在一具體實例中，該尿道感染為復發的。

【0041】 在一具體實例中，該尿道感染為慢性的。

【0042】 在一具體實例中，該細菌感染為抗生素抗藥性細菌感染。

【0043】 在一具體實例中，該疾病為克隆氏病。

【0044】 在一具體實例中，該疾病為發炎性腸疾病。

【0045】 在一具體實例中，該醫藥組成物經調配用於經口(PO)投予。

【0046】 在一具體實例中，該組成物係選自錠劑及膠囊。

【0047】 在一具體實例中，該醫藥組成物經調配用於局部投予。

【0048】 在另一具體實例中，本發明關於治療經FimH調介之疾病的方法，其包含投予下列的步驟：

- a. 治療有效量的式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，及
- b. 另一治療劑。

【0049】 在另一具體實例中，本發明關於式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與另一治療劑之組合。

詳細說明

【0050】 定義

【0051】 如本文單獨或組合使用之術語「C₁₋₆烷基」係指含有從 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基。C₁₋₆ 烷基的實例包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、己基及類似者。

【0052】如本文單獨或組合使用之術語「C₃₋₆環烷基」係指飽和單環烷基，其中各單環部分含有從3至6個碳原子環成員。實例為環丙基(cPr)、環戊基(cPe)、環丁基(cBu)和環己基(cHex)。

【0053】如本文所使用之術語「C₂₋₆烯基」係指含有2至6個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或支鏈烴鏈。實例包括乙烯基(或伸乙烯基)和丙烯基(或伸丙烯基)。

【0054】如本文所使用之術語「C₂₋₆炔基」係指含有2至6個碳原子及至少一個碳-碳參鍵的直鏈或支鏈烴鏈。實例包括乙炔基(或伸乙炔基)和丙炔基(或伸丙炔基)。

【0055】如本文所使用之術語「視需要地經取代」意指前面的基團可經接在其後的基團取代或未經取代。例如，「C₁₋₆烷基(視需要地經至多七個氟原子、至多一個羥基、至多一個-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 和至多一個-OC₁₋₆ 烷基)取代」包括諸如-CF₃、-CF₂CF₃、-CH₂NMe、-CH₂OMe、-CHF₂、-CHOHMe等之基團。

【0056】不對稱中心可存在於式 I 化合物中。應理解本發明涵蓋如式 I 中所示之絕對組態的化合物。因為彼等在醫學中的潛在用途，所以式 I 化合物之鹽較佳為醫藥上可接受之鹽。因此，述及之鹽為醫藥上可接受之鹽。「醫藥上可接受之」係指在健全的醫學判斷內適合與人類及動物的組織接觸使用而無過度的毒性、刺激性或其他問題或併發症，具有與合理的效益/風險比相稱的那些化合物(包括鹽)、材料、組成物及劑型。適合的醫藥上可接受之鹽包括那些由 Berge, Bighley 和 Monkhouse 之 J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19 所述者，或那些於下文中所列示者：P H Stahl 和 C G Wermuth 編輯者之 Handbook of Pharmaceutical Salts；Properties, Selection and Use, Second Edition Stahl/Wermuth: Wiley- VCH/VHCA, 2011 (參見 <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>)。

【0057】 當本發明化合物為鹼(含有鹼性部分)時，則所欲鹽形式可以本技術中已知的任何適合的方法製備，包括以下列處理游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者，或有機酸，諸如乙酸、三氟乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸、苦杏仁酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、吡喃糖苷酸(諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羥基酸(諸如檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳香族酸(諸如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如對甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸)或類似者。醫藥上可接受之鹽的實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸酯、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、扁桃酸鹽和磺酸鹽，諸如二甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽和萘-2-磺酸鹽。

【0058】 若本發明之鹼性化合物係以鹽分離，該化合物的相應之游離鹼形式可以本技術中已知的任何適合的方法製備，包括以無機或有機鹼處理鹽，適合以具有比化合物之游離鹼形式更高的 pK_a 之無機或有機鹼。

【0059】 當本發明化合物為酸(含有酸性部分)時，則所欲鹽可以本技術中已知的任何適合的方法製備，包括以無機或有機鹼，諸如胺(一級、二級或三級)、鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或類似者處理游離酸。適合的鹽之例證性實例包括自胺基酸(諸如甘胺酸和精胺酸)、氨、一級胺、二級胺和三級胺及環胺(諸如乙二胺、二環己胺、乙醇胺、哌啶、嗎啉和哌啶)衍生之有機鹽，以及自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁和鋰衍生之無機鹽。

【0060】 某些本發明化合物可與一或多當量的酸(若化合物含有鹼性部分)或鹼(若化合物含有酸性部分)形成鹽。在本發明之範圍內包括所有可能的化學計量及非化學計量的鹽形式。

【0061】 因為本發明化合物可含有酸及鹼部分二者，所以醫藥上可接受之鹽可藉由分別以鹼性試劑或酸試劑處理該等化合物而製備。據此，本發明亦提供轉化本發明化合物的一種醫藥上可接受之鹽(例如鹽酸鹽)成為本發明化合物的另一種醫藥上可接受之鹽(例如鈉鹽或二鈉鹽)。

【0062】 因為本發明化合物旨在用於醫藥組成物中，所以可輕易地理解彼等較佳地分別以實質上純形式提供，例如至少 60%之純度，更適合為至少 75%之純度，且較佳為至少 85%之純度，尤其為至少 98%之純度(%係以重量為基礎之重量計)。不純的化合物製劑可用於製備醫藥組成物中所使用之更純的形式。

【0063】 術語「組合」意指投予二或更多種治療劑以治療本發明所述之治療性病況或病症。此投予包含以實質上同時的方式共同投予該等治療劑，諸如以具有固定比率的活性成分之單一膠囊或以複數個各活性成分之個別膠囊。另外，此投予亦包含以依序方式使用各類型的治療劑。在各例子中，治療規範將提供藥物組合在治療本文所述之病況或病症之有益的效應。

【0064】 本文使用之「FimH 抑制劑」或「FimH 拮抗劑」係指展現不超過約 100 μM 及更典型為不超過約 50 μM 之有關 FimH 功能/活性的 HAI (血球凝集抑制檢定法)效價或 EC_{50} ，如以本文概括說明之 FimH 血球凝集檢定法(HA)所測量。「HAI 效價或 EC_{50} 」為使天竺鼠紅血球的細菌凝集降低大於 90%之 FimH 抑制劑/拮抗劑濃度。已發現本文所揭示之特定的化合物展現此 FimH 功能/活性抑制作用。在特定的具體實例中，化合物展現不超過約 10 μM 之有關 FimH 的 EC_{50} ；在進一步的具體實例中，化合物展現不超過約 1 μM 之有關 FimH 的 EC_{50} ；在又進一步的具體實例中，化合物展現不超過約 250 nM 之有關 FimH

的 EC>90;在又進一步的具體實例中,化合物展現不超過約 100 nM 之有關 FimH 的 EC>90;在又進一步的具體實例中,化合物展現不超過約 50 nM 之有關 FimH 的 EC>90;在又進一步的具體實例中,化合物展現不超過約 10 nM 之有關 FimH 的 EC>90,如以本文所述之 FimH 檢定法所測量。

【0065】 詞語「治療有效的」旨在定量用於治療疾病或病症或實現臨床指標之活性成分的量。

【0066】 如本文所使用與病況有關之「治療」意指:(1)改善或預防病況或病況的生物表現中之一或多者,(2)干擾(a)導致或造成病況的生物級聯中之一個或多個點或(b)病況的生物表現中之一或多者,(3)減輕與病況相關聯的症狀或影響中之一或多者,或(4)減慢病況或病況的生物表現中之一或多者的進展。

【0067】 如本文所使用述及之患者的「預防」旨在包括預防法。疾病的預防可包含完全防止疾病,例如在預防以病原體感染的例子中,或可包含預防疾病進展。例如,疾病的預防可能不意指完全消除與任何程度的疾病有關的任何影響,而是可意指預防疾病的症狀至臨床上顯著或可檢測的程度。疾病的預防亦可意指預防疾病進展至疾病的晚期。

【0068】 如本文所使用之術語「患者」通常與術語「個體」為同義,且包括所有的哺乳動物,包括人類。患者的實例包括人類、牲畜(諸如牛、山羊、綿羊、豬和兔)及伴生動物(諸如狗、貓、兔和馬)。患者較佳為人類。

【0069】 儘管本發明化合物有可能可作為原料化學品投予,但是彼等亦有可能作為醫藥調配物(或另一選擇地稱為醫藥組成物)呈現。據此,本文提供醫藥調配物,其包含本文所揭示之一或多個特定化合物或一或多種其醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、醯胺或溶劑合物、以及一或多種其醫藥上可接受之載劑及視需要的一或多種其他的治療成分。載劑在與調配物之其他成分可相容的意義上必須為「治療上可接受的」且對其接受者無害。適當的調配物係取決於所選擇

之投予途徑而定。熟知的技術、載劑及賦形劑中之任一者可如本技術中適合且理解的方式使用。本文所揭示之醫藥組成物可以本技術中已知的任何方式製造，例如藉助於習知的混合、溶解、造粒、製糖衣、研碎、乳化、包封、包埋或壓縮製程。

【0070】調配物包括那些適合於經口、非經腸(包括皮下、皮內、肌肉內、靜脈內、關節內和髓內)、腹膜內、經黏膜、經皮、直腸、吸入、鼻內及局部(包括皮膚、頰內、舌下和眼內)投予之調配物，儘管大部分適合的途徑可取決於例如接受者的病況和病症而定。調配物可方便地以單位劑型呈現且可以藥學技術中熟知的方法中之任一者製備。該等方法典型地包括使本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯、醃胺、前藥或溶劑合物(「活性成分」)與構成一或多種輔助成分之載劑締合之步驟。一般而言，調配物係藉由使活性成分與液體載劑或細碎的固體載劑或二者均勻且緊密地締合且接著若必要時使產物定型成所欲調配物而製備。

【0071】如本文所使用之術語「本發明化合物」意指呈任何形式的式 I 化合物，亦即其任何鹽或非鹽形式(例如以游離酸或鹼形式，或以其醫藥上可接受之鹽)及任何物理形式(例如包括非固體形式(例如液體或半固體形式)和固體形式(例如非晶形或晶形、特定的多晶形、溶劑合物，包括水合物(例如單-、二-和半-水合物))及各種形式之混合物。

【0072】適合於經口投予的本文所揭示之化合物的調配物可以如下列呈現：離散單元，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑，各含有預定量的活性成分；粉末或顆粒；在水性液體或非水性液體中的溶液或懸浮液；或水包油型液態乳液或油包水型液態乳液。活性成分亦可以丸劑、舐劑或糊劑呈現。

【0073】可經口使用之醫藥製劑包括錠劑、以明膠製成的推合式膠囊、以及以明膠和增塑劑(諸如甘油或山梨醇)製成的密封式軟膠囊。錠劑可藉由視需要

地與一或多種輔助成分一起壓縮或模塑而製成。壓製錠劑可藉由將視需要地與結合劑、惰性稀釋劑或潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合之自由流動形式的活性成分在適合的機器中壓縮而製得。模製錠劑可藉由將以惰性液體稀釋劑弄濕之粉末狀化合物的混合物在適合的機器中模塑而製成。錠劑可視需要地包膜或刻痕且可經調配以便於提供緩慢或控制釋放其中的活性成分。經口投予之所有調配物應具有適合於此種投予之劑量。推合式膠囊可含有與填充劑(諸如乳糖)、結合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及視需要的穩定劑摻合之活性成分。在軟膠囊中，可將活性化合物溶解或懸浮在適合的液體中，諸如脂肪油、液態石蠟或液態聚乙二醇。另外，可添加穩定劑。糖衣錠核心具備有適合的包膜。出於此目的，可使用濃縮之糖溶液，其可視需要地含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波姆(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適合的有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣錠包膜中以識別或特徵化活性化合物劑量之不同組合。

【0074】 化合物可經調配而以注射(例如以丸劑注射)或連續輸液進行非經腸投予。用於注射之調配物可以具有添加之保存劑的單位劑型呈現，例如在安瓿或多劑量容器中。組成物可採用諸如在油性或水性媒劑中的懸浮液、溶液或乳液的形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。調配物可呈現在單位劑量或多劑量容器中，例如經密封之安瓿及小瓶，且可呈粉末形式或以冷凍乾燥(凍乾)條件儲存，僅需在要使用前添加無菌液體載劑，例如食鹽水或無菌的無熱原水。即時性注射溶液及懸浮液可自先前所述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑製備。

