I423972

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：96135090

※ 申請日期：96.9.20　※IPC 分類：C07D 471/02 (2006.01), C07D 471/14 (2006.01), C07D 487/14 (2006.01), A61K 31/4188 (2006.01), A61K 31/4353 (2006.01), A61P 31/12 (2006.01),

一、發明名稱：（中文/英文）

治療呼吸系融合細胞病毒感染之多環劑

POLYCYCLIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

拜亞塔科學管理有限公司

BIOTA SCIENTIFIC MANAGEMENT PTY LTD.

代表人：（中文/英文）

戴米安 李斯摩 / LISMORE, Damian

住居所或營業所地址：（中文/英文）

澳大利亞維多利亞省 3168 諾汀丘市布拉棚路 10/585 號

10/585 Blackburn Road, Notting Hill, Victoria, 3168 AUSTRALIA

國　籍：（中文/英文）

澳大利亞 / Australia

三、發明人：（共 6 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 傑佛瑞 彼得 米歇爾 / MITCHELL, Jeffrey Peter
2. 亞歷斯德爾 喬治 德雷芬 / DRAFFAN, Alistair George
3. 凡妮莎 安妮 山佛德 / SANFORD, Vanessa Anne
4. 席拉斯 邦德 / BOND, Silas
5. 林錦裕 / LIM, Chin Yu
6. 皮妮洛普 安妮 梅伊斯 / MAYES, Penelope Anne

國　籍：（中文/英文）

1. 澳大利亞 / Australia
2. 英國 / British
3. 澳大利亞 / Australia
4. 澳大利亞 / Australia
5. 馬來西亞 / Malaysia
6. 澳大利亞 / Australia

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，

其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國、2006.09.28.、60/848,073

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

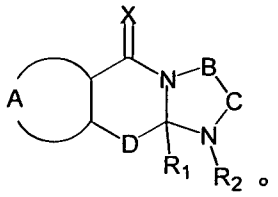
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

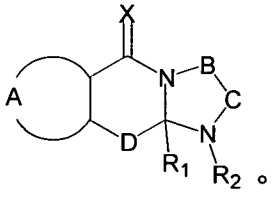
本發明係關於下式之抗病毒化合物及其鹽：



。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to antiviral compounds, and salts thereof of the following formula



。

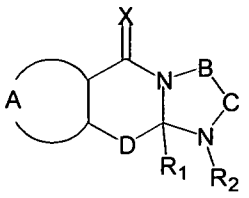
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　無　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抗病毒化合物，其製備方法及含其之組合物及該等化合物及組合物於治療病毒感染中之用途。本發明尤其係關於式 I 化合物用於預防及/或治療呼吸系融合細胞病毒感染及疾病之用途。

發明背景

【先前技術】

呼吸系融合細胞病毒（RSV）為成人、幼兒及嬰兒急性上下呼吸道感染之主要原因。血清學證據表明在西方世界中，約 95%的兒童到兩歲時已被 RSV 感染，且 100%之兒童在到達成人期時已經歷暴露（對於 RSV 生物學及控制之近期綜述參見 Black, C.P., 2003, Resp. Care 48:209-31）。在多數情況下，RSV 感染將僅引起較小的上呼吸道疾病，其症狀類似於普通感冒的症狀。然而，嚴重病毒感染可能引起細支氣管炎或肺炎，而可能導致住院或死亡。在特定年份，美國有約 91,000 名嬰兒因 RSV 感染而住院。早產或患有先前存在（pre-existing）肺病之嬰兒具有嚴重感染及併發症之高風險。該等感染造成 40%至 50%之兒科細支氣管炎住院及 25%之兒科肺炎住院。由於對 RSV 感染之免疫反應不具保護性，因此 RSV 感染會在整個成人期期間復發。在成人及大齡兒童中，RSV 感染已與上呼吸道感染、氣管支氣管炎及中耳炎相關。然而，機構養老老人之 RSV 可更嚴重且特徵為嚴重肺炎及死亡率分別高達 20%及

78%。具有先前心臟病或肺病病史之成人處於 RSV 感染之高風險。該感染已與患有慢性阻塞性肺病之患者的惡化相關。在免疫功能不全患者、尤其彼等經受骨髓移植者中已觀察到顯著死亡率（Evans, A.S.編, 1989, Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control, 第三版, Plenum Medical Book, New York 第 525-544 頁；Falsey, A.R., 1991, Infect. Control Hosp. Epidemiol. 12:602-608；及 Garvie 等人, 1980, Br. Med. J. 281:1253-1254；Hertz 等人, 1989, Medicine 68:269-281）。

RSV 為單股負鏈病毒（*Mononegavirales*）目之成員，其由副黏病毒（*Paramyxoviridae*）科、彈狀病毒（*Rhabdoviridae*）科及絲狀病毒（*Filoviridae*）科中之非分段負鏈 RNA 病毒組成。人類之 RSV（通常亦稱為 RSV 或 HRSV）為副黏病毒科中肺病毒（*Pneumovirinae*）亞科之肺病毒（*Pneumovirus*）屬之成員。基於結構性蛋白之遺傳及抗原變異，將 RSV 分為 A 及 B 兩個亞類（Mufson, M. 等人, J. Gen. Virol. 66:2111-2124）。肺病毒屬之其他成員尤其包括諸如牛 RSV（BRSV）、羊 RSV（ORSV）及小鼠肺炎病毒（PVM）之病毒。肺病毒亞科亦包括偏肺病毒屬（*Metapneumovirus*），其含有近來識別且重要的人類病原體，人類偏肺病毒（hMPV）。

hMPV 造成自輕度上呼吸道症狀至嚴重下呼吸道疾病之呼吸道疾病，諸如細支氣管炎及肺炎（van den Hoogen, B 等人, 2001, Nat. Med. 7:719-724）。依賴於所抽樣的患者

群體，幼兒中 5%至 15%的呼吸道感染可歸因於 hMPV 感染（van den Hoogen, B.等人，2003, J. Infect. Dis. 188:1571-1577）。hMPV 亦與 12%至 50%之兒童中耳炎相關（van den Hoogen,等人，2004, Pediatr. Infect. Dis. J. 23:S25-S32）。在荷蘭，55%之測試個體到 2 歲時對於 hMPV 呈血清反應陽性，且幾乎所有 5 歲及 5 歲以上之個體呈血清反應陽性（van den Hoogen,等人，Virology 295:119-132）。

除上述基因組特徵外，家族特徵包括含有一或多種被認為與宿主細胞之附著及侵入有關的醣蛋白種類之脂質包膜。據認為侵入需要病毒包膜與宿主細胞之膜融合的過程。在某些情況下，受感染細胞與（例如）其相鄰物（neighbour）之融合亦可引起形成稱為合胞體（syncytia）之融合多核細胞。咸信融合過程係醣蛋白所介導且為與其他分類群中各種包膜病毒所共有之特徵。在副黏病毒之情況下，所有屬類之病毒特徵性地表現介導膜融合之融合醣蛋白（F）。

儘管 RSV 批准疫苗仍不可獲得，但對處於由 RSV 引起之嚴重下呼吸道疾病高風險中之嬰兒的預防以及在減少下呼吸道感染（LRI）方面已取得一些成效。尤其，RSV-IGIV（靜脈內 RSV-免疫球蛋白，亦稱為 RespiGam™）及帕利珠單抗（palivizumab）（SYNAGIS®）兩種免疫球蛋白基療法已被批准用於保護高風險嬰兒以免於嚴重 LRI。美國食品與藥品管理署（Food and Drug Administration）於 1996

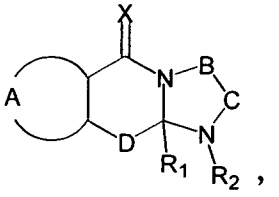
年 1 月批准 RSV-IGIV（RespiGam, Massachusetts Public Health Biological Laboratories 及 MedImmune Inc, Gaithersburg, MD）用以預防年齡小於 24 個月、患有慢性肺疾病（CLD）或具有早產病史（≤ 35 週妊娠期）之嬰兒及兒童的嚴重 RSV 下呼吸道疾病。美國食品與藥品管理署於 1998 年 6 月批准帕利珠單抗(palivizumab)(MedImmune, Gaithersburg, MD）用於以每月肌肉注射形式投藥以便預防具有早產病史（≤ 35 週妊娠期）或患有慢性肺疾病之嬰兒及兒童的由 RSV 引起之嚴重呼吸道疾病。

目前批准用以治療嚴重 RSV 之唯一藥物為抗病毒藥劑病毒唑（Virazole），其亦稱為雷巴威林（Ribavirin），雷巴威林目前經批准用於 RSV 肺炎及細支氣管炎之治療（Hall 等人, 1983, N. Engl. J. Med., 308: 1443；Hall 等人, 1985, JAMA, 254:3047。該藥劑因阻止病毒生長作用而具有廣泛範圍抗病毒性，且藉由抑制 RSV 複製起作用。令人遺憾地，該藥劑具有毒性以致該藥劑之投予被限制在醫院環境（Black, C.P., 2003, Resp. Care 48 (3) :209-31）。在投予該藥劑時需要遵循嚴格的程序過程以將某些副作用之可能性降至最低，由此使其投藥進一步複雜化。該藥劑具有許多副作用，包括呼吸機能突然惡化（支氣管痙攣）。病毒唑之功效仍然存在爭議且因此真正需要發現用以治療 RSV 感染之替代藥劑。

【發明內容】/發明概要

本發明提供有用於預防及/或治療 RSV 感染及疾病之

式 I 化合物及其鹽：



式 I

其中：

R_1 選自 C_{1-12} 烷基、C_{2-12} 烯基、C_{2-12} 炔基、$-(CH_2)_nC_{3-7}$ 環烷基、$-(CH_2)_nC_{4-7}$ 環烯基、$-(CH_2)_n$ 芳基、$-(CH_2)_n$ 芳基 C_{1-12} 烷基、$-(CH_2)_n$ 芳基 C_{2-12} 烯基、$-(CH_2)_n$ 芳基 C_{2-12} 炔基及 $-(CH_2)_n$ 雜環基；n 為 0-6，且該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基及雜環基視情況經取代。

R_2 選自 H、O、$-CH_2R_3$、$-C(=Y)R_3$、$-C(=Y)OR_3$、$-C(=Y)N(R_4)R_3$、$-C(=Y)CH_2N(R_4)R_3$、$-C(=Y)CH_2SR_3$ 及 $-S(O)_wR_5$，其中 R_3 選自氫、C_{1-12} 烷基、C_{2-12} 烯基、C_{2-12} 炔基、$-(CH_2)_mC_{3-7}$ 環烷基、$-(CH_2)_mC_{4-7}$ 環烯基、$-(CH_2)_m$ 芳基、$-(CH_2)_m$ 芳基 C_{1-12} 烷基、$-(CH_2)_m$ 芳基 C_{2-12} 烯基、$-(CH_2)_m$ 芳基 C_{2-12} 炔基及 $-(CH_2)_m$ 雜環基；且當 R_2 為 $-CH_2R_3$ 或 $-C(=Y)R_3$ 時，R_3 亦可選自 $-S-R_5$ 及 $-O-R_5$；m 為 0-6；R_4 為氫或 C_{1-6} 烷基；R_5 為 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 環烷基、C_{4-7} 環烯基、苄基、芳基或雜環基；w 為 0、1 或 2，且烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基及雜環基視情況經取代。

X 及 Y 獨立地選自 O、S 及 NR_6，其中 R_6 獨立地選自

氫、低碳烷基、羥基及低碳烷氧基；

A 與其連接之原子一起形成視情況經取代之芳環；

B-C 與其連接之原子一起形成視情況經取代之具有 5 至 8 個環原子的雜環；

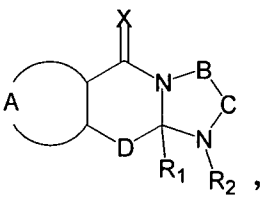
D 表示長度為一至三個原子之二價鍵聯基團；

且其限制條件為，當 A 與其連接之原子一起形成未經取代苯環，X 為 O，D 為 $-CH_2-$，B-C 表示 $-CH_2CH_2-$，且 R_1 為未經取代苯基時，則 R_2 不為 H。

本發明亦提供化合物及其鹽於製造用以預防及/或治療 RSV 感染之藥劑中的用途。

儘管已關於治療 RSV 且尤其人類 RSV 描述本發明，但應理解本發明亦可適用於治療肺病毒亞科、更尤其肺病毒屬及偏肺病毒屬、更尤其 RSV 及偏肺病毒之動物及人類菌株的其他病毒。

因此，本發明亦提供式 Ia 化合物及其鹽在製造用於預防及/或治療 RSV 感染之藥劑中的用途：



式 Ia

其中：

R_1 選自 C_{1-12} 烷基、C_{2-12} 烯基、C_{2-12} 炔基、$-(CH_2)_nC_{3-7}$ 環烷基、$-(CH_2)_nC_{4-7}$ 環烯基、$-(CH_2)_n$ 芳基、$-(CH_2)_n$ 芳基 C_{1-12}

烷基、-$(CH_2)_n$芳基 C_{2-12}烯基、-$(CH_2)_n$芳基 C_{2-12}炔基及-$(CH_2)_n$雜環基；n為0-6，且該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基及雜環基視情況經取代；

R_2選自 H、O、-CH_2R_3、-$C(=Y)R_3$、-$C(=Y)OR_3$、-$C(=Y)N(R_4)R_3$、-$C(=Y)CH_2N(R_4)R_3$、-$C(=Y)CH_2SR_3$及-$S(O)_wR_5$，其中R_3選自氫、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、-$(CH_2)_mC_{3-7}$環烷基、-$(CH_2)_mC_{4-7}$環烯基、-$(CH_2)_m$芳基、-$(CH_2)_m$芳基 C_{1-12}烷基、-$(CH_2)_m$芳基 C_{2-12}烯基、-$(CH_2)_m$芳基 C_{2-12}炔基及-$(CH_2)_m$雜環基；且當R_2為-CH_2R_3或-$C(=Y)R_3$時，R_3亦可選自-S-R_5及-O-R_5；m為0-6；R_4為氫或C_{1-6}烷基；R_5為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{4-7}環烯基、苄基、芳基或雜環基；w為0、1或2，且烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基及雜環基視情況經取代；

X及Y獨立地選自O、S及NR_6，其中R_6獨立地選自氫、低碳烷基、羥基及低碳烷氧基；

A與其連接之原子一起形成視情況經取代之芳環；

B-C與其連接之原子一起形成視情況經取代之具有5至8個環原子的雜環；

D表示長度為一至三個原子之二價鍵聯基團。

本發明亦提供一種治療有需要之個體之RSV感染之方法，其包括向該個體投予式Ia化合物或其醫藥上可接受之鹽的步驟。

【實施方式】

較佳具體實例說明

如本文中所用術語「芳族」係指芳基環或環系統及芳族雜環或環系統，如稱為雜芳基環或雜芳環。

如本文中所用術語「芳基」係指碳環（非雜環）芳環或環系統。芳環可為單環、雙環或三環環系統。芳環或環系統通常由 5 至 10 個碳原子組成。適當芳基之實例包括（但不限於）苯基、聯苯基、萘基、四氫萘基及其類似基團。

較佳芳基包括苯基、萘基、茚基、蒽基、芴基或菲基。

如本文中所用術語「雜環」或「雜環基」係指包括一或多個選自 N、S 及 O 的雜原子之單或雙環或環系統。除雜原子之外，該等環或環系統通常還包括 1 至 9 個碳原子且可為飽和、不飽和或芳族（包括假芳族（pseudoaromatic））環或環系統。術語「假芳族」係指並非嚴格為芳族但藉助於電子之非定域作用穩定且以類似於芳環之方式表現的環系統。芳族包括假芳族環系統，諸如呋喃基、噻吩基及吡咯基環。

5 員單環雜環之實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、H-吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、噁唑基、噁二唑基（包括 1,2,3 及 1,2,4 噁二唑基）、噻唑基、異噁唑基、呋呫基、異噻唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑基、咪唑啉基、三唑基（包括 1,2,3 及 1,3,4 三唑基）、四唑基、噻二唑基（包括 1,2,3 及 1,3,4 噻二唑基）。6 員單環雜環之實例

包括吡啶基、嘧啶基、嗒咔基、脈喃基、吡咔基、脈啶基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、硫代嗎啉基、脈咔基、1,3,5-三噻烷基及三咔基。雜環可視情況經寬範圍之取代基取代，且較佳經 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、鹵基、羥基、巯基、三氟甲基、胺基、氰基或單(C_{1-6} 烷基)胺基或二(C_{1-6} 烷基)胺基取代。

雜環可與諸如苯基、萘基、茚基、薁基、芴基及蒽基之碳環稠合。

8、9及10員雙環雜環之實例包括1H噻吩并[2,3-c]吡唑基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、吲唑基、異喹啉基、喹啉基、喹喏啉基、尿苷基（uridinyl）、嘌呤基、㖕辛喏啉基(cinnolinyl)、呔咔基、喹唑啉基、喹喏啉基、苯并三咔基、㖕啶基、喋啶基及其類似基團。該等雜環可視情況經取代，例如經 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、鹵基、羥基、巯基、三氟甲基、胺基、氰基或單(C_{1-6} 烷基)胺基或二(C_{1-6} 烷基)胺基取代。

在一具體實例中，雜環基包括（視情況經取代之）異噁唑、異噻唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、噁唑、噻唑、吡啶、嗒咔、嘧啶、吡咔、1,2,4-三咔、1,3,5-三咔、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并異噁唑、苯并異噻唑、喹啉及喹喏啉。該等雜環可視情況經取代，例如經 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、鹵基、

羥基、巯基、三氟甲基、胺基、氰基或單(C_{1-6}烷基)胺基或二(C_{1-6}烷基)胺基取代。

在另一具體實例中，雜環基包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋呫基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、嗒哄基、嘧啶基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基及苯并異噁唑基。

不飽和 5 員雜環之實例包括噁唑、噻唑、咪唑、1,2,3-三唑、異噁唑、異噻唑、吡唑、呋喃、噻吩及吡咯。不飽和 6 員雜環之實例包括吡啶、嘧啶、吡哄、嗒哄及 1,2,4-三哄。

在一具體實例中，雜環為芳環。本文中使用雜芳基及雜芳族基來指雜環之該子集。雜芳基環包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑-5-酮、1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、嗒哄基、嘧啶基、吡哄基、1,3,5-三哄基、1H 噻吩并[2,3-c]吡唑基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、吲咔基、吲哚基、異吲哚基、3H-吲哚基、吲哚啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、四唑基、尿苷基（uridinyl）及胞嘧啶基（cytosinyl）。

在另一具體實例中雜芳基或雜芳族基選自異噁唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋呫基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、吡唑基、嗒哄基、噻

吩基及芳基稠合之雜芳族環，諸如苯并呋喃基、苯并噻吩基及苯并異噁唑基。

在另一具體實例中，雜環為選自由以下各物組成之群的非芳環：吡咯啶、咪唑啉、2-咪唑啶酮、2-吡咯啶酮、吡咯啉-2-酮、四氫呋喃、1,3-二氧戊環、哌啶、四氫哌喃、噁唑啉、1,3-二噁烷、1,4-哌啡、嗎啉及硫代嗎啉。

含有鍵聯基團 B-C 之雜環可選自上述雜環，其限制條件為該環滿足含有至少兩個氮原子且不包括芳環系統之要求。

除非另作定義，否則如本文中所用術語「視情況經取代」意謂基團可能包括一或多個並不降低式 I 及 Ia 化合物之結合活性的取代基。在某些情況下，可選擇取代基以改善分子之結合特性或改變分子之其他特性。該基團可經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基、$-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基、$-(CH_2)_p$ 芳基、$-(CH_2)_p$ 雜環基、$-C_6H_4S(O)_tC_{1-6}$ 烷基、$-C(Ph)_3$、$-(CH_2)_pZ$、-COZ、-CN、-OR、$-O-(CH_2)_{1-6}-R$、$-O-(CH_2)_{1-6}-OR$、-OCOR、-COR、-COOR、-OCONR'R"、-C(O)NR'R''、-NR'R"、-NRCOR'、-NRCONR'R"、-NRC(=S)NR'R"、$-NRSO_2R'$、-NRCOOR'、-C(=NR)NR'R"、-CRNOR'、-C(=NOH)NR'R"、-CONR'R"、-C(=NCN)-NR'R"、-C(=NR)NR'R"、-C(=NR')SR"、-NR'C(=NCN)SR"、$-CONRSO_2R'$、-C(=S)NR'R"、$-S(O)_tR$、$-SO_2NR'R"$、$-SO_2NRCOR'$、$-OS(O)_2R$、$-PO(OR)_2$ 及 $-NO_2$；其中 p 為 0-6，

t為0-2，Z為選自由以下各物組成之群的N鍵聯之胺基酸：丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、麩胺酸、麩胺醯胺、甘胺酸、2-哌啶甲酸（pipecolic acid）、α-胺基-丁酸、α-胺基-丙酸及亞胺基二乙酸，Z係經由該N鍵聯之胺基酸的氮原子與碳原子鍵聯；且各R、R'及R"獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{4-7}環烯基、芳基、雜環基、C_{1-6}烷基芳基及C_{1-6}烷基雜環基，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、C_{1-6}烷基芳基或C_{1-6}烷基雜環基可視情況經一至六個相同或不同的選自以下之取代基取代：鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、$-CO_2H$、CF_3、CN、苯基、NH_2及$-NO_2$；或當R'及R"連接至同一氮原子時，它們可與其連接之原子一起形成5至7員含氮雜環。

當視需要選用之取代基為或含有烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜環基時，該基團本身可視情況經一至六個相同或不同的選自鹵素原子、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基-C_{1-6}烷基（包括$-CF_3$）、苯基、苄基、-CN、$-C(=O)-C_{1-6}$烷基、甔基、$-NH_2$、單(低碳烷基)胺基或二(低碳烷基)胺基或$-NO_2$的取代基取代。

關於含氮雜環，除非另作定義，否則視情況經取代包括適當環氮之吡錠鹽及N-氧化物形式。

關於非芳族碳環或雜環化合物，除非另作定義，否則代替或除上述視需要選用之取代基外，該等化合物亦可視情況經一或兩個=O基團取代。

視需要選用之取代基之實例包括鹵素、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基、$-CF_3$、-OH、苯基、$-NH_2$、$-NHC_{1-4}$烷基、$-N(C_{1-4})_2$、-CN、巯基、C_{1-4}烷基羰基及C_{1-4}烷氧基羰基。

如本文中所用術語「C_{1-12}烷基」係指具有1至12個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基。該等烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。類似地，「C_{1-6}烷基」或「低碳烷基」係指具有1至6個碳原子之該等基團。

如本文中所用術語「C_{3-7}環烷基」係指具有3至7個碳原子之非芳族、飽和環狀基團。實例包括環戊基及環己基。

如本文中所用術語「烷氧基」係指經由O鍵合共價鍵結之直鏈或支鏈烷基，且術語「C_{1-6}烷氧基」及「低碳烷氧基」係指含有一至六個碳原子之該等基團，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基及其類似基團。

如本文中所用術語「C_{2-12}烯基」係指由含有一或多個雙鍵之C_{2-12}直鏈或支鏈非環烴形成的基團。C_{2-12}烯基之實例包括烯丙基、1-甲基乙烯基、丁烯基、異丁烯基、1,3-丁二烯基、3-甲基-2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1,4-戊二烯基、1-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基及1,3,5-己三烯基。

