



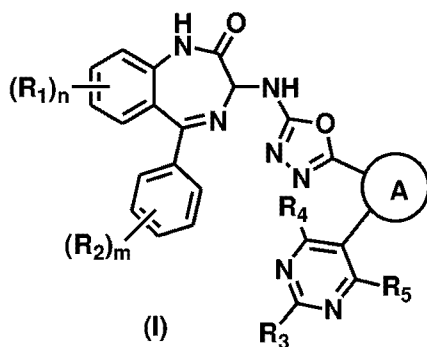
- (21)申請案號：109109050 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 18 日
- (51)Int. Cl. : **C07D413/14 (2006.01)** **C07D417/14 (2006.01)**
A61K31/551 (2006.01) **A61P31/14 (2006.01)**
- (30)優先權：2019/03/18 美國 62/819,915
2019/03/20 美國 62/821,094
- (71)申請人：美商安塔製藥公司(美國) ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國
- (72)發明人：朱凱成 ZHU, KAICHENG (CN)；麥格拉斯 凱文 MCGRATH, KEVIN (US)；內格萊特埃瑪紐埃利 紹伊馬爾 NEGRETTI-EMMANUELLI, SOLYMAR (US)；斯基瑪尼亞克 亞當 SZYMANIAK, ADAM (US)；于 建明 YU, JIANMING (US)；金寅鍾 KIM, IN JONG (KR)；柯 日新 OR, YAT SUN (US)
- (74)代理人：張耀暉
審查人員：簡正芳
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 112 頁

(54)名稱

作為 R S V 抑制劑的苯并二氮呋衍生物、其醫藥組成物及其用途

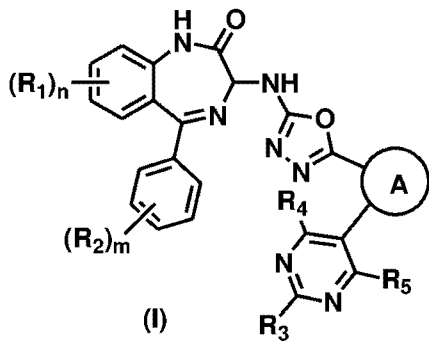
(57)摘要

本發明揭露一種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



其抑制呼吸道融合病毒(RSV)。本發明進一步關於一種包含前述化合物的醫藥組成物，用於投與患有 RSV 感染的受試者。本發明亦關於一種藉由投與包含本發明之化合物的醫藥組成物來治療受試者的 RSV 感染的方法。

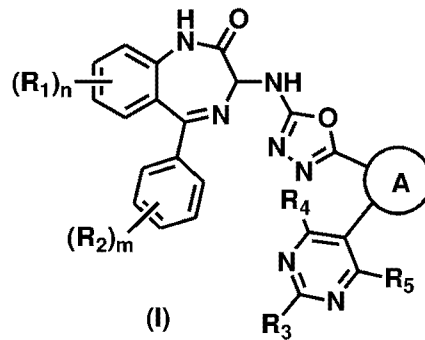
The present invention discloses compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, esters, or prodrugs thereof:



which inhibit Respiratory Syncytial Virus (RSV). The present invention further relates to pharmaceutical compositions comprising the aforementioned compounds for administration to a subject suffering from RSV infection. The invention also relates to methods of treating an RSV infection in a subject by administering a pharmaceutical composition comprising the compounds of the present invention.