【0075】 用於非經腸投予之調配物包括活性化合物之水性和非水性(油性)無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑及使得調配物與意欲之接受者的血液具有等滲壓性之溶質；及水性和非水性無菌調配物，其可包括懸浮

劑和增稠劑。適合的親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油(諸如芝麻油)或合成脂肪酸酯(諸如油酸乙酯)或三酸甘油酯或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或聚葡萄糖。懸浮液亦可視需要地含有適合的穩定劑或增加化合物溶解度之劑以容許製備高濃縮溶液。

【0076】除了先前所述之調配物以外，化合物亦可調配成儲積(depot)製劑。此等長效性調配物可藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射而投予。因此，例如化合物可以適合的聚合或疏水性材料(例如成為在可接受之油中的乳液)或離子交換樹脂調配，或調配成微溶性衍生物，例如微溶性鹽。

【0077】用於頰內或舌下投予之組成物可採用以習知的方式調配之錠劑、菱形錠、錠片或凝膠的形式。此等組成物可包含在調味基底(諸如蔗糖和阿拉伯膠或黃蓍膠)中的活性成分。

【0078】化合物亦可調配於直腸組成物中，諸如栓劑或保留灌腸，例如含有習知的栓劑基質，諸如可可脂、聚乙二醇或其他的甘油酯。

【0079】本文所揭示之特定化合物可經局部投予，亦即藉由非全身性投予。這包括以本文所揭示之化合物於外部施予表皮或口腔及以此種化合物滴注至直腸、肺、陰道腔、耳、眼和鼻中，使得化合物不大量地進入血流中。相反地，全身性投予係指經口、靜脈內、腹膜內和肌肉內投予。

【0080】適合於局部投予之調配物包括適合於穿透皮膚至發炎部位之液體或半液體製劑，諸如凝膠、擦劑、洗劑、乳膏、軟膏或糊劑，及適合投予眼、耳或鼻之滴劑。用於局部投予之活性成分可包含例如從 0.001% 至 10% w/w (以重量計)之調配物。在特定的具體實例中，活性成分可包含多達 10% w/w。在其他的具體實例中，其可包含少於 5% w/w。在特定的具體實例中，活性成分可包含從 2% w/w 至 5% w/w。在其他的具體實例中，其可包含從 0.1% 至 1% w/w 之調配物。

【0081】 用於吸入投予之化合物可合宜地自遞送霧劑噴霧之吹入器、噴霧器加壓包裝或其他合宜的器具遞送。加壓包裝可包含適合的推進劑，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合的氣體。在加壓霧劑的例子中，劑量單位可藉由提供遞送經計量之量的閥來決定。或者，用於吸入或吹入投予的根據本發明之化合物可採用乾粉末組成物的形式，例如化合物與適合的粉末基底(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。粉末組成物可以單位劑型呈現，例如膠囊、藥匣、明膠或泡殼包裝，來自該劑型之粉末可以吸入器或吹入器的幫助下投予。

【0082】 較佳的單位劑量調配物為那些含有活性成分的如下文詳述之有效劑量或其適當部份之調配物。

【0083】 應理解除了上文特別提及之成分以外，上述調配物可考慮討論中的調配物類型而包括本技術中習知的其他劑，例如那些適合於經口投予之劑可包括調味劑。

【0084】 化合物可以每天從0.1至500 mg/kg之劑量經口或經由注射投予。成年人的劑量範圍通常為從5 mg至2 g/天。以離散單元提供的錠劑或其他呈現形式可合宜地含有一或多種化合物的量，其在此種劑量或以其倍數下為有效的，例如含有5 mg至500 mg，經常約10 mg至200 mg之單元。在一個具體實例中，本發明化合物係以約150 mg qd (每天一次)或bid (每天兩次)投予。

【0085】 可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分的量將取決於治療之宿主及特定的投予模式而不同。

【0086】 化合物可以多種模式例如經口、局部或藉由注射投予。投予患者之化合物的精確量為主治醫師的責任。對任何特定患者的具體劑量含量係取決於多種因素而定，包括所使用之特定化合物的活性、年齡、體重，一般的健康狀況、性別、飲食、投予時間、投予途徑、排泄率、藥物組合，欲治療之確切

病症及欲治療之適應症或病況的嚴重性。投予途徑亦可取決於病況及其嚴重性而不同。

【0087】在特定的事例中，可適當地投予本文所述之化合物(或其藥學上可接受之鹽、酯或前藥)中之至少一者與另一治療劑之組合。僅以實例方式說明，若患者在接受本文化合物中之一者時所經歷的副作用之一為高血壓，則可適當地投予抗高血壓藥與初始治療劑之組合。僅以實例方式說明，或者本文所述化合物中之一者的治療有效性可藉由投予佐劑而提高(亦即佐劑本身可能僅具有最小的治療效益，但與另一治療劑組合以提高對患者的整體治療效益)。僅以實例方式說明，或者以患者所經歷的效益可藉由投予本文所述化合物中之一者與亦具有治療效應之另一治療劑(其亦包括治療規範)而增加。僅以實例方式說明，在涉及投予本文所述化合物中之一者的尿道感染之治療中，亦可藉由提供患者另一用於尿道感染之治療劑而取得增加之治療效益。在任何例子中，無關於欲治療之疾病、病症或病況，以患者所經歷的總體效益可單純為兩種治療劑的累加或患者可經歷協同效益。

【0088】在任何例子中，多種治療劑(其中至少一者為本文所揭示之化合物)可以任何順序或甚至同時投予。若同時投予，則多種治療劑可以單一的一體形式或多種形式提供(僅以實例方式說明，以單一藥丸或兩種個別的藥丸)。治療劑中之一者可以多種劑量給予，或同時可以多種劑量給予。若不同時投予，則在多種劑量之間的時間可在從幾分鐘至四週為範圍的任何持續時間。

【0089】因此，在另一態樣中，特定的具體實例提供用於治療有此種治療需要之人類或動物個體的經 FimH 調介之病症的方法，其包含對該個體投予有效減輕或預防個體之該病症的本文所揭示之化合物的量與至少一種本技術中已知用於治療該病症之額外藥劑的組合。在相關的方面中，特定的具體實例提供包

含至少一種本文所揭示之化合物與一或多種用於治療經 FimH 調介之病症的額外藥劑之組合的治療組成物。

【0090】 欲以本文揭示之化合物、組成物及方法治療之特定疾病包括細菌感染、克隆氏病和腸躁症候群(IBS)。在特定的具體實例中，細菌感染為尿道感染。

【0091】 除了用於人類治療以外，本文所揭示之特定化合物及調配物亦可用於伴生動物、野生動物及農場動物(包括哺乳動物及類似者)之獸疾治療。更佳的動物包括馬、狗和貓。

【圖式簡單說明】 無

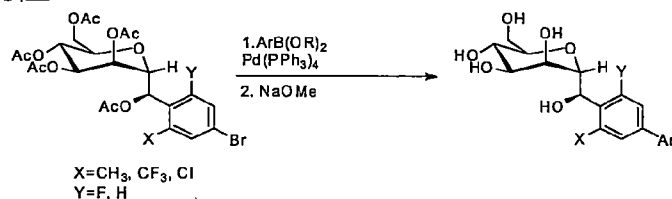
【實施方式】

【0092】 實施例之通用合成流程

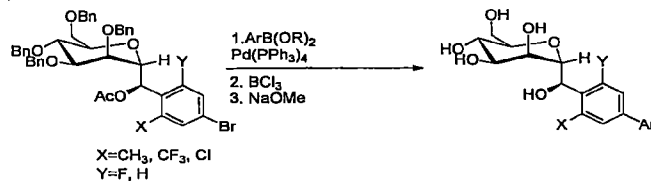
【0093】 本發明化合物可依照 WO2017/156508 中所述之合成方法或其明顯的變型。下列的說明亦提供可用於製造本發明化合物之反應方法，然而不以任何方式限制本發明。

【0094】 使用四種通用流程(A 至 D)合成在下列實施例中所述之化合物。所有的合成係利用在經芳基溴(或硼酸酯)取代之甘露糖苷與芳基硼酸酯(或芳基鹵化物)之間的鈴木(Suzuki)偶合。甘露糖苷受到乙醯基或苯甲基的保護。乙醯基係以 NaOMe 移除，苯甲基係以 BCl_3 移除或以 Pd/C 氫解。

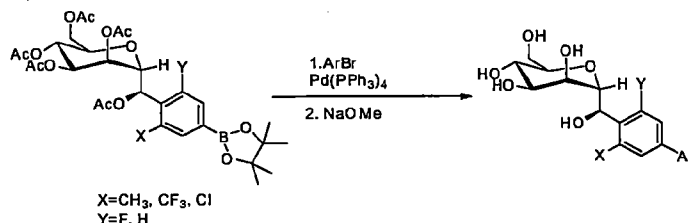
【0095】 流程 A：



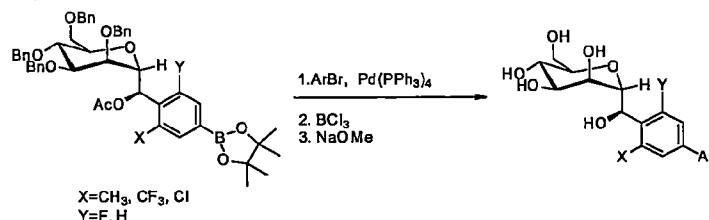
【0096】 流程B：



【0097】 流程C：



【0098】 流程D：

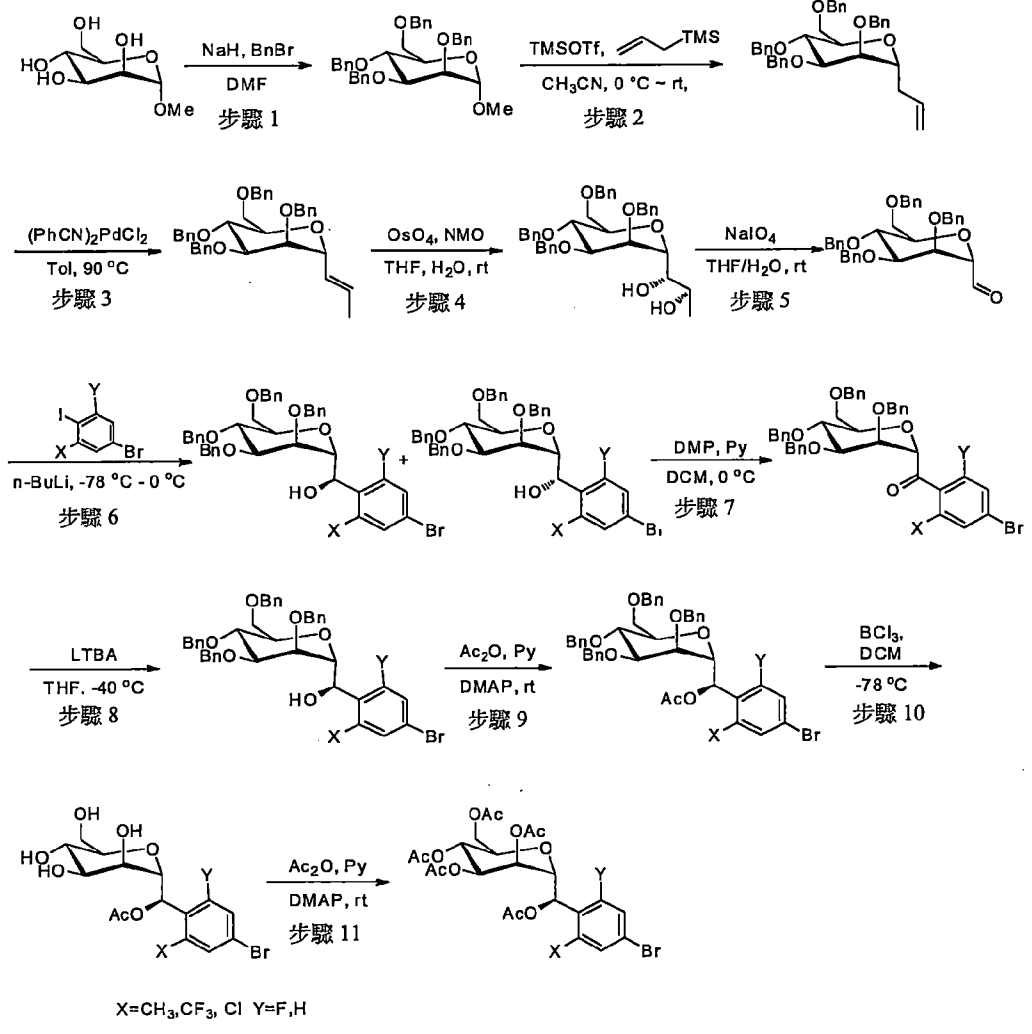


【0099】 鈴木偶合反應之通用程序：將芳基硼酸(或硼酸酯)或芳基鹵化物(~1.1當量)、碳酸鉀(~3當量)及肆(三苯膦)鉀(~0.05當量)在室溫下添加至二噁烷/水(V/V = 5/1)中的甘露糖苷(1.0當量)之溶液中。將所得混合物脫氣三次。接著將燒瓶放入預加熱至80°C之油浴中且容許經指定的時間(典型為30 min至2 h)攪拌。接著將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發溶劑。接著將粗製殘餘物以矽膠層析術純化。接著將產物以方案A或B去保護。