如本文中所用術語「C_{4-7}環烯基」係指具有4至7個

碳原子且具有一或多個碳雙鍵之非芳族碳環。實例包括環戊烯基、1-甲基-環戊烯基、環己烯基、1,3-環戊二烯基、1,3-環己二烯基及1,4-環己二烯基。

如本文中所用術語「C_{2-12}炔基」係指含有一或多個參鍵（例如，一或兩個參鍵）之直鏈或支鏈非環烴。實例包括2-丙炔基及2-丁炔基或3-丁炔基。

術語「芳基C_{1-12}烷基」係指如先前所述且經如先前所述之C_{1-12}烷基取代的碳環芳族環或環系統。同樣，術語「芳基C_{2-12}烯基」及「芳基C_{2-12}炔基」係指如先前所述且經如先前所述之C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基取代之碳環芳族環或環系統。

芳基及烷基、烯基或炔基可視情況經取代。在一具體實例中，芳基未視情況經取代。

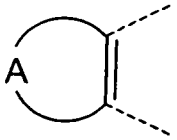
在另一具體實例中，烷基、烯基或炔基視情況經取代。在另一具體實例中，取代基選自鹵素、-CN、-NR'R''、-COR、-COOR或-CONR'R''。R、R'及R''可獨立地選自氫或低碳烷基。

如本文中所用術語「鹵基」或「鹵素」係指氟基、氯基、溴基及碘基。

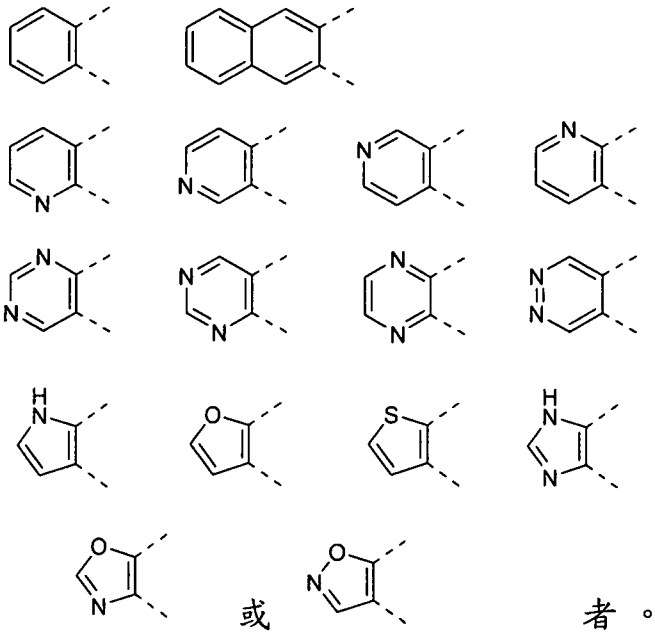
如本文中所用「鹵烷基」之烷基上的一或多個氫原子經鹵素置換。實例包括$-CF_3$。

在一具體實例中，本發明之化合物包括A為具有3或4個選自C、N、O及S之原子的二價鍵合之化合物。在彼排列中，A與其連接之原子一起形成具有5或6個環原子

之芳環。當鍵聯原子均為碳時，所形成之環為碳環芳族環或環系統。當鍵聯原子包括 N、O 或 S 中之一或多者時，則所形成之環為芳族雜環。實例包括次結構



為



或 者。

在另一具體實例中，環 A 為視情況經取代之芳基或雜芳基環，諸如苯基、吡啶基、嗒咔基、嘧啶基或吡咔基環，且在另一具體實例中，其選自苯基或吡啶基環。視情況取代基包括環氮原子之 N-氧化物。

芳環可視情況經（例如）不超過 3 個取代基取代。在一具體實例中，芳環可具有 1 至 3 個選自以下基團的取代基：鹵基、低碳烷基、低碳烷基之鹵化形式、羥基、低碳

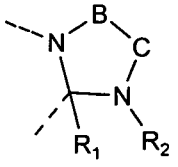
烷氧基、硝基、胺基、低碳烷基胺基、羧基、羧醯胺基、苯基及苄基。亦涵蓋含氮環之氮原子的 N-氧化物形式。當 A 為吡啶基環時，環氮可呈 N-氧化物形式或該環可呈吡錠鹽形式。

在一具體實例中，環 A 為未經取代之苯基環。

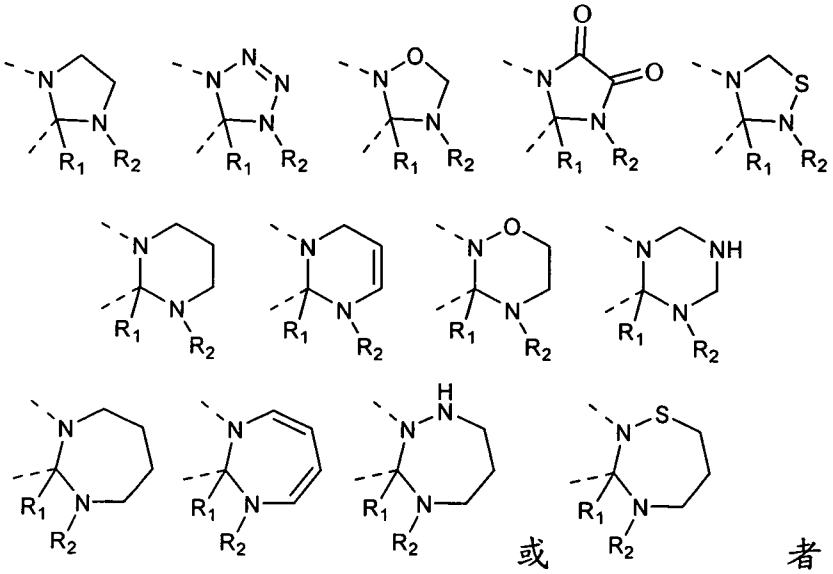
在另一具體實例中，環 A 為未經取代之吡啶基環。

關於由 B-C 形成之雜環，應瞭解，由於 B-C 所連接之原子，使得該環不可選自先前關於術語之含義論述的所有雜環。該環限於包括至少兩個氮原子之單環、非芳族雜環。環可包括其他雜原子且可部分不飽和。

在另一具體實例中，B-C 表示具有 1 至 3 個原子之二價鍵合。鍵合 B-C 與其連接之原子一起形成非芳族雜環。實例包括次結構



為



或者。

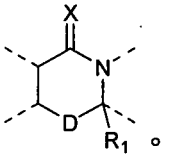
在另一具體實例中，B-C 表示 $-CH_2-(CH_2)_z-$，其中 z 為 1-4，諸如 1、2 或 3。在另一具體實例中，z 為 1 或 2。

形成鍵合 B-C 之原子可視情況經（例如）不超過 3 個取代基取代。寬範圍之取代基為可能的且包括鹵基、低碳烷基、羥基、低碳烷氧基、苯基及苄基。

在另一具體實例中，B-C 表示 $-CH_2CH_2-$。

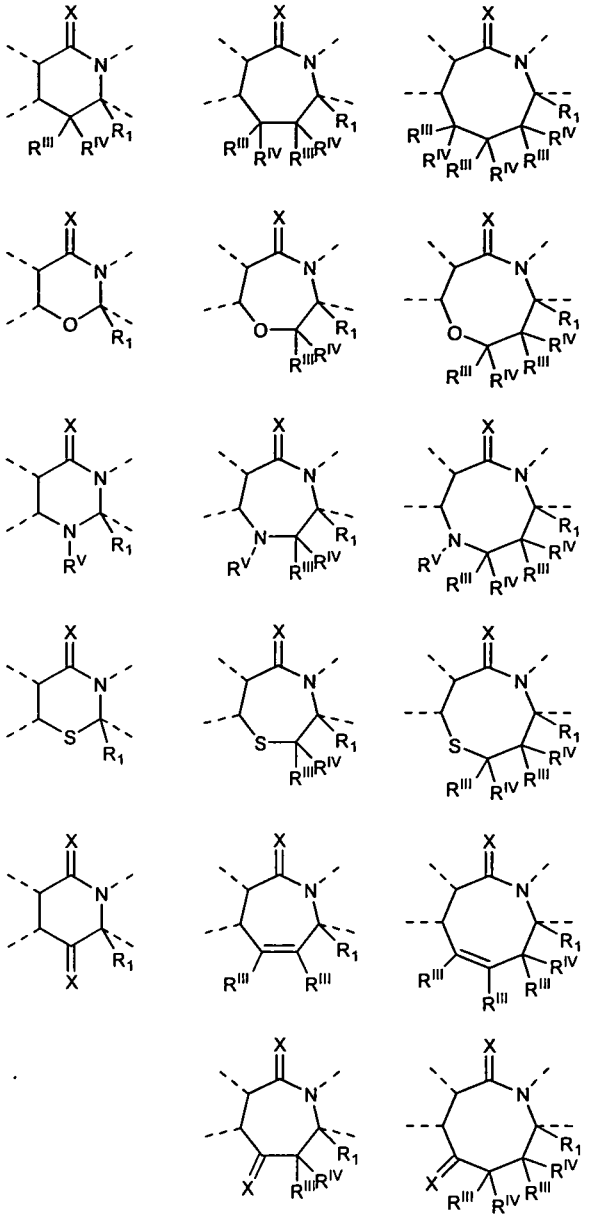
在一具體實例中，稠環 A 及含有二價鍵合 B-C 之環視情況經一或兩個獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在另一具體實例中，稠環 A 及含有二價鍵合 B-C 之環未經取代。

二價鍵聯基團 D 與其連接之原子一起可形成具有如以以下次結構表示之 -C(=X)-N<部分的 6、7、或 8 員非芳族雜環：



。

實例包括：



因此，可能的D基團包括-$CR^{III}R^{IV}$-、-O-、-NR^{V}-、-S-、-C(=X)-、-$CR^{III}R^{IV}CR^{III}R^{IV}$-、-O-$CR^{III}R^{IV}$-、-$NR^{V}$-$CR^{III}R^{IV}$-、-S-$CR^{III}R^{IV}$-、-$CR^{III}$=$CR^{III}$-、-C(=X)-$CR^{III}R^{IV}$-、-$CR^{III}R^{IV}$-$CR^{III}R^{IV}$-$CR^{III}R^{IV}$-、-O-$CR^{III}R^{IV}$-$CR^{III}R^{IV}$-、-$NR^{V}$-$CR^{III}R^{IV}$-$CR^{III}R^{IV}$-、-S-$CR^{III}R^{IV}$-$CR^{III}R^{IV}$-、-$CR^{III}$=$CR^{III}$-$CR^{III}R^{IV}$-及-C(=X)-$CR^{III}R^{IV}$-$CR^{III}R^{IV}$-；

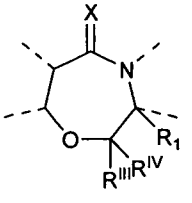
其中各 R^{III} 及 R^{IV} 獨立地選自氫、鹵素、羥基、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、-$(CH_2)_nC_{3-7}$環烷基、-$(CH_2)_nC_{4-7}$

環烯基、-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$芳基C_{1-12}烷基、-$(CH_2)_n$芳基C_{2-12}烯基、-$(CH_2)_n$芳基C_{2-12}炔基及-$(CH_2)_n$雜環基，或R^{III}及R^{IV}與其連接之原子一起表示3至7員環烷基或雜環；n為0-6，且該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基及雜環基視情況經取代；

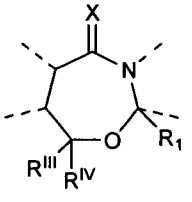
R^V選自O、$-CH_2R_3$、$-C(=Y)R_3$、$-C(=Y)OR_3$、$-C(=Y)N(R_4)R_3$、$-C(=Y)CH_2N(R_4)R_3$、$-C(=Y)CH_2SR_3$及$-S(O)_wR_5$，其中R_3選自氫、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、$-(CH_2)_mC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_mC_{4-7}$環烯基、$-(CH_2)_m$芳基、$-(CH_2)_m$芳基C_{1-12}烷基、$-(CH_2)_m$芳基C_{2-12}烯基、$-(CH_2)_m$芳基C_{2-12}炔基及$-(CH_2)_m$雜環基；且當R^V為$-CH_2R_3$或$-C(=Y)R_3$時，R_3亦可選自$-S-R_5$及$-O-R_5$；m為0-6；R_4為氫或C_{1-6}烷基；R_5為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{4-7}環烯基、苄基、芳基或雜環基；w為0、1或2，且烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基及雜環基視情況經取代；且

X及Y獨立地選自O、S及NR_6，其中R_6獨立地選自氫、低碳烷基、羥基及低碳烷氧基。

應理解，若D表示（例如）二價鍵聯基團$-O-CR^{III}R^{IV}-$，則涵蓋以下兩種次結構：



及



。

在一具體實例中，二價鍵聯基團 D 與其連接之原子一起形成 6 員非芳族雜環。

在另一具體實例中，D 表示 $-CR^{III}R^{IV}-$、$-O-$、$-NR^{V}-$、$-S-$ 或 $-C(=X)-$。

在另一具體實例中，D 表示 $-CR^{III}R^{IV}-$，其中：

（i）R^{III} 及 R^{IV} 中之至少一者表示氫且另一者可選自鹵素、羥基、視情況經取代之 C_{1-12} 烷基及視情況經取代之芳基；

（ii）R^{III} 及 R^{IV} 為相同的且表示 C_{1-3} 烷基；或

（iii）R^{III} 及 R^{IV} 與其連接之原子一起表示 3、4、5、6 或 7 員環烷基或雜環基環。

在另一具體實例中，D 表示 $-CR^{III}R^{IV}-$，其中：

（i）R^{III} 與 R^{IV} 皆為 H；

（ii）R^{III} 與 R^{IV} 皆為 CH_3；或

（iii）R^{III} 及 R^{IV} 與其連接之原子一起表示 3 員環烷基環或對稱 6 員雜環。

在另一具體實例中，式 I 及 Ia 化合物中之 X 為 O。

在本發明之另一具體實例中，稠環 A、含有二價鍵合 B-C 之環及含有二價鍵聯基團 D 之環全部為未經取代之基團。

R_1 可為視情況經取代之芳基、烷基或雜環基。在一具體實例中，R_1 為視情況經取代之芳基或雜環基，諸如苯基、噻吩基、吡咯基或吡啶基環。R_1 亦可為 $-C_{1-6}$ 烷基苯基。R_1 之環可視情況經鹵基、羥基、硝基、$-NR'R''$（其中 R'及 R"

獨立地選自氫、低碳烷基及-C(O)R，其中 R 為 C_{1-6} 烷基、苯基或雜環基）、C_{1-12} 烷基、苯基及-O-R_a 取代，其中 R_a 為-C_{1-12} 烷基、-C_{3-7} 環烷基、-C_{1-12} 烷基 C_{3-7} 環烷基、苯基或-C_{1-12} 烷基苯基；且 C_{1-12} 烷基、苯基或 R_a 基團可視情況經鹵基、-CN、-NR'R"、-CO_2R 或-CONR'R"取代，其中 R、R'及 R"獨立地選自氫或低碳烷基。在另一具體實例中，環為苯基且視情況在對位或 4 位經取代。

R_1 可為經 C_{1-10} 烷基鏈取代之-苯基，其中該烷基鏈經鹵基、-CN、-NR'R"、-CO_2R 或-CONR'R"取代，其中 R、R'及 R"獨立地選自氫或低碳烷基。在一具體實例中，烷基鏈處於苯環之 4 位，且取代基連接至烷基之自由端處的碳。

R_1 可為視情況經選自以下之取代基取代的苯基：鹵基、-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 烷基鹵基、-C_{1-6} 烷基 CN、-OC_{1-6} 烷基、-OC_{1-6} 烷基鹵基、-OC_{1-6} 烷基 CO_2NH_2、-OC_{1-6} 烷基 CN、-OC_{1-6} 烷基 C_{3-7} 環烷基、-OC_{1-6} 烷基 C_6H_5、-OC_{1-6} 烷基 OCH_3、-OC_6H_5、-OC_6H_4 鹵基、-CF_3、-OCF_3、-NR'R"（其中 R'及 R"獨立地選自氫、-C(O)C_{1-6} 烷基、-C(O)C_6H_5、-C(O)CH=$CHCO_2H$、-C(O)C_{1-6} 烷基 CO_2H、-C(O)C_{1-6} 烷基 CO_2CH_3、-C(O)C_{1-6} 烷基 C_6H_5、-C(O)C_{1-6} 烷基 $C_6H_4CH_3$、-C(O)C_{1-6} 烷基 $C_6H_4OCH_3$ 及-C(O)C_{1-6} 烷基 C_6H_4 鹵基）、-CO_2H、-CO_2C_{1-6} 烷基、-NO_2、-OH、-C_6H_5、-$C_6H_4C_{1-6}$ 烷基、-C_6H_4 鹵基及-OC(O)C_{1-6} 烷基。

在另一具體實例中，R_1 為視情況經取代之苯基，其中取代基各自獨立地選自鹵基、羥基或烷氧基；環烷基；或

視情況經取代之吡啶基或其 N-氧化物，其中取代基各自獨立地選自鹵基。

在另一具體實例中，R_1 為視情況經取代之苯基，其中取代基各自獨立地選自氯、羥基或甲氧基；低碳環烷基；或視情況經取代之吡啶基或其 N-氧化物，其中取代基各自獨立地選自氯。

在另一具體實例中，R_1 為苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-羥基苯基、5-氯-2-吡啶基、4-吡啶基或 4-吡啶基 N-氧化物。

在另一具體實例中，R_1 為未經取代之苯基或鹵基苯基。在另一具體實例中，R_1 為 4-氯苯基。

在另一具體實例中，R_2 不為氫。

在另一具體實例中，該等化合物由式 Ia 表示。

在另一具體實例中，當 R_2 為 $-CH_2-R_3$ 時，R_3 為 $-(CH_2)_m$ 芳基或 $-(CH_2)_m$ 雜環基，其中 m 為 0 至 3。R_3 可為苄基（m=1）。環原子可視情況經寬範圍之取代基取代。較佳取代基係選自鹵基、低碳烷基、羥基、低碳烷氧基及苯基。

在另一具體實例中，當 R_2 為 $-C(=Y)CH_2N(R_4)R_3$ 或 $-C(=Y)CH_2SR_3$ 時，R_3 為 $-(CH_2)_m$ 芳基或 $-(CH_2)_m$ 雜環基，其中 m 為 0 至 3。雜環基本身可經側氧基（oxo）、羥基或低碳烷基取代。

在另一具體實例中，當 R_2 為 $-CON(R_4)R_3$ 時，R_4 為氫且 R_3 為 $-(CH_2)_m$ 芳基或 $-(CH_2)_m$ 雜芳基。在另一具體實例中，m 為 0 至 2 且較佳為 0 或 1。芳基及雜芳基環原子可視情

況經寬範圍之取代基取代。在上述具體實例中，取代基可包括鹵基、低碳烷基、羥基、低碳烷氧基及苯基。

在另一具體實例中，當Y為O時R_2為-C(=Y)-R_3。在另一具體實例中，當m為0至3時R_3為-$(CH_2)_m$芳基或-$(CH_2)_m$雜芳基。在另一具體實例中，R_3為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環（m = 0），且更佳為視情況經取代之5或6員單環雜環或視情況經取代之9或10員雙環雜環或視情況經取代之芳基。

在上述具體實例中，可為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、H-吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、噁唑基、噁二唑基（包括1,2,3及1,2,4噁二唑基）、噻唑基、異噁唑基、呋呫基、異噻唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑基、咪唑啉基、三唑基（包括1,2,3及1,3,4三唑基）、四唑基、噻二唑基（包括1,2,3及1,3,4噻二唑基）、吡啶基、嘧啶基、嗒呯基、哌喃基、吡呯基、哌啶基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、硫代嗎啉基、哌呯基、1,3,5-三噻烷基、三呯基、1H噻吩并[2,3-c]吡唑基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、吲唑基、異喹啉基、喹啉基、喹喏啉基、尿苷基（uridinyl）、嘌呤基、吲辛喏啉基、呔呯基、喹唑啉基、喹喏啉基、苯并三呯基、吖奈啶基或喋啶基。

雜環可與諸如苯基、萘基、茚基、薁基、茀基及蒽基之碳環稠合。

芳基或雜環可視情況經寬範圍之取代基取代，且較佳經 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、鹵基、羥基、巯基、三氟甲基、胺基、硝基、氰基及單(C_{1-6} 烷基)胺基或二(C_{1-6} 烷基)胺基取代。取代基亦包括苯基、芐基及雜環基。

在一具體實例中，R_3 選自苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋呫基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、嗒咔基、嘧啶基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基及苯并異噁唑基（其可視情況經取代）。

在一具體實例中，R_2 為 $-CH_2R_3$、$-C(=O)R_3$、$-C(=O)N(R_4)R_5$ 或 $-SO_2R_6$；其中：

a. R_3 為視情況經取代之烷基，其中該等取代基獨立地選自 -COOH、$-SCH_2CONH$ 芳基、$-NHSO_2$ 芳基、雜芳基及芳基，各自視情況獨立地經鹵基或烷氧基取代；視情況經取代之苯基，其中該等取代基獨立地選自鹵基；視情況經取代之 5 或 6 員雜芳基，其中該等取代基獨立地選自鹵基、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳氧基及視情況經烷基或鹵烷基取代之雜芳基；或視情況經取代之烯基，其中該等取代基獨立地選自雜芳基；

b. R_4 為 H；

c. R_5 為環烷基、雜芳烷基、烷基或芳烷基；且

d. R_6 為雜芳基。

在另一具體實例中，R_2 為 $-CH_2R_3$、$-C(=O)R_3$、$-$

$C(=O)N(R_4)R_5$ 或 $-SO_2R_6$；其中：

a. R_3 為視情況經取代之甲基、乙基或丙基，其中該等取代基獨立地選自 -COOH、$-SCH_2CONH$-3,4-二甲氧基苯基、$-NHSO_2$-4-氟苯基、吡啶氧基、苯并異噁唑基、吡啶基、呋喃基、4-氟苯基或 4-甲氧基苯基；視情況經取代之苯基，其中該等取代基獨立地選自甲氧基、F 及 Cl；視情況經取代之噻唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-噻二唑基或吡唑基，其中該等取代基獨立地選自吡啶氧基、環丙基、Me、CF_3、苯基、噻吩基、吡啶基、F、Cl、Br、5-CF_3-3-甲基-1-吡唑基；或 2-呋喃基乙烯-1-基；

b. R_4 為 H；

c. R_5 為 2-苯乙-1-基、苄基、環己基、2-呋喃基甲基、甲基或 4-甲基苄基；且

d. R_6 為吡啶基。

在本發明之另一具體實例中，R_2 為 $-COR_3$，稠環 A 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基環（包括其 N-氧化物及吡錠鹽），且 D 為 $-CR^{III}R^{IV}-$。

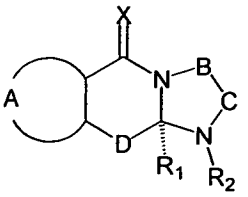
在另一具體實例中，當本發明係關於式 I 或式 Ia 化合物本身時，R_1 為視情況經取代之苯基，X 為 O，A 與其連接之原子一起形成視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基環（包括其 N-氧化物及吡錠鹽），B-C 為 $-CH_2CH_2-$，D 為 $-CH_2-$且 R_2 為 -C(O)視情況取代之芳基或 -C(O)視情況取代之雜環基。

