I857241

(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 I857241 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：110131732　(22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 26 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/7052 (2006.01)*　*C07H19/23　(2006.01)*

A61P31/14　(2006.01)

(30)優先權：2020/08/27　美國　63/071,134

2021/03/17　美國　63/162,283

2021/06/25　美國　63/215,310

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC.　(US)

美國

(72)發明人：全秉寬 CHUN, BYOUNG-KWON (KR)；許　漢中 HUI, HON C. (US)；卡拉　羅歐　V KALLA, RAO V. (IN)；麥克曼　李查德　L MACKMAN, RICHARD L. (GB)；班揚　伊蓮 BUNYAN,ELAINE (US)；丹帕　卡西布拉　艾若迪 DEMPAH, KASSIBLA ELODIE (CI)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN　103476770A　　WO　2017/184668A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：43 項　　圖式數：33　　共 270 頁

(54)名稱

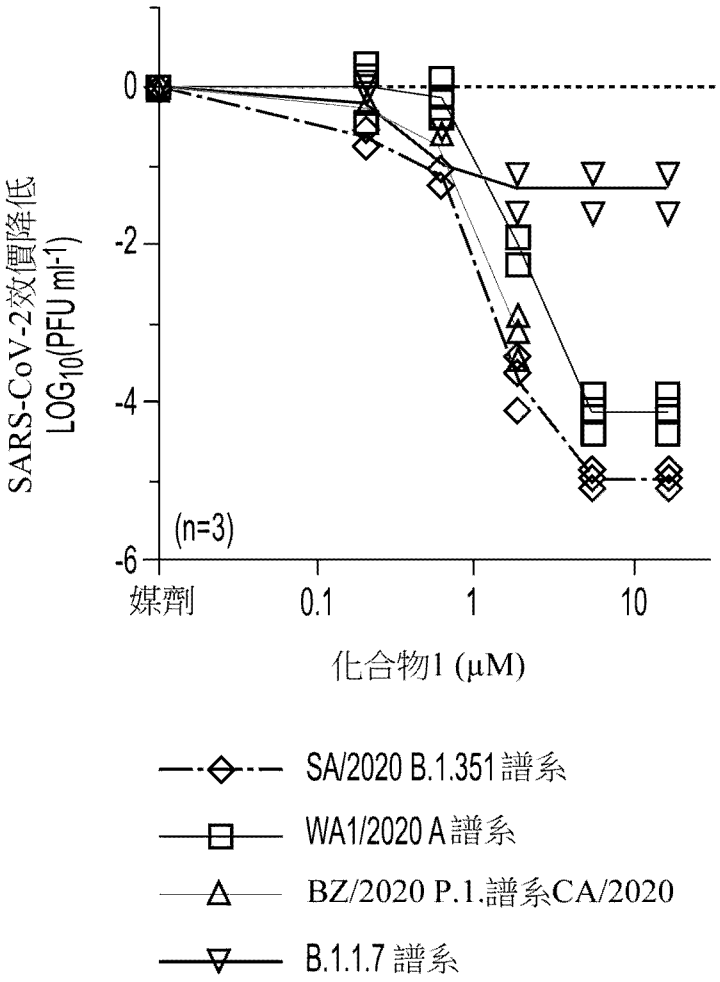
用於治療病毒感染之化合物及方法

(57)摘要

本發明揭示用於治療病毒感染之化合物及單獨或與另外藥劑組合使用該等化合物之方法，以及該等化合物之鹽、結晶形式、醫藥組合物。

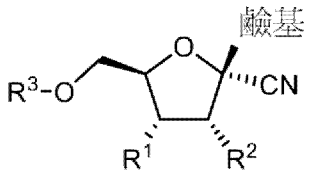
Compounds and methods of using said compounds, singly or in combination with additional agents, and salts, crystalline forms, pharmaceutical compositions of said compounds for the treatment of viral infections are disclosed.

指定代表圖：


SARS-CoV-2效價降低
LOG10(PFU ml-1)
0
-2
-4
-6
(n=3)
媒劑
0.1
1
10
化合物1 (μM)
SA/2020 B.1.351譜系
WA1/2020 A譜系
BZ/2020 P.1.譜系CA/2020
B.1.1.7 譜系

【圖1a】

特徵化學式：


鹼基
O
CN
R3-O
R1
R2

式I

公告本

I857241

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療病毒感染之化合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATMENT OF VIRAL INFECTIONS

【中文】

本發明揭示用於治療病毒感染之化合物及單獨或與另外藥劑組合使用該等化合物之方法，以及該等化合物之鹽、結晶形式、醫藥組合物。

【英文】

Compounds and methods of using said compounds, singly or in combination with additional agents, and salts, crystalline forms, pharmaceutical compositions of said compounds for the treatment of viral infections are disclosed.

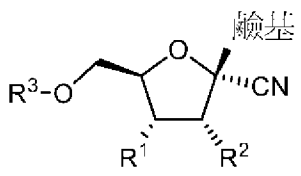
【指定代表圖】

圖1a

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療病毒感染之化合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATMENT OF VIRAL INFECTIONS

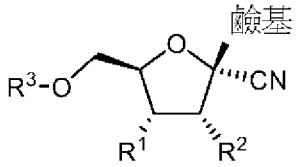
【技術領域】

【先前技術】

【0001】需要用於治療病毒感染，例如副黏液病毒科(*Paramyxoviridae*)、肺病毒科(*Pneumoviridae*)、小核糖核酸病毒科(*Picornaviridae*)、黃病毒科(*Flaviviridae*)、絲狀病毒科(*Filoviridae*)、沙粒病毒科(*Arenaviridae*)、正黏液病毒(*Orthomyxovirus*)及冠狀病毒科(*Coronaviridae*)感染之組合物及方法。本發明解決此等及其他需要。

【發明內容】

【0002】本發明提供一種式I之化合物：



式I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$；R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；或

R^1與R^2結合在一起形成-OC(O)O-或$-OCHR^6O-$；其中

R^6為H、C_1-C_6烷基或C_6-C_{10}芳基；

R^3為H、COR^7或$COOR^7$；

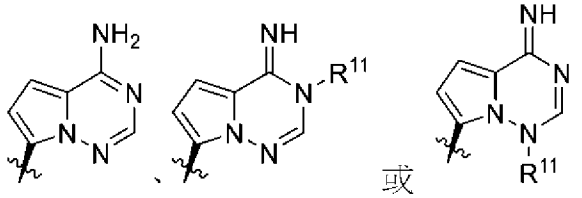
R^4、R^5及R^7各自獨立地為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子的5至6員雜芳基；

其中R^4、R^5及R^7各自獨立地視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基；以及

各R^8獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；

各R^9獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；

各R^{10}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；以及

鹼基為  ；其中

R^{11}為經$-OP(O)(OH)_2$取代之C_1-C_6烷基；

其限制條件為當R^3為H時，則

R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$；或

R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；或

R^1與R^2結合在一起形成-OC(O)O-或$-OCHR^6O-$。

【0003】本發明亦提供包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0004】本發明進一步提供治療或預防有需要之人類之病毒感染的方法，其中該方法包含向人類投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0005】本發明亦提供用於製造供治療或預防有需要之人類之病毒感染之醫藥的方法，其特徵在於使用本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0006】本發明亦提供使用本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造供治療或預防有需要之人類之病毒感染的醫藥。

【圖式簡單說明】

【0007】**圖1**：展示化合物1之抗病毒效能。**1a-b**：藉由化合物1 (a)及參考化合物A (b)且在VeroE6細胞上，SARS-CoV-2臨床分離株WA1/2020、SA/2020、CA/2020及BZ/2021之病毒產量減少分別表示A、B.1.351、B.1.1.7及P.1譜系。指定EC_{50}濃度。**1c-d**：化合物1 (c)及參考化合物A (d)在來自獨立供體(「F2」、「F3」、「M2」、「M6」、「DF2」)之VeroE6、HEp-2、BHK-21、HCT-8及一組初級HAE細胞上之活體外細胞毒性曲線。在(a-d)中，符號表示個別的生物重複區(n=3)，誤差杠展示標準差，線描繪非線性回歸模型。**1e**：瑞德西韋(remdesivir)在VeroE6、HEp-2、BHK-21、HCT-8及一組初級HAE細胞(「F2」、「F3」、「M2」、「M6」、「DF2」)上之活體外細胞毒性曲線。符號表示個別的生物重複區(n=3)，誤差杠展示標準差，線描繪非線性回歸模型。

【0008】**圖2**：展示經口給藥之化合物1之預防功效。**2a**：預防功效研究設計之示意圖。**2b**：根據鼻灌洗之病毒效價；LoD，偵測極限。**2c**：每日一次收集之溫度量測值。**2d**：每日一次量測之體重。**2e**：在感染之後四天所捕獲之SARS-CoV-2在鼻甲骨中之感染效價。**2f**：存在於鼻灌洗中之SARS-CoV-2 RNA複本。**2g**：在鼻甲骨中所偵測到之SARS-CoV-2

RNA複本。**2h-2i**：在感染之後四天肺中之SARS-CoV-2感染粒子(h)及SARS-CoV-2 RNA複本(i)。獨立生物重複區(個別動物)之數目展示於各子組中，符號表示獨立生物重複區，線(b、c、d、f)及條形圖(e、g-i)分別連接或展示樣品平均值，且陳述P值。藉由西達克氏事後多重對比測試(Sidak's post-hoc multiple comparison test)之二因子變異數分析(b、c、d、f)或二尾t測試(e、g)。

【0009】**圖3**：展示在雪貂中經口給藥之化合物1針對SARS-CoV2之治療功效。**3a**：治療功效研究設計之示意圖。**3b**：根據鼻灌洗之病毒效價。**3c**：在感染之後四天所捕獲之SARS-CoV-2在鼻甲骨中之感染效價。**3d**：每日一次收集之溫度量測值。**3e**：每日一次量測之體重。**3f**：存在於鼻灌洗中之SARS-CoV-2 RNA複本。**3g**：在鼻甲骨中所偵測到之SARS-CoV-2 RNA複本。獨立生物重複區(個別動物)之數目展示於各子組中。符號表示獨立生物重複區，線(b、d、e、f)及條形圖(c、g)分別連接或展示樣品平均值，且陳述P值。藉由鄧尼特氏(b、d、e、f)事後多重對比測試之單因子(c、g)或二因子(b、d、e、f)變異數分析。

【0010】**圖4**：展示經口給藥之化合物1阻斷SARS-CoV-2 VoC BZ/2021之複製及傳播。**4a**：功效及接觸傳播研究設計之示意圖。**4b**：根據鼻灌洗之病毒效價。**4c**：存在於鼻灌洗中之SARS-CoV-2 RNA複本。**4d**：在感染之後四天所捕獲之SARS-CoV-2在鼻甲骨中之感染效價。**4e**：在鼻甲骨中所偵測到之SARS-CoV-2 RNA複本。**4f**：在肺組織中SARS-CoV-2之感染效價。**4g**：存在於肺組織中之SARS-CoV-2 RNA複本。在(b-g)中，獨立生物重複區(個別動物)之數目展示於各子組中。符號表示獨立生物重複區，線(b、c)及條形圖(d、e、f、g、h)分別連接或展示樣品平

均值，且陳述P值。藉由杜凱氏(Tukey's) (d、e)或西達克氏(b、c)事後多重對比測試之單因子(d、e)或二因子(b、c)變異數分析。**4h**：接種體WA1/2020及BZ/2021病毒，即在感染之後四天自雪貂鼻甲骨提取之病毒群，以及自經媒劑處理之來源動物之接觸點之鼻灌洗提取的BZ/2021群之元基因體序列分析。展示標籤殘基之相對對偶基因頻率。符號表示獨立生物重複區(個別動物之病毒群)，條柱展示組平均值。

【0011】**圖5**：展示在經BZ/2021感染之來源及接觸動物中之臨床症狀。**5a**：每日一次收集之溫度量測值。**5b**：每日一次量測之體重。

【0012】**圖6a-6c**：展示經口給藥之化合物1針對SARS-CoV-2 AGM之功效。

【0013】**圖7a-7c**：展示在小鼠中經口給藥之化合物15針對SARS-CoV-2之功效。如所見，在小鼠中化合物15處理降低SARS-CoV-2之生理效果。

【0014】**圖8**：展示在小鼠之肺中經口給藥之化合物1降低最終SARS-CoV-2感染效價。

【0015】**圖9a-9c**：展示在小鼠中經口給藥之化合物1降低SARS-CoV-2之病理生理學效果。

【0016】**圖10**：展示化合物15游離鹼形式I之XRPD圖案。

【0017】**圖11**：展示化合物15游離鹼形式I之DSC熱分析圖。

【0018】**圖12**：展示化合物15游離鹼形式I之TGA熱分析圖。

【0019】**圖13**：展示化合物15游離鹼形式II之XRPD圖案。

【0020】**圖14**：展示化合物15游離鹼形式II之DSC熱分析圖。

【0021】**圖15**：展示化合物15游離鹼形式II之TGA熱分析圖。

【0022】**圖16**：展示化合物15游離鹼形式III之XRPD圖案。

【0023】**圖17**：展示化合物15游離鹼形式III之DSC熱分析圖。

【0024】**圖18**：展示化合物15游離鹼形式III之TGA熱分析圖。

【0025】**圖19**：展示化合物15羥萘甲酸鹽材料A之XRPD圖案。

【0026】**圖20**：展示化合物15羥萘甲酸鹽材料A之DSC熱分析圖。

【0027】**圖21**：展示化合物15羥萘甲酸鹽材料A之TGA熱分析圖。

【0028】**圖22**：展示化合物15鹽酸鹽形式I之XRPD圖案。

【0029】**圖23**：展示化合物15鹽酸鹽形式I之DSC熱分析圖。

【0030】**圖24**：展示化合物15鹽酸鹽形式I之TGA熱分析圖。

【0031】**圖25**：展示化合物15鹽酸鹽材料A之XRPD圖案。

【0032】**圖26**：展示化合物15鹽酸鹽材料A之DSC熱分析圖。

【0033】**圖27**：展示化合物15鹽酸鹽材料A之TGA熱分析圖。

【0034】**圖28**：展示化合物15鹽酸鹽材料B之XRPD圖案。

【0035】**圖29**：展示化合物15鹽酸鹽材料B之DSC熱分析圖。

【0036】**圖30**：展示化合物15鹽酸鹽材料B之TGA熱分析圖。

【0037】**圖31**：展示化合物15鹽酸鹽材料C之XRPD圖案。

【0038】**圖32**：展示化合物15鹽酸鹽材料C之DSC熱分析圖。

【0039】**圖33**：展示化合物15鹽酸鹽材料C之TGA熱分析圖。

【實施方式】

交叉參考

【0040】本申請案主張2020年8月27日申請之美國臨時申請案第63/071,134號、2021年3月17日申請之美國臨時申請案第63/162,283號及2021年6月25日申請之美國臨時申請案第63/215,310號之優先權，該申請

案中之每一者出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

I. 概述

【0041】本發明大體上係關於用於治療或預防病毒感染，例如副黏液病毒科(*Paramyxoviridae*)、肺病毒科(*Pneumoviridae*)、小核糖核酸病毒科(*Picornaviridae*)、黃病毒科(*Flaviviridae*)、絲狀病毒科(*Filoviridae*)、沙粒病毒科(*Arenaviridae*)、正黏液病毒(*Orthomyxovirus*)及冠狀病毒科(*Coronaviridae*)感染之方法及化合物。

II. 定義

【0042】除非另外說明，否則如本文所使用之以下術語及片語意欲具有以下含義：

【0043】「烷基」係指非分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。舉例而言，烷基可具有1至20個碳原子(亦即，C_1-C_{20}烷基)、1至8個碳原子(亦即，C_1-C_8烷基)、1至6個碳原子(亦即，C_1-C_6烷基)或1至3個碳原子(亦即，C_1-C_3烷基)。適合烷基之實例包括(但不限於)：甲基(Me，-CH_3)、乙基(Et，-CH_2CH_3)、1-丙基(*n*-Pr，正丙基，-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(*i*-Pr，異丙基，-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(*n*-Bu，正丁基，-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(*i*-Bu，異丁基，-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(*s*-Bu，第二丁基，-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(*t*-Bu，第三丁基，-$C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基，-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲

基 -2- 戊 基 (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$) 、 3- 甲 基 -2- 戊 基 (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3- 甲 基 -3- 戊 基 (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$) 、 2- 甲 基 -3- 戊 基 (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)及3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$。

【0044】「烯基」係指含有至少一個碳碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即C_{2-20}烯基)、2至8個碳原子(亦即C_{2-8}烯基)、2至6個碳原子(亦即C_{2-6}烯基)或2至4個碳原子(亦即C_{2-4}烯基)之脂族基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0045】「炔基」係指含有至少一個碳碳參鍵且具有2至20個碳原子(亦即C_{2-20}炔基)、2至8個碳原子(亦即C_{2-8}炔基)、2至6個碳原子(亦即C_{2-6}炔基)或2至4個碳原子(亦即C_{2-4}炔基)之脂族基。術語「炔基」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之彼等基團。

【0046】「鹵基烷基」為如上文所定義之烷基，其中烷基之一或多個氫原子經鹵素原子置換。鹵基烷基之烷基部分可具有1至20個碳原子(亦即，C_1-C_{20}鹵基烷基)、1至12個碳原子(亦即，C_1-C_{12}鹵基烷基)、1至8個碳原子(亦即，C_1-C_8鹵基烷基)、1至6個碳原子(亦即，C_1-C_6鹵基烷基)或1至3個碳原子(亦即，C_1-C_3鹵基烷基)。適合的鹵基烷基之實例包括(但不限於)：-CF_3、-CHF_2、-CFH_2、-CH_2CF_3及其類似基團。

【0047】「芳基」意謂藉由自母體芳環系統之單個碳原子移除一個氫原子而衍生的芳族烴基團。舉例而言，芳基可具有6至20個碳原子、6至14個碳原子或6至10個碳原子。典型芳基包括(但不限於)衍生自苯(例如苯基)、經取代之苯、萘、蒽、聯二苯之基團及其類似基團。

【0048】「雜芳基」係指具有單個環、多個環或多個稠環之芳族基，其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文所使用，雜芳基包括1至20個環原子(亦即，1至20員雜芳基)、3至12個環原子(亦即，3至12員雜芳基)或3至8個碳環原子(3至8員雜芳基)或5至6個環原子(5至6員雜芳基)。雜芳基之實例包括嘧啶基、噁唑基、吡啶基、嗒吩基、苯并噻唑基及吡唑基。雜芳基並不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。

【0049】「碳環(Carbocyclyl/carbocyclic ring)」係指由碳原子及氫原子組成之非芳族烴環，具有三至二十個碳原子，在某些實施例中具有三至十五個碳原子、在某些實施例中具有三至十個碳原子、三至八個碳原子、三至七個碳原子或3至6個碳原子且其為飽和或部分不飽和的並且藉由單鍵附接至分子之其餘部分。碳環包括例如環丙烷、環丁烷、環戊烷、環戊烯、環己烷、環己烯、1,3-環己二烯、1,4-環己二烯、環庚烷、環庚烯及環辛烷。

【0050】「環烷基」係指具有單個環或包括稠合、橋接及螺環系統之多個環之飽和環烷基。如本文所使用，環烷基具有3至20個環碳原子(亦即，C_{3-20}環烷基)、3至12個環碳原子(亦即，C_{3-12}環烷基)、3至10個環碳原子(亦即，C_{3-10}環烷基)、3至8個環碳原子(亦即，C_{3-8}環烷基)或3至6個環碳原子(亦即，C_{3-6}環烷基)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

【0051】參考式I化合物之特定部分之術語「視情況經取代」(例如，視情況經取代之芳基)係指其中所有取代基皆為氫或其中該部分之一或多個氫可經所列取代基置換的部分。

【0052】除非另外指定，否則式I化合物之碳原子意欲具有四價。若

在一些化學結構表示中，碳原子不具有足以產生四價之數目的所附接變數，則應假定提供四價所需的其餘碳取代基為氫。

【0053】除非另外指明，否則如本文所使用，術語「治療」意謂逆轉、減輕、抑制此類術語所應用之病症或病狀或此類病症或病狀之一或多種症狀的發展，或預防該病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀。如本文所使用，術語「治療(treatment)」係指治療操作，如上文剛剛所定義之「治療(treating)」。

【0054】「預防(Prevention/preventing)」意謂使疾病或病狀之臨床症狀不發展之對該疾病或病狀之任何治療。在一些實施例中，本文所揭示之化合物及組合物可向處於患有疾病或病狀之風險下之個體(包括人類)投與。如本文所使用，術語「預防(preventing/prevention)」涵蓋向暴露至病毒前或後但在出現病毒感染症狀之前，及/或在偵測血液中之病毒之前的個體投與根據本文所揭示之實施例之化合物、組合物或醫藥上可接受鹽。該等術語亦指預防疾病症狀出現及/或預防血液中之病毒達至可偵測含量。該等術語包括暴露前預防(PrEP)以及暴露後預防(PEP)兩者及事件驅動或「隨選」預防。該等術語亦指藉由在生產之前向母親投與且在生命第一天內向幼兒投與來預防自母親向嬰兒之圍產期病毒傳播。該等術語亦指預防通過輸血之病毒傳播。

【0055】如本文所使用，術語「治療有效量」為當藉由所選擇之投與途徑投與本文所描述之組合物時，在所治療之個體之呼吸道及肺之分泌物及組織或可替代地血流中提供所需含量之藥物，以產生預期生理學反應或所需生物效應所需的此類組合物中式I化合物之量。精確量將取決於眾多因素，例如特定式I化合物、組合物之比活性、所採用之遞送裝置、組

合物之物理特性、其預期用途以及患者考慮因素，諸如疾病病況之嚴重程度、患者合作等，且可由熟習此項技術者基於本文所提供之資訊容易地確定。

【0056】「DSC」係指差示掃描熱量測定。

【0057】「XRPD」係指固體形式之X射線粉末繞射圖。

【0058】「TGA」係指熱解重量分析。

【0059】術語「實質上如...中所示」在提及例如XRPD圖案、DSC熱分析圖或TGA圖時包括未必與本文所描繪之彼等一致的圖案、熱分析圖或圖示，但當由一般熟習此項技術者考慮時其屬於實驗誤差或偏差之限制內。

【0060】「保護基」係指可遮掩或改變官能基之特性或整個化合物之特性的化合物之部分。保護基之化學子結構廣泛變化。保護基之一種功能為充當母體原料藥之合成中的中間物。用於保護/去保護之化學保護基及策略為此項技術中所熟知的。參見：「Protective Groups in Organic Chemistry」, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons公司, New York, 1991。亦參見*Protective Groups in Organic Chemistry*, Peter G. M. Wuts及Theodora W. Greene, 第4版, 2006。保護基通常用於遮掩某些官能基之反應性，以促進所需化學反應之功效，例如以有序及計劃方式產生及斷裂化學鍵。除受保護之官能基之反應性以外，化合物之官能基之保護改變其他物理特性，諸如極性、親脂性(疏水性)及其他可藉由常用分析工具量測之特性。化學保護之中間物本身可為生物活性或非活性的。「羥基保護基」係指適用於保護羥基(-OH)之彼等保護基。

【0061】「脫保護劑」係指任何能夠移除保護基之試劑。脫保護劑

將視所使用之保護基之類型而定。代表性脫保護劑為此項技術中已知的且可見於*Protective Groups in Organic Chemistry*, Peter G. M. Wuts及Theodora W. Greene, 第4版, 2006中。

III.化合物

【0062】對本文所描述之本發明化合物之任何提及亦包括對其醫藥學上可接受之鹽的提及。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽的實例包括衍生自諸如鹼金屬或鹼土金屬(例如Na^+、Li^+、K^+、Ca^{+2}及Mg^{+2})、銨及NR_4^+ (其中R在本文中定義)之適當鹼的鹽。氮原子或胺基之醫藥學上可接受之鹽包括(a)由無機酸形成之酸加成鹽，例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及其類似酸；(b)由有機酸形成之鹽，諸如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、檸檬酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、羥乙基磺酸、乳糖酸、鞣酸、棕櫚酸、褐藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、聚半乳糖醛酸、丙二酸、磺柳酸、乙醇酸、2-羥基-3-萘甲酸、雙羥萘酸、柳酸、硬脂酸、鄰苯二甲酸、杏仁酸、乳酸、乙磺酸、離胺酸、精胺酸、麩胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、異白胺酸、白胺酸及其類似酸；以及(c)由元素陰離子形成之鹽，例如氯離子、溴離子及碘離子。羥基之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括該化合物之陰離子與適合陽離子(諸如Na^+及NR_4^+)之組合。

【0063】本文所揭示之化合物(例如，式I、II、III、IV、V、Va、Vb、VI、VIa及VIb之化合物)及其醫藥學上可接受之鹽可以不同多晶型物或假多晶型物之形式存在。如本文所使用，結晶多形現象意謂結晶化合物以不同晶體結構存在之能力。結晶多形現象可由晶體填充中之差異(填充

多形現象)或相同分子之不同構象異構體之間的填充差異(構形多形現象)產生。如本文所使用，結晶假多形現象意謂化合物之水合物或溶劑合物以不同晶體結構形式存在之能力。本發明之假多晶型物可由於晶體填充之差異(填充假多形現象)或由於相同分子之不同構象異構體之間的填充差異(構形假多形現象)而存在。本發明包含式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb或IIIc之化合物及其醫藥學上可接受之鹽的所有多晶形物及假多晶形物。

【0064】本文所揭示之化合物(例如，式I、II、III、IV、V、Va、Vb、VI、VIa及VIb之化合物)及其醫藥學上可接受之鹽亦可以非晶形固體之形式存在。如本文所使用，非晶形固體為其中固體中不存在原子位置之長範圍次序之固體。此定義亦在晶體尺寸為兩個奈米或更小時適用。添加劑(包括溶劑)可用於產生本發明之非晶形形式。本發明包含式I、II、III、IV、V、Va、Vb、VI、VIa及VIb之化合物及其醫藥學上可接受之鹽的所有非晶形形式。

【0065】針對治療用途，本發明化合物之活性成分之鹽將為醫藥學上可接受的，亦即其將為衍生自醫藥學上可接受之酸或鹼的鹽。然而，亦可使用並非醫藥學上可接受之酸或鹼之鹽，例如用於醫藥學上可接受之化合物之製備或純化。所有鹽(無論是否衍生自醫藥學上可接受之酸或鹼)均在本發明之範疇內。

【0066】亦應理解，本文中之組合物包含非離子化以及兩性離子形式之本發明之化合物，及與化學計量量之水的組合，如水合物。

【0067】應注意，本發明涵蓋式I、II、III、IV、V、Va、Vb、VI、VIa或VIb之範疇內之化合物及其醫藥學上可接受之鹽的所有對映異

構體、非對映異構體及外消旋混合物、互變異構體、多晶形物、假多晶形物。此類對映異構體及非對映異構體之所有混合物在本發明之範疇內。

【0068】由式I、II、III、IV、V、Va、Vb、VI、VIa或VIb例示之本發明化合物可具有對掌性中心，例如對掌性碳或磷原子。因此，本發明化合物包括所有立體異構體之外消旋混合物，包括對映異構體、非對映異構體及滯轉異構體。此外，本發明化合物包括任何或所有不對稱、對掌性原子處之富集或解析光學異構體。換言之，以對掌性異構體或外消旋混合物形式提供由繪圖顯而易見之對掌性中心。外消旋及非對映異構體混合物以及經分離或合成之個別光學異構體(實質上不含其對映異構或非對映異構搭配物)均在本發明之範疇內。外消旋混合物經由適當技術分離成其個別、實質上光學純異構體，諸如由光活性佐劑(酸或鹼)形成之非對映異構鹽之分離，接著再轉化成光活性物質。在大多數情況下，藉助於立體特異性反應合成所需光學異構體，由所需起始物質之適當立體異構體開始。

【0069】本文所使用之立體化學定義及定則一般遵循S. P. Parker編, **McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms** (1984) McGraw-Hill Book公司, New York；以及Eliel, E.及Wilen, S., **Stereochemistry of Organic Compounds** (1994) John Wiley & Sons公司, New York。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即其能夠使得平面偏光之平面旋轉。在描述光學活性化合物中，使用前綴D及L或R及S指代分子圍繞其一或多個對掌性中心之絕對組態。前綴d及l、D及L或(+)及(-)用於表示化合物之平面偏光之旋轉標誌，其中S、(-)或l意謂化合物為左旋的，而具有前綴R、(+)或d之化合物為右旋的。對於給定化學結構，此等立體異構體相同，但其互為鏡像。特定立體異構體亦可稱為對映異構體，且此類異構體之混合物通常稱

為對映異構混合物。對映異構體之50:50混合物稱為外消旋混合物或外消旋體，其可在化學反應或製程中尚未具有立體選擇或立體特異性時出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋體」係指兩種對映異構物質之等莫耳混合物，其缺乏光學活性。

【0070】在某些情況下，本發明化合物亦可以互變異構體形式存在。儘管可僅描繪一種非定域共振結構，但所有此類形式皆涵蓋於本發明之範疇內。舉例而言，嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒及四唑系統可存在烯胺互變異構體，且所有其可能的互變異構形式均在本發明之範疇內。

【0071】本文所給出之任何化學式或結構(包括式I、II、III、IV、V、Va、Vb、VI、VIa及VIb化合物)亦意欲表示化合物之未經標記形式以及經同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出之化學式所描繪之結構，不同之處在於一或多個原子經具有所選擇原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於)：^{2}H (氘，D)、^{3}H (氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl及^{125}I。經各種同位素標記之本發明化合物，即例如其中併入諸如^{3}H、^{13}C及^{14}C之放射性同位素之彼等化合物。此類經同位素標記之化合物可適用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)或適用於患者之放射性治療中。

【0072】本發明亦包括式I化合物，其中1至x個附接至碳原子之氫由氘置換，其中x為分子中氫之數目。此類化合物展現增加之代謝抗性，且因此適用於當向哺乳動物(尤其人類)投與時增加任何式I化合物之半衰

期。參見例如Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。鑒於本發明，此類化合物係藉由此項技術中已知之手段來合成，例如藉由採用其中一或多個氫已經氘置換之起始物質。

【0073】本發明之經氘標記或取代之治療性化合物可具有經改良之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)特性，該等特性與分佈、代謝及排泄(ADME)相關。用較重同位素(諸如氘)取代可得到由更大代謝穩定性產生之某些治療優點，例如增加之活體內半衰期、降低之劑量需求及/或治療指數改良。經^{18}F標記之化合物可適用於PET或SPECT研究。經同位素標記之本發明化合物及其前藥通常可藉由進行流程中或下文所描述之實例及製備中所揭示之程序，藉由用可容易獲得的經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。應理解，在此上下文中，將氘視為式I化合物之取代基。

【0074】可藉由同位素增濃因素來定義此類較重同位素(特定言之氘)之濃度。在本發明之化合物中，未明確指定為特定同位素之任何原子意在表示彼原子之任何穩定同位素。除非另外說明，否則當位置經明確指定為「H」或「氫」時，應理解該位置在其天然豐度同位素組成中具有氫。因此，在本發明之化合物中，任何明確表示為氘(D)之原子意在表示氘。

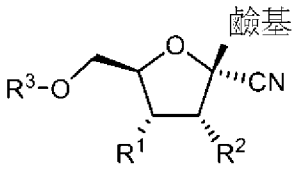
【0075】當本文所描述之化合物經相同指定基團(例如「R」或「R」)中之超過一者取代時，則應理解，該等基團可相同或不同，亦即獨立地選擇各基團。

【0076】波浪線，$\sim\!\!\sim$指示與鄰接子結構、基團、部分或原子之共

價鍵附接位點。

IV. 化合物

【0077】在某些實施例中，本文提供一種式I之化合物：



式I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$；

R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；或

R^1與R^2結合在一起形成-OC(O)O-或$-OCHR^6O-$；其中

R^6為H、C_1-C_6烷基或C_6-C_{10}芳基；

R^3為H、COR^7或$COOR^7$；

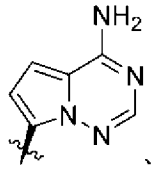
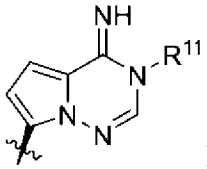
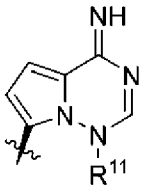
R^4、R^5及R^7各自獨立地為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子的5至6員雜芳基；

其中R^4、R^5及R^7各自獨立地視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基；以及

各R^8獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；

各R^9獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；

各R^{10}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；以及

鹼基為  、  或  ；其中

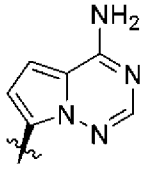
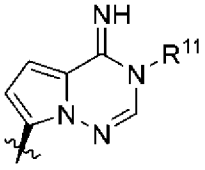
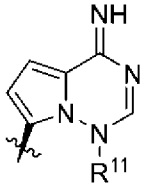
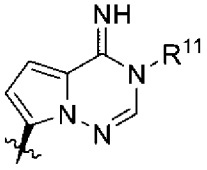
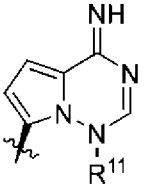
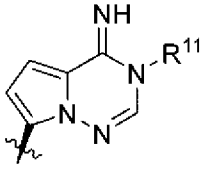
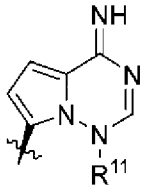
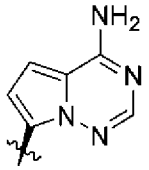
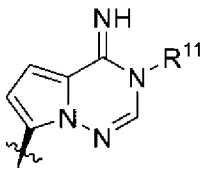
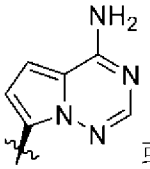
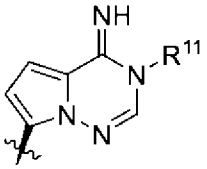
R^{11}為經-$OP(O)(OH)_2$取代之C_1-C_6烷基；

其限制條件為當R^3為H時，則

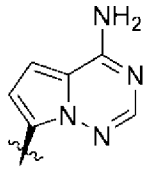
R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$；或

R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；或

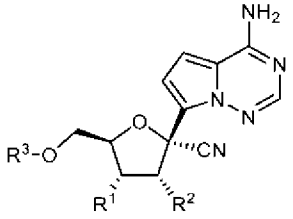
R^1與R^2結合在一起形成-OC(O)O-或-$OCHR^6O$-。

【0078】在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，鹼基為  、  或  ；其中R^{11}為-$CH_2OP(O)(OH)_2$。在一些實施例中，鹼基為  或  ；其中R^{11}為經-$OP(O)(OH)_2$取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，鹼基為  或  ；其中R^{11}為-$CH_2OP(O)(OH)_2$。在一些實施例中，鹼基為  或  ；其中R^{11}為經-$OP(O)(OH)_2$取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，鹼基為  或  ；其中R^{11}為-

$CH_2OP(O)(OH)_2$。

在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，鹼基為  。

【0079】在一些實施例中，式I具有式Ia化合物：



式Ia

【0080】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子的5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子的5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基C_3-C_8碳環；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三

個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_8烷基：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_4烷基：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^9及R^{10}兩者均為H。

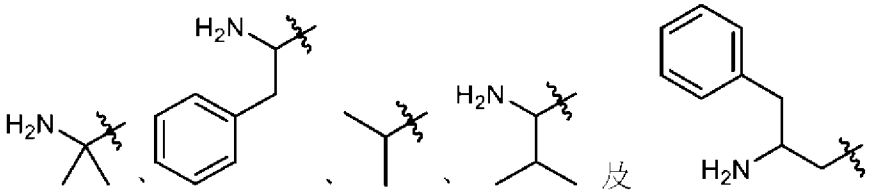
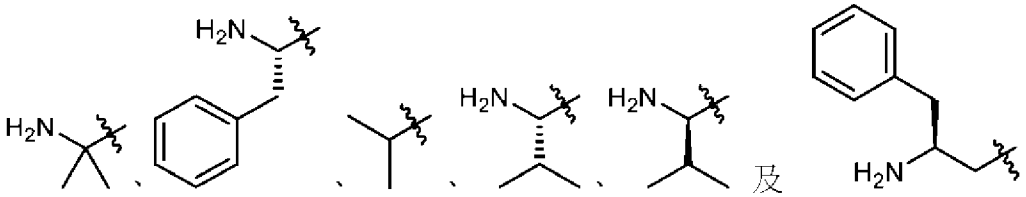
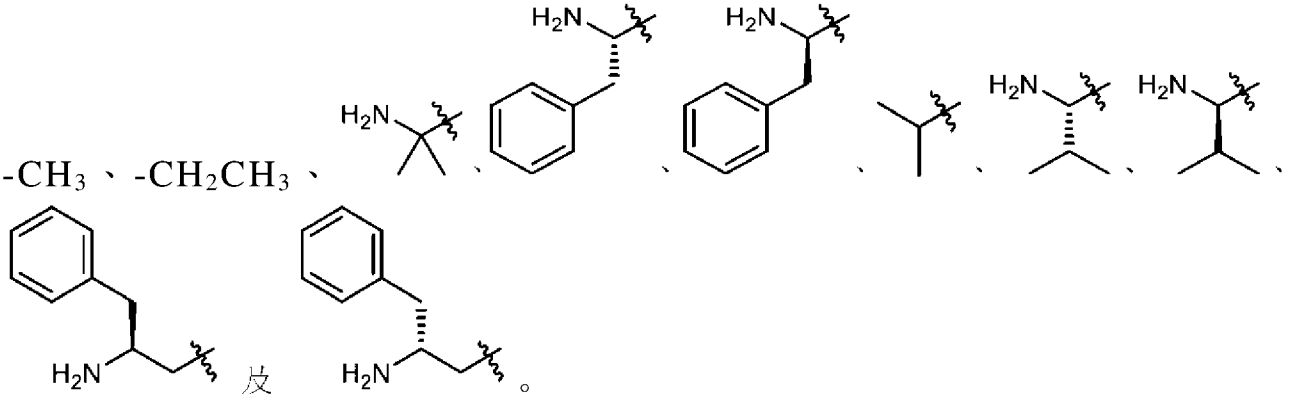
【0081】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例

中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_8烷基：-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_4烷基：-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^9及R^{10}兩者均為H。

【0082】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代之C_1-C_4烷基。在一些實施例中，R^9及R^{10}兩者均為H。

【0083】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例

中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_4烷基。

【0084】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$，其中R^7係選自由以下組成之群：-CH_3、-CH_2CH_3、  。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$，其中R^7係選自由以下組成之群：-CH_3、-CH_2CH_3、  。在一些實施例中，R^3為COR^7或$COOR^7$，其中R^7係選自由以下組成之群：-CH_3、-CH_2CH_3、  。

【0085】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳

環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_8烷基：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_4烷基：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^9及R^{10}兩者均為H。

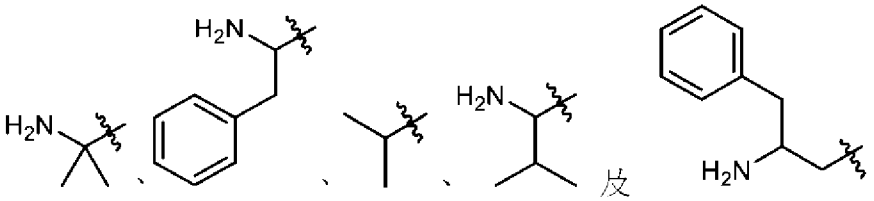
【0086】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳

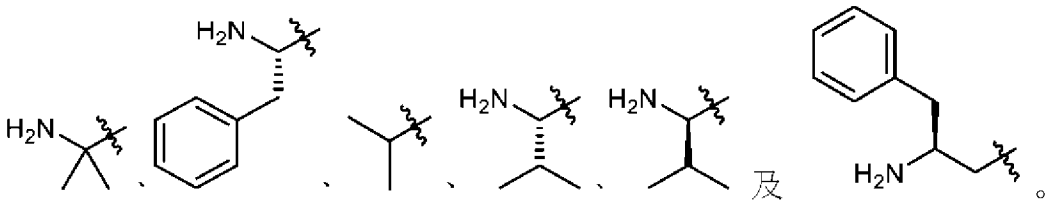
基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自、氰基氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_8烷基：-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_4烷基：-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^9及R^{10}兩者均為H。

【0087】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之

5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代之C_1-C_4烷基。在一些實施例中，R^9及R^{10}兩者均為H。

【0088】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^3為COR^7；其中R^7為C_1-C_4烷基。

【0089】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為COR^7，其中R^7係選自由以下組成之群：-CH_3、-CH_2CH_3、  及。在一些實施例中，R^3為COR^7，其中R^7係選自由以下組成之群：-CH_3、-CH_2CH_3、



【0090】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_8烷基：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_4烷基：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-

C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^9及R^{10}兩者均為H。

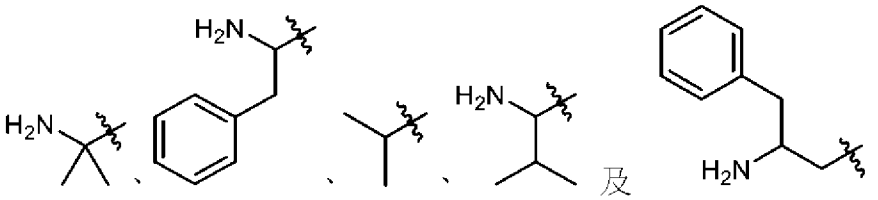
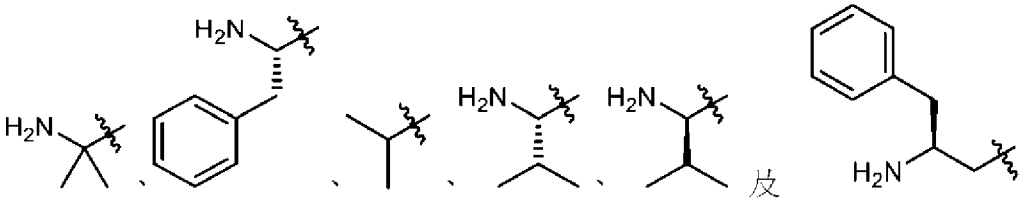
【0091】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_8烷基：$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_1-C_4烷基：$-NR^9R^{10}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^9及R^{10}兩者均為H。

【0092】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例

中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由-NR^9R^{10}及苯基組成之群的取代基取代之C_1-C_4烷基。在一些實施例中，R^9及R^{10}兩者均為H。

【0093】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$；其中R^7為C_1-C_8烷基或C_3-C_8碳環。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$，其中R^7為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$，其中R^7為C_1-C_4烷基。

【0094】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例

中，R^3為$COOR^7$，其中R^7係選自由以下組成之群：$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、  。在一些實施例中，R^3為$COOR^7$，其中R^7係選自由以下組成之群：$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、  。

【0095】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$。在一些實施例中，R^1為OH且R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$。在一些實施例中，R^1為OH且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$。在一些實施例中，R^1為OH且R^2為$OCOR^5$。在一些實施例中，R^1為OH且R^2為$OC(O)OR^5$。

【0096】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為OH。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為OH。

【0097】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$。

【0098】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$。

【0099】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OCOR^5$。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$。

【0100】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$。

【0101】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0102】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0103】在一些實施例中，R^1為OH且R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^5為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為OH且R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^5為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為OH且R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^5為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為OH且R^2為OH、$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^5為甲基、乙基或

異丙基。

【0104】在一些實施例中，R^1為OH且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^5為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為OH且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^5為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為OH且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^5為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為OH且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^5為甲基、乙基或異丙基。

【0105】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為OH、$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為甲基、乙基或異丙基。

【0106】在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為甲基、乙基或異丙基。

【0107】在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為OH；其中R^4為甲基、乙基或異丙基。

【0108】在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-

C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為OH；其中R^4為甲基、乙基或異丙基。

【0109】在式I或式Ia化合物之一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$，且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0110】在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0111】在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$或$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0112】在式I或Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0113】在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$或$OC(O)OR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0114】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0115】在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1

為$OCOR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OCOR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0116】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OCOR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0117】在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為$OC(O)OR^4$且R^2為$OC(O)OR^5$；其中R^4及R^5各自獨立地為甲基、乙基或異丙基。

【0118】在式I或式Ia化合物之一些實施例中，R^6為H、C_1-C_3烷基或C_6-C_{10}芳基。在一些實施例中，R^6為H、C_1-C_6烷基或雜環基。在一些實施例中，R^6為H、C_1-C_3烷基或苯基。在一些實施例中，R^6為C_6-C_{10}芳基。在一些實施例中，R^6為苯基。

【0119】在式I或式Ia化合物之一些實施例中，R^1與R^2結合在一起形成-OC(O)O-或$-OCHR^6O-$；其中R^6為H、C_1-C_6烷基或C_6-C_{10}芳基。在一些實施例中，R^1與R^2結合在一起形成-OC(O)O-或$-OCHR^6O-$；其中R^6為H、C_1-C_3烷基或C_6-C_{10}芳基。在一些實施例中，R^1與R^2結合在一起形成-

OC(O)O-或-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為H、C$_1$-C$_6$烷基或苯基。在一些實施例中，R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OC(O)O-或-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為H、C$_1$-C$_3$烷基或苯基。在一些實施例中，R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OC(O)O-或-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為C$_6$-C$_{10}$芳基。在一些實施例中，R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OC(O)O-或-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為苯基。

【0120】在式I或式Ia化合物之一些實施例中，R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為H、C$_1$-C$_6$烷基或C$_6$-C$_{10}$芳基。在一些實施例中，R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為H、C$_1$-C$_3$烷基或C$_6$-C$_{10}$芳基。在一些實施例中，R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為C$_6$-C$_{10}$芳基。在一些實施例中，R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為苯基。

【0121】在式I或式Ia化合物之一些實施例中，R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OC(O)O-。

【0122】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，其中R^{3}為H且R^{1}為OCOR^{4}或OC(O)OR^4。在一些實施例中，R^{3}為H且R^{2}為OCOR^{5}或OC(O)OR^5。在一些實施例中，R^{3}為H且R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OC(O)O-或-OCHR^{6}O-。在一些實施例中，R^{3}為H且R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OC(O)O-。在一些實施例中，R^{3}為H且R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為H、C$_1$-C$_6$烷基或C$_6$-C$_{10}$芳基。在一些實施例中，R^{3}為H且R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為H、C$_1$-C$_3$烷基或C$_6$-C$_{10}$芳基。在一些實施例中，R^{3}為H且R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為H、C$_1$-C$_6$烷基或苯基。在一些實施例中，R^{3}為H且R^{1}與R^{2}結合在一起形成-OCHR^{6}O-；其中R^{6}為H、C$_1$-C$_3$烷基或苯基。在一些實施例

中，R^3為H且R^1與R^2結合在一起形成-OCHR^{6}O-；其中R^6為C_6-C_{10}芳基。在一些實施例中，R^3為H且R^1與R^2結合在一起形成-OCHR^{6}O-；其中R^6為苯基。

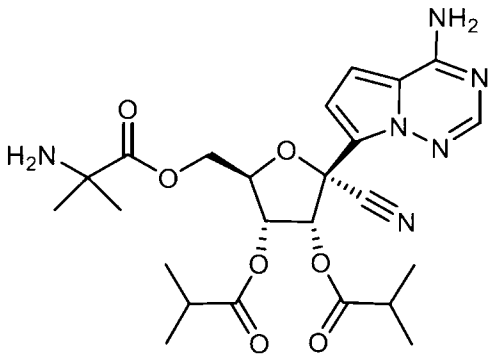
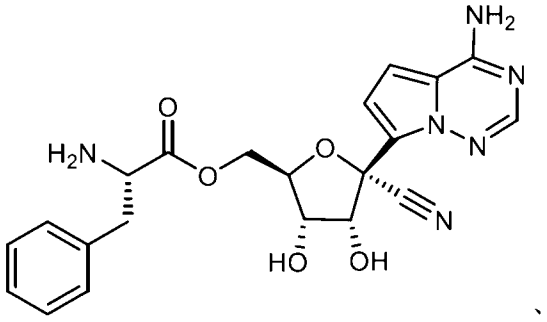
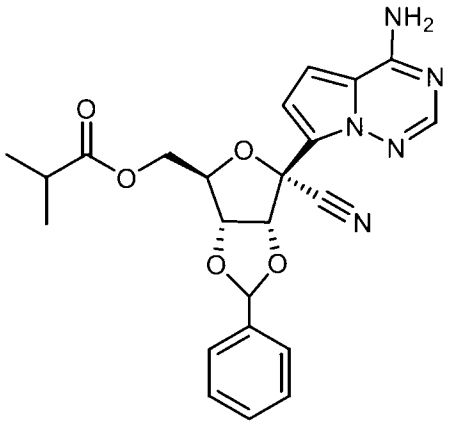
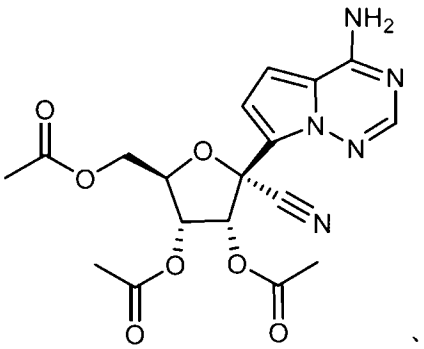
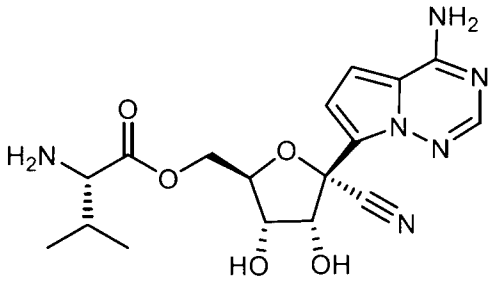
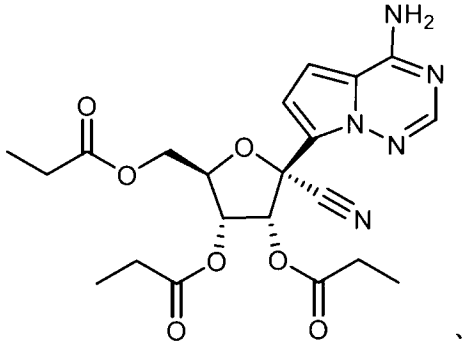
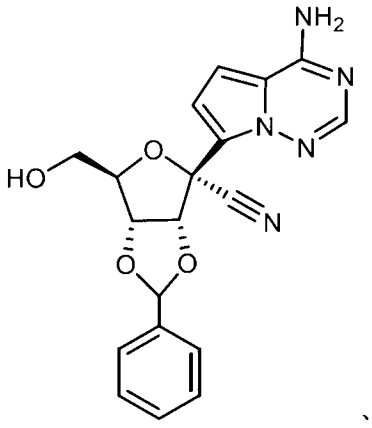
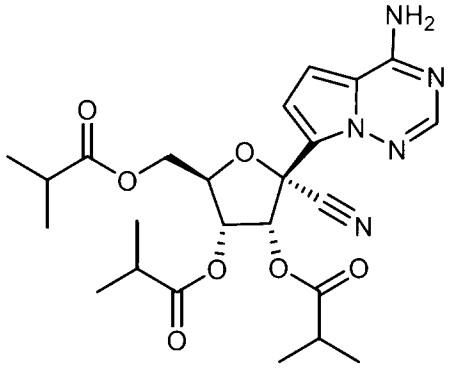
【0123】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，各R^8獨立地為H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，各R^8獨立地為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，各R^8獨立地為H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，各R^8為H。

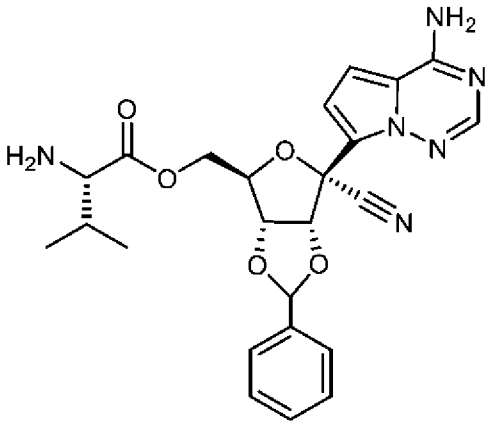
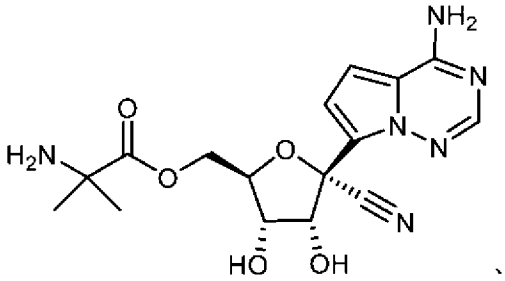
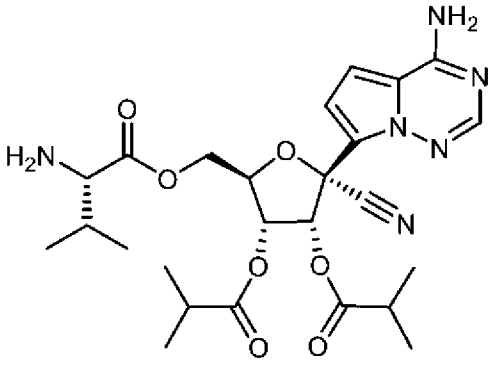
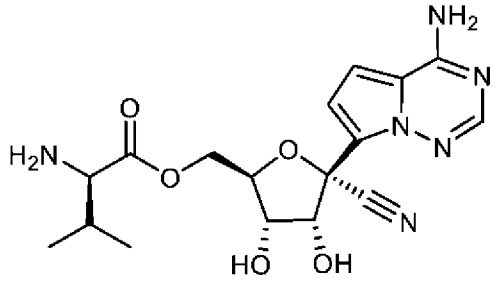
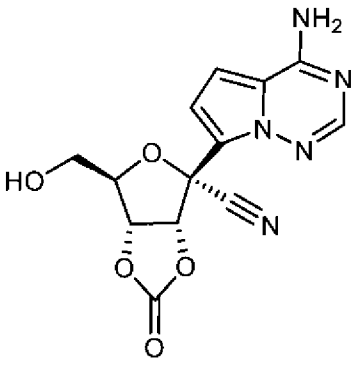
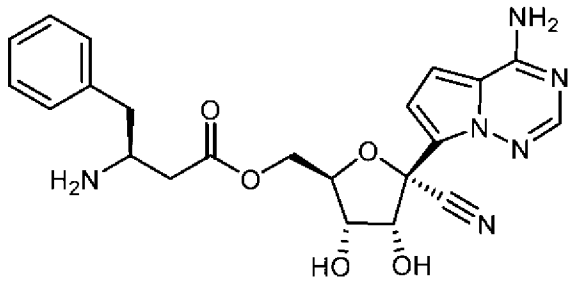
【0124】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，各R^9獨立地為H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，各R^9獨立地為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，各R^9獨立地為H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，各R^9為H。

【0125】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，各R^{10}獨立地為H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，各R^{10}獨立地為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，各R^{10}獨立地為H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，各R^{10}為H。

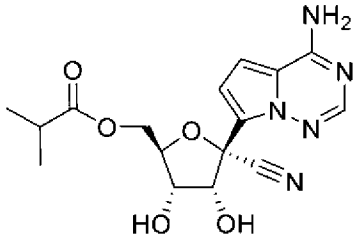
【0126】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，各R^8、R^9及R^{10}為H。

【0127】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，化合物係選自由以下組成之群：

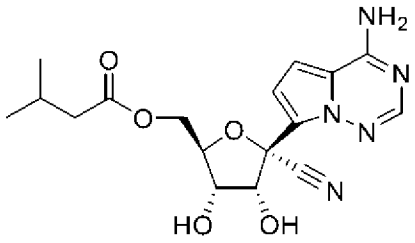
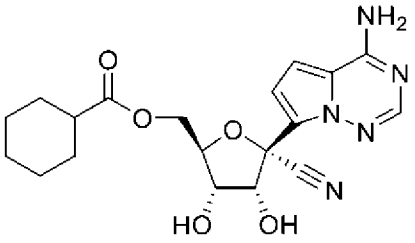
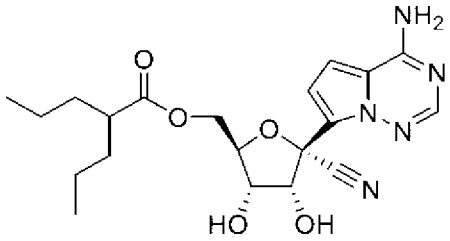
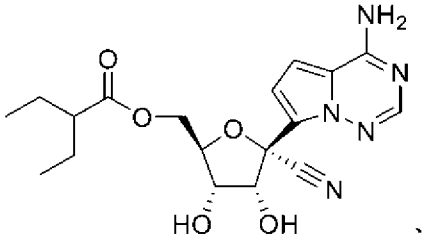
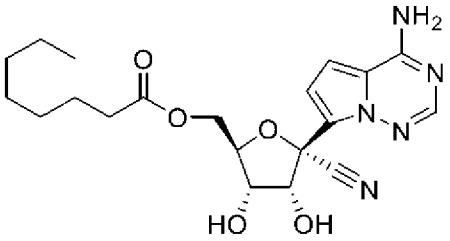
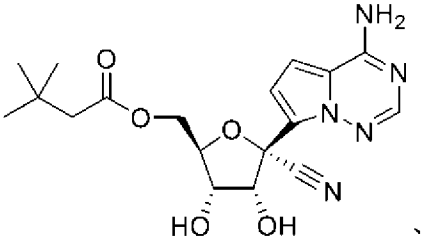
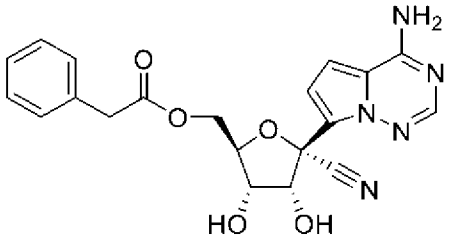
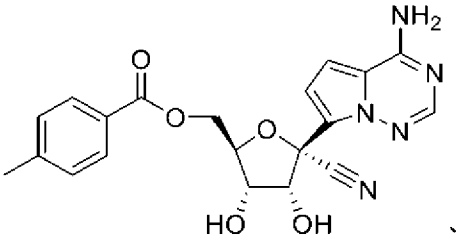
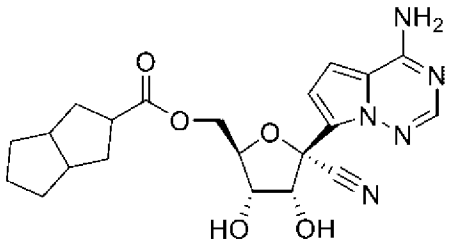
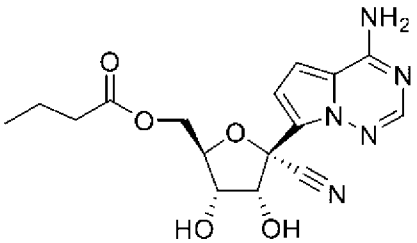
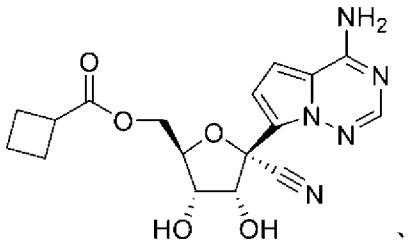
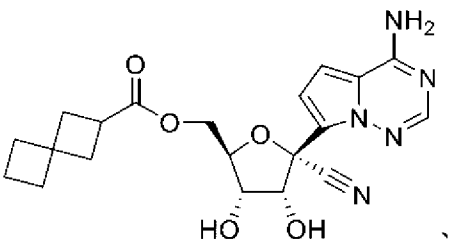

、

、

、

、

、

、

、

、

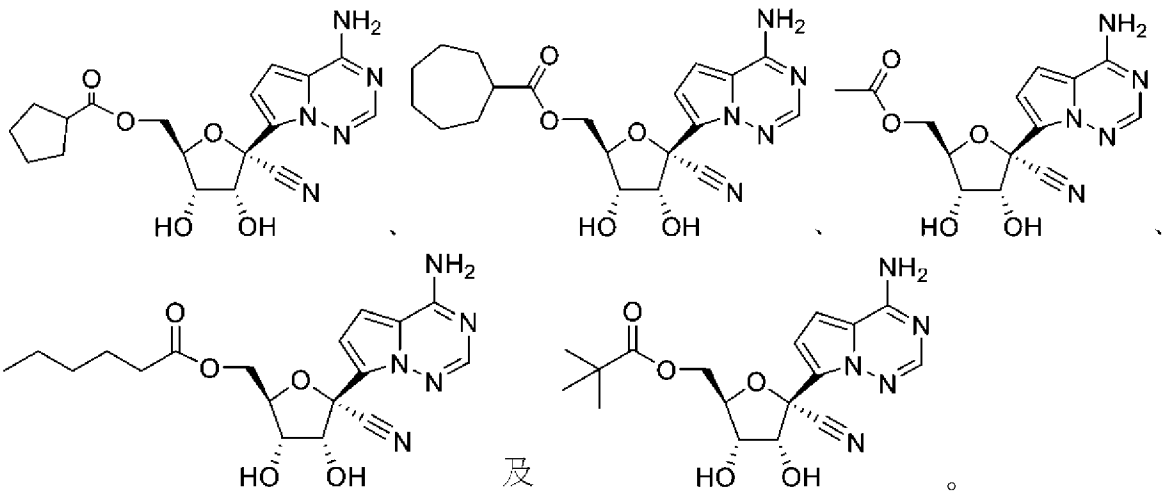

、

、

、

、

及

。

【0128】在式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，其中化合物為

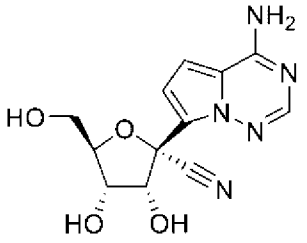

。

【0129】在式I及式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，其中化合物係選自由以下組成之群：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



【0130】在一些實施例中，本文所揭示之式I或式Ia化合物可視為(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-甲腈(此後為「參考化合物A」)(在WO2009132135中為化合物13；在*J. Med. Chem.* **2017**, 60, 1648-1661中為化合物4)之前藥。儘管並不意欲受任何特定操作理論所束縛，但咸信式I及式Ia化合物活體內代謝為參考化合物A。在一些實施例中，當經口投與時，式I或式Ia化合物提供參考化合物A之提高的生物可用性。在一些實施例中，當經口投與時，式I或式Ia化合物提供參考化合物A之提高至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少8倍、至少10倍、至少12倍、至少14倍、至少16倍、至少18倍、至少20倍、至少25倍或至少30倍的生物可用性。



參考化合物A

V. 醫藥調配物

【0131】本文所揭示之化合物可與習知載劑及賦形劑一起調配。舉

例而言，錠劑將含有賦形劑、滑動劑、填充劑、黏合劑及其類似物。水性調配物以無菌形式製備，且在意欲藉由除經口投與以外的方式遞送時通常為等滲的。所有調配物可視情況含有賦形劑，諸如「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(1986)中所闡述之彼等賦形劑。賦形劑包括抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑(諸如EDTA)、碳水化合物(諸如聚葡萄糖)、羥烷基纖維素、羥烷基甲基纖維素、硬脂酸及其類似物。調配物之pH值在約3至約11範圍內，但通常為約7至10。在一些實施例中，調配物之pH值在約2至約5範圍內，但通常為約3至4。

【0132】儘管本發明化合物(「活性成分」)有可能單獨投與，但其可較佳以醫藥調配物形式呈現。對於獸醫學及人類用途，本發明之調配物包含至少一種如上文所定義之活性成分以及其一或多種可接受之載劑及視情況選用之其他治療成分，尤其如本文所論述之彼等額外治療成分。一或多種載劑必須在與調配物之其他成分相容及對其接受者生理學無害之意義上為「可接受」的。

【0133】調配物包括適用於前述投與途徑之彼等調配物。調配物可宜以單位劑型呈現且可藉由製藥技術中熟知之任何適當方法來製備。技術及調配物通常見於Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing公司, Easton, PA)中。此類方法包括使活性成分與構成一或多種附屬成分之載劑締合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密結合且隨後視需要使產物成形來製備調配物。

【0134】在一些實施例中，本文所描述之式I或式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有最佳化/經改良之藥物動力學特性且適用於經口投

與。舉例而言，式I或式Ia化合物具有經改良之生物可用性且因此可藉由經口投與來投與。

【0135】在一些實施例中，適用於經口投與之本發明之調配物可呈現為離散單元形式，諸如各含有預定量之活性成分之膠囊、扁囊劑或錠劑；呈粉末或粒子形式；呈於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或呈水包油液體乳液或油包水液體乳液形式。活性成分亦可呈大丸劑、舐劑或糊劑形式呈現。

【0136】在一些實施例中，錠劑藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製製得。壓縮錠劑可藉由在適合的機器中壓縮呈自由流動形式之視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合的活性成分(諸如粉末或顆粒)來製備。錠劑可藉由在適合的機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀活性成分之混合物來製備。可將錠劑視情況包覆或刻痕且視情況經調配，以便提供自其緩慢或控制釋放之活性成分。