特徵化學式：

式(I)





I872055

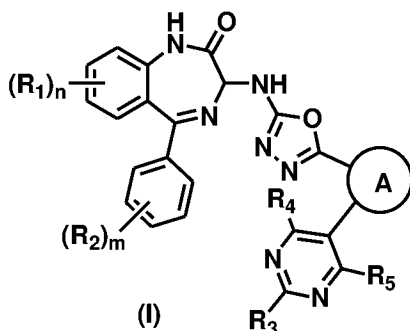
【發明摘要】

【中文發明名稱】作為RSV抑制劑的苯并二氮呋衍生物、其醫藥組成物及其用途

【英文發明名稱】BENZODIAZEPINE DERIVATIVES AS RSV INHIBITORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF AND USES THEREOF

【中文】

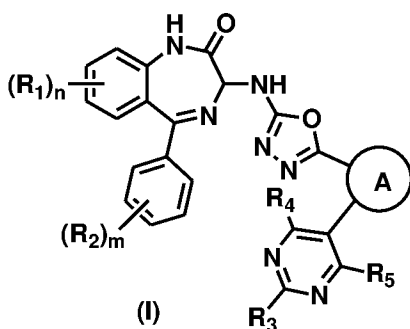
本發明揭露一種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



其抑制呼吸道融合病毒(RSV)。本發明進一步關於一種包含前述化合物的醫藥組成物，用於投與患有RSV感染的受試者。本發明亦關於一種藉由投與包含本發明之化合物的醫藥組成物來治療受試者的RSV感染的方法。

【英文】

The present invention discloses compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, esters, or prodrugs thereof:



which inhibit Respiratory Syncytial Virus (RSV). The present invention

further relates to pharmaceutical compositions comprising the aforementioned compounds for administration to a subject suffering from RSV infection. The invention also relates to methods of treating an RSV infection in a subject by administering a pharmaceutical composition comprising the compounds of the present invention.

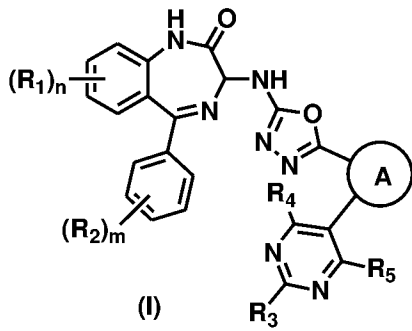
【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

式(I)



【發明說明書】

【中文發明名稱】作為RSV抑制劑的苯并二氮呋衍生物、其醫藥組成物及其用途

【英文發明名稱】BENZODIAZEPINE DERIVATIVES AS RSV INHIBITORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明一般關於用為呼吸道融合病毒(Respiratory Syncytial Virus ; RSV)抑制劑的化合物及醫藥組成物。具體而言，本發明關於可抑制RSV活性並用於治療RSV感染的苯并二氮呋衍生物。

【先前技術】

【0002】人類呼吸道融合病毒(HRSV)是一種反義單鏈RNA副黏液病毒(KM. Empey, et al., *Rev. Anti-Infective Agents*, 2010, 50(1 May), 1258-1267)。RSV是急性下呼吸道感染(ALRI)的主要原因，並影響所有年齡層的患者。成年人的症狀通常並不嚴重，典型類似於輕度感冒。然而，在嬰兒中，該病毒可能引起下呼吸道感染，包括細支氣管炎或肺炎，其中許多需要住院治療。幾乎所有的兒童都在3歲之前被感染。已知有高風險族群，其被RSV感染更可能發展為ALRI。早產兒及/或患有肺或心臟疾病的嬰兒患ALRI的風險最高。其他高風險族群包括老年人、患有慢性心臟病及/或肺部疾病的成年人、幹細胞移植患者和免疫抑制患者。

【0003】目前，並沒有可用於預防HRSV感染的疫苗。帕利珠單抗(Palivizumab)是一種單株抗體，用於預防性地預防高風險嬰兒，例如早產兒，及患有心臟及/或肺部疾病的嬰兒中的HRSV感染。帕利珠單抗的高成本治療限制了其一般用途。利巴韋林(Ribavirin)亦已被用於治療HRSV感