應理解，式 I 及 Ia 化合物及其某些衍生物可能具有至少一個不對稱中心，且因此能夠以一種以上立體異構形式存在。本發明分別擴展至該等形式之每一者且擴展至其混合物，包括外消旋物。可藉由習知層析法或使用拆解劑分離異構物。或者，可使用對掌性中間物藉由不對稱合成製備個別異構物。

例如，應理解，本發明之化合物因帶有 R_1 取代基之 C 原子周圍的非等效取代形式而呈對掌性。因此，本發明之化合物可提供為對映異構物之混合物，例如對映異構性富集混合物或外消旋混合物。然而，本發明之化合物較佳為「對映異構純」。

如本文中關於對映異構物所用，術語「對映異構純」意謂對映異構物實質上不含其對映異構配對物（enantiomeric pair）。對映異構物純度通常依據對映異構物過量或 e.e%表示。對於一對對映異構物[(+)及(-)]，其中兩者之混合物以莫耳或重量分率 $F_{(+)}$及 $F_{(-)}$（其中 $F_{(+)} + F_{(-)} = 1$）給出，則對映異構物過量定義為$|F_{(+)} - F_{(-)}|$。因此，e.e%由 $100\times|F_{(+)} - F_{(-)}|$表示。如本文中所用術語「對映異構純」係指具有大於 70%之 e.e.%的對映異構物。對映異構純的對映異構物較佳具有大於 80%、更佳大於 90%且最佳大於 95%之 e.e.%。

藉由以下結構描述在 R_1 之連接點含有立體中心的式 I 化合物之較佳立體異構物。



熟習此項技術者應瞭解根據 Cahn-Ingold-Prelog 系統，絕對構型（R 或 S）命名依賴於連接於立體中心之各基團的優先次序。

若化合物具有至少一個碳-碳雙鍵，則其可以 Z 及 E 形式存在，且本發明包括化合物之所有異構形式。

式 I 及 Ia 化合物之鹽較佳為醫藥上可接受者，但應理解非醫藥上可接受之鹽亦屬於本發明之範疇，此由於該等鹽在醫藥上可接受之鹽之製備中適合用作中間物。

應理解，式 I 及 Ia 化合物及其鹽的醫藥上可接受之衍生物亦在本發明之範疇及精神內。該等衍生物包括該等化合物或其鹽的醫藥上可接受之酯、前藥、溶劑合物及水合物。醫藥上可接受之衍生物可包括任何溶劑合物、水合物或任何其他化合物或前藥，其向個體投藥後能夠提供（直接或間接）式 I 化合物或其抗病毒活性代謝物或殘餘物。

醫藥上可接受之鹽包括酸加成鹽、鹼加成鹽、醫藥上可接受之酯之鹽及四級胺及吡錠鹽。酸加成鹽由本發明化合物與醫藥上可接受之無機或有機酸形成，該無機或有機酸包括（但不限於）鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、乙酸、丙酸、抗壞血酸、檸檬酸、丙二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、水楊酸、胺磺酸或酒石酸。四級胺與吡錠之平衡離子包括氯離子、溴離

子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲烷磺酸根、檸檬酸根、乙酸根、丙二酸根、反丁烯二酸根、胺磺酸根及酒石酸根。鹼加成鹽包括（但不限於）諸如鈉、鉀、鈣、鋰、鎂、銨及烷基銨之鹽。又，鹼性含氮基團可經如低碳烷基鹵化物（諸如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物）、硫酸二烷酯（如硫酸二甲酯及硫酸二乙酯）等試劑四級銨化。可以已知方式製備該等鹽，例如藉由在適當溶劑存在下以適當酸或鹼處理化合物。

本發明之化合物可為呈結晶形式的游離化合物或溶劑合物（例如水合物），且希望兩種形式均在本發明之範疇內。溶劑化方法通常為此項技術中所已知。

術語「溶劑合物」為由溶質（在本發明中，為本發明之化合物）與溶劑形成的可變化學計算量之複合物。該等溶劑較佳不干擾溶質之生物活性。溶劑可為（例如）水、乙醇或乙酸。溶劑化方法通常為此項技術中所已知。

術語「前藥」以最廣泛意義使用且涵蓋活體內轉化為本發明化合物之衍生物。熟習此項技術者易於瞭解該等衍生物且其包括（例如）游離羥基經轉化為酯衍生物或環氮原子經轉化成 N-氧化物之化合物。酯衍生物之實例包括烷基酯、磷酸酯及由胺基酸（較佳纈胺酸）形成之酯。任何為本發明化合物之前藥的化合物均處在本發明之範疇及精神內。用於製備本發明之適當前藥之習知程序描述於諸如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard 編, Elsevier, 1985 之教科書中。

術語「醫藥上可接受之酯」包括本發明化合物之生物學上可接受之酯，諸如磺酸、膦酸及羧酸衍生物。

因此，在本發明之另一態樣中，提供式 I 或 Ia 化合物之前藥或醫藥上可接受之酯。

在本發明之另一態樣中，提供包含治療有效量之一或多種上述抗 RSV 式 I 及 Ia 化合物（包括其醫藥上可接受之衍生物）及視情況醫藥上可接受之載劑或稀釋劑之醫藥組合物。

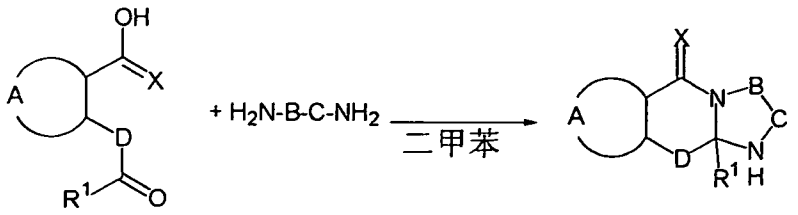
除非另有說明，否則在本發明之方法或用途環境中術語「治療（treatment 或 treating）」包括治療性及預防性治療。

在本發明之另一態樣中，提供式 I 或 Ia 化合物或其鹽用於治療（治療性或預防性）RSV 感染之用途。

在不希望受理論限制之情況下，咸信本發明之化合物藉由抑制 RSV 病毒之融合過程顯示有利的抗 RSV 活性。

在本發明之另一形式中，提供用於製備式 I 及 Ia 化合物之方法。可使用在以下方法中所概述之程序製備該等化合物。

流程 1 描述用於製造式 III 化合物之通用方法。式 III 化合物處在 R^2 為 H 之式 Ia 化合物範疇內且充當適用之合成中間物。可經由適當的式 II 起始物質製備式 III 化合物。



式II　　式III

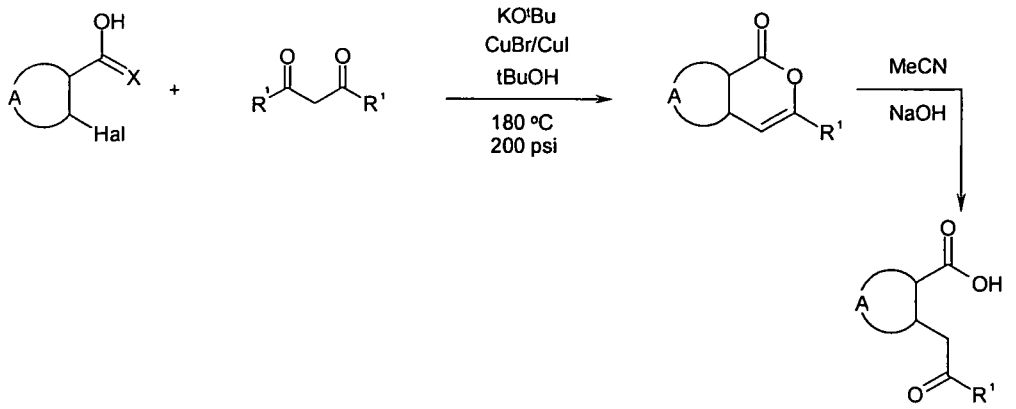
流程 1

一般而言，使 1 當量適當的式 II 酮酸與約 3 當量適當的通式 H_2N-B-C-NH_2 之二胺反應。於可裝備有迪恩-斯達克（Dean-Stark）裝置之燒瓶中、在諸如 1,2-二氯乙烷、甲苯或二甲苯之惰性溶劑中、在回流條件下將混合物加熱 3-24 h。可使用諸如酸甲苯磺酸鹽（acid tosylate）之催化劑。此段時間後，使反應冷卻且過濾產物且自適當溶劑再結晶。若無沈澱物形成，則蒸發溶劑且將殘餘物再結晶，或使用急驟層析法或製備型 HPLC 純化。

式 II 之 2-(2'-側氧基-2'-芳基)苯甲酸之製備方法已由 Guion T. S.等人, 1996, Synthetic Communications, 26:1753-1762；Epsztajn, J.等人, Synth. Communications, 1992, 22:1239-1247；Bruggink A.等人, Tetrahedron, 1975, 31:2607-2619；及 Ames, D. E.等人, 1976, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1073-1078 描述。

在本發明之另一態樣中，已開發用於製備某些式 II 化合物之新方法且於本文中描述。流程 2 說明適用於製備式 II（其中 X=O 且 D 為-CH_2-）之酮酸的工序之實例。通常，將適當的芳族 o-鹵基羧酸懸浮於具有約 1.5 當量之適當 β-二酮的第三丁醇或另一適當溶劑中。向該混合物添加約 0.25

當量之銅、溴化銅（I）或碘化銅（I）或兩者。接著以約1.6當量之第三丁醇鉀或乙醇鈉處理懸浮液，密封於抗壓容器中且伴隨攪拌在約180℃下於微波反應器中加熱約1小時。或者，可使用具有足夠高沸點之溶劑（諸如N,N-二甲基乙醯胺），且於開放式容器中在回流下加熱混合物直至基質已實質上經轉化。以水稀釋所得混合物，以水性NH_4Cl中和且以適當有機溶劑萃取。乾燥且富集有機萃取液且藉由急驟層析法純化殘餘物。接著使用乙腈作為共溶劑藉由以稀氫氧化物水溶液處理使內酯中間物水解。

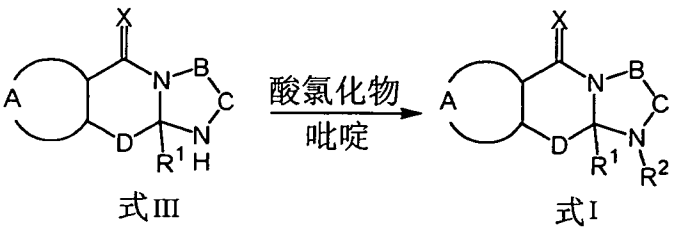


流程 2

可藉由對α-亞甲基酮進行取代製備其他的式II化合物。將適當的式II（其中X = O且D為-$[CH_2]_n$-）酮酸及催化量之18-冠-6懸浮於THF中且冷卻至-78℃。添加所選烷基鹵化物或二鹵化物（約3當量）且隨後添加第三丁醇鉀。攪拌混合物且使其升溫至室溫。當反應完成時，再次冷卻混合物且以飽和氯化銨溶液中止並以少量水稀釋。分離有機層且以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。可藉由再

結晶或急驟層析法純化殘餘物。該方法為 J. Org. Chem. 1991, 56:7188-7190 中所述方法之改進形式。

可如流程 3 中所說明藉由將式 III 化合物醯化來獲得其他式 I 化合物。



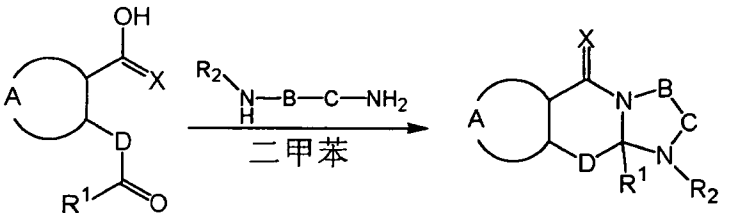
式III　　式I

流程 3

在一方法中，在 0℃下將 2 當量之二異丙基乙胺或三乙胺添加至於 THF 中之 1 當量式 III 化合物。將酸氯化物或其他醯化劑添加至混合物且藉由 HPLC 監控反應。當反應完成時，以水中止反應且將產物萃取入適當有機溶劑中並根據標準方法處理。亦可藉由使 1 當量之式 III 化合物與 1 當量之適當酸氯化物在二甲苯中在 120℃下反應 1-24 h 進行類似醯化。接著使反應冷卻且分離產物。或者，可以約 2.2 當量之適當酸氯化物或酸酐在吡啶中在約 -5℃下處理式 III 化合物。使混合物升溫至室溫且在攪拌 2-24 h 後，藉由標準方法分離產物。亦可藉由以適當羧酸（3 當量）、TFFH（3.3 當量）及 DIEA（3.3 當量）在 DMF 中處理適當式 III 化合物且加熱至 45℃歷時約 14 天實現醯化。此時間後，藉由標準方法分離產物。

最佳使用適當 N 取代二胺獲得 N 烷基化及 N 磺醯化

式 I 化合物。可藉由例如 Kruse L. I.,等人, J. Med. Chem. 1990, 33, 781-789 所述之已知方法製備該等化合物。將於氯苯、甲苯或二甲苯中之適當酮酸（2 當量）及 N 取代二胺（1 當量）置於裝備有攪拌器及迪恩-斯達克分水器之燒瓶中且在回流下加熱直至注意到不再分離出水（1-8 h）（流程 4）。接著移除溶劑且可使用標準方法純化殘餘物。



式II　　式I

流程 4

為製備 R^2 為脲或硫脲之式 I 化合物，使 1 當量之適當式 III 化合物與 1 當量之適當異氰酸酯或異硫氰酸酯在諸如 THF 或二甲苯之惰性溶劑中在 20-120℃ 溫度範圍內反應 1-24 h。接著使反應冷卻且過濾產物、洗滌且自適當溶劑再結晶或使用層析法純化。

可藉由添加、移除或改質所存在之取代基來製備其他式 I 化合物。此可藉由使用工業中熟知之官能基相互轉化之標準技術實現，諸如彼等描述於 Larock R. C., New York, VCH Publishers, Inc. 1989 之 "Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations" 中之技術。

官能基相互轉化之實例為：藉由在有或無催化性金屬

氰化物（例如 NaCN）存在之情況下加熱在 CH_3OH 中利用 $HNR'R''$ 使 $-CO_2CH_3$ 轉化為 $-C(O)NR'R''$；例如在吡啶中利用 $ClC(O)R$ 使 -OH 轉化為 $-OC(O)R$；利用異硫氰酸烷酯或硫氰酸使 -NHR 轉化為 $-NC(S)NR'R''$；利用氯甲酸烷酯使 -NHR 轉化為 $-NRC(O)OR'$；藉由用例如 HN=C=O 或 RN=C=O 之異氰酸酯處理使 -NHR 轉化為 $-NRC(O)NR'R''$；藉由於吡啶中用 $ClC(O)R'$ 處理使 -NHR 轉化為 $-NRC(O)R'$；藉由在醇中加熱利用 $H_3NR^+OAc^-$ 使 $-C(NR'R'')SR$ 轉化為 $-C(=NR)NR'R''$；在例如丙酮之惰性溶劑中利用 R-I 使 -C(S)NR'R" 轉化為 -C(NR'R")SR；利用 HNR'R" 使 $-C(S)NH_2$ 轉化為 -C(S)NR'R"（其中 R'或 R"不為氫）；藉由在無水醇中加熱利用 NH_2CN 使 -C(=NR'R")-SR 轉化為 -C(=NCN)-NR'R"，或者藉由於 EtOH 中用 BrCN 及 NaOEt 處理使 -C(=NH)-NR'R" 轉化為 -C(=NCN)-NR'R"；藉由用 $(RS)_2C=NCN$ 處理使 -NHR' 轉化為 -NR-C(=NCN)SR；藉由在吡啶中加熱利用 $ClSO_2R$ 處理使 -NHR' 轉化為 $-NR"SO_2R$；藉由用拉爾森（Lawesson）試劑 [2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物，2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-disulfide] 處理使 -NR'C(O)R 轉化為 -NR'C(S)R；利用三氟甲磺酸酐及鹼使 -NHR 轉化為 $-NRSO_2CF_3$，利用 Na(Hg) 及 HCl/EtOH 使 $-CH(NH_2)C(O)OR'$ 轉化為 $CH(NH_2)CHO$；藉由用 $SOCl_2$、接著用 CH_2N_2、接著用 H_2O/Ag_2O 處理使 -C(O)OH 轉化為 $-CH_2C(O)OH$；藉由用 PhMgX/HX、接著用乙酸酐、接著用 CrO_3 處理使 $-CH_2C(O)OCH_3$ 轉化為 -

C(O)OH；利用 R"CO_3H 使 RC(O)R'轉化為 R-OC(O)R'；利用 Na/R'OH 使 C(O)OR'轉化為-CCH_2OH；藉由楚加耶夫（Chugaev）反應使-CH_2CH_2OH 轉化為-$CHCH_2$；藉由庫爾提斯（Curtius）反應使-C(O)OH 轉化為-NH_2；利用 TsCl/鹼、接著利用 H_2O 使-C(O)NHOH 轉化為-NH_2；藉由使用戴斯-馬丁過碘烷（Dess-Martin Periodinane）試劑或 CrO_3/水性 H_2SO_4/丙酮使 CHCHOHCHR 轉化為-CHC(O)CHR；利用 CrO_2Cl_2 使-$C_6H_5CH_3$ 轉化為-C_6H_5CHO；利用 $SnCl_2$/HCl 使-CN 轉化為-CHO；利用 PCl_5 使-C(O)NHR 轉化為-CN；利用 N_2H_4/KOH 使-C(O)R 轉化為-CH_2R。

在反應期間，許多部分可能需要保護。適當保護基為業界所熟知且已描述於許多參考文獻中，諸如 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.及 Wuts, P.G.M., Wiley-Interscience, New York, 1999 或 Protecting Groups, Kocienski, P.J., Thieme, Stuttgart, 1994。

除非另外指明，否則本文中可使用之包括於流程 1 至 4 及實驗部分中的縮寫如下：

DCM: 二氯甲烷

DIEA: 二異丙基乙胺

DMF: 二甲基甲醯胺

Et: 乙基

EtOAc: 乙酸乙酯

Me: 甲基

MeOH: 甲醇

MS: 質譜法

NMR: 核磁共振

Ph: 苯基

HPLC: 高效液相層析法

TEA: 三乙胺

TFA: 三氟乙酸

TFFH: 六氟磷酸氟-N,N,N'',N''-四甲基甲脒

THF: 四氫呋喃

TsCl: 甲苯磺醯氯

TsOH: 甲苯磺酸

本發明亦係關於用於預防及/或治療 RSV 之治療組合物，其含有至少一種式 I 或 Ia 化合物，包括醫藥上可接受之鹽或前藥。

預期本發明之組合物可進一步含有或與一或多種關於 RSV 具有抗病毒活性之其他化合物（諸如 Virazole®）或其他藥劑（諸如 RespiGam™ 或 Synagis®）一起投予。

預期本發明之組合物可進一步含有或組合其他藥物投予以治療疾病之多種症狀，該等其他藥物例如為消炎藥，諸如雙氯芬酸（diclofenac）、二氟尼柳（diflunisal）、依託度酸（etodolac）、非諾洛芬（fenoprofen）、氟比洛芬（flurbiprofen）、布洛芬（ibuprofen）、吲哚美辛（indomethacin）、酮基布洛芬（ketoprofen）、酮咯酸（ketorolac）、甲芬那酸（mefenamic acid）、美儂西康（meloxicam）、萘丁美酮（nabumetone）、萘普生

（naproxen）、噁丙嗪（oxaprozin）、吡羅昔康（piroxicam）、水楊酸鹽（salsalate）、舒林酸（sulindac）、托美丁（tolmetin）。

預期本發明之組合物可進一步含有或與其他藥物一起投予以治療疾病之多種症狀，該等其他藥物例如為類固醇，諸如短效β促效劑：沙丁胺醇（albuterol）、左旋沙丁胺醇（levalbuterol）、比托特羅（bitolterol）、吡布特羅（pirbuterol）、特布他林（terbutaline）、溴化異丙托銨（ipratropium bromide）、強的松（prednisone）、強的松龍（prednisolone）及甲基強的松龍（methylprednisolone）；長效β促效劑，諸如沙美特羅（salmeterol）或福莫特羅（formoterol）；白三烯素（leukotriene）調節劑，諸如單魯克斯特（monoleukast）、紮魯司特（zafirlukast）及齊留通（zileuton）；茶鹼（theophylline）；奈多羅米（nedocromil）及咽達永樂（cromolyn）。

術語「組合物」意欲包括活性成份與習知載劑及賦形劑以及作為載劑之囊封材料之調配物以得到活性成份（在存在或不存在其他載劑之情況下）由囊封載劑包圍之膠囊。

如熟習此項技術者所易於瞭解，投藥途徑及醫藥上可接受之載劑的性質將依賴於病狀之性質及待治療的動物。咸信，特定載劑或輸送系統及投藥途徑之選擇可易於由熟習此項技術者決定。在任何含有該等化合物之調配物之製備中，需謹慎操作以確保在此過程中化合物之活性不被破

壞且化合物能夠在未受破壞情況下達到其作用部位。在一些情況下，可能需要藉由此項技術中所已知之方法保護化合物，諸如微囊封法。同樣，所選投藥途徑應使化合物能達到其作用部位。

醫藥組合物或調配物包括彼等適於經口、經直腸、經鼻、局部（包括頰內及舌下）、經陰道或非經腸（包括肌肉內、皮膚下及靜脈內）投藥或以適於藉由吸入或吹入投藥之形式者。預期該等組合物可以適於經口或經鼻投藥或藉由吸入或吹入投藥之形式提供。

因此本發明之化合物可與習知佐劑、載劑或稀釋劑一起置於醫藥組合物及其單位劑量形式中，且在該形式中可採用固態，諸如錠劑或填充膠囊；或液態，諸如溶液、懸浮液、乳液、酏劑或以其填充之膠囊（以上均用於經口使用），以栓劑形式用於經直腸投藥；或以無菌可注射溶液形式用於非經腸（包括皮下）使用。

該等醫藥組合物及其單位劑型可在存在或不存在另一活性化合物或原理之情況下包含習知比例之習知成份，且該等單位劑型可含有與待採用之預定日劑量範圍相當的任何適當有效量之活性成份。因此每錠劑含有 10 毫克活性成份或更廣泛地 0.1 至 100 毫克活性成份之調配物為適當的代表性單位劑型。

可以多種經口及非經腸劑型投予本發明之化合物。熟習此項技術者應理解以下劑型可包含本發明之化合物或本發明化合物之醫藥上可接受之鹽作為活性組份。

對於自本發明之化合物製備醫藥組合物，醫藥上可接受之載劑可呈固態或液態。固體形式製劑可包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊劑、扁囊劑、栓劑及可分配顆粒。固體載體可為一或多種亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封材料的物質。