【0137】對於眼部或其他外部組織(例如口腔及皮膚)感染，調配物以含有例如0.075至20% w/w (包括以0.1% w/w (諸如0.6% w/w、0.7% w/w等)遞增之在0.1%與20%之間的範圍內之一或多種活性成分)，較佳0.2至15% w/w且最佳0.5至10% w/w之量的一或多種活性成分的局部軟膏或乳膏形式施用。當調配成軟膏時，活性成分可與石蠟或水可混溶性軟膏基質一起使用。替代地，活性成分可與水包油乳膏基質一起調配成乳膏。

【0138】若需要，乳膏基質之水相可包括例如至少30% w/w之多元醇，亦即具有兩個或更多個羥基之醇，諸如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、丙三醇及聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部調配

物可宜包括增強活性成分經由皮膚或其他受影響區域吸收或滲透之化合物。此類經皮滲透增強劑之實例包括二甲亞碸及相關類似物。

【0139】本發明之乳液之油相可由已知成分以已知方式構成。儘管該相可僅包含乳化劑(或稱為利泄劑)，但其宜包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油之混合物。較佳地，包括親水性乳化劑以及充當穩定劑之親脂性乳化劑。亦較佳包括油及脂肪兩者。一或多種乳化劑與一或多種穩定劑一起或不與一或多種穩定劑一起構成所謂的乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起構成所謂的乳化軟膏基質，其形成乳霜調配物之油性分散相。

【0140】適用於本發明之調配物的利泄劑及乳液穩定劑包括Tween® 60、Span® 80、鯨蠟硬脂醇、苯甲醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。適用於本發明之調配物的其他利泄劑及乳液穩定劑包括Tween® 80。

【0141】用於調配物之適合的油或脂肪之選擇係基於實現所需美觀性特性。乳膏應較佳為非油膩、非染色及可洗產物，具有適合的稠度以避免自試管或其他容器洩漏。可使用直鏈或分支鏈、單烷基酯或二元烷基酯，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、十四烷酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、十八酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己酯或分支鏈酯之摻合物(稱為Crodamol CAP)，最後三者為較佳酯。視所需特性而定，此等酯可單獨或組合使用。替代地，使用高熔點脂質，諸如白色軟石蠟及/或液體石蠟或其他礦物質油。

【0142】根據本發明之醫藥調配物包含本發明化合物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及視情況選用之其他治療劑。含有活性成分之醫藥調配物可呈適合於所欲投與方法之任何形式。當用於例如經口使

用時，可製備錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散散劑或顆粒、乳液、硬膠囊或軟膠囊、糖漿或酏劑。可根據製造醫藥組合物之技術中已知的任何方法製備欲用於口服使用的組合物，且此類組合物可含有一或多種試劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以便提供可口製劑。含有與醫藥學上可接受之無毒賦形劑摻合的活性成份之錠劑為可接受的，其中該賦形劑適用於製造錠劑。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；以及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經包覆或可藉由包括微膠囊化之已知技術包覆以延緩在胃腸道中之崩解及吸收，且藉此在較長時段內提供持久作用。舉例而言，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之時間延遲材料可單獨或與蠟一起使用。

【0143】用於經口使用之調配物亦可呈硬明膠膠囊形式，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如磷酸鈣或高嶺土)混合，或呈軟明膠膠囊形式，其中活性成分與水或油介質(諸如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

【0144】本發明之水性懸浮液含有與適用於製造水性懸浮液之賦形劑摻合的活性材料。此類賦形劑含有懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；及分散劑或潤濕劑，諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸之偏酯及己糖醇酐之縮合產物(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；

一或多種著色劑；一或多種調味劑及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。懸浮劑之其他非限制性實例包括環糊精。在一些實例中，懸浮劑為磺酸丁基醚β-環糊精(SEB-β-CD)，例如Captisol®。

【0145】油性懸浮液可藉由使活性成分懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配。口服懸浮液可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬石臘或鯨蠟醇。可添加甜味劑(諸如上文所闡述之彼等甜味劑)及調味劑以提供適口之口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑(諸如抗壞血酸)來保存。

【0146】適用於藉由添加水來製備水性懸浮液之本發明之可分散粉末及顆粒提供活性成分與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之摻合物。適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑由上文所揭示之彼等試劑例示。亦可存在其他賦形劑，例如甜味劑、調味劑及著色劑。

【0147】本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液之形式。油相可為植物油，諸如橄欖油或花生油，礦物油，諸如液體石蠟，或此等物質之混合物。適合的乳化劑包括天然存在之膠，諸如阿拉伯膠及黃蓍膠；天然存在之磷脂，諸如大豆卵磷脂；來源於脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯，諸如脫水山梨糖醇單油酸酯；以及此等偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。糖漿及酏劑可與甜味劑(諸如丙三醇、山梨糖醇或蔗糖)一起調配。此類調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑或著色劑。

【0148】本發明之醫藥組合物可呈無菌可注射製劑形式，諸如呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式。此懸浮液可根據已知技術使用上文所提及之彼等適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為

於無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液；或製備成凍乾粉末。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油可習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用任何溫和非揮發性油，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸亦可用於製備可注射劑。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的為水、林格氏溶液、等滲氯化鈉溶液及高滲氯化鈉溶液。

【0149】可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分的量將視所治療之主體及特定投與模式而變化。舉例而言，欲用於向人類經口投與之時間釋放調配物可含有約1 mg至1000 mg之活性材料與適當且適宜量之載劑材料的混配物，該量可在總組合物之約5%至約95% (重量:重量)範圍內變化。醫藥組合物可製備成提供可易於量測之量以便投與。舉例而言，欲用於靜脈內輸注之水溶液每毫升溶液可含有約3 μg至500 μg活性成分，以便可以約30 mL/時之速率進行適合體積之輸注。

【0150】適用於局部投與至眼睛之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合的載劑中，尤其用於活性成分之水性溶劑中。活性成分較佳以0.5%至20%，有利地0.5%至10%且尤其約1.5% w/w之濃度存在於此類調配物中。

【0151】適用於在口中局部投與之調配物包括在調味基劑(一般蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)中包含活性成分的口含錠；在惰性基劑(諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成分之片劑；以及在適合的液體載劑中包含活性成分的漱口劑。

【0152】用於直腸投與之調配物可以具有適合的基質(包含例如可可

脂或水楊酸酯)之栓劑形式呈現。

【0153】在一些實施例中，本文所揭示之化合物係藉由吸入投與。在一些實施例中，適用於肺內或經鼻投與之調配物具有例如在0.1至500微米範圍內之粒度，諸如0.5、1、30、35等，其藉由經鼻孔快速吸入或藉由經口腔吸入以便達至肺泡來投與。適合的調配物包括活性成分之水性或油性溶液。適用於噴霧劑或乾燥粉末投與之調配物可根據習知方法製備，且可與其他治療劑一起遞送。在一些實施例中，本文所使用之化合物經調配且以乾燥粉末形式給藥。在一些實施例中，本文所使用之化合物經調配且以霧化調配物形式給藥。在一些實施例中，本文所使用之化合物經調配且以面罩形式給藥。在一些實施例中，本文所使用之化合物經調配以便藉由圍面罩(face tent)遞送。

【0154】適用於經陰道投與之調配物可以子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物形式呈現，除了含有活性成分以外，其亦含有如此項技術中已知為適當的此類載劑。

【0155】適用於非經腸投與之調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；以及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。

【0156】調配物可於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中呈現，且可在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，其僅需要在即將使用前添加無菌液體載劑(例如注射用水)。即用型注射溶液及懸浮液由先前所描述之種類之無菌散劑、粒劑及錠劑製備。較佳單位劑量調配物為含有如上文所述之日劑量或單位每日子劑量或其適當部分之活性成分的調配物。

【0157】應理解，除上文特定提及之成分之外，本發明之調配物亦

可包括關於所述調配物類型的技術中習知的其他試劑，例如適於經口投與之彼等試劑可包括調味劑。

【0158】本發明進一步提供包含至少一種如上文所定義之活性成分以及其相關獸醫用載劑之獸醫用組合物。

【0159】獸醫用載劑為適用於投與組合物之目的的物質，且可為固體、液體或氣體物質，其另外為惰性的或在獸醫領域中可接受的且與活性成分相容。此等獸醫用組合物可經口、非經腸或藉由任何其他所需途徑來投與。

【0160】本發明之化合物用於提供控制釋放醫藥調配物，其含有一或多種本發明之化合物(「控制釋放調配物」)作為活性成分，其中該活性成分之釋放經控制及調節以實現不太頻繁地給藥或改良給定活性成分之藥物動力學或毒性概況。

VI. 套組

【0161】本文亦提供套組，其包括本文所揭示之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。在一些實施例中，本文所描述之套組可包含使用該化合物來治療有需要之個體(例如人類)之疾病或病狀的標籤及/或說明書。在一些實施例中，該疾病或病狀為病毒感染。

【0162】在一些實施例中，該套組亦可包含一或多種額外治療劑及/或使用額外治療劑與式I化合物之組合來治療有需要之個體(例如人類)之疾病或病狀的說明書。

【0163】在一些實施例中，本文所提供之套組包含如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、外消旋體、對映異構體、非對映異構

體、互變異構體、多晶形物、假多晶形物、非晶形式、水合物或溶劑合物之個別劑量單元。個別劑量單元之實例可包括丸劑、錠劑、膠囊、預填充注射器或注射器筒、IV袋、吸入器、噴霧器等，各自包含治療有效量之所討論化合物或其醫藥學上可接受之鹽、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、多晶形物、假多晶形物、非晶形式、水合物或溶劑合物。在一些實施例中，套組可含有單個劑量單元且在其他實施例中存在多個劑量單元，諸如用於指定療程或週期所需之劑量單元數目。

【0164】亦提供製品，其包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體；以及容器。在一些實施例中，製品之容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器、氣泡包裝、錫、罐子、瓶子、盒子、靜脈袋、吸入器或噴霧器。

VII. 投與

【0165】一或多種本發明之化合物可藉由適合於待治療病狀之任何途徑投與。適合的途徑包括經口、經直腸、吸入、經肺、局部(包括頰內及舌下)、經陰道及非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外)及其類似途徑。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係藉由吸入或經靜脈內投與。應瞭解，較佳途徑可隨例如接受者之病狀而變化。

【0166】在本發明之用於治療病毒感染之方法中，可在任何時間向可能與病毒接觸或已患有病毒感染之人類投與本發明之化合物。在一些實施例中，可向與患有病毒感染之人類接觸或處於與患有病毒感染之人類接觸之風險下的人類(例如醫療服務提供者)防治性地投與本發明之化合物。在一些實施例中，可向對病毒感染測試呈陽性但尚未展示病毒感染症狀之人類投與本發明之化合物。在一些實施例中，可在病毒感染之症狀開始時

向人類投與本發明之化合物。

【0167】在一些實施例中，本文所揭示之方法包含經事件驅動向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0168】如本文所使用，術語「事件驅動」或「事件驅動之投與」係指(1)在使個體暴露至病毒(或另外增加個體患病毒感染之風險)之事件之前(例如在事件之前2小時、1天、2天、5天或7天或更多天)；及/或(2)在使個體暴露至病毒(或另外增加個體患病毒感染之風險)之事件(或超過一次復發事件)期間；及/或(3)在使個體暴露至病毒(或另外增加個體患病毒感染之風險)之事件之後(或在一系列復發事件中之最終事件之後)投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，事件驅動之投與係在個體暴露至病毒之前進行。在一些實施例中，事件驅動之投與係在個體暴露至病毒之後進行。在一些實施例中，事件驅動之投與係在個體暴露至病毒之前及在個體暴露至病毒之後進行。

【0169】在某些實施例中，本文所揭示之方法涉及在使個體暴露至病毒或另外增加個體患病毒感染之風險之事件之前及/或之後，例如作為暴露前防治(PrEP)及/或作為暴露後防治(PEP)投與。在一些實施例中，本文所揭示之方法包含暴露前防治(PrEP)。在一些實施例中，本文所揭示之方法包含暴露後防治(PEP)。

【0170】在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露至病毒之前投與。

【0171】在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露至病毒之前及之後投與。

【0172】在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在

個體暴露至病毒之後投與。

【0173】事件驅動之給藥方案之實例包括在暴露至病毒之前24至2小時內投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽；接著在暴露期間每24小時投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽；接著在最後一次暴露之後再投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽；以及在24小時之後最後一次投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0174】事件驅動之給藥方案之另一實例包括在病毒暴露之前24小時內投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽；隨後在暴露期間每日投與；接著在最後一次暴露之後大致24小時最後一次投與(其可為增加之劑量，諸如雙重劑量)。

【0175】針對任何特定個體之本發明之化合物之特定劑量水準應視各種因素而定，該等因素包括所用特定化合物之活性、經受療法之個體之年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、投與途徑及排泄速率、藥物組合及特定疾病之嚴重程度。舉例而言，劑量可表示為每公斤個體體重之本文所描述之化合物之毫克數(mg/kg)。介於約0.1 mg/kg與150 mg/kg之間的劑量可為適當的。在一些實施例中，介於約0.1 mg/kg與100 mg/kg之間可為適當的。在其他實施例中，介於0.5 mg/kg與60 mg/kg之間的劑量可為適當的。當在尺寸廣泛不同之個體之間調節劑量時，諸如當在兒童及成年人類中使用藥物時或當將諸如犬之非人類個體中之有效劑量轉換成適合於人類個體之劑量時所發生的，根據個體之體重進行標準化為尤其適用的。

【0176】日劑量亦可描述為每劑量或每天投與之本文所描述之化合物之總量。式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之日劑量可在約1 mg與

4,000 mg之間、在約2,000至4,000毫克/天之間、在約1至2,000毫克/天之間、在約1至1,000毫克/天之間、在約10至500毫克/天之間、在約20至500毫克/天之間、在約50至300毫克/天之間、在約75至200毫克/天之間或在約15至150毫克/天之間。

【0177】本發明之化合物之劑量或給藥頻率可在治療療程內基於投與醫師之診斷來調整。

【0178】本發明之化合物可以治療有效量投與個體(例如人類)。在一些實施例中，化合物每日投與一次。

【0179】本文所提供之化合物可藉由任何適用途徑及手段，諸如藉由經口或非經腸(例如靜脈內)投與來投與。化合物之治療有效量可包括約0.00001毫克/公斤體重/天至約10毫克/公斤體重/天，諸如約0.0001毫克/公斤體重/天至約10毫克/公斤體重/天，或諸如約0.001毫克/公斤體重/天至約1毫克/公斤體重/天，或諸如約0.01毫克/公斤體重/天至約1毫克/公斤體重/天，或諸如約0.05毫克/公斤體重/天至約0.5毫克/公斤體重/天。在一些實施例中，本文所提供之化合物之治療有效量包括約0.3毫克/天至約30毫克/天、或約30毫克/天至約300毫克/天、或約0.3微克/天至約30毫克/天、或約30微克/天至約300微克/天。

【0180】本發明之化合物可以本發明之化合物之任何給藥量(例如化合物之1 mg至1000 mg)與一或多種額外治療劑組合。治療有效量可包括約0.1毫克/次劑量至約1000毫克/次劑量，諸如約50毫克/次劑量至約500毫克/次劑量、或諸如約100毫克/次劑量至約400毫克/次劑量、或諸如約150毫克/次劑量至約350毫克/次劑量、或諸如約200毫克/次劑量至約300毫克/次劑量、或諸如約0.01毫克/次劑量至約1000毫克/次劑量、或諸如約

0.01毫克/次劑量至約100毫克/次劑量、或諸如約0.1毫克/次劑量至約100毫克/次劑量、或諸如約1毫克/次劑量至約100毫克/次劑量、或諸如約1毫克/次劑量至約10毫克/次劑量、或諸如約1毫克/次劑量至約1000毫克/次劑量。式I化合物之其他治療有效量為約1毫克/次劑量，或約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或約100毫克/次劑量。本發明化合物之其他治療有效量為約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975或約1000毫克/次劑量。

【0181】在一些實施例中，本文所描述之方法包含向個體投與約1 mg至500 mg之初始日劑量之本文所提供之化合物，且遞增地增加劑量直至達成臨床功效。可使用約5、10、25、50或100 mg之增量來增加劑量。劑量可每天、每隔一天、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次增加。

【0182】當經口投與時，人類個體之總日劑量可在約1-4,000毫克/天之間、在約1-3,000毫克/天之間、在1-2,000毫克/天之間、在約1-1,000毫克/天之間、在約10-500毫克/天之間、在約50-300毫克/天之間、在約75-200毫克/天之間或在約100-150毫克/天之間。在一些實施例中，人類個體之總日劑量可為以單次劑量投與之約100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000毫克/天。在一些實施例中，在單次劑量中投與

之人類個體之總日劑量可為約200、300、400、500、600、700或800毫克/天。在一些實施例中，在單次劑量中投與之人類個體之總日劑量可為約300、400、500或600毫克/天。在一些實施例中，人類個體之總日劑量可為約100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600、3700、3800、3900或4000毫克/天。在一些實施例中，人類個體之總日劑量可為約100-200、100-300、100-400、100-500、100-600、100-700、100-800、100-900、100-1000、500-1100、500-1200、500-1300、500-1400、500-1500、500-1600、500-1700、500-1800、500-1900、500-2000、1500-2100、1500-2200、1500-2300、1500-2400、1500-2500、2000-2600、2000-2700、2000-2800、2000-2900、2000-3000、2500-3100、2500-3200、2500-3300、2500-3400、2500-3500、3000-3600、3000-3700、3000-3800、3000-3900或3000-4000毫克/天。

【0183】在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約100毫克/天。在一些實施例中，在單次劑量中投與之人類個體之總日劑量可為約150毫克/天。在一些實施例中，在單次劑量中投與之人類個體之總日劑量可為約200毫克/天。在一些實施例中，在單次劑量中投與之人類個體之總日劑量可為約250毫克/天。在一些實施例中，在單次劑量中投與之人類個體之總日劑量可為約300毫克/天。在一些實施例中，在單次劑量中投與之人類個體之總日劑量可為約350毫克/天。在一些實施例中，在單次劑量中投與之人類個體之總日劑量可為約400毫克/天。在一些

實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約450毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約500毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約550毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約600毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約650毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約700毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約750毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約800毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約850毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約900毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約950毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約1000毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約1500毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約2000毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約2500毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約3000毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與之約4000毫克/天。

【0184】單次劑量可每小時、每天、每週或每月投與。舉例而言，單次劑量可每1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、12小時、16小時投與一次或每24小時投與一次。單次劑量亦可每1天、2天、3天、4天、5天、6天投與一次或每7天投與一次。單次劑量亦可每1週、2週、3

週投與一次，或每4週投與一次。在某些實施例中，單次劑量可每週投與一次。單次劑量亦可每月投與一次。在一些實施例中，在本文所揭示之方法中本文所揭示之化合物每日投與一次。在一些實施例中，在本文所揭示之方法中本文所揭示之化合物每日投與兩次。在一些實施例中，在本文所揭示之方法中本文所揭示之化合物每日投與三次。

【0185】在一些實施例中，本文所揭示之化合物以100-4000毫克/天之每日總劑量每日投與一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物以100-4000毫克/天之每日總劑量每日投與兩次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物以100-4000毫克/天之總日劑量每日投與三次。

【0186】本發明化合物之給藥頻率將由個別患者之需要確定，且可為例如每天一次或每天兩次或更多次。化合物之投與持續治療病毒感染所必需的時長。舉例而言，可向感染病毒之人類投與化合物持續20天至180天之時段，或例如持續20天至90天之時段，或例如持續30天至60天之時段。

【0187】投與可為間歇的，其中在數天或更多天之時段期間患者接受日劑量之本發明化合物，接著在數天或更多天之時段期間患者不接受日劑量之化合物。舉例而言，患者可每隔一天或每週三次接受一劑化合物。再次藉助於實例，患者可每天接受一劑化合物持續1至14天之時段，接著在7至21天之時段期間患者不接受一劑化合物，隨後在後續時段(例如，1至14天)期間患者再次接受日劑量之化合物。可視治療患者之臨床需要來重複交替時段之化合物投與，接著不投與化合物。

【0188】本發明化合物或其醫藥組合物可使用上文所描述之任何適合的模式每天投與一次、兩次、三次或四次。另外，用化合物投與或治療

可持續多天；舉例而言，對於一個治療週期，治療通常將持續至少7天、14天或28天。治療週期在癌症化學療法中為熟知的，且常常與介於週期之間之約1至28天、通常約7天或約14天之休息期交替。在其他實施例中，治療週期亦可為連續的。

VIII. 使用方法

【0189】本發明亦提供一種治療或預防有需要之個體(例如，人類)之病毒感染的方法，該方法包含向個體投與本文所描述之化合物。

【0190】在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體(例如，人類)之病毒感染的方法，該方法包含向有需要之個體投與本文所描述之化合物。

【0191】在一些實施例中，本發明提供治療或預防有需要之個體(例如，人類)之病毒感染的方法，該方法包含向個體投與本文所揭示之化合物及至少一種額外活性治療劑。

【0192】在一些實施例中，本發明提供治療有需要之個體(例如，人類)之病毒感染的方法，該方法包含向個體投與本文所揭示之化合物及至少一種額外活性治療劑。

【0193】在一個實施例中，本發明提供抑制細胞中之病毒聚合酶的方法，該等方法包含使感染病毒之細胞與本文所揭示之化合物接觸，由此抑制病毒聚合酶。

【0194】在一個實施例中，本發明提供抑制細胞中之病毒聚合酶的方法，該等方法包含使感染病毒之細胞與本文所揭示之化合物及至少一種額外活性治療劑接觸，由此抑制病毒聚合酶。

【0195】本文亦提供本文所揭示之化合物的用途，其用於治療或預

防有需要之個體之病毒感染。舉例而言，本文提供本文所揭示之化合物的用途，其用於治療有需要之個體之病毒感染。

【0196】在一些實施例中，病毒感染為副黏液病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本發明提供用於治療有需要之個體(例如，人類)之副黏液病毒科感染的方法，該方法包含向個體投與本文所揭示之化合物。副黏液病毒科病毒包括(但不限於)：尼帕(Nipah)病毒、亨德拉(Hendra)病毒、麻疹、流行性腮腺炎及副流行性感冒病毒。

【0197】在一些實施例中，病毒感染為肺病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之人類之肺病毒科病毒感染的方法，該方法包含向人類投與本文所提供之化合物。肺病毒科病毒包括(但不限於)呼吸道融合性病毒及人類偏肺病毒。在一些實施例中，肺病毒科病毒感染為呼吸道融合性病毒感染。在一些實施例中，肺病毒科病毒感染為人類偏肺病毒感染。

【0198】在一些實施例中，本發明提供一種本文所揭示之化合物，其用於治療有需要之人類之肺病毒科病毒感染。在一些實施例中，肺病毒科病毒感染為呼吸道融合性病毒感染。在一些實施例中，肺病毒科病毒感染為人類偏肺病毒感染。

【0199】在一些實施例中，本發明提供用於治療有需要之人類之RSV感染的方法，該方法包含向人類投與本文所提供之化合物。在一些實施例中，該人類患有慢性呼吸道融合性病毒感染。在一些實施例中，該人類急性感染有RSV。

【0200】在一些實施例中，提供一種抑制RSV複製之方法，其中該方法包含向有需要之人類投與本文所揭示之化合物，其中該投與係藉由吸

入進行。

【0201】在一些實施例中，本發明提供一種用於降低與RSV感染相關之病毒負荷的方法，其中該方法包含向感染RSV之人類投與本文所揭示之化合物。

【0202】在一些實施例中，病毒感染為小核糖核酸病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之人類之小核糖核酸病毒科病毒感染的方法，該方法包含向人類投與本發明化合物。小核糖核酸病毒科病毒為引起異質感染群之腸病毒，該等感染包括疱疹性咽峽炎(herpangina)、無菌性腦膜炎(aseptic meningitis)、普通感冒樣症候群(人類鼻病毒感染)、無麻痹性脊髓灰白質炎樣症候群、流行性肋肌痛(一般在流行病中出現的急性、發熱性、感染性疾病)、手足口症候群、兒童及成人胰臟炎及嚴重心肌炎。在一些實施例中，小核糖核酸病毒科病毒感染為人類鼻病毒感染(HRV)。在一些實施例中，小核糖核酸病毒科病毒感染為HRV-A、HRV-B或HRV-C感染。

【0203】在一些實施例中，本發明提供一種化合物，其用於治療有需要之人類之小核糖核酸病毒科病毒感染。在一些實施例中，小核糖核酸病毒科病毒感染為人類鼻病毒感染。

【0204】在一些實施例中，病毒感染為黃病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之人類之黃病毒科病毒感染的方法，該方法包含向人類投與本文所描述之化合物。代表性黃病毒科病毒包括(但不限於)：登革熱(dengue)、黃熱病(Yellow fever)、西尼羅(West Nile)、茲卡(Zika)、日本腦炎病毒及C型肝炎(HCV)。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染為登革熱病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科

病毒感染為黃熱病病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染為西尼羅病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染為茲卡病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染為日本腦炎病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染為C型肝炎病毒感染。

【0205】在一些實施例中，本發明提供本文所揭示之化合物的用途，其用於治療有需要之人類之黃病毒科病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染為登革熱病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染為黃熱病病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染為西尼羅病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染為茲卡病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染為C型肝炎病毒感染。

【0206】在一些實施例中，病毒感染為絲狀病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類之絲狀病毒科病毒感染的方法，該方法包含向人類投與本文所揭示之化合物。代表性絲狀病毒科病毒包括(但不限於)：伊波拉(ebola) (變體扎伊爾(Zaire)、本迪布吉奧(Bundibugio)、蘇丹(Sudan)、泰國森林(Tai forest)或萊斯頓(Reston))及馬堡(marburg)。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒感染為伊波拉病毒感染。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒感染為馬堡病毒感染。

【0207】在一些實施例中，本發明提供一種化合物，其用於治療有需要之人類之絲狀病毒科病毒感染。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒感染為伊波拉病毒感染。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒感染為馬堡病毒感染。

【0208】在一些實施例中，病毒感染為冠狀病毒感染。因此，在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類之冠狀病毒感染的方法，其

中該方法包含向人類投與本文所提供之化合物。在一些實施例中，冠狀病毒感染為嚴重的急性呼吸道症候群(SARS-CoV)感染、中東呼吸道症候群(MERS)感染、SARS-CoV-2感染、其他人類冠狀病毒(229E、NL63、OC43、HKU1或WIV1)感染、人畜共通冠狀病毒(PEDV或HKU CoV分離株，諸如HKU3、HKU5或HKU9)感染。在一些實施例中，病毒感染為嚴重的急性呼吸道症候群(SARS)感染。在一些實施例中，病毒感染為中東呼吸道症候群(MERS)感染。在一些實施例中，病毒感染為SARS-CoV-2感染。在一些實施例中，病毒感染為人畜共通冠狀病毒感染，在一些實施例中，病毒感染由與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶及SARS-CoV-2組成之群的病毒聚合酶具有至少70%序列同源性的病毒引起。在一些實施例中，病毒感染由與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶及SARS-CoV-2組成之群的病毒聚合酶具有至少80%序列同源性的病毒引起。在一些實施例中，病毒感染由與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶及SARS-CoV-2組成之群的病毒聚合酶具有至少90%序列同源性的病毒引起。在一些實施例中，病毒感染由與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶及SARS-CoV-2組成之群的病毒聚合酶具有至少95%序列同源性的病毒引起。

【0209】在一些實施例中，病毒感染由SARS-CoV-2之變體引起，例如由B.1.1.7變體(英國變體)、B.1.351變體(南非變體)、P.1變體(巴西變體)、B.1.1.7與E484K變體、B.1.1.207變體、B.1.1.317變體、B.1.1.318變體、B.1.429變體、B.1.525變體或P.3變體引起。在一些實施例中，病毒感染由SARS-CoV-2之B.1.1.7變體引起。在一些實施例中，病毒感染由SARS-CoV-2之B.1.351變體引起。在一些實施例中，病毒感染由SARS-

CoV-2之P.1變體引起。

【0210】在一些實施例中，本發明提供一種化合物，其用於治療有需要之人類之冠狀病毒病毒感染。在一些實施例中，冠狀病毒感染為嚴重的急性呼吸道症候群(SARS)感染、中東呼吸道症候群(MERS)感染、SARS-CoV-2感染、其他人類冠狀病毒(229E、NL63、OC43、HKU1或WIV1)感染、人畜共通冠狀病毒(PEDV或HKU CoV分離株，諸如HKU3、HKU5或HKU9)感染。在一些實施例中，病毒感染為嚴重的急性呼吸道症候群(SARS)感染。在一些實施例中，病毒感染為中東呼吸道症候群(MERS)感染。在一些實施例中，病毒感染為SARS-CoV-2感染(COVID19)。

【0211】在一些實施例中，病毒感染為沙粒病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之人類之沙粒病毒科病毒感染的方法，該方法包含向人類投與本文所揭示之化合物。在一些實施例中，沙粒病毒科病毒感染為拉沙感染或胡寧感染。

【0212】在一些實施例中，本發明提供一種化合物，其用於治療有需要之人類之沙粒病毒科病毒感染。在一些實施例中，沙粒病毒科病毒感染為拉沙感染或胡寧感染。

【0213】在一些實施例中，病毒感染為正黏液病毒感染，例如流感病毒感染。在一些實施例中，病毒感染為A型流感病毒、B型流感病毒或C型流感病毒感染。

【0214】如本文更充分地描述，本文所描述之化合物可與一或多種額外治療劑一起向感染病毒感染之個體(例如，人類)投與。一或多種額外治療劑可與本發明化合物同時或在投與本發明化合物之前或之後向受感染

個體投與。

IX. 組合療法

【0215】本文所描述之化合物亦可與一或多種額外治療劑組合使用。因此，本文亦提供治療有需要之個體之病毒感染的方法，其中該等方法包含向個體投與本文所揭示之化合物及治療有效量之一或多種額外治療劑。

【0216】在一些實施例中，額外治療劑為抗病毒劑。任何適合的抗病毒劑均可用於本文所描述之方法中。在一些實施例中，抗病毒劑係選自由以下組成之群：5-取代之2'-脫氧尿苷類似物、核苷類似物、焦磷酸鹽類似物、核苷逆轉錄酶抑制劑、非核苷逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、整合酶抑制劑、進入抑制劑、非環狀鳥苷類似物、非環狀膦酸核苷類似物、HCV NS5A/NS5B抑制劑、流感病毒抑制劑、干擾素、免疫刺激劑、寡核苷酸、抗有絲分裂抑制劑及其組合。

【0217】在一些實施例中，額外治療劑為5-取代之2'-脫氧尿苷類似物。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由碘苷、曲氟尿苷、溴夫定(brivudine) [BVDU]及其組合組成之群。

【0218】在一些實施例中，額外治療劑為核苷類似物。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：阿糖腺苷(vidarabine)、因提弗(entecavir) (ETV)、替比夫定(telbivudine)、拉米夫定(lamivudine)、阿丹弗迪皮夕(adefovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate；TDF)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為法匹拉韋(favipiravir)、利巴韋林(ribavirin)、加利地韋(galidesivir)、β-D-N4-羥基胞苷或其組合。

【0219】在一些實施例中，額外治療劑為焦磷酸鹽類似物。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑為膦甲酸或亞磷羧基乙酸。在一些實施例中，額外治療劑為膦甲酸。

【0220】在一些實施例中，額外治療劑為核苷逆轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，抗病毒劑為齊多夫定(zidovudine)、地達諾新(didanosine)、紮西他濱(zalcitabine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定、阿巴卡韋(abacavir)、安卓西他賓(emtricitabine)及其組合。

【0221】在一些實施例中，額外治療劑為非核苷逆轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，抗病毒劑係選自由以下組成之群：奈韋拉平(nevirapine)、迪拉韋啶(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、依曲韋林(etravirine)、利匹韋林(rilpivirine)及其組合。

【0222】在一些實施例中，額外治療劑為蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，蛋白酶抑制劑為HIV蛋白酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，抗病毒劑係選自由以下組成之群：沙奎那韋(saquinavir)、利托那韋(ritonavir)、茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、洛匹那韋(lopinavir)、阿紮那韋(atazanavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、達盧那韋(darunavir)、替拉那韋(tipranavir)、考比司他(cobicistat)及其組合。在一些實施例中，抗病毒劑係選自由以下組成之群：沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、洛匹那韋、阿紮那韋、夫沙那韋、達盧那韋、替拉那韋及其組合。在一些實施例中，蛋白酶抑制劑為HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：伏西瑞韋(voxilaprevir)、阿舒瑞韋(asunaprevir)、波普瑞韋(boceprevir)、帕利瑞韋(paritaprevir)、西米

瑞韋(simeprevir)、替拉瑞韋(telaprevir)、伐尼瑞韋(vaniprevir)、格拉瑞韋(grazoprevir)、利巴韋林、達諾瑞韋(danoprevir)、法達瑞韋(faldaprevir)、維曲瑞韋(vedroprevir)、沙普瑞韋(sovaprevir)、德地瑞韋(deldeprevir)、那拉瑞韋(narlaprevir)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：伏西瑞韋、阿舒瑞韋、波普瑞韋、帕利瑞韋、西米瑞韋、替拉瑞韋、伐尼瑞韋、格拉瑞韋及其組合。

【0223】在一些實施例中，額外治療劑為整合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：雷特格韋(raltegravir)、都魯拉韋(dolutegravir)、埃替格韋(elvitegravir)、阿巴卡韋、拉米夫定及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：比克替拉韋(bictegravir)、雷特格韋、多替拉韋、卡替拉韋(cabotegravir)、埃替格韋及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由比克替拉韋、多替拉韋及卡替拉韋以及其組合組成之群。在一些實施例中，額外治療劑為比克替拉韋。

【0224】在一些實施例中，額外治療劑為進入抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：多可沙諾(docosanol)、恩夫韋肽(enfuvirtide)、馬拉韋羅(maraviroc)、伊巴珠單抗(ibalizumab)、磷坦姆沙韋(fostemsavir)、樂利單抗(leronlimab)、伊巴珠單抗(ibalizumab)、磷坦姆沙韋(fostemsavir)、樂利單抗、帕利珠單抗(palivizumab)、呼吸道融合性病毒靜脈內免疫球蛋白[RSV-IGIV]、水痘-帶狀疱疹免疫球蛋白[VariZIG]、水痘-帶狀疱疹免疫球蛋白[VZIG]及其組合。

【0225】在一些實施例中，額外治療劑為非環狀鳥苷類似物。舉例

而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：阿昔洛韋(acyclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、發昔洛韋(valacyclovir) (亦稱為伐昔洛韋(valaciclovir))、纈更昔洛韋(valganciclovir)、噴昔洛韋(penciclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)及其組合。

【0226】在一些實施例中，額外治療劑為非環狀膦酸核苷類似物。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：西多福韋(cidofovir)、阿丹弗(adefovir)、阿丹弗迪皮夕、替諾福韋、TDF、安卓西他賓、依法韋侖、利匹韋林、埃替格韋及其組合。在某一實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：西多福韋、阿丹弗、阿丹弗迪皮夕、替諾福韋、TDF及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由西多福韋、阿丹弗迪皮夕、TDF及其組合組成之群。

【0227】在一些實施例中，額外治療劑為HCV NS5A/NS5B抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為NS3/4A蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為NS5A蛋白抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為核苷/核苷酸類型之NS5B聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為非核苷類型之NS5B聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：達卡他韋(daclatasvir)、雷迪帕韋(ledipasvir)、維帕他韋(velpatasvir)、奧比他韋(ombitasvir)、艾巴司韋(elbasvir)、索非布韋(sofosbuvir)、達薩布韋(dasabuvir)、利巴韋林、阿舒瑞韋、西米瑞韋、帕利瑞韋、利托那韋、艾巴司韋、格拉瑞韋、AT-527及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：達卡他韋、雷迪帕韋、維帕他韋、奧比他韋、艾巴司韋、索非布韋、達薩布韋及其組合。

【0228】在一些實施例中，額外治療劑為流感病毒抑制劑。在一些

實施例中，額外治療劑為基質2抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由金剛胺、金剛乙胺及其組合組成之群。在一些實施例中，額外治療劑為神經胺糖酸苷酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：紮那米韋(zanamivir)、奧司他韋(oseltamivir)、帕拉米韋(peramivir)、辛酸拉尼米韋(laninamivir octanoate)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為聚合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由利巴韋林、法匹拉韋及其組合組成之群。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：金剛胺、金剛乙胺、阿比朵爾(arbidol) (烏米芬韋(umifenovir))、巴洛沙韋瑪波西酯(baloxavir marboxil)、奧司他韋、帕拉米韋、英加韋林(ingavirin)、辛酸拉尼米韋、紮那米韋、法匹拉韋、利巴韋林及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：金剛胺、金剛乙胺、紮那米韋、奧司他韋、帕拉米韋、辛酸拉尼米韋、利巴韋林、法匹拉韋及其組合。

【0229】在一些實施例中，另外治療劑為干擾素。在一些實施例中，另外治療劑係選自由以下組成之群：干擾素alfacon 1、干擾素α 1b、干擾素α 2a、干擾素α 2b、聚乙二醇化干擾素alfacon1、聚乙二醇化干擾素α 1b、聚乙二醇化干擾素α 2a (PegIFNα-2a)及PegIFNα-2b。在一些實施例中，另外治療劑係選自由以下組成之群：干擾素alfacon 1、干擾素α 1b、干擾素α 2a、干擾素α 2b、聚乙二醇化干擾素α 2a (PegIFNα-2a)及PegIFNα-2b。在一些實施例中，另外治療劑係選自由以下組成之群：干擾素alfacon 1、聚乙二醇化干擾素α 2a (PegIFNα-2a)、PegIFNα-2b及利巴韋林。在一些實施例中，另外治療劑為聚乙二醇化干擾素α-2a、聚乙二

醇化干擾素α-2b，或其組合。

【0230】在一些實施例中，另外治療劑為免疫刺激劑。在一些實施例中，另外治療劑為寡核苷酸。在一些實施例中，另外治療劑為抗有絲分裂抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，另外治療劑係選自由以下組成之群：福米韋生(fomivirsen)、普達非洛(podofilox)、咪喹莫特(imiquimod)、賽兒茶素(sinecatechins)，及其組合。

【0231】在一些實施例中，另外治療劑係選自由以下組成之群：拜斯福韋(besifovir)、硝唑尼特(nitazoxanide)、REGN2222、多拉韋林(doravirine)、索非布韋、維帕他韋、達卡他韋、阿舒瑞韋、貝克拉布韋(beclabuvir)、FV100及來特莫韋(letermovir)，以及其組合。

【0232】在一些實施例中，另外治療劑為用於治療RSV之藥劑。舉例而言，在一些實施例中，抗病毒劑為利巴韋林、ALS-8112或普沙托韋(presatovir)。舉例而言，在一些實施例中，抗病毒劑為ALS-8112或普沙托韋。

【0233】在一些實施例中，另外治療劑為用於治療小核糖核酸病毒之藥劑。在一些實施例中，另外治療劑係選自由以下組成之群：乙內醯脲、鹽酸胍、L-丁硫胺酸磺醯亞胺(L-buthionine sulfoximine)、Py-11，及其組合。在一些實施例中，另外治療劑為小核糖核酸病毒聚合酶抑制劑。在一些實施例中，另外治療劑為蘆平曲韋(rupintrivir)。

【0234】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療瘧疾之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑為氯喹(chloroquine)。

【0235】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：羥基氯奎、氯奎、蒿甲醚、苯芴醇(lumefantrine)、阿托喹酮(atovaquone)、

氯胍、他非諾喹(tafenoquine)、咯萘啶(pyronaridine)、青蒿琥酯(artesunate)、青蒿醇、哌喹、青蒿琥酯、阿莫地喹(amodiaquine)、咯萘啶、青蒿琥酯、鹵泛曲林(halofantrine)、硫酸奎寧、甲氟喹(mefloquine)、索利黴素(solithromycin)、乙胺嘧啶、MMV-390048、二茂鐵奎(ferroquine)、甲磺酸阿泰諾美(artefenomel mesylate)、加那西特(ganaplacide)、DSM-265、西帕加明(cipargamin)、青蒿酮(artemisone)及其組合。

【0236】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療冠狀病毒之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：IFX-1、FM-201、CYNK-001、DPP4-Fc、豹蛙酶(ranpirnase)、萘莫司他(nafamostat)、LB-2、AM-1、抗病毒孔蛋白及其組合。

【0237】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療伊波拉病毒之藥劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：利巴韋林、帕利珠單抗、莫維珠單抗(motavizumab)、RSV-IGIV(RespiGam®)、MEDI-557、A-60444、MDT-637、BMS-433771、胺碘酮(amiodarone)、屈奈達隆(dronedarone)、維拉帕米(verapamil)、伊波拉恢復期血漿(ECP)、TKM-100201、BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-胺基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)吡咯啶-3,4-二醇)、法匹拉韋(亦稱為T-705或Avigan)、T-705單磷酸酯、T-705二磷酸酯、T-705三磷酸酯、FGI-106 (1-N,7-N-雙[3-(二甲胺基)丙基]-3,9-二甲基喹啉并[8,7-h]喹諾酮-1,7-二胺)、JK-05、TKM-伊波拉、ZMapp、rNAPc2、VRC-EBOADC076-00-VP、OS-2966、MVA-BNfilo、溴西多福韋(brincidofovir)、基於Vaxart腺病毒載體5之伊波拉疫苗、Ad26-

ZEBOV、FiloVax疫苗、GOVX-E301、GOVX-E302、伊波拉病毒進入抑制劑(NPC1抑制劑)、rVSV-EBOV及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為ZMapp、mAB114、REGEN-EB3及其組合。

【0238】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療HCV之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑為HCV聚合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：索非布韋、GS-6620、PSI-938、利巴韋林、特哥布韋(tegobuvir)、瑞達布韋(radalbuvir)、MK-0608及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為HCV蛋白酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由諸如GS-9256、維曲瑞韋、沃西拉韋及其組合組成之群。

【0239】在一些實施例中，額外治療劑為NS5A抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由雷迪帕韋、維帕他韋及其組合組成之群。

【0240】在一些實施例中，額外治療劑為抗HBV劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑為反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓或其組合。額外抗HBV劑之實例包括(但不限於)：α-羥基蕈酚酮、安多索韋(amdoxovir)安奎諾爾(antroquinonol)、β-羥基胞嘧啶核苷、ARB-199、CCC-0975、ccc-R08、艾夫他濱(elvucitabine)、依澤麥布(ezetimibe)、環孢素A、龍膽苦甙(龍膽苦苷)、HH-003、賀普拉肽(hepalatide)、JNJ-56136379、硝唑尼特、比瑞那帕(birinapant)、NJK14047、NOV-205 (莫里克桑(molixan)、BAM-205)、寡苷酸、米沃替酯(mivotilate)、菲隆(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑(levamisole)、卡舒寧(Ka Shu Ning)、阿洛菲隆(alloferon)、WS-007、Y-101 (替芬泰(Ti

Fen Tai))、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸(oleanolic acid)、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、赫普巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、和普印芬(Hepuyinfen)、達斯洛斯特(DasKloster) 0014-01、ISA-204、將安泰(Jiangantai) (肝西康(Ganxikang))、MIV-210、OB-AI-004、PF 06、胡黃連苷(picroside)、達斯洛斯特-0039、和普蘭太(hepulantai)、IMB-2613、TCM-800B、還原麩胱甘肽(reduced glutathione)、RO-6864018、RG-7834、QL-007索非布韋、雷迪帕韋、UB-551及-2N，且化合物揭示於US20150210682 (Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 Roche)、WO16012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)及US2015031687A (Roche)。在一些實施例中，額外治療劑為HBV聚合酶抑制劑。HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括(但不限於)：阿丹弗(HEPSERA®)、安卓西他賓(EMTRIVA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋迪皮夕、反丁烯二酸替諾福韋迪皮夕酯、替諾福韋十八烷氧基乙酯、CMX-157、替諾福韋依薩立酯(tenofovir exalidex)、拜斯福韋、因提弗(BARACLUDE®)、順丁烯二酸因提弗、替比夫定(TYZEKA®)、非洛西韋(filocilovir)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋

林、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、疊氮膦(phosphazide)、泛昔洛韋、弗索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬胺酸替諾福韋二吡呋酯、乳清酸替諾福韋二吡呋酯及HS-10234。在一些實施例中，額外治療劑為HBV蛋白殼抑制劑。

【0241】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療HIV之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、進入抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑、非環狀膦酸核苷類似物及其組合。

【0242】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體-藥物共軛物、基因修飾劑、基因編輯物(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、導向核酸酶、合成核酸酶、TALEN)及細胞療法(諸如嵌合抗原受體T細胞、CAR-T及工程改造T細胞受體、TCR-T、自體T細胞療法)。

【0243】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體以及「抗體樣」治療蛋白及其組合。

【0244】在一些實施例中，額外治療劑為HIV組合藥物。HIV組合藥物之實例包括(但不限於)：ATRIPLA® (依法韋侖、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；BIKTARVY® (比克替拉韋、安卓西他賓及替諾福韋艾拉酚胺)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；STRIBILD® (埃替格韋、考比司他、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；TRUVADA® (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓)；ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林)；GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比司他及埃替格韋)；SYMTUZA® (達盧那韋、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及考比司他)；SYMFI™ (依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯)；CIMDU™ (拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯)；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比司他及埃替格韋；COMBIVIR® (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；KALETRA® (ALUVIA®；咯匹那韋及利托那韋)；TRIUMEQ® (多替拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；阿紮那韋及考比司他；硫酸阿紮那韋及考比司他；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達盧那韋及考比司他；多替拉韋及利匹韋林；多替拉韋及鹽酸利匹韋林；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；雷特格韋及拉米夫定；多拉韋林、拉米夫

定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；多拉韋林、拉米夫定及替諾福韋二吡呋酯；達匹韋林+左炔諾孕酮、多替拉韋+拉米夫定、多替拉韋+安卓西他賓+替諾福韋艾拉酚胺、艾法韋林+安卓西他賓+替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、咯匹那韋+利托那韋、咯匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、咯匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯+安卓西他賓+鹽酸利匹韋林、咯匹那韋、利托那韋、齊多夫定及拉米夫定。

【0245】在一些實施例中，額外治療劑為HIV蛋白酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、洛匹那韋、阿紮那韋、夫沙那韋、達盧那韋、替拉那韋、考比司他、ASC-09、AEBL-2、MK-8718、GS-9500、GS-1156及其組合。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、洛匹那韋、阿紮那韋、夫沙那韋、達盧那韋、替拉那韋、考比司他。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：安普那韋、阿紮那韋、貝卡那韋(brecanavir)、達盧那韋、夫沙那韋、夫沙那韋鈣、茚地那韋、硫酸茚地那韋、洛匹那韋、奈非那韋、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙奎那韋、甲磺酸沙奎那韋、替拉那韋、DG-17、TMB-657(PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、TMC-310911及其組合。

【0246】在一些實施例中，額外治療劑為HIV整合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：雷特格韋、

埃替格韋、多替拉韋、阿巴卡韋、拉米夫定、比克替拉韋及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為比克替拉韋。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：比克替拉韋、埃替格韋、薑黃素、薑黃素之衍生物、菊苣酸、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金黃三羧酸、金黃三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素(quercetin)、槲皮素之衍生物、雷特格韋、多替拉韋、JTK-351、比克替拉韋、AVX-15567、BMS-986197、卡替拉韋(長效可注射劑)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgins)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、芘二磺酸、T-169、VM-3500、卡替拉韋及其組合。

【0247】在一些實施例中，額外治療劑為HIV進入抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由恩夫韋地、馬拉韋羅及其組合組成之群。HIV進入抑制劑之其他實例包括(但不限於)：西尼韋羅(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附著抑制劑、DS-003(BMS-599793)、gp120抑制劑及CXCR4抑制劑。CCR5抑制劑之實例包括阿普維若(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、西尼韋羅、勒隆利單抗(leronlimab) (PRO-140)、艾達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680及vMIP (海米普(Haimipu))。CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP (海米普)。

【0248】在一些實施例中，額外治療劑為HIV核苷逆轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為非環狀膦酸核苷類似物。在一些實施例中，額外治療劑為HIV衣殼抑制劑。

【0249】在一些實施例中，額外治療劑為HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑。舉例而言，額外治療劑係選自由以下組成之群：阿丹弗、阿丹弗迪皮夕、阿茲夫定(azvudine)、安卓西他賓、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX®及VIDEX EC® (地達諾新(didanosine)，ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿立他濱(apricitabine)、辛沙夫定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱、非替那韋、氟沙夫定替酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、伊司他韋(islatravir)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定、紮西他濱、齊多夫定、羅福韋依他拉芬胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-858、VM-2500、KP-1461及其組合。

【0250】在一些實施例中，額外治療劑為HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑。舉例而言，額外藥劑係選自由以下組成之群：達匹韋林、地拉韋啶、甲磺酸地拉韋啶、多拉韋林、依法韋侖、依曲韋林、蘑菇多糖(lentinan)、MK-8583、奈韋拉平、利匹韋林、TMC-278LA、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005、艾法韋林rilp (elsulfavirine rilp) (VM-

1500)其組合。

【0251】在一些實施例中，額外治療劑係選自ATRIPLA® (依法韋侖、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；STRIBILD® (埃替格韋、考比司他、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；TRUVADA® (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓)；ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林)；GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比司他及埃替格韋)；阿丹弗；阿丹弗迪皮夕；考比司他；安卓西他賓；替諾福韋；替諾福韋二吡呋酯；反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ® (多替拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉維若；恩夫韋地；ALUVIA® (KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR® (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋及考比司他；阿紮那韋及考比司他；達盧那韋及考比司他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；多替拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達盧那韋；拉米夫定；普拉斯汀；夫沙那韋；夫沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；甲磺酸沙喹那韋；阿地介白素；紮西他

濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋啶；甲磺酸地拉韋啶；Radha-108 (瑞西普托)；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；以及硫酸阿巴卡韋。

【0252】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：可利斯汀(colistin)、戊柔比星(valrubicin)、艾替班特(icatibant)、貝他斯汀(bepotastine)、表柔比星(epirubicin)、依前列醇(epoprosetnol)、伐普肽(vapreotide)、阿瑞匹坦(aprepitant)、卡泊芬淨(caspofungin)、奮乃靜(perphenazine)、阿紮那韋、依法韋侖、利托那韋、阿昔洛韋、更昔洛韋、噴昔洛韋、普盧利沙星(prulifloxacin)、比克替拉韋、奈非那韋、特哥布韋、奈非那韋、吡喹酮(praziquantel)、匹伐他汀(pitavastatin)、吡侖帕奈(perampanel)、艾司佐匹克隆(eszopiclone)及佐匹克隆(zopiclone)。

【0253】在一些實施例中，額外治療劑為布魯頓(Bruton)酪胺酸激酶(BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA；NCBI基因ID：695)之抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿可替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、BGB-3111、CB988、HM71224、依魯替尼(ibrutinib) (依布魯維卡(Imbruvica))、M-2951 (伊沃替尼(evobrutinib))、M7583、替拉替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(spebrutinib) (CC-292)、TAK-020、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、TAS-5315、AZD6738、calquence、丹伐特生(danvatirsen)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由替拉替

尼、依魯替尼、阿可替尼及其組合組成之群。在一些實施例中，額外治療劑係選自由替拉替尼、依魯替尼及其組合組成之群。在一些實施例中，額外治療劑為酪胺酸磷酸化抑制劑A9 (A9)。

【0254】在一些實施例中，額外治療劑為KRAS抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：AMG-510、COTI-219、MRTX-1257、ARS-3248、ARS-853、WDB-178、BI-3406、BI-1701963、ARS-1620 (G12C)、SML-8-73-1 (G12C)、化合物3144 (G12D)、Kobe0065/2602 (Ras GTP)、RT11、MRTX-849 (G12C)及K-Ras(G12D)選擇性抑制肽，包括KRpep-2 (Ac-RRCPLYISYDPVCRR-NH2)、KRpep-2d (Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH2)及其組合。

【0255】在一些實施例中，額外治療劑為蛋白酶體抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：依薩佐米(ixazomib)、卡非佐米(carfilzomib)、馬瑞佐米(marizomib)、硼替佐米(bortezomib)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為卡非佐米(carfilzomib)。

【0256】在一些實施例中，額外治療劑為疫苗。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑為DNA疫苗、RNA疫苗、活減毒疫苗、治療性疫苗、預防性疫苗、基於蛋白質之疫苗或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為mRNA-1273。在一些實施例中，額外治療劑為INO-4800或INO-4700。在一些實施例中，額外治療劑為活減毒RSV疫苗MEDI-559、針對RSV之人類單株抗體REGN2222、帕利珠單抗、呼吸道融合性病毒靜脈內免疫球蛋白[RSV-IGIV]及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為HBV疫苗，例如pediarix、engerix-B及recombivax HB。在一些實施例中，額

外治療劑為VZV疫苗，例如zostavax及varivax。在一些實施例中，額外治療劑為HPV疫苗，例如cervarix、gardasil 9及gardasil。在一些實施例中，額外治療劑為流感病毒疫苗。舉例而言，(i)針對A型流感之單價疫苗(例如A型流感[H5N1]病毒單價疫苗及A型流感[H1N1] 2009病毒單價疫苗)；(ii)針對A型流感及B病毒之三價疫苗(例如Afluria、Agriflu、Fluad、Fluarix、Flublok、Flucelvax、FluLaval、Fluvirin及Fluzone)；及(iii)針對A型流感及B病毒之四價疫苗(FluMist、Fluarix、Fluzone及FluLaval)。在一些實施例中，額外治療劑為人類腺病毒疫苗(例如口服活腺病毒4型及7型疫苗)。在一些實施例中，額外治療劑為輪狀病毒疫苗(例如針對輪狀病毒血清型G1、G3、G4或G9之Rotarix及針對輪狀病毒血清型G1、G2、G3或G4之RotaTeq)。在一些實施例中，額外治療劑為A型肝炎病毒疫苗(例如Havrix及Vaqta)。在一些實施例中，額外治療劑為脊髓灰白質炎病毒疫苗(例如Kinrix、Quadracel及Ipol)。在一些實施例中，額外治療劑為黃熱病病毒疫苗(例如YF-Vax)。在一些實施例中，額外治療劑為日本腦炎病毒疫苗(例如Ixiaro及JE-Vax)。在一些實施例中，額外治療劑為麻疹疫苗(例如M-M-R II及ProQuad)。在一些實施例中，額外治療劑為流行性腮腺炎疫苗(例如M-M-R II及ProQuad)。在一些實施例中，額外治療劑為風疹疫苗(例如M-M-R II及ProQuad)。在一些實施例中，額外治療劑為水痘疫苗(例如ProQuad)。在一些實施例中，額外治療劑為狂犬病疫苗(例如Imovax及RabAvert)。在一些實施例中，額外治療劑為天花病毒(天花)疫苗(ACAM2000)。在一些實施例中，額外治療劑為及E型肝炎病毒(HEV)疫苗(例如HEV239)。在一些實施例中，額外治療劑為2019-nCov疫苗。

【0257】在一些實施例中，額外治療劑為抗體，例如單株抗體。舉例而言，額外治療劑為針對2019-nCov之抗體，其係選自由以下組成之群：Regeneron抗體、Wuxi抗體、Vir Biotechnology抗體、靶向SARS-CoV-2刺突蛋白之抗體、可中和SARS-CoV-2之抗體(SARS-CoV-2中和抗體)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為抗SARS CoV抗體CR-3022。在一些實施例中，額外治療劑為aPD-1抗體。

【0258】在一些實施例中，額外治療劑為重組細胞介素基因衍生之蛋白質注射劑。

【0259】在一些實施例中，額外治療劑為聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為DNA聚合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑為西多福韋。在一些實施例中，額外治療劑為RNA聚合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：利巴韋林、法匹拉韋、拉米夫定、吡莫地韋(pimodivir)及其組合。

【0260】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：洛匹那韋、利托那韋、干擾素-α-2b、利托那韋、阿比朵爾、羥基氯喹、達盧那韋及考比司他、鹽酸阿比多爾(abidol hydrochloride)、奧司他韋、利托那韋(litonavir)、安卓西他賓、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、巴洛沙韋瑪波西酯、蘆可替尼(ruxolitinib)及其組合。

【0261】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：6'-氟化芒黴素(6'-fluorinated aristeromycin)類似物、阿昔洛韋弗萊西莫(acyclovir fleximer)類似物、二硫龍(disulfiram)、硫代嘌呤類似物、ASC09F、GC376、GC813、苯基異絲胺酸衍生物、神經胺酸酶(neuroiminidase)抑制劑類似物、嘧硫草醚(pyrithiobac)衍生物、巴南寧

(bananins)及5-羥色酮衍生物、SSYA10-001、格里菲斯辛(griffithsin)、HR2P-M1、HR2P-M2、P21S10、二氫丹參酮(Dihydrotanshinone) E-64-C及E-64-D、OC43-HR2P、MERS-5HB、229E-HR1P、229E-HR2P、白藜蘆醇(resveratrol)、1-硫雜-4-氮雜螺[4.5]癸-3-酮衍生物、鹽酸吉西他濱(gemcitabine hydrochloride)、洛哌丁胺、重組干擾素、環孢靈A、阿立泊韋(alisporivir)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、達沙替尼(dasatinib)、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼(trametinib)、雷帕黴素(rapamycin)、塞卡替尼(saracatinib)、氯丙嗪(chlorpromazine)、三氟普馬嗪(trifluprom azine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、硫乙拉嗪(thiethylperazine)、普魯米近(promethazine)、親環素抑制劑、K11777、卡莫司他、k22、替考拉寧(teicoplanin)衍生物、苯并-雜環胺衍生物N30、黴酚酸、西維斯托爾(silvestrol)及其組合。

【0262】在一些實施例中，額外治療劑為抗體。在一些實施例中，額外治療劑為結合至冠狀病毒之抗體，例如結合至SARS或MERS之抗體。在一些實施例中，額外治療劑為2019-nCoV病毒抗體。

【0263】本發明之組合物亦與其他活性成分組合使用。對於治療2019-nCoV病毒感染，較佳地，另一活性治療劑對冠狀病毒感染(例如2019-nCoV病毒感染)具有活性。本發明之化合物及組合物亦意欲與向2019-nCoV病毒感染患者提供之一般護理一起使用，包括非經腸流體(包括右旋糖鹽水及林格氏乳酸鹽)及營養物、抗生素(包括甲硝噠唑及頭孢菌素抗生素，諸如頭孢曲松(ceftriaxone)及頭孢呋辛(cefuroxime))及/或抗真菌防治、退燒及止痛藥、抗嘔劑(諸如甲氧氯普胺(metoclopramide))及/或止瀉劑、維生素及礦物質補充劑(包括維生素K及硫酸鋅)、消炎劑(諸如布

洛芬(ibuprofen)或類固醇)、諸如甲基潑尼松龍(methylprednisolone)之皮質類固醇、免疫調節醫藥(例如干擾素)、靶向2019-nCoV之其他小分子或生物製劑抗病毒劑(諸如(但不限於)洛匹那韋/利托那韋、EIDD-1931、法匹拉韋、利巴韋林、中和抗體等)、疫苗、止痛藥及用於患者群體中之其他常見疾病的藥劑，諸如抗瘧疾藥(包括蒿甲醚及青蒿琥酯-苯芴醇組合療法)、抗傷寒藥(包括喹啉酮抗生素，諸如環丙沙星(ciprofloxacin)；巨環內酯抗生素，諸如阿奇黴素(azithromycin)；頭孢菌素抗生素，諸如頭孢曲松；或胺基青黴素，諸如安比西林(ampicillin))或抗志賀桿菌病(shigellosis)藥。在一些實施例中，額外治療劑為二氫青蒿素/哌喹。在一些實施例中，額外治療劑為EIDD-2801 (MH-4482，莫努拉韋(Molnupiravir))。

【0264】在一些實施例中，額外治療劑為免疫調節劑。基於免疫之療法之實例包括鐸樣受體調節劑，諸如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12及tlr13；計劃性細胞死亡蛋白1 (Pd-1)調節劑；計劃性死亡配體1 (Pd-L1)調節劑；IL-15調節劑；DermaVir；介白素-7；羥氯喹(plaquenil) (羥基氯喹)；普留淨(proleukin)(阿地介白素，IL-2)；干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；羥基脲；黴酚酸嗎啉乙酯(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)；利巴韋林；聚合物聚乙二亞胺(PEI)；吉朋(gepon)；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、介白素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、ALT-803、NIZ-985、NKTR-255、NKTR-262、NKTR-214、諾姆福隆(normferon)、聚乙二醇化干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b、重組介白素-15、Xmab-24306、RPI-MN、STING調

節劑、RIG-I調節劑、NOD2調節劑、SB-9200及IR-103。在一些實施例中，額外治療劑為芬戈莫德(fingolimod)、來氟米特(leflunomide)或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為沙立度胺(thalidomide)。

【0265】在一些實施例中，額外治療劑為IL-6抑制劑，例如托西利單抗(tocilizumab)、沙瑞盧單抗(sarilumab)或其組合。

【0266】在一些實施例中，額外治療劑為抗TNF抑制劑。舉例而言，額外治療劑為阿達木單抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)、英利昔單抗(infliximab)或其組合。

【0267】在一些實施例中，額外治療劑為JAK抑制劑，例如額外治療劑為巴瑞替尼(baricitinib)、非戈替尼(filgotinib)、奧盧米安特(olumiant)或其組合。

【0268】在一些實施例中，額外治療劑為發炎抑制劑，例如吡非尼酮(pirfenidone)。

【0269】在一些實施例中，額外治療劑為用於繼發性細菌性肺炎之抗生素。舉例而言，額外治療劑為巨環內酯抗生素(例如阿奇黴素、克拉黴素(clarithromycin)及肺炎黴漿菌(*mycoplasma pneumoniae*))、氟喹諾酮(fluoroquinolone) (例如環丙沙星及左氧氟沙星(levofloxacin))、四環素(例如多西環素(doxycycline)及四環素)或其組合。

【0270】在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與肺炎標準照護療法組合使用(參見例如，Pediatric Community Pneumonia Guidelines, CID 2011:53 (10月1日))。針對肺炎之治療一般涉及治癒感染及預防併發症。特定治療將視若干因素而定，包括個體之肺炎之類型及嚴重程度、年齡及總體健康狀況。選擇方案包括：(i)抗生素，(ii)咳嗽藥品，及(iii)退

燒藥/疼痛舒解劑(例如阿司匹林、布洛芬(Advil、Motrin IB等)及乙醯胺苯酚(Tylenol等))。在一些實施例中，額外治療劑為溴已新(bromhexine)治咳藥。

【0271】在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與來自治癒COVID-19患者之免疫球蛋白組合使用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與血漿輸注組合使用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與幹細胞組合使用。

【0272】在一些實施例中，額外治療劑為TLR促效劑。TLR促效劑之實例包括(但不限於)：威沙立德(vesatolimod) (GS-9620)、GS-986、IR-103、來菲托莫德(lefitolimod)、替索莫德(tilsotolimod)、林他莫德(rintatolimod)、DSP-0509、AL-034、G-100、庫比莫德(cobitolimod)、AST-008、莫托莫德(motolimod)、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、特拉莫德(telratolimod)、RO-7020531。

【0273】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：硼替佐米(bortezomid)、弗拉西泮(flurazepam)、普納替尼(ponatinib)、索拉非尼(sorafenib)、帕拉米松(paramethasone)、氯可托龍(clocortolone)、氟氯西林(flucloxacillin)、舍吲哚(sertindole)、氯維地平(clevidipine)、阿托伐他汀(atorvastatin)、西諾西泮(cinolazepam)、氯法齊明(clofazimine)、福沙匹坦(fosaprepitant)及其組合。

【0274】在一些實施例中，額外治療劑為可利黴素(carrimycin)、蘇拉明(suramin)、三氮唑核苷(triazavirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、貝伐單抗(bevacizumab)、美普珠單抗(meplazumab)、GD31 (根瘤菌屬)、

NLRP炎性體抑制劑或α-酮胺(α-ketoamine)。在一些實施例中，額外治療劑為重組人類血管收縮素轉化酶2 (rhACE2)。在一些實施例中，額外治療劑為病毒巨噬細胞炎性蛋白(vMIP)。

【0275】在一些實施例中，額外治療劑為抗病毒孔蛋白治療劑。舉例而言，額外治療劑為BIT-314或BIT-225。在一些實施例中，額外治療劑為冠狀病毒E蛋白抑制劑。舉例而言，額外治療劑為BIT-009。額外治療劑之其他實例包括WO-2004112687、WO-2006135978、WO-2018145148及WO-2009018609中所描述之彼等治療劑。

【0276】亦可以用於同時或依序投與患者之一體式劑型形式組合任何本發明之化合物與一或多種其他活性治療劑。組合療法可以同時或依序方案投與。當依序投與時，組合可以兩次或更多次投與來投與。

【0277】本發明化合物與一或多種其他活性治療劑之共同投與通常係指同時或依序投與本發明化合物及一或多種其他活性治療劑，使得患者體內存在治療有效量之本發明化合物及一或多種其他活性治療劑。