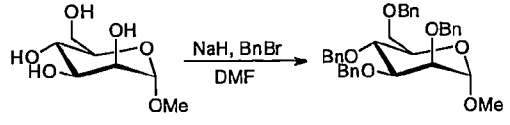
【0100】 去保護方案A：除非另有其他具體的指定，乙酸酯保護基係藉由將來自鈴木反應的部分純化之甘露糖苷溶解在MeOH中且冷卻至0°C而移除。逐滴添加在MeOH中的[1M]甲醇鈉，直到達到9至10之pH為止。在5分鐘後，移除冰浴且將反應混合物經指定的時間攪拌。在完成時，將反應以水或1N HCl淬滅且在減壓下濃縮。將粗製產物以不同條件的製備性HPLC純化。

【0101】 去保護方案B：除非另有其他具體的指定，苯甲醚係藉由將BCl₃ (8.0當量，1M於DCM中)在-78℃下添加至DCM (10 mL)中來自鈴木反應的部分純化之甘露糖苷的溶液中。將溶液在-78℃下經指定的時間攪拌。在完成後，將反應在-78℃下以MeOH (1 mL)淬滅。接著將反應溫熱至室溫且在減壓下濃縮，以供給去苯甲基化化合物。接著將乙醯基以方案A所述之方法移除。

【0102】 C-甘露糖苷建構區(building block)合成：



【0103】 用於製備實施例化合物之中間物係使用上述通常步驟製備，其於下文更具體地說明。

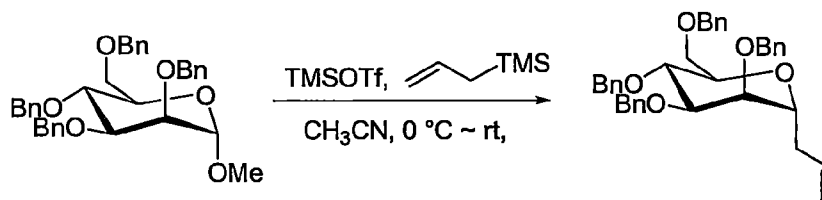


【0104】 甲基2,3,4,6-四-O-苯甲基- α -D-吡喃甘露糖苷(mannopyranoside)

【0105】 將NaH (37.1 g, 0.93 mol, 60%於礦油中)分批添加至以冰水浴冷卻之無水DMF (1000 mL)中於市場可取得的甲基 α -D-吡喃甘露糖苷(30.0 g, 0.15 mol)之攪拌溶液中。在添加後，將反應混合物在此溫度下攪拌，直到氣體的放出平息為止(典型為30分鐘之內)，且接著將其經2 h溫熱至室溫。將苯甲基溴(158.7 g, 0.92 mol)添加至反應混合物中。在添加後，將反應混合物在此溫度下攪拌48小時，在此時以TLC分析顯示反應完成。將反應混合物小心地倒入冰水(2500 mL)中，同時攪拌，且將所得混合物以DCM (2500 mL x 3)萃取。將合併的有機層以食鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥且在旋轉蒸發器上蒸發，以供給油性殘餘物，將其以石油醚中的EtOAc (0~20%)溶析之矽膠層析術純化，得到呈無色油的純化合物(71.0 g, 83%之產率)。

【0106】 式： $C_{35}H_{38}O_6$ ，精確質量：554.27，分子量：554.67。

【0107】 分析數據：以 $(C_{35}H_{38}O_6Na^+)$ 之ESI-MS $[M+Na]^+$ 計算值 577.27，實測值 577.0。



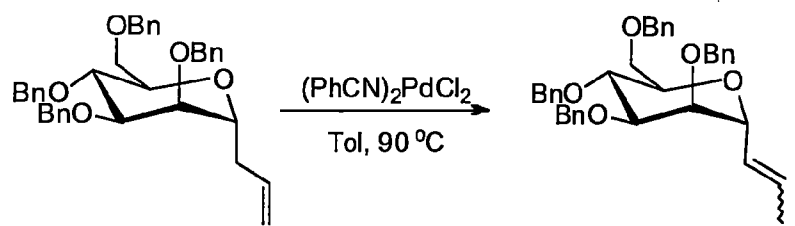
【0108】 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-烯丙基-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃

【0109】 將烯丙基三甲基矽烷(33.0 g, 0.29 mol)及三氟甲烷磺酸三甲基矽酯(16.0 g, 0.07 mol)逐滴添加至以冰水浴冷卻之無水 ACN (300 mL)中的甲基2,3,4,6-四-O-苯甲基- α -D-吡喃甘露糖苷(78.0 g, 0.14 mol)之攪拌溶液中。在添加後，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在完成後，將反應混合物小心地倒入冰水(200 mL)中，同時攪拌，且將所得混合物以 EtOAc (300 mL x 3)萃取。將合併的有機層以食鹽水(200 mL)清洗，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將過濾物在旋轉蒸

發器上蒸發，以供給油性殘餘物，將其以石油醚中的 EtOAc (1~6%)溶析之矽膠層析術純化，得到呈黃色油的純所欲產物(68.0 g，86%之產率)。

【0110】 式： $C_{37}H_{40}O_5$ ，精確質量：564.29，分子量：564.71。

【0111】 分析數據：以 $(C_{37}H_{40}O_5Na^+)$ 之 ESI-MS $[M+Na]^+$ 計算值 587.29，實測值 587.30。

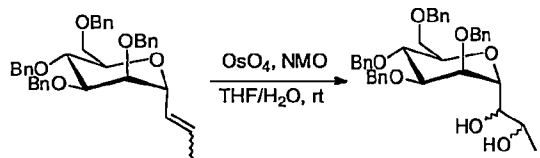


【0112】 (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-2-((苯甲氧基)甲基)-6-(丙-1-烯-1-基)四氫-2H-吡喃

【0113】 將 $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (7.0 g，0.018 mmol)在氮氛圍下添加至溶解在無水甲苯(350 mL)中的(2R,3R,4R,5R,6R)-2-烯丙基-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃 (68.0 g，0.12 mol)之溶液中。將所得混合物在 90°C下於 N_2 氛圍下加熱隔夜。在完成後，將反應冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物以石油醚中的 EtOAc 梯度溶析之矽膠層析術純化，得到呈黃色油的所欲產物(48.0 g，71%之產率，順式與反式異構物之混合物)。

【0114】 式： $C_{37}H_{40}O_5$ ，精確質量：564.29，分子量：564.71。

【0115】 分析數據：以 $(C_{37}H_{40}O_5Na^+)$ 之 MS (ESI+) $[M+Na]^+$ 計算值587.29，實測值587.30。

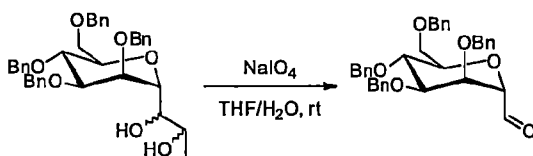


【0116】 1-((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-(苯甲氧基甲基)-四氫-2H-吡喃-2-基)丙-1,2-二醇

【0117】 將 OsO_4 (5 g, 在70 mL t-BuOH中)在室溫下添加至THF/水之混合系統(100 mL/100 mL)中的(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-2-((苯甲氧基)甲基)-6-(丙-1-烯-1-基)四氫-2H-吡喃(48 g, 0.085 mol)及4-甲基嗎啉N-氧化物(39.8 g, 0.34 mol)之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物倒入飽和水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液(300 mL)中且以EtOAc (300 mL x 3)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。將過濾物在真空下濃縮，得到殘餘物，將其以DCM中的EtOAc (10~20%)溶析之矽膠層析術純化，得到呈白色固體的所欲產物(34.0 g, 67%之產率，異構物之混合物)。

【0118】 式： $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_7$ ，精確質量：598.29，分子量：598.73。

【0119】 分析數據： $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.42-7.12 (m, 20H), 4.66-4.36 (m, 7H), 4.08-3.93 (m, 3H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 3H)。以 $(\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}^+)$ 之MS (ESI+)計算值 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 621.29，實測值 621.30。



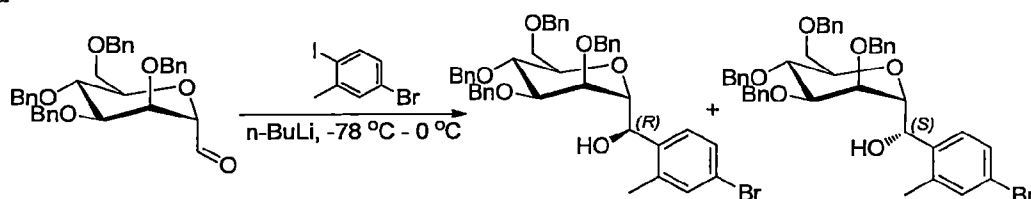
【0120】 (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-甲醛

【0121】 將 NaIO_4 (13.0 g, 60.75 mmol)添加至 THF/水(120 mL/120 mL)中的 1-((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-苯甲氧基甲基)-四氫-2H-吡喃-2-基)丙-1,2-二醇(13.0 g, 21.7 mmol)之溶液中，且將反應混合物在 N_2 下於室溫下攪拌 3 h。在完成時，將反應以冰水(100 mL)淬滅且以 DCM (250 mL x 3)萃取。將合

併的有機層以食鹽水(100 mL)清洗，經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。將過濾物在減壓下濃縮，得到所欲產物(12.9 g，粗製物)，其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0122】 式： $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$ ，精確質量：552.25，分子量：552.66。

【0123】 分析數據：以 $(\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{NaO}_6 \text{Na}^+)$ 之ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 計算值575.24，實測值575.20。



【0124】 (R/S)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇

【0125】 標準程序：將無水 Et_2O (10 mL)中的4-溴-1-碘-2-甲基苯(22.6 g，76.1 mmol)在 -78°C 下於 N_2 下添加至燒瓶中的150 mL Et_2O 中。接著在 -78°C 下逐滴添加在己烷中的 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M，26 mL，65 mmol)且再攪拌1小時。接著經由導管經5分鐘期間添加溶解在 Et_2O (90 mL)中的新鮮製備之粗製物((2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-甲醛(12.0 g，21.7 mmol)。將混合物在 -78°C 下攪拌30 min且接著經1.5 h期間緩慢地溫熱至 0°C 。將反應混合物以飽和水性 NH_4Cl 淬滅且以 EtOAc (250 mL x 3)萃取。將合併的有機相以食鹽水(100 mL)清洗，經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。將過濾物在減壓下濃縮且將殘餘物以矽膠層析術($\text{DCM}/\text{EtOAc}/\text{石油醚}$)純化，得到呈淺黃色油的(R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇(以兩個步驟得到4.0 g，25%之產率)及呈淺黃色油的(S)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇(以兩個步驟得到8.0 g，51%之產率)。

【0126】 (R)異構物：

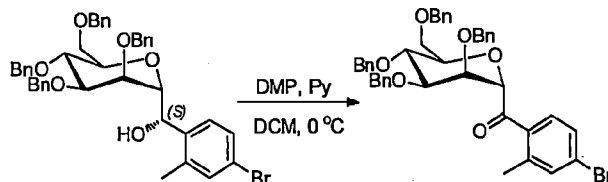
【0127】 式： $C_{42}H_{43}BrO_6$ ，精確質量：722.22，分子量：723.69。

【0128】 $1R$ 之分析數據： 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.28 (m, 21H), 7.18-7.13 (m, 2H), 5.08 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.10 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.89 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.49 (br. s., 1H), 2.29 (s, 3H)。以 $(C_{42}H_{43}BrO_6Na)$ 之ESI-MS $[M+Na]^+$ 計算值，實測值：745.5 (100%)，747.5 (97.3%)。