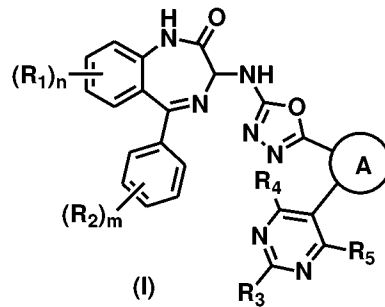
染，但其效果有限。因此，對於適用於所有族群類型和年齡的新穎且有效的HRSV治療仍存有主要醫療需求。

【0004】在以下出版物中已經揭露了幾種RSV融合抑制劑：WO2010/103306、WO2012/068622、WO2013/096681、WO2014/060411、WO2013/186995、WO2013/186334、WO2013/186332、WO2012/080451、WO2012/080450、WO2012/080449、WO2012/080447、WO2012/080446、WO2015/110446、WO2017/009316、*J. Med. Chem.* 2015, 58, 1630-1643, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 976-981 和 *Nat. Commun.*, 2017, 8, 167。在以下出版物中揭露了用於治療HRSV的其他N-蛋白抑制劑的實例：WO2004/026843、*J. Med. Chem.* 2006, 49, 2311-2319 和 *J. Med. Chem.* 2007, 50, 1685-1692。在以下出版物中揭露了用於HRSV的L-蛋白抑制劑的實例：WO 2011/005842、WO2005/042530、*Antiviral Res.* 2005, 65, 125-131 和 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 6789-6793。核苷/聚合酶抑制劑的實例已在以下出版物中揭露：WO2011/005842、WO2013/242525、WO2014/031784、WO2015/026792、WO2016/0055791、WO2016/138158和 *J. Med. Chem.* 2015, 58, 1862-1878。

【0005】有需要開發用於HRSV的有效治療。本發明已經鑑定出經胺基雜芳基取代的苯并二氮呋且能抑制HRSV的化合物。本發明包括製備前述化合物的方法以及使用這些化合物來治療疾病的方法。

【發明內容】

【0006】本發明提供一種由式(I)表示之化合物及其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其可用於治療或預防病毒(特別是HRSV)感染：



其中：

A 為視需要經取代之雜芳基；較佳地，A 為具有至少一對相鄰碳原子的視需要經取代之雜芳基；更佳地，A 為視需要經取代之吡啶基或視需要經取代之噻唑基；

n 為 0、1、2、3 或 4，較佳地，n 為 0 或 1；

m 為 0、1、2、3 或 4，較佳地，m 為 0 或 1；

R₁ 和 R₂ 各自獨立地選自由以下所組成之群組：

- 1) 鹵素；
- 2) -CN；
- 3) 視需要經取代之 -C₁-C₈ 烷基；
- 4) 視需要經取代之 -C₂-C₈ 烯基；
- 5) 視需要經取代之 -C₂-C₈ 炔基；及
- 6) 視需要經取代之 -C₁-C₈ 烷氧基；

R₃ 選自由以下所組成之群組：

- 1) 氫；
- 2) 鹵素；
- 3) -CN；
- 4) -NR₆R₇；
- 5) 視需要經取代之 -C₁-C₈ 烷基；
- 6) 視需要經取代之 -C₁-C₈ 烷氧基；

- 7) 視需要經取代之 $-C_2-C_8$ 烯基；
- 8) 視需要經取代之 $-C_2-C_8$ 炔基；
- 9) 視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基；
- 10) 視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烯基；
- 11) 視需要經取代之 3 至 8 員雜環基；
- 12) 視需要經取代之芳基；及
- 13) 視需要經取代之雜芳基；

其中， R_6 和 R_7 各自獨立地選自由以下所組成之群組：

- 1) 氫；
- 2) 視需要經取代之 $-C_1-C_8$ 烷基；
- 3) 視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基；
- 4) 視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烯基；
- 5) 視需要經取代之 3 至 8 員雜環；
- 6) 視需要經取代之芳基；及
- 7) 視需要經取代之雜芳基；