例如在散劑中，載劑為細粉狀固體，其與細粉狀活性組份形成混合物。

例如在錠劑中，將活性組份與具有必要黏合力之載劑以適當比例混合且壓實成所需形狀及尺寸。

散劑及錠劑較佳含有 5 或 10 至約 70 個百分數之活性化合物。適當載劑可為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其類似物。術語「製劑」意欲包括活性化合物與作為載劑之囊封材料的調配物，從而提供在存在或不存在其他載劑之情況下活性組分由與其關聯之載劑包圍的膠囊。類似地，包括扁囊劑及口含劑。錠劑、散劑、膠囊、丸劑、扁囊劑及口含劑可用作適於經口投予之固體形式。

對於製備栓劑，首先將諸如脂肪酸甘油酯或可可脂之摻混物的低熔點蠟熔融，且如藉由攪拌使活性組份均勻分散於其中。接著將熔融均勻混合物傾入便利尺寸化之模中，讓其冷卻且藉此凝固。

可以除活性成份外還含有如此項技術中已知為適當之

載劑的子宮托、棉塞、乳膏劑、凝膠、膏狀物、泡沫體或噴霧劑形式提供適於經陰道投藥之調配物。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如水或水-丙二醇溶液。例如，非經腸注射液體製劑可經調配成於水性聚乙二醇溶液中之溶液。

無菌液體形式組合物包括無菌溶液、懸浮液、乳液、糖漿及酏劑。活性成份可溶解或懸浮於醫藥上可接受之載劑中，所述載劑諸如無菌水、無菌有機溶劑或兩者之混合物。

因此，本發明之組合物可經調配以用於非經腸投藥（例如藉由注射（例如快速注射或連續輸液）），且經添加防腐劑，可以單位劑型存在於安瓿、預先填充注射器、小體積輸液容器或多劑量容器中。該等組合物可呈如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成份可呈藉由無菌固體之無菌分離或自溶液冷凍乾燥所獲得的粉末形式，以用於在使用前組合例如無菌、無熱原質水之適當媒劑。

適於可注射用途之醫藥形式包括無菌可注射溶液或分散液，及用於臨時製備無菌可注射溶液之無菌粉末。其在製造及儲存條件下可為穩定的，且可抗氧化作用及諸如細菌或真菌之微生物之污染作用而保存。

熟習此項技術者使用常規方法可易於確定本發明化合物之適當調配物。較佳 pH 值範圍及例如抗氧化劑之適當

賦形劑的鑑別為此項技術中之常規程序。緩衝系統通常用以提供所需範圍之 pH 值且包括羧酸緩衝劑，例如乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽及丁二酸鹽。多種抗氧化劑可用於該等調配物，包括酚類化合物，諸如 BHT 或維生素 E；還原劑；諸如甲硫胺酸或亞硫酸鹽；及金屬螯合劑；諸如 EDTA。

用於可注射溶液或分散液之溶劑或分散介質可含有用於該等化合物之習知溶劑或載劑系統中之任一者，且可含有（例如）水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇及其類似物）、其適當混合物，及植物油。可（例如）藉由使用塗層（諸如卵磷脂）、在分散液情況下藉由維持所需粒徑及藉由使用界面活性劑來保持適當流動性。必要時可藉由包括例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物之各種抗細菌劑及抗真菌劑實現對微生物作用之預防。在許多情況下，較佳包括例如糖或氯化鈉之調節滲透壓的試劑。注射用調配物較佳將與血液等滲。可藉由在組合物中使用延遲吸收之試劑（例如單硬脂酸鋁及明膠）來實現可注射組合物之延長吸收。可藉由任何合適途徑輸送適於注射用途之醫藥形式，所述途徑包括靜脈內、肌肉內、腦內、鞘內、硬膜外注射或灌注。

藉由將所需量之活性化合物與各種諸如以上所列舉者之其他成份一起併入適當溶劑中，（視需要）接著過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。通常藉由將各種經滅菌之活性成份併入含有鹼性分散介質及來自以上所列舉者之所需其他成份的無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注

射溶液之無菌粉末情況下，較佳製備方法為真空乾燥或冷凍乾燥活性成份外加任何其他所需成份之先前無菌過濾溶液。

當對活性成份進行適當保護時，活性成份可與（例如）惰性稀釋劑或可同化、可食用載劑一起經口投予，或可將其封裝於硬或軟殼明膠膠囊中，或可將其壓縮成錠劑或其可與膳食食物直接合併。對於經口治療投藥，活性化合物可與賦形劑合併且以可吸收錠劑、頰內錠劑、片劑、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及其類似物之形式使用。該等組合物及製劑較佳含有至少 1 重量%之活性化合物。組合物及製劑之百分數當然可改變且可便利地在單位重量約 5%至約 80%之間。治療適用組合物中活性化合物之量可為足夠的以便獲得適當劑量。

錠劑、片劑、丸劑、膠囊及其類似物亦可含有如下文所列之組份：黏合劑，諸如樹膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，諸如磷酸氫鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、褐藻酸及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；且可添加諸如蔗糖、乳糖或糖精之甜味劑或諸如胡椒薄荷、冬青油或櫻桃香精之調味劑。當該單位劑型為膠囊時，除上述類型之物質外還可含有液體載劑。

各種其他材料可以塗層形式存在或以其他方式改變劑量單位之實體形態。舉例而言，錠劑、丸劑或膠囊可以蟲膠、糖或兩者塗佈。糖漿或酏劑可含有活性化合物、甜味劑蔗糖、防腐劑對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、

染料及調味劑（諸如櫻桃或柳橙香精）。用於製備任何單位劑型之任何材料可為醫藥純且所採用之量實質上無毒性。另外，活性化合物可併入持續釋放性製劑及調配物中，包括彼等允許將活性肽特定輸送至腸管之特定區域者。

可藉由將活性組份溶解於水中且視需要添加適當著色劑、調味劑、穩定劑及增稠劑製備適於經口使用之水溶液。

可藉由利用諸如天然或合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或其他熟知懸浮劑之黏性材料將細粉狀活性組份分散於水中來製備適於經口使用之水性懸浮液。

醫藥上可接受之載劑及/或稀釋劑包括任何及所有溶劑、分散介質、塗料、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及其類似物。該等介質及試劑對於醫藥活性物質之用途為此項技術中所熟知。除非與活性成份不相容，否則涵蓋任何習知介質或試劑在治療組合物中之用途。補充性活性成份亦可併入該等組合物中。

亦包括在使用前不久意欲轉化為用於經口投予之液體形式製劑的固體形式製劑。該等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。除活性組份外，該等製劑還可含有著色劑、調味劑、穩定劑、緩衝劑、人工及天然甜味劑、分散劑、稠化劑、增溶劑及其類似物。

對於用於表皮之局部投藥，本發明之化合物可經調配為軟膏劑、乳膏劑或洗劑，或經皮貼片。經添加適當增稠劑及/或膠凝劑，可以（例如）水性或油性基質調配軟膏及乳膏。洗劑可以水性或油性基質調配，且一般而言亦含有

一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。

適於在口中局部投藥之調配物包括於經調味基質（通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃著膠）中包含活性劑之口含劑；於諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠之惰性基質中包含活性成份的片劑；及於適當液態載劑中包含活性成份之漱口劑。

藉由習用方式，例如經滴管、吸移管或噴霧將溶液或懸浮液直接應用至鼻腔。該等調配物可以單劑型或多劑型提供。在滴管或吸移管之後者情形中，此可藉由向患者投予適當、預定量之溶液或懸浮液而實現。在噴霧之情況下，此可（例如）藉助於計量霧化噴霧泵實現。為改善經鼻輸送及停留，可以環糊精囊封本發明之化合物或將本發明之化合物與預期增強輸送及鼻黏膜停留之其他試劑一起調配。

亦可藉助於氣溶膠調配物實現向呼吸道之投藥，在氣溶膠調配物中活性成份提供於具有諸如氯氟碳化物（CFC）（例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷）、二氧化碳或其他適當氣體之適當推進劑的受壓包裝中。氣溶膠亦可便利地含有界面活性劑，諸如卵磷脂。可藉由提供計量閥控制藥物之劑量。

或者，該等活性成分可以乾粉形式提供，例如該化合物於諸如乳糖、澱粉、澱粉衍生物（諸如羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮（PVP））之適當粉末基質中之粉末混

合物。便利地，粉末載劑將在鼻腔中形成凝膠。粉末組合物可以單位劑型存在於（例如）由明膠製成之膠囊或藥筒或發泡包裝（可藉助於吸入器自其投予粉末）中。

在預定投予呼吸道之調配物（包括鼻內調配物）中，化合物通常將具有（例如）約 5 至 10 微米或更小之小粒徑。可藉由此項技術中已知之方法、例如藉由微粉化獲得所述粒徑。

若需要，則可採用適合於產生持續釋放之活性成份的調配物。

醫藥製劑較佳呈單位劑量形式。在該形式中，製劑經再分成含有適當量之活性組分的單位劑量。單位劑型可為封裝製劑，該封裝含有分散量之製劑，諸如小瓶或安瓿中之封裝錠劑、膠囊及散劑。又，單位劑型可為膠囊、錠劑、扁囊劑或口含劑本身，或其可為封裝形式之適當數目之任意該等劑型。

為達到投藥簡便性及劑量均一性，尤其有利的是以單位劑型調配非經腸組合物。如本文中所用單位劑型係指適用作用於待治療個體之單位劑量的物理分散單位；各單位含有經計算以產生所需治療作用之預定量活性物質以及所需醫藥載劑。本發明之單位劑型之規格由以下各項指示且直接依賴於以下各項：（a）活性物質之獨特特徵及待取得之特定治療作用；及（b）在混合該活性物質以用於治療身體健康受損之患病的存活個體之疾病之技術中所固有的限制。

不存在載劑情況下，本發明亦包括式 I、Ia、II 化合物，其中該等化合物呈單位劑量形式。

依賴於化合物之活性及待治療疾病，所投予之式 I 化合物的量可在每日約 10 mg 至 2000 毫克範圍內。

用於鼻內投予之液體或粉末、用於經口投予之錠劑或膠囊及用於靜脈內投予之液體為較佳的組合物。

除彼等特定描述者外，熟習此項技術者應理解本文中所描述之本發明易於變更及改進。應瞭解本發明包括所有屬於本發明精神及範疇內的變更及改進。本發明亦分別或共同包括本說明書中所提及或指示之所有步驟、特徵、組合物及化合物，及該等步驟或特徵中任何兩者或兩者以上之任何及所有組合。

本說明書中對任何先前公開案（或獲自其之資訊）或任何已知內容之引用並非且將不應視為承認或許可或以任何形式暗示：彼先前公開案（或獲自其之資訊）或已知內容形成本說明書相關之領域中的共同常識之一部分。

在本說明書及所附之申請專利範圍中，除非上下文需要，否則措詞「包含」應理解為暗含包含所述整數或步驟或整數群或步驟群，但不排除任何其他整數或步驟或整數群或步驟群。

實驗

合成程序

在 Bruker Avance DRX 400、AC 200 或 AM 300 光譜儀上記錄 ^{1}H NMR 譜。於 $CDCl_3$、d_6-丙酮、CD_3OD 或 d_6-DMSO

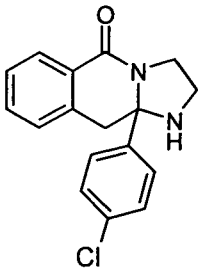
中使用殘留溶劑峰作為參考，記錄光譜。使用以下約定指定多重性，以每百萬份（ppm）計，在 δ 量表上報導化學位移：s（單峰）、d（雙峰）、t（三重峰）、q（四重峰）、m（多重峰）及前綴 b（寬峰）。在 Finnigan LCQ Advantage 光譜儀上記錄質譜（ESI）。在 40-63 μm 矽膠 60（Merck 第 9385 號）上進行急驟層析。使用具有 Gilson 215 液體處理器及 HP1100 PDA 偵測器之 Gilson 322 泵執行製備型 HPLC。除非另有說明，否則 HPLC 系統採用 Phenomenex C8（2）管柱，使用含有 0.1% TFA 之水及乙腈或含有 0.06% TFA 之乙腈。

方法 A

使 1 當量適當的式 II 酮酸或其酯類似物與約 3 當量適當的通式 H_2N-B-C-NH_2 之二胺反應。於可裝備有迪恩-斯達克裝置之燒瓶中，在諸如 1,2-二氯乙烷、甲苯或二甲苯的惰性溶劑中，於回流條件下，將混合物加熱 1-24 h 或直至收集器中不再收集到水。可使用諸如酸甲苯磺酸鹽之催化劑。此段時間後，使反應冷卻且過濾產物且自適當溶劑再結晶。若無沈澱物形成，則在真空中蒸發溶劑且將殘餘物再結晶或使用急驟層析法或製備型 HPLC 純化。

該用於形成式 III 化合物之方法為 US 4,058,529、Sulkowski, T.S.,等人, 1967, J. Org. Chem., 32:218-2184 及 Houlihan, W.J.,等人, 1975, J. Med. Chem., 18:182-185 中所述程序之改進形式。

10a-(4-氯苯基)-2,3,10,10a-四氫-1H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-5-酮



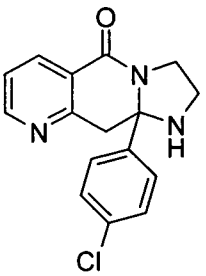
、

藉由方法 A 使用乙二胺及 2-(苯甲醯基甲基)苯甲酸製備上文之異喹啉酮衍生物。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-丙酮) δ 2.58-2.70 (m, 1H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.46 (d, 1H, J 15.4 Hz), 3.53 (d, 1H, J 15.3 Hz), 3.68-3.79 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.24 (d, 2H, J 8.8 Hz), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.32 (d, 2H, J 8.8 Hz), 7.93-7.97 (m, 1H)。

ESI-MS m/z 計算值[M+H]$^+$: 299.0；實驗值：298.9。

9a-(4-氯苯基)-2,3,9,9a-四氫-1H-1,3a,8-三氮雜環戊[b]萘-4-酮



、

藉由方法 A 使用乙二胺及 2-[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]-菸鹼酸製備上文之多氮雜-四氫萘酮（polyaza-tetrahydronaphthalenone）衍生物。

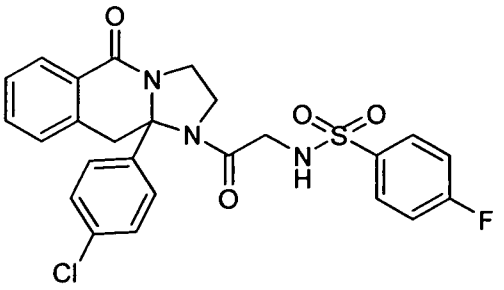
^{1}H NMR (300 MHz, d6-丙酮) δ 3.33-3.79 (m, 6H), 7.26-7.36 (m, 5H), 8.21 (dd, 1H), 8.48 (dd, 1H)。

ESI-MS m/z 計算值 $[M+H]^+$: 300.0；實驗值：299.9。

方法 B

在 0℃下，將 2 當量之二異丙基乙胺或三乙胺添加至於 THF 或其他適當惰性溶劑中之 1 當量式 III 化合物。將異氰酸酯、異硫氰酸酯、酸氯化物或其他醯化劑添加至混合物且藉由 HPLC 監控反應。當完成時，以水中止反應且將產物萃取入 EtOAc 中。隨後以 1:1 飽和 NH_4Cl 水溶液/水、1:1 飽和 Na_2CO_3 水溶液/水及飽和 Na_2CO_3 水溶液之溶液洗滌 EtOAc。將 EtOAc 乾燥（Na_2SO_4 或 $MgSO_4$），在真空中蒸發溶劑且使殘餘物結晶或藉由急驟層析法或製備型 HPLC 純化。

N-{2-[10a-(4-氯苯基)-5-側氧基-2,3,10,10a-四氫-5H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-1-基]-2-側氧基乙基}-4-氟苯磺醯胺



藉由方法 B 使用於二氯甲烷中之 4-(氟苯磺醯基胺基)乙醯氯及三乙胺製備上述醯胺且藉由急驟層析法純化。

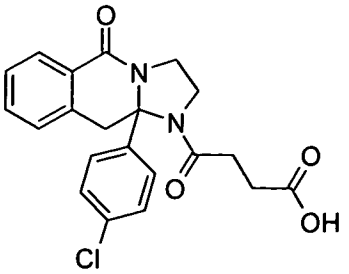
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.39 (d, 1H, J 15 Hz), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.66-3.89 (m, 4H), 4.44 (d, 1H, J 16 Hz), 4.44-4.53 (m, 1H), 5.48-5.51 (m, 1H), 7.13-7.33 (m, 8H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H, J 7.5 Hz, 1.3 Hz)。

ESI-MS m/z 計算值$[M+H]^+$: 514.0；實驗值：514.0。

方法 C

在高溫下，在諸如三乙胺之非親核性鹼存在下，使 1 當量之適當式 III 化合物與 1 當量之適當酸氯化物或替代醯化劑在諸如甲苯之適當惰性溶劑中反應，直至反應實質上完成。諸如 N,N-二甲基-4-胺基吡啶之醯基轉移試劑亦可添加至反應混合物。接著使混合物冷卻且過濾產物並自適當溶劑再結晶。若無沈澱物形成，則使用急驟層析法或製備型 HPLC 對反應純化。

4-[10a-(4-氯苯基)-5-側氧基-2,3,10,10a-四氫-5H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-1-基]-4-側氧基丁酸



藉由方法 C 使用丁二酸酐及三乙胺與 N,N-二甲基-4-胺基吡啶在甲苯中回流 3 天製備上述醯胺且藉由急驟層析法純化。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.57-2.60 (m, 2H), 2.64-2.67 (m, 2H), 3.55 (d, 1H, J 16 Hz), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.43-4.52 (m, 1H), 4.60 (d, 1H, J 16 Hz), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.28-7.40 (m, 4H), 7.96 (dd, 1H, J 7.6 Hz, 1.2 Hz)。

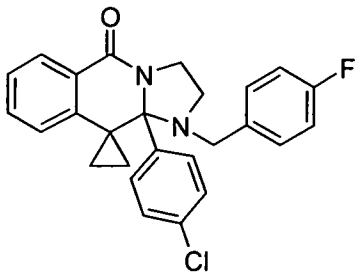
ESI-MS m/z 計算值 $[M+H]^+$: 399.0；實驗值：399.0。

方法 D

可根據熟習此項技術者熟知之方法製備 N 取代二胺。其中一種程序概述於 Kruse L.I.,等人, 1990, J. Med. Chem., 33:781-789 中。

將於甲苯、二甲苯或其他適當惰性溶劑中之適當式 II 化合物（2 當量）及式 H_2N-B-C-NHR^3 之 N 取代二胺（1 當量）置於裝備有攪拌器及迪恩-斯達克裝置之燒瓶中。將混合物加熱至回流直至不再分離出水（通常 1-24 h）。接著蒸餾出溶劑餾且冷卻殘餘物。使用急驟層析法或製備型 HPLC 純化殘餘物。

10a'-(4'-氯苯基)-1'-(4'-氟苄基)-2',3',10',10a'-四氫-1'H-螺[環丙烷-(1,10'-咪唑并[1,2-b]異喹啉[5]酮)]



藉由方法 D 使用 N-(4-氟苄基)乙二胺於二甲苯中回流 21 h 製備上述醯胺且藉由急驟層析法純化。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.42-0.49 (m, 1H), 1.56-1.64 (m 1H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.36 (d, 1H, J 14 Hz), 2.55-2.65 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.71 (d, 1H, J 14 Hz), 3.83-3.93 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.13-7.21 (m, 5H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H, J 7.6 Hz, 1.3 Hz)。

ESI-MS m/z 計算值 $[M+H]^+$: 433.0；實驗值：433.1。

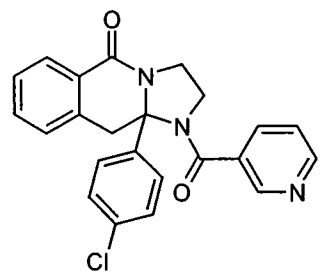
方法 E

使 1 當量之適當式 III 化合物與 1 當量之適當異氰酸酯或異硫氰酸酯在 THF 或二甲苯中在 20-120℃ 範圍內之溫度下反應 1-48 h。接著使反應冷卻且過濾產物、洗滌且自適當溶劑再結晶。若無沈澱物形成，則接著可使用急驟層析法或製備型 HPLC 對產物純化。

方法 F

在-5℃下，將適當異氰酸酯、異硫氰酸酯、磺醯氯、酸氯化物、酸酐或替代醯化劑（2.2 當量）直接添加（對於液態而言）或作為其之吡啶溶液（約 1 M）（對於固體而言）添加至適當式 III（0.1 mmol）化合物於吡啶（500 μL）中之溶液。攪拌反應且使其升溫至室溫，歷時 2-24 h。隨後以水稀釋反應且以 CH_2Cl_2 或其他適當有機溶劑萃取 3 次。以 1 N NaOH（三次）及 10% HCl（三次）洗滌所組合有機萃取物。在鹼性產物情況下，省去酸洗滌且在酸性產物情況下省去鹼洗滌。對於中性或鹼性產物，可藉由在聚合物負載鹼（諸如 MP-碳酸酯樹脂，Argonaut Technologies Inc）存在下將所組合 CH_2Cl_2 萃取物攪拌 0.5-12 h 來改良粗純度。將 CH_2Cl_2 萃取物乾燥（$MgSO_4$）且在真空中蒸發溶劑。隨後藉由急驟層析法純化粗產物。

10a-(4-氯苯基)-1-(吡啶-3-羰基)-2,3,10,10a-四氫-1H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-5-酮

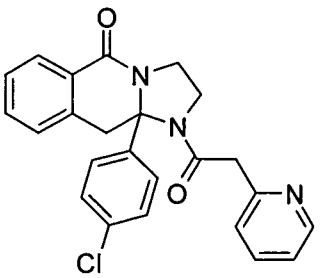


藉由方法 F 使用菸鹼醯氯及 10a-(4-氯苯基)-2,3,10,10a-四氫-1H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-5-酮製備上述醯化異喹啉酮衍生物。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-丙酮) δ 3.78-3.88 (m, 3H), 3.97-4.09 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.72 (d, 1H, J 16.0Hz), 7.29 (d, 2H, J 8.9Hz), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.58 (d, 2H, J 8.9Hz), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.92 (ddd, 1H, J 1.7Hz, J 2.2Hz, J 7.9Hz), 8.67 (dd, 1H, J 1.7Hz, J 4.9Hz), 8.73 (dd, 1H, J 0.9Hz, J 2.2Hz)。

ESI-MS m/z 計算值[M+H]$^+$: 404.0；實驗值：404.1。

10a-(4-氯苯基)-1-(2-吡啶-2-基-乙醯基)-2,3,10,10a-四氫-1H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-5-酮



藉由方法 F 製備上述醯化之異喹啉酮衍生物。藉由於 DMF/吡啶溶液中以 1 當量之六氟磷酸 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基金尿處理而預先活化吡啶-2-基-乙酸。10 分鐘後，將該溶液添加至 10a-(4-氯苯基)-2,3,10,10a-四氫-1H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-5-酮。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 3.57 (d, 1H, J 16.0 Hz), 3.73-3.96 (m, 4H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.63 (d, 1H, J 16.0 Hz), 7.16-7.46 (m, 9H), 7.68 (ddd, 1H, J 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1.8 Hz), 7.92 (dd, 1H, J 7.7 Hz, 1.8 Hz), 8.52 (d,