【0129】 (S)異構物：

【0130】 式： $C_{42}H_{43}BrO_6$ ，精確質量：722.22，分子量：723.69。

【0131】 $1S$ 之分析數據： 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.16 (m, 23H), 5.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 7H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 3H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.19 (br. s., 1H), 2.18 (s, 3H)。以 $C_{42}H_{43}BrO_6Na^+$ 之ESI-MS $[M+Na]^+$ 計算值 745.21，實測值 745.5 (100%)，747.5 (97.3%)。

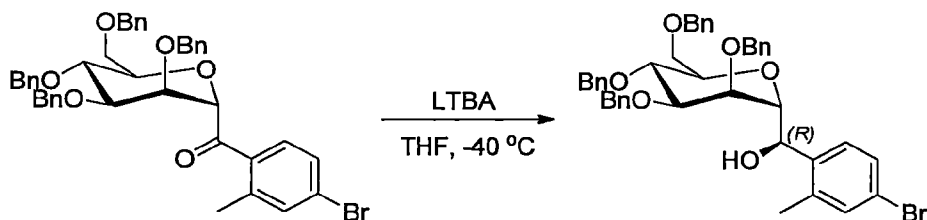


【0132】 (4-溴-2-甲基苯基)((2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲酮

【0133】 將無水吡啶(0.79 g, 0.01 mol)在 N_2 下於 $0^\circ C$ 下添加至無水 DCM (200 mL)中的(S)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇(2.9 g, 0.004 mol)之攪拌溶液中。分批添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(3.4 g, 0.008 mol)且將反應混合物保持在 $0^\circ C$ 下 1 小時，且接著容許其另外再經 1.5 小時溫熱至 $15^\circ C$ 。將反應燒瓶在冰浴中冷卻，且添加 10%之 $Na_2S_2O_3$ 溶液(30 mL)與飽和水性 $NaHCO_3$ (30 mL)的 1:1

混合物，且將反應在室溫下攪拌 5 min。接著將層分離且將水層以 DCM (20 mL x 3) 萃取。將有機部分合併且以 NaHCO₃ 溶液清洗，接著分離，經 Na₂SO₄ 乾燥且在真空中不以加熱濃縮，且以石油醚中的 EtOAc (12%) 溶析之矽膠層析術純化，得到呈黃色油 (2.03 g, 70%, 粗製物) 的酮 (2.03 g, 70%)。

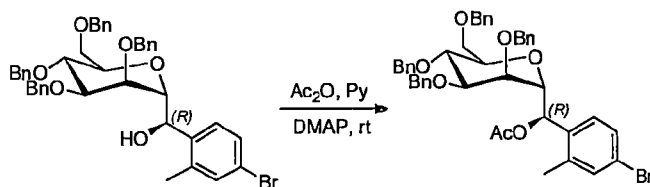
【0134】 式：C₄₂H₄₁BrO₆，精確質量：720.21，分子量：721.68。



【0135】 (R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇

【0136】 將 LTBA (8.2 mL, 8.2 mmol, 1M 溶液於 THF 中) 在 N₂ 下於 -40°C 下添加至無水 THF (200 mL) 中的 (4-溴-2-甲基苯基)((2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲酮 (2.03 g, 2.8 mmol) 之攪拌溶液中。將混合物溫熱至 0°C 且再攪拌 1 h。當 TLC 分析顯示反應完成時，將反應混合物以 EtOAc (400 mL) 稀釋。添加酒石酸鉀鈉飽和水性溶液 (200 mL) 且將混合物在室溫下劇烈攪拌 1 h。將有機層分離且將水層以 EtOAc (2x100mL) 萃取，將合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且將過濾物在真空下濃縮。將殘餘物以矽膠層析術 (DCM/EtOAc/石油醚) 純化，得到呈黃色油的所欲異構物 1R (1.62 g, 80% 之產率)。

【0137】 分析數據 — 如上文所記述。

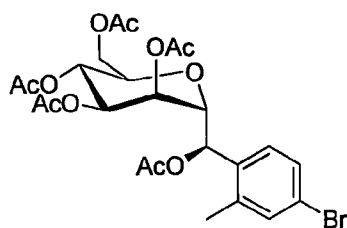


【0138】 (R)-(4-溴-2-甲 基 苯 基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯 甲 氧 基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯

【0139】 將二甲基胺基吡啶(21 mg, 0.17 mmol)及(R)-(4-溴-2-甲 基 苯 基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇(2.45 g, 3.4 mmol)在 N₂ 下溶解在無水吡啶(10 mL)中。在 5 min 內逐滴添加乙酸酐(518 mg, 5.08 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，將反應混合物冷卻至 0°C 且以 MeOH (2 mL)淬滅，且在真空中蒸發溶劑。將殘餘物再溶解在 DCM (30 mL)中且以水(30 mL)、1 N aq. HCl (30 mL x 2)及水(30 mL)依序清洗，接著經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。將過濾物在減壓下濃縮且將殘餘物以石油醚中的 EtOAc (0~20%)溶析之矽膠層析術純化，得到呈黃色油的所欲產物 3 (2.5 g, 96%之產率)。

【0140】 式：C₄₄H₄₅BrO₇，精確質量：764.23，分子量：765.73。

【0141】 分析數據：¹H-NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.32-7.24 (m, 14H), 7.23-7.14 (m, 8H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.61-4.30 (m, 7H), 4.25 (dd, J = 6.9 Hz, 3.7 Hz, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 3.78-3.52 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。以(C₄₄H₄₅BrO₇Na⁺)之 ESI-MS [M+Na]⁺ 計算值 787.22，實測值 787 & 789。



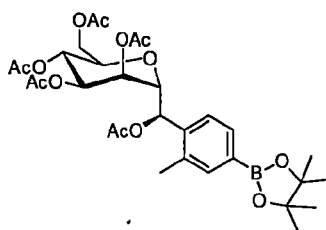
【0142】 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((R)-乙 醯 氧 基(4-溴-2-甲 基 苯 基)甲 基)-6-(乙 醯 氧 基 甲 基)四 氫-2H-吡 喃-3,4,5-三 乙 酸 三 酯

【0143】 將(R)-(4-溴-2-甲 基 苯 基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯 甲 氧 基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(340 mg, 0.44 mmol)在 N₂ 下溶解在無水 DCM (15 mL)中且將反應混合物冷卻至-78°C。逐滴添加三氯化硼

(3.56 mL, 1M 於 DCM 中, 3.56 mmol)且將反應混合物攪拌 30 分鐘。在完成時, 將反應以添加的 MeOH (2 mL)淬滅。將反應混合物在真空中濃縮且將殘餘物以矽膠層析術(MeOH/DCM)純化, 以供給去苯甲基化中間物。將此中間物(~150 mg)在 N₂ 下再溶解在無水吡啶(3 mL)中且將反應冷卻至 0°C。添加二甲基氨基吡啶(2.5 mg, 0.02 mmol), 隨後添加乙酸酐(230 mg, 2.3 mmol)且將反應混合物在 0°C 下攪拌 5 min, 且接著到達室溫。在 1 h 後, 將反應再冷卻至 0°C 且以 MeOH (2 mL)淬滅。在真空中移除溶劑且接著將殘餘物再溶解在 DCM (25 mL)中, 且以水 (10 mL)、1 N aq. HCl (10 mL x 2)及水(10 mL)依序清洗。將有機層分離, 經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。將過濾物在真空中濃縮且將殘餘物以石油醚中的 EtOAc 溶析之矽膠層析術純化, 得到呈白色固體的所欲產物(以兩個步驟供給 200 mg, 79%)。

【0144】 式: C₂₄H₂₉BrNaO₁₁, 精確質量: 572.09, 分子量: 573.38。

【0145】 分析數據: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36-7.32 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 3.6 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。以 (C₂₄H₂₉BrNaO₁₁Na⁺)之 ESI-MS [M+Na]⁺計算值 595.08, 實測值 595.2 (100%), 597.3 (97.3%)。



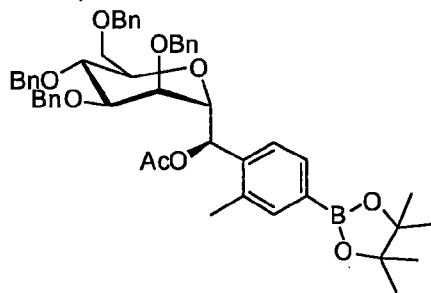
【0146】 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((R)-乙 醯 氧 基(2-甲 基-4-(4,4,5,5-四 甲 基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲基)-6-(乙 醯 氧 基 甲 基)四 氫-2H-吡 喃-3,4,5-三 乙 酸 三 酯

【0147】在氮氛圍下，將二噁烷(10 mL)中的(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-溴-2-甲基苯甲醯基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三乙酸三酯(500 mg, 0.87 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(243.5 mg, 0.96 mmol)、乙酸鉀(256.1 mg, 2.61 mmol)與(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)二氯鈀(II)二氯甲烷複合物(Pd(dppf)Cl₂.DCM) (71 mg, 0.09 mmol)之混合物在 90°C 下以攪拌加熱 3 小時。在完成時，將反應冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物以石油醚中的 EtOAc (0~25%)溶析之矽膠層析術純化，得到呈淺黃色油(純度 90%)的所欲產物(480 mg, 89%之產率)。

【0148】式： $C_{30}H_{41}BO_{13}$ ，精確質量：620.26，分子量：620.46。

【0149】分析數據：¹H-NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.66-7.56 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 26.3 Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 2.42 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 9H), 1.94 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.32-1.19 (m, 12H)。

【0150】以($C_{30}H_{41}BO_{13}H$)之 ESI-MS $[M+H]^+$ 計算值 621.26, 實測值 621.0。



【0151】(R)-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-(苯甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯

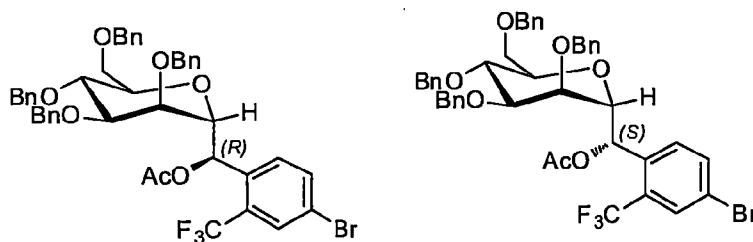
【0152】在氮氛圍下，將二噁烷(10 mL)中的(R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(1.2 g, 1.57 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(438 mg, 1.72 mmol)、乙酸鉀(462

mg, 4.71 mmol)與(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)二氯鈣(II)二氯甲烷複合物(Pd(dppf)Cl₂.DCM) (131 mg, 0.16 mmol)之混合物在 90°C 下攪拌 16 h。在完成時，將反應冷卻至室溫，接著在減壓下濃縮。將殘餘物以石油醚中的 EtOAc (0~20%) 溶析之矽膠層析術純化，得到呈黃色油的所欲硼酸酯(920 mg, 72%之產率)。

【0153】 式：C₅₀H₅₇BO₉，精確質量：812.14，分子量：812.79。

【0154】 分析數據：¹H-NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.66-7.56 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.22-7.19(m, 1H), 6.21 (dd, J = 26.3 Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 2.42 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 9H), 1.94 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.32-1.19 (m, 12H)。

【0155】 以(C₅₀H₅₇BO₉NH₄⁺)之 ESI-MS [M+NH₄]⁺計算值 830.41，實測值 830.5。



【0156】 (R)-(4-溴-2-三氟甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯 & (S)-(4-溴-2-三氟甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯

【0157】 依照早先以(R)-(4-溴-2-三氟甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇所述之程序，將 4-溴-1-碘-2-(三氟甲基)苯(6.24 g, 18 mmol)以 n-BuLi 處理且與(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-甲醛(3.3 g, 6.0 mmol)反應。將其以

combiflash 層析術純化(相 A:石油醚;相 B:DCM/EtOAc/石油醚(20/1/2), 流速: 80 mL/min; 梯度 30%之 B 至 70%之 B 經 60 min。在 30 min 溶析出(R)-醇及在 50 min 溶析出(S)-醇), 以供給成為淺黃色油的(R)-醇(認定以兩個步驟供給 1.2 g, 26%)及成為淺黃色油的(S)-醇(認定以兩個步驟得到 1.2 g, 26%)。依照先前以(R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯所述之乙醯基化程序, 保護(S)-醇(1.1 g)以得到(S)-乙酸酯(1.1 g, 95%)及保護(R)-醇(1.1 g)以供給(R)-乙酸酯(1.2 g, 99%)。