或者， R_6 和 R_7 連同其所附接之氮原子一起形成雜環；

R_4 和 R_5 各自獨立地選自由以下所組成之群組：

- 1) 氫；
- 2) 鹵素；
- 3) $-CN$ ；
- 4) 視需要經取代之 $-C_1-C_8$ 烷基；
- 5) 視需要經取代之 $-C_1-C_8$ 烷氧基；
- 6) 視需要經取代之 $-C_2-C_8$ 烯基；
- 7) 視需要經取代之 $-C_2-C_8$ 炔基；

- 8) 視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基；
- 9) 視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烯基；及
- 10) 視需要經取代之3至8員雜環。

【0007】 上述每個較佳基團可與一個、任何或所有其他較佳基團組合使用。

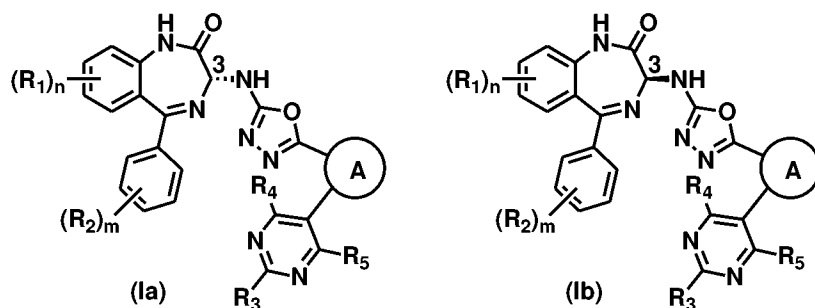
【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0008】 在本發明之一個實施例中，是一種如上述的由式(I)所示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，酯或前藥。

【0009】 本發明之化合物的苯并二氮呼環體系第3位置的碳原子是手性的。因此，本發明之化合物可具有式(Ia)或式(Ib)所示的立體化學：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、A、n和m係如上文所定義。本發明之組成物可包括作為式(Ia)和式(Ib)的外消旋混合物、式(Ia)或式(Ib)的純鏡像異構物，或相對於另一種為過量的鏡像異構物的本發明之化合物。例如，該組成物可包括該化合物的鏡像異構物過量至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一個實施例，鏡像異構物過量至少95%。在具有兩個或更多個手性原子的本發明之化合物中，所述化合物可以純立體異構物或立體異構物的混合物例如外消旋混合物或非鏡像異構物的混合

物形式存在於組成物中。在一個實施例中，本發明之組成物包括外消旋混合物、單立體異構物或鏡像異構物，其鏡像異構物過量至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

【0010】在較佳的實施例中，本發明之化合物係由式(Ib)表示者。本發明之組成物較佳包括實質上純式(Ib)之化合物，或式(Ib)之化合物和對應式(Ia)之化合物與如上述鏡像異構物過量的式(Ib)之化合物的混合物。

【0011】在式(I)之化合物的某些實施例中，1,3,4-噁二唑環和嘧啶環連接至環A的相鄰原子。較佳地，1,3,4-噁二唑環和嘧啶環連接到環A的相鄰環碳原子上。

【0012】在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 為鹵素或視需要經取代之甲基。在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 為F。

【0013】在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_2 為鹵素或視需要經取代之甲基。在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_2 為F。

【0014】在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_3 為視需要經取代之 $-C_1-C_8$ 烷基、視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基或視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烯基。在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_3 為視需要經取代之 $-C_1-C_8$ 烷基或視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基。在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_3 為視需要經取代之甲基、視需要經取代之乙基或視需要經取代之環丙基。

【0015】在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_4 為氫、鹵素、-CN或視需要經取代之甲基。在某些實施例中，本發明

關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_4 為H或鹵素。在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_4 為H。

【0016】 在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_5 為氫、鹵素、-CN或視需要經取代之甲基。在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_5 為H或鹵素。在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_5 為H。