【0278】共同投與包括在投與單位劑量之一或多種其他活性治療劑之前或之後投與單位劑量之本發明化合物，例如本發明化合物之投與與一或多種其他活性治療劑之投與相隔數秒、數分鐘或數小時。舉例而言，本發明之化合物之單位劑量可首先、在投與單位劑量之一或多種其他活性治療劑之後數秒或數分鐘內投與。替代地，一或多種其他治療劑之單位劑量可首先、在投與單位劑量之本發明之化合物之後數秒或數分鐘內投與。在一些情況下，可能需要首先投與單位劑量之本發明化合物，接著在數小時(例如1至12小時)之時段之後投與單位劑量之一或多種其他活性治療劑。在其他情況下，可能需要首先投與單位劑量之一或多種其他活性治療劑，

接著在數小時(例如1至12小時)之時段之後投與單位劑量之本發明化合物。

【0279】組合療法可提供「協同作用」及「協同」，亦即當活性成分一起使用時所達成之效果大於由單獨使用化合物所產生之效果的總和。協同作用可在活性成分如下時獲得：(1)共調配且以組合調配物形式同時投與或傳遞；(2)以單獨調配物形式交替或同時遞送；或(3)藉由一些其他方案。當以交替療法遞送時，在依序投與或遞送化合物時可獲得協同作用，例如以分開的錠劑、丸劑或膠囊形式，或藉由各別注射器進行不同注射。通常，在交替治療期間，有效劑量之各活性成分依序投與，即連續投與，而在組合治療中，將有效劑量之兩種或更多種活性成分一起投與。協同抗病毒作用表示大於組合中個別化合物之所預測的純累加作用的抗病毒作用。

1. 用於治療肺病毒科之組合療法

【0280】本文所提供之化合物亦與其他活性治療劑組合使用。對於治療肺病毒科病毒感染，其他活性治療劑較佳具有針對肺病毒科病毒感染，尤其呼吸道融合性病毒感染及/或偏肺病毒感染之活性。此等具有針對RSV之活性的其他活性治療劑之非限制性實例為利巴韋林、帕利珠單抗、莫維珠單抗(motavizumab)、RSV-IGIV (RespiGam®)、MEDI-557、A-60444 (亦稱作RSV604)、MDT-637、BMS-433771、ALN-RSV0、ALX-0171及其混合物。具有抗呼吸道融合性病毒感染活性的其他活性治療劑之其他非限制性實例包括：呼吸道融合性病毒蛋白F抑制劑，諸如AK-0529、RV-521、ALX-0171、JNJ-53718678、BTA-585及普沙托韋；RNA聚合酶抑制劑，諸如盧米西他濱(lumicitabine)及ALS-8112；抗

RSV G蛋白抗體，諸如抗G蛋白mAb；病毒複製抑制劑，諸如硝唑尼特。

【0281】在一些實施例中，其他活性治療劑可為用於治療或預防RSV之疫苗，包括(但不限於)：MVA-BN RSV、RSV-F、MEDI-8897、JNJ-64400141、DPX-RSV、SynGEM、GSK-3389245A、GSK-300389-1A、RSV-MEDI δM2-2疫苗、VRC-RSVRGP084-00VP、Ad35-RSV-FA2、Ad26-RSV-FA2及RSV融合醣蛋白次單元疫苗。

【0282】具有抗偏肺病毒感染活性的其他活性治療劑之非限制性實例包括：唾液酸酶調節劑，諸如DAS-181；RNA聚合酶抑制劑，諸如ALS-8112；及用於治療偏肺病毒感染之抗體，諸如EV-046113。

【0283】在一些實施例中，其他活性治療劑可為用於治療或預防偏肺病毒感染之疫苗，包括(但不限於)mRNA-1653及rHMPV-Pa疫苗。

2. 用於治療小核糖核酸病毒科之組合療法

【0284】本文所提供之化合物亦與其他活性治療劑組合使用。對於治療小核糖核酸病毒科病毒感染，其他活性治療劑較佳具有抗小核糖核酸病毒科病毒感染，尤其腸病毒(Enterovirus)感染之活性。此等其他活性治療劑之非限制性實例為衣殼結合抑制劑，諸如普來可那立(pleconaril)、BTA-798 (伐彭達韋(vapendavir))以及Wu等人(US 7,078,403)及Watson (US 7,166,604)所揭示之其他化合物；融合唾液酸酶蛋白，諸如DAS-181；衣殼蛋白VP1抑制劑，諸如VVX-003及AZN-001；病毒蛋白酶抑制劑，諸如CW-33；磷脂酸肌醇4激酶β抑制劑，諸如GSK-480及GSK-533；抗EV71抗體。

【0285】在一些實施例中，其他活性治療劑可為用於治療或預防小核糖核酸病毒科病毒感染之疫苗，包括(但不限於)：EV71疫苗、TAK-

021及基於EV-D68腺病毒載體之疫苗。

3. 用於呼吸道感染之組合療法

【0286】許多肺病毒科及小核糖核酸病毒科及冠狀病毒科病毒感染為呼吸道感染。因此，用於治療呼吸道症狀及感染後遺症之額外活性治療劑可與本文所提供之化合物組合使用。該等額外藥劑較佳經口投與或藉由直接吸入投與。舉例而言，與本文所提供之化合物組合用於治療病毒性呼吸道感染的其他較佳額外治療劑包括(但不限於)支氣管擴張劑及皮質類固醇。

糖皮質激素

【0287】在1950年作為哮喘療法首次引入(Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950)之糖皮質激素對於此疾病而言一直為最強效且始終有效的療法，但其作用機制尚不完全清楚(Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985)。令人遺憾的是，口服糖皮質激素療法與深遠的非所需副作用相關，諸如軀幹肥胖、高血壓、青光眼、葡萄糖不耐、白內障形成加速、骨礦流失及心理影響，其均限制口服糖皮質激素療法用作長期治療劑(Goodman及Gilman, 第10版, 2001)。針對全身性副作用之解決方案係將類固醇藥物直接遞送至發炎部位。已研發出吸入型皮質類固醇(ICS)來減輕口服類固醇之嚴重不良作用。可與本文所提供之化合物組合使用的皮質類固醇之非限制性實例為地塞米松(dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉、氟米龍(fluorometholone)、醋酸氟米龍、氯替潑諾(loteprednol)、依碳氯替潑諾(loteprednol etabonate)、氫皮質酮(hydrocortisone)、潑尼松龍(prednisolone)、氟氫可的松(fludrocortisone)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone

acetonide)、倍他米松(betamethasone)、丙酸倍氯米松(beclomethasone diproprionate)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、氟輕鬆(fluocinolone)、醋酸氟輕鬆(fluocinolone acetonide)、氟尼縮松(flunisolide)、氟可丁-21-丁酯(fluocortin-21-butylate)、氟米松(flumethasone)、特戊酸氟米松(flumetasone pivalate)、布地奈德(budesonide)、丙酸鹵倍他松(halobetasol propionate)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、氟替卡松(fluticasone)、AZD-7594、環索奈德(ciclesonide)；或其醫藥學上可接受之鹽。

消炎劑

【0288】經由消炎級聯機制起作用的其他消炎劑亦適用作與本文所提供之化合物組合用於治療病毒性呼吸道感染的額外治療劑。應用「消炎信號轉導調節劑」(在本文中稱為AISTM)，如磷酸二酯酶抑制劑(例如，PDE-4、PDE-5或PDE-7特異性抑制劑)、轉錄因子抑制劑(例如，經由IKK抑制阻斷NFκB)或激酶抑制劑(例如，阻斷P38 MAP、JNK、PI3K、EGFR或Syk)，係一種切斷炎症的邏輯方法，因為此等小分子靶向有限數目之共同細胞內路徑(作為消炎治療性干預之關鍵點的彼等信號轉導路徑)(綜述參見P.J. Barnes, 2006)。此等非限制性額外治療劑包括：5-(2,4-二氟-苯氧基)-1-異丁基-1H-吲唑-6-甲酸(2-二甲胺基-乙基)-醯胺(P38 MAP激酶抑制劑ARRY-797)；3-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-苯甲醯胺(PDE-4抑制劑羅氟司特)；4-[2-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)-2-苯基-乙基]-吡啶(PDE-4抑制劑CDP-840)；N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)8-[(甲磺醯基)胺基]-1-二苯并呋喃甲醯胺(PDE-4抑制劑奧利司特)；N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-2-[1-(4-氟苯甲基)-5-羥基-1H-吲哚-3-

基]-2-側氧基-乙醯胺(PDE-4抑制劑AWD 12-281)；8-甲氧基-2-三氟甲基-喹啉-5-甲酸(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-醯胺(PDE-4抑制劑Sch 351591)；4-[5-(4-氟苯基)-2-(4-甲亞磺醯基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶(P38抑制劑SB-203850)；4-[4-(4-氟基-苯基)-1-(3-苯基-丙基)-5-吡啶-4-基-1H-咪唑-2-基]-丁-3-炔-1-醇(P38抑制劑RWJ-67657)；4-氰基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)-環己烷甲酸2-二乙胺基-乙基酯(西洛司特之2-二乙基-乙基酯前藥，PDE-4抑制劑)；(3-氯-4-氟苯基)-[7-甲氧基-6-(3-味啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-4-基]胺(吉非替尼，EGFR抑制劑)；以及4-(4-甲基-哌呾-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-苯甲醯胺(伊馬替尼(Imatinib)，EGFR抑制劑)。

β2-腎上腺素受體促效劑支氣管擴張劑

【0289】包含吸入型β2-腎上腺素受體促效劑支氣管擴張劑(諸如福莫特羅(formoterol)、沙丁胺醇(albuterol)或沙美特羅(salmeterol))與本文所提供化合物之組合亦為適用於治療呼吸道病毒感染之適合(但非限制性)組合。

【0290】吸入型β2-腎上腺素受體促效劑支氣管擴張劑(諸如福莫特羅或沙美特羅)與ICS之組合亦用於治療支氣管收縮及發炎(分別為Symbicort®及Advair®)。包含此等ICS及β2-腎上腺素受體促效劑組合以及本文所提供化合物之組合亦為適用於治療呼吸道病毒感染之適合(但非限制性)組合。

【0291】β2腎上腺素受體促效劑之其他實例為貝多拉君(bedoradrine)、維蘭特羅(vilanterol)、茚達特羅(indacaterol)、奧達特羅(olodaterol)、妥洛特羅(tulobuterol)、福莫特羅、阿貝特羅(abediterol)、

沙丁胺醇、阿福特羅(arformoterol)、左旋沙丁胺醇(levalbuterol)、非諾特羅(fenoterol)及TD-5471。

抗膽鹼激導性劑

【0292】對於治療或預防肺部支氣管收縮，抗膽鹼激導性劑具有潛在效用，且因此適用作與本文所提供之化合物組合用於治療病毒性呼吸道感染之額外治療劑。此等抗膽鹼激導性劑包括(但不限於)：蕈毒鹼受體(尤其M3亞型)之拮抗劑，其在人類中展現出控制COPD之膽鹼激導性緊張度(cholinergic tone)的治療功效(Witek, 1999)；1-{4-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啶-2-羰基}-吡咯啶-2-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺；3-[3-(2-二乙基胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎓-雙環[3.2.1]辛烷(異丙托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯(Ipratropium-N,N-diethylglycinate))；1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯(索利那新(Solifenacin))；2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁酸1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯(瑞伐托酯(Revatropate))；2-{1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啶-3-基}-2,2-二苯基-乙醯胺(達非那新(Darifenacin))；4-氮雜環庚烷-1-基-2,2-二苯基-丁醯胺(甲碘布卓(Buzepide))；7-[3-(2-二乙基胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-9-乙基-9-甲基-3-氧雜-9-氮鎓-三環[3.3.1.02,4]壬烷(氧托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯(Oxitropium-N,N-diethylglycinate))；7-[2-(2-二乙基胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎓-三環[3.3.1.02,4]壬烷(噻托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯(Tiotropium-N,N-dimethylglycinate))；二甲胺基-乙酸2-(3-二異丙胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯酯(托特羅定-N,N-二甲基甘胺酸酯(Tolterodine-N,N-

dimethylglycinate))；3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啶-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啶鎓；1-[1-(3-氟-苯甲基)-哌啶-4-基]-4,4-雙-(4-氟-苯基)-咪唑啶-2-酮；1-環辛基-3-(3-甲氧基-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基)-1-苯基-丙-2-炔-1-醇；3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎓-雙環[2.2.2]辛烷(阿地溴銨-N,N-二乙基甘胺酸酯(Aclidinium-N,N-diethylglycinate))；或(2-二乙基胺基-乙醯氧基)-二-噻吩-2-基-乙酸1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基酯；瑞芬那新(revefenacin)、格隆溴銨(glycopyrronium bromide)、蕪地溴銨(umeclidinium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)、阿地溴銨(aclidinium bromide)、苯環喹溴銨(bencycloquidium bromide)。

黏液溶解劑

【0293】本文所提供之化合物亦可與黏液溶解劑組合以治療呼吸道感染及呼吸道感染症狀。黏液溶解劑之非限制性實例為胺溴素(ambroxol)。類似地，該等化合物可與祛痰劑組合以治療呼吸道感染及呼吸道感染症狀。祛痰劑之非限制性實例為愈創甘油醚(guaifenesin)。

【0294】霧化型高滲鹽水用於改善患有肺病之患者體內小氣道之即時及長期清理(Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266)。因此，尤其當病毒感染併發有細支氣管炎時，本文所提供之化合物亦可與霧化型高滲鹽水組合。本文所提供之化合物與高滲鹽水之組合亦可包含上文所論述之額外藥劑中之任一者。在一個實施例中，使用霧化的約3%高滲鹽水。

4. 用於治療黃病毒科病毒感染之組合療法

【0295】本文所提供之化合物及組合物亦與其他活性治療劑組合使

用。對於治療黃病毒科病毒感染，另一活性治療劑較佳具有抗黃病毒科病毒感染活性。

【0296】對於登革熱病毒感染之治療，其他活性治療劑之非限制性實例為宿主細胞因子調節劑，諸如GBV-006；非瑞替尼(fenretinide) ABX-220、BRM-211；α-葡萄糖苷酶1抑制劑，諸如西戈斯韋(celgosivir)；血小板活化因子受體(PAFR)拮抗劑，諸如莫地帕泛(modipafant)；鈣黏附蛋白-5/因子Ia調節劑，諸如FX-06；NS4B抑制劑，諸如JNJ-8359；病毒RNA剪接調節劑，諸如ABX-202；NS5聚合酶抑制劑；NS3蛋白酶抑制劑；以及TLR調節劑。

【0297】在一些實施例中，其他活性治療劑可為用於治療或預防登革熱之疫苗，包括(但不限於)：TetraVax-DV、Dengvaxia ®、DPIV-001、TAK-003、減毒活登革熱疫苗、四價登革熱疫苗、四價DNA疫苗、rDEN2δ30-7169；以及DENV-1 PIV。

5. 用於治療絲狀病毒科病毒感染之組合療法

【0298】本文所提供之化合物亦與其他活性治療劑組合使用。對於治療絲狀病毒科病毒感染，其他活性治療劑較佳具有抗絲狀病毒科病毒感染，尤其馬堡病毒(Marburg virus)、伊波拉病毒及奎瓦病毒(Cueva virus)感染之活性。此等其他活性治療劑之非限制性實例為：利巴韋林、胺碘酮、屈奈達隆、維拉帕米、伊波拉恢復期血漿(ECP)、TKM-100201、BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-胺基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)吡咯啶-3,4-二醇)、TKM-伊波拉、T-705單磷酸酯、T-705二磷酸酯、T-705三磷酸酯、FGI-106 (1-N,7-N-雙[3-(二甲胺基)丙基]-3,9-二甲基喹啉并[8,7-h]喹諾酮-1,7-二胺)、rNAPc2、OS-2966、布林西多福韋、

瑞德西韋；RNA聚合酶抑制劑，諸如加利地韋、法匹拉韋 (亦稱為T-705或Avigan)、JK-05；宿主細胞因子調節劑，諸如GMV-006；鈣黏附蛋白-5/因子Ia調節劑，諸如FX-06；以及用於治療伊波拉之抗體，諸如REGN-3470-3471-3479及ZMapp。

【0299】具有抗伊波拉活性之其他非限制性活性治療劑包括α-葡萄糖苷酶1抑制劑、組織蛋白酶B抑制劑、CD29拮抗劑、樹突狀ICAM-3撰取非整合素1抑制劑、雌激素受體拮抗劑、因子VII拮抗劑HLA II類抗原調節劑、宿主細胞因子調節劑、干擾素α配體、中性α葡萄糖苷酶AB抑制劑、尼曼-匹克C1蛋白(niemann-Pick C1 protein)抑制劑、核蛋白抑制劑、聚合酶輔因子VP35抑制劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、組織因子抑制劑、TLR-3促效劑、病毒套膜醣蛋白抑制劑及伊波拉病毒進入抑制劑(NPC1抑制劑)。

【0300】在一些實施例中，其他活性治療劑可為用於治療或預防伊波拉之疫苗，包括(但不限於)：VRC-EBOADC076-00-VP、基於腺病毒之伊波拉疫苗、rVSV-EBOV、rVSVN4CT1-EBOVGP、MVA-BN Filo + Ad26-ZEBOV 方案、INO-4212、VRC-EBODNA023-00-VP、VRC-EBOADC069-00-VP、GamEvac-combi 疫苗、SRC VB 載體、HPIV3/EboGP疫苗、MVA-EBOZ、伊波拉重組醣蛋白疫苗、基於Vaxart腺病毒載體5之伊波拉疫苗、FiloVax疫苗、GOVX-E301及GOVX-E302。

【0301】本文所提供之化合物亦可與胺基磷酸酯味啉代寡聚物(PMO)組合使用，該等胺基磷酸酯味啉代寡聚物為經設計以藉由與特定RNA序列形成鹼基對雙螺旋體而干擾轉譯過程的合成反義寡核苷酸類似

物。PMO之實例包括(但不限於)：AVI-7287、AVI-7288、AVI-7537、AVI-7539、AVI-6002及AVI-6003。

【0302】本文所提供之化合物亦意欲與向患有絲狀病毒科病毒感染之患者提供之一般護理一起使用，包括非經腸流體(包括右旋糖鹽水及林格氏乳酸鹽)及營養物、抗生素(包括甲硝噠唑及頭孢菌素抗生素，諸如頭孢曲松及頭孢呋辛)及/或抗真菌防治、退燒及止痛藥、抗嘔劑(諸如甲氧氯普胺)及/或止瀉劑、維生素及礦物質補充劑(包括維生素K及硫酸鋅)、消炎劑(諸如布洛芬)、止痛藥及用於患者群體中之其他常見疾病的醫藥，諸如抗瘧疾藥(包括蒿甲醚及青蒿琥酯-苯芴醇組合療法)、抗傷寒藥(包括喹啉酮抗生素(諸如環丙沙星)、巨環內酯抗生素(諸如阿奇黴素)、頭孢菌素抗生素(諸如頭孢曲松)或胺基青黴素(諸如安比西林))或抗志賀桿菌病藥。

X. 化合物製備

【0303】在一些實施例中，本發明提供適用於製備本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法及中間物。

【0304】本文所描述之化合物可藉由此項技術中已知之手段中之任一者來純化，該等手段包括層析手段，諸如高效液相層析法(HPLC)、製備型薄層層析法、急驟管柱層析法及離子交換層析法。可使用包括正相及逆相以及離子樹脂之任何適合的固定相。所揭示之化合物最通常經由矽膠及/或氧化鋁層析來純化。

【0305】在用於製備本文所提供之化合物之方法中之任一者期間，可能需要及/或期望保護所關注分子中之任一者上之敏感性或反應性基團。此可藉助於如標準著作中所描述之習知保護基來達成，該等標準著作諸如T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic

Synthesis」, 第4版, Wiley, New York 2006。保護基可在適宜的後續階段使用此項技術中已知之方法移除。

【0306】適用於實施例之方法之例示性化學實體現將參考說明性合成流程關於本文中其通用製備及隨後具體實例來描述。熟習此項技術者將認識到，為獲得本文之各種化合物，可適當選擇起始物質，以使得按需要在存在或不存在保護之情況下經由反應流程帶有最終所需取代基，得到所需產物。替代地，可能需要或希望在最終所要取代基之位置利用可經由反應流程攜帶且適當時經所要取代基置換的適合基團。此外，熟習此項技術者應認識到，以下流程中所展示之轉化可以與特定側基之官能性相容之任何次序執行。

【0307】本發明之方法一般提供特定對映異構體或非對映異構體作為所要產物，但在所有情況下均未確定對映異構體或非對映異構體之立體化學。當未確定對映異構體或非對映異構體中特定立體中心之立體化學時，在不展示彼特定立體中心處的任何立體化學之情況下繪製化合物，儘管該化合物可為實質上對映異構性或非對映異構性純的。

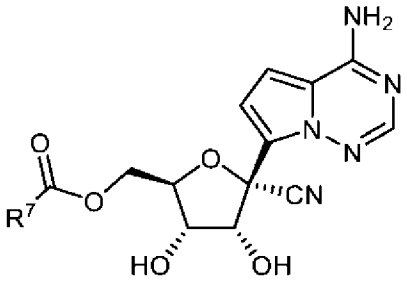
【0308】本發明化合物之代表性合成描述於以下流程及隨後特定實例中。

【0309】本發明之化合物可使用本文所揭示之方法及鑒於本文揭示內容及此項技術中熟知之方法而為熟習此項技術者顯而易見之其常規修改來加以製備。除本文中之教示以外，亦可使用習知及熟知之合成方法。本文所描述之典型化合物之合成可如以下實例中所描述來實現。若可獲得，則試劑可商業購買，例如購自Sigma Aldrich或其他化學供應商。一般而言，本文所描述之化合物在室溫及室壓下通常為穩定且可分離的。本文所

製備之化合物可使用一般熟習此項技術者已知之方法來純化，該等方法包括本文所描述之彼等方法。熟習此項技術者應瞭解，當酸(例如TFA)存在於純化溶劑中時，隨後可將最終產物分離為鹽(用於例如TFA鹽)。

製備式Ib化合物之方法

【0310】在一些實施例中，本發明提供製備式Ib化合物之方法：



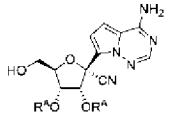
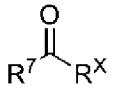
式Ib

其中：

R^7為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^7基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基；

各R^8獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；

各R^9獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；以及

各R^{10}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；該方法包含使式A  式A 之化合物與式B  式B 之偶合搭配物偶合；其中各R^A獨立地為羥基保護基或兩個R^A基團經接合以形成-$C(R^B)_2$-基團，其中R^B為H、C_1-C_8烷基、苯基或經取代之苯基；

其中R^X為氯基、羥基、-$OCOR^Y$；

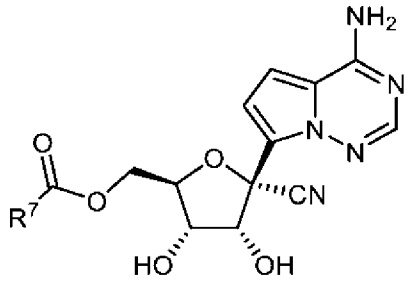
R^Y為C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8碳環、C_6-C_{10}芳基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基；且其中R^Y基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-$OR^{8'}$、-$NR^{9'}R^{10'}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基；

各$R^{8'}$獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；

各$R^{9'}$獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基；以及

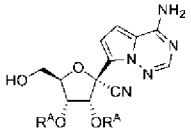
各$R^{10'}$獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵基烷基及C_3-C_6環烷基。

【0311】在一些實施例中，本發明提供製造式Ib化合物之方法：

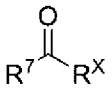


式Ib

其中R^7為C_1-C_8烷基；



式A



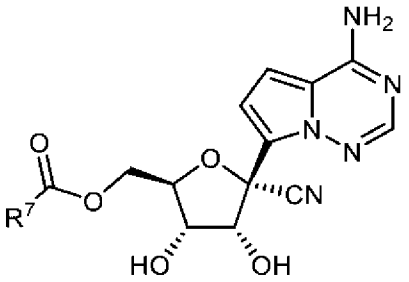
式B

該方法包含使式A之化合物與式B之偶合搭配物偶合；其中各R^A獨立地為羥基保護基或兩個R^A基團經接合以形成-$C(R^B)_2$-基團，其中R^B為H或C_1-C_8烷基；

其中R^X為氯基、羥基、-$OCOR^Y$；

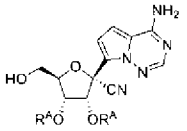
R^Y為C_1-C_8烷基或C_6-C_{10}芳基；且其中該R^Y基團視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代。

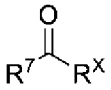
【0312】在一些實施例中，本發明提供製造式Ib化合物之方法：



式Ib

其中R^7為C_1-C_3烷基；



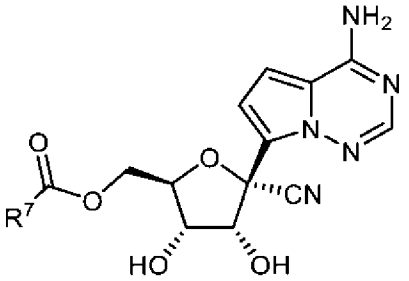


該方法包涵使式A 式A 之化合物與式B 式B 之偶合搭配物偶合；其中各R^A獨立地為羥基保護基或兩個R^A基團經接合以形成-C(R^B)$_2$-基團，其中R^B為H或C_1-C_8烷基；

其中R^X為氯基、羥基、-OCOR^Y；

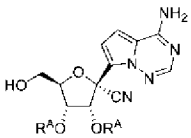
R^Y為C_1-C_3烷基或苯基；且其中該苯基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代。

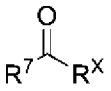
【0313】在一些實施例中，本發明提供製造式Ib化合物之方法：



式Ib

其中R^7為C_3烷基；



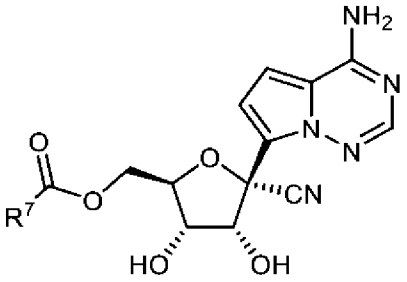


該方法包含使式A 式A 之化合物與式B 式B 之偶合搭配物偶合；其中各R^A獨立地為羥基保護基或兩個R^A基團經接合以形成-C(R^B)$_2$-基團，其中R^B為H或C_1-C_8烷基；

其中R^X為氯基、羥基、-OCOR^Y；

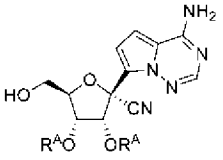
R^Y為C_3烷基或苯基；且其中該苯基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代。

【0314】在一些實施例中，本發明提供製造式Ib化合物之方法：

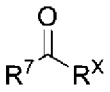


式Ib

其中R^7為異丙基；



式A

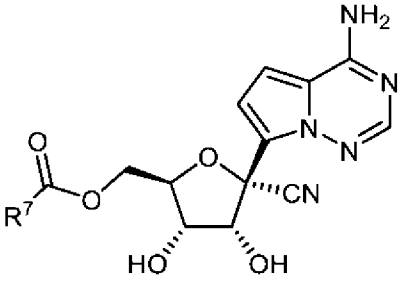


該方法包含使式A之化合物與式B之偶合搭配物偶合；其中其上之兩個R^A基團經接合以形成-C(R^B)$_2$-基團，其中R^B為H或C_1-C_3烷基；

其中R^X為氯基、羥基、-OCOR^Y；

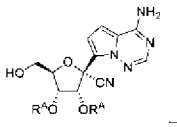
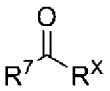
R^Y為異丙基或苯基；且其中該苯基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代。

【0315】在一些實施例中，本發明提供製造式Ib化合物之方法：



式Ib

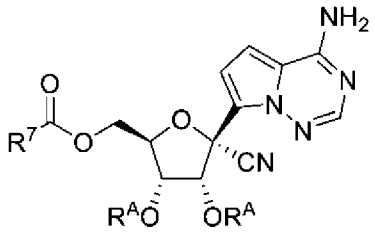
其中R^7為異丙基；

該方法包含使式A  式A 之化合物與式B  式B 之偶合搭配物偶合；其中其上之兩個R^A基團經接合以形成-C(R^B)$_2$-基團，其中R^B為H或甲基；

其中R^X為氯基、羥基、-OCOR^Y；

R^Y為異丙基或苯基；且其中該苯基視情況經一個、兩個或三個氯基取代。

【0316】在一些實施例中，使式A之化合物與式B之偶合搭配物偶合，產生式C之化合物：

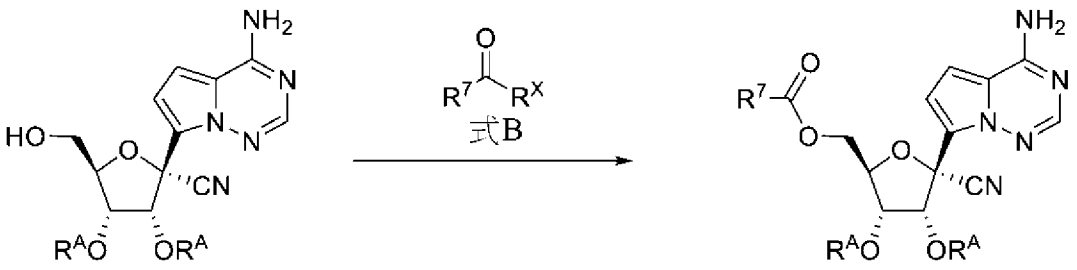


式C ；

其中R^A及R^7各自如本文關於製造式Ib化合物之方法的各種實施例所定義。

【0317】在一些實施例中，製備式Ib化合物之方法進一步包含使式C之化合物脫除保護基以獲得式Ib化合物。在一些實施例中，使式C之化合物脫除保護基包含使用酸。在一些實施例中，使用通式結構HX之酸(其中X為共軛鹼)來使式C之化合物脫除保護基以產生式Ib化合物之鹽(式Ib·HX)。當獲得呈鹽形式之脫除保護基之化合物時，視情況可進行游離鹼化步驟。在一些實施例中，游離鹼化步驟包含用鹼處理。

式A及式B之偶合反應



式A　　式C

【0318】製備本文所提供之式Ib化合物之方法包含使式A化合物與式B之偶合搭配物偶合。

【0319】在式B之偶合搭配物之一些實施例中，R^X為氯基。在一些實施例中，R^X為羥基。在一些實施例中，R^X為-$OCOR^Y$。在一些實施例中，R^X為-$OCOR^Y$；其中R^Y與$R^{7\text{相同}}$或R^Y為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_6-C_{10}芳基：鹵素、氰基、-N_3、-$OR^{8'}$、-$NR^{9'}R^{10'}$及視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基及C_1-C_6烷基之取代基取代的苯基。在一些實施例中，R^X為-$OCOR^Y$；其中R^Y與R^7相同或R^Y為視情況經一個、兩個或三個取代基取代之C_6-C_{10}芳基；其中各取代基獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^X為-$OCOR^Y$；其中R^Y與R^7相同或R^Y為視情況經一個、兩個或三個取代基取代之苯基；其中各取代基獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^X為-$OCOR^Y$；其中R^Y與R^7相同。在一些實施例中，R^X為-$OCOR^Y$；其中R^Y為視情況經一個、兩個或三個取代基取代之苯基；其中各取代基獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^X為-$OCOR^Y$；其中R^Y與R^7相同或R^Y為視情況經一個、兩個或三個氯基取代之苯基。

【0320】式B之偶合搭配物可以任何適合的量使用。在一些實施例中，相對於式A之化合物，式B之量為至少1.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，式B之量為0.1-10.0當量(mol/mol)。在一

些實施例中，相對於式A之化合物，式B之量為0.5-5.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，式B之量為1.0-2.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，式B之量為1.0-1.5當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，式B之量為1.2當量(mol/mol)。

【0321】在一些實施例中，式A與式B之偶合搭配物之偶合係在催化劑存在下進行。可使用任何適合的催化劑。在一些實施例中，催化劑為氮化雜環、偶氮二羧酸酯、鈀及錸類型偶合試劑、三苯膦、參-正丁基膦或S,S-雙(4,6-二甲基-2-嘧啶基)二硫代甲酸酯(carbodithioate)。

【0322】在一些實施例中，式A與式B之偶合搭配物之偶合係在催化劑存在下進行；其中催化劑為氮化雜環。在一些實施例中，催化劑為4-二甲胺基吡啶(DMAP)、1-甲基咪唑、咪唑或吡啶。在一些實施例中，催化劑為1-甲基咪唑。在一些實施例中，催化劑為咪唑。在一些實施例中，催化劑為吡啶。在一些實施例中，催化劑為DMAP。

【0323】在一些實施例中，式A與式B之偶合搭配物之偶合係在催化劑存在下進行；其中催化劑為偶氮二羧酸酯。在一些實施例中，催化劑為1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺、二環己基碳化二亞胺、偶氮二甲酸二乙酯或偶氮二甲酸二異丙酯。在一些實施例中，催化劑為1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺。在一些實施例中，催化劑為二環己基碳化二亞胺。在一些實施例中，催化劑為偶氮二甲酸二乙酯。在一些實施例中，催化劑為偶氮二甲酸二異丙酯。

【0324】在一些實施例中，式A與式B之偶合搭配物之偶合係在催化劑存在下進行；其中催化劑為鈀及錸類型偶合試劑。在一些實施例中，催

化劑為N-[(二甲胺基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基六氟磷酸甲銨N-氧化物(HATU)、N-[(1H-苯并三唑-1-基)-(二甲胺基)-亞甲基]-N-甲基六氟磷酸甲銨N-氧化物(HBTU)、N-[(1H-苯并三唑-1-基)-(二甲胺基)-亞甲基]-N-甲基四氟硼酸甲銨N-氧化物(TBTU)、2-(2-側氧基-1(2H)-吡啶基-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸脲鎓(TPTU)、O-[(氰基(乙氧羰基)亞甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸脲鎓(TOTU)或(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)二甲胺基-味啉基-碳正離子六氟磷酸鹽(COMU)。在一些實施例中，催化劑為N-[(二甲胺基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基六氟磷酸甲銨N-氧化物(HATU)。在一些實施例中，催化劑為HBTU。在一些實施例中，催化劑為TBTU。在一些實施例中，催化劑為TPTU。在一些實施例中，催化劑為TOTU。在一些實施例中，催化劑為COMU。

【0325】在一些實施例中，式A與式B之偶合搭配物之偶合係在催化劑存在下進行；其中催化劑為三苯膦、參-正丁基膦或S,S-雙(4,6-二甲基-2-嘧啶基)二硫代甲酸酯。在一些實施例中，催化劑為三苯膦。在一些實施例中，催化劑為參-正丁基膦。在一些實施例中，催化劑為S,S-雙(4,6-二甲基-2-嘧啶基)二硫代甲酸酯。

【0326】催化劑可以任何適合的量使用。在一些實施例中，相對於式A之化合物，催化劑之量為1-100 mol%。在一些實施例中，相對於式A之化合物，催化劑之量為1-50 mol%。在一些實施例中，相對於式A之化合物，催化劑之量為1-10 mol%。在一些實施例中，相對於式A之化合物，催化劑之量為1-5 mol%。在一些實施例中，相對於式A之化合物，催化劑之量為3 mol%。在一些實施例中，不使用催化劑。

【0327】在一些實施例中，1-10 mol%之DMAP用作用於使式A與式B偶合之催化劑。在一些實施例中，1-5 mol%之DMAP用作用於使式A與式B偶合之催化劑。在一些實施例中，3 mol%之DMAP用作用於使式A與式B偶合之催化劑。

【0328】在一些實施例中，式A與式B之偶合搭配物之偶合進一步係在鹼存在下進行。可使用任何適合的鹼。在一些實施例中，所用鹼為無機鹼。在一些實例中，鹼為碳酸鹽、碳酸氫鹽、金屬磷酸氫鹽、金屬磷酸鹽或含氮鹼。

【0329】在一些實施例中，鹼為碳酸氫鹽。在一些實施例中，鹼為碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為碳酸氫鈉、碳酸氫鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為碳酸氫鋰。在一些實施例中，鹼為碳酸氫鈉。在一些實例中，鹼為碳酸氫鉀。

【0330】在一些實施例中，鹼為碳酸鹽。在一些實施例中，鹼為碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫或其組合。在一些實施例中，鹼為碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫或其組合。在一些實施例中，鹼為碳酸鈉、碳酸鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為碳酸鋰。在一些實施例中，鹼為碳酸鈉。在一些實施例中，鹼為碳酸鉀。在一些實施例中，鹼為碳酸銫。

【0331】在一些實施例中，鹼為金屬磷酸氫鹽。在一些實施例中，鹼為磷酸氫二鈉、磷酸氫二鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為磷酸氫二鈉。在一些實施例中，鹼為磷酸氫二鉀。

【0332】在一些實施例中，鹼為金屬磷酸鹽。在一些實施例中，鹼為磷酸三鈉、磷酸三鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為磷酸三鈉。在一

些實施例中，鹼為磷酸三鉀。

【0333】在一些實施例中，鹼為含氮鹼。在一些實例中，鹼為氮雜芳烴、胺或脒。在一些實施例中，鹼為吡啶、2,6-二甲基吡啶、三乙胺、*N*,*N*-二異丙基乙胺、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯或其組合。在一些實施例中，鹼為氮雜芳烴。在一些實施例中，鹼為吡啶或2,6-二甲基吡啶。在一些實施例中，鹼為胺。在一些實施例中，鹼為三乙胺、*N*,*N*-二異丙基乙胺或1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷。在一些實施例中，鹼為脒。在一些實施例中，鹼為1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯。

【0334】可使用任何適合量的鹼。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用鹼之量為約0.0至10.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用鹼之量為約0.0、0.1、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0或10.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用鹼之量為約0.0-1.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用鹼之量為約0.0-2.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用鹼之量為約0.0-3.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用鹼之量為約0.0-0.5當量(mol/mol)。在一些實施例中，不使用鹼。

【0335】式A之化合物與式B之偶合搭配物之偶合可在溶劑存在下進行。可使用任何適合的溶劑。在一些實施例中，溶劑為有機醚溶劑、鹵化溶劑、極性非質子溶劑、有機酮溶劑、有機酯溶劑、烴溶劑或腈溶劑。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。

【0336】在一些實施例中，溶劑為有機醚。在一些實例中，溶劑為

二乙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃(THF)、甲基四氫呋喃(MeTHF)或其組合。在一些實施例中，溶劑為二乙醚。在一些實施例中，溶劑為第三丁基甲基醚。在一些實施例中，溶劑為THF。在一些實施例中，溶劑為MeTHF。在一些實施例中，溶劑為有機醚與水之組合。在一些實施例中，溶劑包含二乙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃(THF)、甲基四氫呋喃(MeTHF)或其組合及水。在一些實施例中，溶劑包含水及二乙醚。在一些實施例中，溶劑包含水及第三丁基甲基醚。在一些實施例中，溶劑包含水及THF。在一些實施例中，溶劑包含水及MeTHF。

【0337】在一些實施例中，溶劑為鹵化溶劑。在一些實施例中，溶劑為二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷或氯苯。在一些實施例中，溶劑為DCM。在一些實施例中，溶劑為1,2-二氯乙烷。在一些實施例中，溶劑為氯苯。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及氯苯。在一些實施例中，溶劑包含水及二氯甲烷(DCM)。在一些實施例中，溶劑包含水及1,2-二氯乙烷。

【0338】在一些實施例中，溶劑為極性非質子性溶劑。在一些實施例中，溶劑為*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺或*N*-甲基-2-吡咯啶酮。在一些實施例中，溶劑為*N,N*-二甲基甲醯胺。在一些實施例中，溶劑為*N,N*-二甲基乙醯胺。在一些實施例中，溶劑為*N*-甲基-2-吡咯啶酮。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及*N,N*-二甲基甲醯胺。在一些實施例中，溶劑包含水及*N,N*-二甲基乙醯胺。在一些實施例中，溶劑包含水及*N*-甲基-2-吡咯啶酮。

【0339】在一些實施例中，溶劑為有機酮溶劑。在一些實施例中，溶劑為丙酮、2-丁酮或4-甲基-2-戊酮。在一些實施例中，溶劑為丙酮。在

一些實施例中，溶劑為2-丁酮。在一些實施例中，溶劑為4-甲基-2-戊酮。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及丙酮。在一些實施例中，溶劑包含水及2-丁酮。在一些實施例中，溶劑包含水及4-甲基-2-戊酮。

【0340】在一些實施例中，溶劑為有機酯。在一些實施例中，溶劑為乙酸乙酯或乙酸異丙酯。在一些實施例中，溶劑為乙酸乙酯。在一些實施例中，溶劑為乙酸異丙酯。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及乙酸乙酯。在一些實施例中，溶劑包含水及乙酸異丙酯。

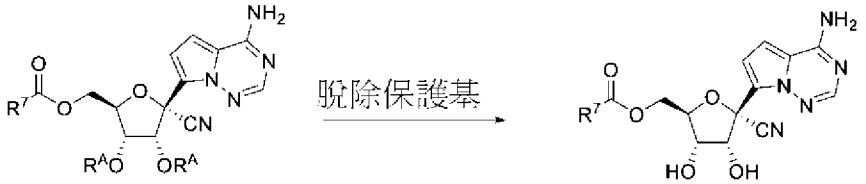
【0341】在一些實施例中，溶劑為烴。在一些實施例中，溶劑為己烷、正庚烷、戊烷或甲苯。在一些實施例中，溶劑為甲苯或正庚烷。在一些實施例中，溶劑為甲苯。在一些實施例中，溶劑為正庚烷。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及甲苯。在一些實施例中，溶劑包含水及正庚烷。

【0342】在一些實施例中，溶劑為腈溶劑。在一些實施例中，溶劑為乙腈。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及乙腈。

【0343】偶合反應可在任何適合的溫度下進行。在一些實施例中，偶合反應係在約-35℃至60℃下進行。在一些實例中，偶合反應係在約-25℃至50℃之溫度下進行。在一些實例中，偶合反應係在約-15℃至40℃之溫度下進行。在一些實例中，偶合反應係在約-5℃至30℃之溫度下進行。在一些實例中，偶合反應係在約5℃至20℃之溫度下進行。在一些實例中，偶合反應係在約5℃至15℃之溫度下進行。在一些實例中，偶合反應

係在約0℃至10℃之溫度下進行。在一些實例中，偶合反應係在約5℃之溫度下進行。

脫除式C之化合物之保護基



式C　　式Ib

【0344】在一些實施例中，式A與式B之偶合搭配物之偶合產生式C之化合物及製備式Ib化合物之方法進一步包含脫除式C之化合物的保護基。任何適合的脫保護劑可用於脫除保護基。在一些實施例中，脫保護劑為酸。在一些實施例中，脫保護劑為無機酸、羧酸或磺酸。

【0345】在一些實施例中，脫保護劑為無機酸。在一些實施例中，脫保護劑為鹽酸、氫溴酸、硫酸或其組合。在一些實施例中，脫保護劑為鹽酸。在一些實施例中，脫保護劑為氫溴酸。在一些實施例中，脫保護劑為硫酸。在一些實施例中，脫保護劑為磷酸。

【0346】在一些實施例中，脫保護劑為固體負載型酸性樹脂。在一些實施例中，脫保護劑為含有磺酸基或相應鹽之強陽離子交換樹脂。在一些實施例中，脫保護劑為Amberlite®/Amberlyst®/Amberjet® (磺酸) IR-120 Plus(H)、IR-120 Plus、IRP-69、15或1200(H)。在一些實施例中，脫保護劑為Dowex® (磺酸)、50WX2-100、50WX2-200 、50WX2-400、50WX4-50、50WX4-100、50WX4-200、50WX4-200R、50WX4-400、50WX8-100、50WX8-200、50WX8-400、HCR-S、HCR-W2、88、650C、Marathon C或MSC-1。在一些實施例中，脫保護劑為Duolite® (磺酸) C-26。在一些實施例中，脫保護劑為含有羧酸基或相應鹽之弱陽離子

交換樹脂。在一些實施例中，脫保護劑為I型Amberlite® (羧酸) CG-50、IRC-50、IRC-50或IRP-64。

【0347】在一些實施例中，脫保護劑為羧酸。在一些實施例中，脫保護劑為甲酸、順丁烯二酸、草酸、丁酸、異丁酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、丙酸或其組合。在一些實施例中，脫保護劑為乙酸。在一些實施例中，脫保護劑為三氟乙酸。在一些實施例中，脫保護劑為三氯乙酸。在一些實施例中，脫保護劑為丙酸。在一些實施例中，脫保護劑為甲酸。在一些實施例中，脫保護劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，脫保護劑為草酸。在一些實施例中，脫保護劑為丁酸。在一些實施例中，脫保護劑為異丁酸。在一些實施例中，脫保護劑為胺基酸。在一些實施例中，脫保護劑為L-天冬胺酸。

【0348】在一些實施例中，脫保護劑為磺酸。在一些實施例中，脫保護劑為甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、吡錠對甲苯磺酸鹽或其組合。在一些實施例中，脫保護劑為苯磺酸。在一些實施例中，脫保護劑為對甲苯磺酸。在一些實施例中，脫保護劑為吡錠對甲苯磺酸鹽。在一些實施例中，脫保護劑為甲磺酸。在一些實施例中，脫保護劑為乙磺酸。

【0349】在一些實施例中，脫保護劑為路易斯酸。在一些實施例中，脫保護劑為三氟甲磺酸三甲基矽烷酯、三氯化硼、溴化鎂、氯化鈰或其組合。在一些實施例中，脫保護劑為三氯化硼。在一些實施例中，脫保護劑為溴化鎂。在一些實施例中，脫保護劑為氯化鈰。在一些實施例中，脫保護劑為三氟甲磺酸三甲基矽烷酯。

【0350】可使用任何適合量之脫保護劑。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用脫保護劑之量為約0.01-10.0當量(mol/mol)。在一些

實施例中，相對於式A之化合物，所用脫保護劑之量為約0.1-5.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用脫保護劑之量為約1.0-5.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用脫保護劑之量為約2.0-4.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用脫保護劑之量為約3.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，相對於式A之化合物，所用脫保護劑之量為約1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0或10.0當量(mol/mol)。

【0351】在一些實施例中，脫保護劑為無機酸且相對於式A之化合物，所用脫保護劑之量為約1.0-5.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，脫保護劑為鹽酸且相對於式A之化合物，所用脫保護劑之量為約1.0-5.0當量(mol/mol)。在一些實施例中，脫保護劑為鹽酸且相對於式A之化合物，所用脫保護劑之量為約3.0當量(mol/mol)。

【0352】脫除保護基步驟可在任何適合的溶劑中進行。在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑包含醚溶劑、極性非質子溶劑、醇、酯溶劑、鹵化溶劑、烴、腈溶劑或其組合。

【0353】在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為醚溶劑。在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為THF、MeTHF、第三丁基甲基醚或其組合。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及THF。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及MeTHF。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及第三丁基甲基醚。

【0354】在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為極性非質子溶劑。在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為*N*,*N*-二甲基甲醯

胺、*N*,*N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基-2-吡咯啶酮或其組合。在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為*N*,*N*-二甲基甲醯胺。在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為*N*,*N*-二甲基乙醯胺。在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為*N*-甲基-2-吡咯啶酮。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及*N*,*N*-二甲基甲醯胺。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及*N*,*N*-二甲基乙醯胺。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及*N*-甲基-2-吡咯啶酮。

【0355】在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為醇。在一些實施例中，溶劑為甲醇、乙醇、2-丙醇或其組合。在一些實施例中，溶劑為甲醇。在一些實施例中，溶劑為乙醇。在一些實施例中，溶劑為2-丙醇。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及甲醇、乙醇、2-丙醇或其組合。在一些實施例中，溶劑包含水及甲醇。在一些實施例中，溶劑包含水及乙醇。在一些實施例中，溶劑包含水及2-丙醇。

【0356】在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為有機酯。在一些實施例中，溶劑為乙酸乙酯或乙酸異丙酯。在一些實施例中，溶劑為乙酸乙酯。在一些實施例中，溶劑為乙酸異丙酯。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及乙酸乙酯。在一些實施例中，溶劑包含水及乙酸異丙酯。

【0357】在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為鹵化溶劑。在一些實施例中，溶劑為二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷或氯苯。在一些實施例中，溶劑為DCM。在一些實施例中，溶劑為1,2-二氯乙烷。在

一些實施例中，溶劑為氯苯。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及氯苯。在一些實施例中，溶劑包含水及二氯甲烷(DCM)。在一些實施例中，溶劑包含水及1,2-二氯乙烷。

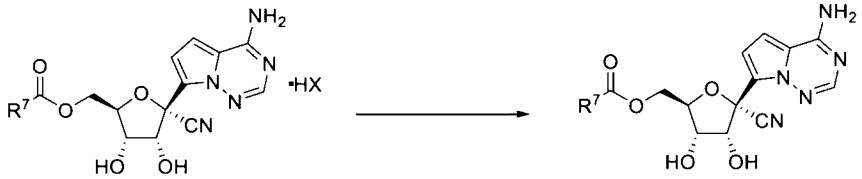
【0358】在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為烴。在一些實施例中，溶劑為己烷、庚烷、戊烷或甲苯。在一些實施例中，溶劑為甲苯或正庚烷。在一些實施例中，溶劑為甲苯。在一些實施例中，溶劑為正庚烷。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及甲苯。在一些實施例中，溶劑包含水及正庚烷。

【0359】在一些實施例中，用於脫除保護基步驟之溶劑為腈溶劑。在一些實施例中，溶劑為乙腈、丙腈、丁腈、苯甲腈或其組合。在一些實施例中，溶劑為乙腈。在一些實施例中，溶劑為丙腈。在一些實施例中，溶劑為丁腈。在一些實施例中，溶劑為苯甲腈。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及乙腈。在一些實施例中，溶劑包含水及丙腈。在一些實施例中，溶劑包含水及丁腈。在一些實施例中，溶劑包含水及苯甲腈。

【0360】脫除保護基反應可在任何適合的溫度下進行。在一些實施例中，脫除保護基反應係在約-20℃至50℃下進行。在一些實施例中，脫除保護基反應係在約-10℃至40℃下進行。在一些實施例中，脫除保護基反應係在約0℃至30℃下進行。在一些實施例中，脫除保護基反應係在約10℃至30℃下進行。在一些實施例中，脫除保護基反應係在約15℃至25℃下進行。在一些實施例中，脫除保護基反應係在約10℃至30℃下進行。在一些實施例中，脫除保護基反應係在約20℃下進行。

游離鹼化成

【0361】在一些實施例中，使用通式結構HX之酸(其中X為共軛鹼)脫除式C化合物之保護基產生式Ib化合物之鹽(式Ib-HX)。當獲得呈鹽形式之脫除保護基之化合物時，可視情況進行另外的游離鹼化步驟。



式Ib鹽
X=共軛鹼

式Ib
游離鹼

【0362】在一些實施例中，游離鹼化涉及用鹼處理。可使用任何適合的鹼。在一些實施例中，所用鹼為無機鹼。舉例而言，碳酸氫鹽。在一些實例中，鹼為碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀或其組合。在一些實例中，鹼為碳酸氫鈉、碳酸氫鉀或其組合。在一些實例中，鹼為碳酸氫鋰。在一些實例中，鹼為碳酸氫鈉。在一些實例中，鹼為碳酸氫鉀。

【0363】在一些實施例中，鹼為碳酸鹽。在一些實施例中，鹼為碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫或其組合。在一些實施例中，鹼為碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫或其組合。在一些實施例中，鹼為碳酸鈉、碳酸鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為碳酸鋰。在一些實施例中，鹼為碳酸鈉。在一些實施例中，鹼為碳酸鉀。在一些實施例中，鹼為碳酸銫。

【0364】在一些實施例中，鹼為醇鹽。在一些實施例中，鹼為甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三戊醇鈉、第三丁醇鋰、第三丁醇鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三戊醇鈉、第三丁醇鋰、第三丁醇鉀。在一些實施例中，鹼為甲醇鈉。在一些實施例中，鹼為乙醇鈉。在一些實施例中，鹼為第三丁醇鈉。在一些實施例中，鹼為第三戊醇鈉。在一些實施例中，鹼為第三丁醇鋰。在一些實施例中，

鹼為第三丁醇鉀。

【0365】在一些實施例中，鹼為金屬氫氧化物。在一些實施例中，鹼為氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為氫氧化鋰。在一些實施例中，鹼為氫氧化鈉。在一些實施例中，鹼為氫氧化鉀。

【0366】在一些實施例中，鹼為金屬磷酸氫鹽。在一些實施例中，鹼為磷酸氫二鈉、磷酸氫二鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為磷酸氫二鈉。在一些實施例中，鹼為磷酸氫二鉀。

【0367】在一些實施例中，鹼為金屬磷酸鹽。在一些實施例中，鹼為磷酸三鈉、磷酸三鉀或其組合。在一些實施例中，鹼為磷酸三鈉。在一些實施例中，鹼為磷酸三鉀。

【0368】在一些實施例中，鹼為含氮鹼。在一些實例中，鹼為氮雜芳烴、胺或脒。在一些實施例中，鹼為吡啶、2,6-二甲基吡啶、三乙胺、*N*,*N*-二異丙基乙胺、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯或其組合。在一些實施例中，鹼為氮雜芳烴。在一些實施例中，鹼為吡啶或2,6-二甲基吡啶。在一些實施例中，鹼為胺。在一些實施例中，鹼為三乙胺、*N*,*N*-二異丙基乙胺或1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷。在一些實施例中，鹼為脒。在一些實施例中，鹼為1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯。

【0369】游離鹼化步驟可在任何適合的溶劑中進行。在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑包含醚溶劑、極性非質子溶劑、醇、酯溶劑、鹵化溶劑、烴、腈溶劑或其組合。

【0370】在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為醚溶劑。在

一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為THF、MeTHF、第三丁基甲基醚或其組合。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及THF。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及MeTHF。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及第三丁基甲基醚。

【0371】在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為極性非質子溶劑。在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基-2-吡咯啶酮或其組合。在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為*N,N*-二甲基甲醯胺。在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為*N,N*-二甲基乙醯胺。在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為*N*-甲基-2-吡咯啶酮。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及*N,N*-二甲基甲醯胺。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及*N,N*-二甲基乙醯胺。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及*N*-甲基-2-吡咯啶酮。

【0372】在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為醇。在一些實施例中，溶劑為甲醇、乙醇、2-丙醇或其組合。在一些實施例中，溶劑為甲醇。在一些實施例中，溶劑為乙醇。在一些實施例中，溶劑為2-丙醇。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及甲醇、乙醇、2-丙醇或其組合。在一些實施例中，溶劑包含水及甲醇。在一些實施例中，溶劑包含水及乙醇。在一些實施例中，溶劑包含水及2-丙醇。

【0373】在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為有機酯。在

一些實施例中，溶劑為乙酸乙酯或乙酸異丙酯。在一些實施例中，溶劑為乙酸乙酯。在一些實施例中，溶劑為乙酸異丙酯。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及乙酸乙酯。在一些實施例中，溶劑包含水及乙酸異丙酯。

【0374】在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為鹵化溶劑。在一些實施例中，溶劑為二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷或氯苯。在一些實施例中，溶劑為DCM。在一些實施例中，溶劑為1,2-二氯乙烷。在一些實施例中，溶劑為氯苯。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及氯苯。在一些實施例中，溶劑包含水及二氯甲烷(DCM)。在一些實施例中，溶劑包含水及1,2-二氯乙烷。

【0375】在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為烴。在一些實施例中，溶劑為己烷、庚烷、戊烷或甲苯。在一些實施例中，溶劑為甲苯或正庚烷。在一些實施例中，溶劑為甲苯。在一些實施例中，溶劑為正庚烷。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及甲苯。在一些實施例中，溶劑包含水及正庚烷。

【0376】在一些實施例中，用於游離鹼化步驟之溶劑為腈溶劑。在一些實施例中，溶劑為乙腈、丙腈、丁腈、苯甲腈或其組合。在一些實施例中，溶劑為乙腈。在一些實施例中，溶劑為丙腈。在一些實施例中，溶劑為丁腈。在一些實施例中，溶劑為苯甲腈。在一些實施例中，溶劑進一步包含水。在一些實施例中，溶劑包含水及乙腈。在一些實施例中，溶劑包含水及丙腈。在一些實施例中，溶劑包含水及丁腈。在一些實施例中，溶劑包含水及苯甲腈。

【0377】游離鹼化可在任何適合的溫度下進行。在一些實施例中，

偶合反應係在約10℃至30℃下進行。在一些實施例中，偶合反應係在約20℃下進行。

XI. 化合物15之結晶形式

化合物15，形式I

【0378】在一些實施例中，提供化合物15之結晶形式I(結晶化合物15形式I)，其中晶體結構呈現實質上如圖10中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶化合物15形式I可呈現實質上如圖中11所示之差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖。結晶化合物15形式I可呈現實質上如圖12中所示之熱解重量分析(TGA)圖。

【0379】在結晶化合物15形式I之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)結晶化合物15形式I具有實質上如圖10中所示之XRPD圖案；(b)結晶化合物15形式I具有實質上如圖11中所示之DSC熱分析圖；(c)結晶化合物15形式I具有實質上如圖12中所示之TGA圖。

【0380】在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有以下特性：

(a) 實質上如圖10中所示之XRPD圖案；

(b) 實質上如圖11中所示之DSC熱分析圖；以及

(c) 實質上如圖12中所示之TGA圖。

【0381】在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有顯示具有實質上如圖10中所示之XRPD圖案之最大強度的2θ-反射度數中之至少兩者、至少三者、至少四者、至少五者或至少六者的XRPD圖案。

【0382】在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含8.5°、22.1°及23.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶

化合物15形式I具有包含8.5°、22.1°及23.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及15.4°、16.9°及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含8.5°、22.1°及23.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及15.4°、16.9°及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含8.5°、22.1°及23.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及15.4°、16.9°及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15 形式I具有包含8.5°、22.1°及23.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及15.4°、16.9°及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含8.5°、15.4°、16.9°、22.1°、23.8°及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含選自由8.5°、15.4°、16.9°、22.1°、23.8°及28.1°組成之群的任何三個2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。

【0383】在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含8.5°、15.4°、16.9°、22.1°、23.8°及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.5°、17.5°及27.5°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含8.5°、15.4°、16.9°、22.1°、23.8°及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.5°、17.5°及27.5°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含8.5°、15.4°、16.9°、22.1°、23.8°及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.5°、17.5°及27.5°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含

8.5°、15.4°、16.9°、22.1°、23.8°及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.5°、17.5°及27.5°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含8.5°、10.5°、15.4°、16.9°、17.5°、22.1°、23.8°、27.5°及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式I具有包含8.5°、10.5°、15.4°、16.9°、17.5°、22.1°、23.8°、27.5及28.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之三者的XRPD圖案。

化合物15，形式II

【0384】在一些實施例中，提供化合物15之結晶形式II(結晶化合物15形式II)，其中晶體結構呈現實質上如圖13中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。結晶化合物15形式II可呈現實質上如圖14中所示之DSC熱分析圖。結晶化合物15形式II可呈現實質上如圖15中所示之TGA圖。

【0385】在結晶化合物15形式II之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)結晶化合物15形式II具有實質上如圖13中所示之XRPD圖案；(b)結晶化合物15形式II具有實質上如圖14中所示之DSC熱分析圖；(c)結晶化合物15形式II具有實質上如圖15中所示之TGA圖。

【0386】在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有以下特性：

(a) 實質上如圖13中所示之XRPD圖案；

(b) 實質上如圖14中所示之DSC熱分析圖；以及

(c) 實質上如圖15中所示之TGA圖。

【0387】在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有顯示具有實質上如圖13中所示之XRPD圖案之最大強度的2θ-反射度數中之至少兩者、

至少三者、至少四者、至少五者或至少六者的XRPD圖案。

【0388】在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有包含6.4°、13.7°及16.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有包含6.4°、13.7°及16.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及18.4°、20.8°及23.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有包含6.4°、13.7°及16.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及18.4°、20.8°及23.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有包含6.4°、13.7°及16.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及18.4°、20.8°及23.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有包含6.4°、13.7°及16.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及18.4°、20.8°及23.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有包含6.4°、13.7°、16.3°、18.4°、20.8°及23.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有包含選自由6.4°、13.7°、16.3°、18.4°、20.8°及23.3°組成之群的任何三個2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。

【0389】在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有選自由6.4°、13.7°、16.3°、18.4°、20.8°、23.3°及25.4°組成之群的任何三個2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式II具有包含6.4°、13.7°、16.3°、18.4°、20.8°、23.3°及25.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。

化合物15，形式III

【0390】在一些實施例中，提供化合物15之結晶形式III(結晶化合物15形式III)，其中晶體結構呈現實質上如圖16中所示之XRPD圖案。結晶化合物15形式III可呈現實質上如圖17中所示之DSC熱分析圖。結晶化合物15形式III可呈現實質上如圖18中所示之TGA圖。

【0391】在結晶化合物15形式III之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)結晶化合物15形式III具有實質上如圖16中所示之XRPD圖案；(b)結晶化合物15形式III具有實質上如圖17中所示之DSC熱分析圖；(c)結晶化合物15形式III具有實質上如圖18中所示之TGA圖。

【0392】在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有以下特性：

(a) 實質上如圖16中所示之XRPD圖案；

(b) 實質上如圖17中所示之DSC熱分析圖；以及

(c) 實質上如圖18中所示之TGA圖。

【0393】在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有顯示具有實質上如圖16中所示之XRPD圖案之最大強度的2θ-反射度數中之至少兩者、至少三者、至少四者、至少五者或至少六者的XRPD圖案。

【0394】在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、16.0°及25.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、16.0°及25.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.2°、19.1°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、16.0°及25.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.2°、19.1°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，

結晶化合物15形式III具有包含9.8°、16.0°及25.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.2°、19.1°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、16.0°及25.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.2°、19.1°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、10.2°、16.0°、19.1°、25.4°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、10.2°、16.0°、19.1°、25.4°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖案。

【0395】在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、10.2°、16.0°、19.1°、25.4°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.4°、19.8°及20.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、10.2°、16.0°、19.1°、25.4°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.4°、19.8°及20.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、10.2°、16.0°、19.1°、25.4°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.4°、19.8°及20.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、10.2°、16.0°、19.1°、25.4°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.4°、19.8°及20.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有包含9.8°、10.2°、10.4°、16.0°、19.1°、19.8°、20.7°、25.4°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，結晶化合物15形式III具有

包含9.8°、10.2°、10.4°、16.0°、19.1°、19.8°、20.7°、25.4°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖案。

XII. 化合物15之鹽

化合物15羥萘甲酸鹽

【0396】在一些實施例中，本發明提供化合物15之羥萘甲酸鹽(化合物15羥萘甲酸鹽)。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽為非溶合的。

【0397】在一些實施例中，本發明提供化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式展現實質上如圖19中所示之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式可展現實質上如圖20中所示之DSC熱分析圖。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式可展現實質上如圖21中所示之TGA圖。

【0398】在化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者、至少三者或全部適用：(a)化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有實質上如圖19中所示之XRPD圖案；(b)化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有實質上如圖20中所示之DSC熱分析圖；(c)化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有實質上如圖21中所示之TGA圖。

【0399】在一些實施例中，結晶化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有以下特性：

(a) 實質上如圖19中所示之XRPD圖案；

(b) 實質上如圖20中所示之DSC熱分析圖；以及

(c) 實質上如圖21中所示之TGA圖。

【0400】在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有顯示具有實質上如圖19中所展示之XRPD圖案之最大強度的2θ-反射度數中

之至少兩者、至少三者、至少四者、至少五者或至少六者的XRPD圖案。

【0401】在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、12.2°及14.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、12.2°及14.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及6.2°、12.9°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、12.2°及14.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及6.2°、12.9°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、12.2°及14.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及6.2°、12.9°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、12.2°及14.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及6.2°、12.9°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、6.2°、12.2°、12.9°、14.8°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、6.2°、12.2°、12.9°、14.8°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖案。

【0402】在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、6.2°、12.2°12.9°、14.8°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及7.8°、10.3°及15.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、6.2°、12.2°、12.9°、14.8°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及

7.8°、10.3°及15.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、6.2°、12.2°、12.9°、14.8°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及7.8°、10.3°及15.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、6.2°、12.2°、12.9°、14.8°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及7.8°、10.3°及15.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、6.2°、7.8°、10.3°、12.2°、12.9°、14.8°、15.7°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15羥萘甲酸鹽之結晶形式具有包含4.0°、6.2°、7.8°、10.3°、12.2°、12.9°、14.8°、15.7°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖案。

化合物15鹽酸鹽

【0403】在一些實施例中，本發明提供化合物15之鹽酸鹽(化合物15鹽酸鹽)。

【0404】在一些實施例中，本發明提供化合物15鹽酸鹽之結晶形式。

化合物15鹽酸鹽形式I

【0405】在一些實施例中，本發明提供化合物15鹽酸鹽之結晶形式I(「化合物15鹽酸鹽形式I」)。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I展現實質上如圖22中所示之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I可展現實質上如圖23中所示之DSC熱分析圖。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I可展現實質上如圖24中所示之TGA圖。

【0406】在化合物15鹽酸鹽形式I之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)化合物15鹽酸鹽形式I具有實質上如圖22中所示之XRPD圖案；(b)化合物15鹽酸鹽形式I具有實質上如圖23中所示之DSC熱分析圖；(c)化合物15鹽酸鹽形式I具有實質上如圖24中所示之TGA圖。