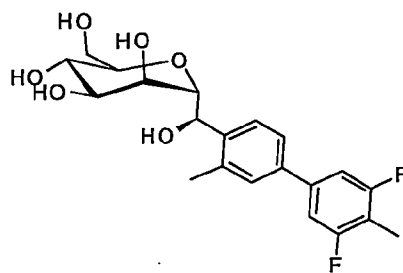
【0158】 式: $C_{44}H_{42}BrF_3O_7$, 精確質量: 818.21, 分子量: 819.7。

【0159】 (R)-異構物之分析數據: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.33-7.17 (m, 20H), 6.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 4H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 3H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)。以($C_{44}H_{42}BrF_3O_7Na^+$)之 ESI-MS $[M+Na]^+$ 計算值 841.20, 實測值 841.40, 843.40。

【0160】 (S)-異構物之分析數據: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.36-7.20 (m, 20H), 6.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.60-4.56 (m, 4H), 4.52 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 3H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 1.96 (s, 3H)。以($C_{44}H_{42}BrF_3O_7Na^+$)之 ESI-MS $[M+Na]^+$ 計算值 $[M+Na]^+$ 841.20, 實測值 841.0。

【0161】 實施例 1

【0162】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二 氟-3,4'-二 甲基-[1,1'-聯 苯]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇



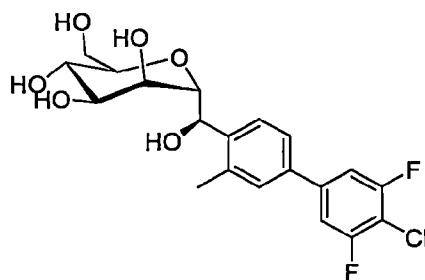
【0163】 依照流程 D，將(R)-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(200 mg，0.25 mmol)與 5-溴-1,3-二氟-2-甲基苯(56 mg，0.27 mmol)經由標準的鈴木偶合程序反應(在 80°C 下 1 h)，隨後進行去保護方案 B (BCl₃，1M 於 DCM 中，在 -78°C 下 60 min)及隨後進行去保護方案 A (在室溫下 1h)，且接著以下列條件的 Prep-HPLC 純化：XBridge Prep C18 OBD 管柱 19×150 mm 5 um；移動相 A：水(10 mmol/L 之 NH₄HCO₃)，移動相 B：ACN；流速：20 mL/min；梯度：在 7 min 內以 27%之 B 至 50%之 B；254 nm；Rt：6.23 min，得到呈白色固體的標題化合物(以三個步驟得到 30 mg，30%之產率)。

【0164】 式：C₂₁H₂₄F₂O₆，精確質量：410.15，分子量：410.41。

【0165】 分析數據：¹H NMR (300 MHz，甲醇-d₄) δ 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 6.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.80-3.62 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。以(C₂₁H₂₄F₂O₆NH₄⁺)之 ESI-MS [M+NH₄]⁺計算值 428.19，實測值 428.20。

【0166】 實施例 2

【0167】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-氯-3',5'-二 氟-3-甲 基-[1,1'-聯 苯]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇



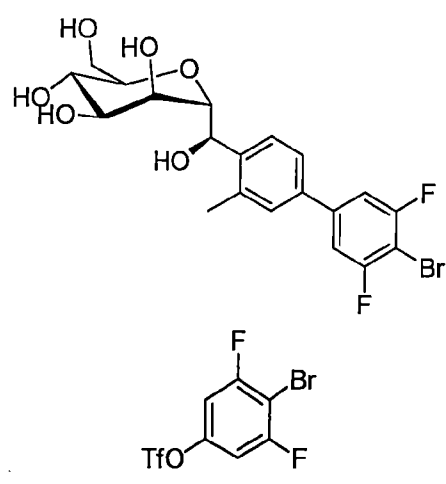
【0168】 依照流程 D，將乙酸(R)-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲酯(200 mg，0.25 mmol)與 5-溴-2-氯-1,3-二氟苯(67 mg，0.29 mmol)經由標準的鈴木偶合程序反應(在 80°C 下 40 min)，隨後進行去保護方案 B (BCl₃，1M 於 DCM 中，在 -78°C 下 40 min)及隨後進行去保護方案 A (在 0°C 下 40 min)。將殘餘物以下列條件的 Prep-HPLC 純化：XBridge Prep OBD C18 管柱 30 × 150 mm 5 μm；移動相 A：水(10 mmol/L 之 NH₄HCO₃)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：在 1 min 內以 5% 之 B 至 65% 之 B；254 nm；Rt：6.17 min，得到呈白色固體的標題化合物(以三個步驟得到 41.0 mg，39% 之產率)。

【0169】 式：C₂₀H₂₁ClF₂O₆，精確質量：430.10，分子量：430.83。

【0170】 分析數據：¹H NMR (300 MHz，甲醇-d₄) δ ¹H NMR (300 MHz，甲醇-d₄) δ 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 4H), 5.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 6.7, 2.6 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)。以(C₂₀H₂₁ClF₂O₆Na⁺)之 ESI-MS [M+Na]⁺計算值 453.09，實測值 453.10。

【0171】 實施例 3

【0172】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-溴-3',5'-二 氟-3-甲 基-[1,1'-聯 苯]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇

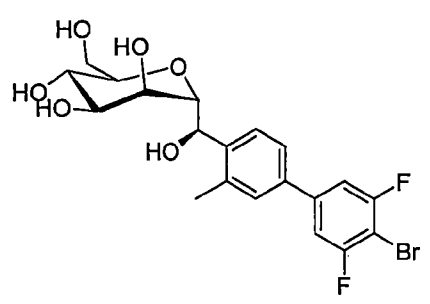


【0173】 三氟甲烷磺酸 4-溴-3,5-二氟苯酯

【0174】 將 NaOtBu (276 mg, 2.9 mmol)及 PhN(SO₂CF₃)₂ (569 mg, 1.6 mmol) 在 25℃下添加至 THF (5 mL)中的 4-溴-3,5-二氟苯酚(300 mg, 1.44 mmol)之溶液中。將所得混合物在 25℃下攪拌 3 h。將反應以水(10 mL)淬滅，以 EtOAc (20 mL x 3)萃取且經 Na₂SO₄乾燥。在減壓下濃縮溶劑且將殘餘物以石油醚中的 EtOAc (0~10%)溶析之矽膠層析術純化，得到呈無色油的三氟甲烷磺酸 4-溴-3,5-二氟苯酯(120 mg, 25%之產率)。

【0175】 式：C₇H₂BrF₅O₃S，精確質量：339.88，分子量：341.05。

【0176】 以(C₇H₂BrF₅O₃SH⁺)之 MS (ESI+)[M+H]⁺計算值 340.89，沒有 MS 訊號。



【0177】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-溴-3',5'-二 氟-3-甲 基-[1,1'-聯 苯]-4-基)(羥基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇

【0178】 依照流程D，將乙酸(R)-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫

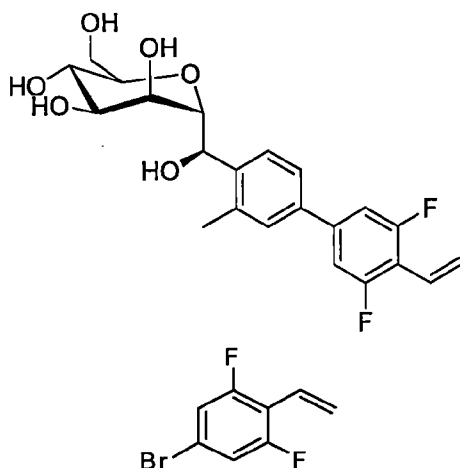
-2H-吡喃-2-基)甲酯(200 mg, 0.25 mmol)與三氟甲烷磺酸4-溴-3,5-二氟苯酯(100 mg, 0.29 mmol)經由標準的鈴木偶合程序反應(在80°C下2 h), 隨後進行去保護方案B (BCl₃, 1M於DCM中, 在-78°C下60 min)及隨後進行去保護方案A(在室溫下1 h)。將殘餘物以下列條件的Prep-HPLC純化: 管柱: XBridge Shield RP 18 OBD 管柱30×150 mm 5 μm; 移動相A: 水(10 mmol/L之NH₄HCO₃), 移動相B: ACN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 在7 min內以5%之B至60%之B; 254 nm; Rt: 6.50 min, 得到呈白色固體的標題化合物(以三個步驟得到24 mg, 20%之產率)。

【0179】 式: C₂₀H₂₁BrF₂O₆, 精確質量: 474.05, 分子量: 475.28。

【0180】 分析數據: ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 5.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 6.7 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.76-3.60 (m, 4H), 2.52 (s, 3H)。以(C₂₀H₂₁BrF₂O₆NH₄⁺)之 ESI-MS [M+NH₄]⁺計算值 492.08, 實測值 492.05。

【0181】 實施例 4

【0182】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二 氟-3-甲 基-4'-乙 烯 基-[1,1'-聯 苯]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇



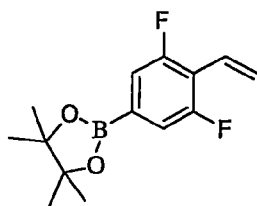
【0183】 5-溴-1,3-二氟-2-乙烯基苯

【0184】 將 NaHMDS (17.8 mL, 1M 於 THF 中)在 0°C 下於 N₂ 下添加至 THF (20 mL)中的溴化甲基三苯基磷鎢鹽(6.92 g, 19.4 mmol)之溶液中。將所得溶液在

0°C下攪拌 30 min。接著將 4-溴-2,6-二氟苯甲醛(3.0 g 13.6 mmol)在 0°C下添加至上述溶液中。將所得溶液在 0°C下攪拌 3 h。將反應以水(20 mL)淬滅，以 EtOAc (20 mL x 3)萃取，接著經 Na₂SO₄乾燥且過濾。將過濾物在減壓下濃縮且將殘餘物以石油醚溶析之矽膠層析術純化，得到呈黃色油的標題產物(1.5 g，50%)。

【0185】 式： $C_8H_5BrF_2$ ，精確質量：217.95，分子量：219.03。

【0186】 以 $(C_8H_5BrF_2H^+)$ 之 MS (ESI+)[M+H]⁺計算值 220.04，沒有質量訊號。

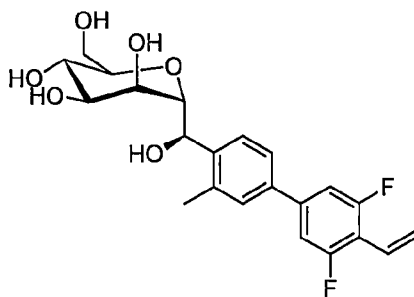


【0187】 2-(3,5-二氟-4-乙烯基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

【0188】 將二噁烷(5 mL)中的 5-溴-1,3-二氟-2-乙烯基苯(500 mg，2.3 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(640 mg，2.5 mmol)、(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)二氯鈹(II)二氯甲烷複合物(187 mg，0.23 mmol)與 KOAc (674 mg，6.9 mmol)之混合物在 80°C下於 N₂ 氛圍下攪拌 12 h。在完成後，將反應冷卻至 25°C。將反應混合物以水(5 mL)稀釋且接著以 EtOAc (10 mL x 3)萃取，經 Na₂SO₄乾燥且過濾。將過濾物在減壓下濃縮且將殘餘物以石油醚溶析之矽膠層析術純化，得到呈黃色油的標題產物(270 mg，44%)。

【0189】 式： $C_{14}H_{17}BF_2O_2$ ，精確質量：266.13，分子量：266.09。

【0190】 以 $(C_{14}H_{17}BF_2O_2H^+)$ 之 MS (ESI+)[M+H]⁺計算值 267.14，沒有質量訊號。



【0191】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二 氟-3-甲 基-4'-乙 烯 基-[1,1'-聯 苯]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇

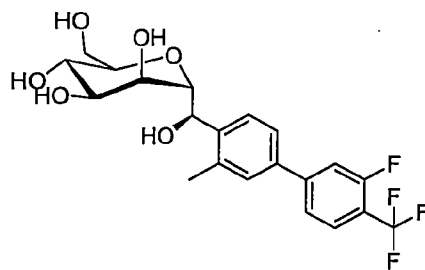
【0192】 依照流程 B，將(R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(200 mg，0.26 mmol)與 2-(3,5-二氟-4-乙烯基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(80 mg，0.3 mmol)經由標準的鈴木偶合程序反應(在 80°C 下 40 min)，隨後進行去保護方案 B (BCl₃，1 M 於 DCM 中，在 -78°C 下 40 min)及隨後進行去保護方案 A (在 23°C 下 40 min)。將殘餘物以下列條件的 Prep-HPLC 純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱 30*150 mm, 5 um；移動相 A：水(0.1%之甲酸)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：在 10 min 內以 5%之 B 至 50%之 B；254 nm；Rt：9.77 min，以提供成為白色固體的標題化合物(以三個步驟得到 30 mg，27%之產率)