【0017】 在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R_4 為H，且 R_5 為H。

【0018】 在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中n為0。

【0019】 在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中m為0。

【0020】 在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中n為0，且m為0。

【0021】 在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中n為0，m為0， R_3 為視需要經取代之甲基、視需要經取代之基或視需要經取代之環丙基， R_4 為H，且 R_5 為H。

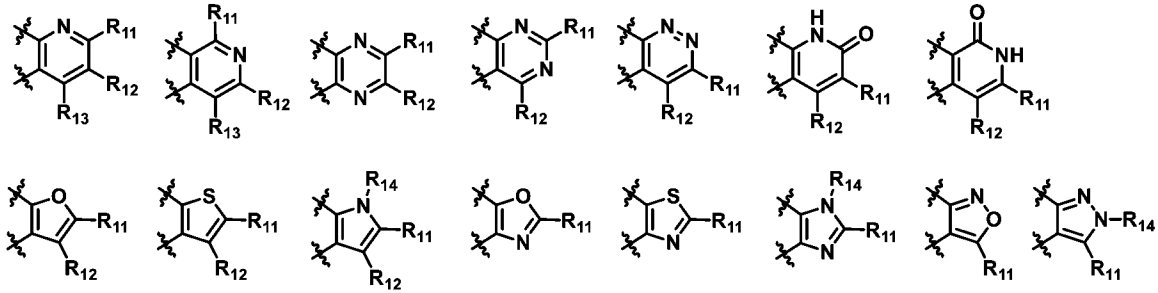
【0022】 在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中n為1，m為0，且 R_1 為F。

【0023】 在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中n為1，m為0， R_1 為F， R_3 為視需要經取代之甲基、視需要經取代之乙基或視需要經取代之環丙基， R_4 為H，且 R_5 為H。

【0024】 在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中A為視需要經取代之吡啶基。在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合

物及其醫藥上可接受之鹽，其中A為視需要經取代之噻唑基。

【0025】 在某些實施例中，本發明關於式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中A為選自(但不限於)以下之群組，其中所示化合價之一個為與1,3,4-噁二唑的碳原子的連接點，另一個為與嘓啶的碳原子的連接點：



其中，R₁₁、R₁₂和R₁₃各自獨立地選自由以下所組成之群組：

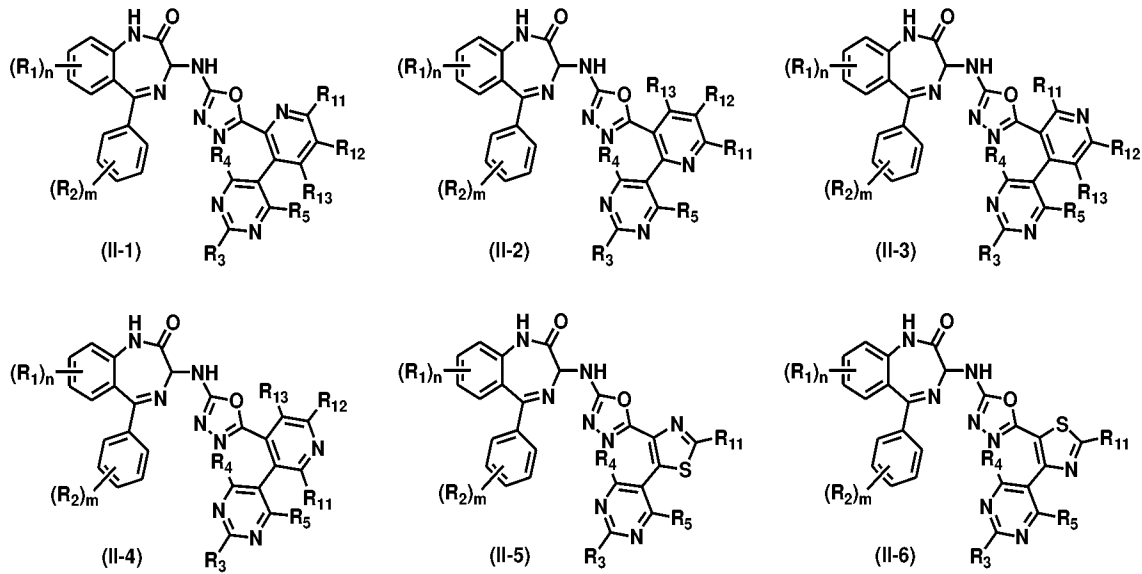
- 1) 氫；
- 2) 鹵素；
- 3) -NO₂；
- 4) -NR₆R₇；
- 5) -CN；
- 6) 視需要經取代之 -C₁-C₈ 烷基；
- 7) 視需要經取代之 -C₁-C₈ 烷氧基；
- 8) 視需要經取代之 -C₂-C₈ 烯基；
- 9) 視需要經取代之 -C₂-C₈ 炔基；
- 10) 視需要經取代之 -C₃-C₈ 環烷基；
- 11) 視需要經取代之 -C₃-C₈ 環烯基；
- 12) 視需要經取代之3至8員雜環基；
- 13) 視需要經取代之芳基；及
- 14) 視需要經取代之雜芳基；