【0407】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有以下特性：

(a) 實質上如圖22中所示之XRPD圖案；

(b) 實質上如圖23中所示之DSC熱分析圖；以及

(c) 實質上如圖24中所示之TGA圖。

【0408】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有顯示具有實質上如圖22中所示之XRPD圖案之最大強度的2θ-反射度數中之至少兩者、至少三者、至少四者、至少五者或至少六者的XRPD圖案。

【0409】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、14.0°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、14.0°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及11.7°、16.7°及23.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、14.0°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及11.7°、16.7°及23.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、14.0°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及11.7°、16.7°及23.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、14.0°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及11.7°、16.7°及23.9°之2θ-反射

度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、11.7°、14.0°、16.7°、23.9°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、11.7°、14.0°、16.7°、23.9°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖。

【0410】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、11.7°、14.0°、16.7°、23.9°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及14.2°、19.7°及22.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、11.7°、14.0°、16.7°、23.9°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及14.2°、19.7°及22.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、11.7°、14.0°、16.7°、23.9°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及14.2°、19.7°及22.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、11.7°、14.0°、16.7°、23.9°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及14.2°、19.7°及22.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、11.7°、14.0°、14.2°、16.7°、19.7°、22.4°、23.9°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽形式I具有包含5.9°、11.7°、14.0°、14.2°、16.7°、19.7°、22.4°、23.9°及24.3°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖案。

化合物15鹽酸鹽材料A

【0411】在一些實施例中，本發明提供化合物15鹽酸鹽之結晶材料

A（「化合物15鹽酸鹽材料A」）。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A展現實質上如圖25中所示之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A可展現實質上如圖26中所示之DSC熱分析圖。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A可展現實質上如圖27中所示之TGA圖。

【0412】在化合物15鹽酸鹽材料A之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)化合物15鹽酸鹽材料A具有實質上如圖25中所示之XRPD圖案；(b)化合物15鹽酸鹽材料A具有實質上如圖26中所示之DSC熱分析圖；(c)化合物15鹽酸鹽材料A具有實質上如圖27中所示之TGA圖。

【0413】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有以下特性：

(a) 實質上如圖25中所示之XRPD圖案；

(b) 實質上如圖26中所示之DSC熱分析圖；以及

(c) 實質上如圖27中所示之TGA圖。

【0414】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有顯示具有實質上如圖25中所示之XRPD圖案之最大強度的2θ-反射度數中之至少兩者、至少三者、至少四者、至少五者或至少六者的XRPD圖案。

【0415】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、15.0°及25.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、15.0°及25.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.6°、16.3°及26.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、15.0°及25.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.6°、16.3°及26.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，

化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、15.0°及25.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.6°、16.3°及26.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、15.0°及25.8°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及10.6°、16.3°及26.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、10.6°、15.0°、16.3°、25.8°及26.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、10.6°、15.0°、16.3°、25.8°及26.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖案。

【0416】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、10.6°、15.0°、16.3°、25.8°及26.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及12.2°、15.7°及31.5°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、10.6°、15.0°、16.3°、25.8°及26.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及12.2°、15.7°及31.5°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、10.6°、15.0°、16.3°、25.8°及26.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及12.2°、15.7°及31.5°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、10.6°、15.0°、16.3°、25.8°及26.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及12.2°、15.7°及31.5°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具有包含4.0°、10.6°、12.2°、15.0°、15.7°、16.3°、25.8°、26.7°及31.5°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料A具

有包含4.0°、10.6°、12.2°、15.0°、15.7°、16.3°、25.8°、26.7°及31.5°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖案。

化合物15鹽酸鹽材料B

【0417】在一些實施例中，本發明提供化合物15鹽酸鹽之結晶材料B（「化合物15鹽酸鹽材料B」）。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B展現實質上如圖28中所示之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B可展現實質上如圖29中所示之DSC熱分析圖。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B可展現實質上如圖30中所示之TGA圖。

【0418】在化合物15鹽酸鹽材料B之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)化合物15鹽酸鹽材料B具有實質上如圖28中所示之XRPD圖案；(b)化合物15鹽酸鹽材料B具有實質上如圖29中所示之DSC熱分析圖；(c)化合物15鹽酸鹽材料B具有實質上如圖30中所示之TGA圖。

【0419】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有以下特性：

(a) 實質上如圖28中所示之XRPD圖案；

(b) 實質上如圖29中所示之DSC熱分析圖；以及

(c) 實質上如圖30中所示之TGA圖。

【0420】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有顯示具有實質上如圖28中所示之XRPD圖案之最大強度的2θ-反射度數中之至少兩者、至少三者、至少四者、至少五者或至少六者的XRPD圖案。

【0421】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、15.9°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、15.9°及26.6°之2θ-反射度數(+/-

0.2°2θ)及7.1°、16.8°及25.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、15.9°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及7.1°、16.8°及25.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、15.9°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及7.1°、16.8°及25.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、15.9°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及7.1°、16.8°及25.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、7.1°、15.9°、16.8°、25.7°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、7.1°、15.9°、16.8°、25.7°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ中之任三者的XRPD圖案。

【0422】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、7.1°、15.9°、16.8°、25.7°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及14.3°、18.7°及27.0°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、7.1°、15.9°、16.8°、25.7°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及14.3°、18.7°及27.0°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、7.1°、15.9°、16.8°、25.7°及26.6°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及14.3°、18.7°及27.0°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、7.1°、15.9°、16.8°、25.7°及26.6°之2θ-反射度數

(+/-0.2°2θ)及14.3°、18.7°及27.0°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、7.1°、14.3°、15.9°、16.8°、18.7°、25.7°、26.6°及27.0°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料B具有包含4.3°、7.1°、14.3°、15.9°、16.8°、18.7°、25.7°、26.6°及27.0°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖案。

化合物15鹽酸鹽材料C

【0423】在一些實施例中，本發明提供化合物15鹽酸鹽之結晶材料C（「化合物15鹽酸鹽材料C」）。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C展現實質上如圖31中所示之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C可展現實質上如圖32中所示之DSC熱分析圖。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C可展現實質上如圖33中所示之TGA圖。

【0424】在化合物15鹽酸鹽材料C之一些實施例中，以下(a)-(c)中之至少一者、至少兩者或全部適用：(a)化合物15鹽酸鹽材料C具有實質上如圖31中所示之XRPD圖案；(b)化合物15鹽酸鹽材料C具有實質上如圖32中所示之DSC熱分析圖；(c)化合物15鹽酸鹽材料C具有實質上如圖33中所示之TGA圖。

【0425】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有以下特性：

(a) 實質上如圖31中所示之XRPD圖案；

(b) 實質上如圖32中所示之DSC熱分析圖；以及

(c) 實質上如圖33中所示之TGA圖。

【0426】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有顯示具有實質上如圖31中所示之XRPD圖案之最大強度的2θ-反射度數中之至少兩

者、至少三者、至少四者、至少五者或至少六者的XRPD圖案。

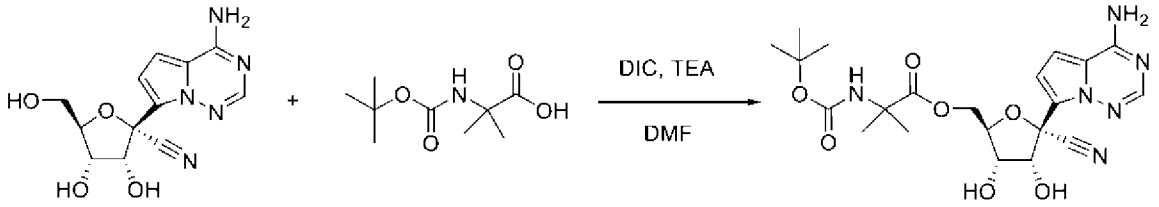
【0427】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、14.7°及31.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、14.7°及31.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及12.8°、17.3°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、14.7°及31.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及12.8°、17.3°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、14.7°及31.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及12.8°、17.3°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、14.7°及31.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及12.8°、17.3°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、12.8°、14.7°、17.3°、31.4°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、12.8°、14.7°、17.3°、31.4°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖案。

【0428】在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、12.8°、14.7°、17.3°、31.4°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及16.6°、24.9°及27.2°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、12.8°、14.7°、17.3°、31.4°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及16.6°、24.9°及27.2°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者的XRPD圖案。在一些實

施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、12.8°、14.7°、17.3°、31.4°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及16.6°、24.9°及27.2°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、12.8°、14.7°、17.3°、31.4°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)及16.6°、24.9°及27.2°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之兩者的XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、12.8°、14.7°、16.6°、17.3°、24.9°、27.2°、31.4°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，化合物15鹽酸鹽材料C具有包含4.3°、12.8°、14.7°、16.6°、17.3°、24.9°、27.2°、31.4°及35.1°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之任三者的XRPD圖案。

XIII. 實例

中間物A： 2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-胺基)-2-甲基丙酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



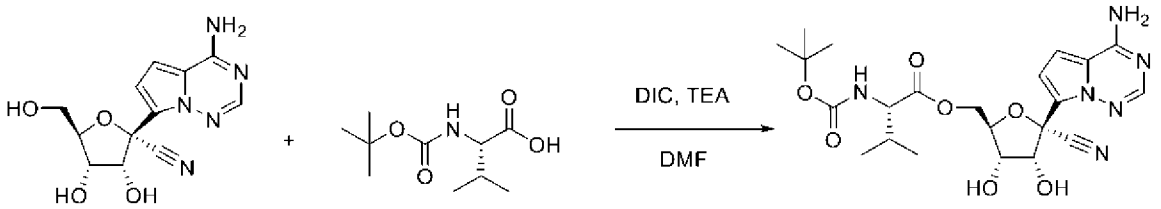
中間物A

【0429】將(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-甲腈(WO2009132135中之化合物13；J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661中之化合物4)及2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲丙酸(209 mg，1.03 mmol)溶解於無水DMF (3 mL)中。向此混合物中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(177 μL，1.13 mmol)且攪拌20分鐘(min)，接著添加核苷(150 mg，0.52 mmol)及三乙胺(180 μL，1.29

mmol)。將所得混合物攪拌16小時。此時添加更多2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(1當量)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(1當量)且在60℃下加熱4小時，接著在室溫下再攪拌16小時。用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$及飽和鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮且藉由管柱層析法用乙酸乙酯/己烷(0%-100%)溶離來純化，以得到中間物A。

【0430】MS *m/z* = 475.1 [M-1]。

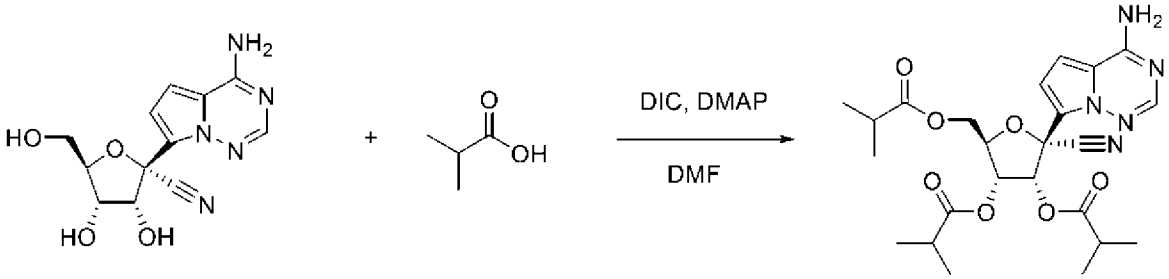
中間物B：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸



中間物B

【0431】以與**中間物A**類似之方式製備**中間物B**，不同之處在於使用(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸(55 mg，0.26 mmol)代替2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸。

實例1：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-((異丁醯氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯)



化合物1

【0432】將(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-甲腈(29 mg, 0.1 mmol)溶解於無水DMF (1 mL)中。一次性添加異丁酸(46 μL，0.5 mmol)。逐滴添加N,N'-二

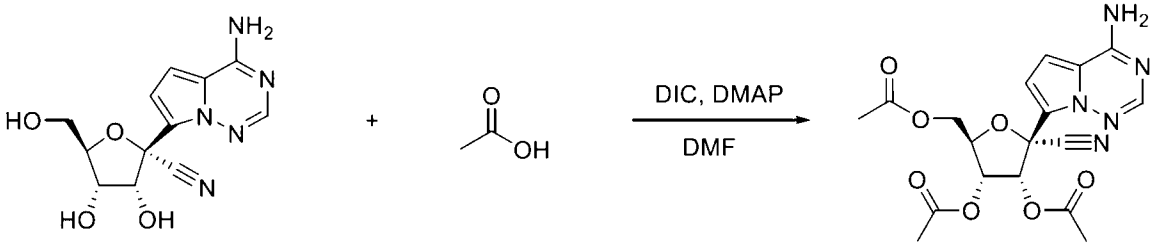
異丙基碳化二亞胺(78 μL，0.5 mmol)。攪拌反應物15 min。添加4-(二甲胺基)吡啶(12.2 mg，0.1 mmol)。隨後攪拌反應16小時。用乙腈(1 mL)稀釋且濾出固體。用製備型HPLC (0-95%乙腈/水)純化濾液。合併溶離份且冷凍乾燥，以得到標題化合物。

【0433】^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.15 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.05 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.44 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.66 (t, J=3.6Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 2.73-2.52 (m, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 18H)。

【0434】LC/MS：t_R=2.60 min，MS *m/z* = 502.2 [M+1]，500.1 [M-1]；LC/MS系統：Thermo LCQ Advantage；Phenomenex Gemini，C_{18}，5 μ，110A，30×4.6 mm；緩衝液A：0.1%於水中之乙酸；緩衝液B：0.1%於乙腈中之乙酸；在2.5 min內5-100%緩衝液B，隨後100%以2 mL/min持續0.9 min。

【0435】HPLC：t_R=3.33 min；HPLC系統：Agilent 1100；Phenomenex Gemini，C_{18}，5 μ，110A，50×4.6 mm；緩衝液A：0.05%於水中之TFA；緩衝液B：0.05%於乙腈中之TFA；在5分鐘內以2 mL/min之2-98%緩衝液B。

實例2：(2R,3R,4R,5R)-5-(乙醯氧基甲基)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯



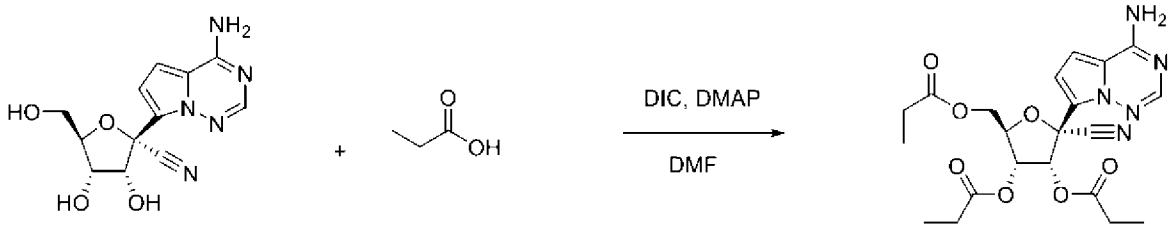
化合物2

【0436】以與化合物1類似之方式製備標題化合物，不同之處在於使用乙酸(29 μL，0.50 mmol)代替異丁酸。

【0437】^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.15 (bs, 1H), 8.08 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.06 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.40 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.48-4.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

【0438】LC/MS：t_R = 2.00 min，MS *m/z* = 418.0 [M+1]，416.0 [M-1]。

實例3：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-氰基-5-((丙醯氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二丙酸酯



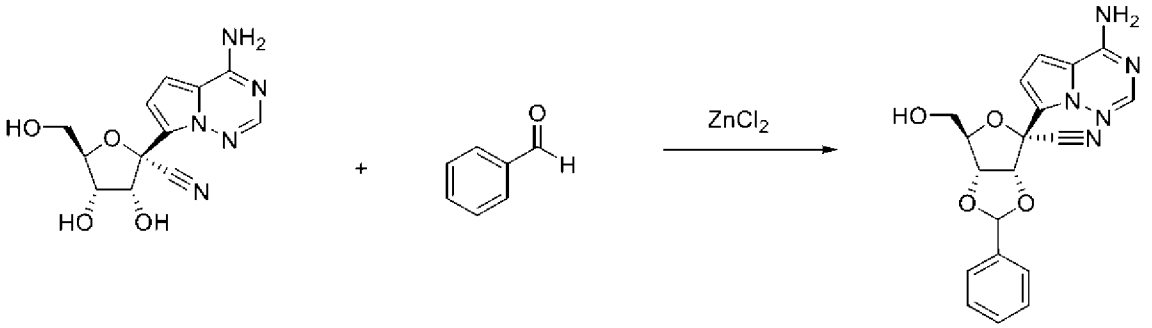
化合物3

【0439】以與化合物1類似之方式製備標題化合物，不同之處在於使用丙酸(37 μL，0.50 mmol)代替異丁酸。

【0440】^{1}H NMR：(400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.04 (s, 1H), 7.23 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 5.7, 4.6 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 4.5, 3.5 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 4H), 2.36 (qd, J = 7.6, 5.1 Hz, 2H), 1.30 - 1.06 (m, 9H)。

【0441】LC/MS：t_R = 0.89 min，MS *m/z* = 460.2 [M+1]。

實例4：(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-6-(羥基甲基)-2-苯基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈



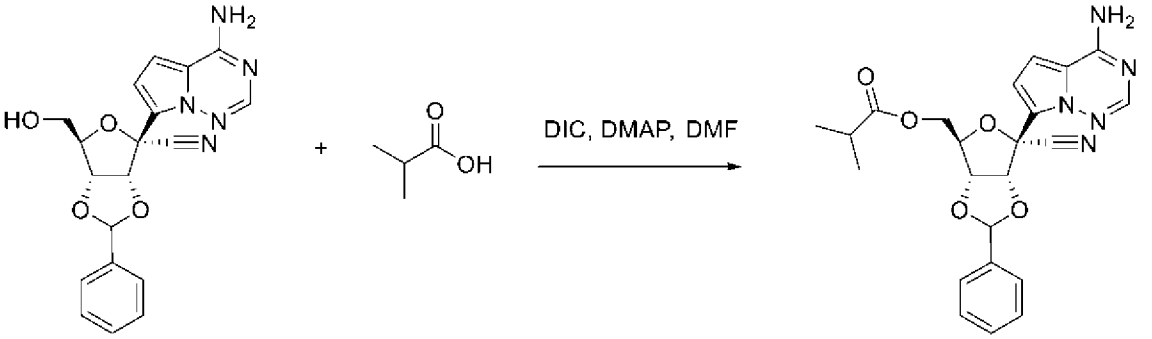
化合物4

【0442】將(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-甲腈(58 mg，0.20 mmol)與苯甲醛(3 mL)合併，接著添加氯化鋅(II) (41 mg，0.3 mmol)。所得反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。反應混合物隨後用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$及飽和鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮且藉由管柱層析用乙酸乙酯/己烷(0%-30%-50%)溶離來純化，以得到所需產物。

【0443】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 7.2, 3.8 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H)。

【0444】LC/MS：t_R = -0.77 min，MS *m/z* = 380.1 [M+1]。

實例5：異丁酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-苯基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯



化合物4　　化合物5

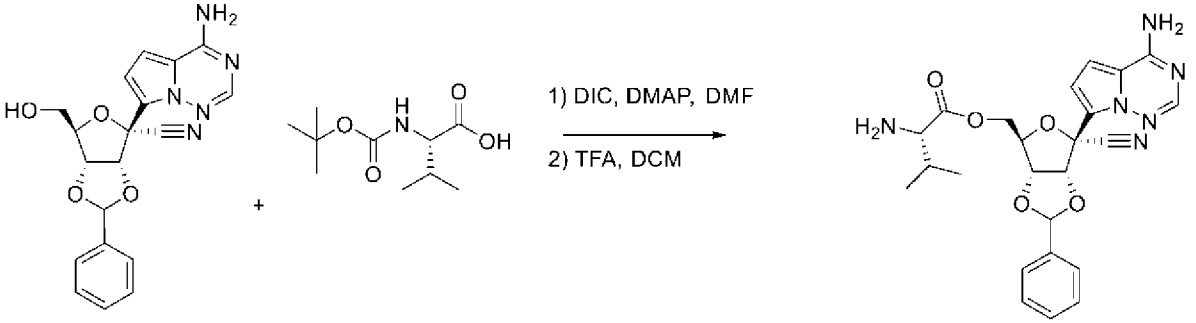
【0445】以與化合物1類似之方式製備標題化合物，不同之處在於使

用化合物4 (32 mg，0.084 mmol)代替(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-甲腈。

【0446】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.05 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.24 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 6.9, 3.6 Hz, 1H), 4.78 (dt, J = 5.4, 4.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 2.49 (庚烷, J = 7.0 Hz, 1H), 1.18 - 1.05 (m, 6H)。

【0447】LC/MS：t_R = 0.94 min，MS *m/z* = 450.2 [M+1]。

實例6：L-纈胺酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-6-氰基-2-苯基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯



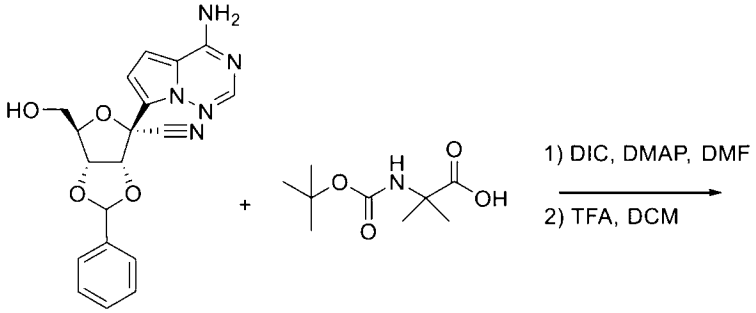
化合物4　　化合物6

【0448】將(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-6-(羥甲基)-2-苯基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈(32 mg，0.084 mmol)溶解於無水DMF (1 mL)中。添加(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸(37 mg，0.168 mmol)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(26 μL，0.168 mmol)。將所得混合物攪拌20 min。隨後添加4-(二甲胺基)吡啶(10 mg，0.084 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。用乙腈稀釋且濾出固體。用製備型HPLC純化濾液。合併溶離份且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於20%三氟乙酸/二氯甲烷(3 mL)中且攪拌45 min。隨後濃縮混合物且在製備型HPLC上純化，以得到標題化合物。

【0449】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.00 (s, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.12 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.56 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 6.7, 5.6 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 2.31 (pd, J = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 1.09 - 0.94 (m, 6H)。

【0450】LC/MS：t_R = 0.85 min，MS *m/z* = 479.2 [M+1]。

實例7：2-胺基-2-甲基丙酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



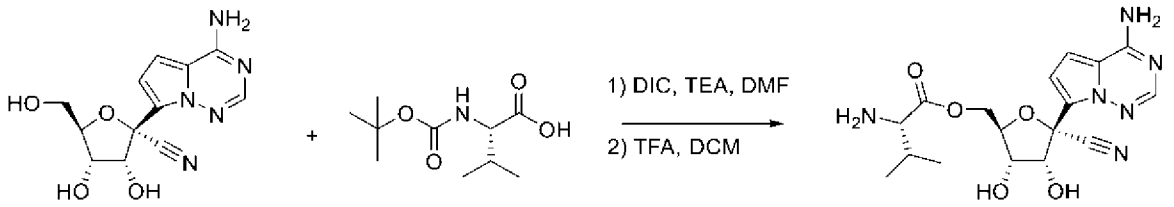
化合物4　　化合物7

【0451】以與化合物6類似之方式製備標題化合物，不同之處在於使用2-(第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(80 mg，0.40 mmol)代替(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸，且在室溫下攪拌脫除保護基步驟3小時而非45分鐘。

【0452】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.44 (dt, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 7.0, 5.4 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

【0453】LC/MS：t_R = 0.20 min，MS *m/z* = 377.2 [M+1]。

實例8：L-纈胺酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



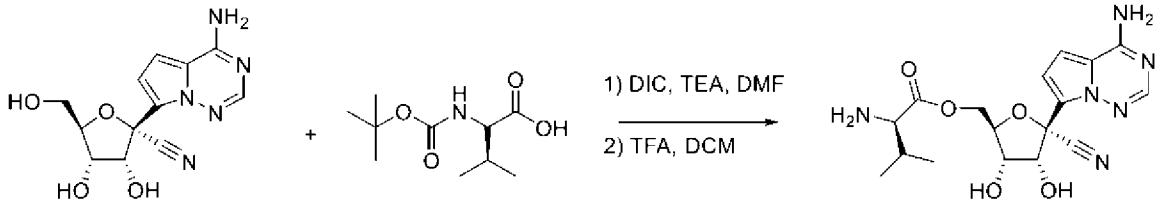
化合物8

【0454】將(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-甲腈及(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸(55 mg，0.56 mmol)溶解於無水DMF (2 mL)中。向此混合物中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(40 μL，0.26 mmol)且攪拌15 min，接著添加核苷(50 mg，0.17 mmol)及三乙胺(47 μL，0.34 mmol)。將所得混合物攪拌16小時。此時，添加更多(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸(55 mg，0.56 mmol)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(40 μL，0.25 mmol)，且在室溫下再攪拌混合物5小時。隨後在50℃下加熱反應3小時，接著在室溫下再攪拌72小時。用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$及飽和鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮且藉由管柱層析用乙酸乙酯/己烷(0%-70%)溶離來純化，且隨後藉由逆相HPLC進一步純化。合併溶離份且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於20%三氟乙酸/二氯甲烷中且攪拌30 min。隨後濃縮混合物且在製備型HPLC上純化，以得到標題化合物。

【0455】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.92 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.57 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 2.53 (qd, J = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 1.16 (dd, J = 7.0, 4.9 Hz, 6H)。

【0456】LC/MS：t_R = 0.48 min，MS *m/z* = 391.2 [M+1]。

實例9：D-纈胺酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



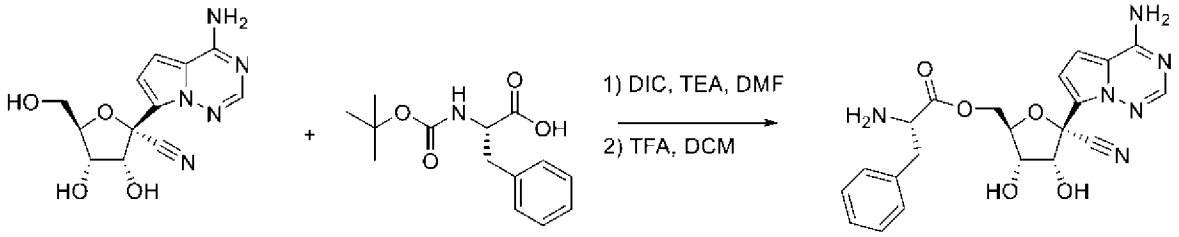
化合物9

【0457】以與化合物8類似之方式製備標題化合物，不同之處在於使用(第三丁氧基羰基)-D-纈胺酸(75 mg，0.34 mmol)代替(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸。

【0458】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (s, 1H), 7.02 (q, J = 4.7 Hz, 2H), 5.60 (ddd, J = 19.1, 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 18.0, 5.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.75 (m, 2H), 2.68 (pd, J = 7.1, 3.8 Hz, 1H), 1.17 (dt, J = 7.0, 4.8 Hz, 6H)。

【0459】LC/MS：t_R = 0.44 min，MS *m/z* = 391.2 [M+1]。

實例10：L-苯基丙胺酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



化合物10

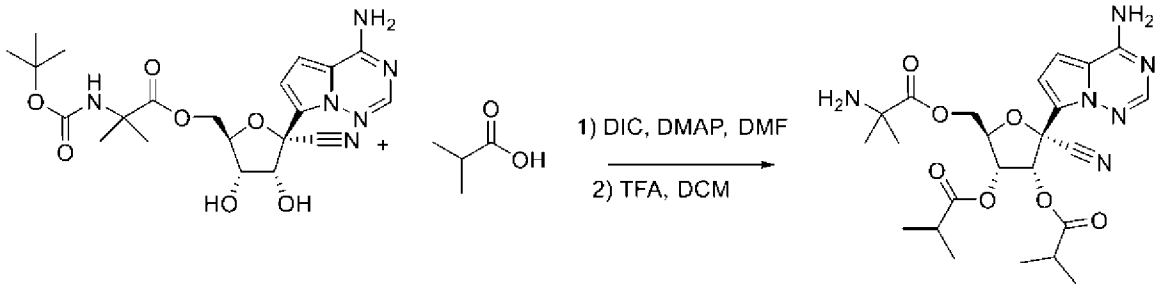
【0460】以與化合物8類似之方式製備標題化合物，不同之處在於使用(第三丁氧基羰基)-L-苯丙胺酸(55 mg，0.26 mmol)代替(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸。

【0461】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.94 (s, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 5H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 5.53 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 3.77 (qd, J = 12.4, 3.2 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 14.3, 6.2 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m,

1H)。

【0462】LC/MS：t_R = 0.58 min，MS *m/z* = 439.2 [M+1]。

實例11：(2R,3R,4R,5R)-5-(((2-胺基-2-甲基丙醯基)氧基)甲基)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯)



中間物A　　化合物11

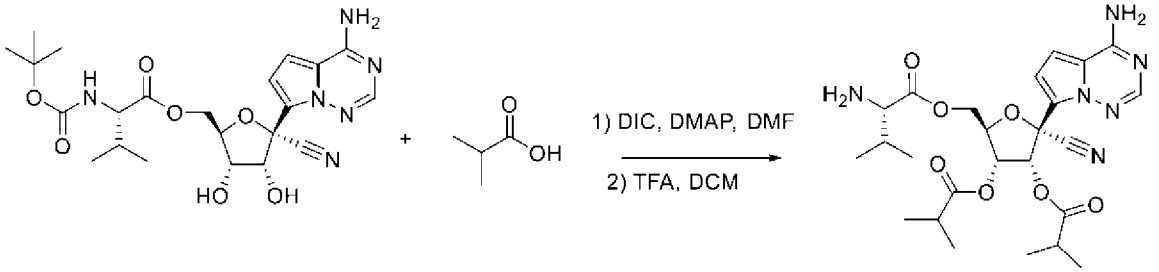
【0463】將中間物A (45 mg，0.094 mmol)溶解於無水DMF (3 mL)中。添加異丁酸(26 μL，0.28 mmol)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(44 μL，0.28 mmol)。攪拌反應15-20 min，接著添加4-(二甲胺基)吡啶(11.6 mg，0.09 mmol)。隨後攪拌反應4小時。此時，添加更多異丁酸(3當量)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(3當量)以及4-(二甲胺基)吡啶(1當量)。將所得混合物在環境溫度下再攪拌16小時。用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$及飽和鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，且藉由逆相HPLC純化。合併溶離份且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於20%三氟乙酸/二氯甲烷(3 mL)中且攪拌45 min。隨後濃縮混合物且在製備型HPLC上純化，以得到標題化合物(32 mg，66%)。

【0464】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.96 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 5.6, 2.9 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 3.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 2H), 2.62 (ddq, J = 37.5, 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 1.28 - 1.05 (m,

12H)。

【0465】LC/MS：t_R = 0.77 min，MS *m/z* = 517.3 [M+1]。

實例12：(2R,3R,4R,5R)-5-(((纈胺醯基纈胺醯基)氧基)甲基)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯)



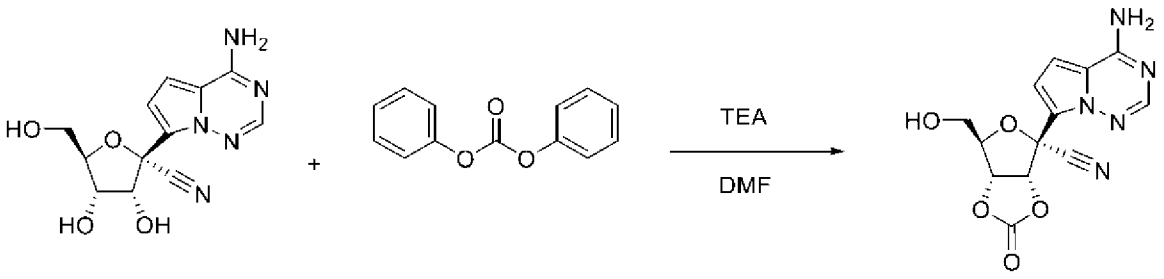
中間物B　　化合物12

【0466】以與化合物11類似之方式製備標題化合物，不同之處在於使用中間物B (61 mg，0.12 mmol)代替中間物A。

【0467】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.96 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 5.8, 4.1 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 4.48 (qd, J = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.68 - 2.45 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0468】LC/MS：t_R = 0.79 min，MS *m/z* = 531.2 [M+1]。

實例13：(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-(羥甲基)-2-側氧基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈

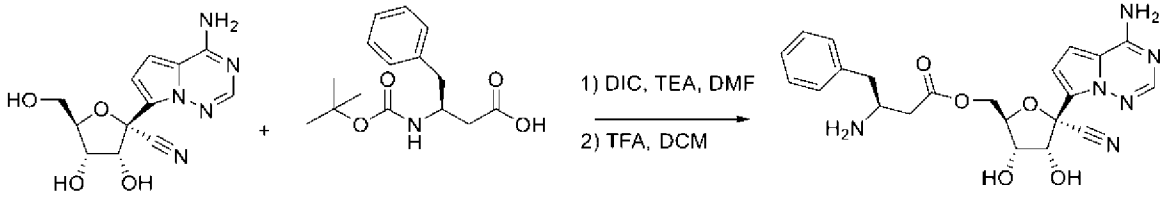


化合物**13**

【0469】將(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-甲腈(50 mg，0.17 mmol)溶解於無水DMF (3 mL)中。向此溶液中添加碳酸二苯酯(37 mg，0.17 mmol)，且在130℃下攪拌所得反應混合物1小時。隨後添加三乙胺(60 μL，0.43 mmol)且在130℃下持續再加熱2小時。冷卻反應混合物，隨後用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$及飽和鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮並且藉由管柱層析用甲醇/二氯甲烷(0%-5%)溶離來純化，以得到所需產物。

【0470】LC/MS：t_R = 0.56 min，MS *m/z* = 318.0 [M+1]。

實例14：(S)-3-胺基胺基苯基丁酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



化合物**14**

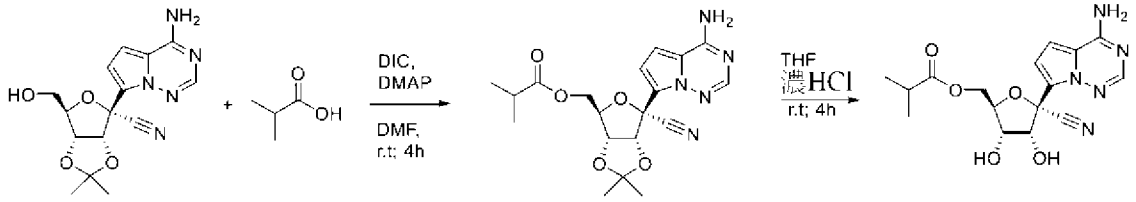
【0471】以與化合物8類似之方式製備標題化合物，不同之處在於使用L-β-高苯丙胺酸(96 mg，0.34 mmol)代替(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸。

【0472】^{1}H NMR 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.96 (s, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 5H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 5.59 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 5.27

(d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 4.08 (dt, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 2H), 3.15 - 2.91 (m, 4H), 2.76 (dd, J = 16.8, 8.1 Hz, 1H)。

【0473】LC/MS：t_R = 0.63 min。

實例15：異丁酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



化合物**15**

【0474】向(3aR,4R,6R,6aR)-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈(2000 mg, 6.0 mmol) (Siegel等人 J. Med. Chem. **2017**, 60, 1648-1661)及異丁酸(638 ng，7.2 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中緩慢添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(914 mg，7.2 mmol)，接著在室溫(r.t)下添加4-二甲胺基吡啶(737 mg，6.0 mmol)且攪拌4小時(h)。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥且濃縮。所得產物藉由急驟層析使用DCM/甲醇(20% 甲醇/DCM)作為溶離劑純化，以得到中間物異丁酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯。

【0475】MS *m/z* = 402.2 (M+1)。

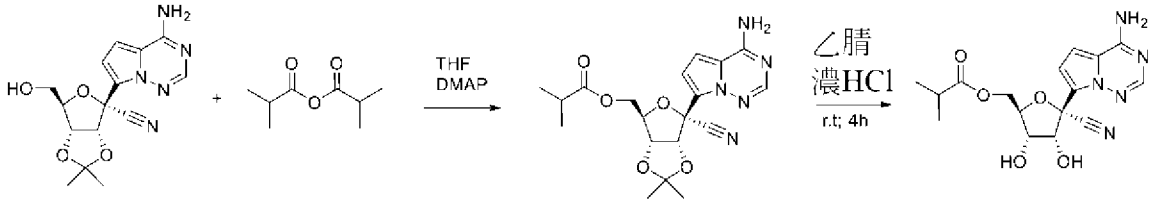
【0476】向中間物縮丙酮化物(1500 mg)於THF (10 mL)中之溶液中添加濃HCl (2 mL)且在r.t下攪拌4 h。LC-MS以及SM展示產物形成。反應在4 h之後停止，反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鹽及鹽

水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由急驟層析使用DCM/甲醇(30%甲醇/DCM)作為溶離劑純化，以得到標題化合物。

【0477】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.88 (s, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 4.50 - 4.27 (m, 4H), 4.16 (dd, J = 6.2, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.14 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H)。

【0478】MS m/z: 362.1 (M+1)。

化合物15之替代合成：

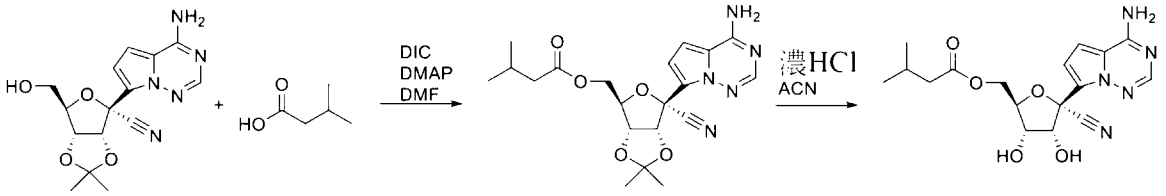


【0479】向(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈(2000 mg，6.0 mmol)於THF中之溶液中添加N,N-二甲基氨基吡啶(0.03當量)。向反應混合物中緩慢添加異丁酸酐(1.1當量)。在起始物質完成之後，濃縮反應混合物且藉由急驟層析使用DCM/甲醇(20%甲醇/DCM)作為溶離劑純化，以得到中間物異丁酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯。MS *m/z* = 402.2 (M+1)。

【0480】向中間物縮丙酮化物(1000 mg)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加濃HCl (5當量，1 mL)且在r.t下攪拌2 h。LC-MS展示產物形成。反應在4 h之後停止，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鹽淬滅。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由急驟層析使用DCM/甲醇(30%甲醇/DCM)作為溶離劑純化，濃縮溶離份以獲得標題化

合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.88 (s, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 4.50 - 4.27 (m, 4H), 4.16 (dd, J = 6.2, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.14 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H)；MS m/z: 362.1 (M+1)。所獲得之化合物鑑別為化合物15，形式II。

實例16：3-甲基丁酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



化合物**16**

中間物：3-甲基丁酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯

【0481】向(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-6-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈(200 mg，0.6 mmol)及3-甲基丁酸(92 mg，0.91 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加*N,N'*-二異丙基碳化二亞胺(0.14 mL，0.91 mmol)。在室溫下(rt)攪拌混合物20 min且添加DMAP (74 mg，0.6 mmol)。在rt下攪拌所得混合物2 h且藉由逆相HPLC (10%至100% ACN/水持續15 min，隨後100% ACN持續3 min)純化，以得到中間物(188 mg，75%)。LCMS：MS *m/z* = 416.16 [M+1]；t_R = 1.56 min；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含0.1%甲酸之乙腈，含0.1%甲酸之水；梯度：0 min-1.8 min 2-100%乙腈，1.8 min-1.85 min 100%-2%

乙腈，1.85 min-2.00 min 2% ACN，1800 μL/min。

【0482】在rt下向以上**中間物**(188 mg，0.226 mmol)於ACN (2 mL)中之溶液中添加濃HCl (0.2 mL)。將混合物攪拌3 h，用TEA中和，且藉由逆相HPLC (10%至100% ACN/水持續15 min，隨後100% ACN持續3 min)純化，以得到標題化合物16 (146 mg，86%)。

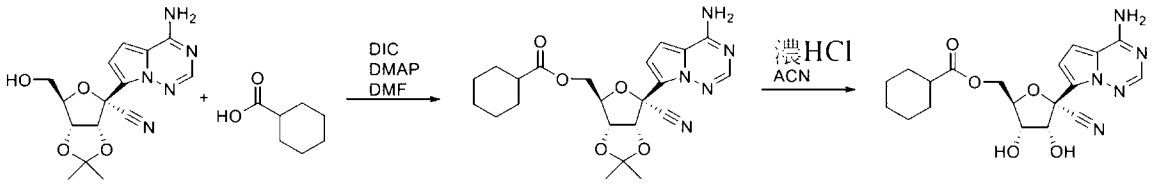
化合物16：

【0483】^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.97 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.93 - 4.72 (m, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 1.99 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

【0484】LCMS：MS *m/z* = 376.14 [M+1]；t_R = 1.21 min；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含0.1%甲酸之乙腈，含0.1%甲酸之水；梯度：0 min-1.8 min 2-100%乙腈，1.8 min-1.85 min 100%-2%乙腈，1.85 min-2.00 min 2% ACN，1800 μL/min。

【0485】HPLC：t_R=3.69 min；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含0.1% TFA之乙腈，含0.1% TFA之水；梯度：0 min-8.5 min 2-98% ACN，1.5 mL/min。

實例17：環己甲酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



化合物**17**

【0486】標題化合物係以**實例16**中所說明、以環己基而非3-甲基丁酸起始來合成。

【0487】中間物17a：環己甲酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=442.16[M+1]；t_R=1.64 min。

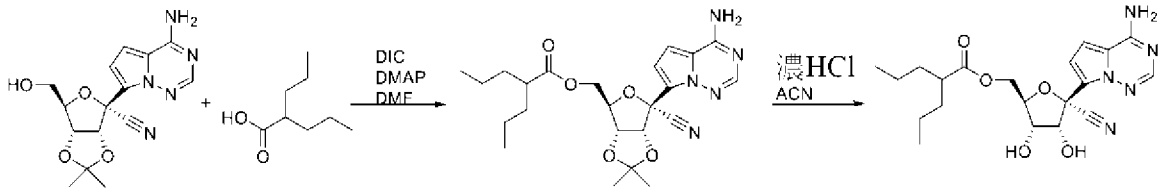
化合物17：

【0488】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 - 7.75 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (ddd, *J* = 7.2, 4.8, 2.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.82 - 1.51 (m, 4H), 1.37 - 1.03 (m, 6H)。

【0489】 LCMS：MS *m/z* = 402.17 [M+1]；t_R = 1.29 min。

【0490】HPLC：t_R = 4.05 min。

實例18：2-丙基戊酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



化合物**18**

【0491】標題化合物係以**實例16**中所說明、以2-丙基戊酸而非3-甲基丁酸起始來合成。

【0492】中間物：2-丙基戊酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=458.19 [M+1]；t_R=1.81 min。

化合物18：

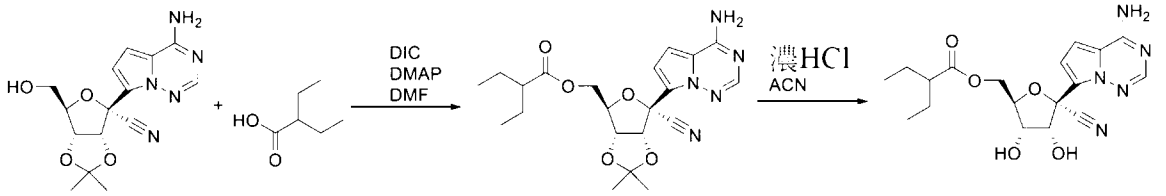
【0493】^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.88 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 3H), 4.16 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.31 - 1.19 (m, 4H), 0.86 (td, *J* = 7.3, 5.4 Hz, 6H)。

【0494】LCMS：MS *m/z* = 418.20 [M+1]；t_R = 1.43 min。

【0495】HPLC：t_R = 4.60 min。

實例19：2-乙基丁酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0496】標題化合物係以**實例16**中所說明、以2-乙基丁酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**19**

【0497】中間物：2-乙基丁酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS m/z=430.18 [M+1]；t_R=1.64 min。

化合物19：

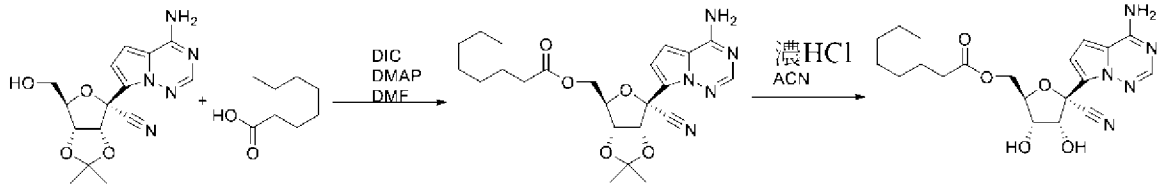
【0498】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 - 7.72 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 3H), 3.96 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.57 - 1.34 (m, 4H), 0.79 (m, 6H)。

【0499】LCMS：MS *m/z* = 390.15 [M+1]；t_R = 1.27 min。

【0500】HPLC：t_R = 3.95 min。

實例20：辛酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0501】標題化合物係以**實例16**中所說明、以辛酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**20**

【0502】中間物：辛酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=458.17 [M+1]；t_R=1.83 min；

化合物20：

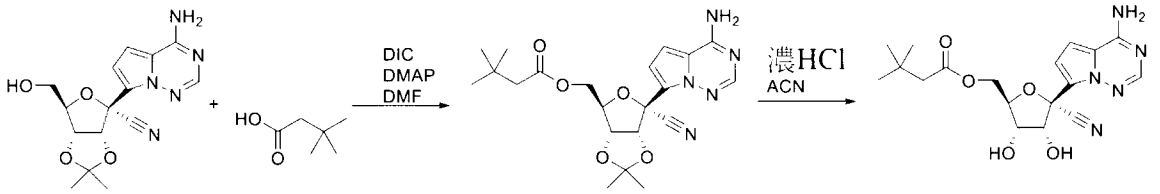
【0503】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.08 - 7.78 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (td, *J* = 6.2, 4.9 Hz, 1H), 2.28 (td, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.29 - 1.15 (m, 8H), 0.88 - 0.78 (m, 3H)。

【0504】LCMS：MS *m/z* = 418.21 [M+1]；t_R = 1.48 min。

【0505】HPLC：t_R = 3.97 min。

實例21：3,3-二甲基丁酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0506】標題化合物係以**實例16**中所說明、以3,3-二甲基丁酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**21**

【0507】中間物：3,3-二甲基丁酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=430.16 [M+1]；t_R=1.63 min。

化合物21：

【0508】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 - 7.71 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 3.94 (td, *J* = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 2H), 0.94 (s, 9H)。

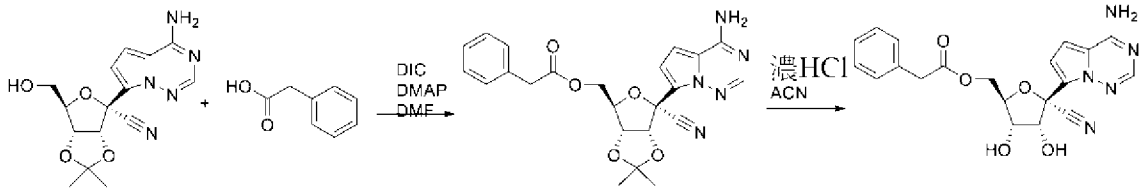
【0509】LCMS：MS *m/z* = 390.19 [M+1]；t_R = 1.28 min。

【0510】HPLC：t_R = 4.84 min。

實例22：2-苯基乙酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0511】標題化合物係以**實例16**中所說明、以2-苯乙酸而非3-甲基

丁酸起始來合成。



化合物**22**

【0512】中間物：2-苯基乙酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=450.24 [M+1]；t_R=1.52 min。

化合物22：

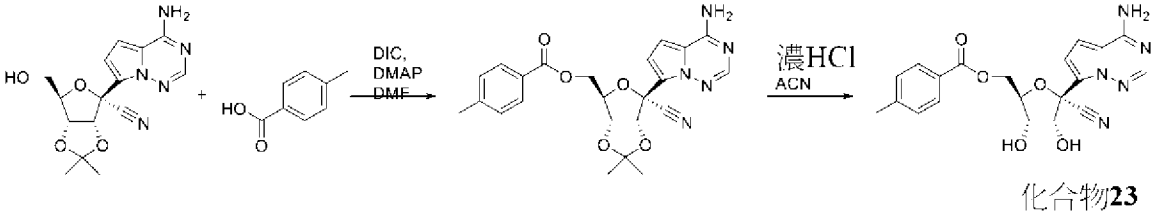
【0513】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 - 7.77 (m, 3H), 7.37 - 7.18 (m, 5H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.68 (s, 2H)。

【0514】LCMS：MS *m/z* = 410.18 [M+1]；t_R = 1.23 min。

【0515】HPLC：t_R = 3.80 min。

實例23：4-甲基苯甲酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0516】標題化合物係以**實例16**中所說明、以4-甲基苯甲酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**23**

【0517】中間物：4-甲基苯甲酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜

環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=450.12 [M+1]；t_R=1.55 min。

化合物23：

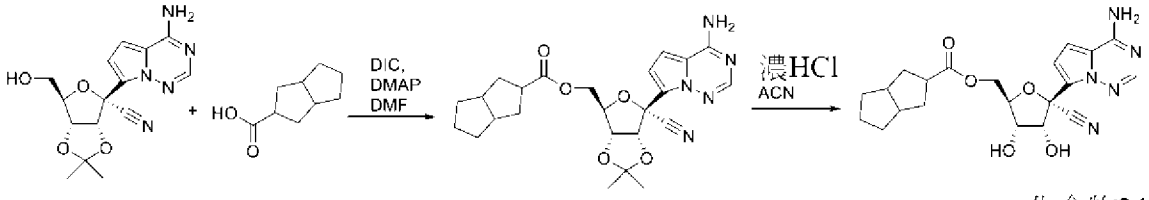
【0518】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 - 7.82 (m, 3H), 7.79 (dt, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 4.12 (q, *J* = 6.4, 5.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)。

【0519】LCMS：MS *m/z* = 410.09 [M+1]；t_R = 1.25 min。

【0520】HPLC：t_R = 3.86 min。

實例24：八氫并環戊二烯-2-甲酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0521】標題化合物係以**實例16**中所說明、以八氫并環戊二烯-2-羧酸並非3-甲基丁酸所提供之順式及反式異構體之混合物起始來合成。



化合物**24**

【0522】中間物：八氫并環戊二烯-2-甲酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=468.20 [M+1]；t_R=1.73 min。

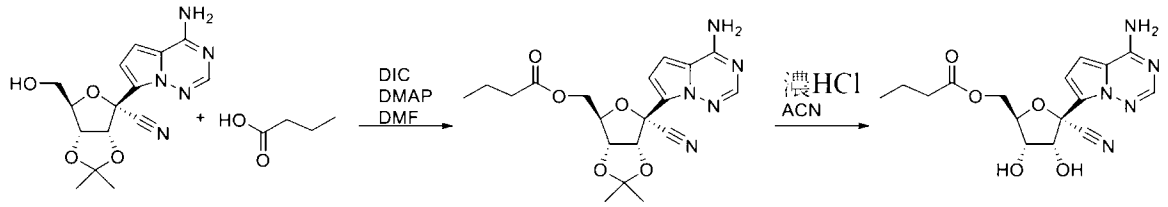
化合物24：

【0523】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 - 7.71 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.62

(m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 2.72 - 2.52 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.13 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.26 - 0.95 (m, 1H)；LCMS：MS *m/z* = 428.19 [M+1]；t_R = 1.40 min；HPLC：t_R = 4.47 min (85%)，4.56 min (15%)。

實例25：丁酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0524】標題化合物係以**實例16**中所說明、以丁酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



165

化合物**25**

【0525】中間物：丁酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=402.12 [M+1]；t_R=0.76 min。

化合物25：

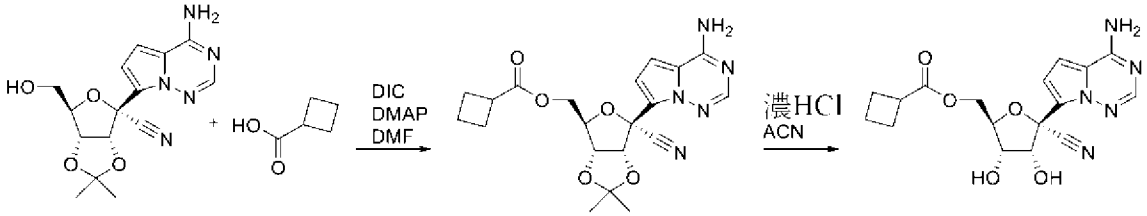
【0526】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 - 7.78 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.23 (td, *J* = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 2.27 (td, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0527】LCMS：MS *m/z* = 362.11 [M+1]；t_R = 1.14 min。

【0528】HPLC：t_R = 3.36 min。

實例26：環丁烷甲酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0529】標題化合物係以**實例16**中所說明、以環丁酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**26**

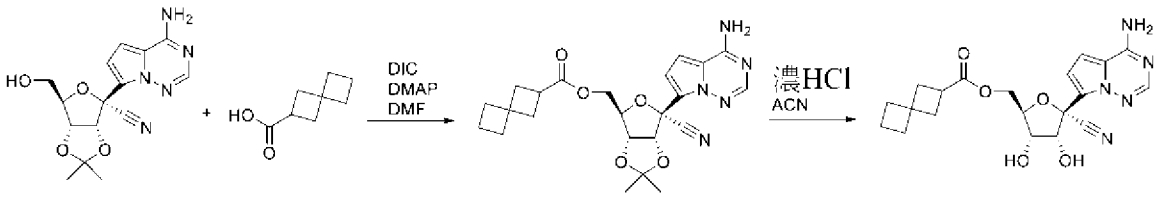
【0530】中間物：環丁烷甲酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=414.13 [M+1]；t_R=1.50 min。

化合物26：

【0531】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 - 7.76 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 3.94 (td, *J* = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 4H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H)；LCMS：MS *m/z* = 374.11 [M+1]；t_R = 1.16 min；HPLC：t_R = 3.47 min。

實例27：螺[3.3]庚烷-2-甲酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0532】標題化合物係以**實例16**中所說明、以螺[3.3]庚烷-2-羧酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**27**

【0533】中間物：螺[3.3]庚烷-2-甲酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=454.14 [M+1]；t_R=1.25 min。

化合物27：

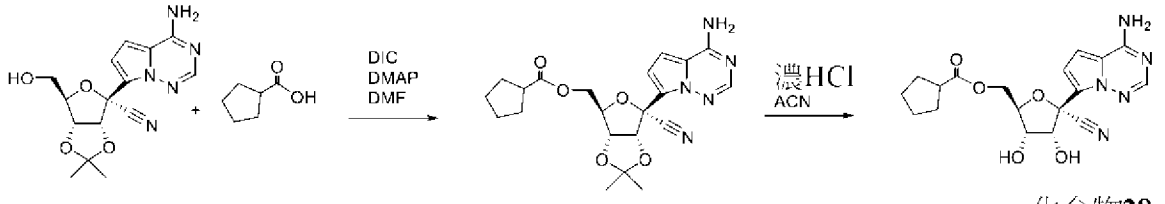
【0534】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 - 7.74 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H)。

【0535】LCMS：MS *m/z* = 414.11 [M+1]； t_R = 1.35 min。

【0536】HPLC：t_R = 4.32 min。

實例28：環戊烷甲酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0537】標題化合物係以實例16中所說明、以環戊烷甲酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**28**

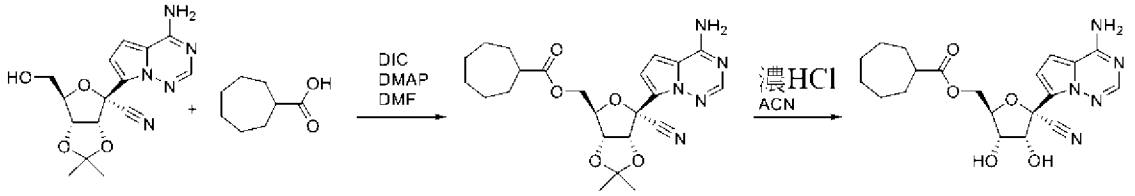
【0538】中間物：環戊烷甲酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=428.13 [M+1]；t_R=1.57 min。

化合物28：

【0539】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 - 7.73 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 12.0, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.92 - 1.38 (m, 8H)；LCMS：MS *m/z* = 388.14 [M+1]；t_R = 1.23 min；HPLC：t_R = 3.78 min。

實例29：環庚烷甲酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0540】標題化合物係以**實例16**中所說明、以環庚烷甲酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**29**

【0541】中間物：環庚烷甲酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=456.19 [M+1]；t_R=1.71 min。

化合物29：

【0542】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 - 7.75 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H),

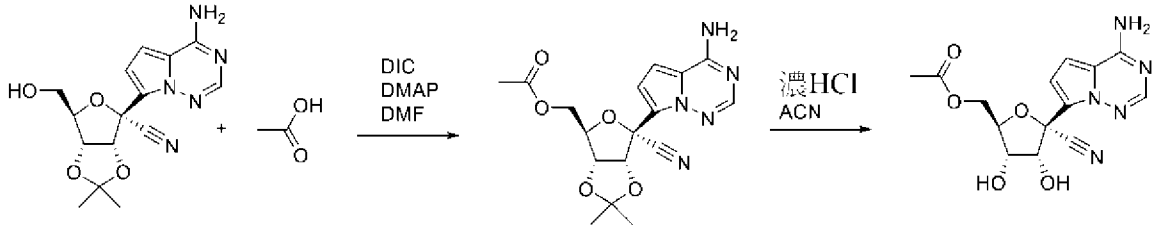
5.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.68 - 1.32 (m, 10H)。

【0543】LCMS：MS *m/z* = 416.20 [M+1]；t_R = 1.37 min。

【0544】HPLC：t_R = 4.34 min。

實例30：乙酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0545】標題化合物係以**實例16**中所說明、以乙酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**30**

【0546】中間物：乙酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=374.10 [M+1]；t_R=1.30 min。

化合物30：

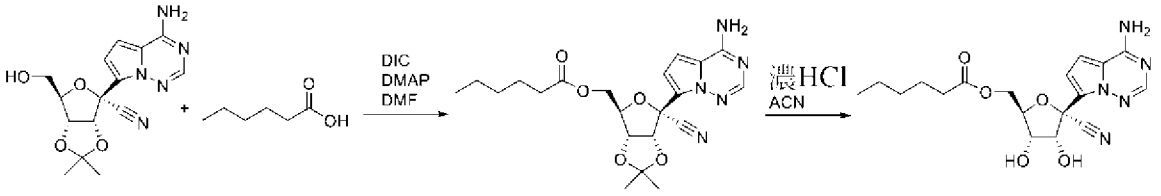
【0547】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 - 7.96 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)。

【0548】LCMS：MS *m/z* = 334.11 [M+1]；t_R = 0.99 min。

【0549】HPLC：t_R = 2.67 min。

實例31：己酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0550】標題化合物係以**實例16**中所說明、以己酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**31**

【0551】中間物：己酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=430.14 [M+1]；t_R=1.65 min。

化合物31：

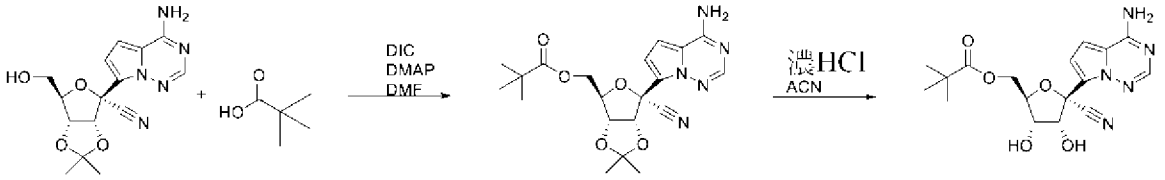
【0552】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 - 7.74 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.23 (m, 4H), 0.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0553】LCMS：MS *m/z* = 390.15 [M+1]；t_R = 0.99 min。

【0554】HPLC：t_R = 4.14 min。

實例32：特戊酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯

【0555】標題化合物係以**實例16**中所說明、以特戊醯基酸而非3-甲基丁酸起始來合成。



化合物**32**

【0556】中間物：特戊酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯：LCMS：MS *m/z*=416.20 [M+1]；t_R=1.54 min

化合物32：

【0557】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 - 7.78 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.32 - 4.14 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 1.10 (s, 9H)。

【0558】LCMS：MS *m/z* = 376.21 [M+1]；t_R = 1.18 min。

【0559】HPLC：t_R = 3.65 min。

實例33：化合物15形式I

【0560】化合物15形式I係經由化合物15形式II (實例34)於水中之漿料來製備。向約1 g之化合物15形式II中添加約40 mL水。在環境溫度下攪拌所得漿料約2天。隨後藉由真空過濾評估固體且在真空烘箱中在約40℃下乾燥。

【0561】替代地，化合物15形式I亦係藉由在環境溫度下攪拌40 mg於約0.4 mL溶劑(諸如丙酮及甲基乙基酮)中之化合物15形式III (實例35)約一天來製備。藉由離心分離固體且在真空烘箱中在約40℃下乾燥。

【0562】化合物15形式I亦係藉由攪拌約40 mg於約0.4 mL溶劑(諸如水、約80/20 (v/v)之甲醇/水、丙酮及乙腈中之化合物15形式II (實例34)約

一天來製備。藉由離心分離固體且在真空烘箱中在約40℃下乾燥。

【0563】當形式I在溶劑(諸如水、異丙醇、乙腈、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、二氯甲烷、甲基乙基酮、丙酮及甲苯)中製成漿料時，回收形式I。在彼等實驗中，在環境溫度下攪拌漿料且藉由離心分離固體，並且在烘箱中在約40℃下或在環境溫度下乾燥。

表徵

【0564】化合物15形式I為非溶合相。其XRPD圖案展示於圖10中且峰值之完整清單呈現於下表中。DSC熱分析圖展示於圖11中且在約169℃下顯示一個吸熱轉變。TGA熱分析圖展示於圖12中且指示相為非溶合的。

化合物15游離鹼形式I之完整XRPD峰值清單

位置[°2θ]	相對強度[%]
8.5	74
10.5	9
11.8	4
14.1	6
15.4	17
16.9	100
17.5	23
17.6	13
20.3	7
22.1	20
23.8	17
24.1	8
25.0	4
25.7	3
26.2	4
26.5	7
27.5	7
28.1	20
30.1	2
30.8	3
32.1	3
34.7	1
35.4	3
36.5	3
38.0	3

實例34：化合物15形式II

【0565】化合物15係遵循實例15中所描述之程序以形式II獲得。

表徵

【0566】化合物15游離鹼形式II之XRPD圖案呈現於圖13中且完整XPRD峰值清單呈現於下表中。

【0567】形式II之DSC熱分析圖展示於圖14中。其展示大約165℃及176℃之兩個吸熱事件及約169℃之放熱事件。TGA熱分析圖呈現於圖15中。其展示材料為非溶合的。

化合物15游離鹼形式II之完整XRPD峰值清單

位置[°2θ]	相對強度[%]
6.4	100
13.7	4
16.3	25
18.4	2
20.8	3
23.3	2
25.4	3

【0568】**實例35**：化合物15，形式III

【0569】化合物15游離鹼形式III首先由以以下方式在製備化合物15游離鹼形式II (實例34)結束時所用之殘餘物處理來製備：將來自處理之殘餘物懸浮於乙腈(3體積)中且在室溫下攪拌約30小時。將殘餘物溶解於乙腈中且緊接著觀測到固體自溶液沈澱出。將沈澱物過濾，用乙腈洗滌且乾燥，並且獲得呈形式III之化合物15。

表徵

【0570】形式III之XRPD圖案展示於圖16中且XRPD峰值之完整清單呈現於下表中。游離鹼形式III之DSC熱分析圖展示於圖17中。其在大致177℃下顯示吸熱事件。TGA熱分析圖展示於圖18中。其展示材料為非溶

合的。

化合物15游離鹼形式III之完整XRPD峰值清單

位置[°2θ]	相對強度[%]
9.8	100
10.2	19
10.4	25
12.4	11
13.2	6
13.4	12
13.7	9
16.0	24
16.8	3
17.5	29
17.8	7
18.9	19
19.1	64
19.8	39
20.7	21
21.7	9
22.8	8
24.8	26
25.4	16
26.9	15
27.3	3
28.8	8
31.4	3
32.7	7
34.0	7
37.7	6