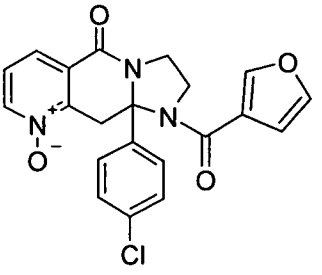
1H, J 4.9 Hz)。

ESI-MS m/z 計算值[M+H]$^+$: 418.0；實驗值：418.0。

方法 G

該方法為 Copéret, C.等人, J. Org. Chem., 1998, 63, 1740-1741 中所述方法之改進形式。在環境溫度下，將 30% 過氧化氫（10 當量）添加至適當式 I 或式 III 化合物（1 當量）及三氧化銖（trioxorhenium）2.5 mol%於 CH_2Cl_2 中之溶液（過氧化氫溶液體積之 4 倍）。將混合物攪拌隔夜，此時間後以水稀釋混合物且再攪拌 30 分鐘。此時間後分離 CH_2Cl_2 且再以 CH_2Cl_2 萃取水層（兩次）。將所組合萃取物乾燥，且在真空中蒸發溶劑以得到所需產物，視需要其可藉由結晶或層析法純化。

9a-(4-氯苯基)-1-(呋喃-3-羰基)-8-氧基-2,3,9,9a-四氫-1H-1,3a,8-三氮雜-環戊[b]萘-4-酮



藉由方法 G 自 10a-(4-氯苯基)-2,3,10,10a-四氫-1H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-5-酮製備上述氧化衍生物。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-丙酮) δ 3.38 (d, 1H, J 17.8 Hz),

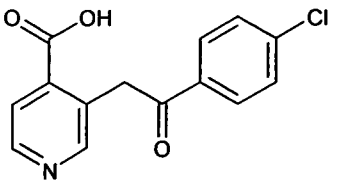
3.93-4.02 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.37-4.56 (m, 1H), 5.46 (d, 1H, J 17.8 Hz), 6.76-6.77 (m, 1H), 7.26 (d, 2H, J 8.7 Hz), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.41 (d, 2H, J 8.7 Hz), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J 7.9 Hz), 8.07-8.08 (m, 1H), 8.33 (d, 1H, J 6.5 Hz)。

ESI-MS m/z 計算值$[M+H]^+$: 410.0；實驗值 410.0。

方法 H

將適當芳族 o-鹵基羧酸懸浮於具有約 1.5 當量之適當 β-二酮的第三丁醇或另一適當溶劑中。向該混合物添加約 0.25 當量之銅、溴化銅（I）或碘化銅（I）。接著以約 1.6 當量之第三丁醇鉀或乙醇鈉處理懸浮液，密封於抗壓容器中且伴隨攪拌在約 180℃下於微波反應器中加熱約 1 小時。或者，可使用具有足夠高沸點之溶劑（諸如 N,N-二甲基乙醯胺）且於開放式容器中在回流下加熱混合物直至基質已實質上轉化。以水稀釋所得混合物，以水性 NH_4Cl 中和且以適當有機溶劑萃取。乾燥且濃縮有機萃取物且藉由急驟層析法純化殘餘物。接著使用乙腈作為共溶劑藉由以稀氫氧化物水溶液處理使內酯中間物水解。

3-[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]-異菸鹼酸



藉由方法 H 使用 3-氯-異菸鹼酸及 1,3-雙-(4-氯苯基)-丙烷-1,3-二酮製備 3-[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]-異菸鹼酸（上述）。

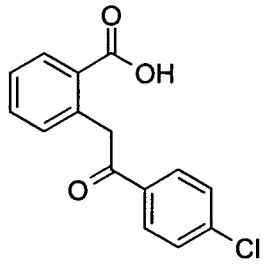
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 4.74 (s, 2H), 7.62 (d, 2H, J 8.7Hz), 7.72 (d, 1H, J 5.0Hz), 8.06 (d, 2H, J 8.7Hz), 8.51 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J 5.0Hz)。

ESI-MS m/z 計算值 $[M+H]^+$: 276.0；實驗值 276.1。

方法 I

以氯化鋁（1-3 當量）及過量之適當芳族親核試劑處理適當的芳族羧酸衍生物。必要時冷卻或加熱（通常 0-90 ℃）混合物且使其反應直至羧酸衍生物實質上耗盡。將反應混合物傾入冰及稀 HCl 中。若有固體沈澱，則將其過濾出來且洗滌。若無固體沈澱，則將混合物萃取入乙酸乙酯或二氯甲烷中，以 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。可藉由自適當溶劑再結晶或藉由層析法進一步純化產物。在某些情況下，產物環化形成內酯，其可藉由使用乙腈作為共溶劑以稀氫氧化物水溶液處理而水解。

2-[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]-苯甲酸



藉由方法 I 使用高鄰苯二甲酸酐及氯苯製備 2-[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]-苯甲酸（上述）。在此情況下，發現將反應加熱至 85℃歷時 4 小時為有利的。藉由急驟層析法分離產物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 4.66 (s, 2H), 7.26 (d, 1H, J 7.1 Hz), 7.41 (dd, 1H, J 7.6 Hz, J 7.6 Hz) , 7.45 (d, 2H, J 8.5 Hz), 7.55 (dd, 1H, J 7.4 Hz, J 7.5 Hz), 7.96 (d, 2H, J 8.5 Hz), 8.12 (d, 2H, J 7.8 Hz)。

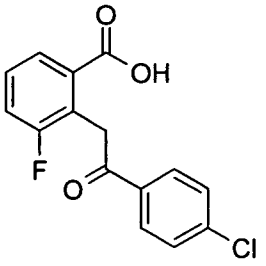
方法 J

在介於-78℃與 0℃之間的溫度下以約 2 至 4 當量之二異丙基醯胺鋰處理適當 2-甲基芳族羧酸於 THF 中之混合物。將混合物攪拌約 1 小時，同時溫度增至 0℃。接著將混合物冷卻至-78℃，且接著添加約 1.2 當量適當酯、醯胺、Weinreb 醯胺或適當替代親電子試劑之溶液。在攪拌下使反應升溫至 0℃，歷時 2 至 4 小時，且接著使其升溫至室溫，隨後傾入稀 HCl 水溶液中。藉由過濾收集粗產物且藉由再結晶或急驟層析法純化。若無沈澱物形成，則以適當有機溶劑萃取該溶液且乾燥有機萃取物並濃縮。可藉由再結晶或急驟層析法純化殘餘物。

該方法為 Guion, T. S. 等人, 1996, Synth. Communications,

26:1753-1762 及 Epsztajn, J. 等人, 1992, Synth. Communications, 22:1239-1247 中所述程序之改進形式。

2-[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]-3-氟苯甲酸



藉由方法 J 使用 3-氟-2-甲基苯甲酸及 4-氯苯甲酸甲酯製備上述酮酸。

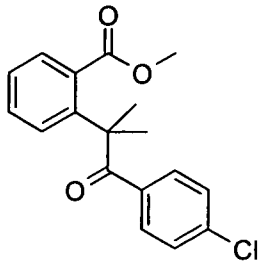
^{1}H NMR (300 MHz, d6-丙酮) δ 4.76 (s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (d, 2H, J 8.5 Hz), 7.93 (d, 1H, J 7.7 Hz), 7.98 (d, 2H, J 8.5 Hz)。

方法 K

將式 II (其中 X = O 且 D 為-[CH_2]$_n$-) 之化合物及催化量之 18-冠-6 懸浮於 THF 中且冷卻至-78℃。添加所選烷基鹵化物或二鹵化物(約 3 當量)且隨後添加第三丁醇鉀。攪拌混合物且使其升溫至室溫。當反應完成時,再次冷卻混合物且以氯化銨之飽和溶液中止且以少量水稀釋。分離有機層且以鹽水洗滌,經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。可藉由再結晶或急驟層析法純化殘餘物。

該方法為 J. Org. Chem. 1991, 56:7188-7190 中所述方法之改進形式。

2-[2-(4-氯苯基)-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]-苯甲酸甲酯



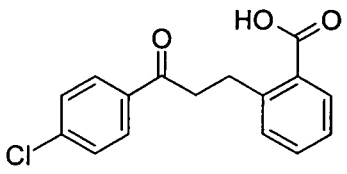
根據方法 K 自 2-[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]-苯甲酸及 3.1 當量碘代甲烷製備上述酮酯。

ESI-MS m/z 計算值 $[M+H]^+$: 317.0；實驗值：317.0。

方法 L

將適當 2-甲醯基取代之芳族羧酸及適當 α-亞甲基酮溶解或懸浮於乙醇中。將混合物冷卻至 0℃且逐滴添加含有約 1.2 當量之 1 M 氫氧化鈉之水溶液並同時將溫度保持低於 5℃。使攪拌溶液升溫至環境溫度。以 H_2SO_4 酸化溶液、加熱至 60℃歷時 30 分鐘且隨後過濾。將由此獲得之酮-內酯懸浮於乙醇中且使用氫氧化鈉水溶液水解。接著在披鈀木炭存在下以氫處理粗烯酮溶液直至完成烯之還原。酸化反應混合物，萃取入乙酸乙酯中，乾燥（$MgSO_4$）且濃縮。

2-[3-(4-氯苯基)-3-側氧基-丙基]-苯甲酸



藉由方法 L 自 2-甲醯基苯甲酸及 1-(4-氯苯基)-乙酮製備上述酮酸。

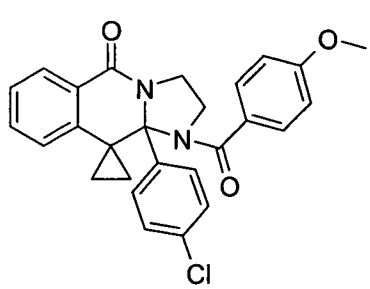
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 3.15-3.50 (m, 4H), 7.15-7.62 (m, 5H, 重疊 $CHCl_3$), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.87-7.98 (m, 2H)。

ESI-MS m/z 計算值 $[M+H]^+$: 289.0；實驗值：288.9。

方法 M

將含有可氧化伸烷基之適當式 I 化合物溶解或懸浮於二氯甲烷中且以於二氯甲烷中之過錳酸鉀（5 當量）及催化量之 18-冠-6 處理，且在環境溫度下攪拌混合物。允許時間反應（通常 2-48 小時）後，以等體積之水洗滌混合物約六次。接著乾燥（$MgSO_4$）且濃縮有機層。可藉由急驟層析法純化殘餘物。或者，將基質溶解或懸浮於乙酸中且以氧化鉻（VI）處理。允許時間反應（通常 2-48 小時）後，以乙酸乙酯稀釋混合物且以水洗滌數次。接著乾燥（$MgSO_4$）且濃縮有機層。可藉由急驟層析法純化粗產物。

10a'-(4'-氯苯基)-1'-(4'-甲氧基苯甲醯基)-2',3',10',10a'-四氫-1'H-螺[環丙烷-(1,10'-咪唑并[1,2-b]異喹啉[5]酮)]

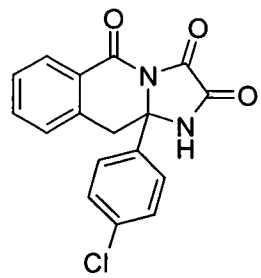


藉由方法 M 使用於二氯甲烷中之過錳酸鉀自 10a'-(4'-氯苯基)-1'-(4'-甲氧基苄基)-2',3',10',10a'-四氫-1'H-螺[環丙烷-(1,10'-咪唑并[1,2-b]異喹啉[5]酮)]製備上述異喹啉酮衍生物且藉由急驟層析法純化。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-丙酮) δ 0.62 (ddd, 1H, J 10.1, 7.4, 4.5 Hz), 1.61 (ddd, 1H, J 10.1, 6.6, 4.5 Hz), 2.10-2.19 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.94-4.14 (m, 3H), 4.36-4.41 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J 8.8 Hz), 7.15 (d, 2H, J 8.8 Hz), 7.26 (td, 1H, J 7.7, 1.1 Hz), 7.36 (d, 1H, J 7.7 Hz), 7.41 (d, 2H, J 8.8 Hz), 7.53 (t, 1H, J 7.7 Hz), 7.59 (d, 2H, J 8.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J 7.7, 1.1 Hz)。

ESI-MS m/z 計算值[M+H]$^+$: 459.0；實驗值：459.0。

10a-(4-氯苯基)-10,10a-二氫-1H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-2,3,5-三酮



藉由方法 M 使用於乙酸中之氧化鉻（VI）自 10a-(4-氯苯基)-2,3,10,10a-四氫-1H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-5-酮製備異喹啉酮衍生物。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-丙酮) δ 4.04 (d, 1H, J 15.7 Hz), 4.31 (d, 1H, J 15.7 Hz), 7.37 (d, 2H, J 8.9 Hz) 7.39-7.44 (m, 1H),

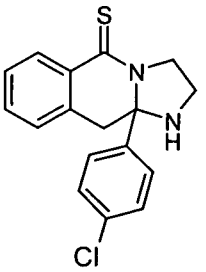
7.48-7.53 (m, 1H), 7.51 (d, 2H, J 8.8 Hz), 7.60 (ddd, 1H, J 7.5 Hz, 7.4 Hz, 1.1 Hz), 7.98 (dd, 1H, J 7.8, 1.1 Hz)。

ESI-MS m/z 計算值$[M+H]^+$: 327.0；實驗值：326.9。

方法 N

將所選羰基化合物溶解於甲苯或適當惰性溶劑中且以拉爾森試劑（約 1.1 當量）處理。將混合物加熱至回流，歷時 24-72 h。接著以水將冷卻混合物洗滌數次且乾燥（$MgSO_4$）並濃縮有機相。可藉由急驟層析法純化殘餘物。

10a-(4-氯苯基)-2,3,10,10a-四氫-1H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-5-硫酮



藉由方法 N 自 10a-(4-氯苯基)-2,3,10,10a-四氫-1H-咪唑并[1,2-b]異喹啉-5-酮製備上述硫代醯胺。

^1H NMR (300 MHz, d6-丙酮) δ 2.68-2.75 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.55 (br s, 2H), 3.71 (br s, 1H), 3.87 (dd, 1H, J 13.5, 7.7 Hz), 4.05 (ddd, 1H, J 13.5, 9.7, 8.3 Hz), 7.04 (d, 1H, J 7.1 Hz), 7.22-7.33 (m, 6H), 8.42 (d, 1H, J 7.5 Hz)。

ESI-MS m/z 計算值$[M+H]^+$: 315.0；實驗值：315.0。

方法 O

可藉由 HPLC 使用具有對掌性固定相之層析柱將所選本發明化合物分離成單一立體異構物。例如，在以下詳述之條件下將以下外消旋化合物分離成對映異構物。

管柱：Chiralcel OD-H Column250x4.6 mm

偵測器波長：254 nm

分離化合物 1-019

移動相 A：乙醇

流速：0.7 mL/min

等度溶離：100%移動相 A

運行時間：30 分鐘

柱溫：30℃

注射體積：20 μl

分離化合物 1-008、1-036 & 1-043

移動相 A：己烷

移動相 B：乙醇

流速：0.7 mL/min

運行時間：42 min

運行後時間：5 min

柱溫：30℃

注射體積：20 μl

梯度時間表：

時間（min）	移動相 B%
0	2
30	98
40	98
42	2

分離化合物 1-006、1-005、1-029、1-031、1-032、2-02 & 2-06

移動相 A：己烷

移動相 B：乙醇

流速：0.7 mL/min

等度溶離：70%移動相 A、30%移動相 B

運行時間：33 min

柱溫：30℃

注射體積：20 μl

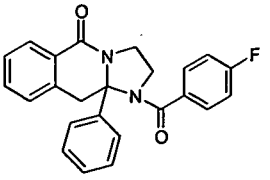
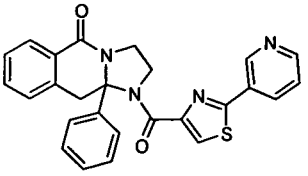
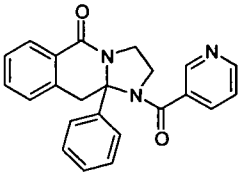
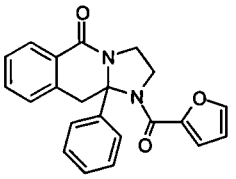
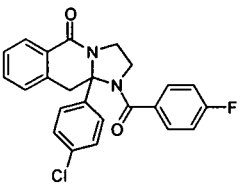
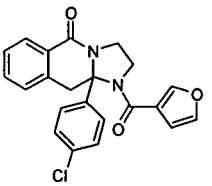
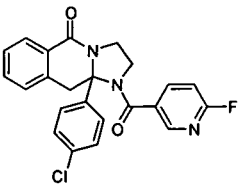
表 1：使用 Chiralcel OD-H Column 進行的對映異構物分離（溶離條件如上所述）

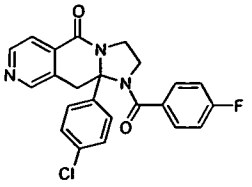
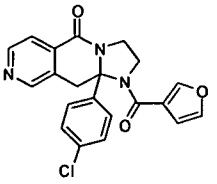
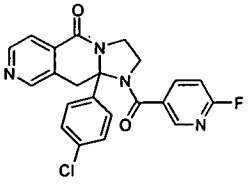
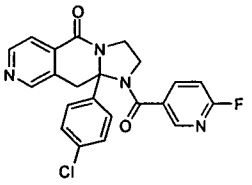
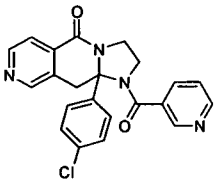
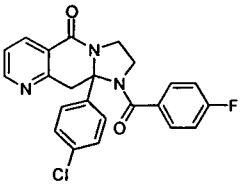
化合物編號	對映異構物 A 之停留時間（min）	對映異構物 B 之停留時間（min）
1-019	9.3	12.66
1-008	30.4	34.5
1-006	15.7	18.0
1-005	13.4	17.9
2-02	8.2	13.4
1-029	13.0	19.7
1-031	20.6	23.9
1-032	13.2	15.4
1-036	24.9	28.0
1-043	22.6	25.3
2-06	7.1	10.3

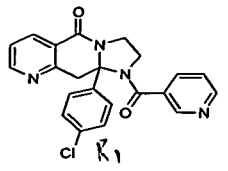
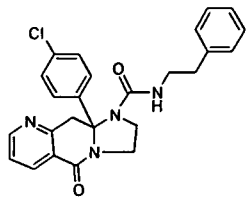
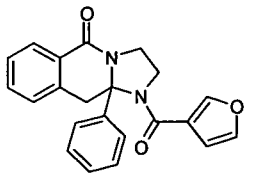
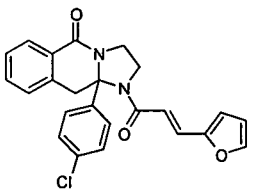
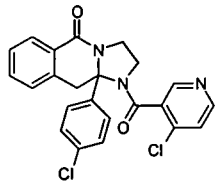
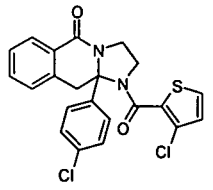
應瞭解，適當時可使用此項技術中已知之技術將藉由上述方法獲得之式 I 化合物加工成其他式 I 化合物。

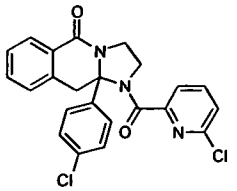
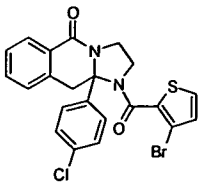
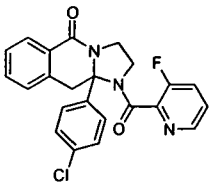
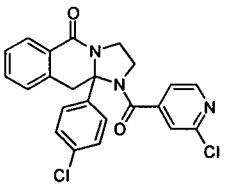
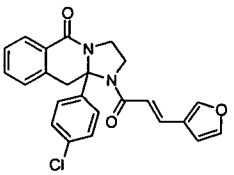
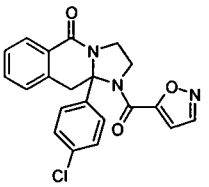
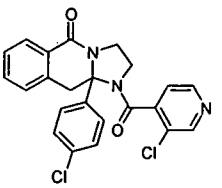
上述方法用以製備下表 2 及表 3 中之化合物。所有顯示化合物均已製備。該等化合物已以質譜法表徵，且將各自所觀察到的分子離子指示於表中。

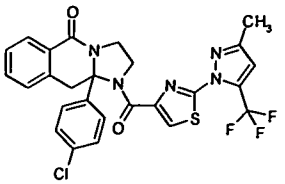
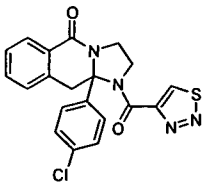
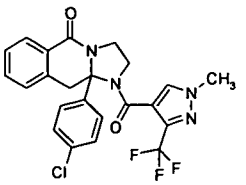
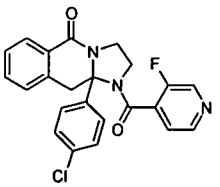
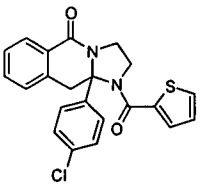
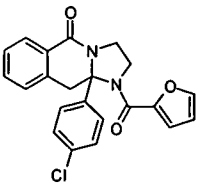
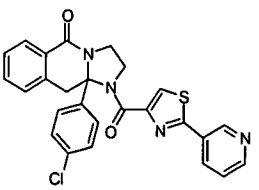
表 2：所製備的式 I 化合物

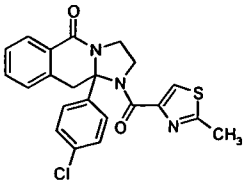
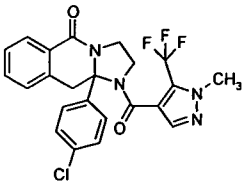
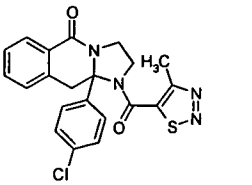
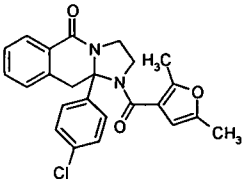
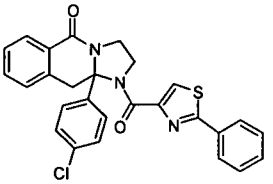
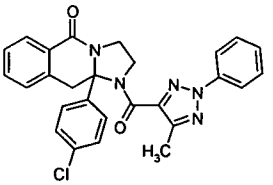
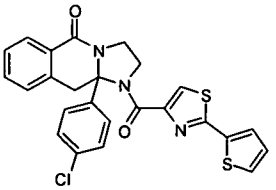
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-001		387.0	H,A,F
1-002		453.1	H,A,F
1-003		370.1	H,A,F
1-004		359.1	H,A,F
1-005		421.1	I,A,F
1-006		393.1	I,A,F
1-007		422.1	I,A,F