R₁₄係選自由以下所組成之群組：

- 1) 氫；
- 2) 視需要經取代之 $-C_1-C_8$ 烷基；
- 3) 視需要經取代之 $-C_2-C_8$ 烯基；
- 4) 視需要經取代之 $-C_2-C_8$ 炔基；
- 5) 視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基；
- 6) 視需要經取代之 $-C_3-C_8$ 環烯基；
- 7) 視需要經取代之3至8員雜環基；
- 8) 視需要經取代之芳基；及
- 9) 視需要經取代之雜芳基；

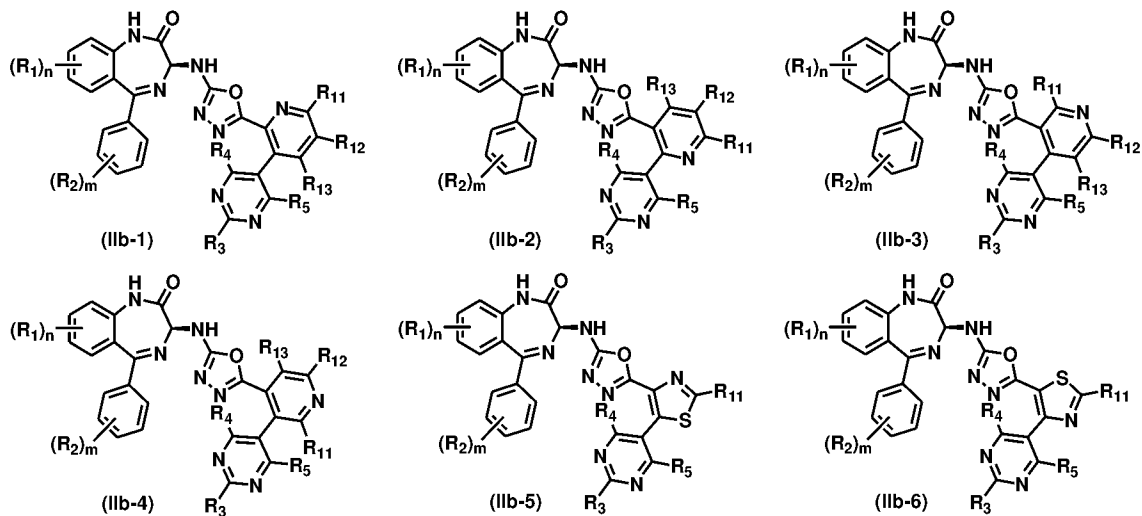
其中， R_6 和 R_7 係如前文所定義；較佳地， R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 各自獨立地選自氫、鹵素、視需要經取代之 $-C_1-C_3$ 烷基、視需要經取代之 $-C_1-C_3$ 烷氧基或視需要經取代之 $-C_3-C_6$ 環烷基。更佳地， R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 各自視需要獨立地為氫或經取代之甲基。在一個實施例中，A為吡啶基， R_{11} 和 R_{13} 均為氫，且 R_{12} 為甲基或經取代之甲基，例如 CF_3 。在另一個實施例中，A為噻唑基，且 R_{11} 為氫、甲基或經取代之甲基，例如 CF_3 。 R_{14} 較佳為氫或 C_1-C_4 -烷基；更佳為氫或甲基。