【0571】**實例36：**化合物15羥萘甲酸鹽材料A

【0572】化合物15羥萘甲酸鹽材料A係藉由將約40 mg化合物15游離鹼形式II (實例34)懸浮於0.4 mL乙腈中來製備。將大致一莫耳當量之1-羥基-2-萘甲酸添加至懸浮液中且在環境溫度下攪拌所得漿料約一天。隨後將非流動漿料保存於小瓶中。在另一天之後，添加0.35 mL乙腈，產生流動漿料。藉由離心分離固體且在真空烘箱中在約40℃下乾燥。

表徵

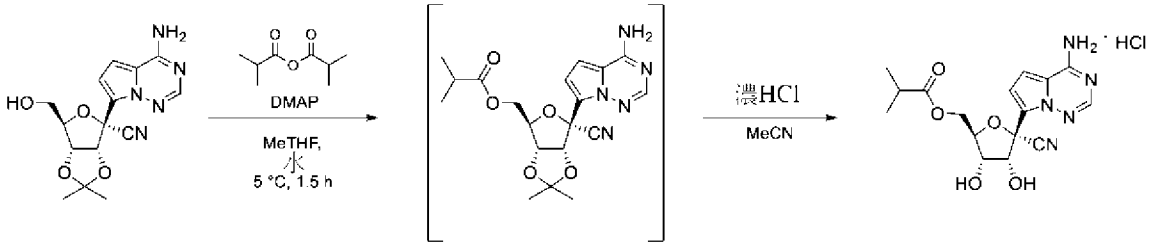
【0573】化合物15羥萘甲酸鹽材料A為非溶合形式。其XRPD圖案展

示於圖19中且XRPD峰值之完整清單呈現於下表中。

位置[°2θ]	相對強度[%]
3.1	5
4.0	31
5.3	8
6.2	100
7.8	18
9.3	5
10.3	16
10.6	11
11.7	4
12.2	20
12.9	13
13.5	3
14.5	6
14.8	41
15.7	7
16.3	5
16.8	5
17.1	3
18.1	5
18.5	5
18.7	4
20.9	8
22.6	7
23.6	3
25.1	3
26.6	22

【0574】DSC曲線展示於20中。其展示在約154℃下之一個吸熱事件。TGA熱分析圖展示於21中。其展示材料為非溶合的。

實例37：化合物15鹽酸鹽形式I



【0575】向反應器裝入(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈、4-二甲胺基吡啶(0.03當量)、2-甲基四氫呋喃(10.0體

積)及水(0.1體積)。將內部溫度調整至約0℃。緩慢裝入異丁酸酐(1.2當量)，保持內部溫度低於約5℃。在約2℃下攪動混合物直至認為反應完成。隨後裝入甲醇(3當量)，且將內部溫度調整至約20℃。在約20℃下攪動混合物約1小時。15% 裝入碳酸氫鉀水溶液(5.0體積)，且攪動混合物約45分鐘。移除水層，且裝入15%碳酸氫鉀水溶液(5.0體積)。攪動混合物約30分鐘，且移除水層。裝入水(5.0體積)，且攪拌混合物約15分鐘。隨後移除水層。將有機層加熱至約50℃，濃縮至最小體積，且與乙腈共蒸餾以達成2-甲基四氫呋喃之移除。將足夠的乙腈裝入反應容器以將總體積稀釋至約7體積，得到異丁酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯作為於乙腈中之溶液。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 7.93 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.60 (br s, 2H), 5.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.41 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.12 - 1.04 (m, 6H)；^{13}C NMR (101 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 176.70、155.33、147.36、123.39、117.22、116.75、115.65、112.53、99.98、83.86、82.98、82.06、81.40、63.09、33.82、26.44、25.56、18.90。

【0576】將濃鹽酸(3.0當量)裝入含有異丁酸((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯之溶液中。在約20℃下攪動混合物直至認為反應完成，隨後過濾。用乙腈(1.5體積)洗滌濾餅，且隨後乾燥，以得到化合物15鹽酸鹽形式I。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (br s, 1H),

9.31 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.15 (dd, *J* = 13.0, 5.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 1.03 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 6H) ppm；^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175.9、149.3、137.4、128.9、116.4、114.3、112.2、109.2、81.8、78.2、75.0、70.2、62.9、33.2、18.8、18.7 ppm。

【0577】在將約40 mg HCl鹽形式I懸浮於約0.4 mL溶劑(諸如二氯甲烷、庚烷及乙腈)中之後回收化合物15鹽酸鹽形式I。藉由離心分離固體且在真空烘箱中在40℃下乾燥。

表徵

【0578】化合物15鹽酸鹽形式I之XRPD圖案展示於圖22中且完整XRPD峰值清單呈現於下表中。DSC熱分析圖展示於圖23中。其在約115℃及187℃下顯示兩個吸熱轉變。其亦顯示在約140℃下之放熱事件。TGA熱分析圖展示於圖24中。其展示分別在約20℃與100℃之間、在約100℃與135℃之間及在約135℃與265℃之間開始之約1.1重量%、3.4重量%及31重量%之三個重量損失事件。

化合物15鹽酸鹽形式I之完整XRPD峰值清單

位置[°2θ]	相對強度[%]
5.9	100
11.7	81
13.5	3
14.0	21
14.2	8
15.6	3
16.7	6
17.2	4
18.4	4
18.9	3
19.7	20
20.7	2

22.4	6
22.8	4
23.9	10
24.3	14
25.1	4
25.9	5
26.5	3
29.4	4
30.9	5

實例38：化合物15鹽酸鹽材料A

【0579】化合物15鹽酸鹽材料A首先係藉由將大致40 mg化合物游離鹼形式II (實例34)懸浮於0.4 mL異丙醇來製備。隨後添加約一莫耳當量之於異丙醇中之鹽酸。在環境溫度下攪拌混合物約一天。獲得黏稠漿料。藉由離心分離固體且在真空烘箱中在約40℃下乾燥。

【0580】在另一實驗中，將約40 mg化合物鹽酸鹽形式I (實例37)懸浮於約0.4 mL溶劑(諸如異丙醇、甲基乙基酮及四氫呋喃)中，且在環境溫度下攪拌約一天。固體隨後藉由離心分離且在真空烘箱中在約40℃下乾燥，產生化合物15鹽酸鹽材料A。

表徵

【0581】化合物15鹽酸鹽材料A之XRPD圖案展示於圖25中且完整XRPD峰值清單呈現於下表中。DSC熱分析圖展示於圖26中且在約155℃及195℃下顯示兩個吸熱轉變。TGA熱分析圖展示於圖27中且在約100℃與260℃之間展示大致35%重量損失。

化合物15鹽酸鹽材料A之完整XRPD峰值清單

位置[°2θ]	相對強度[%]
4.0	100
8.0	1
10.6	4
12.2	5
13.5	5
15.0	12
15.7	12

16.3	18
17.6	12
18.7	9
20.4	8
23.4	17
25.8	9
26.7	7
27.7	11
29.5	3
31.5	8
33.5	4
37.1	2
38.0	2

實例39：化合物15鹽酸鹽材料B

【0582】化合物15鹽酸鹽材料B首先係藉由將約2 mg化合物15鹽酸鹽形式I (實例37)置放於濕度天平上且在環境溫度下，將其暴露至以10% RH增量介於10%至90% RH之濕度值下來製備。

【0583】在另一實驗中，化合物15鹽酸鹽材料B係藉由將約40 mg化合物15鹽酸鹽形式I (實例37)懸浮於約0.4 mL丙酮中且在環境條件下攪拌約一天來製備。藉由離心分離固體且在真空烘箱中在40℃下乾燥。

表徵

【0584】化合物鹽酸鹽材料B之XRPD圖案展示於28中且完整XRPD清單呈現於下表中。化合物鹽酸鹽材料B之DSC熱分析圖展示於圖29中且在約178℃下顯示一個吸熱轉變。化合物鹽酸鹽材料B之TGA熱分析圖展示於圖30中且在約20℃與100℃之間及約100℃與240℃之間分別展示大致1.2%及28%重量損失。

化合物15鹽酸鹽材料B之完整XRPD峰值清單

位置[°2θ]	相對強度[%]
4.3	100
7.1	52
12.8	8
13.5	34
14.3	45
14.6	36

15.9	72
16.8	26
18.7	58
19.5	38
21.0	16
22.8	13
25.7	48
26.6	44
27.0	48
30.6	14
33.2	8

實例40：化合物15鹽酸鹽材料C

【0585】化合物15鹽酸鹽材料C係藉由將約40 mg鹽酸鹽形式I (實例37)懸浮於約0.4 mL乙醇中來製備。在環境溫度下攪拌所得漿料約一天。隨後藉由離心分離固體且在真空烘箱中在約40℃下乾燥。

表徵

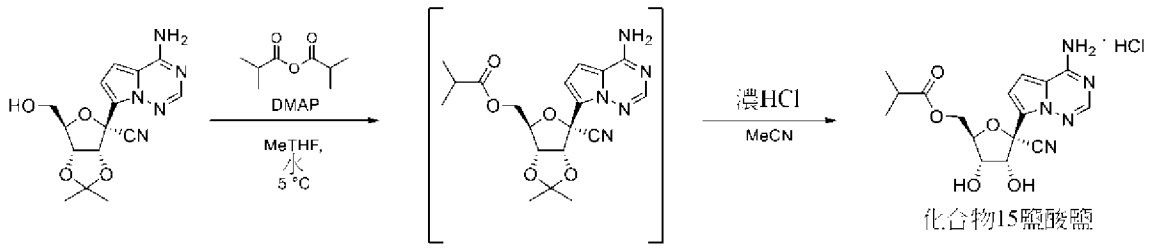
【0586】化合物15鹽酸鹽材料C之XRPD圖案展示於圖31中且完整XRPD清單呈現於下表中。DSC熱分析圖展示於圖32中且在約186℃下顯示一個吸熱轉變。TGA熱分析圖展示於圖33中且在約100℃與250℃之間展示大致30%重量損失。

化合物15鹽酸鹽材料C之完整XRPD峰值清單

位置[°2θ]	相對強度[%]
4.3	100
7.1	3
12.8	19
14.4	3
14.7	11
15.9	6
16.6	8
17.3	77
18.6	32
19.5	9
20.7	21
21.0	8
22.8	19
23.9	8
24.9	34
27.0	4

27.2	16
27.6	6
28.1	4
30.0	7
30.6	4
31.4	25
32.4	4
33.3	5
33.6	4
35.1	48
36.1	9
38.1	5
39.0	3

實例41：替代合成化合物15



化合物15鹽酸鹽

【0587】向反應器中裝入(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-甲腈(1.00當量，比例因子)、4-二甲胺基吡啶(0.03當量)、2-甲基四氫呋喃(10.0體積)及水(0.1體積)。將內部溫度調整至約0℃。緩慢裝入異丁酸酐(1.2當量)，保持內部溫度低於約5℃。在約2℃下攪動混合物直至認為反應完成。隨後裝入甲醇(3當量)，且將內部溫度調整至約20℃。在約20℃下攪動混合物約1小時。15% 裝入碳酸氫鉀水溶液(5.0體積)，且攪動混合物約45分鐘。移除水層，且裝入15%碳酸氫鉀水溶液(5.0體積)。攪動混合物約30分鐘，且移除水層。裝入水(5.0體積)，且攪拌混合物約15分鐘。隨後移除水層。將有機層加熱至約50℃，濃縮至最小體積，且與乙腈共蒸餾以達成2-甲基四氫呋喃之移除。將足夠的乙腈裝入反應容器以將總體積稀釋至約7體積，得到中間物縮丙酮化物作為於乙腈中之溶液。

【0588】^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 7.93 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.60 (br s, 2H), 5.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.41 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.12 - 1.04 (m, 6H)。

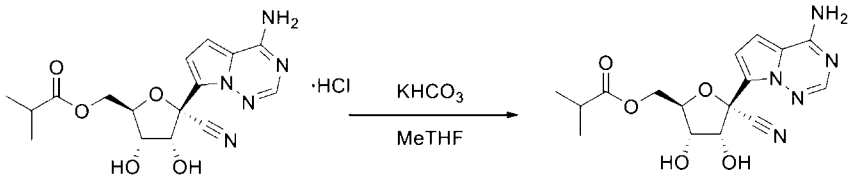
【0589】^{13}C NMR (101 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 176.70、155.33、147.36、123.39、117.22、116.75、115.65、112.53、99.98、83.86、82.98、82.06、81.40、63.09、33.82、26.44、25.56、18.90。

【0590】將濃鹽酸(3.0當量)裝入含有中間物縮丙酮化物之溶液中。在約20℃下攪動混合物直至認為反應完成，隨後冷卻至約-5℃且過濾所得漿料。用乙腈(1.5體積)洗滌濾餅，且隨後乾燥，以得到呈鹽酸鹽形式之化合物15。

【0591】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (br s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.15 (dd, *J* = 13.0, 5.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm。

【0592】^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175.9、149.3、137.4、128.9、116.4、114.3、112.2、109.2、81.8、78.2、75.0、70.2、62.9、33.2、18.8、18.7 ppm。

化合物15之鹽酸鹽之游離鹼化



化合物15鹽酸鹽　　化合物15

【0593】將15 wt%碳酸氫鉀水溶液(7.0體積)逐滴裝入含有於2-甲基四氫呋喃(7.0體積)中之化合物15鹽酸鹽(1.00當量，比例因子)之反應器中。在約20℃下攪動混合物直至認為反應完成。移除水層，有機層用水(5.0體積)洗滌，隨後加熱至約50℃且濃縮至最小體積。裝入乙腈(7.0體積)。用乙腈(1.0體積)沖洗反應器。將合併之濾液濃縮至約3體積，隨後用二氯甲烷(4.0體積)稀釋。將內容物調整至約20℃，接種化合物15，形式III (0.25 wt%)，隨後調整至約-5℃。過濾漿料，用乙腈(1.0體積)及二氯甲烷(1.0體積)之冷溶液洗滌濾餅，隨後乾燥以得到化合物15，形式III。

【0594】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.92 (br s, 2H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 3H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm。

【0595】^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175.9、155.6、147.9、123.5、116.9、116.6、110.2、100.8、81.3、79.0、74.0、70.2、62.9、33.2、18.7、18.6。

實例42：RSV抗病毒分析(Hep2)

化合物來源及目標(分析)盤製備

【0596】化合物係在根據HTBS標準化佈局之384孔化合物稀釋盤(Greiner LDV)中製備，其中在以10個連續稀釋濃度(1:3)之4個分組重複

實驗中，每個培養盤8種化合物。替代地，可使用含有具有8個稀釋點之單一複本稀釋物之40種化合物形式。在DMSO中，最高濃度通常為10 mM或20 mM，其分別以此分析形式處理至50 μM或100 μM。一些對照組需要較低起始濃度(亦即普來可那立(Pleconaril)、BTA-798及(Rupintrivir)分別以10 μM、10 μM及1 μM最終分析濃度)。第2管柱指定為陰性對照且第23管柱指定為針對各分析盤之陽性對照標準物。對於EC_{50}評定，將陽性對照置放於第23管柱中且僅DMSO置放於1、2及24中。第2管柱一般充當兩種分析之陰性對照。將此等製備之培養盤密封且儲存於-20℃下直至使用。

EC_{50}-Hep2/B1-384

【0597】如上由分批收集之儲備液製備Hep2細胞(於補充有麩醯胺酸、10% FBS及Pen/Strep之MEM中5.0×104個細胞/毫升)至至少40 mL過量樣品盤數目(每盤8 mL細胞混合)且用供應商供應(ABI)之RSV病毒株A2感染以達成MOI為1:1000 (病毒:細胞數目)或1:1500 (病毒體積:細胞體積)。緊接在添加病毒之後，使用uFlow施配器以20 μL/孔或**1000個感染細胞/孔**將RSV感染之Hep2細胞懸浮液添加至各384孔化合物培養盤中。其適用於在施配至培養盤之前灌注至少5 mL混合物。此外，間歇地渦旋感染混合物以維持一致的細胞密度。隨後在37℃及5% CO_2下培育培養盤4天。

【0598】培育之後，經由uFlow將16 μL細胞-效價Glo生存力試劑(Promega)添加至各孔中。在37℃培育15-20分鐘之後，使用EnVision (Perkin-Elmer)，以用於384孔盤之發光程式，以0.1秒整合時間讀取培養盤。隨後在RSV細胞感染及8-樣品EC_{50}-Hep2-384或40-樣品EC_{50}-Hep2-Envision方案下在Bioinformatics portal上上傳及分析資料。擬合曲線且

記錄EC_{50}值。例示性化合物之結果概述於表1中。

CC_{50}-Hep2/B1-384

【0599】1.將Hep2細胞(5×10^4個細胞/毫升)以每孔20 μl添加至各預點樣測試盤中，以得到總計1000個細胞/孔。隨後在37℃及5% CO_2下培育培養盤4天。在培育之後，將細胞-效價Glo生存力試劑(Promega)預溫熱至37度且經由uFlow將16 μl添加至各孔中。在37度下培育10-20分鐘之後，使用EnVision使用以上發光讀取程序讀取培養盤。隨後在細胞毒性分析下使用8-培養盤CC50-Hep2或8-培養盤CC50-Hep2 Envision方案在Bioinformatics portal上上傳且分析資料。

實例43：SARS-CoV-2抗病毒分析

【0600】將50 μl補充有2% FBS之無酚紅DMEM培養基中之1.2×10^4個A549-hACE2細胞接種於白色不透明96孔盤(Corning，目錄號3916)之各孔中。次日，在DMSO中製備化合物之2倍連續稀釋液。將化合物在2% FBS培養基中進一步稀釋100倍。移除細胞培養液，且與50 μL經稀釋之化合物溶液及50 μL SARS-CoV2-Nano病毒(MOI 0.025)一起培育。在感染後48 h，向各孔中添加50 μL Nano螢光素酶受質(Promega，目錄號N1150)。使用Synergy™ Neo2多模式微盤讀取器(BioTek)來量測螢光素酶信號。藉由將化合物處理組之螢光素酶信號相對於DMSO處理組之螢光素酶信號標準化(以百分比表示)來計算相對螢光素酶信號。在軟體GraphPad Prism 8中繪製相對螢光素酶信號(Y軸)與化合物濃度之log10值(X軸)。使用非線性回歸模型(四參數)計算EC_{50} (減少50%螢光素酶信號之化合物濃度)。例示性化合物之值(μM)展示於下表1中。

【0601】替代地，將A549-hACE2細胞(在含有2% FBS之培養基，

12,000個細胞/孔)塗鋪於50 μL體積之白色透明底96孔盤(Corning)中。次日，用Tecan D300e數位液體施配器以3倍連續稀釋形式將化合物直接添加至培養物中，其中DMSO體積相對於最高化合物濃度(最終DMSO濃度<0.1%)標準化。向經稀釋之化合物溶液中添加50 μL表現奈米螢光素酶報導蛋白之SARS-CoV-2-Nluc病毒(MOI 0.025 pfu/細胞)。在感染後48 h，向各孔中添加75 μL Nano螢光素酶受質溶液(Promega)。使用Envision微盤讀取器(Perkin Elmer)量測螢光素酶信號。藉由將經化合物處理之組之螢光素酶信號相對於經DMSO處理之組之螢光素酶信號(設定為100%)標準化來計算相對螢光素酶信號。使用非線性四參數可變斜率回歸模型計算EC_{50}值(表1)。

實例44：A549-hACE2 CC_{50}分析

【0602】以以下方式在A549-hACE2細胞中測定化合物之細胞毒性。將化合物(200 nL)點樣至384孔Grenier盤上，隨後在40 μL培養基體積中接種5000個A549-hACE2細胞/孔。在37℃及5% CO_2下培育培養盤48小時。在第2天，添加40 μL CellTiter-Glo (Promega)且混合5次。將培養盤在Envision (PerkinElmer)上讀取發光，且使用非線性回歸模型(四參數)計算CC_{50} (作為細胞生存力之量度的降低50%發光信號之化合物濃度)並且展示於下表1中。

實例45：RSV抗病毒分析(NHBE)

【0603】正常人類支氣管上皮(NHBE)細胞係購自Lonza (Walkersville，MD目錄號CC-2540)，且在BulletKit中維持於含有所有所提供補充劑之支氣管上皮細胞生長培養基(BEGM) (Lonza，Walkersville，MD，目錄號CC-3170)中。細胞每週傳代2-3次以維持亞匯

合密度，且在2-4代時用於實驗。

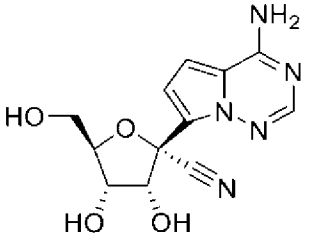
【0604】P與M基因之間含有螢火蟲螢光素酶報導體之重組呼吸道融合性病毒毒菌株A2 (RSV-Fluc，6.3×10^6個TCID50/mL)係購自(Durham, NC，目錄號R145)。

【0605】將NHBE細胞(5×10^3個/孔)接種於100 μL具有培養基之白壁/透明底96孔盤(Corning)中且在37℃及5% CO_2下培育24小時。第二天，在相對於所有孔(>0.1%最終體積)中之最高DMSO濃度標準化之情況下，使用HP D300e數位施配器將製備於DMSO中之化合物之三倍連續稀釋液(以5 μM開始且以0.002 μM結束)添加至各孔中。隨後針對200 μl介質/孔之最終體積，用經BEGM介質稀釋之RSV-Fluc以0.1 MOI感染細胞。包括未感染及未處理之孔作為對照以測定針對RSV-Fluc之化合物功效。在37℃及5% CO_2下與化合物及病毒一起培育三天之後，自各孔移除100 μL培養物上清液且用100 μL ONE-Glo螢光素酶試劑(Promega，Madison，WI，目錄號E6110)替換。藉由在25℃下搖盪10分鐘平緩地混合培養盤，且使用Envision盤讀取器(PerkinElmer)來量測發光信號。將值相對於未感染及感染DMSO對照(分別0%及100%感染)標準化。應用非線性回歸分析以使用XLfit4 add-in for Microsoft®; Excel®測定化合物濃度，在該化合物濃度下，50%發光信號減小(EC_{50})。所有實驗均重複進行兩次，各重複兩次技術。來自此等實驗之資料呈現於下表2中。

表1：例示性化合物之抗病毒活性

化合物	RSV EC_{50} Hep2-384 (nM)	SARS-CoV2 EC_{50} (μM)	A549-hACE2 CC_{50} (μM)
1	261.0	2.7	>50
2	536.9	1.9	>50
3	425.3	3.1	>100
4	26302.5	>10	>100
5	13123.6	>10	>100
6	23648.5	>10	>71.2
7	859.4	3.1	>50
8	904.1	2.7	>100
9	797.8	2.4	>50
10	1201.0	2.2	>100
11	386.7	2.6	>100
12	420.2	3.3	>50
13	506.0	1.3	>50
14	825.4	2.7	>50
15	407.0	1.03	>50
16	216.4	1.22	>10
17	213.0	0.79	>10
18	172.4	0.94	>10
19	238.1	1.45	>10
20	271.8	0.61	>10
21	2280.4	11.4	>10
22	217.8	0.85	>10
23	197.1	1.09	>10
24	184.6	0.80	>10
25	224.5	1.22	>10
26	337.1	1.19	>10
27	243.3	0.56	>10
28	268.2	0.43	40
29	193.7	0.30	38
30	642.6	2.32	>50
31	198.0	0.32	24
32	589.5	2.32	>50

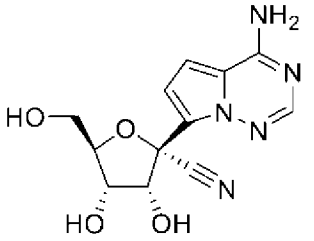
表2.例示性化合物之RSV NHBE抗病毒活性

化合物	RSV NHBE EC_{50} (nM)
參考化合物A 	1970
1	389
2	287
3	831
8	>5000
11	301
12	169
15	588
16	575
17	1181
18	224
19	261
20	841
21	1852
22	790
23	249
24	801
25	601
26	1085
27	1486
28	1798
29	2644
30	2373
31	2742
32	581

實例46：猴藥物動力學分析：

【0606】參考化合物A、化合物1及化合物15係藉由管飼經口給藥雄性石蟹獼猴(n=3隻/組)；化合物A以5 mg/kg於5%乙醇；30%丙二醇、45%聚乙二醇400及20%水+1當量HCl中；化合物1以20 mg/kg於10%乙醇；40%Kolliphor HS-15；40% Labrasol；10%丙二醇中；化合物1以20 mg/kg（重複研究）於2.5% DMSO；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2.1；化合物15以11.7 mg/kg於

2.5% DMSO；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2.9。將血液樣品收集至含有具有二氯松之K_2EDTA (添加血液之2 mM最終濃度)之預冷卻之收集試管中且歷經給藥前至投與後24 h之跨度內在6個時間點處處理成血漿。血漿樣品用12.5倍體積之甲醇進行蛋白質沈澱，渦旋且離心。轉移上清液且在氮氣下蒸發至乾燥，且用5%乙腈/水復原。在Phenomenex Synergi Polar-RP管柱上實現分離，移動相A為於水中之含0.1%甲酸之10 mM甲酸銨且移動相B為於乙腈中之0.1%甲酸，其中逐步線性梯度為5%至95%移動相B。LC-MS/MS法用於量測血漿中之參考化合物A及化合物1或化合物15之濃度。經口投與化合物A、化合物1或化合物15之後參考化合物A之資料在下文列出。



參考化合物A

化合物	口服劑量 mg/kg	口服劑量 (mg-當量化合物A)/kg	參考化合物A C_{max} (nM)	參考化合物A $AUC_{inf.}$ (nM.h)	參考化合物A F %[a]	參考化合物A F%[b]
參考化合物A	5	-	536	1861	-	3.4
化合物1	20	11.6	5110	19780	16	28
化合物1	重複	重複	7830	34300	28	48
化合物15	11.7	9.4	7570	21800	30	38

[a]基於包括鹽之前藥劑量，[b]基於化合物A mg-當量劑量。

實例47：狗藥物動力學分析：

【0607】參考化合物A、化合物1及化合物15係藉由管飼經口給藥雄性米格魯犬(n=3隻/組)；化合物A以5 mg/kg於5%乙醇；30%丙二醇、45%聚乙二醇400及20%水+1當量HCl中；化合物1以20 mg/kg於2.5%

DMSO；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2；化合物15以14.4 mg/kg於0.5% DMSO；2% Kolliphor HS-15；2% Labrasol；0.5%丙二醇及95%水中，pH 2.5。將血液樣品收集至含有具有二氯松之K_2EDTA (添加血液之2 mM最終濃度)之預冷卻之收集試管中且歷經給藥前至投與後24 h之跨度內在6個時間點處處理成血漿。血漿樣品用12.5倍體積之甲醇進行蛋白質沈澱，渦旋且離心。轉移上清液且在氮氣下蒸發至乾燥，且用5%乙腈/水復原。在Phenomenex Synergi Polar-RP管柱上實現分離，移動相A為於水中之含0.1%甲酸之10 mM甲酸銨且移動相B為於乙腈中之0.1%甲酸，其中逐步線性梯度為5%至95%移動相B。LC-MS/MS法用於量測血漿中之參考化合物A及化合物1或化合物15之濃度。經口投與化合物A、化合物1或化合物15之後參考化合物A之資料在下文列出。

化合物	口服劑量 mg/kg	口服劑量 (mg-當量化合物A)/kg	參考化合物A C_{max} (nM)	參考化合物A $AUC_{inf.}$ (nM.h)	參考化合物A F %[a]	參考化合物A F%[b]
參考化合物A	5	-	27300	83900	-	89
化合物1	20	11.6	35200	147000	40	68
化合物15	14.4	11.6	57800	204000	76	94

[a]基於包括鹽之前藥劑量，[b]基於化合物A mg-當量劑量。

實例48：大鼠藥物動力學分析：

【0608】參考化合物A、化合物1及化合物15係藉由管飼經口給藥雄性史泊格多利大白鼠(n=3隻/組)；化合物A (研究1)以10 mg/kg於5%乙醇；55%聚乙二醇400及40%水+1當量HCl中，pH 3.4；(研究2)以5 mg/kg於5%乙醇；30%丙二醇；45%聚乙二醇400及20%水+1當量HCl中；(研究3)以5 mg/kg於2.5%二甲亞碸；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2.0；化合物1以8 mg/kg於2.5%二甲亞碸；

10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 7；化合物15以6 mg/kg於2.5%二甲亞碸；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2.5。將血液樣品收集至含有K_2EDTA之預冷卻之收集試管中且在給藥前至投與後24 h之跨度內在6個時間點處處理成血漿。血漿樣品用12.5倍體積之甲醇進行蛋白質沈澱，渦旋且離心。轉移上清液且在氮氣下蒸發至乾燥，且用5%乙腈/水復原。在Phenomenex Synergi Polar-RP管柱上實現分離，移動相A為於水中之含0.1%甲酸之10 mM甲酸銨且移動相B為於乙腈中之0.1%甲酸，其中逐步線性梯度為5%至95%移動相B。LC-MS/MS法用於量測血漿中之參考化合物A及化合物1或化合物15之濃度。經口投與化合物A、化合物1或化合物15之後參考化合物A之資料在下文列出。

化合物	口服劑量 mg/kg	口服劑量 (mg-當量化合物A)/kg	參考化合物A C_{max} (nM)	參考化合物A $AUC_{inf.}$ (nM.h)	參考化合物A F %[a]	參考化合物A F%[b]
參考化合物A	10	-	578	2361	-	21.6[d]
參考化合物A	5	-	875	3072	-	11.9[e]
參考化合物A	5	-	1340	4980	-	39.6[f]
化合物1[c]	8	4.7	5830	13400	67.0[f]	117[f]
化合物15	6	4.8	2100	7670	51.1[f]	63.9[f]

[a]基於包括鹽之前藥劑量；[b]基於化合物A mg-當量劑量；[c]作為單TFA鹽；[d]使用來自2 mg/kg劑量之IV資料；[e]使用來自單獨1 mg/kg劑量之IV資料；[f]使用來自單獨1 mg/kg劑量之IV資料。

【0609】β-d-N^4-羥基胞苷(NHC)以10 mg/kg於3.9% 檸檬酸檸檬酸96.1%水中，pH 2.8；莫努拉韋以12.7 mg/kg於2.5% kolliphor RH 40、10%聚乙二醇300及87.5%水中，pH 5.3係藉由管飼經口給藥雄性史泊格多利大白鼠(n=3隻)。將血液樣品收集至含有K_2EDTA之預冷卻之收集試管中且在給藥前至投與後24 h之跨度內在6個時間點處處理成血漿。血漿樣品用5倍體積之4:1乙腈:水混合物進行蛋白質沈澱，渦旋且離心。轉移上

清液、過濾且在氮氣下蒸發至乾燥，且用5%乙腈/水復原。在Phenomenex Synergi Polar-RP管柱上實現分離，移動相A為於水中之含0.1%甲酸之10 mM甲酸銨且移動相B為於乙腈中之0.1%甲酸，其中逐步線性梯度為5%至95%移動相B。LC-MS/MS法用於量測血漿中之NHC及莫努拉韋之濃度。經口投與NHC或莫努拉韋後之NHC資料在下文列出。

化合物	口服劑量 mg/kg	口服劑量 (mg-當量 NHC)/kg	NHC C_{max} (nM)	NHC $AUC_{inf.}$ (nM.h)	NHC F %[a]	NHC F%[b]
NHC	10	-	3130	8480	-	37.0
莫努拉韋	12.7	10	4090	8960	30.8	39.1

[a]基於莫努拉韋劑量，基於NHC mg-當量劑量。

實例48：雪貂藥物動力學分析：

【0610】參考化合物A、化合物1及化合物15係藉由管飼經口給藥雌性雪貂(對於化合物A n=2隻；對於化合物1及化合物15n=3隻/組)；化合物A以20 mg/kg於5%乙醇；30%丙二醇、45%聚乙二醇400及20%水中，pH 2；化合物1以30 mg/kg於2.5% DMSO；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2；化合物15以30 mg/kg於2.5% DMSO；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2.9。將血液樣品收集至含有具有二氯松之K_2EDTA (添加血液之2 mM最終濃度)之預冷卻之收集試管中且歷經給藥前至投與後24 h之跨度內在6個時間點處處理成血漿。血漿樣品用12.5倍體積之甲醇進行蛋白質沈澱，渦旋且離心。轉移上清液且在氮氣下蒸發至乾燥，且用5%乙腈/水復原。在Phenomenex Synergi Polar-RP管柱上實現分離，移動相A為於水中之含0.1%甲酸之10 mM甲酸銨且移動相B為於乙腈中之0.1%甲酸，其中逐步線性梯度為5%至95%移動相B。LC-MS/MS法用於量測血漿中之參考化合物A及化合物1或化合物15之濃度。經口投與化合物A、化合物1或化合

物15之後參考化合物A之資料在下文列出。

化合物	口服劑量 mg/kg	口服劑量 (mg-當量化合物A)/kg	參考化合物A C_{max} (nM)	參考化合物A $AUC_{inf.}$ (nM.h)	參考化合物A F %[a]	參考化合物A F%[b]
參考化合物A	20	-	11700	70900	-	87
化合物1	30	17.4	15800	81100	66	114
化合物15	30	24.2	27000	152000	124	154

[a]基於包括鹽之前藥劑量，[b]基於參考化合物A mg-當量劑量。

實例49：小鼠藥物動力學分析：

【0611】參考化合物A、化合物1及化合物15係藉由管飼經口給藥雄性Balb/c小鼠(每時間點n=4隻)；化合物A以24 mg/kg於2.5%二甲亞碸；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇；75%水中，pH 2.17；化合物1以20 mg/kg於2.5%二甲亞碸；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇；75%水中，pH 7.5；化合物15以30 mg/kg於2.5%二甲亞碸；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇；75%水中，pH 2.8。將血液樣品收集至含有K_2EDTA之預冷卻之收集試管中且在給藥前至投與後24 h之跨度內在5個時間點處處理成血漿。血漿樣品用12.5倍體積之甲醇進行蛋白質沈澱，渦旋且離心。轉移上清液且在氮氣下蒸發至乾燥，且用5%乙腈/水復原。在Phenomenex Synergi Polar-RP管柱上實現分離，移動相A為於水中之含0.1%甲酸之10 mM甲酸銨且移動相B為於乙腈中之0.1%甲酸，其中逐步線性梯度為5%至95%移動相B。LC-MS/MS法用於量測血漿中之參考化合物A及化合物1或化合物15之濃度。經口投與化合物A、化合物1或化合物15之後參考化合物A之資料在下文列出。

化合物	口服劑量 mg/kg	口服劑量 (mg-當量化合物A)/kg	參考化合物A C_{max} (nM)	參考化合物A $AUC_{inf.}$ (nM.h)	參考化合物A F %[a]	參考化合物A F%[b]
參考化合物A	24	-	13700	45100	-	33
化合物1	20	11.6	8850	31700	28	49
化合物15	30	24.2	22700	55200	33	41

[a]基於包括鹽之前藥劑量，[b]基於化合物A mg-當量劑量。

實例50：對化合物1之雪貂功效研究

材料及方法

細胞及病毒

【0612】在37℃及5% CO_2下將非洲綠猴腎細胞VeroE6 (ATCC®，目錄號CRL-1586™)、人類肺腺癌上皮細胞Calu-3 (ATCC® HTB-55™)、人類上皮/HeLa污染物HEp-2細胞(ATCC®，目錄號CCL-23™)、幼倉鼠腎細胞BHK-21 (ATCC®，目錄號CCL-10™)在潮濕腔室中在補充有7.5%(對於Calu-3為10%)熱滅活胎牛血清(FBS) (Corning，目錄號35-010-CV，批次號14020001)之達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's medium；DMEM) (Corning，目錄號10-013-CV，批次號05721000)中培養。在37℃及5% CO_2下將人類上皮結腸腺癌HCT-8細胞(ATCC®，目錄號CCL-244™，批次號70036111)在補充有2 mM L-麩醯胺酸(Gibco，目錄號23030-081)及10%熱滅活FBS之洛斯維·帕克紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute；RPMI)培養基(Quality biological，目錄號112-024-101，批次號723411)中培養。

【0613】將穩定表現人類血管收縮素轉化酶2 (human angiotensin-converting enzyme；hACE2)之A549-hACE2細胞在補充有10 μg/mL殺稻瘟菌素S之培養基中生長。在在37℃及5% CO_2下將來自多個供體之初級人類呼吸道上皮(human airway epithelial；HAE)細胞遵循提供者說明書

(Lonza，目錄號CC-3171，批次號0000889952，其中補充劑目錄號-4175，批次號0000848033)在支氣管上皮細胞生長培養基(BEGM) BulletKit中培養。人類支氣管氣管上皮細胞(Human Bronchial Tracheal Epithelial cell；HBTEC)係來源於以下供體：「F2」來自29歲白人女性(Lifeline，目錄號FC-0035，批次號5101)；「F3」來自42歲白人女性(Lonza，目錄號CC-2540S，批次號0000519670)；「M2」來自40歲白人男性(Lonza，目錄號CC-2540S，批次號0000667744)；以及「M6」來自48歲白人男性(Lonza，目錄號CC-2540S，批次號0000544414)。病變(哮喘)人類支氣管上皮(DHBE)細胞「DF2」係來自55歲白人女性(Lonza，目錄號00194911S，批次號0000534647)。初級HAE用於≤3代細胞毒性分析。常規地檢查細胞株之黴漿菌及細菌污染。SARS-CoV-2病毒株係根據經批准之生物安全水準3方案使用補充有2% FBS之Calu-3細胞繁殖。將病毒儲備液儲存於-80℃下。藉由溶菌斑分析測定儲備液病毒效價。

溶菌斑分析

【0614】將Vero E6細胞以3×10^5個細胞/孔接種於12孔培養盤中。第二天，將樣品連續稀釋於含有補充有2% FBS之抗生物-抗黴劑(Gibco)之DMEM中。隨後將稀釋液添加至細胞中且在37℃下培育1小時。隨後在含有抗生素-抗黴劑(Gibco)之DMEM中用1.2% Avicel 581-NF(FMC BioPolymer)覆蓋細胞且在37℃及5% CO_2下使其培育3天。3天後，移除覆蓋，用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌細胞一次且用中性緩衝福馬林(10%)固定15分鐘。隨後使用1%結晶紫觀測溶菌斑。

細胞毒性分析

【0615】將7,500個細胞接種於96孔盤(Corning，目錄號3598)之各

孔中。將細胞與來自100 μM最大濃度之化合物的3倍連續稀釋液一起培育。各培養盤包括用於標準化之4個陽性(100 μM環己醯亞胺(Millipore Sigma，目錄號C7698-5G))及陰性(媒劑(0.2%二甲亞碸(DMSO)))對照孔。在37℃及5% CO_2下將培養盤在潮濕腔室中培育72小時。將PrestoBlue™細胞生存力試劑(ThermoFisher Scientific，目錄號A13262)添加於各孔(10微升/孔)中且在培育1小時之後(激發560 nm，發光590 nm)，在Synergy H1多模式微盤讀取器(BioTek)上記錄螢光。藉由以下公式標準化原始數據：細胞生存力%=100×(樣品信號−陽性對照信號)/(陰性對照信號-陽性對照信號)。在非線性回歸之後，50%細胞毒素濃度(CC_{50})及95%信賴區間係使用針對MacOS (GraphPad)之Prism 9.1.0中之抑制劑對標準化反應方程測定。

病毒產量減少

【0616】在感染之前16小時，在12孔培養盤中每孔接種2×10^5個VeroE6細胞。隨後在37℃及頻繁擺動下用指定病毒以0.1 pfu/細胞之感染倍率(MOI)感染融合單層1小時。將接種物移除且用具有2% FBS之1 mL DMEM替換並且指定化合物濃度。在37℃及5% CO_2下培育細胞48小時。收集上清液，等分且儲存於-80℃下，隨後藉由溶菌斑分析進行分析。

雪貂功效研究

【0617】雌性雪貂(6-10個月大，雪貂(*Mustela putorius furo*)係購自Triple F農場。雪貂在到達之後靜置7天。隨後將雪貂個別地或以2組圈養於ABSL-3設施中之通風負壓籠中。基於先前實驗[6]，將雪貂隨機分配於各組(n=4隻)且用作活體內模型來檢驗經口投與之化合物針對SARS-CoV-2感染之功效。未對研究者進行盲法。雪貂使用迪美得托咪汀/氯胺酮麻醉

且用1 mL (0.5/鼻孔)之1×10^5 Pfu 2019-nCoV/USA-WA1/2020鼻內感染。每日一次量測體重及體溫。使用1 mL無菌PBS (含有抗生素-抗黴劑(Gibco))進行每日兩次鼻灌洗。將鼻灌洗樣品儲存於-80℃下直至可藉由溶菌斑分析進行病毒滴定。處理(每日一次(q.d.)或每日兩次(b.i.d.))係在感染之後0或12小時開始且持續直至藉由媒劑(2.5%二甲亞碸；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇；75%水)或化合物感染後4天。感染之後四天，將雪貂安樂死，且收穫組織及器官且儲存於-80℃下直至處理為止。

雪貂中之接觸傳輸

【0618】將八隻雪貂麻醉且鼻內接種1×10^5 hCoV-19/Japan/TY7-503/2021之pfu。在感染之後十二小時，將雪貂分為兩組(n=4隻；2隻雪貂/籠)且每日兩次(b.i.d.)經由經口管飼用媒劑或化合物1 (10 mg kg^{-1})處理。在感染之後54小時，未感染及未處理之接觸雪貂(對於化合物1兩個接觸點；對於媒劑三個接觸點)與源雪貂一起圈養。繼續一起圈養直至感染後96小時且將源雪貂安樂死。將接觸雪貂個別地圈養且在與源雪貂分離之後監測額外4天且隨後安樂死。每12小時對所有源雪貂進行鼻灌洗，且每24小時對所有接觸雪貂進行鼻灌洗。對於所有雪貂，收集鼻甲骨及肺組織以測定病毒效價及偵測病毒RNA。

組織提取物中之SARS-CoV-2滴定

【0619】將所選組織稱重且在無菌PBS中機械地均質化。藉由在4℃下離心(2,000×g) 5分鐘來澄清勻漿。隨後連續稀釋澄清的勻漿且用於溶菌斑檢定中以測定病毒效價。

SARS-CoV-2 RNA複本數之定量

【0620】為了探測所選組織中之病毒RNA，收集樣品且在-80℃下儲存於RNAlater中。根據製造商之方案，使用RNeasy微型套組(Qiagen)分離來自組織之總RNA。對於鼻灌洗樣品，使用ZR病毒RNA套組(Zymo Research)根據製造商之方案提取總RNA。SARS-CoV-2 RNA如先前所描述[6]使用nCoV_IP2引子-探針集(呼吸道病毒之國立參考中心(National Reference Center for Respiratory Virus)，Pasteur Institute)偵測。將使用StepOnePlus即時PCR系統之Applied Biosystems 7500用於進行RT-qPCR反應。nCoV_IP2引子-探針集與TaqMan速病毒1步主混合物(Thermo Fisher Scientific)組合使用以偵測病毒RNA。SARS-CoV-2 RNA複本數係使用由PCR片段(SARS-CoV-2基因體之12669-14146 nt)之連續稀釋液產生之標準曲線計算，如先前所描述(Nat Microbiol **6**, 11-18, doi:10.1038/s41564-020-00835-2 (2021))。對於組織樣品中之RNA複本，將RNA複本相對於所用組織之重量標準化。

下一代定序

【0621】為鑑認病毒儲備液，宏基因體定序係如所描述[37,38]來進行。病毒RNA係用Turbo DNase I (Thermo Fisher)處理。cDNA係使用SuperScript III逆轉錄酶由隨機六聚體產生，第二股係使用Sequenase 2.0產生且使用SciClone IQ (Perkin Elmer)上之0.8×Ampure XP珠粒純化清潔。. 定序庫使用五分之二體積Nextera XT在ds-cDNA上以18個PCR擴增循環產生。使用0.8×Ampure XP珠粒清潔庫且在定序之前在Illumina NovaSeq(1×100 bp運行)上一致地合併。使用cutadapt (-q 20) (Martin)微調原始fastq讀數。為查詢潛在抗性對偶基因，使用吾等經改良之病毒對偶基因之縱向分析(LAVA-https://github.com/michellejlin/lava)[39]管線進

行基於參考物對NC_045512.2之映射。LAVA使用bwa[40]自早期繼代病毒構建候選參考基因體，藉由Picard移除PCR複製，藉由VarScan[41,42]識別變體且藉由Annovar (Nucleic Acids Res. 38, e164, doi:10.1093/nar/gkq603 (2010)將此等變化轉化成胺基酸變化。基因體序列儲存庫ID如下：輸入病毒株WA1/2020，aa；自雪貂回收之WA1/2020，bb-cc；輸入病毒株BZ/2021，dd；自源雪貂回收之BZ/2021，ee-ff；自經媒劑處理之源雪貂之接觸點回收之BZ 2021，gg-hh。

倫理學聲明

【0622】所有活體內功效研究均在喬治亞州大學(Georgia State University)根據聯邦法規之動物福祉法案(Animal Welfare Act Code of Federal Regulations)及國立衛生研究院(National Institutes of Health)之實驗室動物之護理及使用指南進行。在方案A20031下，涉及SARS-CoV-2感染之雪貂的所有研究均由喬治亞州機構動物護理及使用委員會批准。使用感染性SARS-CoV-2之實驗係在方案B20016下，在喬治亞州大學之BSL-3/ABSL-3設施中進行，且經喬治亞州機構生物安全委員會批准。

統計及再現性

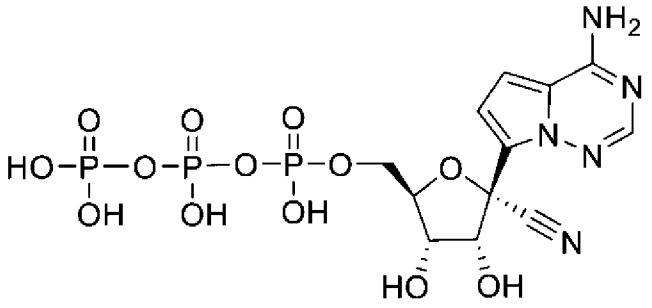
【0623】Microsoft Excel(16.48版)、GraphPad Prism (9.1.0版)及Numbers (10.1版)套裝軟體用於資料收集及分析。當比較超過兩個組或兩個獨立變數時，使用運用鄧尼特或杜凱氏多重比較事後檢驗之單因子或雙因子變異數分析來評估統計顯著性。當比較兩個變數時，進行雙尾未配對t測試以測定統計顯著性。用於個別研究之特定統計檢驗指定於圖式圖例中。收集RT-qPCR資料且使用StepOnePlus (2.1版；Applied Biosystems)軟體包進行分析。最終圖式組裝於Adobe Illustrator (CS6版)中。源資料

檔案提供用於各資料集中之個別統計分析的概述。變異數分析中之各組之間的效應大小計算為：對於單因子變異數分析$\eta^2 = (SS_{effect})/(SS_{total})$且對於雙因子變異數分析$\omega^2 = (SS_{effect} - (df_{effect})(MS_{error}))/ MS_{error} + SS_{total}$($SS_{effect}$，效應平方之總和；$SS_{total}$，所有平方之總和；$df_{effect}$，效應之自由度；$MS_{error}$，均方誤差)。所有實驗之統計顯著性水準α設定為<0.05。準確P值展示於個別圖中。

結果

化合物1之經口PK特性及抗病毒效能

【0624】雪貂功效模型中之化合物1 PK參數之評定已揭露極佳口服生物可用性(圖1a，表3)、包括肺之軟組織的分佈及生物活性參考化合物B之高效同化(表4)。在經口投與化合物1之後，基本上僅參考化合物A代謝物出現於血液中(表3)，表明腸道吸收期間之接近定量轉化。



參考化合物B

表3. 在雪貂中靜脈內投與參考化合物A或瑞德西韋或口服化合物1之後參考化合物A之單次劑量藥物動力學.

化合物	途徑	劑量 [mg/kg]	$t_{1/2}$ [小時]	IV - CL [L/小時/kg] PO - T_{max} [小時]	C_{max} [μM]	AUC_{last} [μM.h]	F [%]
參考化合物A	i.v.	20	3.4	0.86	54.2	81.1	n/a
瑞德西韋	i.v.	10	6.09	n/a	2.81	18.2	n/a
化合物1[a]	p.o.	30	2.68 ± 0.15	4.0 ± 3.5	15.8 ± 4.7	80.8 ± 14.6	111

[a]在前兩小時短暫觀測到大致10 nM 化合物1。

表4. 參考化合物A及其代謝物在雪貂肺組織中之濃度.

化合物	途徑	劑量	肺部參考化合物B [nmol/g]	肺部總nuc [nmol/g]
參考化合物A	i.v.	20 mg kg^{-1}	0.53 ± 0.10	0.66 ± 0.21
瑞德西韋	i.v.	10 mg kg^{-1}	1.28[a]	2.96
化合物1	p.o.	30 mg kg^{-1}	0.30 ± 0.19	0.88 ± 0.13

[a]對於所有代謝物，來自瑞德西韋靜脈內給藥之一個肺為BLQ。

【0625】化合物1及其代謝物參考化合物A對譜系A分離株SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 (WA1/2020)及最近出現之三種VoC、hCoV-19/USA/CA_UCSD_5574/2020(α譜系B.1.1.7；CA/2020)、hCoV-19-South Africa/KRISP-K005325/2020 (β譜系B.1.351；SA/2020)及hCoV-19/Japan/TY7-503/2021 (γ譜系Brazil P.1；BZ/2021)之抗病毒效能在培養物細胞中評定。結果展示於圖1中且概述於下表5中。

表5. 抗病毒效能及細胞毒性

病毒	宿主細胞	化合物1		參考化合物A		瑞德西韋	
		EC_{50} [μM]	CC_{50} [μM]	EC_{50} [μM]	CC_{50} [μM]	EC_{50} [μM]	CC_{50} [μM]
WA1/2020-奈米螢光素酶	A549-ACE2	0.98[a]	>50[a]	1.6 ± 0.85[b]	>50[a]	0.067 ± 0.02[c]	>16.7[d]
SA/2020 B.1.351	VeroE6	0.11	>100	0.34	>100	n.d.	>100
WA1/2020 A	VeroE6	0.73	>100	0.68	>100	n.d.	>100
BZ/2021 P.1	VeroE6	0.22	>100	0.55	>100	n.d.	>100
CA/2020	VeroE6	0.21	>100	0.21	>100	n.d.	>100
n.a.	HEp-2	n.a.	79.42	n.a.	>100	n.a.	45.12
n.a.	VeroE6	n.a.	>100	n.a.	>100	n.a.	>100
n.a.	BHK-21	n.a.	>100	n.a.	>100	n.a.	>100
n.a.	HCT-8	n.a.	74.61	n.a.	>100	n.a.	36.41
n.a.	「F2」HAE	n.a.	43.76	n.a.	>100	n.a.	85.47
n.a.	「F3」HAE	n.a.	43.77	n.a.	>100	n.a.	104.4
n.a.	「M2」HAE	n.a.	39.73	n.a.	>100	n.a.	101.9
n.a.	「M6」HAE	n.a.	92.34	n.a.	>100	n.a.	>100
n.a.	「DF2」HAE	n.a.	85.99	n.a.	>100	n.a.	>33

[a]平均值(n=2)；資料表示兩個獨立實驗之平均值，各實驗具有技術重複。
[b]平均值± SD (n=15)
[c]平均值± SD (n=18)
[d]平均值(n=15)

雪貂中之預防功效

【0626】為了測試抗病毒功效，用WA1/2020之1×10^5個溶菌斑形成單元(pfu)鼻內感染雪貂，接著每日兩次(b.i.d.)用化合物1以20 mg/kg體重經口處理四天(圖2a)。在感染時開始處理，在12小時間隔內收集鼻灌洗且在感染之後4天收集呼吸道組織。經媒劑處理之動物之鼻灌洗中之Shed SARS-CoV-2負載在以大致1×10^4 pfu/mL感染之後第1.5天達至平穩段，而病毒在感染之後12小時之化合物1處理組的僅一隻雪貂之灌洗中可短暫偵測到(圖2b)。臨床症狀總體上在雪貂模型[6]中為輕微的。然而，僅媒劑組之動物展示較高體溫(圖2c)及減小之體重增加(圖2d)。與媒劑組之動物之大致5×10^4 pfu/g鼻甲骨之穩固負荷相比，在感染之後4天自經處理之動物提取之鼻甲骨中病毒為不可偵測的(圖2e)。灌洗(圖2f)及鼻甲骨(圖2g)中所發現之病毒RNA複本數反映感染性效價結果，其揭露媒劑與處理組之間分別具有兩個數量級及三個數量級之一致的統計顯著差異。與先前研究(CITE COX)一致，在下呼吸道中不可偵測到感染性病毒粒子或病毒RNA(圖2h、i)。

治療功效及最低有效劑量

【0627】在以10 mg/kg及3 mg/kg體重水準感染之後12小時開始用化合物1 b.i.d.投與來經口處理(圖3a)。以5 mg/kg b.i.d.給出EIDD-2801/莫努拉韋作為參考，遵循相同的治療性b.i.d.方案。在處理開始12小時內，所有經處理動物中之梭口病毒負荷低於媒劑組中之Shed病毒負荷(圖3b)。與此抑制作用一致，所處理之動物亦在鼻甲骨中展現減少之負擔(圖3c)。

在媒劑動物與處理組中之任一者之間未注意到臨床徵象之顯著差異(圖3d、e)。

【0628】病毒RNA可在所有動物之鼻灌洗及鼻甲骨中偵測到，強調高效感染。然而，RNA複本展示相比於媒劑，10 mg/kg化合物1及EIDD-2801/莫努拉韋組統計顯著平均值減少(圖3f、g)。此等結果證實治療化合物1在上呼吸道感染之相關動物模型中針對WA1/2020之口服功效。

抑制主要VoC之複製及傳輸

【0629】為探測化合物1之抗SARS-CoV-2指示譜，有效方案，在感染之後12小時開始之經口b.i.d.遞送10 mg/kg化合物1應用於最近出現之VoC BZ/2021 [16](在經組合之功效及傳輸研究中) (圖4a)。在初始複製延遲之後，在感染之後1.5天，在媒劑處理之動物中shed病毒變得可偵測，隨後在感染之後第2天快速達到接近10^4 pfu/mL鼻灌洗之穩固平穩段(圖4b)。病毒RNA複本之定量模擬感染性效價之曲線，但在感染後第一天，低病毒RNA負荷已存在於灌洗中(圖4c)。在感染之後4天所測定之鼻甲骨中之病毒效價及RNA複本同樣較高，分別在10^4至10^5 pfu/g組織範圍內(圖4d)及10^8至10^{10}個RNA複本/g組織(圖4e)。然而，在此等動物中之任一者之肺中未偵測到感染性BZ/2021病毒粒子或病毒RNA(圖4f、g)，且無臨床徵象，諸如體重變化或出現發熱(圖5a、b)。用口服化合物1處理BZ/2021感染係高度有效的，從而減少shed病毒負荷及組織效價至不可檢測(圖4b、d)且藉由將鼻灌洗及鼻甲骨中之病毒RNA複本降低超過三個數量級(圖4c、e)。

【0630】自鼻甲骨提取之病毒接種物及病毒群體之全基因體定序揭露與對於貂之SARS-CoV-2調適有關之nsp6中之L260F取代物BZ/2021接

種物中具有60%對偶基因頻率(圖4h)。在感染雪貂之後四天，此突變已變得完全顯性且首先在貂農場中之SARS-CoV-2爆發之若干群集注意到之刺突狀蛋白中之第二特徵貂突變Y453F已另外出現(圖4h)。此外，BZ/2021接種物之nsp6中存在F184V交換，其在VeroE6細胞中擴增期間出現且針對雪貂宿主快速地反選擇。相比之下，用於吾等雪貂研究之WA1/2020接種物不含任何未報導之額外變化(圖4h)。WA1/2020在繼代通過雪貂時亦採集到貂特徵突變，N501T於刺突狀蛋白[10]之受體結合域中，但未偵測到Y453F取代物或nsp6中之變化。當在終止時自經處理之動物提取病毒時，既無歷經化合物1之BZ/20201亦無WA1/2020群體含有先前在相關小鼠肝炎病毒(亦即，nsp12中之F476 L及V553L)中選擇之瑞德西韋抗性突變(圖4h)。

【0631】所有經媒劑處理之動物均有效地傳輸BZ/2021以進行未經處理之直接接觸雪貂(圖4b-e)。一起圈養在感染之後54小時開始且持續直至終止源動物。shed BZ/2021在接觸中複製而無延遲，在一起圈養起始之後的12小時內在鼻灌洗中首次變得可偵測。此經改變之複製曲線證實BZ/2021適應源動物中之雪貂宿主，且自經媒劑處理之源動物之接觸點回收的病毒群體實際上含有nsp6中之L260F交換及刺突狀蛋白中之Y453F突變兩者(圖4h)。與口服化合物1在經處理之源動物中對BZ/2021複製之有效抑制一致，處理完全阻斷病毒傳輸至未處理之直接接觸動物。在任何時候不存在經處理之源雪貂shed感染性粒子或病毒RNA之接觸(圖4b、c)，在起始一起圈養之後5.5天鼻甲骨中不存在感染性病毒粒子(圖4d)，且僅在接觸動物之鼻甲骨中偵測到較低含量之病毒RNA (<10^5個複本/g鼻甲骨)(圖4e)。

實例51：化合物15對雪貂中之SARS-CoV-2之活體內功效

【0632】雌性雪貂(4隻動物/劑量組；6-10月齡)經鼻內感染10^5 PFU SARS-CoV-2且用媒劑，5 mg/kg EIDD-2801或3、10或20 mg/kg之化合物15經口處理。在感染後12小時開始處理。如所述，每BID或QD給藥雪貂直至第3.5天，隨後在研究第4天之後12小時安樂死。雪貂之SARS-CoV-2感染不對體重或肺功能產生生理作用，且病毒感染限於鼻咽，而肺中之病毒不具有一致偵測。自每日鼻灌洗流體樣品以及最終鼻甲骨及肺組織量測SARS-CoV-2感染效價。如所預期，在此研究之最終組織採集時，未發現來自任何組(媒劑及處理)之雪貂肺中之不可藉由RT-qPCR偵測病毒gRNA(資料未展示)。此外，在評估先前研究中之較早化合物期間，在來自任何組之雪貂肺中未發現可偵測之感染效價(以及藉由RT-qPCR之gRNA)。此等實驗之結果概述於下表6中。

表6. 相比於媒劑給藥動物，在雪貂鼻灌洗及鼻甲骨中SARS-CoV-2感染效價及病毒RNA含量之減少

樣品	分析	自媒劑之變化(log_{10})					
		化合物15 (5 mg/kg，BID)	化合物15 (10 mg/kg，BID)	化合物15 (20 mg/kg，BID)	化合物15 (20 mg/kg，QD)	化合物15 (40 mg/kg，QD)	EIDD-2801 (5 mg/kg，BID)
鼻灌洗	$AUC_{(0-96)}$ PFU/mL	-2.21	-2.50	-3.00	-2.21	-2.80	-2.34
	$AUC_{(0-96)}$ RNA複本數/μL	-1.33	-1.51	-2.22	-1.26	-1.91	-0.87
鼻甲骨	最終PFU/mL	-1.68	-2.20	-3.78	-3.42	-3.79	-3.79
	最終RNA複本數/μL	-2.14	-1.79	-3.04	-2.37	-4.01	-2.68

實例52：經口給藥化合物1針對SARS-CoV-2在AGM中之活體內功效

【0633】在藉由SARS-CoV-2 (WA1)感染之後8小時藉由經口管飼給藥(PO)評估化合物1。以120 mg/kg或60 mg/kg QD給藥化合物1持續6天-

在感染之後8小時投與第一劑量且在感染之後24小時間隔投與五個以下劑量。感染後第1天、第2天、第4天及第6天收集BALF及鼻及咽喉拭子，且評定病毒負荷定量。在第6天將動物安樂死用於最終BALF及組織收集。完整程序及研究設計詳述於下文中。

【0634】藉由經口給藥來評估化合物1之實驗組展示於表7中。總共18種AGM (9 M，9 F)用於此研究中。將動物隨機分為三個處理組中之一者，其中性別均勻分佈在各組內。在各交錯一天之3個組中進行研究；各處理組在各研究組內均勻呈現。在研究第0天，動物藉由鼻內與氣管內滴入之組合感染有大致3×10^6 $TCID_{50}$ SARS-CoV-2。在接種後大致8小時開始，所有組中之動物藉由經口(PO)管飼用測試物或媒劑處理。其後繼續每日一次給藥持續額外5天(亦即總共給藥6天)。在研究第6天將動物安樂死用於最終組織收集及病理組織學。

表7. 化合物1 PO研究之實驗組

組別	N	攻擊	處理	濃度 (mg/mL)	劑量途徑	劑量 (mg/kg) (mL/kg)
1	6	IN/IT SARS-CoV-2	媒劑	N/A	PO	N/A (2 mL/kg)
2	6	IN/IT SARS-CoV-2	化合物1	60 mg/mL	PO	120 mg/kg (2 mL/kg)
3	6	IN/IT SARS-CoV-2	化合物1	30 mg/mL	PO	60 mg/kg (2 mL/kg)

【0635】感染後，每日監測動物之臨床疾病。在感染後1、2、4及6天，收集支氣管肺泡灌洗液(BALF)及鼻及咽喉拭子用於定量感染性病毒效價與病毒RNA。在研究第6天，將動物安樂死用於收集呼吸道組織以定量組織病毒負荷及病理組織學。在研究第0天，經口給藥發生在椅子制約動物中感染後大致8小時。在第1天、第2天、第4天及第6天收集BALF及拭子作為麻醉程序出現在早晨，相對於感染以大致24小時間隔，其中在同

一麻醉下立即經口給藥測試物。在無預定BALF或拭子收集之天數(亦即，研究第3及5天)，動物經椅子限制用於給藥。

經口管飼

【0636】所有組中之動物藉由經口管飼接受測試化合物(或媒劑)。如表7中所示，所有動物均以2 mL/kg之體積給藥。以120 mg/kg (第2組)或60 mg/kg (第3組)給藥化合物1。第1組中之動物接受媒劑對照組。給藥係基於SARS-CoV-2感染之前所獲得的基線體重。在給藥後立即用大致10 mL水沖洗測試物。在研究第0天、第3天及第5天，在警示、不受約束動物中進行給藥。在研究第1天、第2天及第4天，在麻醉動物中進行給藥，緊接著進行BALF及拭子收集。

病毒進入

【0637】用氯胺酮及異氟醚麻醉AGM且藉由鼻內及氣管內滴入而置放於SARS-CoV-2感染之俯臥位置中。總接種將在3 mL/隻動物中遞送(2 mL經氣管內遞送且1 mL經遞送鼻內)。將病毒解凍，緊接在感染之前用媒劑稀釋至1×10^{6} $TCID_{50}$/mL，且保持在冰上直至用於接種。對於氣管內滴入，將小兒氣管鏡(Olympus XP-40)前移大致中間位置進入氣管。聚乙烯(PE)管前移通過氣管鏡，且經由管滴注2 mL病毒，繼之以0.5 mL無菌生理鹽水及大致1 mL空氣。對於鼻內滴入，將0.5 mL病毒接種物逐滴投與各鼻孔中(亦即，0.5 mL/鼻孔，總共1 mL)。感染後，保存2×0.5 mL等分試樣且儲存於大致-70℃下，藉由$TCID_{50}$分析進行反向滴定。

鼻及咽喉拭子

【0638】在基線處及在麻醉動物感染後1、2、4及6天收集鼻及咽喉拭子，與BALF收集同時。在第1天、第2天及第4天，緊接在劑量投與之

前進行收集。在研究檔案中記錄實際收集時間。用預浸沒於無菌生理食鹽水中之棉尖施加器收集樣品，分別前移至鼻腔或咽喉後部中。每個部位收集兩個拭子。將各拭子置放於含有大致0.5 mL無菌生理鹽水之試管中且緊接在儲存於大致-70℃下之前在乾冰上冷凍。

支氣管鏡檢及支氣管肺泡灌洗術

【0639】在基線處及感染後1、2、4及6天自麻醉動物收集支氣管肺泡灌洗液(BALF)。在第1天、第2天及第4天，緊接在劑量投與之前進行收集，且在第6天，緊接在安樂死之前進行收集。在研究檔案中記錄實際收集時間。簡言之，將小兒氣管鏡(Olympus XP-40)前移至左側尾側肺葉中，輸注10 mL無菌生理鹽水，抽吸之最大體積。對於右尾側肺葉重複該過程。記錄左側及右側肺灌洗之收集時間及總回收體積，且將樣品儲存於濕冰上直至處理。

支氣管肺泡灌洗液(BALF)處理

【0640】支氣管肺泡灌洗液儲存於濕冰上直至處理。將BALF在4℃下在大致1000×g下離心10分鐘，且記錄處理開始時間。將BALF上清液分成約1 mL等分試樣於個別標記之試管中，且與細胞集結粒一起在大致-70℃下儲存，直至進一步分析。在各時間點，自來自各動物之左側及右側灌洗樣品中保存最少4×約1 mL等分試樣。