【0193】 式：C₂₂H₂₄F₂O₆，精確質量：422.15，分子量：422.42。

【0194】 分析數據：¹H NMR (300 MHz，甲醇-d₄) δ 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.82-6.72 (m, 1H), 6.04 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 2.6 Hz, 9.4 Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)。以 (C₂₂H₂₄F₂O₆NH₄⁺)之 ESI-MS [M+NH₄]⁺計算值 440.16，實測值 440.20。

【0195】 實施例 5

【0196】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-氟-3-甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇



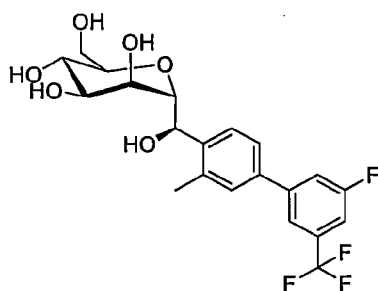
【0197】 依照流程B，將(R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(220 mg，0.29 mmol)與市場可取得的(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(72 mg，0.35 mmol)經由標準的鈴木偶合程序反應(在80℃下45 min)，隨後進行去保護方案B (BCl₃，1M於DCM中，在-78℃下45 min)及去保護方案A (在0℃下1 h)。將殘餘物以下列條件的Prep-HPLC純化：XBridge Prep OBD C18管柱19×150 mm 5 um；移動相A：水(10 mmol/L之NH₄HCO₃)，移動相B：ACN；流速：20 mL/min；梯度：在7 min內以25%之B至55%之B；254/220 nm；Rt：6.17 min，得到呈白色固體的所欲產物(49.0 mg，38%以三個步驟供給)。

【0198】 式：C₂₁H₂₂F₄O₆，精確質量：446.14，分子量：446.39。

【0199】 分析數據：¹H NMR (300 MHz，甲醇-d₄) δ 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 5H), 5.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 6.7 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 4H), 2.53 (s, 3H)。以(C₂₁H₂₂F₄O₆Na⁺)之ESI-MS [M+Na]⁺計算值 469.13，實測值 469.25。

【0200】 實施例 6

【0201】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-氟-3-甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇



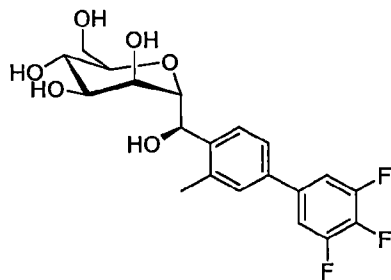
【0202】 依照流程 B，將(R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(200 mg，0.26 mmol)與市場可取得的(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)硼酸(108 mg，0.52 mmol)經由標準的鈴木偶合程序反應(在 80°C 下 1.0 h)，隨後進行去保護方案 B (BCl₃，1M 於 DCM 中，在 -78°C 下 1 h)及隨後進行去保護方案 A (在 25°C 下 1 h)。將殘餘物以 Prep-HPLC 純化，得到呈白色固體的所欲產物(以三個步驟得到 40.0 mg，34%)。

【0203】 式：C₂₁H₂₂F₄O₆，精確質量：446.14，分子量：446.39。

【0204】 分析數據：¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 7.75 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 6.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 8.0 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 2.53 (s, 3H)。以 (C₂₁H₂₂F₄O₆NH₄⁺)之 ESI-MS [M+NH₄]⁺計算值 464.17，實測值 464.05。

【0205】 實施例 7

【0206】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羥基(3',4',5'-三氟-3-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇



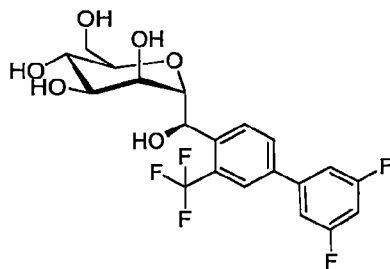
【0207】 依照流程B，將(R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(200 mg，0.26 mmol)與市場可取得的(3,4,5-三氟苯基)硼酸(91 mg，0.52 mmol)經由標準的鈴木偶合程序反應(在80°C下1 h)，隨後進行去保護方案B (BCl₃，1M於DCM中，在-78°C下1 h)及接著進行去保護方案A (在25°C下1 h)。將殘餘物以Prep-HPLC純化，得到呈白色固體的所欲產物(以三個步驟得到25.0 mg，23%)。

【0208】 式：C₂₀H₂₁F₃O₆，精確質量：414.13，分子量：414.37。

【0209】 分析數據：¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 5.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 6.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)。以(C₂₀H₂₄F₃O₆NH₄⁺)之 ESI-MS [M+NH₄]⁺計算值 432.16，實測值 432.15。

【0210】 實施例 8

【0211】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-基)(經基)甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇



【0212】 依照流程B，將(R)-(4-溴-2-三氟甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(200 mg，0.24 mmol)與市場可取得的(3,5-二氟苯基)硼酸(50 mg，0.32 mmol)經由標準的鈴木偶合程序反應(在80°C下1 h)，隨後進行去保護方案B (BCl₃，1M於DCM中，在-78°C下30 min)及接著進行去保護方案A (在25°C下1 h)。將殘餘物以Prep-HPLC

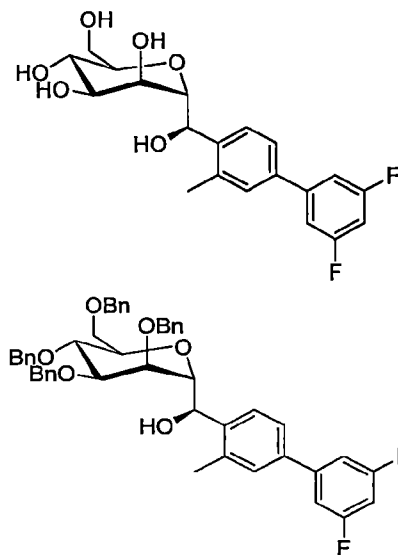
純化(以下列條件：管柱：Xbridge Shield RPC18 OBD 管柱，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水(10 mmol/L 之 NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：20 mL/min；梯度：在 7 min 內以 25% 之 B 至 50% 之 B；254 nm；Rt：5.98 min)，得到呈白色固體的所欲產物(以三個步驟得到 60 mg，56%)。

【0213】 式： $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_6$ ，精確質量：450.11，分子量：450.36。

【0214】 分析數據： ^1H NMR (400 MHz，甲醇- d_4) δ 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 5.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 6.8$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 8.8$ Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 3H)。以 $(\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_6\text{NH}_4^+)$ 之 ESI-MS $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 計算值 468.14，實測值 468.20。

【0215】 實施例 9

【0216】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)(羥基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇



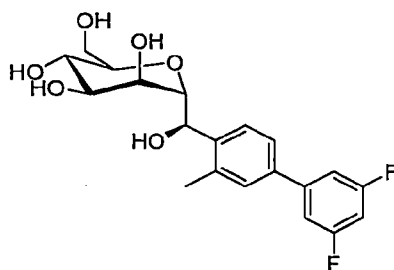
【0217】 (R)-(3',5'-二氟-3-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇

【0218】 將(R)-(4-溴-2-甲 基 苯 基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯 甲 氧 基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇(230 g, 317 mmol, 1 當量)、二噁 烷:H₂O (4:1)(2.3 L)、(3,5-二氟苯基)硼酸(55.2 g, 349 mmol, 1.1 當量)、Cs₂CO₃ (310.6 g, 953 mmol, 3.0 當量)及 Pd(PPh₃)₄ (18.4 g, 15.9 mmol, 0.05 equiv)放入 以氮惰性氛圍吹洗及維持的 10-L 3 頸圓底燒瓶中。將所得溶液在 80°C 之油浴中 攪拌 1 hr。濾出固體。將過濾物以 3x4 L 乙酸乙酯萃取。將所得混合物以 2x4 L 飽和 NaCl 清洗。將混合物經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物以石油醚中的 EtOAc (3%)溶析之矽膠層析術純化, 得到呈淺黃色油的 197 g (82%)所欲產物。

【0219】 式: C₄₈H₄₆F₂O₆, 精確質量: 756.33, 分子量: 756.87。

【0220】 分析數據: ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (dddd, J = 20.6, 8.1, 6.4, 3.9 Hz, 21H), 7.16 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 6.81 (tt, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.26 (m, 1H), 5.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 4.42 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 4.37 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.25 – 4.01 (m, 5H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)。

【0221】 以(C₄₈H₄₆F₂O₆Na⁺)之 ESI-MS [M+Na]⁺計算值 779.33, 實測值 779.33。



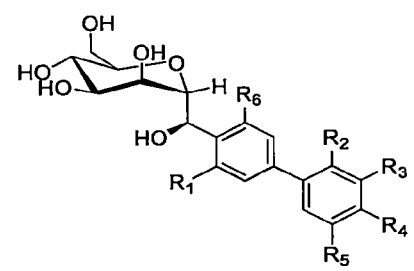
【0222】 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)(經基) 甲基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇

【0223】 在甲醇(20 mL，20 體積)中的(R)-(3',5'-二氟-3-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苯甲氧基)-6-((苯甲氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-基) 甲醇(1.00 g，1.32 mmol)之溶液係藉由將二者一起加熱至接近於回流而製備。將混合物轉移至 Hastelloy 高壓反應器中，冷卻至室溫且添加單一份 JM 型 10T755 (10% w/w Pd)鈀/活性碳(100 mg，10 wt%)。將此懸浮液在 60 psig H₂ 下於 45°C 下經 5.75 h 氫化。將懸浮液通過矽藻土塞過濾，將其以額外的 MeOH 清洗且將過濾物在真空中濃縮，得到呈灰色固體的標題化合物(525 mg，1.32 mmol，~100% 之粗製物產率)。

【0224】 式：C₂₀H₂₂F₂O₆，精確質量：396.14，分子量：396.38。

【0225】 分析數據：¹H NMR (400 MHz，MeOH-d₄) δ 2.39 (s, 3H), 3.55-3.60 (m, 4H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.80 (tt, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。以(C₂₀H₂₂F₂O₆NH₄⁺)之 ESI-MS [M+NH₄]⁺計算值 414.17，實測值 414.15。

【0226】 在表 1 中的下列實施例(化合物)係使用本文所揭示之方法製備，其中該等實施例具有式 I。



【0227】 表1

實施例編號	R ₁	R ₆	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	MS 特徵
10	Me	H	O-iPr	H	H	Cl	以(C ₂₃ H ₂₉ ClO ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 475.91，實測值 475.2977。
11	Me	H	F	H	Me	Cl	以(C ₂₀ H ₂₂ ClFO ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 449.85，實測值 449.2958。

12	Me	H	H	Me	Cl	Me	以(C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 445.89，實測值 445.3463。
13	Me	H	H	Me	OCF ₃	Me	以(C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 481.41，實測值 481.3141。
14	Me	H	H	Me	H	tBu	以(C ₂₅ H ₃₄ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 453.52，實測值 453.4106。
15	Me	H	H	Cl	Cl	H	以(C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 451.07，實測值 451.00。
16	Me	H	H	Cl	H	Cl	以(C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 446.11，實測值 446.10。
17	Me	H	F	H	H	F	以(C ₂₀ H ₂₂ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 414.17，實測值 414.15。
18	Me	H	F	F	H	H	以(C ₂₀ H ₂₂ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 414.17，實測值 414.15。
19	Me	H	OH	H	Cl	Cl	以(C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 467.06，實測值 467.15。
20	Me	H	OMe	H	Cl	Cl	以(C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 481.08，實測值 481.20。
21	Me	H	OcPe	H	Me	H	以(C ₂₆ H ₃₄ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 476.26，實測值 476.20。
22	Me	H	H	F	H	Cl	以(C ₂₀ H ₂₂ ClFO ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 430.14，實測值 430.05。
23	Me	H	H	F	F	H	以(C ₂₀ H ₂₂ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 414.17，實測值 414.15。
24	Me	H	H	OMe	H	F	以(C ₂₁ H ₂₅ FO ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 426.19，實測值 426.15。
25	Me	H	H	CF ₃	F	H	以(C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 464.17，實測值 464.05。
26	Me	H	H	CF ₃	H	Cl	以(C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 480.14，實測值 480.05。
27	Me	H	H	OMe	F	H	以(C ₂₁ H ₂₅ FO ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 426.19，實測值 426.10。
28	Me	H	H	F	OCF ₃	H	以(C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 480.16，實測值 480.05。
29	Cl	H	H	F	H	F	以(C ₁₉ H ₁₉ ClF ₂ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 439.07，實測值 439.30。
30	Me	H	H	CF ₃	Cl	H	以(C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 480.14，實測值 480.05。
31	Me	H	H	OCF ₃	F	H	以(C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 485.12，實測值 485.40。
32	CF ₃	F	H	F	H	F	以(C ₂₀ H ₁₈ F ₆ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 486.13，實測值 486.45。
33	Me	H	H	OMe	H	OMe	以(C ₂₂ H ₂₈ O ₈ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 438.21，實測值 438.10。