【0026】 本發明之一個實施例為式(II-1)至式(II-6)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



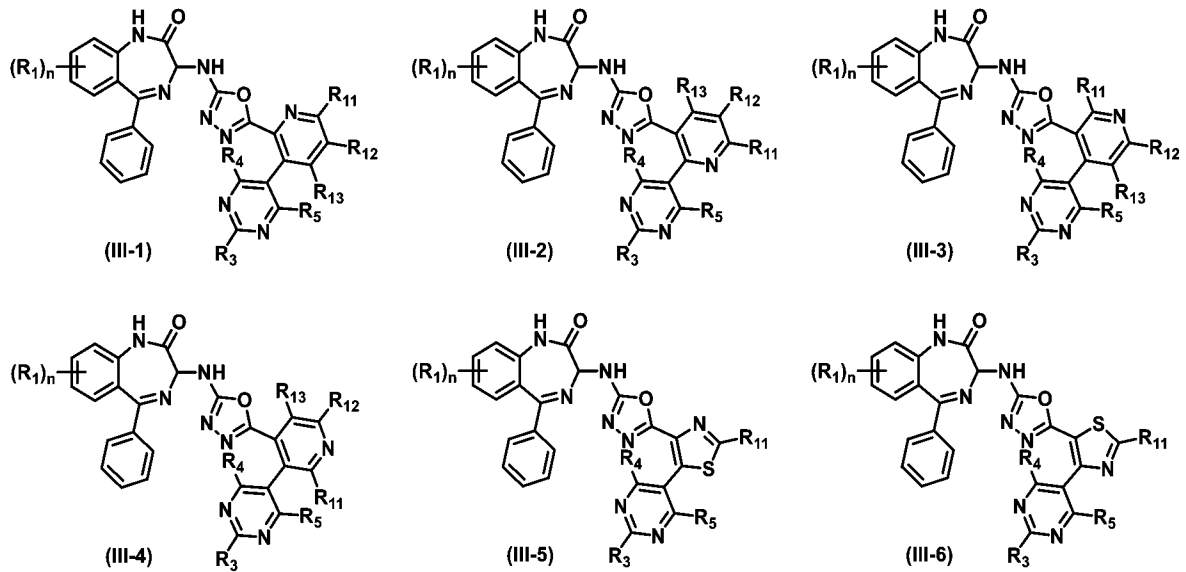
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 n 、 m 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 係如前文所定義。

【0027】本發明之另一個實施例為式(IIb-1)至式(IIb-6)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