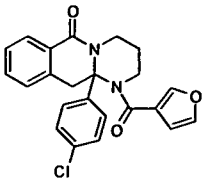
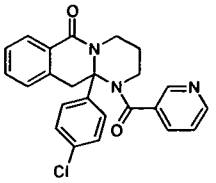
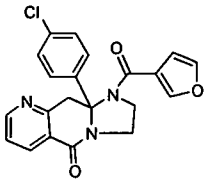
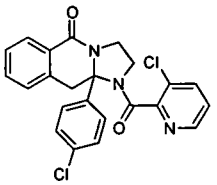
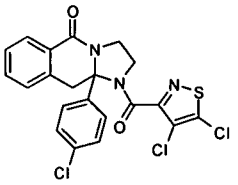
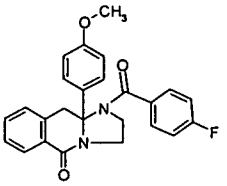
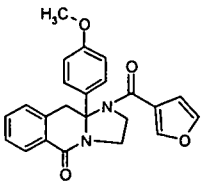
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]$^+$)	合成方法
1-008		404.1	I,A,F
1-009		422.1	H,A,F
1-010		394.1	H,A,F
1-011		423.1	H,A,F
1-012		405.2	H,A,F
1-013		422.1	H,A,F

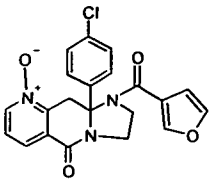
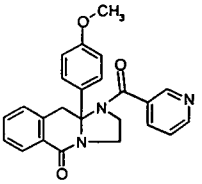
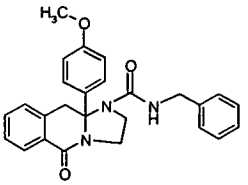
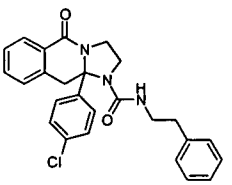
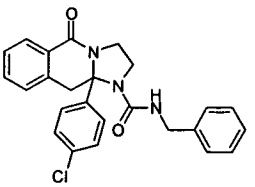
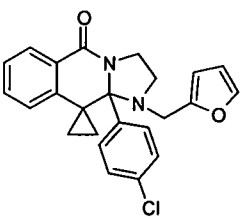
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-014		405.2	H,A,F
1-015		447.1	H,A,F
1-016		359.1	I,A,F
1-017		419.0	I,A,F
1-018		438.0	I,A,F
1-019		443.0	I,A,F

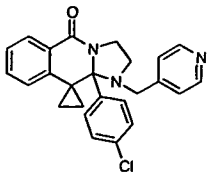
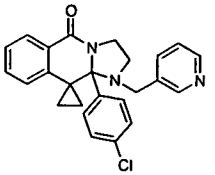
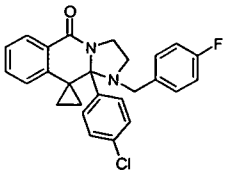
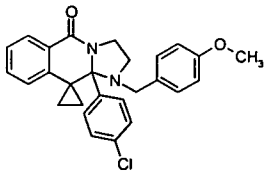
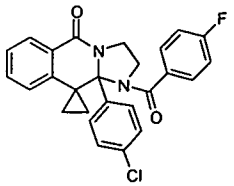
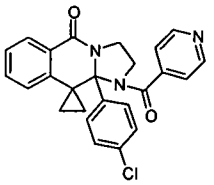
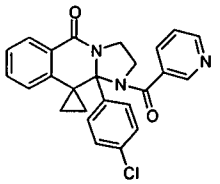
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-020		438.0	I,A,F
1-021		487.0	I,A,F
1-022		422.0	I,A,F
1-023		438.0	I,A,F
1-024		419.0	I,A,F
1-025		394.1	I,A,F
1-026		438.0	I,A,F

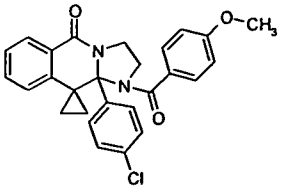
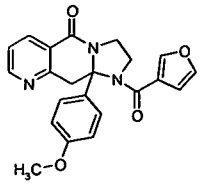
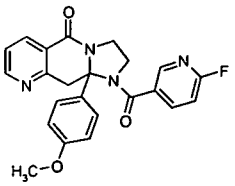
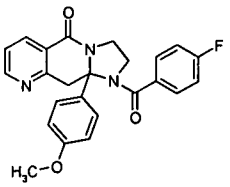
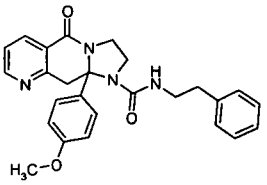
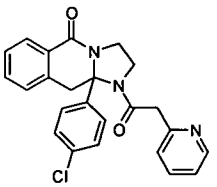
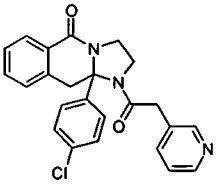
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-027		558.0	I,A,F
1-028		411.0	I,A,F
1-029		475.0	I,A,F
1-030		422.0	I,A,F
1-031		409.0	I,A,F
1-032		393.0	I,A,F
1-033		487.0	I,A,F

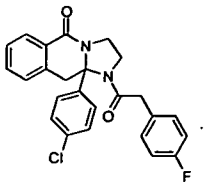
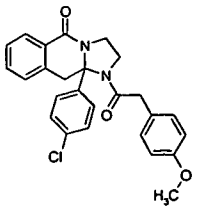
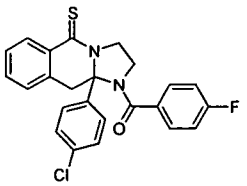
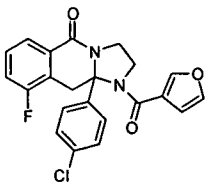
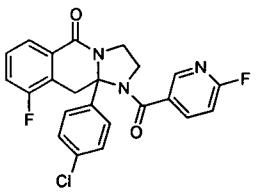
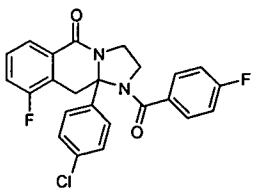
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-034		424.0	I,A,F
1-035		475.0	I,A,F
1-036		424.9	I,A,F
1-037		421.0	I,A,F
1-038		486.0	I,A,F
1-039		484.0	I,A,F
1-040		492.0	I,A,F

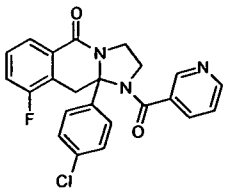
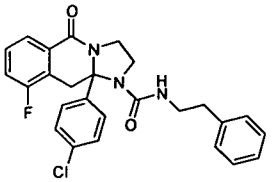
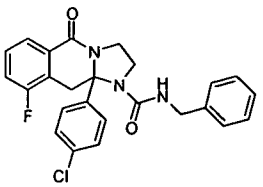
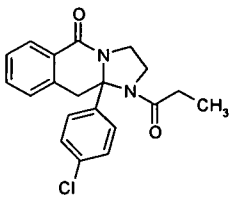
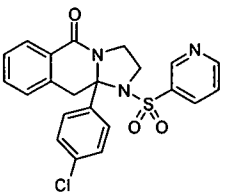
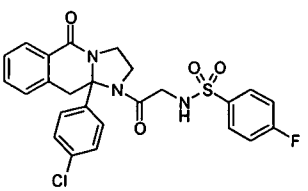
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-041		407.1	I,A,F
1-042		418.1	I,A,F
1-043		394.1	H,A,F
1-044		438.0	I,A,F
1-045		477.9	I,A,F
1-046		417.1	I,A,F
1-047		389.0	I,A,F

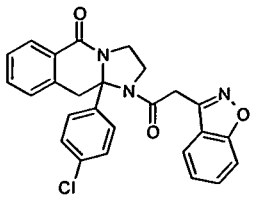
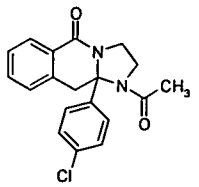
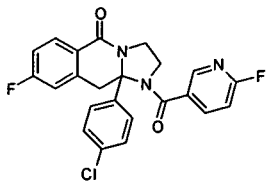
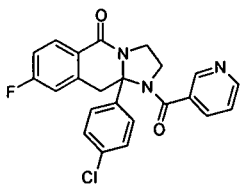
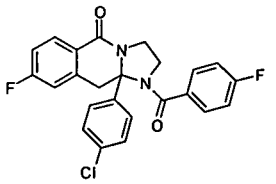
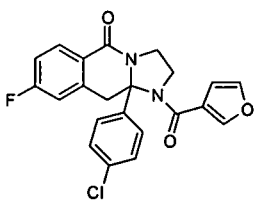
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-048		410.0	H,A,F,G
1-049		400.2	I,A,F
1-050		428.0	I,A,F
1-051		446.0	I,A,F
1-052		432.0	I,A,F
1-053		405.1	I,K,D

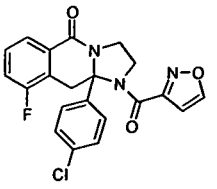
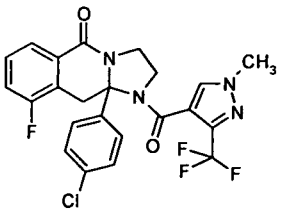
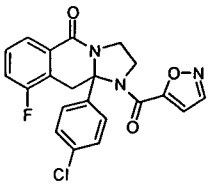
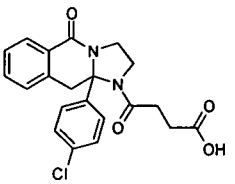
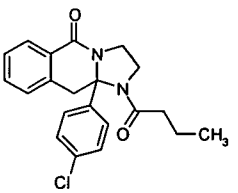
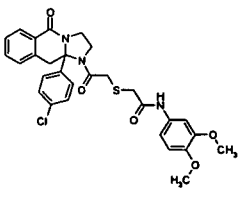
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-054		416.1	I,K,D
1-055		416.1	I,K,D
1-056		433.1	I,K,D
1-057		445.0	I,K,D
1-058		447.0	I,K,D,M
1-059		430.0	I,K,D,M
1-060		430.0	I,K,D,M

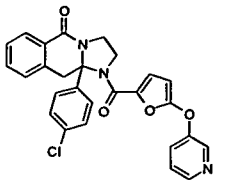
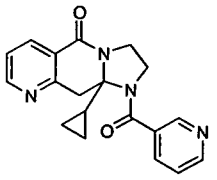
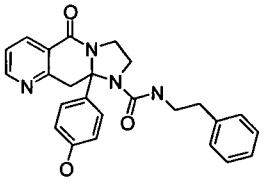
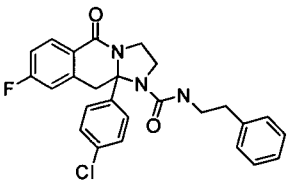
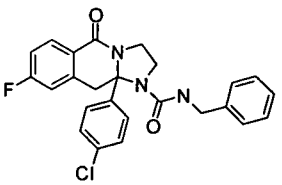
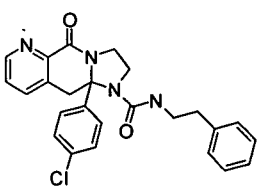
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-061		459.0	I,K,D,M
1-062		390.0	J,A,F
1-063		419.0	J,A,F
1-064		418.0	J,A,F
1-065		443.0	J,A,F
1-066		418.0	I,A,F
1-067		418.1	I,A,F

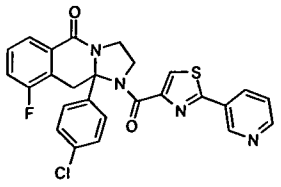
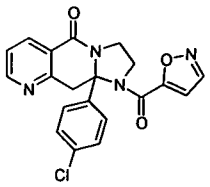
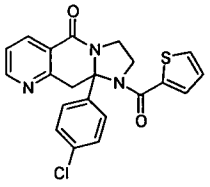
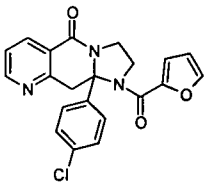
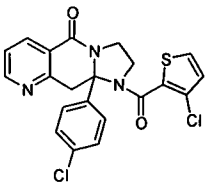
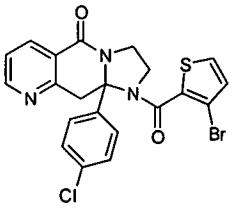
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-068		435.1	I,A,F
1-069		447.0	I,A,F
1-070		436.9	I,A,N,F
1-071		411.0	J,A,F
1-072		440.1	J,A,F
1-073		439.1	J,A,F

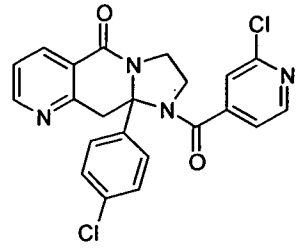
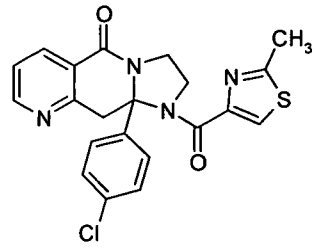
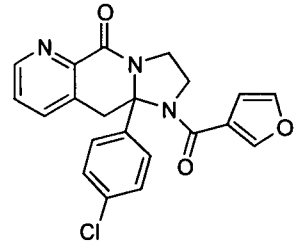
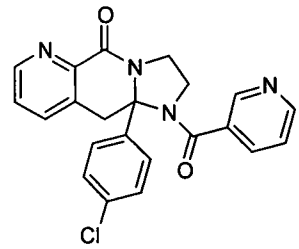
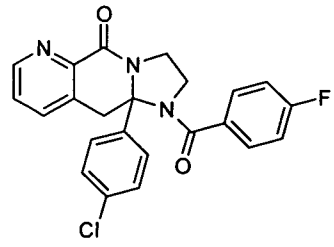
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-074		422.1	J,A,F
1-075		464.0	J,A,F
1-076		450.0	J,A,F
1-077		355.0	I,A,F
1-078		440.0	I,A,F
1-079		514.0	I,A,B

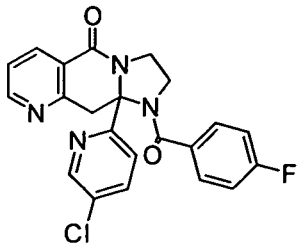
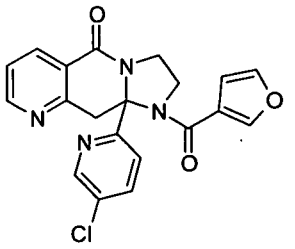
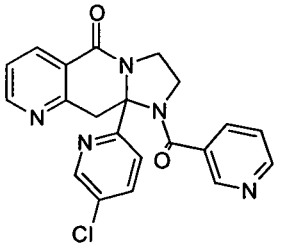
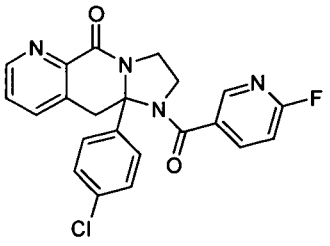
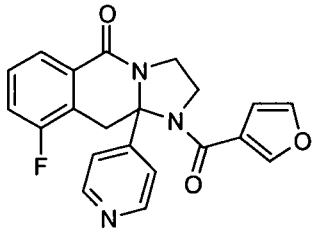
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-080		458.0	I,A,B
1-081		341.0	I,A,F
1-082		440.1	J,A,F
1-083		422.0	J,A,F
1-084		439.1	J,A,F
1-085		411.0	J,A,F

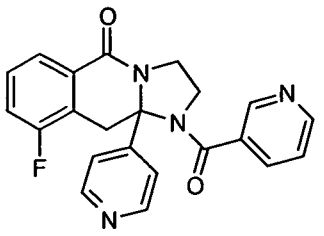
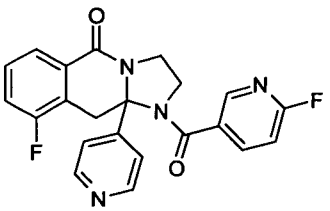
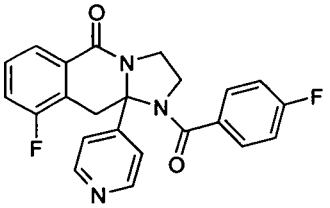
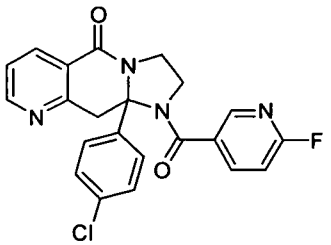
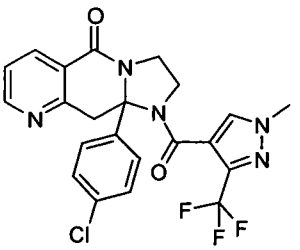
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-086		412.0	J,A,F
1-087		493.0	J,A,F
1-088		412.0	J,A,F
1-089		399.0	I,A,C
1-090		369.0	I,A,F
1-091		566.0	I,A,F

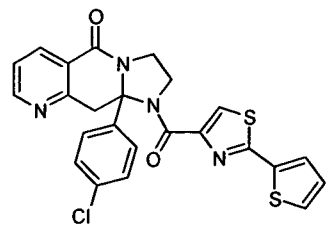
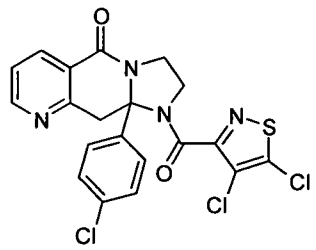
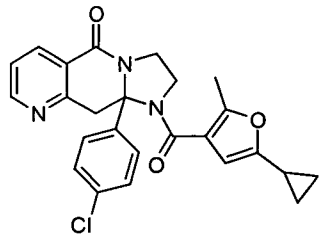
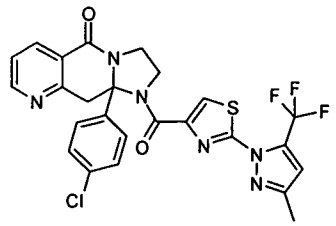
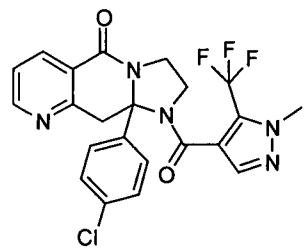
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-092		486.0	I,A,F
1-093		335.1	J,A,F
1-094		429.1	J,A,F
1-095		464.0	J,A,F
1-096		450.0	J,A,F
1-097		447.0	J,A,F

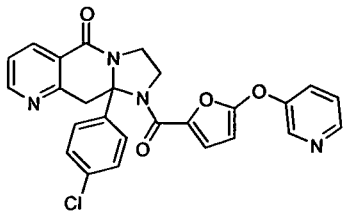
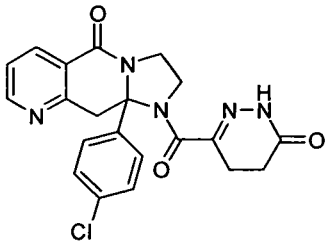
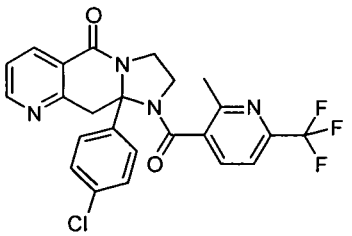
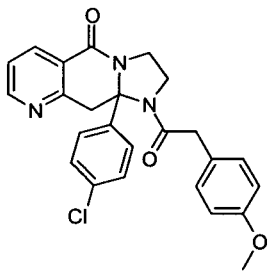
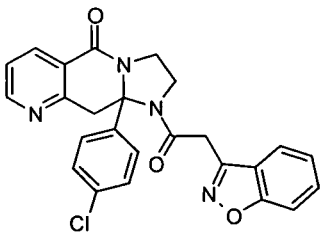
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-099		505.0	J,A,F
1-100		395.0	H,A,F
1-101		410.0	H,A,F
1-102		394.0	H,A,F
1-103		444.0	H,A,F
1-104		487.9	H,A,F

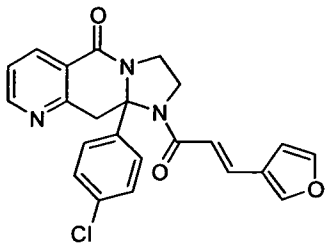
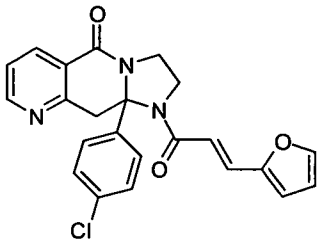
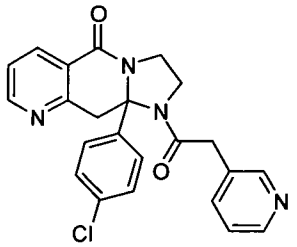
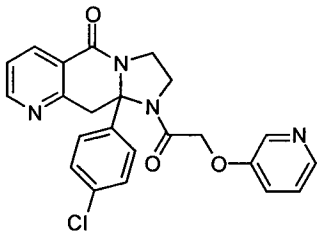
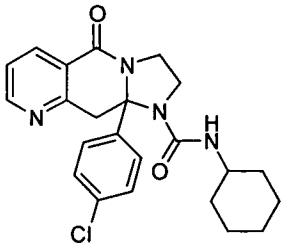
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-105		439.0	H,A,F
1-106		425.0	H,A,F
1-107		394.0	J,A,F
1-108		405.0	J,A,F
1-109		422.0	J,A,F

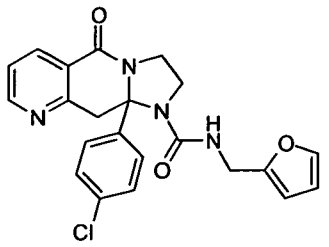
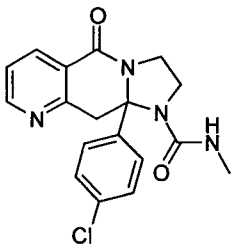
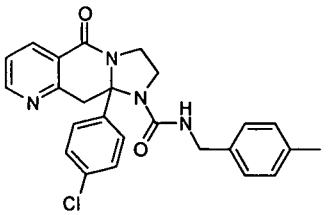
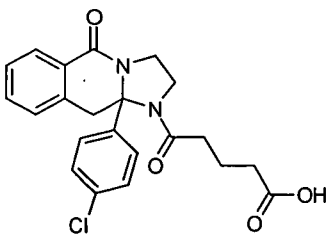
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-110		423.0	J,A,F
1-111		395.0	J,A,F
1-112		406.0	J,A,F
1-113		423.0	J,A,F
1-114		378.1	J,A,F

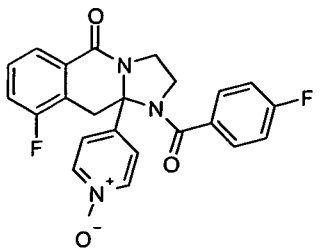
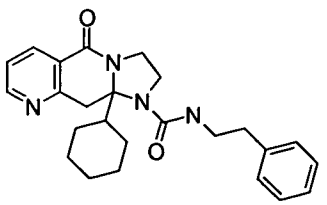
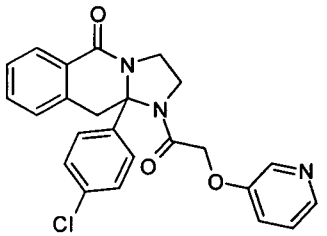
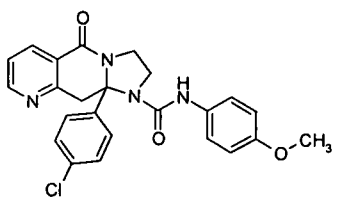
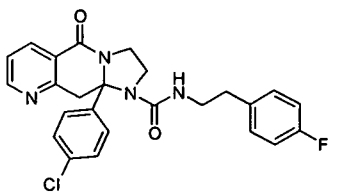
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-115		389.1	J,A,F
1-116		407.1	J,A,F
1-117		406.2	J,A,F
1-118		423.1	J,A,F
1-119		476.1	J,A,F