34	Me	H	H	OMe	F	F	以(C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 444.18, 實測值 444.20。
35	Me	H	H	F	OMe	F	以(C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 449.14, 實測值 449.15。
36	Me	H	H	OCF ₃	H	F	以(C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 485.12, 實測值 485.15。
37	Me	F	H	F	H	F	以(C ₂₀ H ₂₁ F ₃ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 437.12, 實測值 437.00。
38	Me	H	H	F	cPr	H	以(C ₂₃ H ₂₇ FO ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 441.17, 實測值 441.05。
39	Me	H	H	OMe	F	OMe	以(C ₂₂ H ₂₇ FO ₈ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 456.20, 實測值 456.25。
40	Me	H	F	H	Cl	Me	以(C ₂₁ H ₂₄ ClFO ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 449.85, 實測值 449.4。
41	Me	H	H	Cl	CF ₃	H	以(C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 485.83, 實測值 485.3。
42	Me	H	F	H	CF ₃	H	以(C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 469.38, 實測值 469.4。
43	Me	H	F	H	H	OCF ₃	以(C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 485.38, 實測值 485.4。
44	Me	H	F	H	H	Cl	以(C ₂₀ H ₂₂ ClFO ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 435.83, 實測值 435.4。
45	Me	H	F	H	Me	F	以(C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 433.4, 實測值 433.3。
46	Me	H	F	H	H	CF ₃	以(C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 469.38, 實測值 469.4。
47	Me	H	F	H	Cl	F	以(C ₂₀ H ₂₁ ClF ₂ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 453.82, 實測值 453.3。
48	Me	H	F	H	F	Cl	以(C ₂₀ H ₂₁ ClF ₂ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 453.82, 實測值 453.3。
49	Me	H	F	F	CF ₃	H	以(C ₂₁ H ₂₁ F ₅ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 487.37, 實測值 487.3。
50	Me	H	Cl	H	Me	F	以(C ₂₁ H ₂₄ ClFO ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 449.85, 實測值 449.4。
51	Me	H	H	F	H	OcPr	以(C ₂₃ H ₂₇ FO ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 457.16, 實測值 457.15。
52	Cl	F	H	F	H	F	以(C ₁₉ H ₁₈ ClF ₃ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 452.11, 實測值 452.10。
53	Me	H	H	F	cPr	F	以(C ₂₃ H ₂₆ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 454.20, 實測值 454.20。
54	Me	H	F	H	H	cPr	以(C ₂₃ H ₂₇ FO ₆ Na ₂ ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 464.43, 實測值 464.5。
55	Me	H	OCF ₃	H	H	Cl	以(C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 501.83, 實測值 501.4。

56	Me	H	F	H	cPr	Cl	以(C ₂₃ H ₂₆ ClFO ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 470.17，實測值 470.15。
57	Me	H	H	F	Me	H	以(C ₂₁ H ₂₅ FO ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 410.20，實測值 410.20。
58	CF ₃	H	H	OMe	H	F	以(C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 480.16，實測值 480.15。
59	CF ₃	H	H	F	H	CF ₃	以(C ₂₁ H ₁₉ F ₇ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 518.14，實測值 518.10。
60	Me	H	H	F	H	Me	以(C ₂₁ H ₂₅ FO ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 410.20，實測值 410.20。
61	Me	H	H	OMe	H	CF ₃	以(C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 476.19，實測值 476.25。
62	Me	H	H	F	H	cPr	以(C ₂₃ H ₂₇ FO ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 436.21，實測值 436.25。
63	Me	H	H	OMe	CH ₃	F	以(C ₂₂ H ₂₇ FO ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 440.21，實測值 440.25。
64	Me	H	H	F	CF ₃	F	以(C ₂₁ H ₂₁ F ₅ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 487.12，實測值 487.10。
65	Me	H	H	OMe	H	Me	以(C ₂₂ H ₂₈ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 422.22，實測值 422.20。
66	Me	H	H	Me	CF ₃	H	以(C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 460.19，實測值 460.15。
67	Me	H	H	CF ₃	CF ₃	H	以(C ₂₂ H ₂₂ F ₆ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 519.12，實測值 519.10。
68	Me	H	H	CF ₃	H	Me	以(C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 460.19，實測值 460.20。
69	Me	H	H	CF ₃	OMe	H	以(C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₇ Na ₂ ⁺)之 ESI-MS [M+2Na] ⁺ 計算值 504.2，實測值 504.5。
70	Me	H	F	F	H	F	以(C ₂₀ H ₂₁ F ₃ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 437.1，實測值 437.4。
71	Me	H	H	F	OMe	Cl	以(C ₂₁ H ₂₄ ClFO ₇ Na ₂ ⁺)之 ESI-MS [M+2Na] ⁺ 計算值 488.1，實測值 488.5。
72	Me	H	H	OiPr	H	F	以(C ₂₂ H ₂₉ FO ₇ Na ₂ ⁺)之 ESI-MS [M+2Na] ⁺ 計算值 482.2，實測值 482.6。
73	Me	H	H	F	F	Cl	以(C ₂₀ H ₂₁ ClF ₂ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 453.1，實測值 453.3。
74	Me	H	H	CF ₃	H	CF ₃	以(C ₂₂ H ₂₂ F ₆ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 519.13，實測值 519.4。
75	Me	H	H	CF ₃	H	H	以(C ₂₁ H ₂₃ F ₃ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 451.15，實測值 451.3。
76	Me	H	H	OMe	CF ₃	H	以(C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 481.2，實測值 481.4。
77	Me	H	H	F	H	H	以(C ₂₀ H ₂₃ FO ₆ Na ₂ ⁺)之 ESI-MS [M+2Na] ⁺ 計算值 424.15，實測值 424.4。

78	Me	H	H	OEt	H	F	以(C ₂₁ H ₂₃ F ₃ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 451.15，實測值 451.3。
79	Me	H	H	CF ₂ C F ₃	H	H	以(C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 481.2，實測值 481.4。
80	CF ₃	H	H	F	CF ₃	H	以(C ₂₀ H ₂₃ FO ₆ Na ₂ ⁺)之 ESI-MS [M+2Na] ⁺ 計算值 424.15，實測值 424.4。
81	Me	H	H	F	OEt	H	以(C ₂₂ H ₂₇ FO ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 440.21，實測值 440.25。
82	Me	H	F	H	OMe	F	以(C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 449.14，實測值 449.15。
83	Me	H	H	F	CH ₂ N Me ₂	H	以(C ₂₃ H ₃₀ FNO ₆) 435.21 之 ESI-MS [M+1] ⁺ 計算值，實測值 436.3。
84	Me	H	H	F	Me	Me	以(C ₂₂ H ₂₇ FO ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 424.21，實測值 424.25。
85	Me	H	H	F	H	CHF ₂	以(C ₂₁ H ₂₃ F ₃ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 446.18，實測值 446.15。
86	Me	H	H	CHF ₂	H	CHF ₂	以(C ₂₂ H ₂₄ F ₄ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 478.18，實測值 478.15。
87	Me	H	H	OMe	CF ₃	F	以(C ₂₂ H ₂₄ F ₄ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 494.18，實測值 494.25。
88	Me	H	H	F	F	Me	以(C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 428.19，實測值 428.15。
89	Me	H	H	F	iPr	F	以(C ₂₃ H ₂₈ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 456.22，實測值 456.25。
90	Me	H	H	OiPr	H	CF ₃	以(C ₂₄ H ₂₉ F ₃ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 504.22，實測值 504.25。
91	Me	H	H	F	OiPe	F	以(C ₂₄ H ₃₀ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 486.23，實測值 486.30。
92	Me	H	H	F	Pr	F	以(C ₂₃ H ₂₈ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 456.22，實測值 456.20。
93	Me	H	H	F	OiPr	F	以(C ₂₃ H ₂₈ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 472.21，實測值 472.30。
94	Me	H	H	F	Et	F	以(C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 447.16，實測值 447.20。
95	Me	H	H	F	CHOH Me	F	以(C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 458.20，實測值 458.15。
96	Me	H	H	F	OCHF ₂	F	以(C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 480.16，實測值 480.25。
97	CF ₃	H	H	F	F	F	以(C ₂₀ H ₁₈ F ₆ O ₆ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 491.09，實測值 490.95。
98	Me	H	H	H	F	H	以(C ₂₀ H ₂₃ FO ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 396.18, found 396.25。
99	Me	H	H	H	Cl	H	以(C ₂₀ H ₂₃ ClO ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 412.15，實測值 412.15。

100	Me	H	H	H	cPr	H	以(C ₂₃ H ₂₈ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 418.22，實測值 418.20。
101	Me	H	H	F	OCF ₃	F	以(C ₂₁ H ₂₁ F ₅ O ₇ Na ⁺)之 ESI-MS [M+Na] ⁺ 計算值 503.11，實測值 503.15。
102	Me	H	H	F	CH ₂ O Me	F	以(C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 458.20，實測值 458.25。
103	Me	H	H	F	CCH	F	以(C ₂₂ H ₂₂ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 438.17，實測值 438.20。
104	Me	H	H	F	NMe ₂	F	以(C ₂₂ H ₂₇ F ₂ NO ₆ H ⁺)之 ESI-MS [M+H] ⁺ 計算值 440.19，實測值 440.15。
105	Me	H	H	H	CF ₃	H	以(C ₂₁ H ₂₃ F ₃ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 446.18，實測值 446.20。
106	Me	H	H	OMe	F	CF ₃	以(C ₂₂ H ₂₄ F ₄ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 494.18，實測值 494.15。
107	Me	H	H	F	CHOH Me	F	以(C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 458.20，實測值 458.15。
108	Me	H	H	F	CHOH Me	F	以(C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 458.20，實測值 458.15。
109	Me	H	H	F	H	N(CH ₃) ₂	以(C ₂₂ H ₂₈ FNO ₆ H ⁺)之 ESI-MS [M+H] ⁺ 計算值 422.20，實測值 422.25。
110	Me	H	H	CF ₃	F	F	以(C ₂₁ H ₂₁ F ₅ O ₆ NH ₄ ⁺)之 ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ 計算值 482.16，實測值 482.14。

【0228】 用於評估本發明化合物之生物學方案

【0229】 作為FimH拮抗劑/抑制劑之上述實施例1至108化合物的活性係以下列檢定法獲得，且將結果提供於表2中。未提供結果意指尚未測試活性。

【0230】 血球凝集抑制檢定法(HAI)

【0231】 血球凝集抑制(HAI)檢定法係以 UTI89 細菌及天竺鼠紅血球執行，如先前所述(S. J. Hultgren, W. R. Schwan, A. J. Schaeffer, J. L. Duncan Infect. Immun. 1986, 54, 613-620 及 Jarvis, C.; Han, Z.; Kalas, V.; Klein, R.; Pinkner, J. S.; Ford, B.; Binkley, J.; Cusumano, C. K.; Cusumano, Z.; Mydock-McGrane, L.; Hultgren, S. J.; Janetka, J. W., ChemMedChem 2016, 11, 367-373)。將結果列示於表 2 中。未列示未經測試之值。

【0232】 獲得 AUC 經口 h*μm、%F 及 Ue% PO 值之通用檢定法

【0233】 1.1. 動物

【0234】 雄性 Wistar Han 大鼠係購自 Vital River Laboratory Animal Technology Co. Ltd (中國北京)。在給藥日期，動物為約 6 至 8 週齡，具有 200 至 300 g 體重。將動物圈養在 12 小時光照/12 小時黑暗循環之環境中且可以自由獲取食物和水。在給藥前餵食所有動物。研究係經 Pharmaron 機構動物照護及使用管理委員會(Institutional Animal Care and Use Committee) (IACUC)核准。

【0235】 1.2. 研究設計

【0236】 將雄性 Wistar Han 大鼠(每一劑量組 n = 3)如下表所示分配至 1 組。將試驗物以 5 mL/kg/h 之靜脈內輸液經 1 小時投予(1 mg/kg)。在 48 h 後，動物分別接受 10 mL/kg 之劑量體積的單一經口劑量(5 mg/kg，自由形式)。在 IV 輸液及 PO 投予後於多個時間點收集血液樣品。在 IV 輸液及 PO 投予後於多個時間點收集尿液樣品。