鼻/咽喉拭子處理

【0641】將鼻及口咽(咽喉)拭子置放於含有大致0.5 mL無菌生理鹽水之試管中且在收集之後立即在乾冰上冷凍。樣品儲存於大致-70℃下直至進一步分析。

安樂死及屍檢

【0642】對所有動物進行詳細整體屍體剖檢。對於整體屍體剖檢及組織收集，在感染後6天進行排定安樂死。動物用氯胺酮(10-20 mg/kg)鎮靜，且在收集BALF及拭子之後立即進行安樂死。記錄安樂死之準確時間。獲得最終體重及總肺重量，且計算各動物之肺重量/體重比。進行整體屍體剖檢。屍體剖檢係由包括體孔(耳、鼻孔、口、肛門等)及顱、胸及腹部器官及組織之完整外部及內部檢查組成。所有整體發現(包括肺及氣管支氣管淋巴結之彼等)係以描述性術語記錄。將胸氣管、左肺及氣管支氣管淋巴結固定於10%中性緩衝福馬林(NBF)中且隨後處理以用於顯微鏡檢查。保留右肺以取樣呼吸道組織用於定量感染性病毒效價及病毒RNA。

組織收集及保存

【0643】保留右肺以取樣呼吸道組織用於定量感染性病毒效價、病毒RNA且用於生物分析；保留左肺以用於固定及病理組織學。在屍體剖檢指南及修整指南中標準化呼吸道組織之取樣。在安樂死之後儘可能快速地採集用於生物分析之樣品(右中間肺及右中間支氣管)，且在獲得背側及腹側表面之整個肺重量及整體照片後；在收集之後立刻快速冷凍此等樣品之液氮，且記錄冷凍時間。收集右肺之額外切片且在液氮中急驟冷凍用於病毒定量分析(RT-qPCR及TCID50)。所有冷凍樣品均儲存在大致-70℃下直至處理及分析。

定量PCR及感染性病毒效價

【0644】藉由逆轉錄定量PCR (RT-qPCR)及中值劑量組織培養物感染(TCID50)分析評估各動物總共20個樣品中SARS-CoV-2 RNA及感染性病毒效價。

組織處理及RNA提取

【0645】對於BALF樣品及鼻及咽喉拭子，自所處理及保存之樣品提取液體上清液之病毒RNA。對於組織樣品，使用組織研磨機在Trizol中將大致75 mg均質化。樣品在4000×g下離心5分鐘，且保存上清液RNA提取。使用QIAGEN RNeasy組或等效物，根據製造商之說明書自所有樣品分離RNA。提取RNA用於如下所描述之qRT-PCR分析。

逆轉錄定量PCR

【0646】藉由RT-qPCR評估RNA樣品中之每一者之SARS CoV-2病毒RNA及次基因體RNA。在樣品分析之前將各分析之方法最佳化。藉由靶向SARS CoV-2核衣殼磷酸蛋白基因(N基因)之RT-qPCR分析定量總SARS-CoV-2病毒RNA。每毫升或每克當量之基因體複本係根據由已知副本濃度之RNA標準物產生之標準曲線計算。所有樣品均一式三份地進行。

【0647】SARS CoV-2 N基因引子及探針序列如下：

SARS CoV-2正向：5' TTACAAACATTGGCCGCAAA 3'

SARS CoV-2反向：5' GCGCGACATTCCGAAGAA 3'

SARS CoV-2探針：6FAM-ACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAG-BHQ-1

【0648】擴增及偵測係在以下循環條件下使用適合的即時熱循環儀進行：50℃持續5分鐘；95℃持續20秒；及40個循環：95℃持續3秒及60℃持續30秒。

【0649】SARS-CoV-2次基因體RNA係藉由靶向E基因之RT-qPCR分析定量。該分析係自Wolfel等人(Virological assessment of hospitalized

patients with COVID-2019. Nature. 581:465-470. doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x)調適，其中正向引子結合E基因前導序列且反向引子結合E基因本身。所有樣品將一式三份地進行。

感染性病毒效價

【0650】藉由TCID50分析，使用呈96孔形式之Vero E6細胞評估各樣品之感染性SARS-CoV-2病毒。已知濃度之儲備病毒及空白培養基分別充當陽性及陰性對照。在分析完成時，將細胞福馬林固定且染色，且根據Reed-Muench方法(A simple method of estimating fifty percent endpoints. Am. J. Hygiene. 27:493-497)計算TCID50效價。

【0651】此等實驗之結果展示於圖6中。如所見，與給藥媒劑之AGM相比，BALF中平均SARS-CoV-2 gRNA在給藥120 mg/kg化合物1持續4天及6天之動物中顯著減少(圖8)。在第6天，在低於60 mg/kg組中gRNA顯著低於媒劑動物。在第2-6天用60 mg/kg或120 mg/kg之化合物1處理之動物之間的感染性SARS-CoV-2效價傾向於低於媒劑組。相比於媒劑，較低肺組織中之病毒RNA負荷在化合物1所處理之情況下傾向於降低。

實例53：小鼠中化合物1及化合物15對小鼠調適之SARS-CoV-2之活體內功效

【0652】用於活體內SARS-CoV-2研究之病毒原液來源於如Dinnon,KH等人(A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. Nature. 586:560-566)所描述產生之經調適小鼠之SARS-CoV-2 (MA10)病毒株之感染性純系。7-10週齡雌性Balb/c小鼠組(n=10/劑量組)係在鼻內感染之後指定時間用1×10^4 PFU調適小鼠之SARS-

CoV病毒株MA10以50 μL藉由經口管飼投與媒劑或化合物。在鼻內感染之前用氯胺酮/甲苯噻嗪之混合物麻醉小鼠。媒劑或測試物如下文所描述BID或QD投與。藉由在鼻內感染SARS-CoV-2 (MA10)兩小時之後PO給藥3 mg/kg、10 mg/kg或30 mg/kg化合物15或EIDD-2801 (100 mg/kg)處理小鼠。在24 h.p.i.用30 mg/kg化合物15處理單獨小鼠組。其後，用媒劑、化合物15或EIDD-2801 BID處理小鼠直至第4天。在兩個獨立研究中，在鼻內感染SARS-CoV-2 (MA10)八小時之後藉由PO給藥3 mg/kg、10 mg/kg或30 mg/kg化合物1來處理小鼠。以8 h.p.i.開始用媒劑或化合物1 BID處理小鼠，其中第二劑量在24 h.p.i.時發生，且後續以12小時間隔進行劑量直至第4天。

【0653】每日量測整個身體體積描記術之體重及肺部功能。在4 dpi時，藉由異氟醚過度劑量殺死動物，針對肺出血(壅塞評分)對肺進行評分，且經由溶菌斑分析將右下葉冷凍在-80℃下進行病毒滴定。簡言之，將500,000個Vero E6細胞/孔接種在6孔盤中。第二天，移除培養基且每盤添加澄清肺部勻漿之連續稀釋液(10^{-1}至10^{-6}稀釋)且在37℃下培育1小時，其後孔用1×DMEM、5%胚胎純系2血清、1×抗生素/抗黴劑、0.8%瓊脂糖覆蓋。兩天後，對溶菌斑進行計數以產生溶菌斑/ml值。

【0654】肺出血(壅塞評分)為藉由由病毒複製程度驅動之裸眼容易觀測到之整體病理學表型，其中肺之著色自粉紅色變成深紅色。每日一次經由全身體積描記法(Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.)監測肺部功能(PenH)。在起始研究之前隨機選擇意欲用於此分析之小鼠。簡言之，在體積變化描記器中之30 min環境適應時間之後，每2秒(s)記錄11參數之資料，持續5 min。

【0655】所有統計資料分析均在Graphpad Prism 8中進行。用特定統計學測試來測定各端點之統計顯著性。一般而言，對於使用縱向資料(例如隨時間推移小鼠體重損失或肺部功能)之多個處理組之量度，使用如由Prism建議之所提出之多重比較測試進行雙因子變異數分析。對於與單個時間點(例如肺效價)之比較資料，使用所提出之多比較測試進行克魯斯卡爾-沃利斯(Kruskal-Wallis)或單因子變異數分析。對於各測試，將p值<0.05視為顯著。

【0656】化合物15之此等實驗之結果呈現於圖7中。如所見，當以12 h.p.i起始時，在10 mg/kg及30 mg/kg BID劑量組以及EIDD-2801處理之小鼠中保持平均體重(或由於在開始研究時相對年輕的小鼠年齡而較高)。當小鼠用30 mg/kg化合物1或EIDD-2801 12 h.p.i處理時，SARS-CoV-2對肺部功能之作用顯著降低。所有處理組中之壅塞評分顯著較低，其中用化合物15以3 mg/kg BID 12 h.P.i或30 mg/kg 24 h.p.i開始處理之小鼠中更不顯著影響。延遲30 mg/kg化合物15治療至24 h.p.i.對體重、肺功能及壅塞評分具有輕微影響。

【0657】化合物1之結果展示於圖8及9中。如所見，以劑量依賴型方式經口給藥化合物1降低SARS-CoV-2之最終肺效價(圖8)。與此等病毒負荷降低一致，維持平均體重且在10 mg/kg及30 mg/kg化合物1劑量組中壅塞評分最低。與劑量無關，所有經化合物1處理之小鼠中SARS-CoV-2對肺部功能之作用顯著降低(圖9)。

實例54：GI S9穩定性

【0658】將測試化合物或陽性對照受質(GS-7340)之重複等分試樣添加至用100 mM磷酸鹽緩衝鹽水，pH 7.4稀釋之S9儲備液中以獲得1.0

mg/mL之蛋白質濃度。S9代謝反應係藉由向S9反應混合物中添加受質直至2 μM之最終濃度來起始。在0、10、20、30、60及120 min處，將反應混合物之25 μL等分試樣轉移至含有225 μl IS/Q溶液之培養盤。在淬滅之後，培養盤以3000×g離心30分鐘，且各上清液之150 μL等分試樣用150 μL水稀釋。經稀釋之上清液之等分試樣(10 μL)在如下文所描述之Thermo Q-Exactive質譜儀上分析。

實例55：血漿穩定性

【0659】將血漿之一式兩份等分試樣升溫至37℃且代謝反應藉由添加測試化合物(0.1 mM DMSO儲備液之6 μL)及血漿穩定標準物(GS-7340)起始以獲得最終受質濃度為2 μM。在0.05、0.5、1、2、3及4小時，將反應混合物之25 μL等分試樣轉移至含有225 μl淬滅溶液之培養盤中。在淬滅之後，培養盤以3000×g離心30分鐘，且150 μL上清液用150 μL水稀釋。經稀釋之上清液之等分試樣(1 μL)在如下文所描述之Thermo Q-Exactive質譜儀上分析。

實施例56：CES1/2穩定性

【0660】：將測試化合物或陽性對照受質(CES1酶之奧司他韋或CES2之普魯卡因(procaine))與個別超效體製劑(最終CES濃度1.5 mg/ml)一起在37℃下在0.1 M磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中培育。將受質添加至2 μM之最終濃度以起始反應。最終培育體積為250 μL。在培育0、10、30、60及120 min之後移除等分試樣。藉由添加IS/Q停止反應。在蛋白質沈澱及離心之後，在LC-MS分析之前用等體積之水稀釋150 μL上清液。對於普魯卡因，乾燥150 μL上清液且用250 μL水復原。所有樣品均藉由LC-MS分析且PAR值用於定量。

實例57：肝S9穩定性

【0661】將測試化合物或陽性對照受質(GS-7340)之一式兩份等分試樣添加至用100 mM磷酸鉀緩衝液，pH 7.4稀釋之S9儲備液中以獲得2.4 mg/mL之蛋白質濃度。S9代謝反應係藉由向S9反應混合物中添加受質直至2 μM之最終濃度來起始。在2、12、25、45、65及90 min處，將反應混合物之25 μL等分試樣轉移至含有225 μl IS/Q溶液之培養盤。在淬滅之後，培養盤以3000×g離心30分鐘，且各上清液之150 μL等分試樣用150 μL水稀釋。經稀釋之上清液之等分試樣(10 μL)在如下文所描述之Thermo Q-Exactive質譜儀上分析。

實例58：用於S9及血漿穩定性之液相層析/質譜法

【0662】測試化合物及對照之定量係藉由在與具有Leap Technologies HTS PAL自動取樣器之Dionex UltiMate 3000 HPLC耦接之Thermo Q-Exactive質譜儀上量測分析物/內部標準物峰面積比(PAR)值來進行。所使用之管柱為Thermo Hypersil GOLD (1.9 μm粒度，2.1×50 mm)。移動相A係由0.1% (v/v)甲酸/水組成。移動相B係由0.1% (v/v)甲酸/乙腈組成。藉由乙腈/含0.1% (v/v)甲酸之水的一系列線性梯度達成分析物之溶離。質譜儀係每週一次校準，且使用5 ppm之質量公差。

表8：穩定性資料

化合物	人類GI S9 $T_{1/2}$ (min)	人類血漿 $T_{1/2}$ (min)	CES1 $T_{1/2}$ (min)	CES2 $T_{1/2}$ (min)	肝S9 $T_{1/2}$ (min)	
N-羥基胞苷	>700	>1500	-	-	ND	
莫努拉韋	>700	51	30-51	9.8	ND	
參考Cpd A	>700	>1500	-	-	592	
化合物15	69	29	6	<1	1.2	
化合物1	0.37	5.5	<1	<1	2	

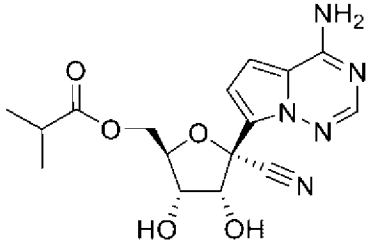
【0663】包括公開案、專利及專利文獻之所有參考文獻皆以引用之

方式併入本文中，如同個別地以引用之方式併入一般。本發明提供對各種實施例及技術之參考。然而，應理解，可進行許多變化及修改，而該等變化及修改仍屬於本發明之精神及範疇內。在理解描述視為所主張主題之例證說明之情況下作出描述，且該描述不意欲將隨附申請專利範圍限於所說明之特定實施例。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種下式之化合物之結晶形式，



其中該結晶形式之特徵在於具有約9.8°、16.0°及25.4°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)之XRPD圖案。

【請求項2】

如請求項1之結晶形式，其中該XRPD圖案進一步包含10.2°、19.1°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者。

【請求項3】

如請求項1之結晶形式，其中該XRPD圖案進一步包含10.2°、19.1°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者。

【請求項4】

如請求項1之結晶形式，其中該XRPD圖案進一步包含10.2°、19.1°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者。

【請求項5】

如請求項1之結晶形式，其中該XRPD圖案包含9.8°、10.2°、16.0°、19.1°、25.4°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)。

【請求項6】

如請求項1之結晶形式，其中該XRPD圖案進一步包含10.4°、19.8°及20.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者、兩者或三者。

【請求項7】

如請求項1之結晶形式，其中該XRPD圖案進一步包含10.4°、19.8°及20.7°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)中之一者或兩者。

【請求項8】

如請求項1之結晶形式，其中該XRPD圖案包含9.8°、10.2°、10.4°、16.0°、19.1°、19.8°、20.7°、25.4°及26.9°之2θ-反射度數(+/-0.2°2θ)。

【請求項9】

如請求項1之結晶形式，其中該XRPD圖案實質上如圖16中所示。

【請求項10】

如請求項1之結晶形式，其中該結晶形式具有實質上如圖17中所示之差示掃描熱量測定(DSC)圖案。

【請求項11】

如請求項1之結晶形式，其中該結晶形式具有實質上如圖18中所示之熱解重量分析(TGA)圖案。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含：

(a) 如請求項1至11中任一項之結晶形式；以及

(b) 醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項13】

如請求項12之醫藥組合物，其中該醫藥調配物用於經皮下、肌肉內、靜脈內、經口或吸入投與。

【請求項14】

如請求項12之醫藥組合物，其中該醫藥調配物用於經口投與。

【請求項15】

一種如請求項1至11中任一項之結晶形式之用途，其係用於製備治療人類之病毒感染的藥品。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中該醫藥品係用於經口、肌肉內、靜脈內、皮下或吸入投與。

【請求項17】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為冠狀病毒感染。

【請求項18】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為人畜共通冠狀病毒感染。

【請求項19】

如請求項15之用途，其中該病毒感染係由具有與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶及SARS-CoV-2組成之群的病毒聚合酶至少70%序列同源性的病毒引起。

【請求項20】

如請求項15之用途，其中該病毒感染係由具有與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶及SARS-CoV-2組成之群的病毒聚合酶至少80%序列同源性的病毒引起。

【請求項21】

如請求項15之用途，其中該病毒感染係由具有與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶及SARS-CoV-2組成之群的病毒聚合酶至少90%序列同源性的病毒引起。

【請求項22】

如請求項15之用途，其中該病毒感染係由具有與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶及SARS-CoV-2組成之群的病毒聚合酶至少95%序列同源性的病毒引起。

【請求項23】

如請求項15之用途，其中該病毒感染係選自由以下組成之群；229E病毒感染、NL63病毒感染、OC43病毒感染及HKU1病毒感染。

【請求項24】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為SARS-CoV-2感染(COVID-19)。

【請求項25】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為SARS-CoV病毒感染。

【請求項26】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為MERS-CoV病毒感染。

【請求項27】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為肺病毒科病毒感染。

【請求項28】

如請求項27之用途，其中該肺病毒科病毒感染為呼吸道融合性病毒感染。

【請求項29】

如請求項27之用途，其中該肺病毒科病毒感染為人類偏肺病毒感染。

【請求項30】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為小核糖核酸病毒科病毒感

染。

【請求項31】

如請求項30之用途，其中該病毒感染為腸病毒感染。

【請求項32】

如請求項15之用途，其中該病毒感染係選自由以下組成之群：柯沙奇A病毒感染、腸病毒D68感染、腸病毒B69感染、腸病毒D70感染、腸病毒A71感染及脊髓灰白質炎病毒感染。

【請求項33】

如請求項30之用途，其中該小核糖核酸病毒科病毒感染為人類鼻病毒感染(HRV)。

【請求項34】

如請求項30之用途，其中該小核糖核酸病毒科病毒感染為HRV-A、HRV-B或HRV-C感染。

【請求項35】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為黃病毒科病毒感染。

【請求項36】

如請求項35之用途，其中該黃病毒科病毒感染為登革熱病毒感染(dengue virus infection)、黃熱病病毒感染(yellow fever virus infection)、西尼羅病毒感染(West Nile virus infection)，蜱傳腦炎(tick borne encephalitis)、昆津日本腦炎(Kunjin Japanese encephalitis)、聖路易腦炎(St. Louis encephalitis)、莫雷谷腦炎(Murray valley encephalitis)、鄂木斯克出血熱(Omsk hemorrhagic fever)、牛病毒性腹瀉、茲卡(zika)病毒感染，或HCV感染。

【請求項37】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為絲狀病毒科病毒感染。

【請求項38】

如請求項37之用途，其中該絲狀病毒科病毒感染為伊波拉病毒感染(ebola virus infection)或馬堡病毒感染(Marburg virus infection)。

【請求項39】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為正黏液病毒感染。

【請求項40】

如請求項39之用途，其中該病毒感染為流感病毒感染。

【請求項41】

如請求項39之用途，其中該病毒感染為A型流感病毒感染或B型流感病毒感染。

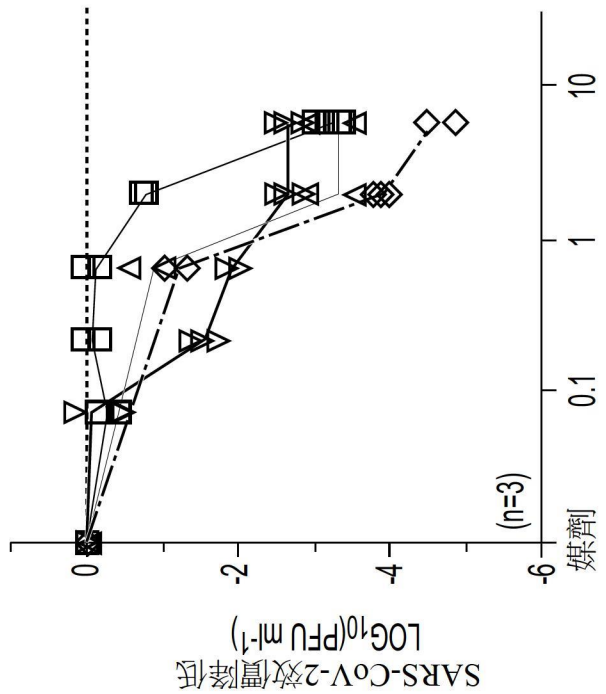
【請求項42】

如請求項15之用途，其中該病毒感染為副黏液病毒科(paramyxoviridae)病毒感染。

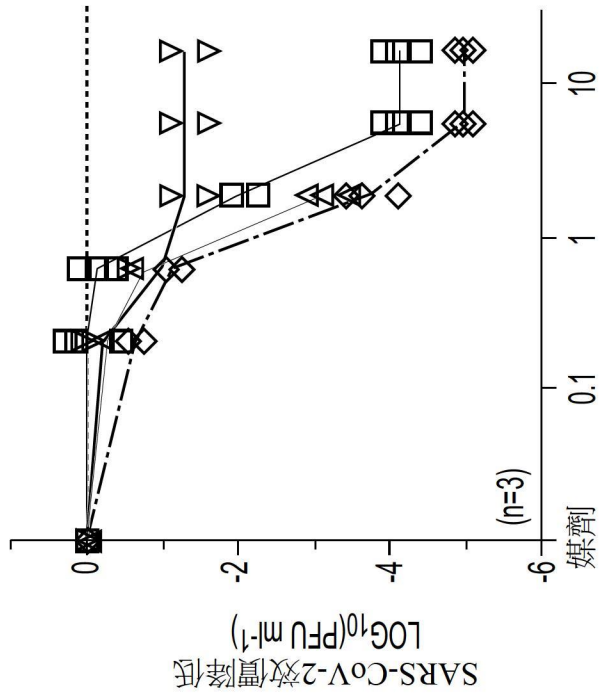
【請求項43】

如請求項42之用途，其中該病毒感染為人類副流感病毒、尼帕病毒(Nipah virus)、亨德拉病毒(Hendra virus)、麻疹或腮腺炎感染。

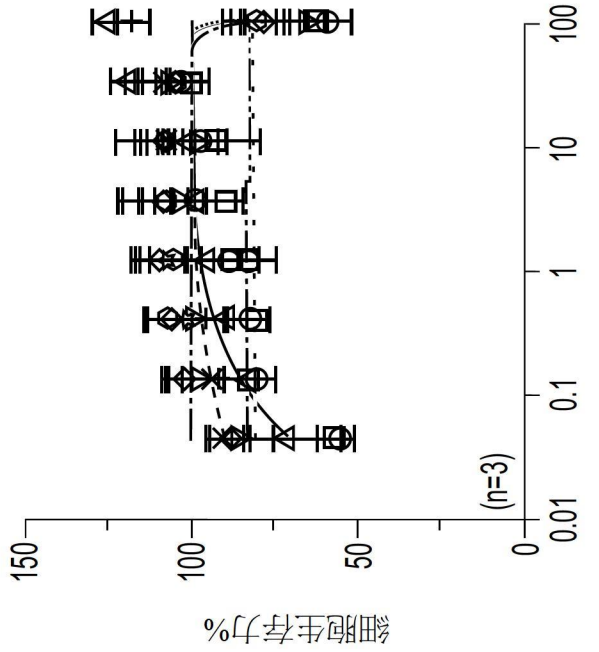
【發明圖式】


SARS-CoV-2效價降低
LOG10(PFU ml-1)
0
-2
-4
-6
媒劑
(n=3)
0.1
1
10
參考化合物A (μM)
SA/2020 B.1.351 譜系
WA1/2020 A 譜系
BZ/2020 P.1.譜系CA/2020
B.1.1.7 譜系

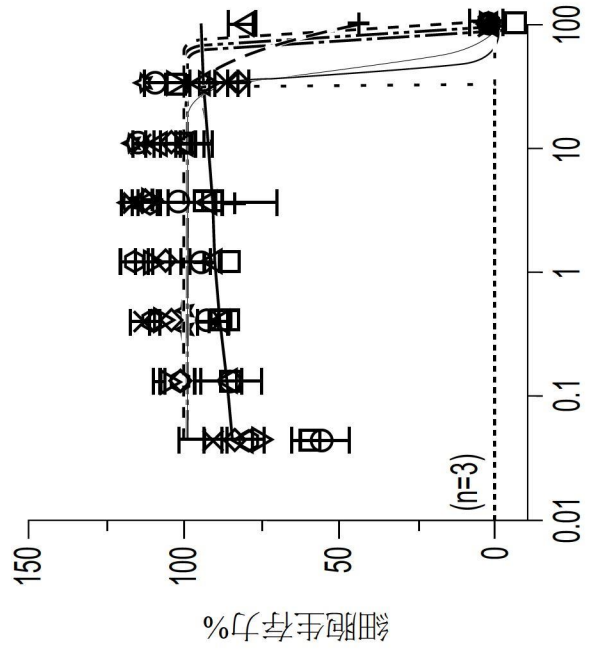
【圖1b】


SARS-CoV-2效價降低
LOG10(PFU ml-1)
0
-2
-4
-6
媒劑
(n=3)
0.1
1
10
化合物1 (μM)
SA/2020 B.1.351 譜系
WA1/2020 A 譜系
BZ/2020 P.1.譜系CA/2020
B.1.1.7 譜系

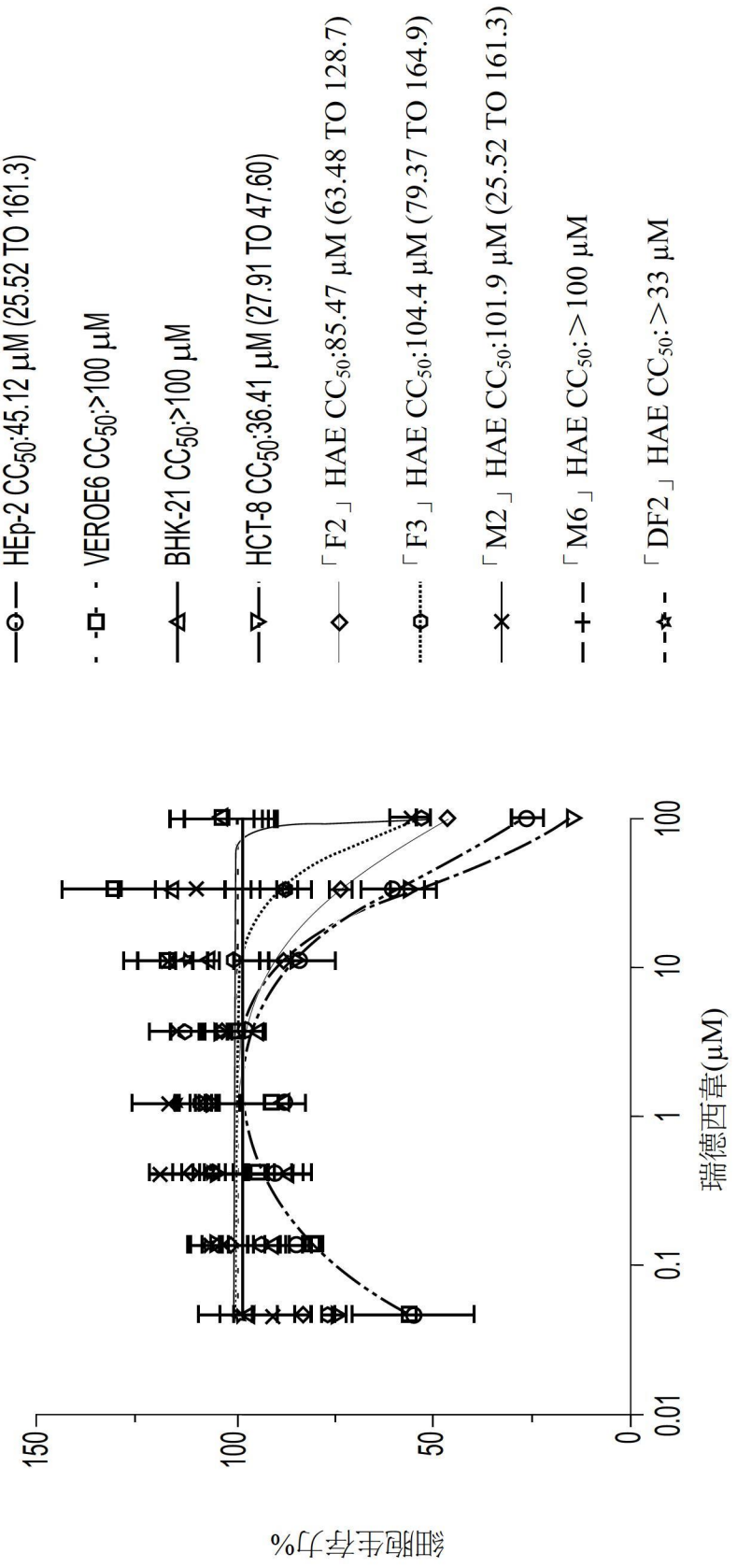
【圖1a】


細胞生存力%
150
100
50
0
(n=3)
0.01
0.1
1
10
100
參考化合物A (μM)
HEp-2
HCT-8
「M2」HAE
VEROE6
「F2」HAE
「M6」HAE
BHK-21
「F3」HAE
「DF2」HAE

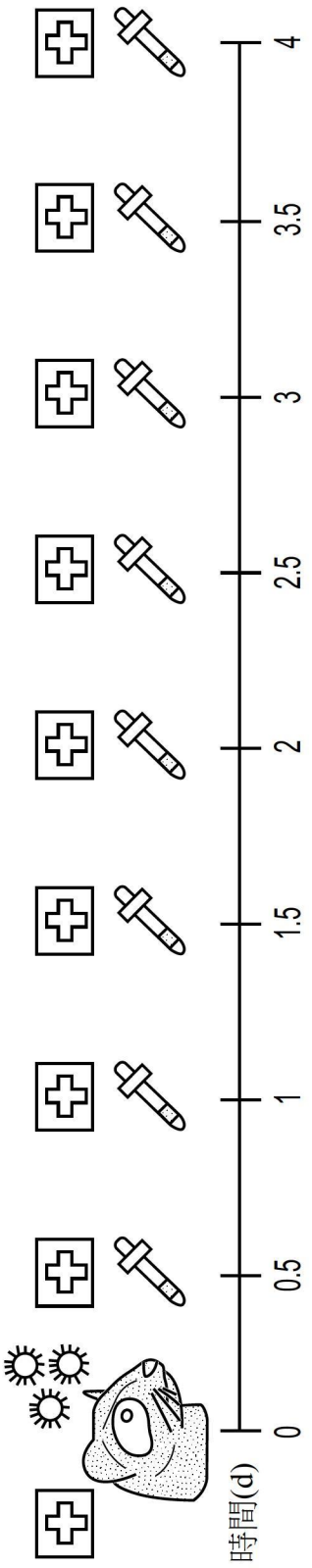
【圖1d】


細胞生存力%
150
100
50
0
(n=3)
0.01
0.1
1
10
100
化合物1 (μM)
HEp-2
HCT-8
「M2」HAE
VEROE6
「F2」HAE
「M6」HAE
BHK-21
「F3」HAE
「DF2」HAE

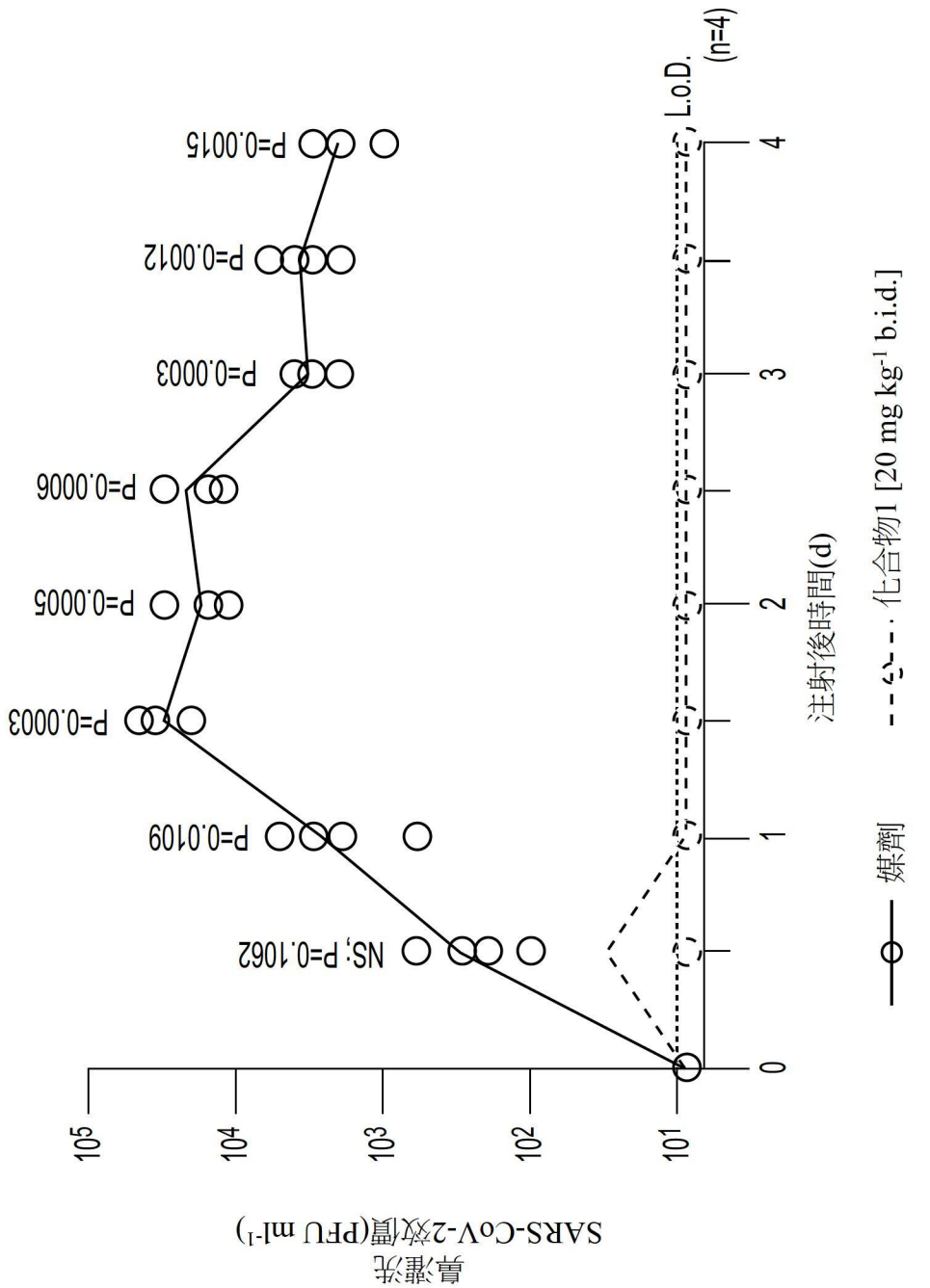
【圖1c】


HEp-2 CC_{50}:45.12 μM (25.52 TO 161.3)
VEROE6 CC_{50}:>100 μM
BHK-21 CC_{50}:>100 μM
HCT-8 CC_{50}:36.41 μM (27.91 TO 47.60)
「F2」HAE CC_{50}:85.47 μM (63.48 TO 128.7)
「F3」HAE CC_{50}:104.4 μM (79.37 TO 164.9)
「M2」HAE CC_{50}:101.9 μM (25.52 TO 161.3)
「M6」HAE CC_{50}:>100 μM
「DF2」HAE CC_{50}:>33 μM
細胞生存力%
150
100
50
0
0.01
0.1
1
10
100
瑞德西韋(μM)

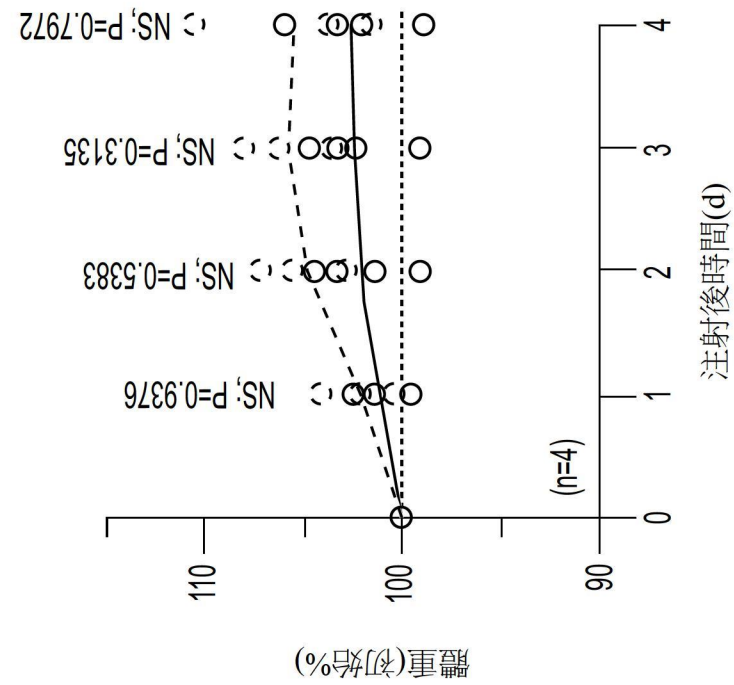
【圖1e】


時間(d)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
SARS-CoV-2 1 x 10⁵ P.F.U.
鼻灌洗
化合物1 [20 mg/kg；b.i.d.；0 h.p.i]

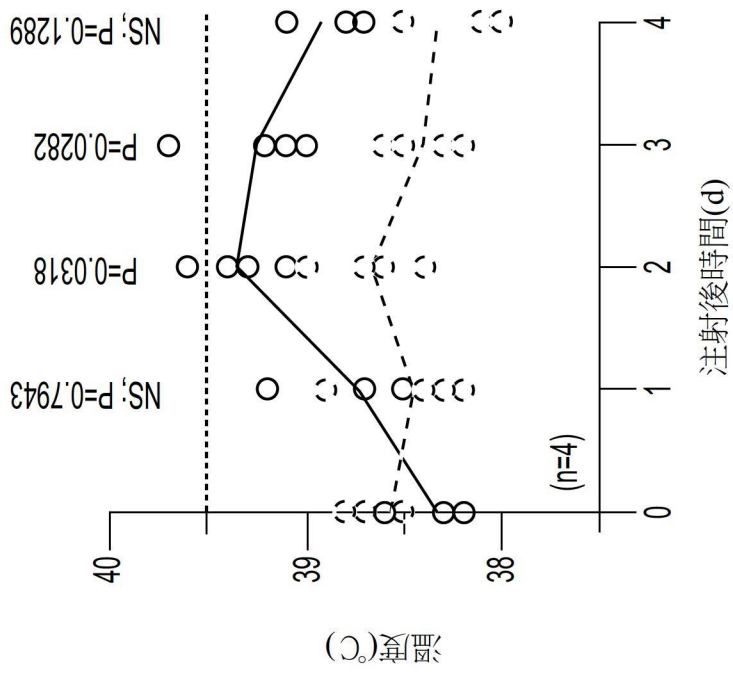
【圖2a】


鼻灌洗
SARS-CoV-2效價(PFU ml-1)
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
0
1
2
3
4
注射後時間(d)
媒劑
化合物1 [20 mg kg-1 b.i.d.]
L.o.D.
(n=4)
NS; P=0.1062
P=0.0109
P=0.0003
P=0.0005
P=0.0006
P=0.0003
P=0.0012
P=0.0015

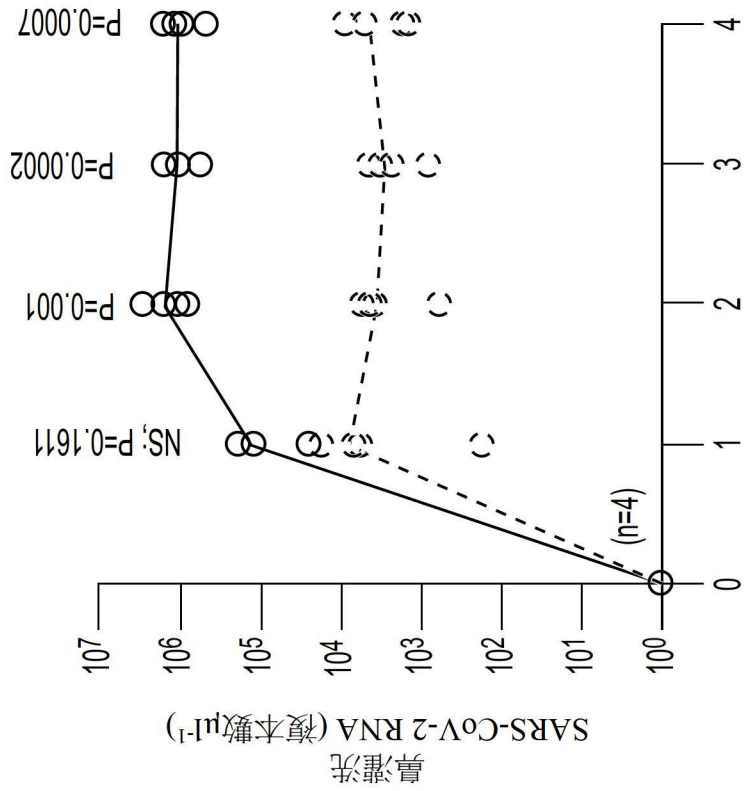
【圖2b】


體重(初始%)
90
100
110
(n=4)
0
1
2
3
4
注射後時間(d)
NS; P=0.9376
NS; P=0.5383
NS; P=0.3135
NS; P=0.7972
媒劑
化合物1 [20 mg kg-1 b.i.d.]

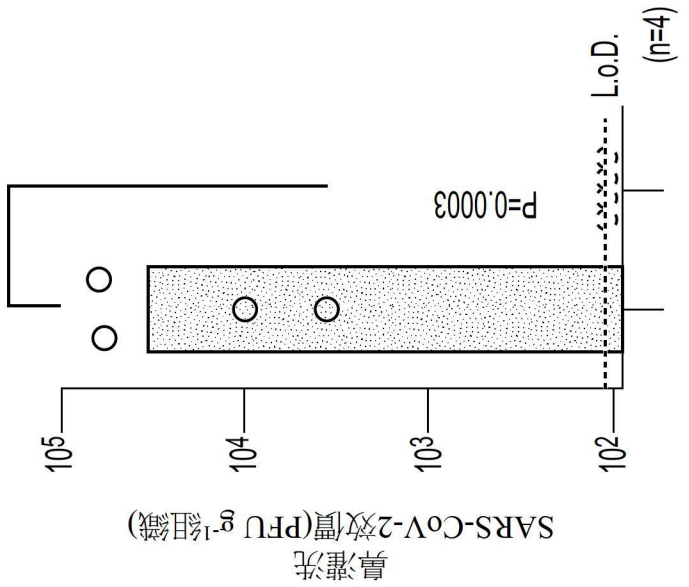
【圖2d】


溫度(°C)
38
39
40
(n=4)
0
1
2
3
4
注射後時間(d)
NS; P=0.7943
P=0.0318
P=0.0282
NS; P=0.1289
媒劑
化合物1 [20 mg kg-1 b.i.d.]

【圖2c】


鼻灌洗
SARS-CoV-2 RNA (複本數μl-1)
注射後時間(d)
媒劑
化合物1 [20 mg kg-1 b.i.d.]
NS; P=0.1611
P=0.001
P=0.0002
P=0.0007
(n=4)

【圖2f】


鼻灌洗
SARS-CoV-2效價(PFU g-1組織)
媒劑
化合物1 [20 mg kg-1 b.i.d.]
P=0.0003
L.o.D.
(n=4)

【圖2e】

鼻灌洗
SARS-CoV-2 RNA (複本數μl-1組織)
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
(n=4)
L.o.D.
P=0.002
媒劑
化合物1 [20 mg kg-1 b.i.d.]

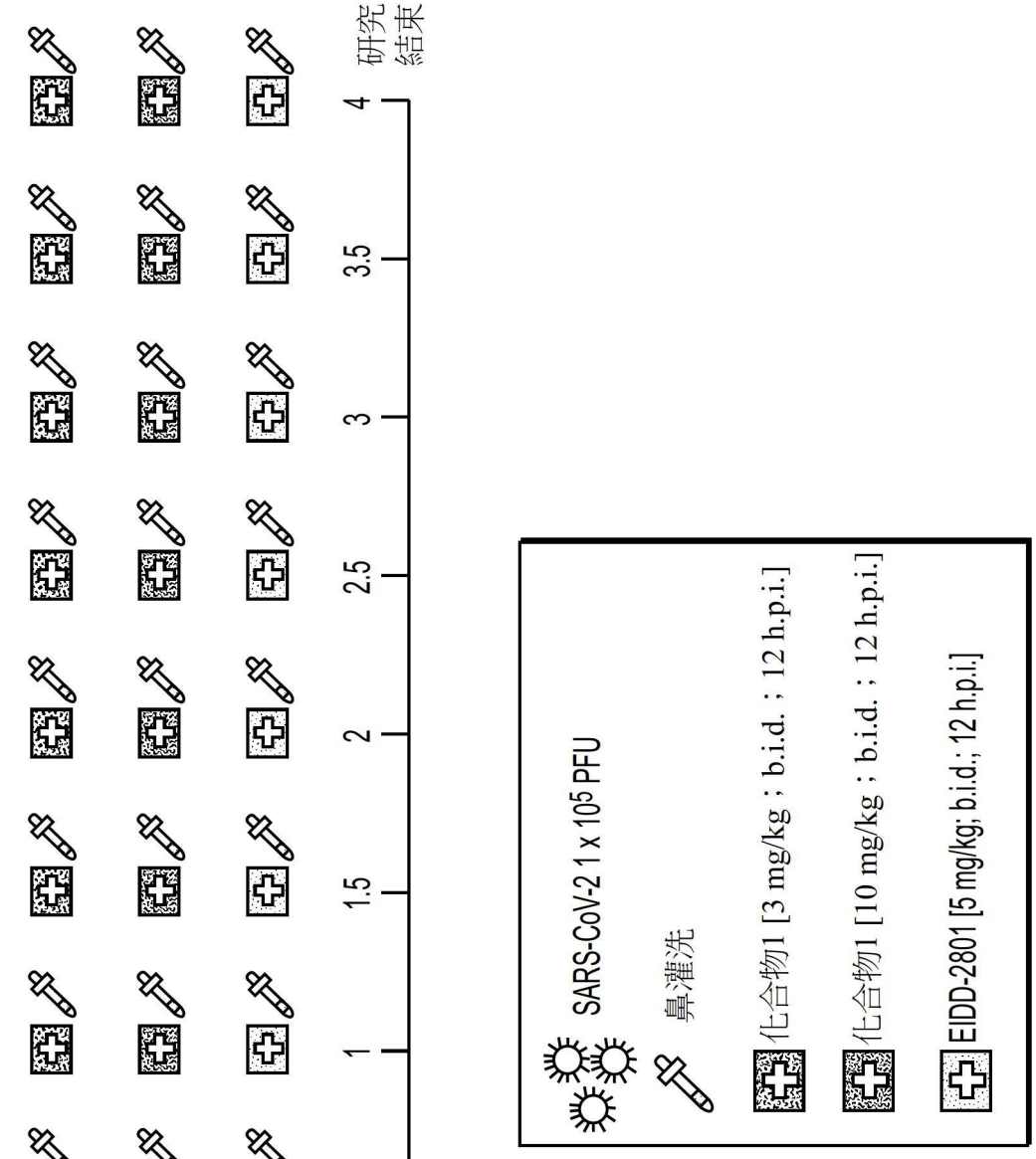
【圖2g】

肺
SARS-CoV-2 RNA
(複本數g-1組織)
10^3
10^2
10^1
10^0
(n=4)
L.o.D.
媒劑
化合物1 [20 mg kg-1 b.i.d.]

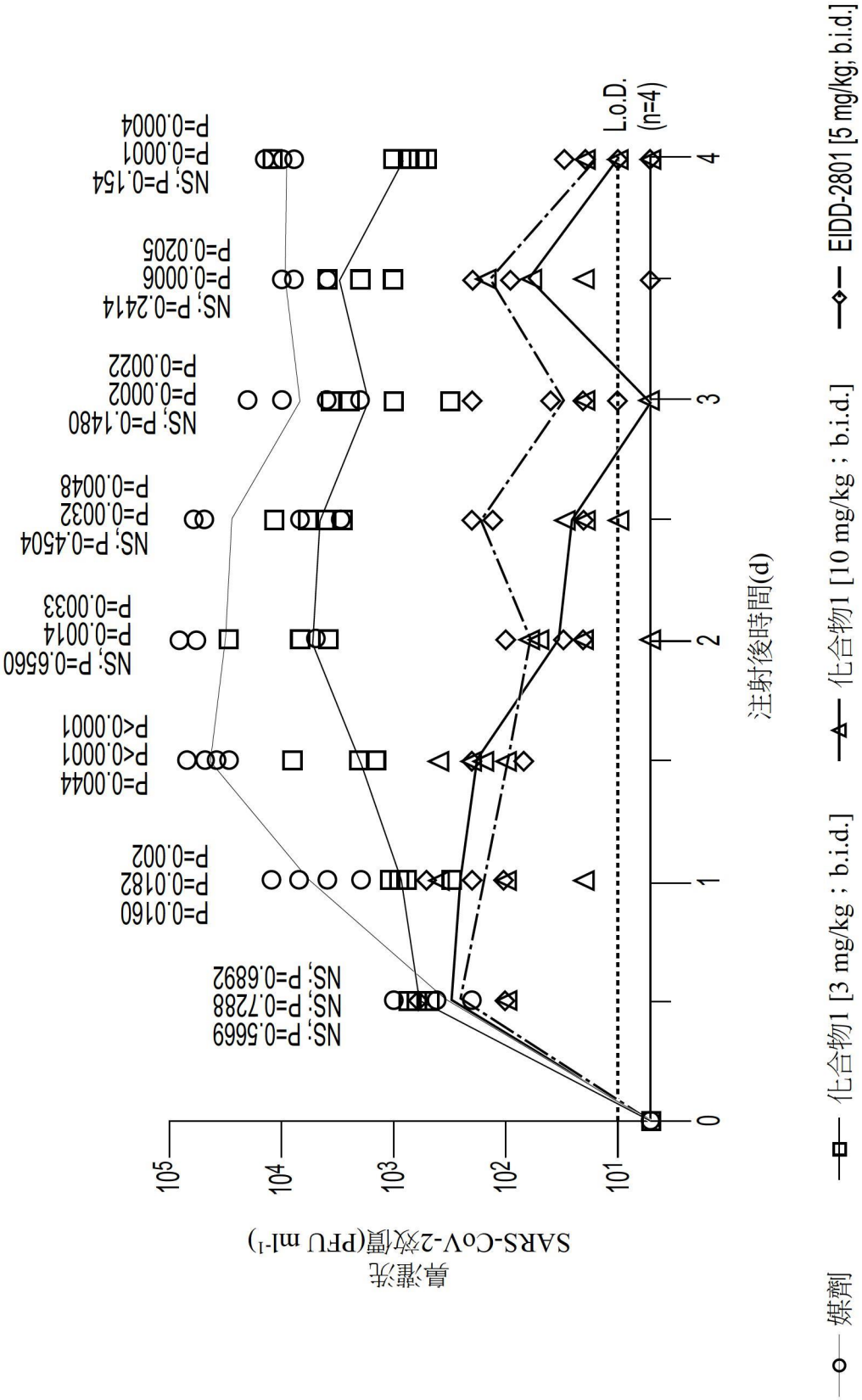
【圖2i】

肺
SARS-CoV-2效價
(PFU g-1組織)
10^3
10^2
(n=4)
L.o.D.
媒劑
化合物1 [20 mg kg-1 b.i.d.]

【圖2h】


化合物1 (n=4)
[3 mg/kg; 12 h.p.i.]
化合物1 (n=4)
[10 mg/kg; 12 h.p.i.]
EIDD-2801 (n=4)
[5 mg/kg; 12 h.p.i.]
時間(d)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
研究結束
SARS-CoV-2 1 x 10^5 PFU
鼻灌洗
化合物1 [3 mg/kg；b.i.d.；12 h.p.i.]
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.；12 h.p.i.]
EIDD-2801 [5 mg/kg; b.i.d.; 12 h.p.i.]

【圖3a】


鼻灌洗
SARS-CoV-2效價(PFU ml-1)
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
0
1
2
3
4
注射後時間(d)
L.o.D.
(n=4)
NS; P=0.5669
NS; P=0.7288
NS; P=0.6892
P=0.0160
P=0.0182
P=0.002
P=0.0044
P<0.0001
P<0.0001
NS; P=0.6560
P=0.0014
P=0.0033
NS; P=0.4504
P=0.0032
P=0.0048
NS; P=0.1480
P=0.0002
P=0.0022
NS; P=0.2414
P=0.0006
P=0.0205
NS; P=0.154
P=0.0001
P=0.0004
媒劑
化合物1 [3 mg/kg；b.i.d.]
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.]
EIDD-2801 [5 mg/kg; b.i.d.]

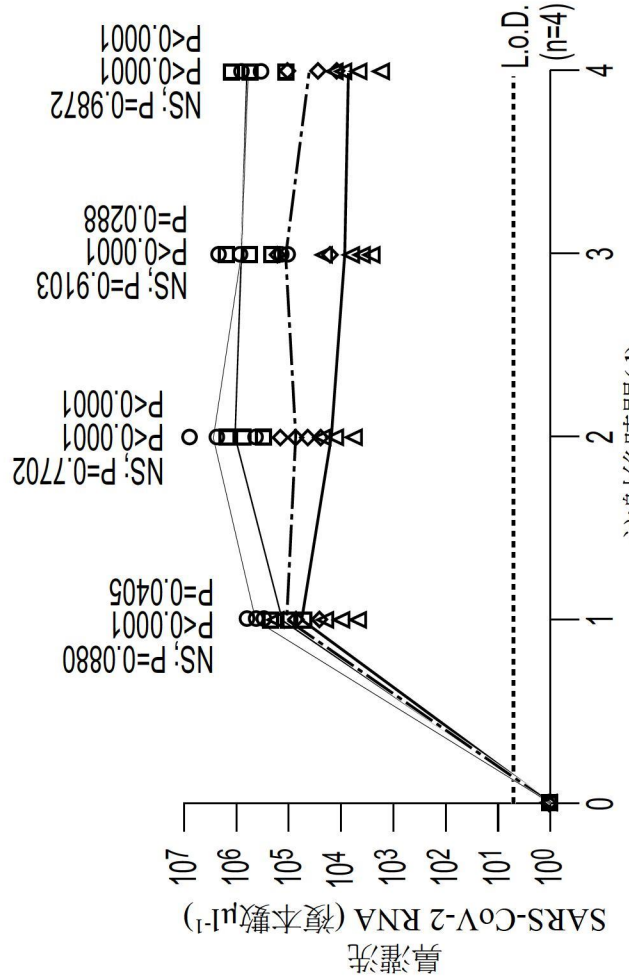
【圖3b】

鼻甲骨
SARS-CoV-2效價(PFU g-1組織)
P=0.0060
P<0.0001
P<0.0001
L.o.D.
(n=4)
媒劑
化合物1 [3 mg/kg；b.i.d.]
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.]
EIDD-2801 [5 mg/kg; b.i.d.]

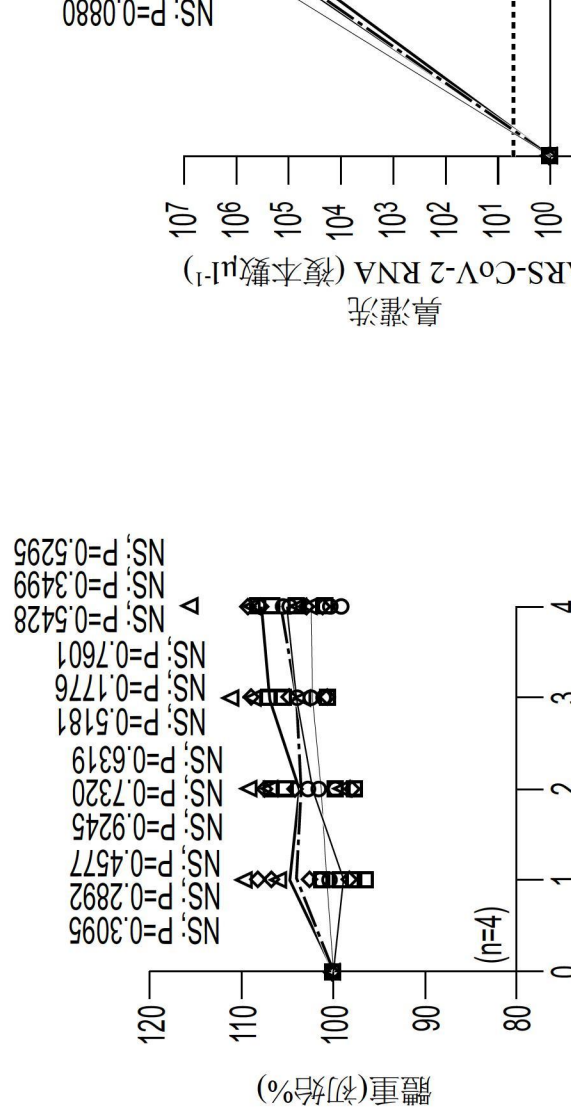
【圖3c】

溫度(°C)
NS; P=0.9680
NS; P=0.5020
NS; P=0.9995
NS; P=0.7807
NS; P=0.5356
NS; P=0.9165
NS; P=0.6230
NS; P=0.9844
NS; P=0.9945
NS; P=0.8477
NS; P=0.4287
NS; P=0.9974
(n=4)
注射後時間(d)
媒劑
化合物1 [3 mg/kg；b.i.d.]
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.]
EIDD-2801 [5 mg/kg; b.i.d.]

【圖3d】


鼻灌洗
SARS-CoV-2 RNA (複本數μl-1)
L.o.D.
(n=4)
NS; P=0.0880
P<0.0001
P=0.0405
NS; P=0.7702
P<0.0001
P<0.0001
NS; P=0.9103
P<0.0001
P=0.0288
NS; P=0.9872
P<0.0001
P<0.0001
注射後時間(d)
媒劑
化合物1 [3 mg/kg；b.i.d.]
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.]
EIDD-2801 [5 mg/kg; b.i.d.]

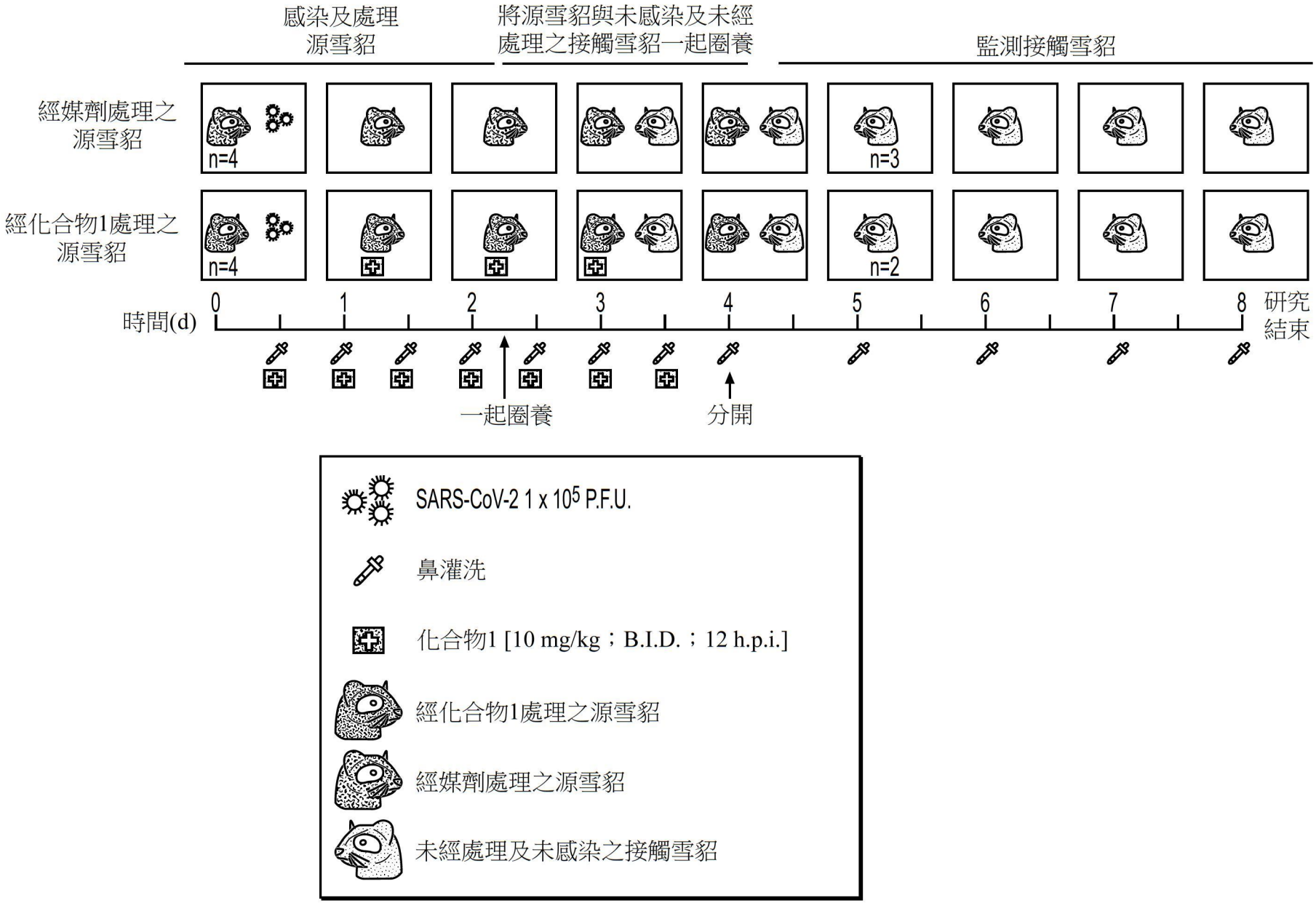
【圖3f】


鼻甲骨
SARS-CoV-2 RNA (複本數g-1組織)
L.o.D.
(n=4)
NS; P=0.4168
P=0.0058
P=0.0038
媒劑
化合物1 [3 mg/kg；b.i.d.]
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.]
EIDD-2801 [5 mg/kg; b.i.d.]

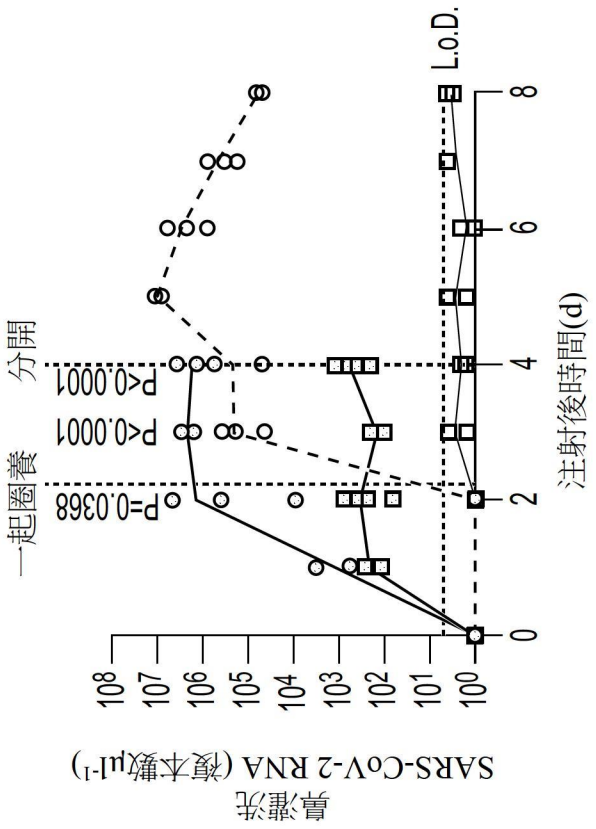
【圖3g】

體重(初始%)
(n=4)
NS; P=0.3095
NS; P=0.2892
NS; P=0.4577
NS; P=0.9245
NS; P=0.7320
NS; P=0.6319
NS; P=0.5181
NS; P=0.1776
NS; P=0.7601
NS; P=0.5428
NS; P=0.3499
NS; P=0.5295
注射後時間(d)
媒劑
化合物1 [3 mg/kg；b.i.d.]
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.]
EIDD-2801 [5 mg/kg; b.i.d.]