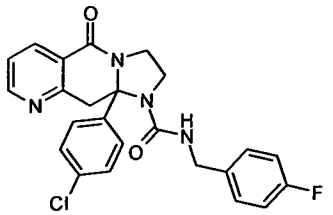
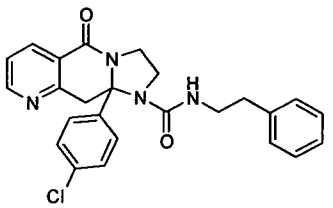
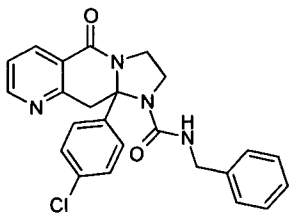
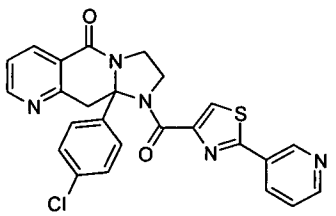
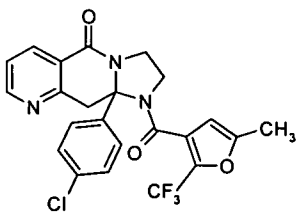
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-120		493.0	J,A,F
1-121		481.0	J,A,F
1-122		448.1	J,A,F
1-123		559.1	J,A,F
1-124		476.1	J,A,F

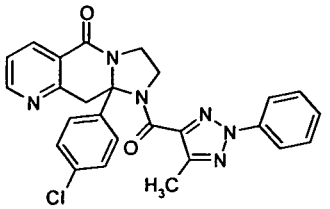
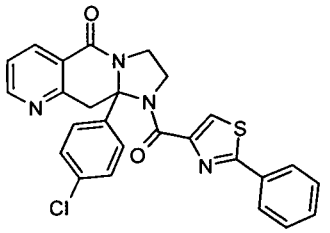
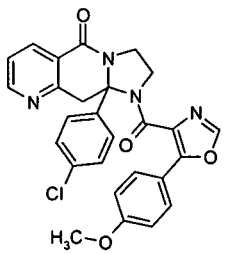
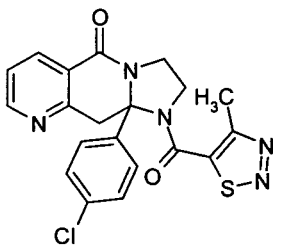
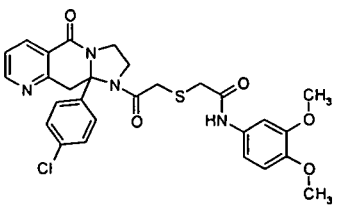
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-125		487.1	J,A,F
1-126		424.1	J,A,F
1-127		487.1	J,A,F
1-128		448.1	J,A,F
1-129		459.1	J,A,F

化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-130		420.1	J,A,F
1-131		420.1	J,A,F
1-132		419.1	J,A,F
1-133		435.1	J,A,F
1-134		425.0	J,A,F

化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-135		423.0	J,A,F
1-136		357.0	J,A,F
1-137		447.1	J,A,F
1-138		413.0	J,A,C

化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-139		422.1	J,A,F,G
1-140		419.1	J,A,F
1-141		434.1	I,A,F
1-142		449.0	H,A,F
1-143		465.0	H,A,F

化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]$^+$)	合成方法
1-144		451.0	H,A,F
1-145		447.0	H,A,F
1-146		433.0	H,A,F
1-147		488.0	H,A,F
1-148		476.1	H,A,F

化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-149		485.1	H,A,F
1-150		487.0	H,A,F
1-151		501.1	H,A,F
1-152		426.0	H,A,F
1-153		567.1	H,A,F

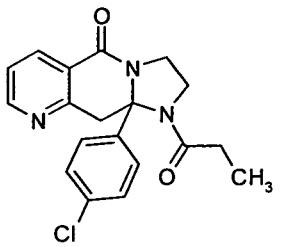
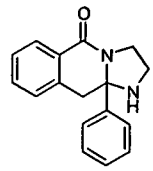
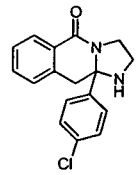
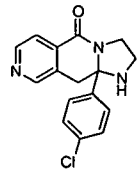
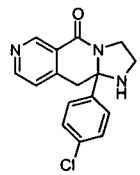
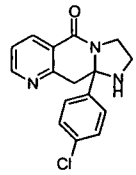
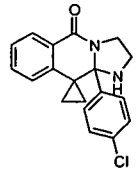
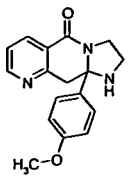
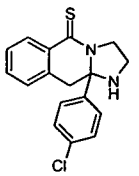
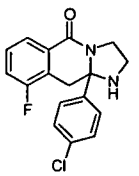
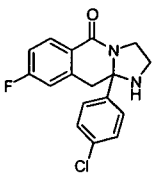
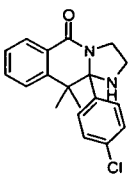
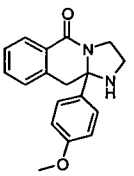
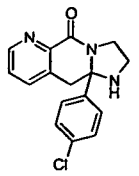
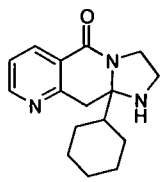
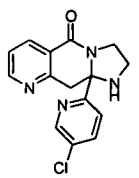
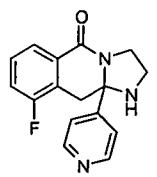
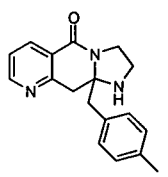
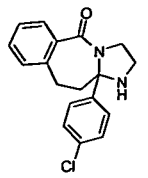
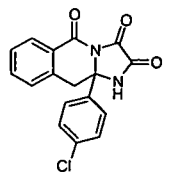
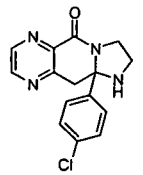
化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
1-154		356.0	H,A,F

表 3：所製備的式 III 化合物

化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
2-01		265.0	H,A
2-02		298.9	I,A
2-03		300.0	H,A
2-04		300.0	H,A
2-05		300.0	H,A
2-06		325.0	I,K,A

化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
2-07		295.9	J,A
2-08		314.8	I,A,N
2-09		317.0	J,A
2-10		317.0	J,A
2-11		327.0	I,K,A
2-12		295.0	I,A

化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]+)	合成方法
2-13		300.1	J,A
2-14		272.0	J,A
2-15		301.0	J,A
2-16		284.1	J,A
2-17		294.0	J,A

化合物編號	結構	觀察值 m/z ([M+H]$^+$)	合成方法
2-18		313.0	L,A
2-19		326.9	L,A,M
2-20		300.9	J,A

生物學數據

方法 P：RSV 抗病毒檢定方案

測試本發明化合物對於呼吸系融合細胞病毒之抗病毒活性。基本上如文獻（參看例如 Watanabe 等人, 1994, J. Virological Methods, 48:257）中所述進行細胞病變效應（cytopathic effect，CPE）檢定。在 96 孔板中製備測試化合物之連續稀釋液。以低感染複數(例如約 0.01 moi 之 RSV A2）用 RSV 感染 HEp2 細胞（1.0×10^4 個細胞/孔）且將該

等細胞添加至板以評估抗病毒活性。未受感染 HEp2 細胞用以評估化合物細胞毒性。在 37℃下於 5% CO_2 氣氛中將檢定培育 5 天。經由活體染料（vital dye）溴化 3-(4, 5-二甲基噻唑（thiaxol）-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓（MTT）之新陳代謝測定 CPE 程度。將 MTT（1 mg/ml）添加至各孔且將板在 37℃下培育 2 小時。抽吸孔，添加異丙醇（200 μL）且在 540/690 nm 下讀取吸光率值。使用非線性回歸分析計算抑制 CPE（EC_{50}）50%且發展細胞毒性（CC_{50}）之化合物濃度。

本發明化合物針對 RSV A2 之代表數據顯示於表 4 及 5 中，其中 EC_{50} 值處於以下範圍 A：< 0.25 μM；B：0.25-1.0 μM；C：1.0- 5.0 μM 及 D：>5.0 μM。

表 4：表 2 化合物之 RSV A2 抗病毒數據

化合物編號	活性範圍	化合物編號	活性範圍
1-001	B	1-029	B
1-002	B	1-043	A
1-003	B	1-066	C
1-005	D	1-069	B
1-006	A	1-071	A
1-007	C	1-073	B
1-008	C	1-077	C
1-010	B	1-079	B
1-014	C	1-083	B
1-015	B	1-087	A
1-019	B	1-101	A
1-025	C	1-109	C

表5：表1化合物之RSV A2抗病毒數據

化合物編號	活性範圍	化合物編號	活性範圍
1-019a	D	1-019b	B
1-008a	D	1-008b	C
1-006a	D	1-006b	A
1-029a	D	1-029b	B
1-031a	D	1-031b	B
1-036a	D	1-036b	A
1-043a	D	1-043b	A

方法Q：RSV融合檢定

可測試所選本發明化合物抑制呼吸系融合細胞病毒之必要融合過程的能力。

產生RSV-F構建體

合成產生編碼併入最適密碼子且無潛在聚(A)添加或剪接位點之RSV A2 F醣蛋白之部分的單股合成DNA寡核苷酸（Mason等人，WO0242326）。基本上根據其中及Morton等人描述之方法產生膜錨定全長F。

合胞體形成檢定

基本上根據Morton等人，2003, Virology, 311:275中描述之方法在293個細胞中量測RSV-F構建體之融合活性。例如：藉由添加攜帶目標構建體之質體DNA（2 μg/孔）於$CaPO_4$溶液中將六孔板中約80%融合（confluency）之細胞轉染4小時。甘油休克（shock）及洗滌後，將經轉染細胞胰蛋白酶化，且將 1.5×10^4 個細胞/孔添加至含有半對

數（half-log）連續稀釋之測試化合物的 96 孔板。藉由目測評估合胞體形成且在轉染後 48 小時藉由添加 20 μL CellTiter 96 One Solution（Promega），接著在 37℃培育 4 小時而進行定量。接著藉由向各孔添加 25 μL 10% SDS 終止顯色反應且在 540/690 nm 下讀取吸光率值。使用非線性回歸分析計算相對於未經處理之對照培養物將吸光率降低 50%之化合物濃度（EC_{50}）。

方法 R：RSV 棉鼠模型

基本上如文獻（Wyde 等人，2003, Antiviral Res., 60:221）中所述執行棉鼠模型。簡言之，以異氟烷將重量在 50-100 g 之棉鼠輕度麻醉且經口給予 100 mg/kg/天之化合物或對照媒劑。在類似麻醉之大鼠中在處理後 2 小時藉由鼻內滴注每隻動物約 1000 $TCID_{50}$ 之 RSV A2 而發生病毒感染。病毒接種 4 天後，處死各棉鼠且移除其肺且藉由斑塊檢定測定 RSV 滴度。

方法 S：RSV Balb/c 小鼠模型

基本上如 Cianci 等人，2004 Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 48:413 所述執行小鼠模型。簡言之，將 8 週齡雌性 Balb/c 小鼠稱重，以 Avertin™ 腹膜內麻醉，且在感染前 6 小時經口投予化合物或媒劑。以每隻動物約 10000 $TCID_{50}$ RSV A2 鼻內接種小鼠。病毒接種 3 天後，處死各小鼠且移除其肺且藉由斑塊檢定測定 RSV 滴度。

【圖式簡單說明】

無

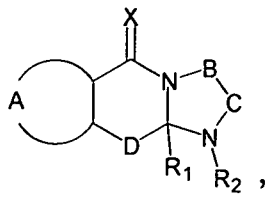
【主要元件符號說明】

無

公告本

十、申請專利範圍：

1.一種式I之化合物或其鹽，



式 I

其中：

R_1為視情況經取代之苯基，其中該等取代基各自獨立地選自鹵基、羥基及C_{1-6}烷氧基；C_{3-7}環烷基；或視情況經取代之吡啶基或其N-氧化物，其中該等取代基各自獨立地選自鹵基；

R_2為$-CH_2R_3$、$-C(=O)R_3$、$-C(=O)N(R_4)R_5$或$-SO_2R_6$；其中：

a. R_3為視情況經取代之甲基、乙基或丙基，其中該等取代基獨立地選自-COOH、$-SCH_2CONH$-3,4-二甲氧基苯基、$-NHSO_2$-4-氟苯基、吡啶氧基、苯并異噁唑基、吡啶基、呋喃基、4-氟苯基或4-甲氧基苯基；視情況經取代之苯基，其中該等取代基獨立地選自甲氧基、F及Cl；視情況經取代之噻唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-噻二唑基或吡唑基，其中該等取代基獨立地選自吡啶氧基、環丙基、Me、CF_3、苯基、噻吩基、吡啶基、F、Cl、Br、5-CF_3-3-甲基-1-吡唑基；或2-呋喃基乙烯-1-基；

b. R_4為H；

c. R_5為2-苯乙-1-基、苄基、環己基、2-呋喃基甲基、甲基或4-甲基苄基；且

d. R_6為吡啶基；

X為O；

A與其連接之原子一起形成視情況經取代之苯基、吡啶基、嗒咔基、嘧啶基或吡咔基環；

B-C表示-CH_2CH_2-；以及

D表示-$CR^{III}R^{IV}$-，其中R^{III}及R^{IV}中之至少一者表示氫且另一者可為CH_3；R^{III}及R^{IV}為相同的且表示為H或CH_3；或R^{III}及R^{IV}與其連接之原子一起表示3員環烷基環。

2.如申請專利範圍第1項之化合物，其中環A為視情況經取代之苯基。

3.如申請專利範圍第1項之化合物，其中環A為視情況經取代之吡啶基環。

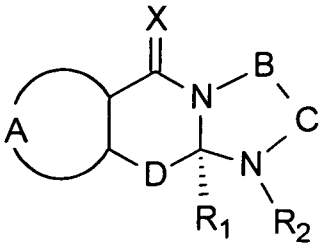
4.如申請專利範圍第1項之化合物，其中D表示-$CR^{III}R^{IV}$-，其中R^{III}及R^{IV}均表示H或CH_3。

5.如申請專利範圍第1項之化合物，其中D表示-CH_2-。

6.如申請專利範圍第1項之化合物，其中R_1為視情況經取代之苯基，其中該等取代基各自獨立地選自氯、羥基或甲氧基；C_{3-7}環烷基；或視情況經取代之吡啶基或其N-氧化物，其中該等取代基各自獨立地選自氯。

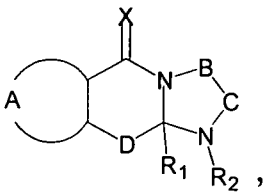
7.如申請專利範圍第1項之化合物，其中R_1為苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-羥基苯基、5-氯-2-吡啶基、4-吡啶基或4-吡啶基-N-氧化物。

8.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其在 R_1 之連接點含有如以下結構所描述的立體中心：



。

9.一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，該化合物具有式 Ia：



式 Ia

其中：

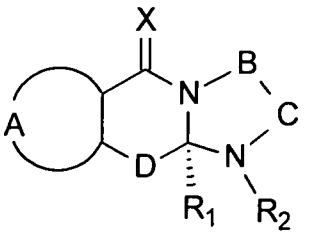
R_2 係選自 $-CH_2R_3$、$-C(=O)R_3$ 或 $-C(=O)N(R_4)R_5$；

及 R1、R3、R4、R5、A、B、C、D 及 X 係如申請專利範圍第 1 項所定義；

及至少一種醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

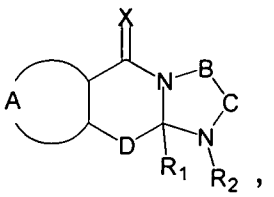
10.如申請專利範圍第 9 項之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自雷巴威林（ribavirin）、呼吸系融合細胞病毒（respiratory syncytical virus）免疫球蛋白及帕利珠單抗（palivizumab）之抗病毒活性劑。

11.如申請專利範圍第 9 項之醫藥組合物，其中該式 Ia 化合物在 R_1 之連接點含有如以下結構所描述的立體中心：



。

12.一種如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽在製造用於治療呼吸系融合細胞病毒感染之藥劑中的用途，該化合物具有式Ia：



，

式Ia

其中：

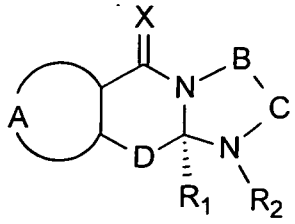
R_2係選自$-CH_2R_3$、$-C(=O)R_3$或$-C(=O)N(R_4)R_5$；

其中R1、R3、R4、R5、A、B、C、D及X係如申請專利範圍第1項所定義。

13.如申請專利範圍第12項之用途，其中該藥劑進一步包含一或多種選自雷巴威林、呼吸系融合細胞病毒免疫球蛋白及帕利珠單抗之抗病毒活性劑。

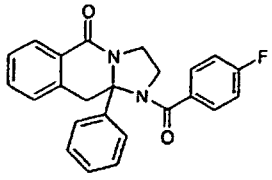
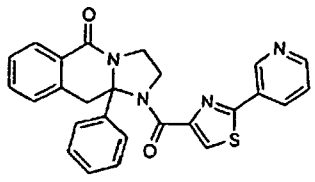
14.如申請專利範圍第12項之用途，其用於治療人類呼吸系融合細胞病毒。

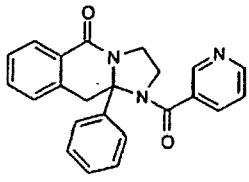
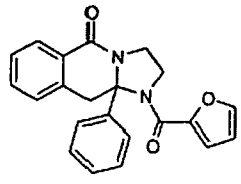
15.如申請專利範圍第12項之用途，其中式Ia之化合物在R_1之連接點含有如以下結構所描述的立體中心：

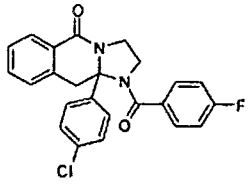
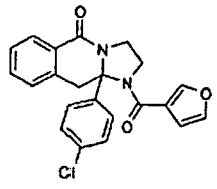


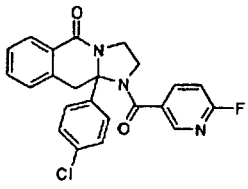
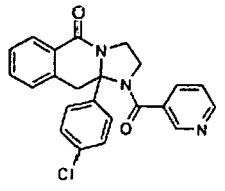
。

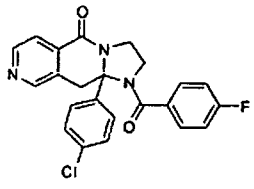
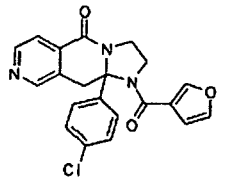
16.一種選自由以下所組成之群之化合物：

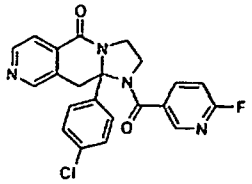
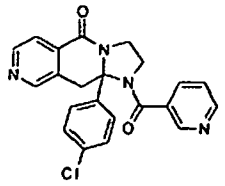
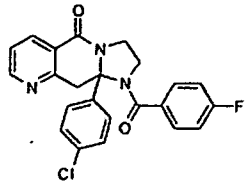
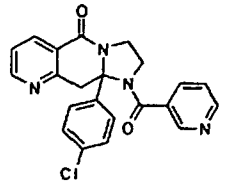
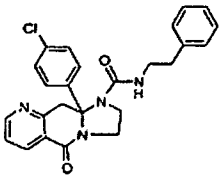
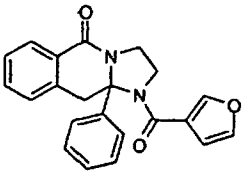
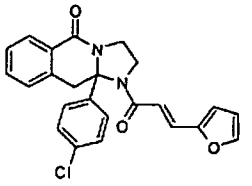
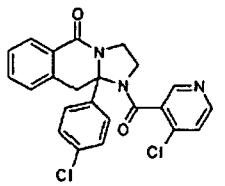
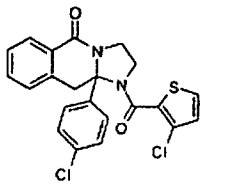
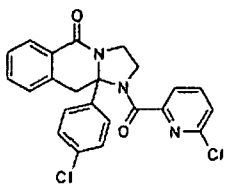
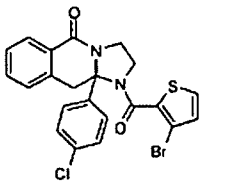
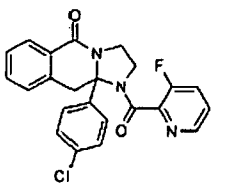
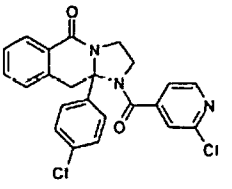
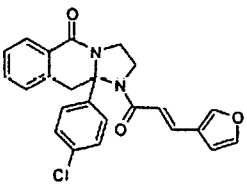
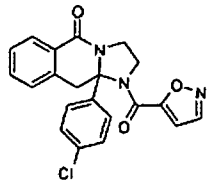
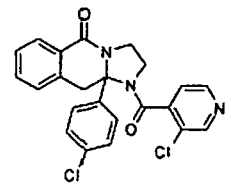

，

，


，

，

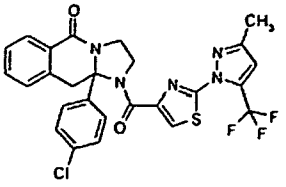
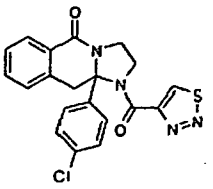
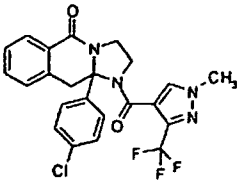
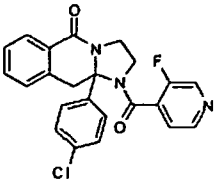
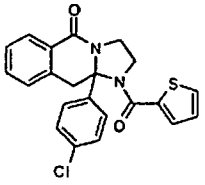
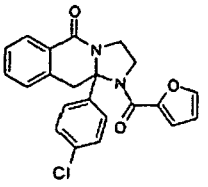
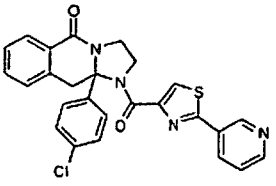
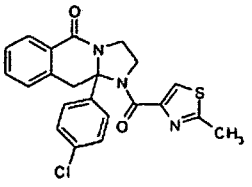
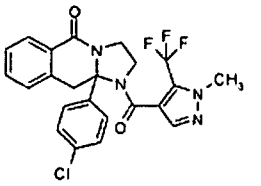
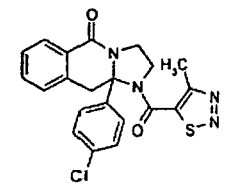
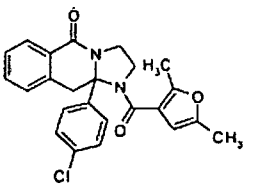
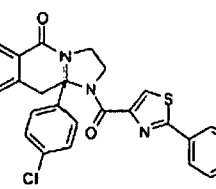
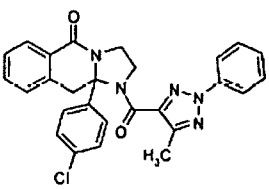
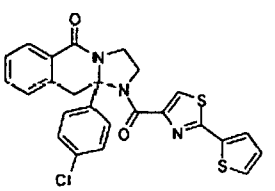