組別	劑量水平 (mg/kg)	輸液速率 (mL/kg/h)	劑量體積 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	投予途徑	動物數目
1	1	5	-	0.2	IV 輸液	3/組
2	5	-	10	0.5	PO	3/組

【0237】 1.3. 調配物製備

【0238】 用於 IV 輸液投予給藥之製備(1 mg/kg)：

【0239】 將試驗物以渦旋及聲波處理而溶解在 DMSO 中，以獲得儲備溶液。將等分的儲備溶液與在食鹽水中的 10%之 HP-β-CD 以渦旋混合，以獲得具有 0.2 mg/mL 之試驗物濃度的溶液。

【0240】 用於 PO 投予給藥之製備(5 mg/kg)：

【0241】 將試驗物以渦旋及聲波處理而添加至 1%之甲基纖維素中，以獲得具有 0.5 mg/mL 之試驗物濃度的均勻懸浮液。

【0242】 1.4. 樣品收集

【0243】 血液樣品：

【0244】 關於IV 輸液(1 mg/kg)投予，在劑量後 0、0.25、0.5、0.75、1、1.08、1.25、1.5、1.75、2、3、5、8、12、24小時收集每隻動物的血液樣品。

【0245】 關於PO (5 mg/kg)投予，在劑量後0、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24小時收集每隻動物的血液樣品。

【0246】 經由頸靜脈收集每隻動物的血液樣品(50 μ L)。將該等血液樣品放入含有 K₂EDTA 之試管中。將全血與相同體積的水混合且倒置數次。將血液樣品儲存在-75 $\pm$ 15°C 下，直到分析為止。

【0247】 尿液樣品：

【0248】 關於IV輸液(1 mg/kg)投予，在劑量後0至4、4至8、8至12、12至24小時收集每隻動物的尿液樣品。

【0249】 關於PO (5 mg/kg)投予，在劑量後0至4、4至8、8至12、12至24小時收集每隻動物的尿液樣品。

【0250】 將尿液樣品在下文列出之時間間隔連續收集在維持於乾冰上的容器中且儲存在-80°C 下，直到分析為止。

【0251】 1.5. 用於 LC-MS/MS 分析的標準溶液之製備

【0252】 將 10 mg/mL 之試驗物儲備溶液以 DMSO 稀釋以獲得 1 mg/mL 之標準儲備溶液(自由形式)。

【0253】 5、10、20、50、100、500、1000、5000 and 10000 ng/mL 之濃度的校準標準操作溶液係藉由將標準儲備溶液以水中的 50%之乙腈連續稀釋而製得。10、500 和 8000 ng/mL 之濃度的品質控制操作溶液係藉由將標準儲備溶液以水中的 50%之乙腈連續稀釋而製得。該等 QC 樣品係在分析當天與校準標準物相同的方式製備。

【0254】 1.6. 樣品處理

【0255】 將 5 μ L 各校準標準操作溶液(5、10、20、50、100、500、1000、5000 和 10000 ng/mL)添加至 50 μ L 空白 Wistar Han 大鼠血液中(空白血液:水=1:1)或尿液中以達成 55 μ L 總體積的 0.5 至 1000 ng/mL (0.5、1、2、5、10、50、100、500、1000 ng/mL)之校準標準物。用於血液或尿液之 1 ng/mL (低)、50 ng/mL (中)、800 ng/mL (高)的品質控制(QC)樣品係單獨製備而用於校準曲線。該等 QC 樣品係在分析當天與校準標準物相同的方式製備。

【0256】 55 μ L 標準物、55 μ L QC 樣品或 55 μ L 未知的樣品(50 μ L 血液或尿液與 5 μ L 50%之乙腈)與含有 IS (地塞米松(dexamethasone))的 200 μ L 乙腈混合以沉澱蛋白質。接著將樣品渦旋 30 sec。在 4°C 下以 4700 rpm 離心 30 min 後，將 5 μ L 上清液注入 LC-MS/MS 系統中以進行定量分析。

【0257】 1.7. 藥物動力學分析

【0258】 在以 1 mg/kg 之 IV 輸液及以 5 mg/kg 之 PO 後，使用每隻動物的試驗物血液及尿液濃度計算藥物動力學參數，該計算係利用非隔室分析(PhoenixTM WinNonlin® 7.0)。使用線性梯形演算法進行 AUC 計算。

AUC 經口 h*uM：在經口投予後，在血液濃度-時間輪廓下的面積(單位：h* μ M)

%F： 在 PO 及 IV 投予後，自劑量標準化之 AUC 的比值導出之經口生物利用率(%)

Ue% PO： 在尿液中不變的經消除之經口劑量百分比

【0259】 表2

實施例 編號	HAI 效價 EC>90	AUC 經口 h*uM	%F	Ue% po
1	「++++」	「+」	「++」	「++」
2	「++++」	「+++」	「++」	「++」
3	「++++」	「+++」	「++」	「++」
4	「++++」	「+」	「++」	「++」
5	「++++」	「++」	「++」	「++」

6	「++++」	「+」	「++」	「++」
7	「++++」	「+++」	「+++」	「+++」
8	「++++」	「+」	「+++」	「++」
9	「++++」	「++」	「+++」	「+++」
10	「++++」			
11	「+++」	「++」	「+++」	「++」
12	「+++」			
13	「+++」			
14	「+++」			
15	「++++」	「+」	「++」	「++」
16	「++++」	「++」	「++」	「++」
17	「+++」			
18	「+++」			
19	「++++」			
20	「++++」			
21	「+++」			
22	「++++」			
23	「+++」			
24	「++++」	「+」	「++」	「++」
25	「++++」			
26	「++++」			
27	「+++」			
28	「+」			
29	「+++」			
30	「++++」			
31	「+++」			
32	「++++」	「+」	「++」	「++」
33	「++++」			
34	「++++」			
35	「++++」			
36	「++++」			
37	「++++」			
38	「+++」			
39	「++++」			
40	「+++」			
41	「++++」			
42	「+++」			

43	「+++」			
44	「+++」			
45	「++++」			
46	「+++」			
47	「++++」			
48	「+++」			
49	「+++」			
50	「+++」			
51	「++++」			
52	「+++」			
53	「++++」			
54	「+++」			
55	「+++」			
56	「+++」			
57	「+++」			
58	「++++」			
59	「++++」			
60	「+++」			
61	「++++」	「++」	「++」	「+」
62	「+++」			
63	「++++」			
64	「++++」	「++」	「++」	「++」
65	「+++」			
66	「++++」			
67	「++++」			
68	「++++」			
69	「++++」			
70	「++++」			
71	「++++」			
72	「++++」			
73	「++++」	「+」	「++」	「++」
74	「++++」	「++」	「++」	「+」
75	「+++」			
76	「++++」			
77	「+++」			
78	「++++」			
79	「+++」			

80	「++++」			
81	「++++」			
82	「++++」			
83	「++++」			
84	「++++」			
85	「++++」			
86	「++++」			
87	「++++」			
88	「++++」			
89	「++++」			
90	「+++」			
91	「++++」			
92	「++++」			
93	「++++」	「+」	「++」	「+」
94	「++++」	「+」	「++」	「+」
95	「++++」			
96	「++++」			
97	「++++」			
98	「+++」			
99	「+++」			
100	「+++」			
101	「++++」	「+」	「++」	「+」
102	「++++」			
103	「++++」			
104	「++++」			
105	「+++」			
106	「++++」			
107	「++++」			
108	「++++」			
109	「++++」			
110	「++++」			

【0260】 表2之備註

	AUC經口 h*uM n=3	%F	Ue% po
「+」	<0.5h.μM	<10%	<0.5%

「++」	$0.5 \leq x \leq 1 \mu\text{M}$	$10 \leq x \leq 30\%$	$10 \leq x \leq 30\%$
「+++」	$>1 \mu\text{M}$	$>30\%$	$>5\%$

HAI nM

<50 「++++」

50-200 「+++」

201-1000 「++」

>1000 「+」

【0261】 本技術領域者可自前述說明輕易地確定本發明之基本特徵，且在不脫離其精神和範圍下可對本發明進行各種改變及修飾而使其適應於各種用法及條件。

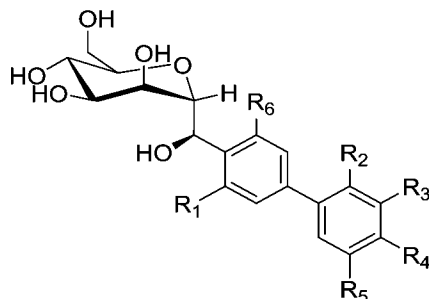
【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

【序列表】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種式I化合物或其醫藥鹽，



(I)

其中

R₁ 為 CH₃、CF₃ 或 Cl；

R₂ 為 F、Cl、OR' 或 H；

R₃、R₄ 和 R₅ 獨立地為 H、F、Cl、Br、C₃₋₆ 環烷基、OR'、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、未取代的 C₁₋₆ 烷基或經至多七個氟原子、至多一個羥基、至多一個 -N(C₁₋₆ 烷基)₂ 和至多一個 -OC₁₋₆ 烷基取代之經取代的 C₁₋₆ 烷基；惟不是所有的

R₃、R₄ 和 R₅ 同時為氫；

R₆ 為 H 或 F；

R' 獨立為 H 或視需要地經至多七個氟原子取代之 C₁₋₆ 烷基。

【第2項】根據申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R₁ 為 CH₃ 或 CF₃；

R₂ 為 H；

R₃ 為 F；

R₄ 為 CH₃、Cl、Br、乙烯基、CF₃、F 或 H；

R₅ 為 F 或 H；且

R₆ 為 H。

【第3項】根據申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3,4'-二甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)(羥基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【第4項】根據申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-氯-3',5'-二氟-3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)(羥基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【第5項】根據申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-溴-3',5'-二氟-3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)(羥基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【第6項】根據申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3-甲基-4'-乙基-[1,1'-聯苯基]-4-基)(羥基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【第7項】根據申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-氟-3-甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)(羥基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【第8項】根據申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-氟-3-甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)(羥基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【第9項】根據申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羥基(3',4',5'-三氟-3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【第10項】根據申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯基]-4-基)(羥基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

第2頁，共4頁(發明申請專利範圍)

【第11項】根據申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-二氟-3-甲基-[1,1'-聯苯基]-4-基)(羥基)甲基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【第12項】根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用作為藥劑。

【第13項】根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於預防或治療藉由抑制FimH功能或活性而改善之疾病或病況。

【第14項】根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於預防或治療細菌感染、克隆氏病(Crohn's disease)(CD)和發炎性腸疾病(IBD)。

【第15項】根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於預防或治療尿道感染(UTI)。

【第16項】根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於製造供預防或治療藉由抑制FimH功能或活性而改善之疾病或病況的藥劑。

【第17項】根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於製造供預防或治療細菌感染、克隆氏病(CD)和發炎性腸疾病(IBD)的藥劑。

【第18項】根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於製造供預防或治療尿道感染的藥劑。

【第19項】一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑。

【第20項】一種根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽於製造藥劑之用途，該藥劑係用於治療經FimH調介之疾病。

【第21項】 根據申請專利範圍第20項之用途，其中該疾病係選自細菌感染、克隆氏病(CD)和發炎性腸疾病(IBD)。

【第22項】 根據申請專利範圍第21項之用途，其中該細菌感染為尿道感染。

【第23項】 根據申請專利範圍第22項之用途，其中該尿道感染為復發的。

【第24項】 根據申請專利範圍第22項之用途，其中該尿道感染為慢性的。

【第25項】 根據申請專利範圍第21項之用途，其中該細菌感染為抗生素抗藥性細菌感染。

【第26項】 根據申請專利範圍第21項之用途，其中該疾病為克隆氏病。

【第27項】 一種根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及另一治療劑於製造藥劑之用途，該藥劑係用於治療經FimH調介之疾病。

【第28項】 根據申請專利範圍第27項之用途，其中該疾病為尿道感染。

【第29項】 根據申請專利範圍第27項之用途，其中該疾病為克隆氏病。

【第30項】 根據申請專利範圍第27項之用途，其中該疾病為發炎性腸疾病。

【第31項】 一種包含根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其經調配用於經口(PO)投予。

【第32項】 根據申請專利範圍第31項之醫藥組成物，其中該組成物係選自錠劑及膠囊。

【第33項】 一種包含根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其經調配用於局部投予。