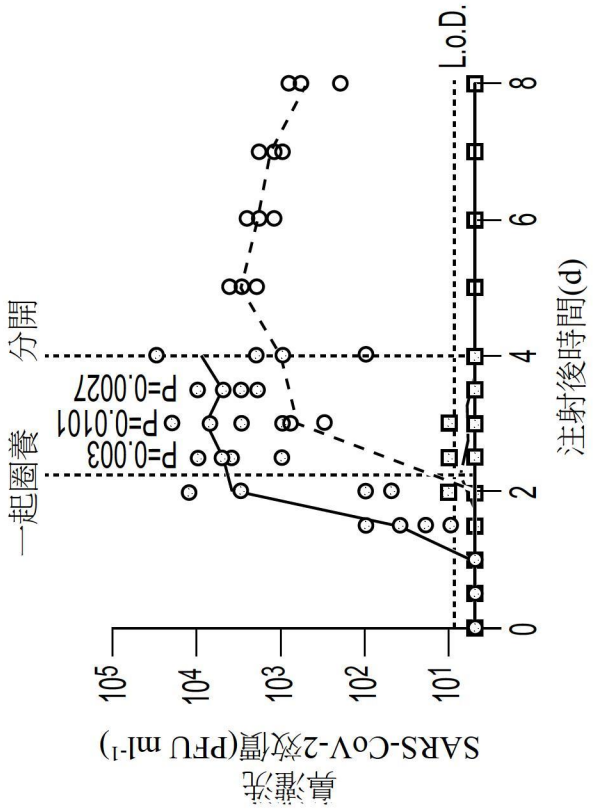
【圖3e】


感染及處理
源雪貂
將源雪貂與未感染及未經
處理之接觸雪貂一起圈養
監測接觸雪貂
經媒劑處理之
源雪貂
經化合物1處理之
源雪貂
n=4
n=4
n=3
n=2
時間(d)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
研究
結束
一起圈養
分開
SARS-CoV-2 1 x 10^5 P.F.U.
鼻灌洗
化合物1 [10 mg/kg；B.I.D.；12 h.p.i.]
經化合物1處理之源雪貂
經媒劑處理之源雪貂
未經處理及未感染之接觸雪貂

【圖4a】


鼻灌洗
SARS-CoV-2 RNA (複本數μl-1)
一起圈養
分開
P=0.0368
P<0.0001
P<0.0001
L.o.D.
注射後時間(d)
媒劑(n=4)
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.] (n=4)
未經處理之接觸-媒劑(n=3)
未經處理之接觸-化合物1 (n=2)

【圖4c】


鼻灌洗
SARS-CoV-2效價(PFU ml-1)
一起圈養
分開
P=0.003
P=0.0101
P=0.0027
L.o.D.
注射後時間(d)
媒劑(n=4)
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.] (n=4)
未經處理之接觸-媒劑(n=3)
未經處理之接觸-化合物1 (n=2)

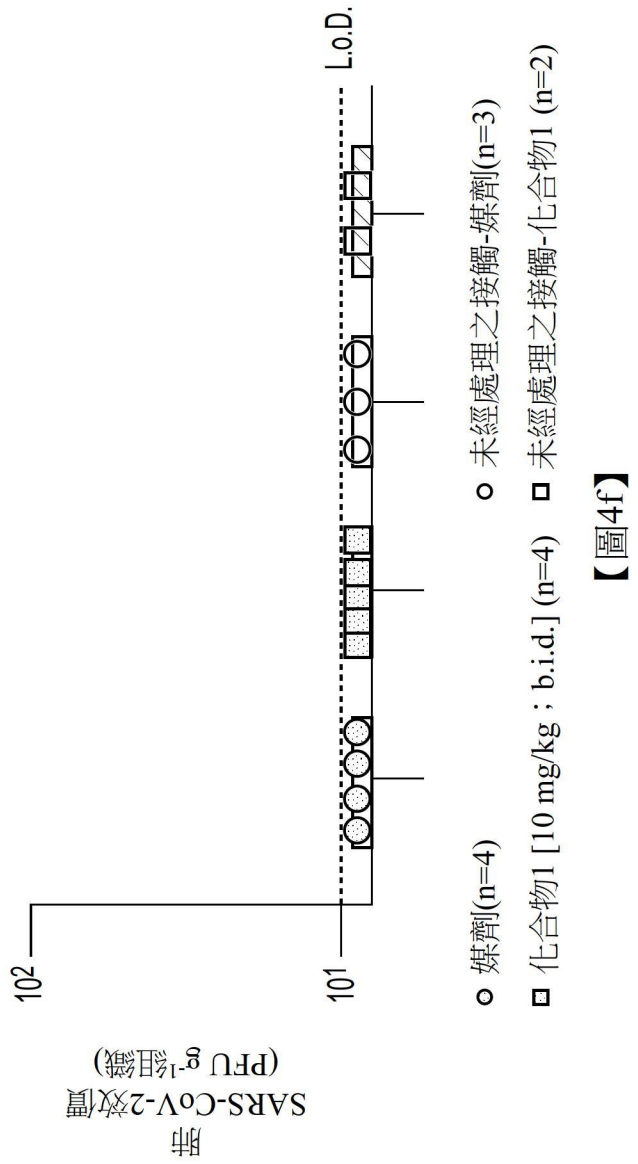
【圖4b】

鼻甲骨
SARS-CoV-2效價(PFU g-1組織)
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
P<0.0001
L.o.D.
媒劑(n=4)
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.] (n=4)
未經處理之接觸-媒劑(n=3)
未經處理之接觸-化合物1 (n=2)

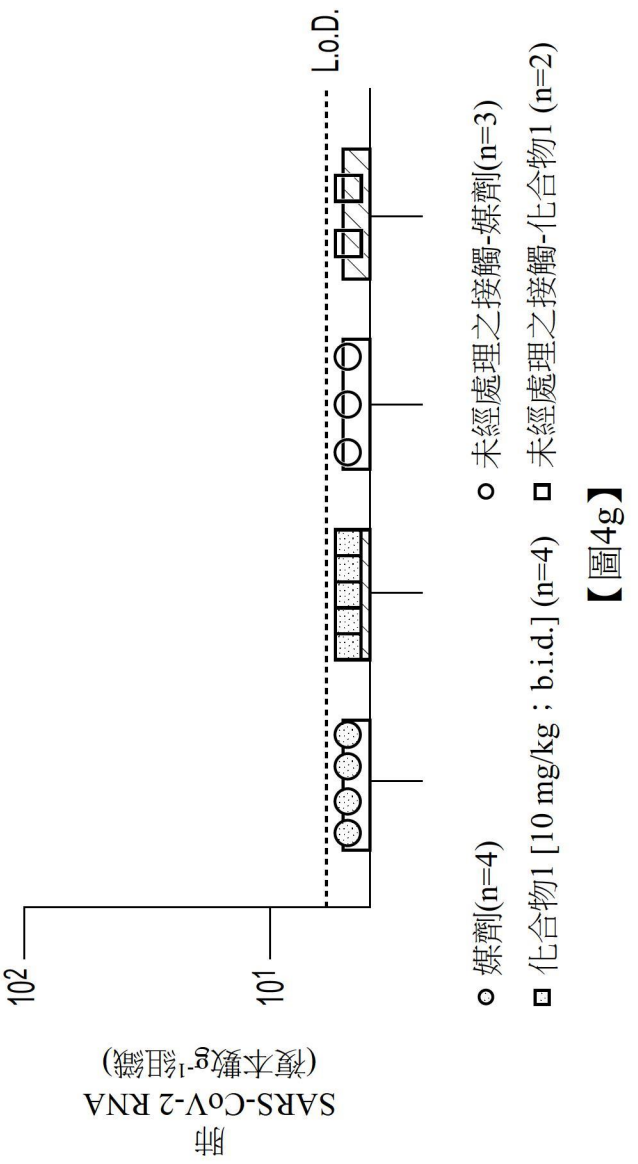
【圖4d】

鼻甲骨
SARS-CoV-2 RNA (複本數g-1組織)
10^11
10^10
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
P<0.0001
L.o.D.
媒劑(n=4)
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.] (n=4)
未經處理之接觸-媒劑(n=3)
未經處理之接觸-化合物1 (n=2)

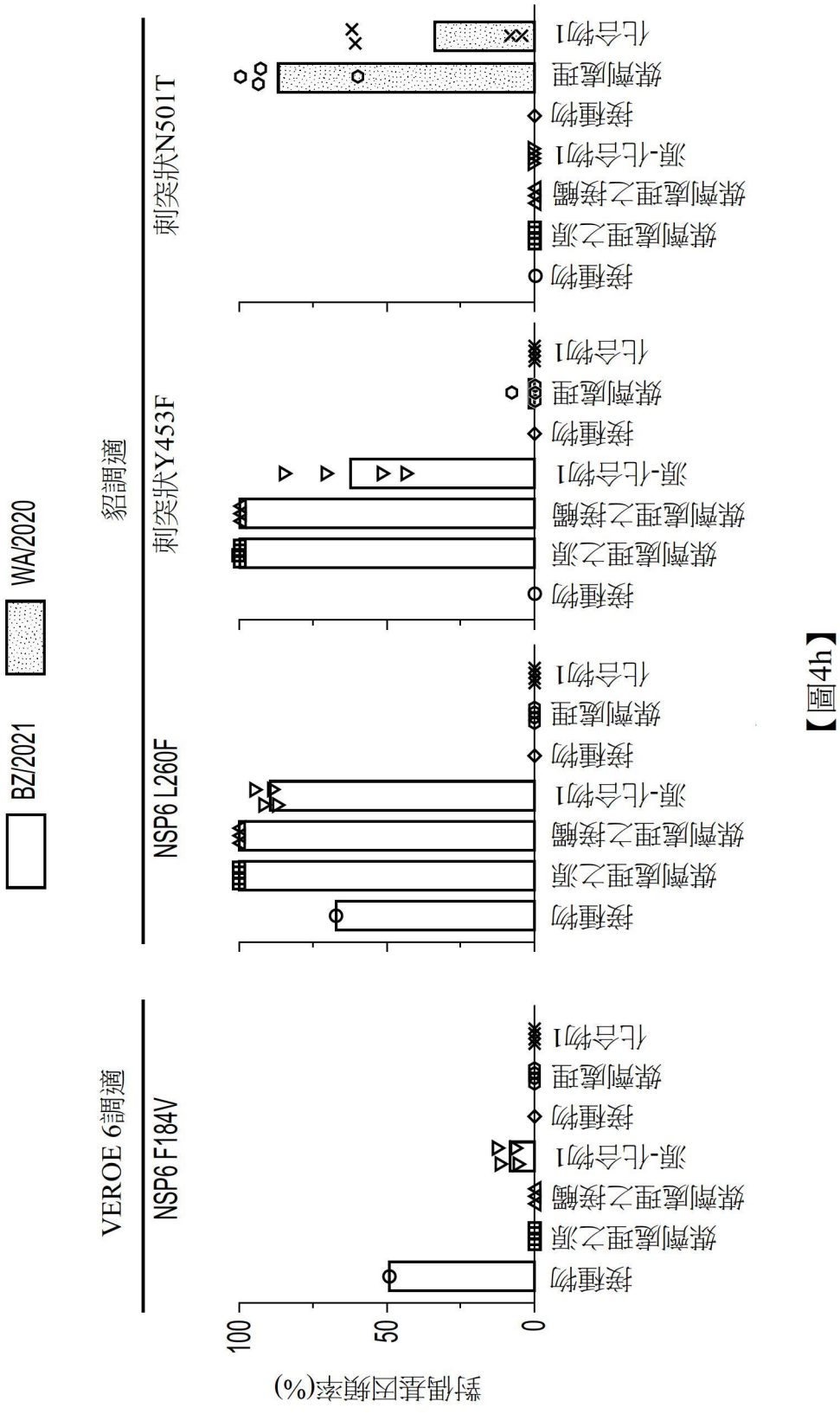
【圖4e】


肺
SARS-CoV-2效價
(PFU g-1組織)
102
101
L.o.D.
媒劑(n=4)
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.] (n=4)
未經處理之接觸-媒劑(n=3)
未經處理之接觸-化合物1 (n=2)

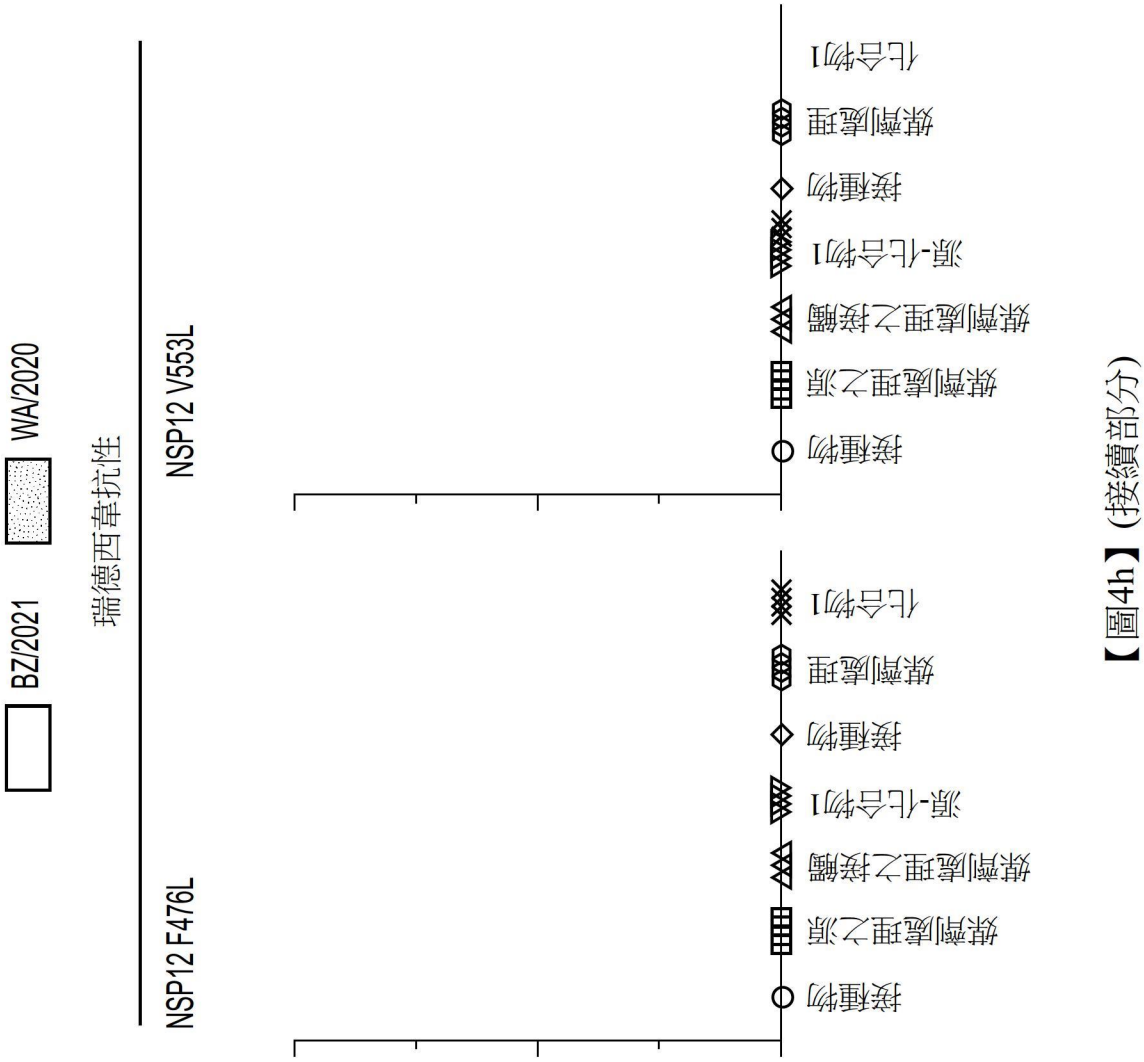
【圖4f】


肺
SARS-CoV-2 RNA
(複本數g-1組織)
102
101
L.o.D.
媒劑(n=4)
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.] (n=4)
未經處理之接觸-媒劑(n=3)
未經處理之接觸-化合物1 (n=2)

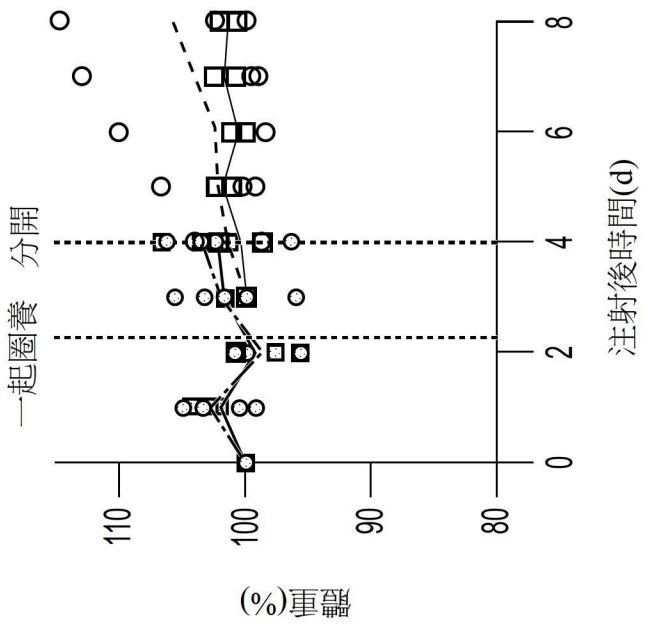
【圖4g】


BZ/2021
WA/2020
VERO 6調適
貂調適
NSP6 F184V
NSP6 L260F
刺突狀Y453F
刺突狀N501T
對偶基因頻率(%)
0
50
100
接種物
媒劑處理之源
媒劑處理之接觸
源-化合物1
接種物
媒劑處理
化合物1

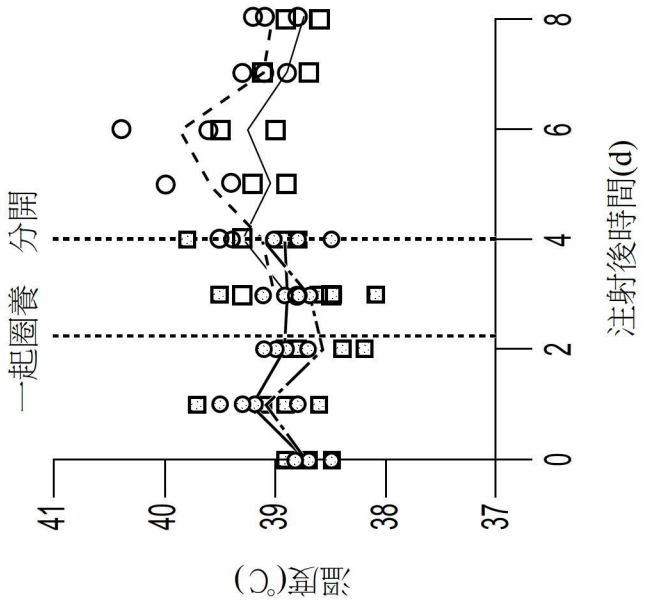
【圖4h】


BZ/2021
WA/2020
瑞德西韋抗性
NSP12 F476L
NSP12 V553L
接種物
媒劑處理之源
媒劑處理之接觸
源-化合物1
接種物
媒劑處理
化合物1
接種物
媒劑處理之源
媒劑處理之接觸
源-化合物1
接種物
媒劑處理
化合物1

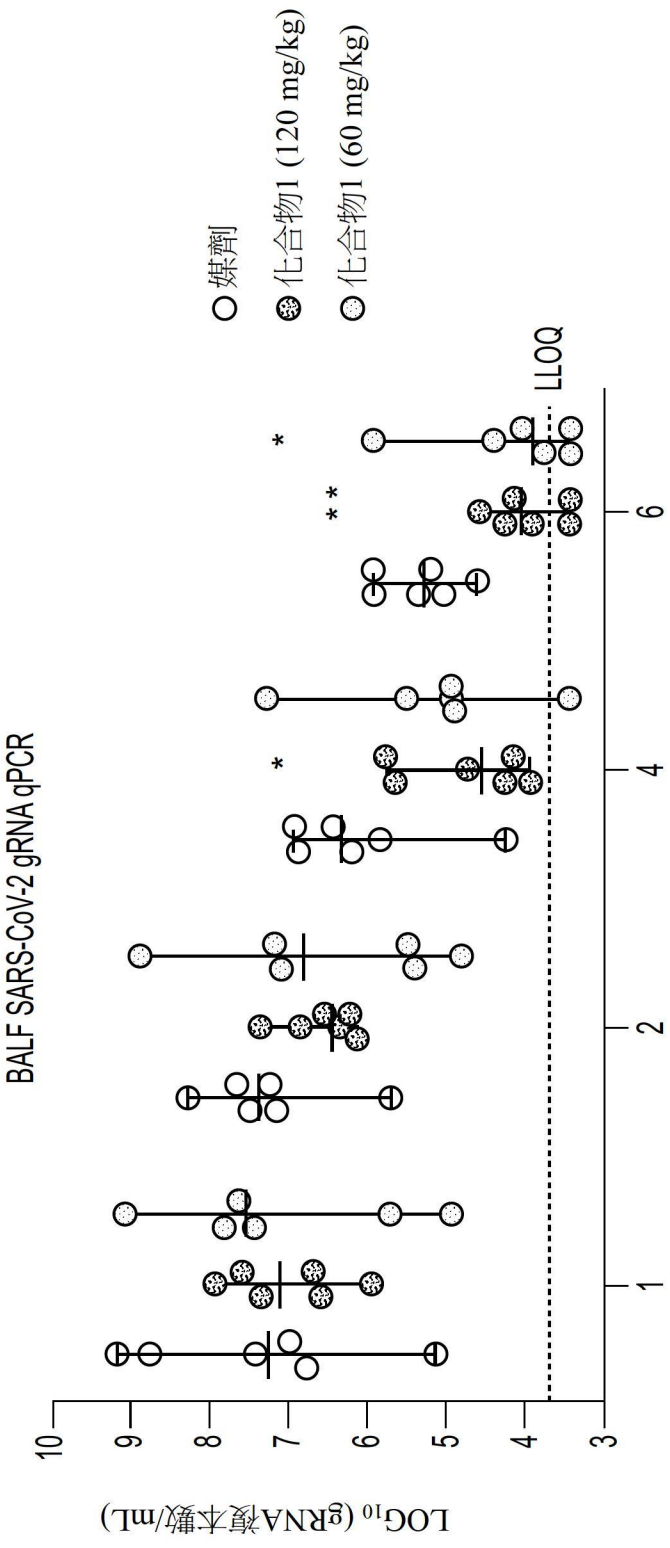
【圖4h】(接續部分)


一起圈養　分開
體重(%)
110
100
90
80
0
2
4
6
8
注射後時間(d)
媒劑(n=4)
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.] (n=4)
未經處理之接觸-媒劑(n=3)
未經處理之接觸-化合物1 (n=2)

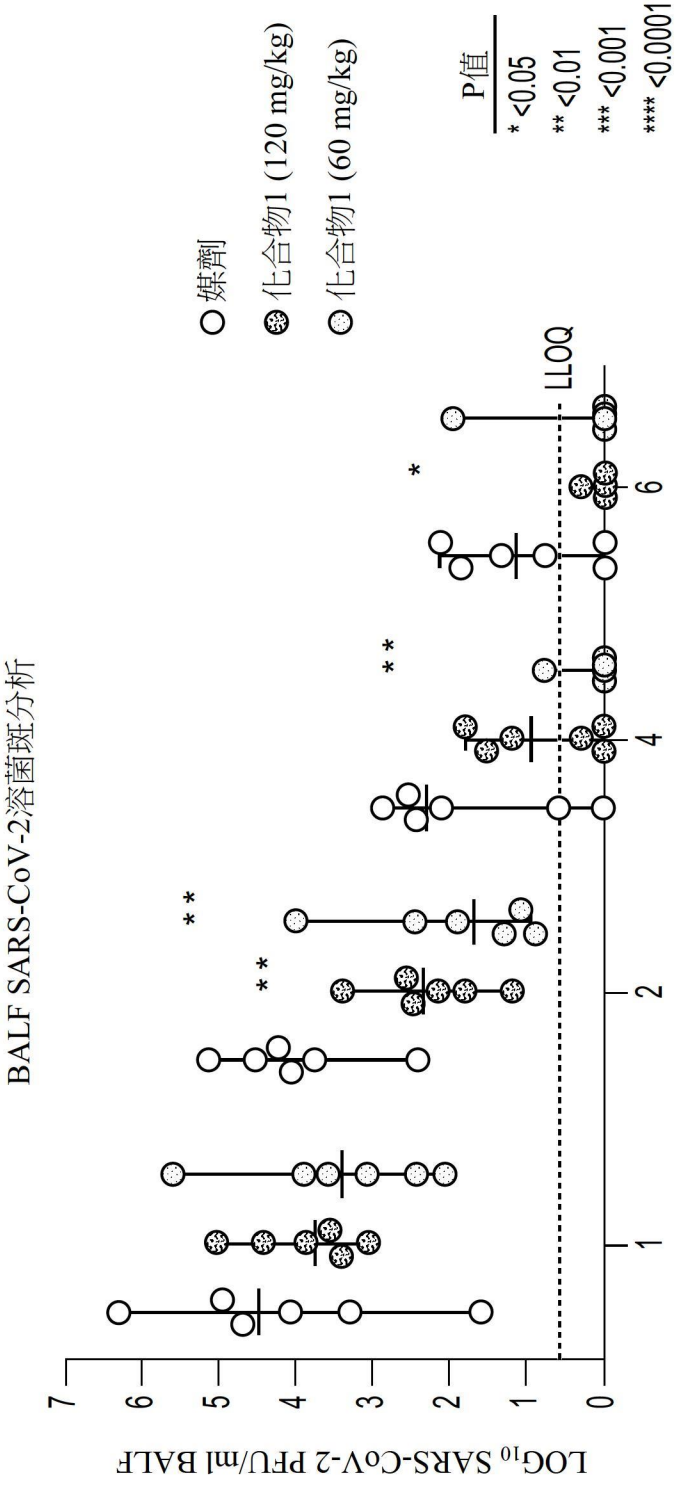
【圖5b】


一起圈養　分開
溫度(°C)
41
40
39
38
37
0
2
4
6
8
注射後時間(d)
媒劑(n=4)
化合物1 [10 mg/kg；b.i.d.] (n=4)
未經處理之接觸-媒劑(n=3)
未經處理之接觸-化合物1 (n=2)

【圖5a】


媒劑
化合物1 (120 mg/kg)
化合物1 (60 mg/kg)
LLOQ
BALF SARS-CoV-2 gRNA qPCR
LOG10 (gRNA複本數/mL)
注射後天數
10
9
8
7
6
5
4
3
1
2
4
6
*
**
*

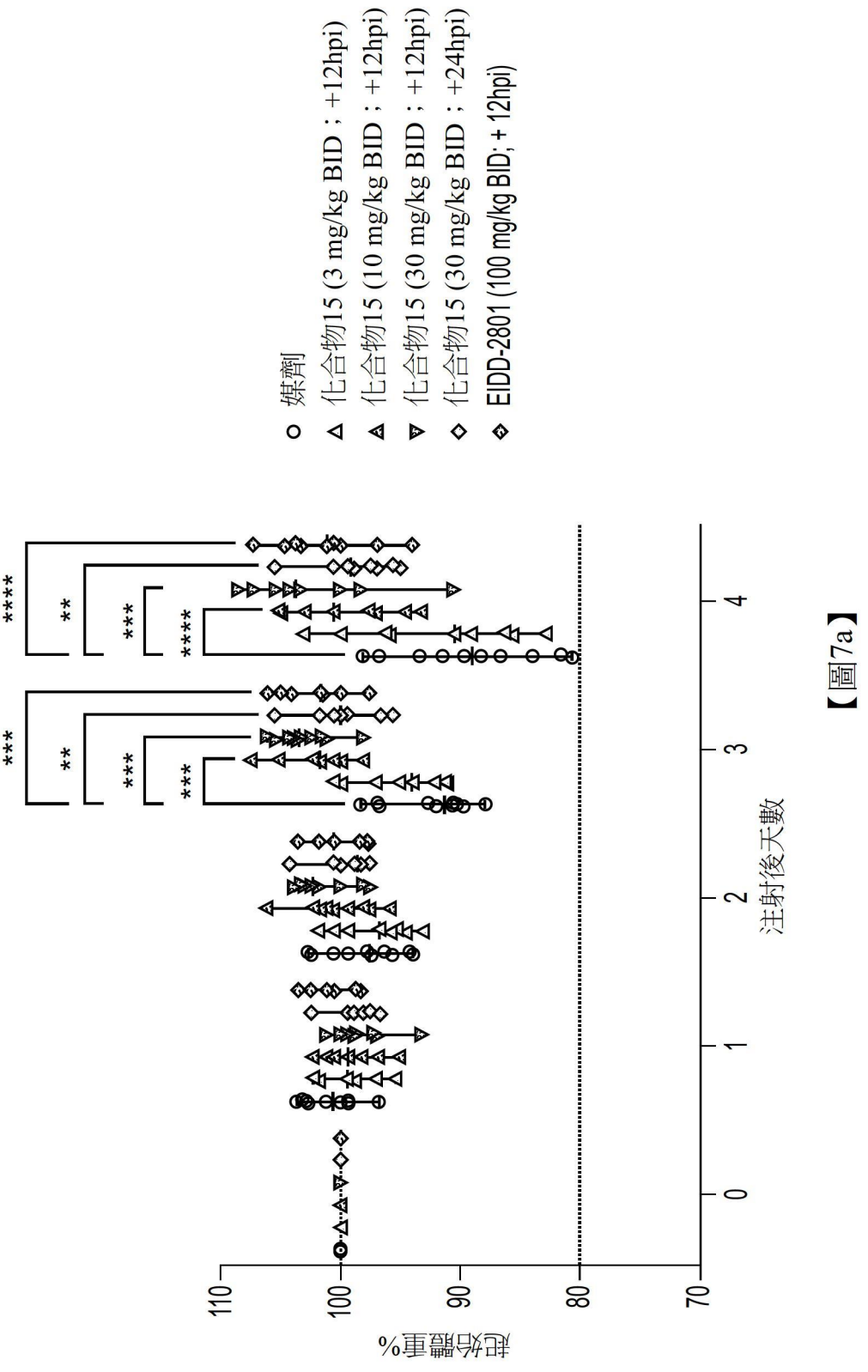
【圖6a】


BALF SARS-CoV-2溶菌斑分析
LOG10 SARS-CoV-2 PFU/ml BALF
注射後天數
媒劑
化合物1 (120 mg/kg)
化合物1 (60 mg/kg)
LLOQ
P值
* <0.05
** <0.01
*** <0.001
**** <0.0001

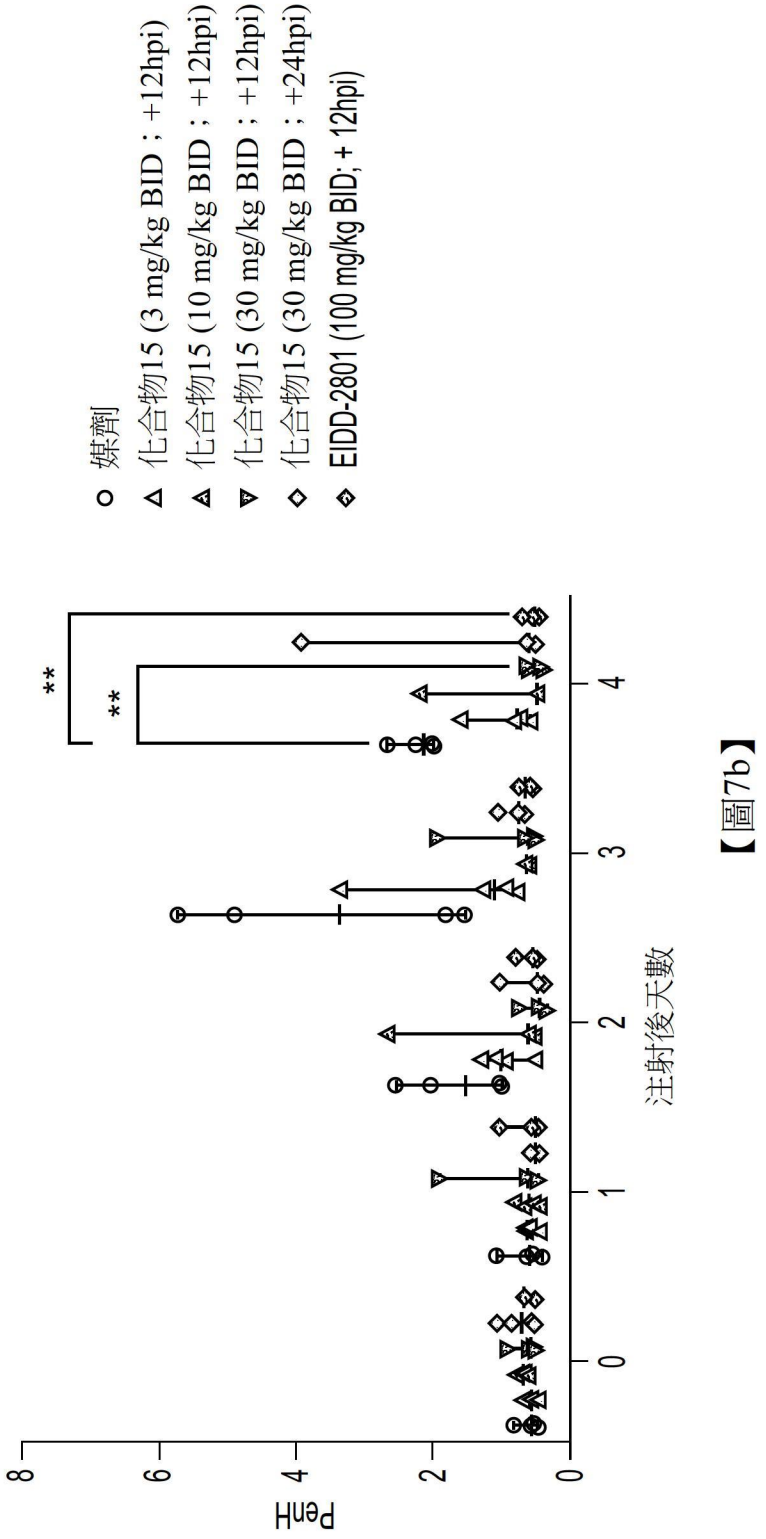
【圖6b】

下側肺
SARS-CoV-2 gRNA qPCR
媒劑
化合物1 (120 mg/kg)
化合物1 (60 mg/kg)
LLOQ
媒劑
化合物1 (120 mg/kg)
化合物1 (60 mg/kg)
LOG10 (gRNA複本數/g)
0
5
6
7
8
9
10

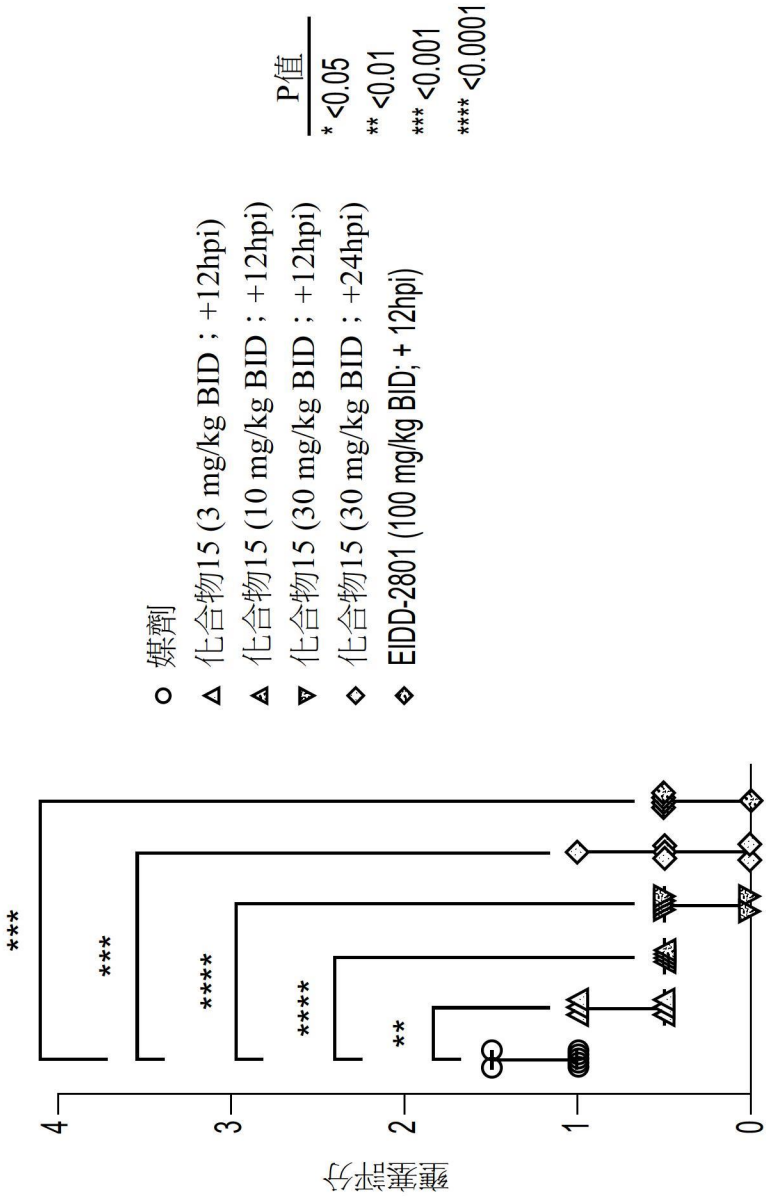
【圖6c】


媒劑
化合物15 (3 mg/kg BID；+12hpi)
化合物15 (10 mg/kg BID；+12hpi)
化合物15 (30 mg/kg BID；+12hpi)
化合物15 (30 mg/kg BID；+24hpi)
EIDD-2801 (100 mg/kg BID; + 12hpi)
起始體重%
110
100
90
80
70
0
1
2
3
4
注射後天數
****
**
***
***
***
**
***
****

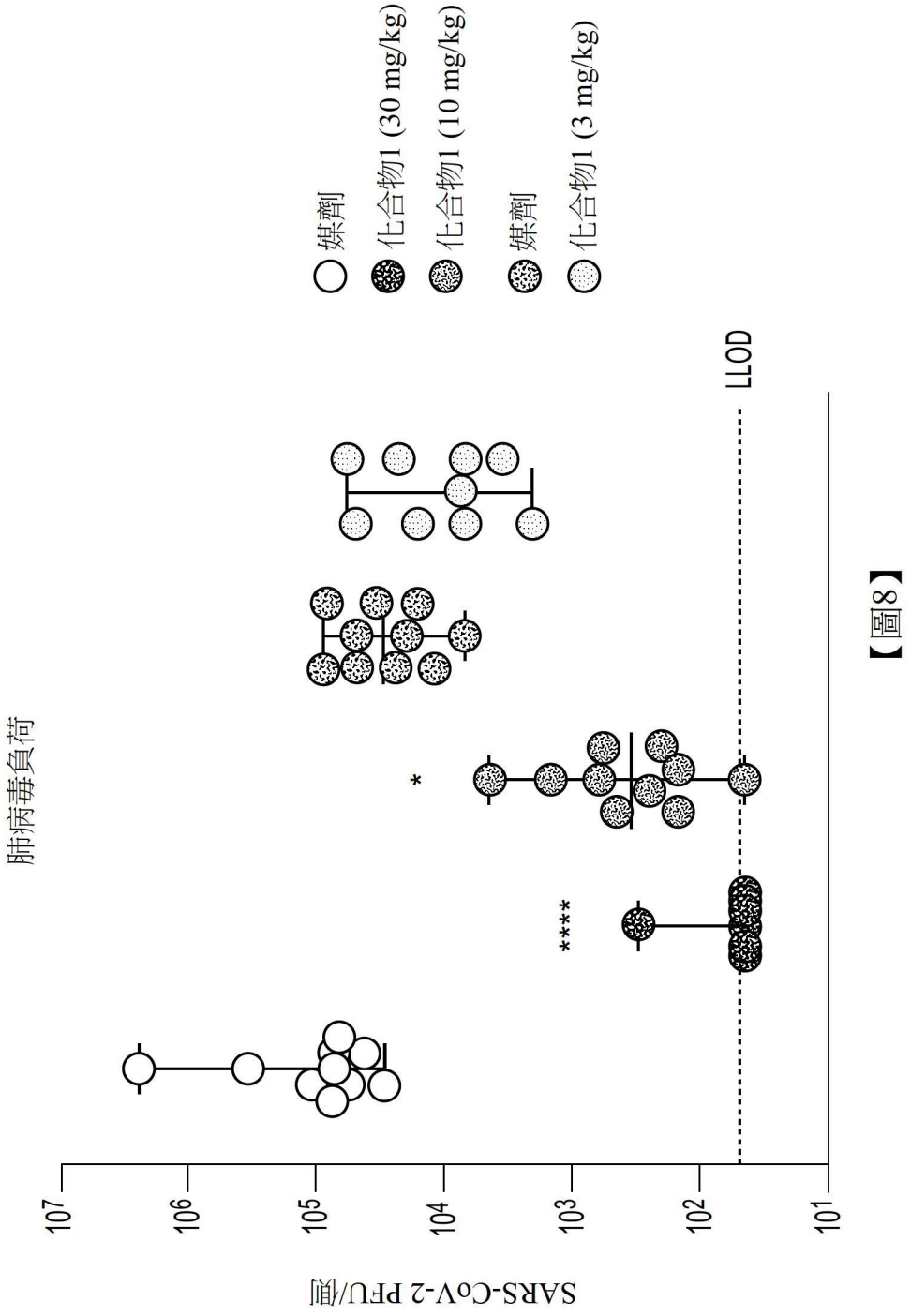
【圖7a】


媒劑
化合物15 (3 mg/kg BID；+12hpi)
化合物15 (10 mg/kg BID；+12hpi)
化合物15 (30 mg/kg BID；+12hpi)
化合物15 (30 mg/kg BID；+24hpi)
EIDD-2801 (100 mg/kg BID; + 12hpi)
**
**
PenH
0
2
4
6
8
0
1
2
3
4
注射後天數

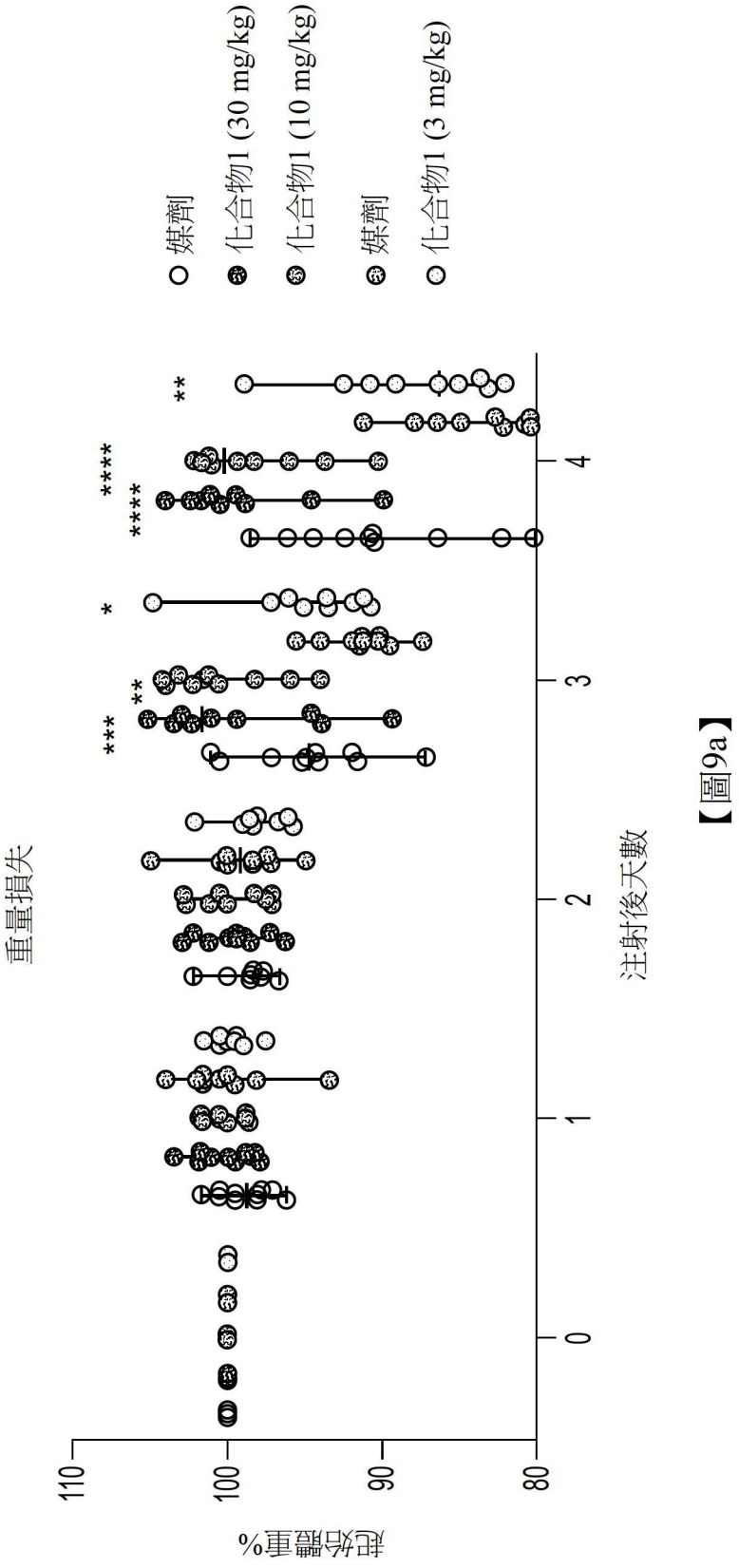
【圖7b】


媒劑
化合物15 (3 mg/kg BID；+12hpi)
化合物15 (10 mg/kg BID；+12hpi)
化合物15 (30 mg/kg BID；+12hpi)
化合物15 (30 mg/kg BID；+24hpi)
EIDD-2801 (100 mg/kg BID; + 12hpi)
P值
* <0.05
** <0.01
*** <0.001
**** <0.0001
壅塞評分
0
1
2
3
4
**
****
****
***
***

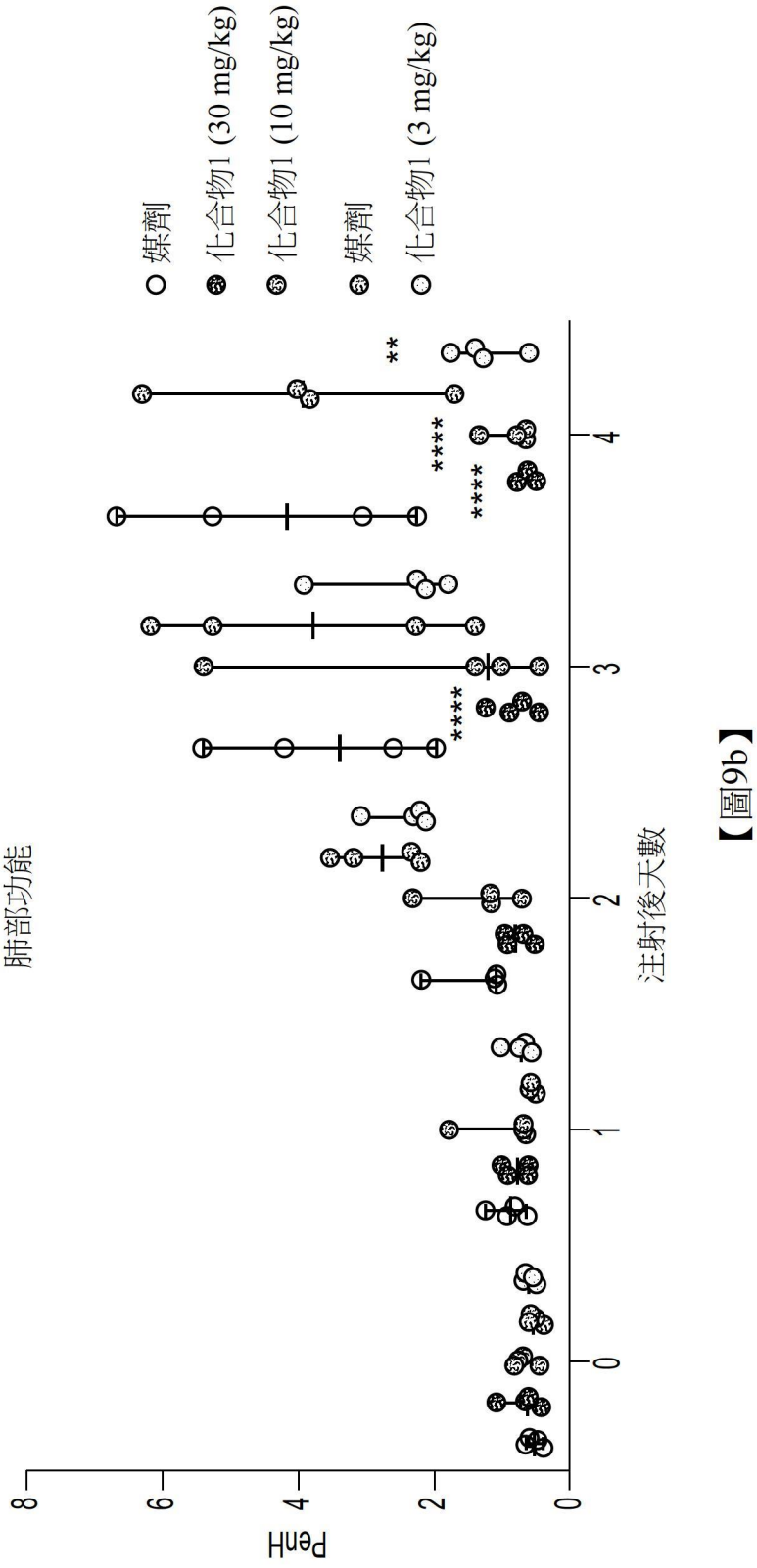
【圖7c】


媒劑
化合物1 (30 mg/kg)
化合物1 (10 mg/kg)
媒劑
化合物1 (3 mg/kg)
LLOD
肺病毒負荷
SARS-CoV-2 PFU/側
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
*
****

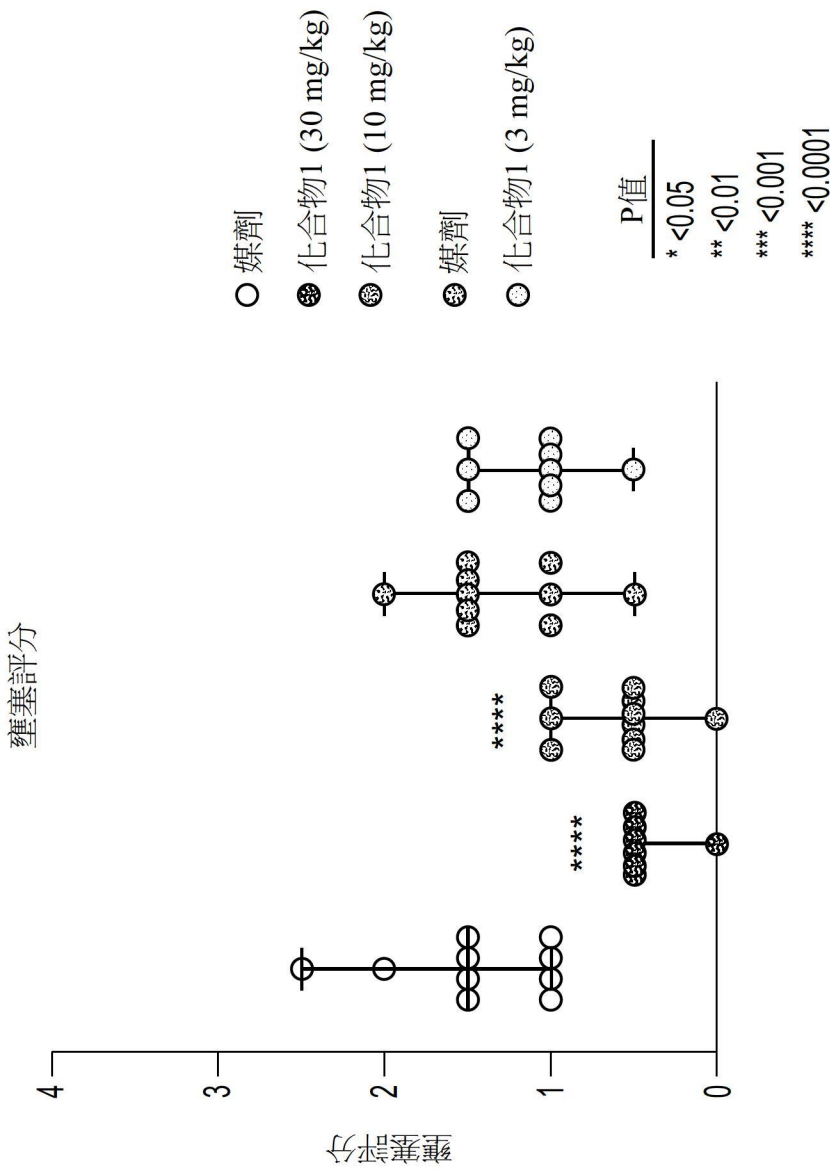
【圖8】


媒劑
化合物1 (30 mg/kg)
化合物1 (10 mg/kg)
媒劑
化合物1 (3 mg/kg)
重量損失
注射後天數
起始體重%
110
100
90
80
0
1
2
3
4
*
**
***
****
****
**

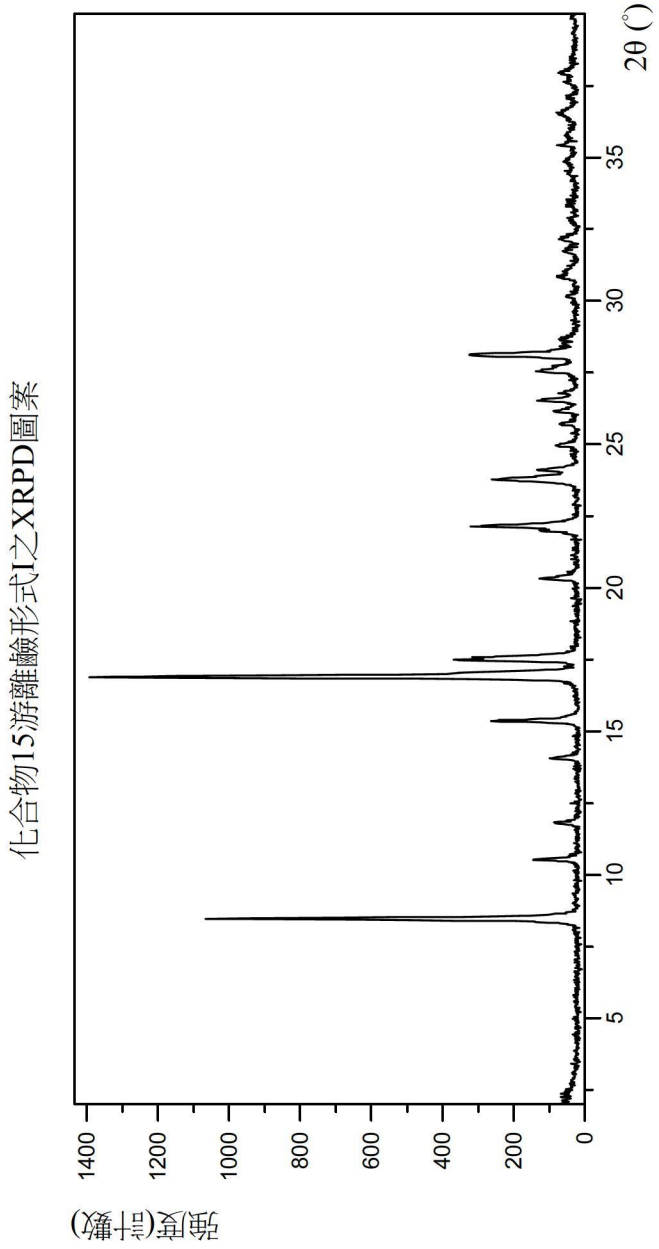
【圖9a】


媒劑
化合物1 (30 mg/kg)
化合物1 (10 mg/kg)
媒劑
化合物1 (3 mg/kg)
肺部功能
PenH
注射後天數
0
2
4
6
8
0
1
2
3
4
**
****
****
****

【圖9b】

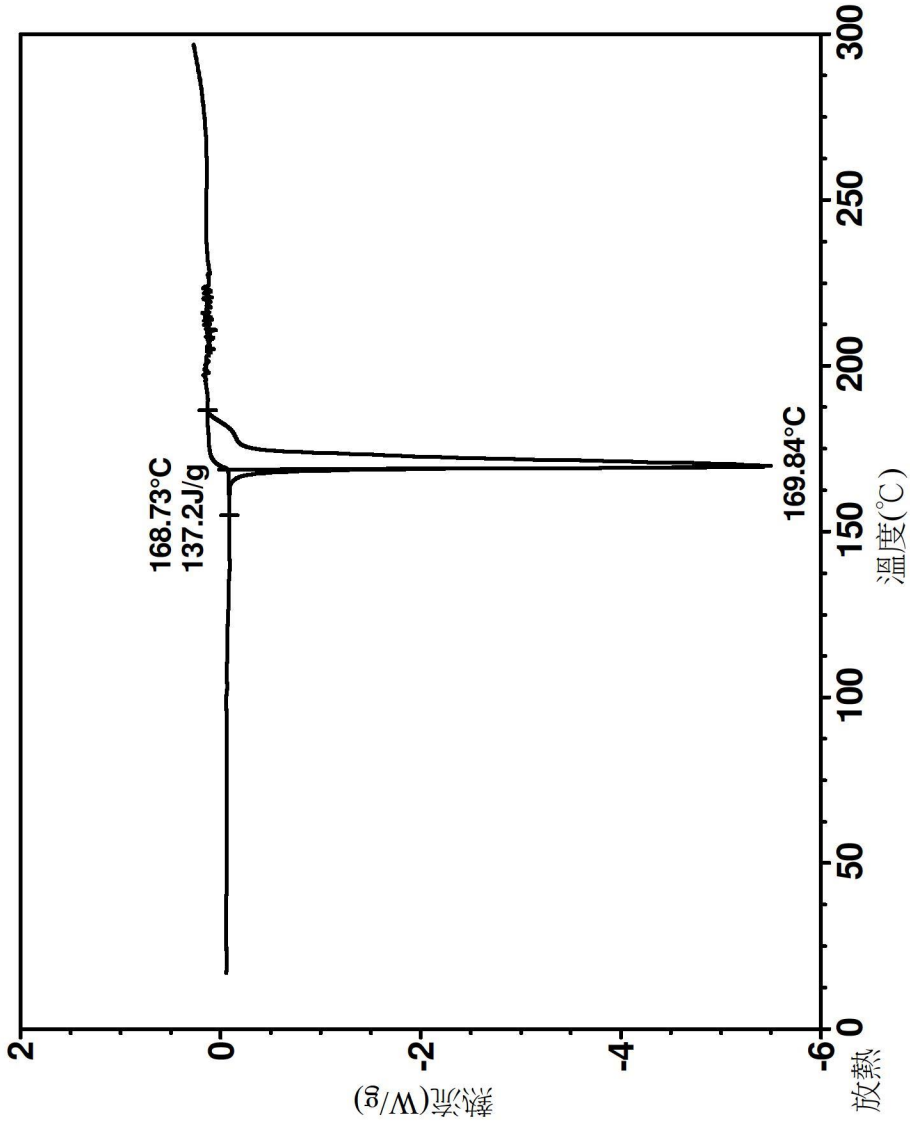

壅塞評分
4
3
2
1
0
****
****
媒劑
化合物1 (30 mg/kg)
化合物1 (10 mg/kg)
媒劑
化合物1 (3 mg/kg)
P值
* <0.05
** <0.01
*** <0.001
**** <0.0001

【圖9c】

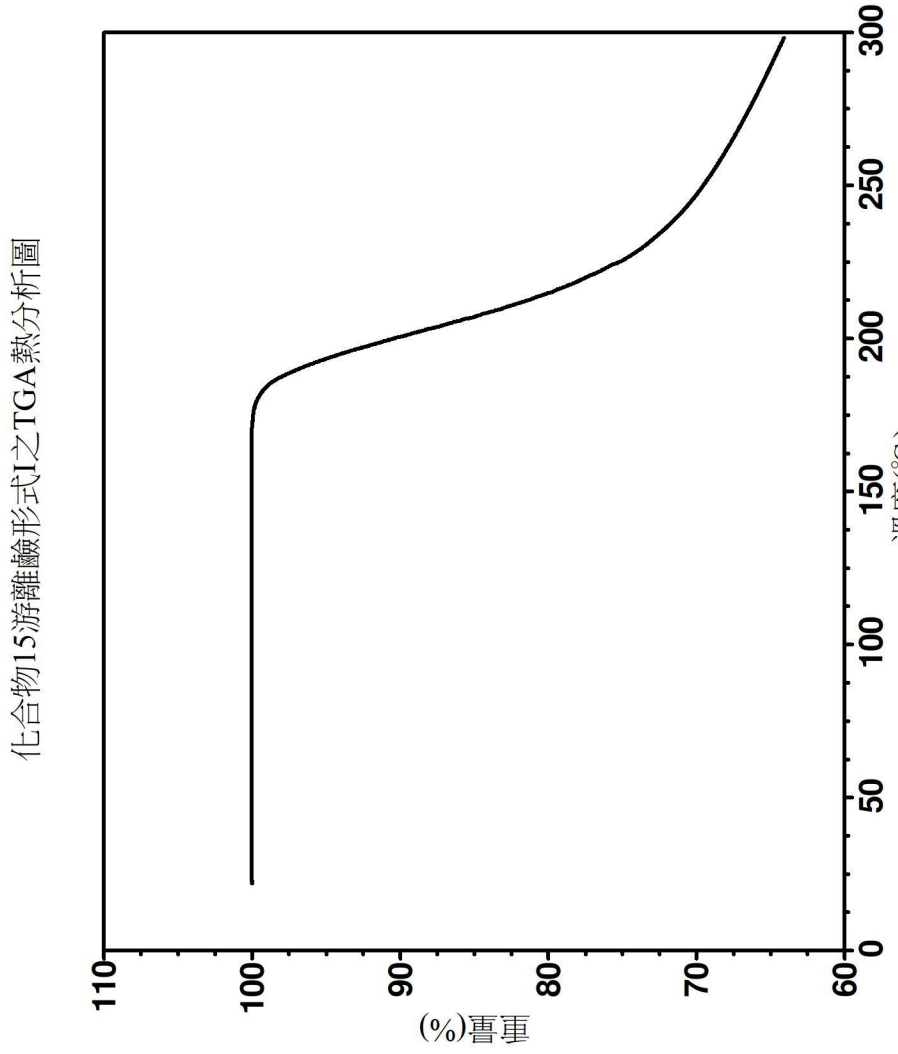

化合物15游離鹼形式I之XRPD圖案
強度(計數)
2θ (°)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
5
10
15
20
25
30
35