，

，


，

，


，

，

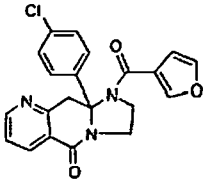
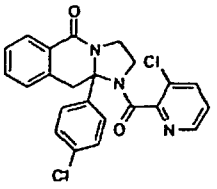
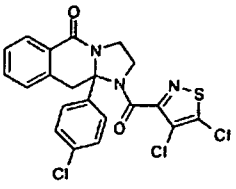
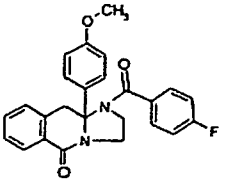
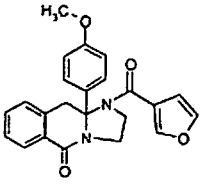
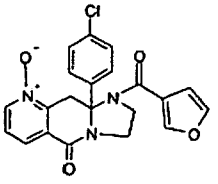
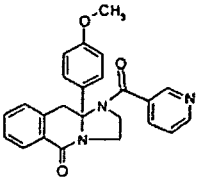
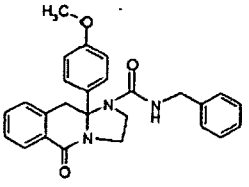
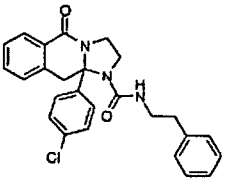
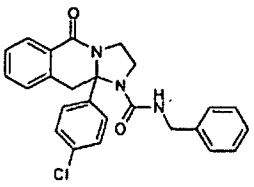
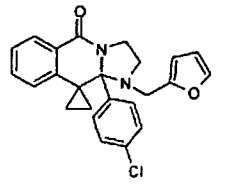
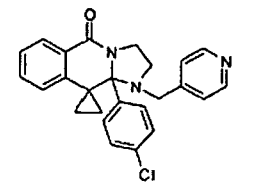
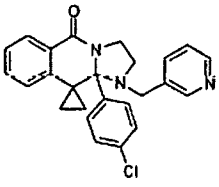
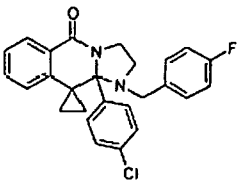
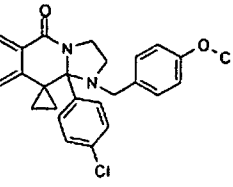
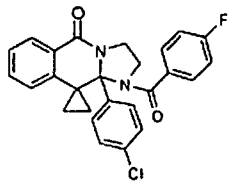

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

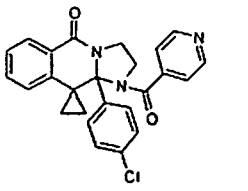
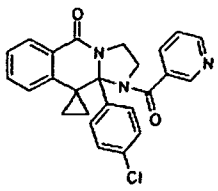
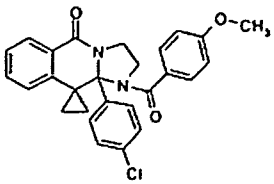
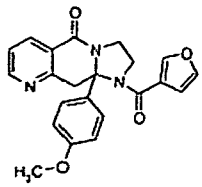
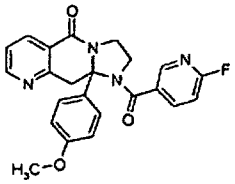
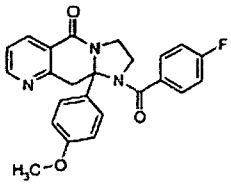
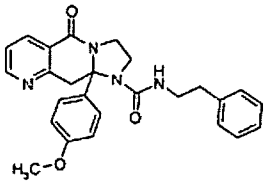
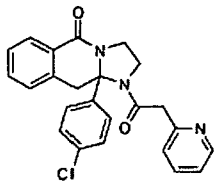
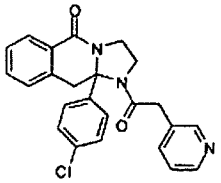
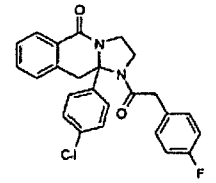
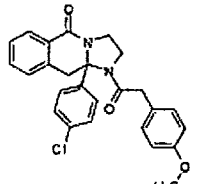
,

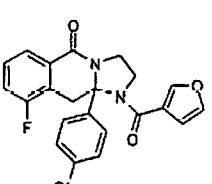
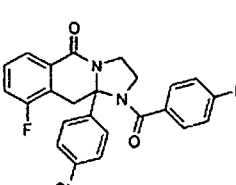
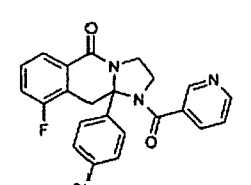
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

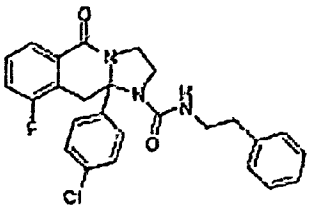
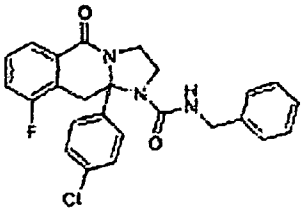
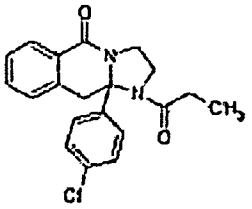
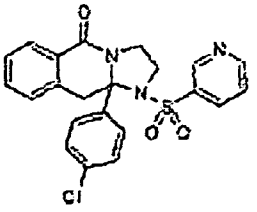
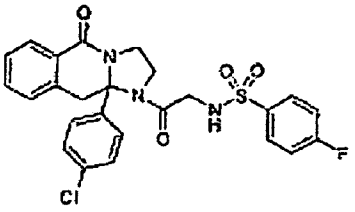
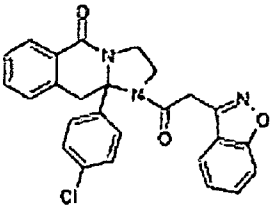
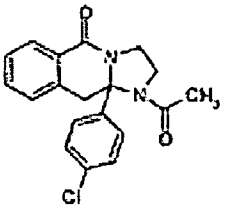
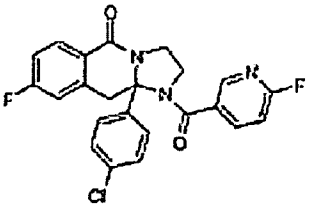
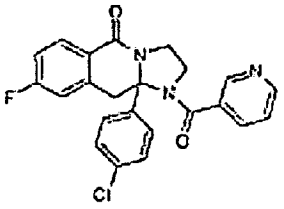
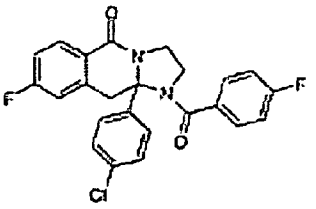
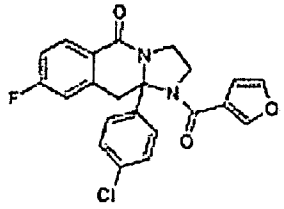
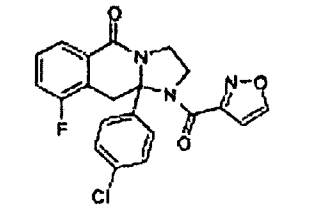
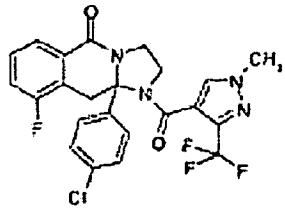
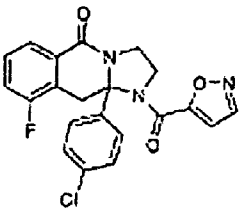
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

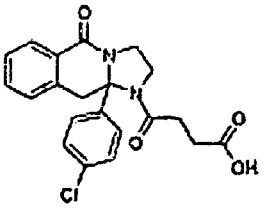
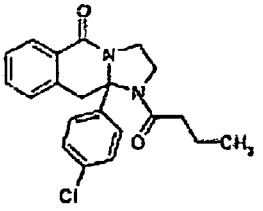
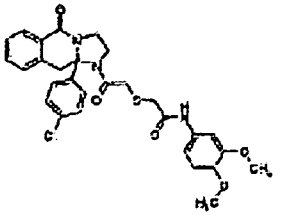
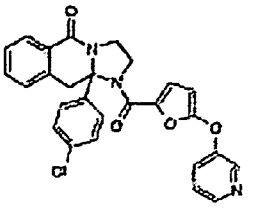
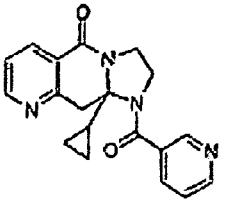
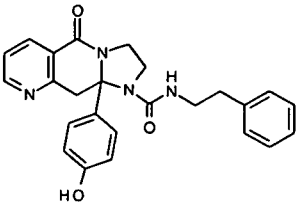
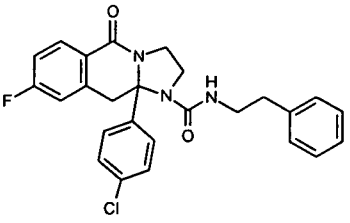
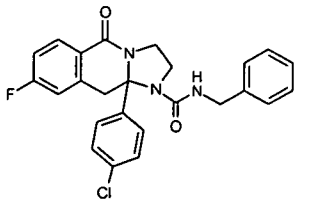
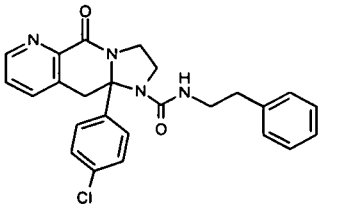
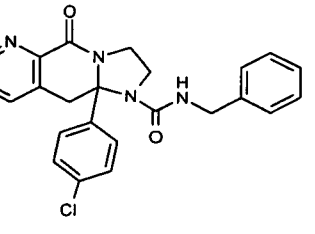
,

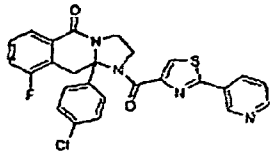
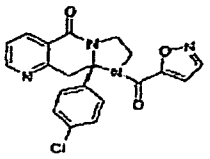
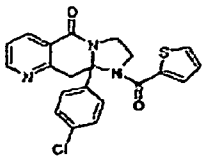
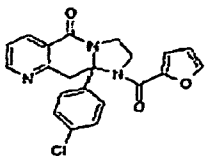
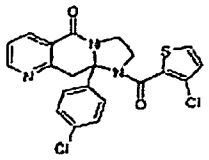
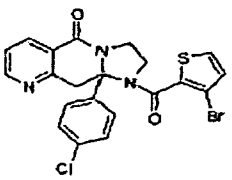
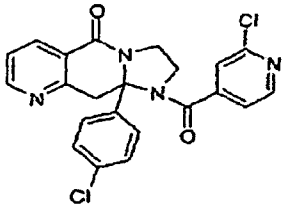
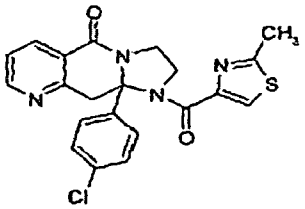
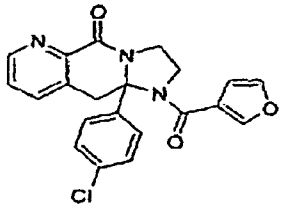
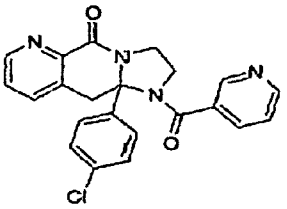
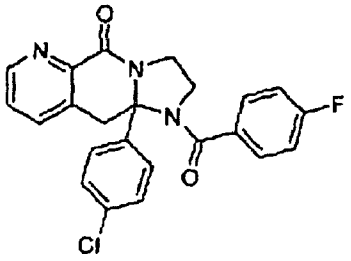
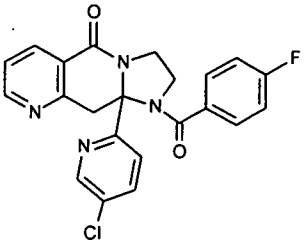
,

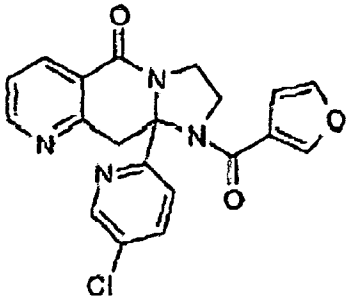
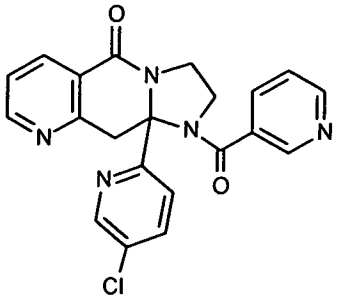
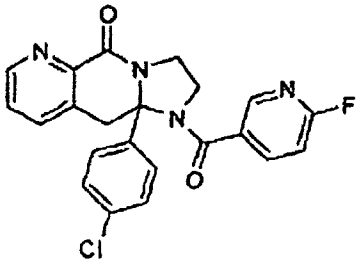
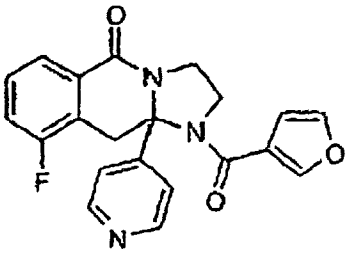
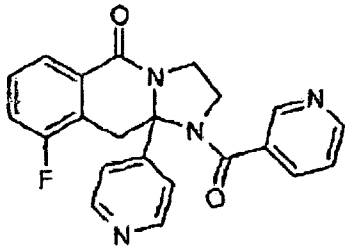
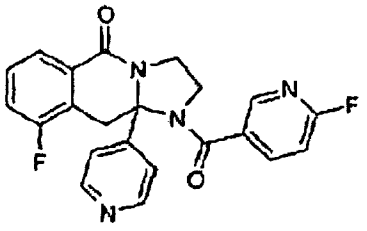
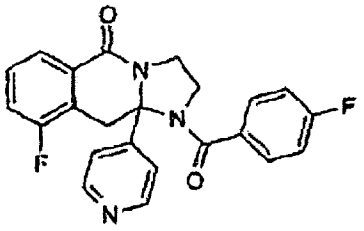
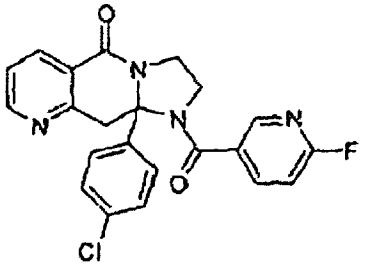
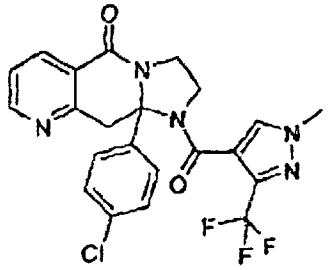
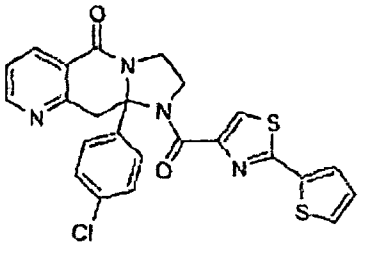

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

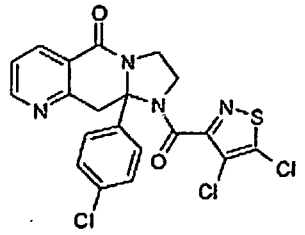
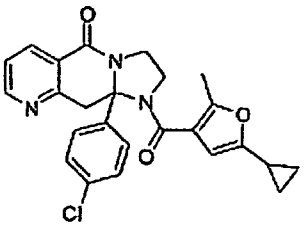
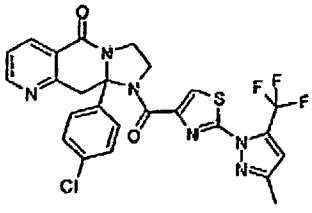
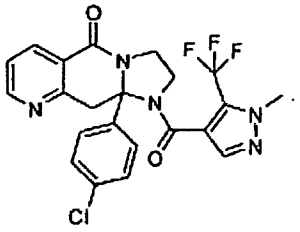
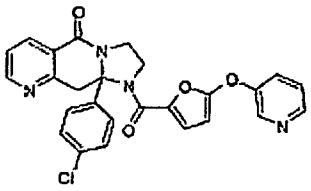
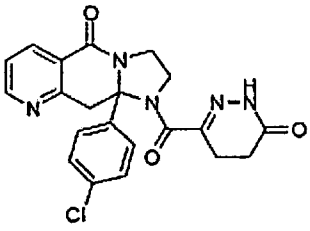
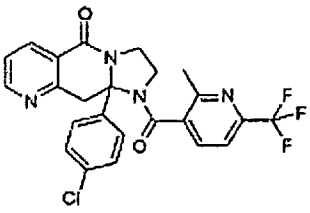
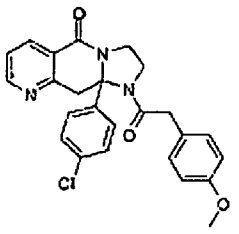
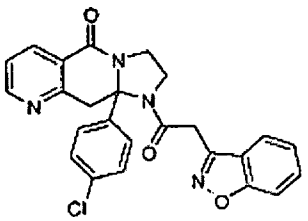
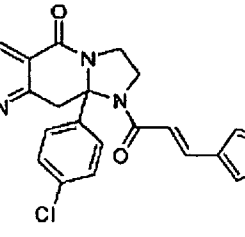
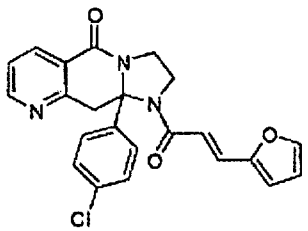
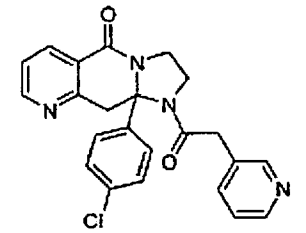
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

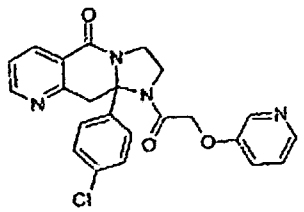

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

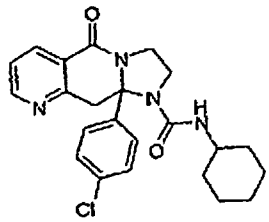

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

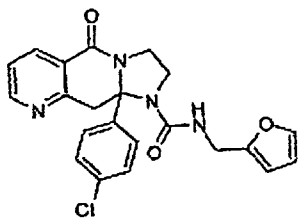

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

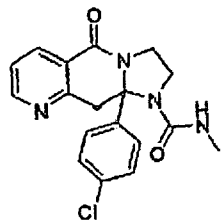
,

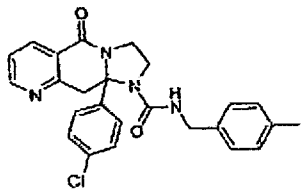
,

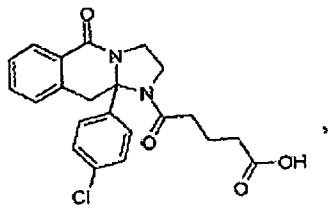


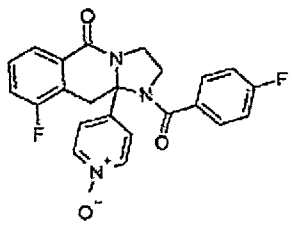


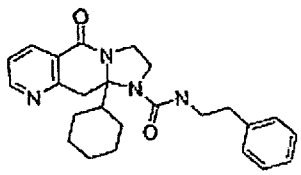


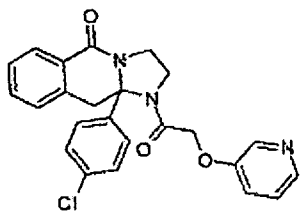


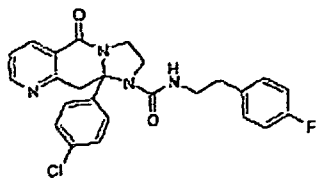
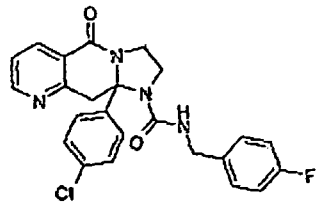
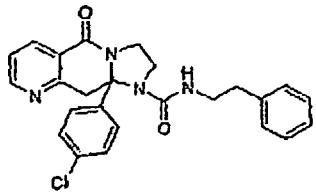
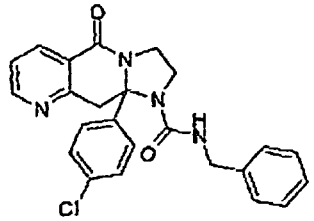
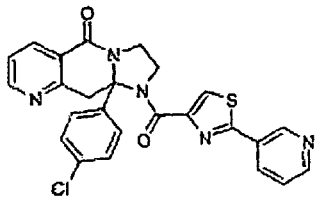
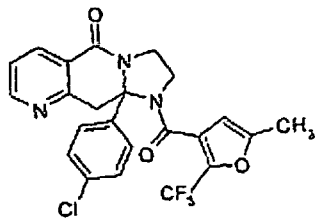
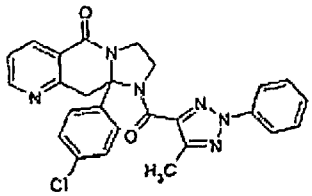
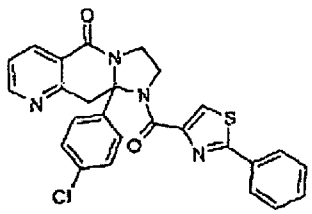
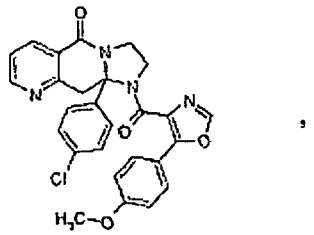
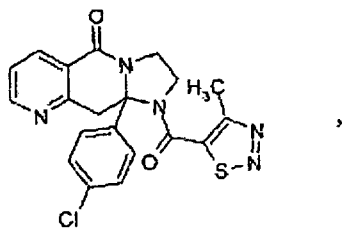
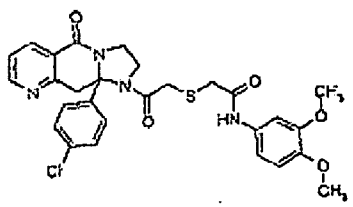
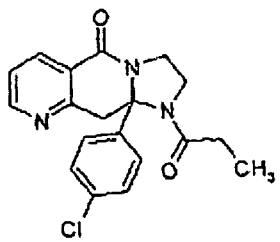











，

，

，

，

，

，

，

，

，

，

及

，

或其鹽。