【圖10】

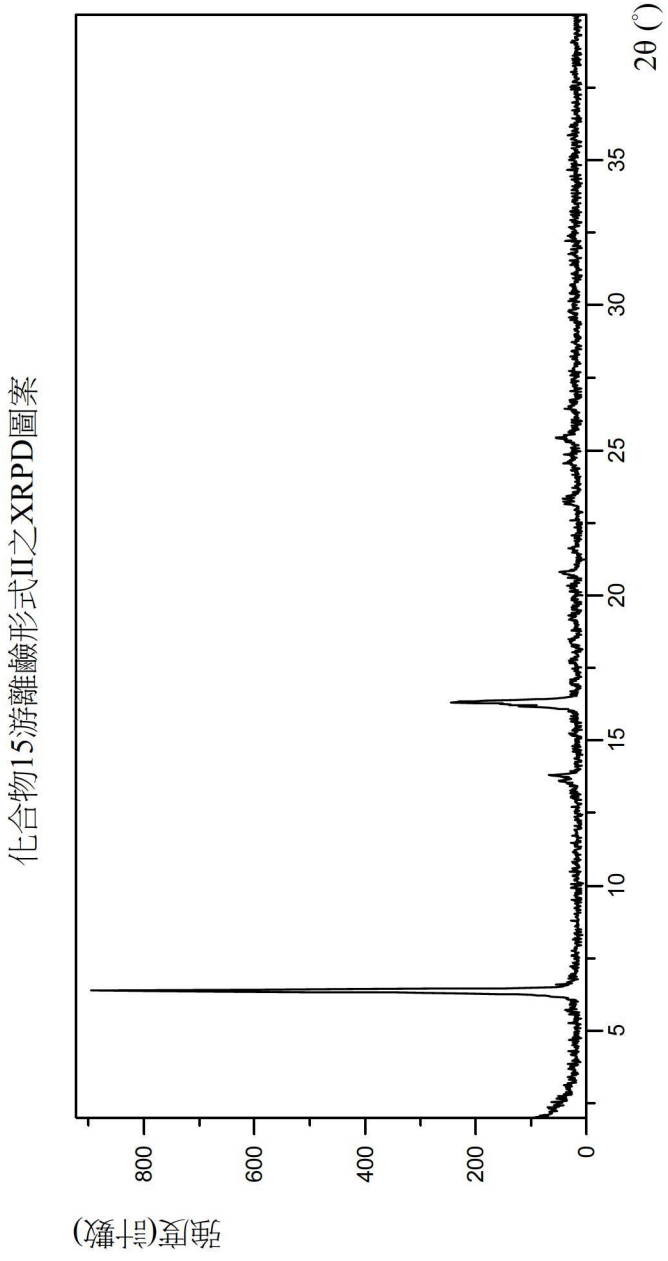
化合物15游離鹼形式I之DSC熱分析圖



【圖11】

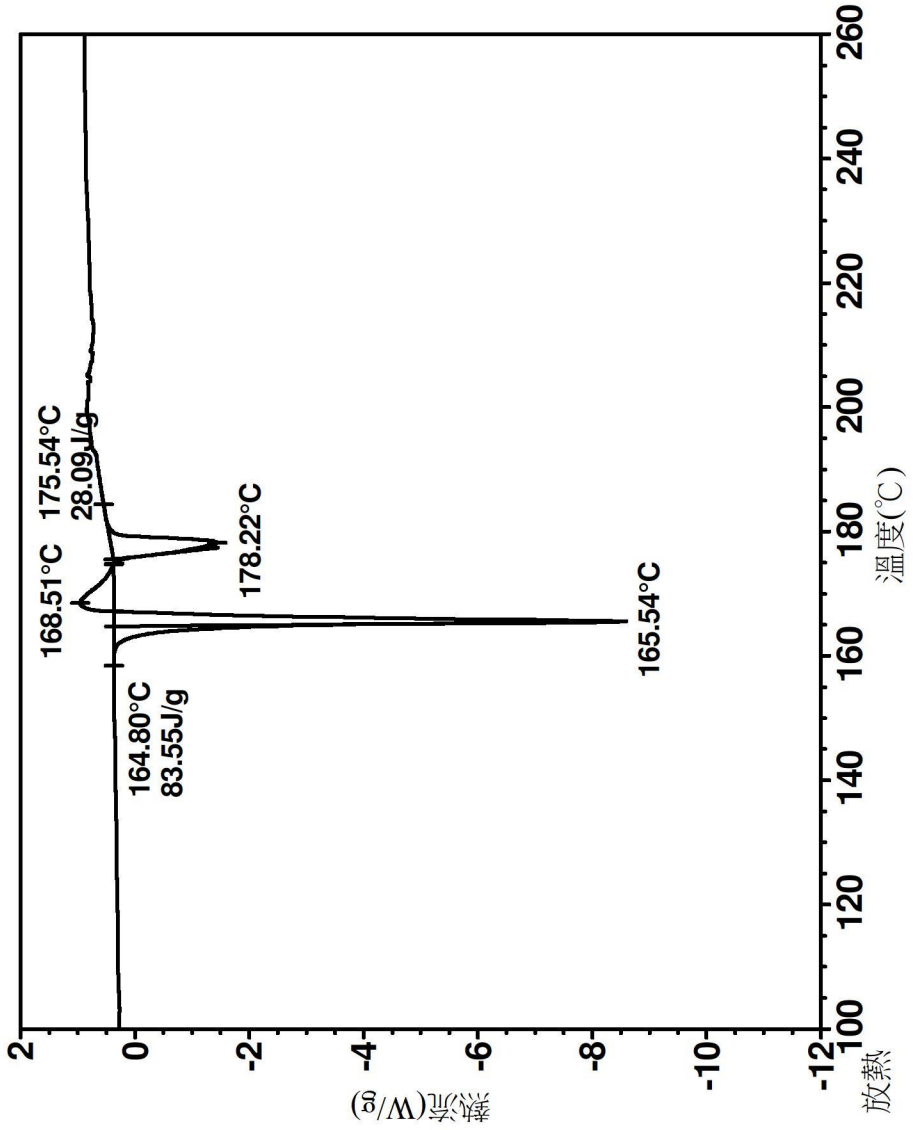

化合物15游離鹼形式I之TGA熱分析圖
重量(%)
110
100
90
80
70
60
溫度(℃)
0
50
100
150
200
250
300

【圖12】


化合物15游離鹼形式II之XRPD圖案
強度(計數)
0
200
400
600
800
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

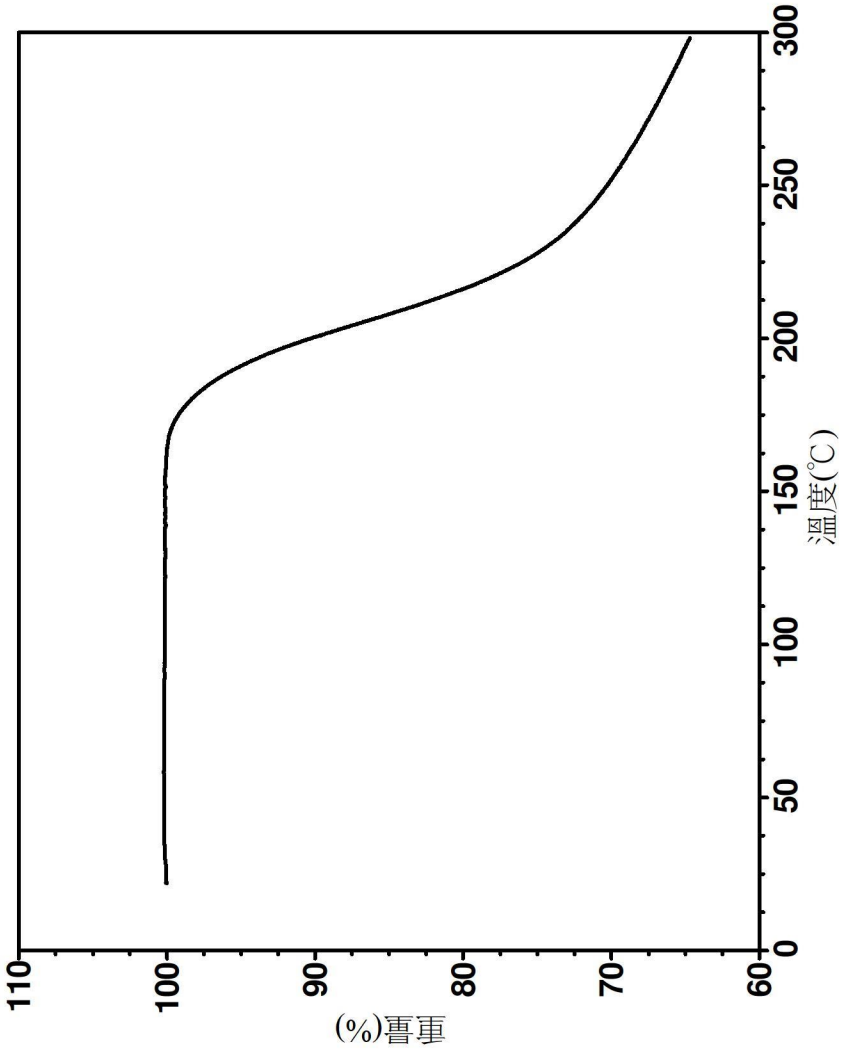
【圖13】

化合物15游離鹼形式II之DSC熱分析圖



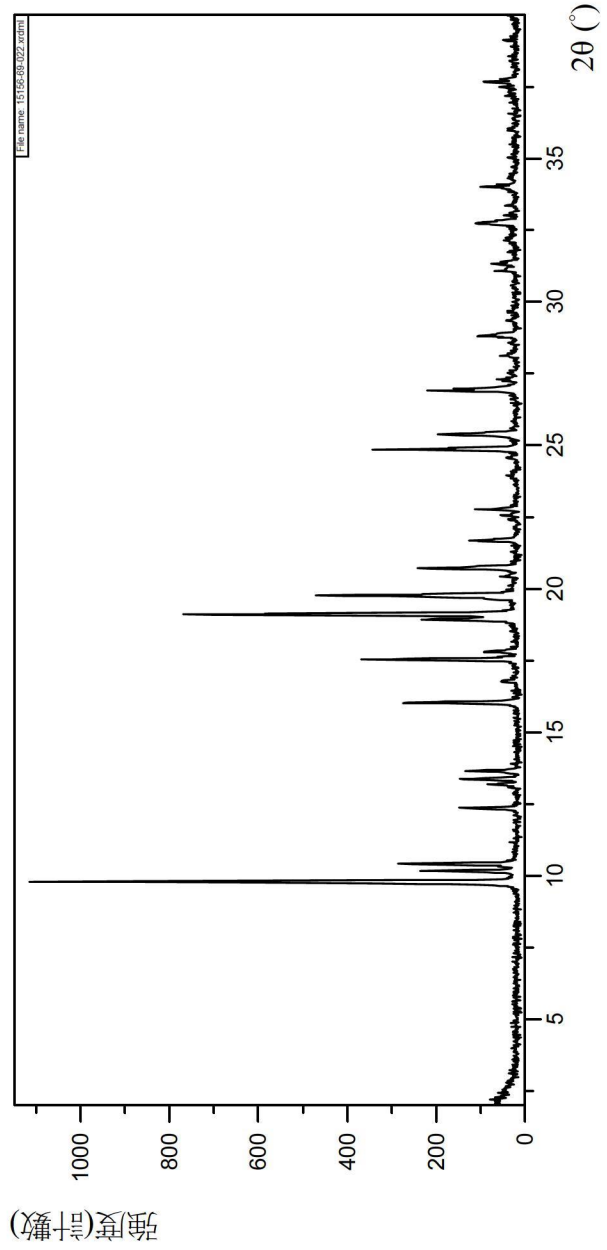
【圖14】

化合物15游離鹼形式II之TGA熱分析圖



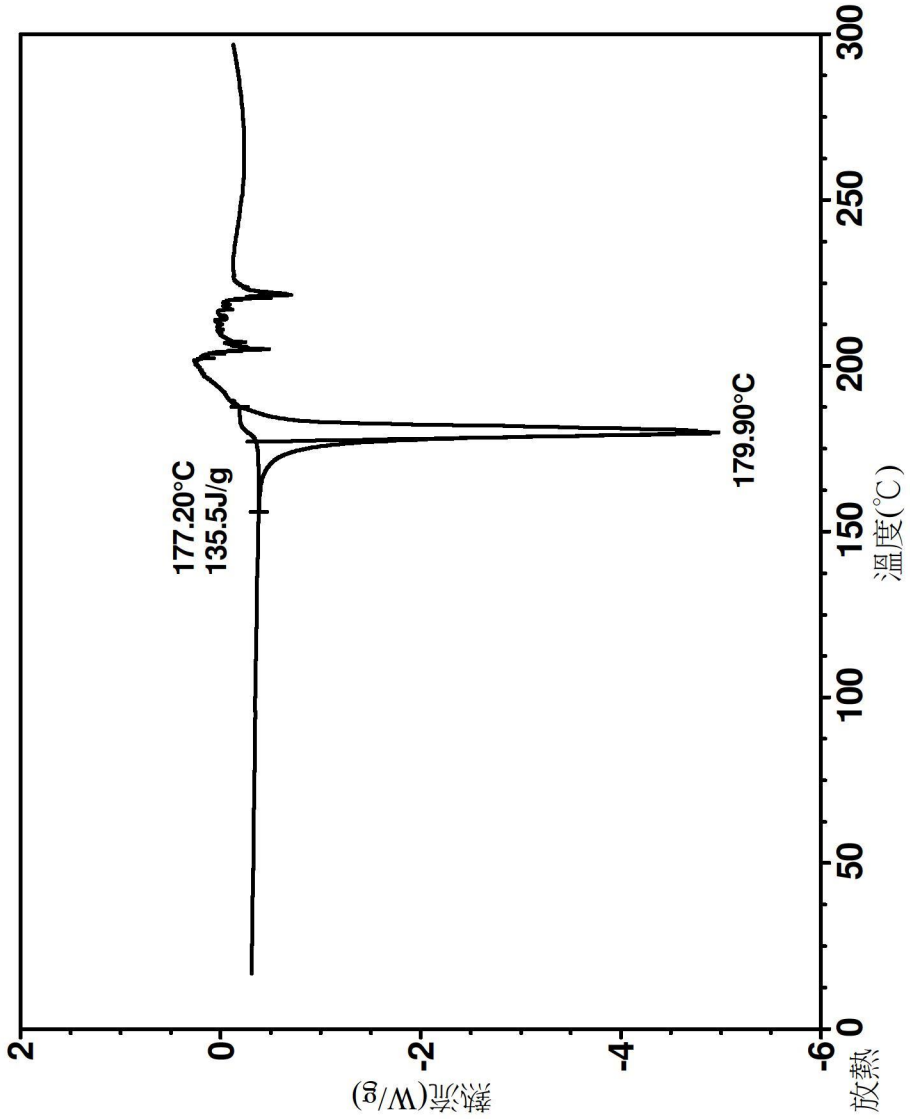
【圖15】

化合物15游離鹼形式III之XRPD圖案



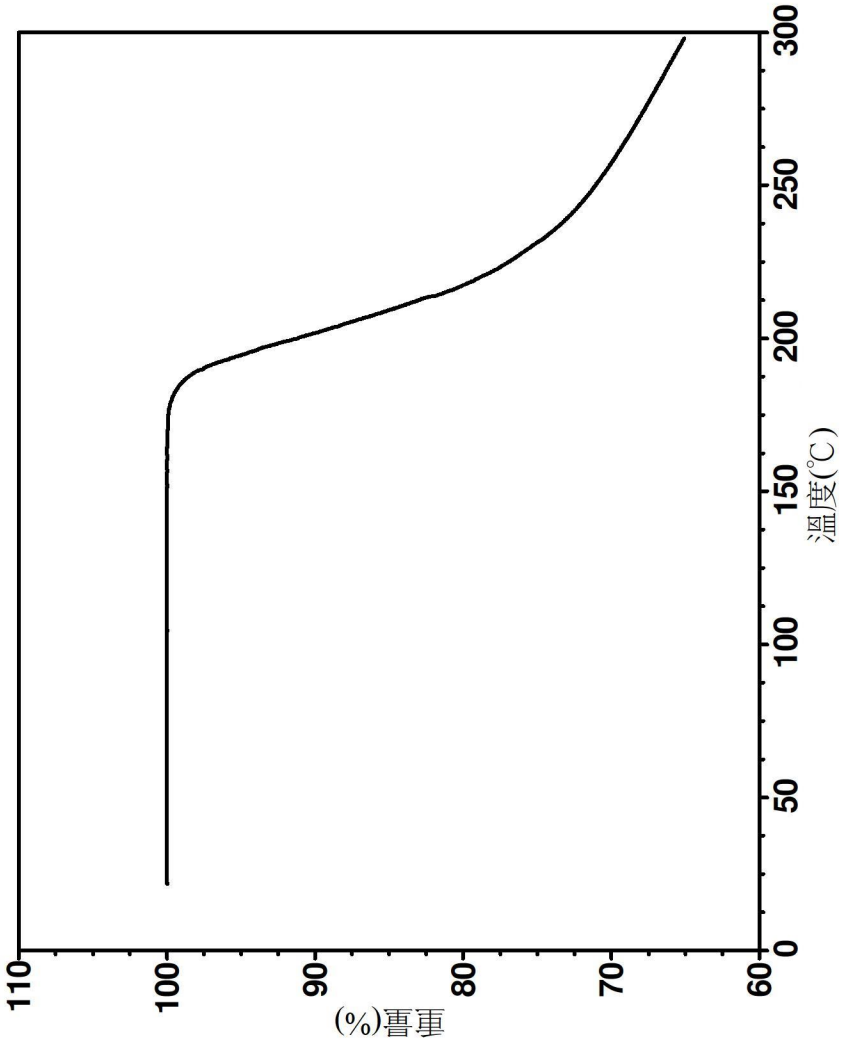
【圖16】

化合物15游離鹼形式III之DSC熱分析圖

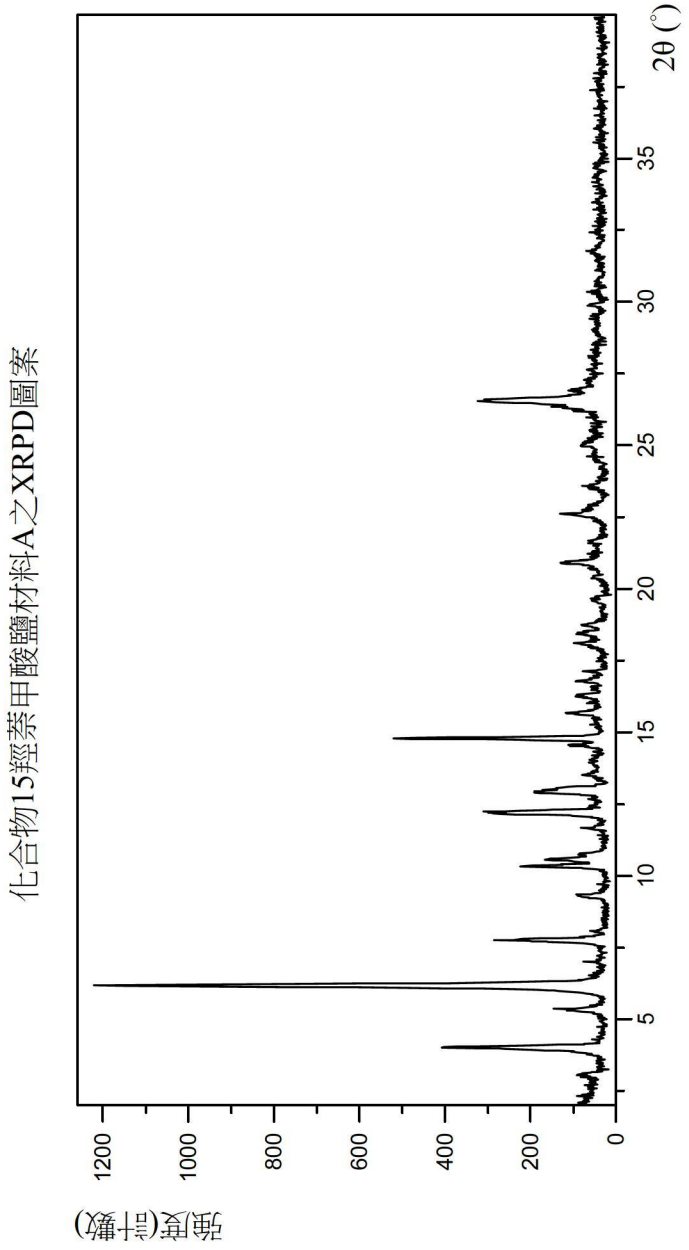


【圖17】

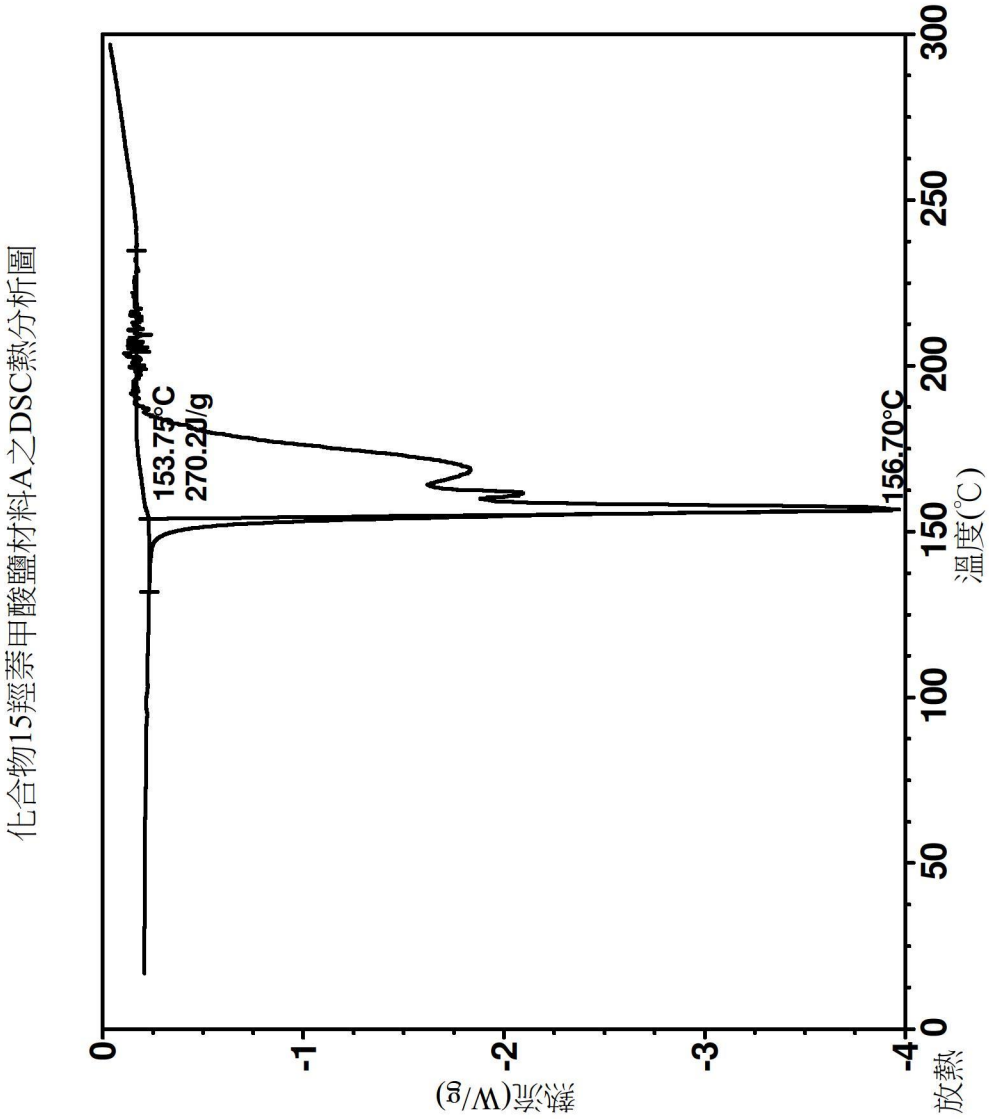
化合物15游離鹼形式III之TGA熱分析圖



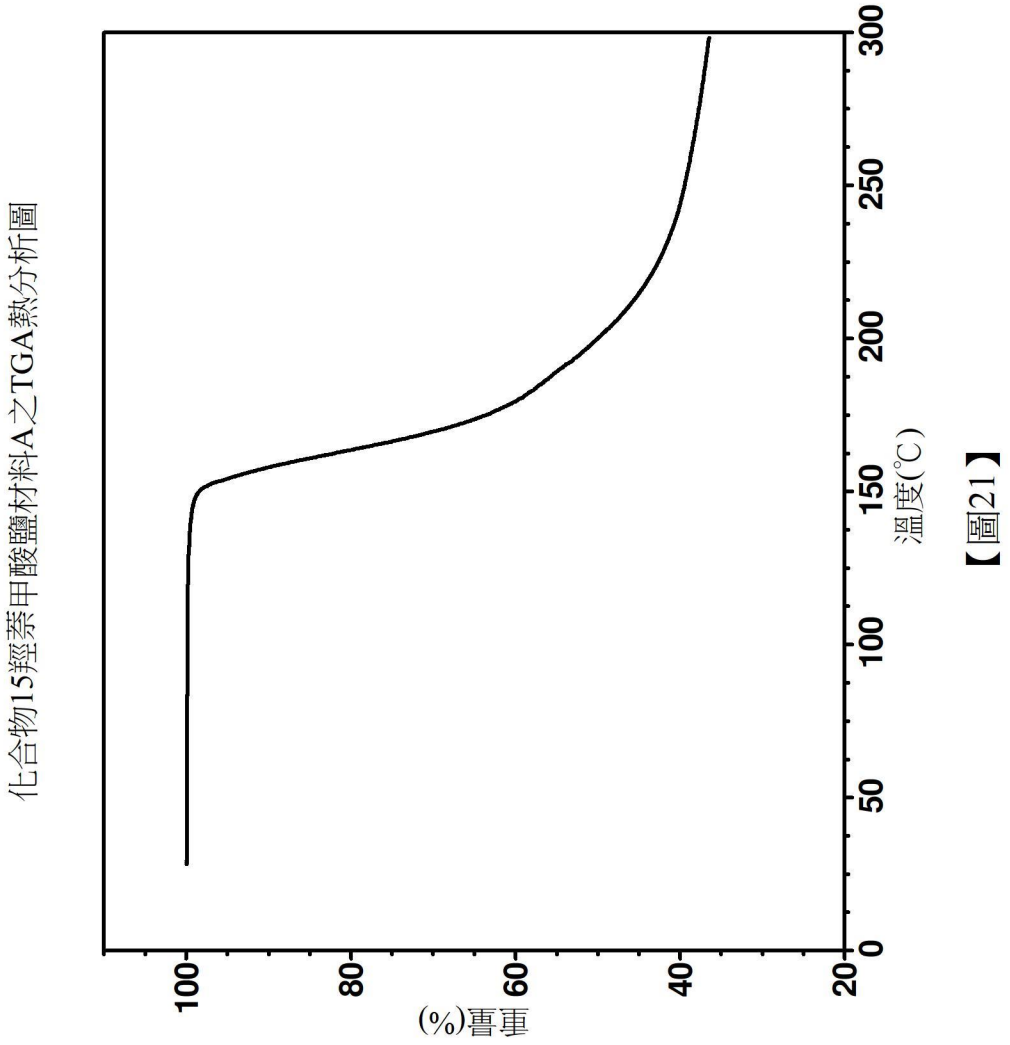
【圖18】


化合物15羥萘甲酸鹽材料A之XRPD圖案
強度(計數)
0
200
400
600
800
1000
1200
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

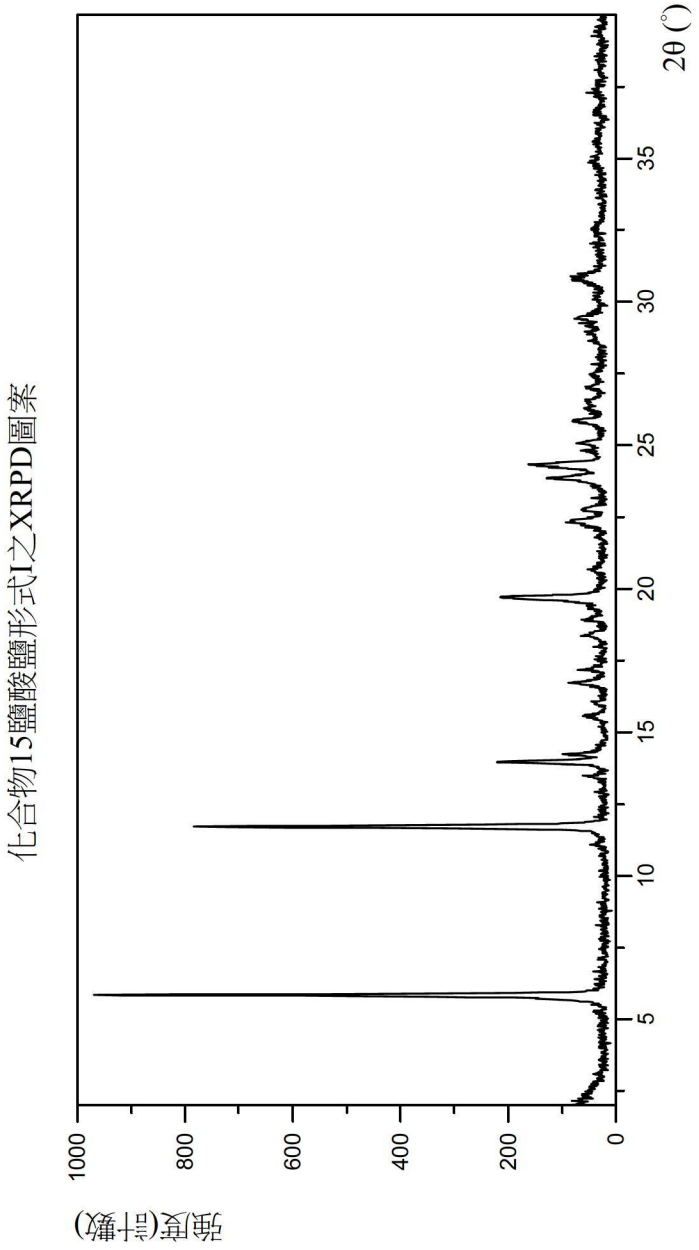
【圖19】


化合物15羥萘甲酸鹽材料A之DSC熱分析圖
153.75°C
270.20J/g
156.70°C
熱流(W/g)
溫度(°C)
放熱
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300

【圖20】

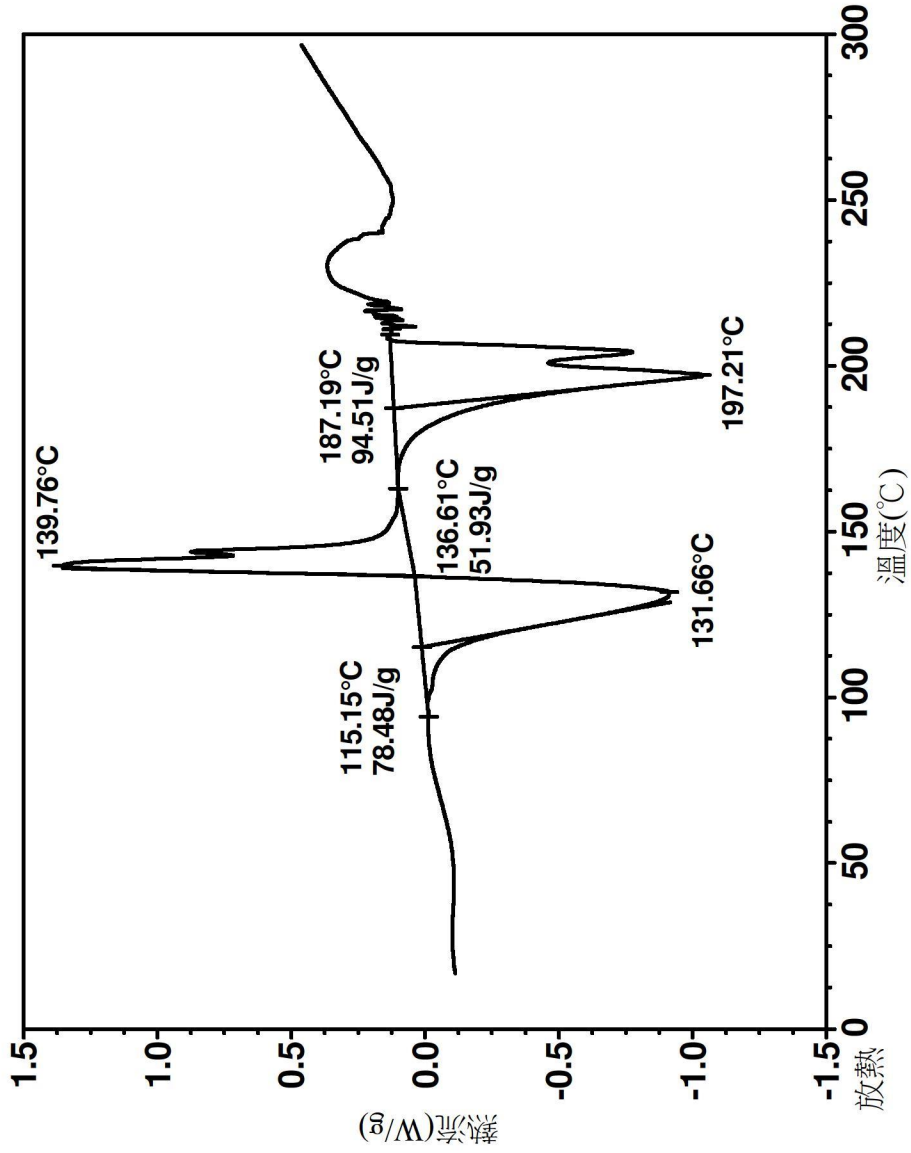

化合物15羥萘甲酸鹽材料A之TGA熱分析圖
重量(%)
100
80
60
40
20
0
50
100
150
200
250
300
溫度(℃)

【圖21】

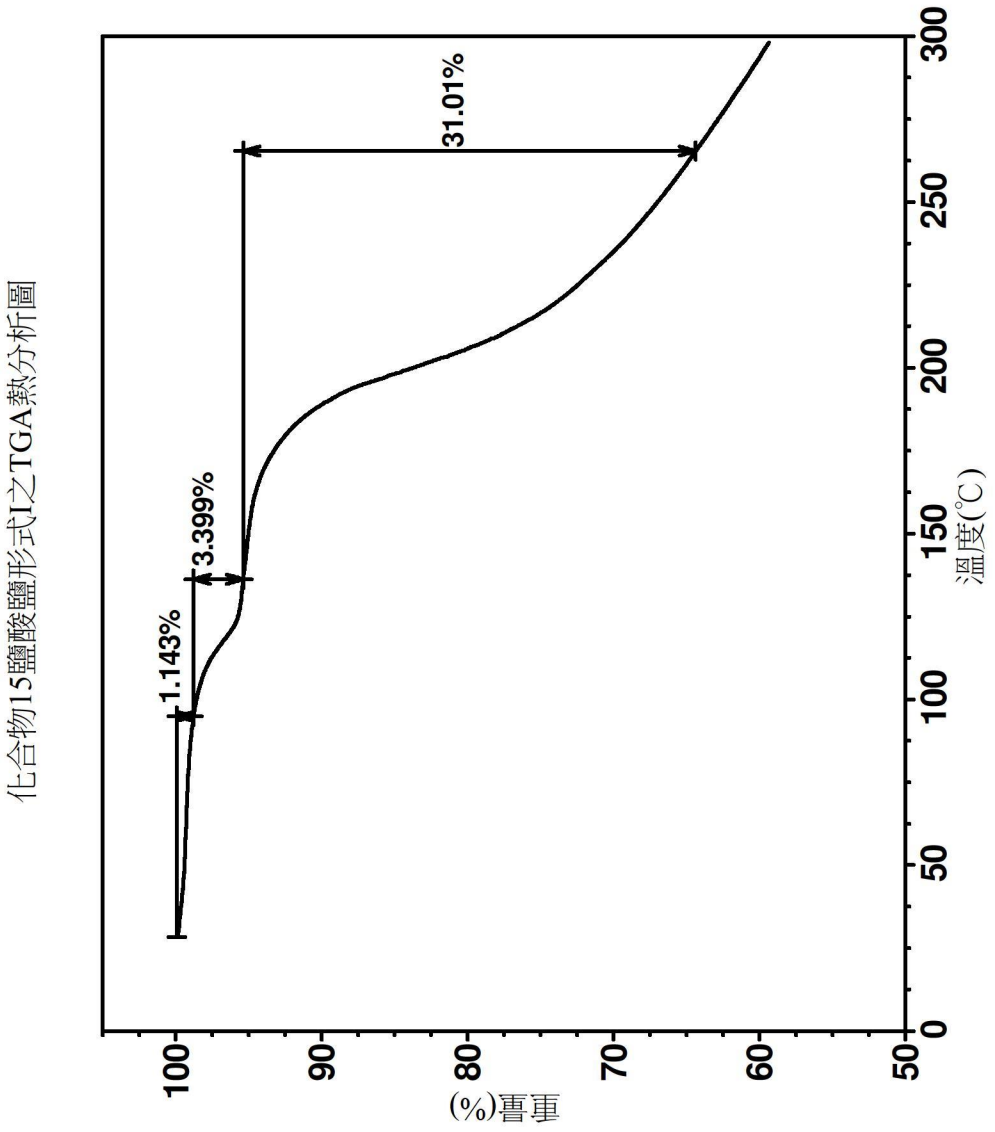

化合物15鹽酸鹽形式I之XRPD圖案
強度(計數)
1000
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

【圖22】

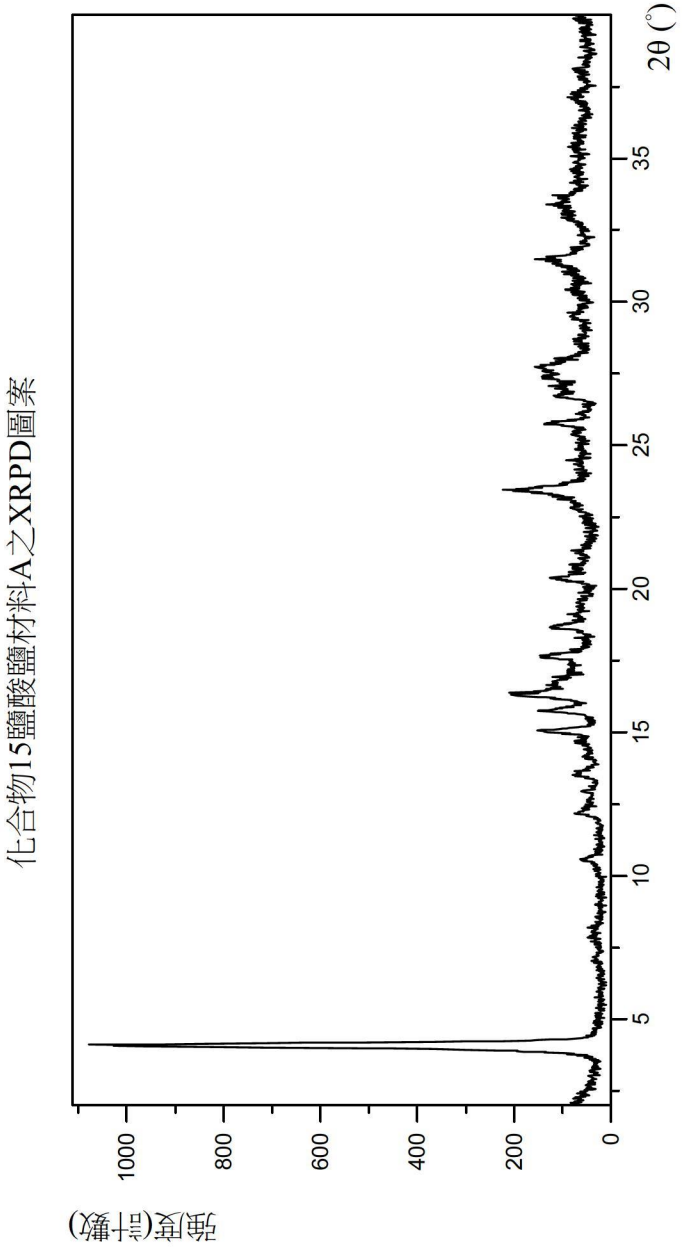
化合物15鹽酸鹽形式I之DSC熱分析圖



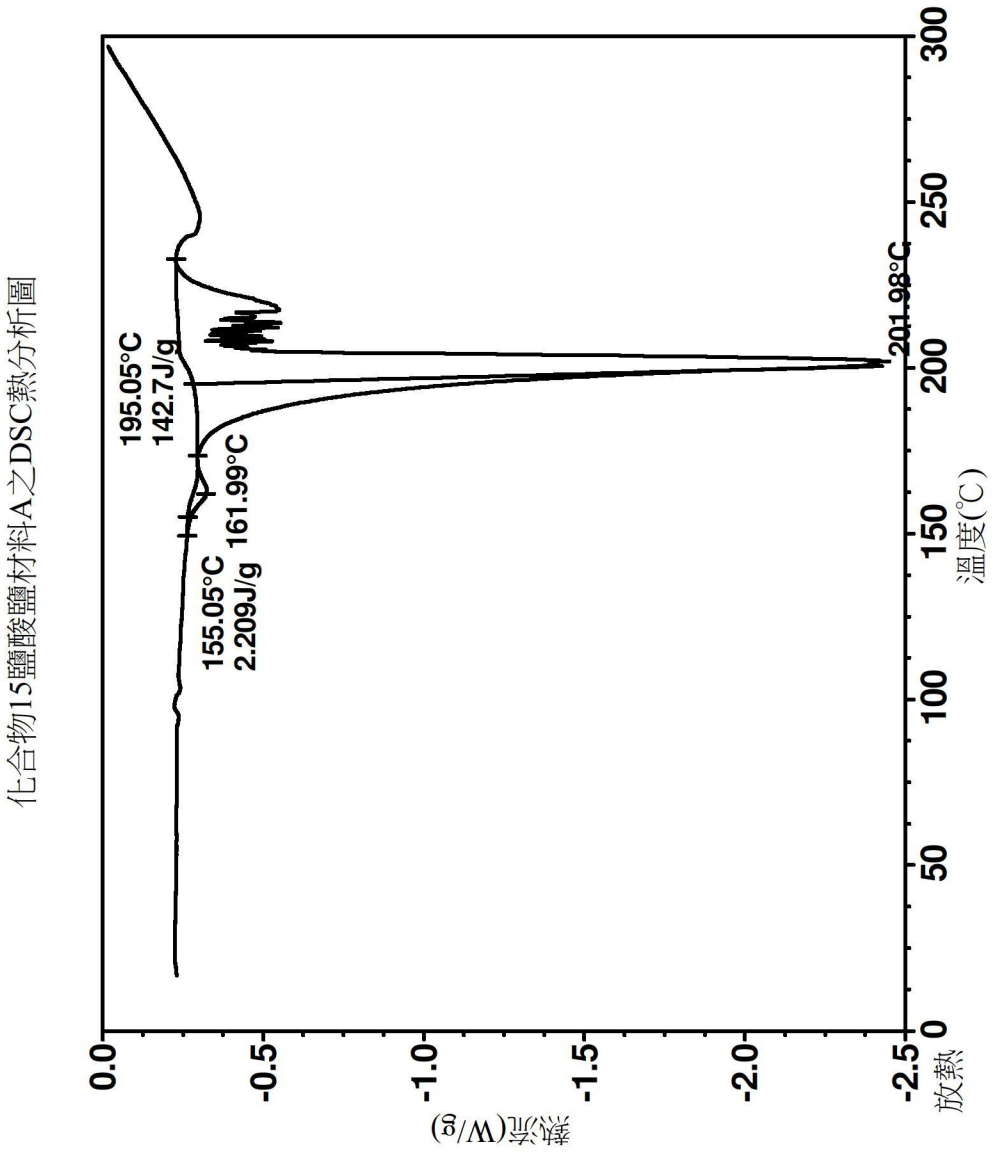
【圖23】


化合物15鹽酸鹽形式I之TGA熱分析圖
1.143%
3.399%
31.01%
重量(%)
溫度(℃)
100
90
80
70
60
50
0
50
100
150
200
250
300

【圖24】

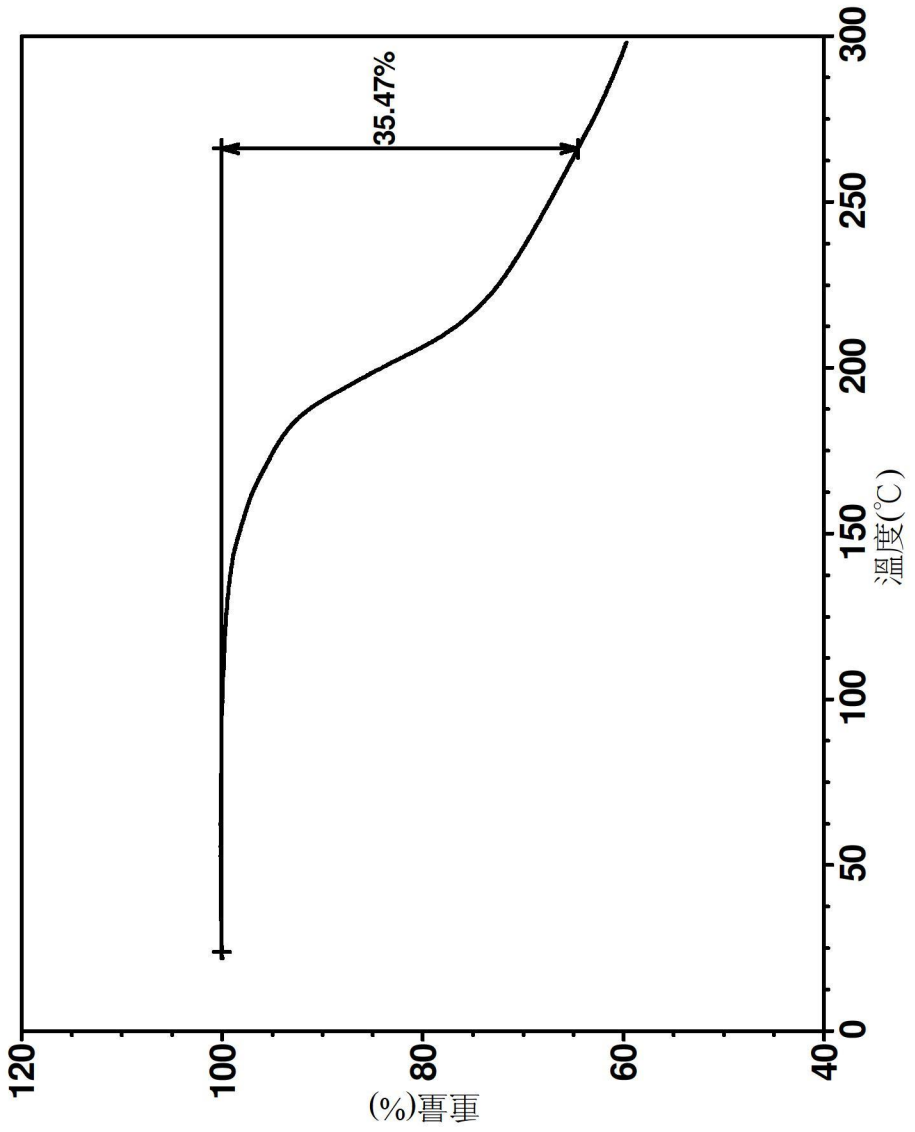

化合物15鹽酸鹽材料A之XRPD圖案
強度(計數)
0
200
400
600
800
1000
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

【圖25】


化合物15鹽酸鹽材料A之DSC熱分析圖
195.05°C
142.7J/g
155.05°C
2.209J/g
161.99°C
201.98°C
熱流(W/g)
溫度(°C)
放熱
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
0
50
100
150
200
250
300

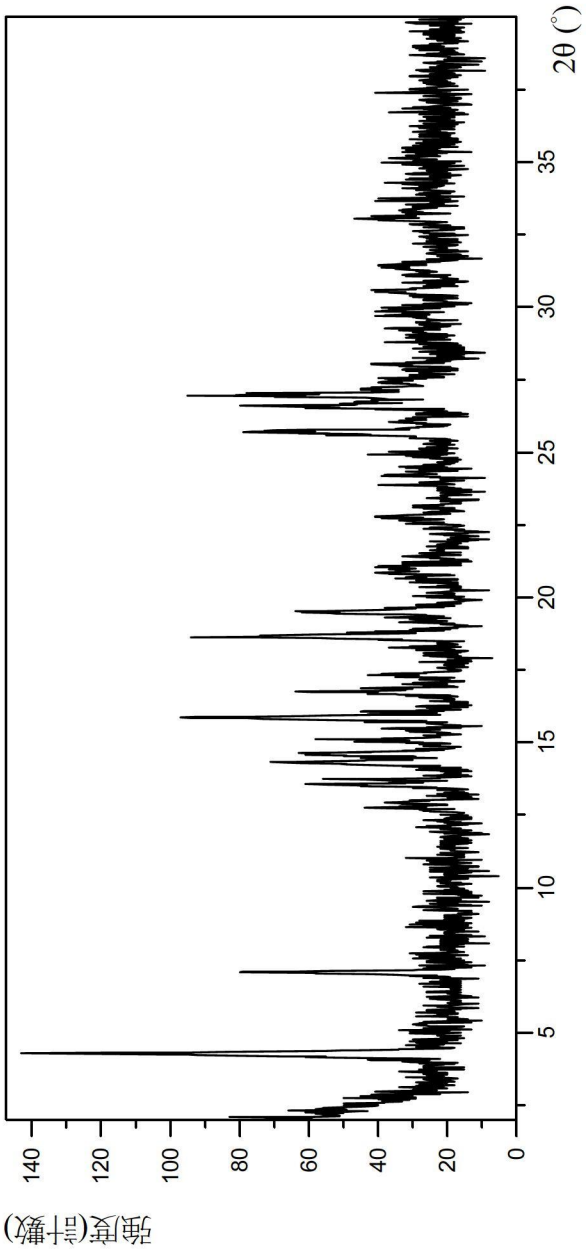
【圖26】

化合物15鹽酸鹽材料A之TGA熱分析圖

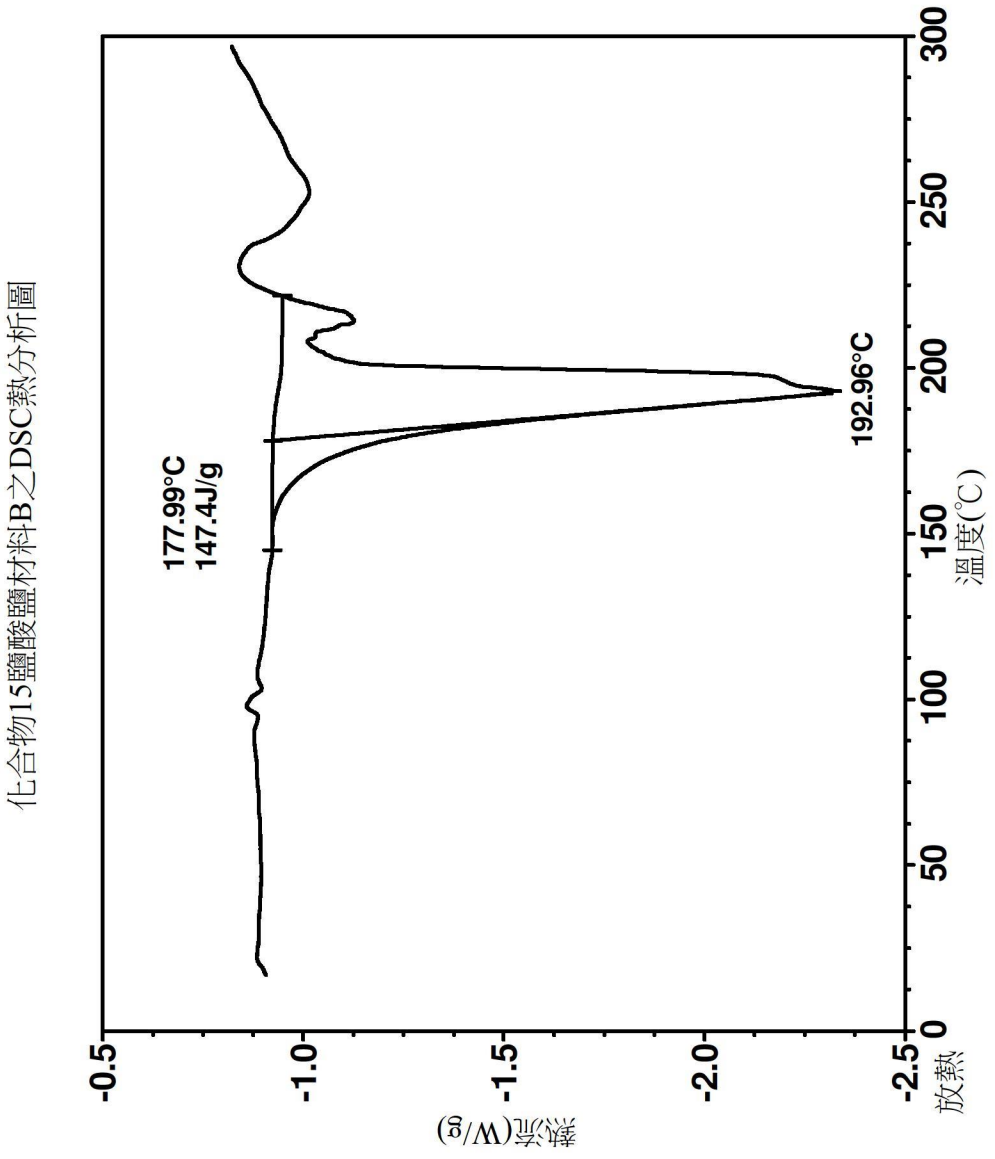


【圖27】

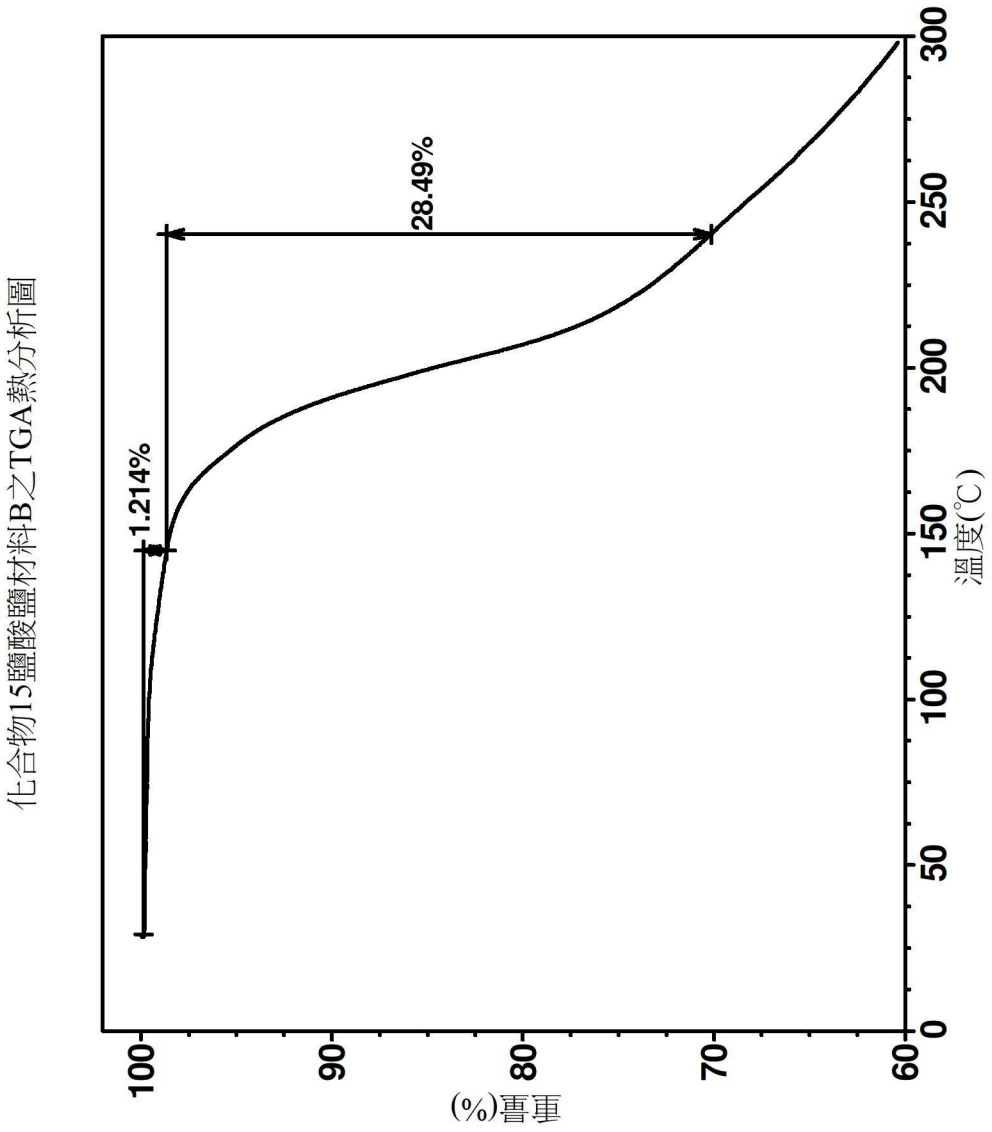
化合物15鹽酸鹽材料B之XRPD圖案



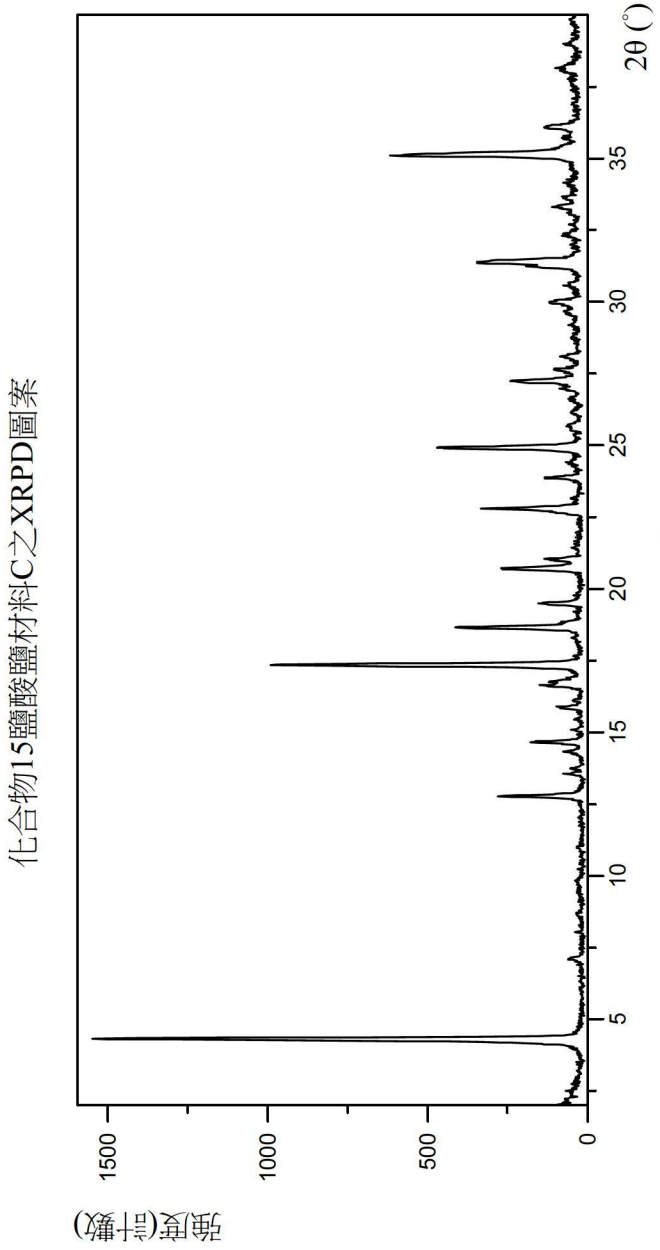
【圖28】


化合物15鹽酸鹽材料B之DSC熱分析圖
177.99°C
147.4J/g
192.96°C
熱流(W/g)
放熱
溫度(°C)
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
0
50
100
150
200
250
300

【圖29】

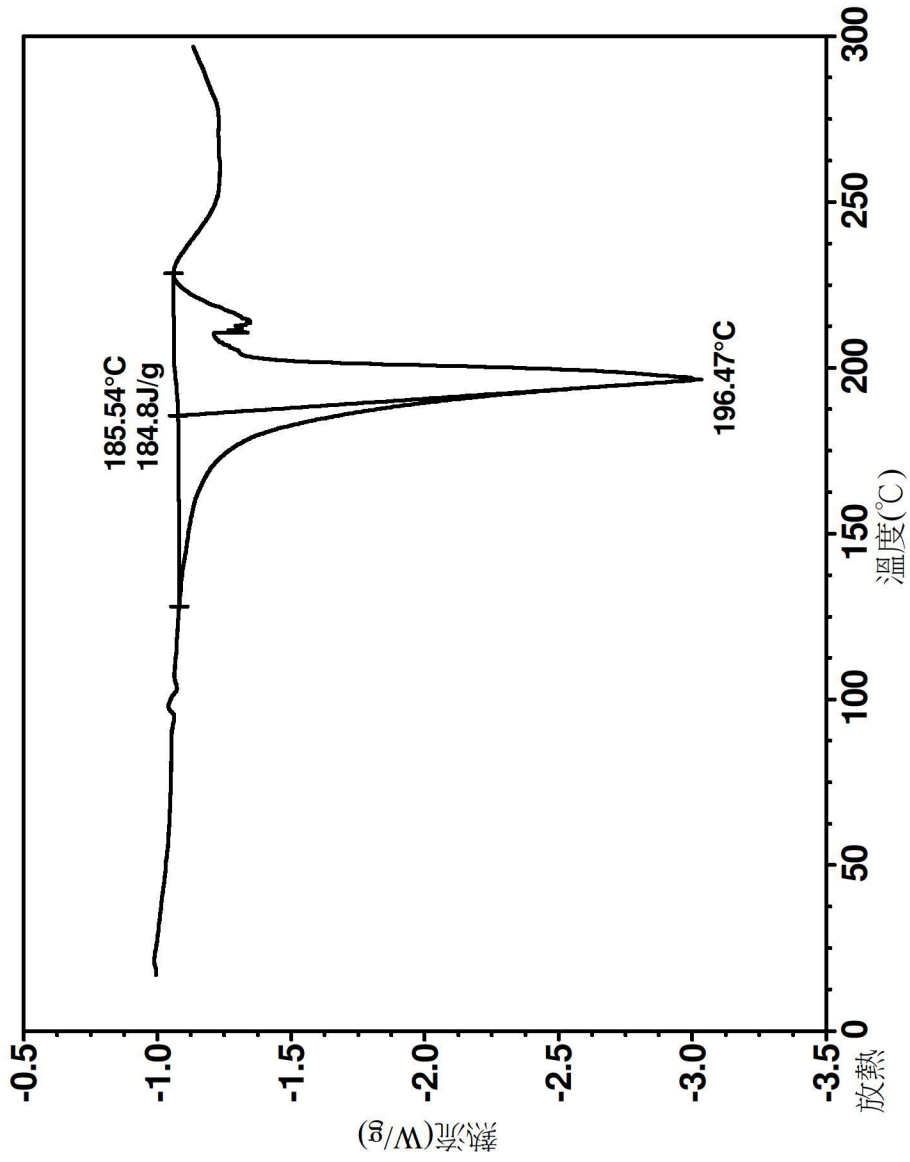

化合物15鹽酸鹽材料B之TGA熱分析圖
1.214%
28.49%
100
90
80
70
60
重量(%)
0
50
100
150
200
250
300
溫度(℃)

【圖30】

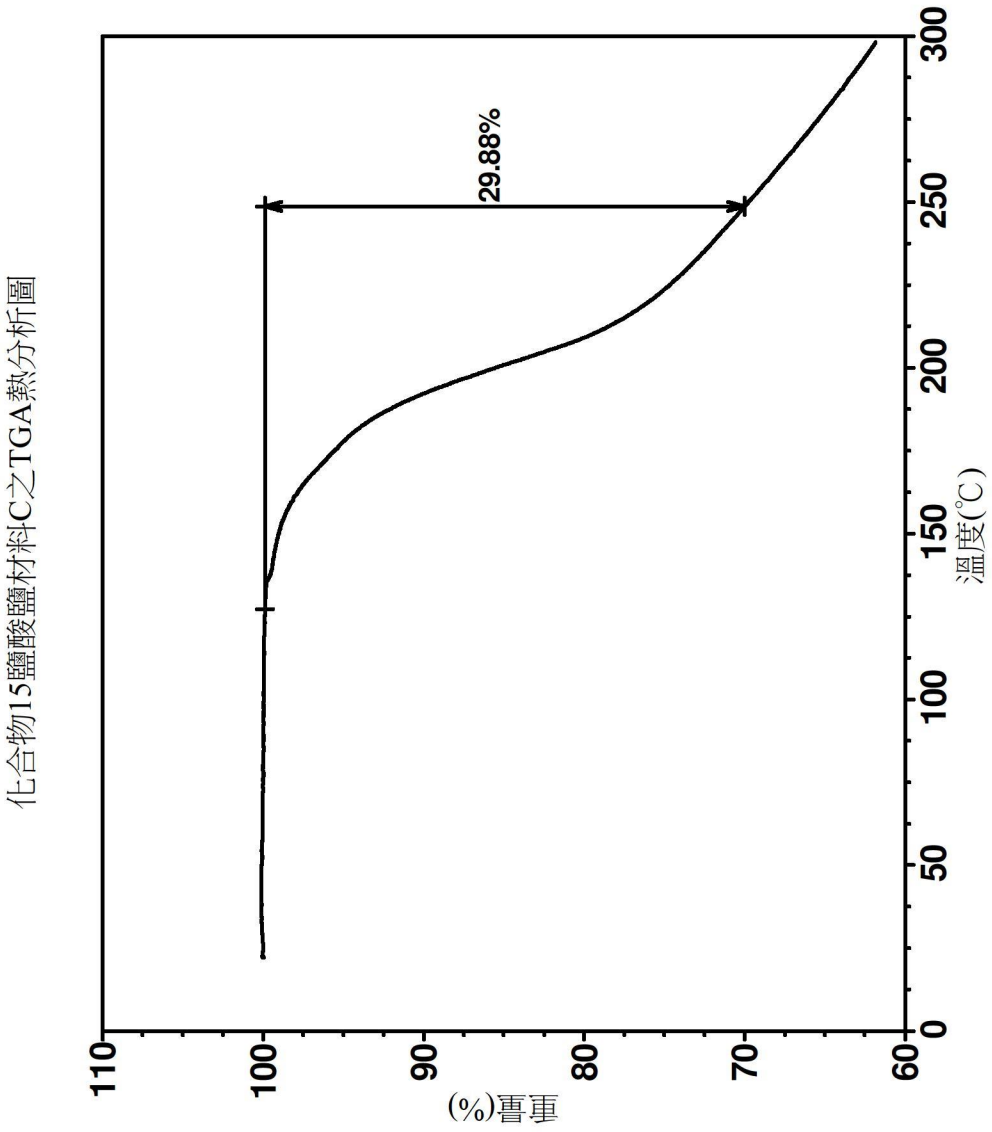


【圖31】

化合物15鹽酸鹽材料C之DSC熱分析圖



【圖32】


化合物15鹽酸鹽材料C之TGA熱分析圖
29.88%
重量(%)
溫度(℃)
110
100
90
80
70
60
0
50
100
150
200
250
300

【圖33】