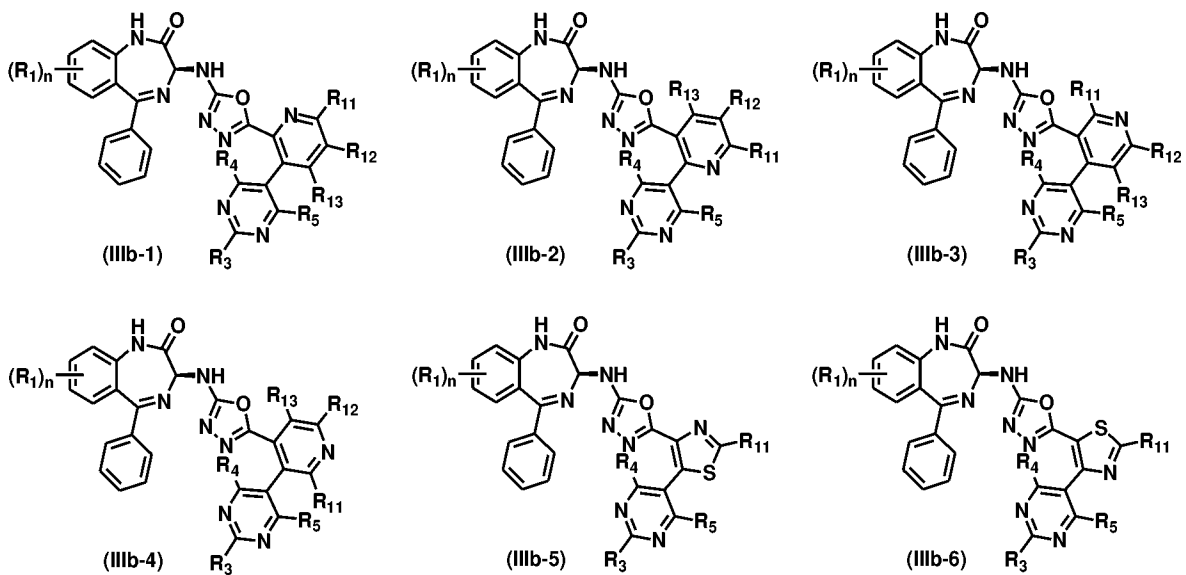
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 n 、 m 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 係如前文所定義。

【0028】本發明之另一個實施例為式(III-1)至式(III-6)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



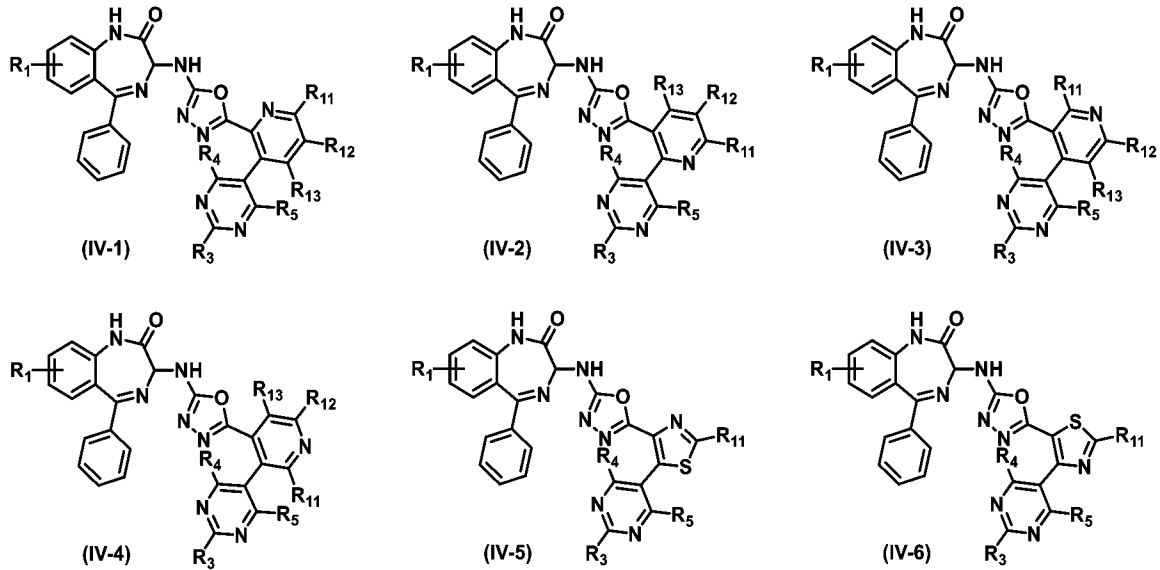
其中，R₁、R₃、R₄、R₅、n、R₁₁、R₁₂和R₁₃係如前文所定義。

【0029】本發明之另一個實施例為式(IIIb-1)至式(IIIb-6)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



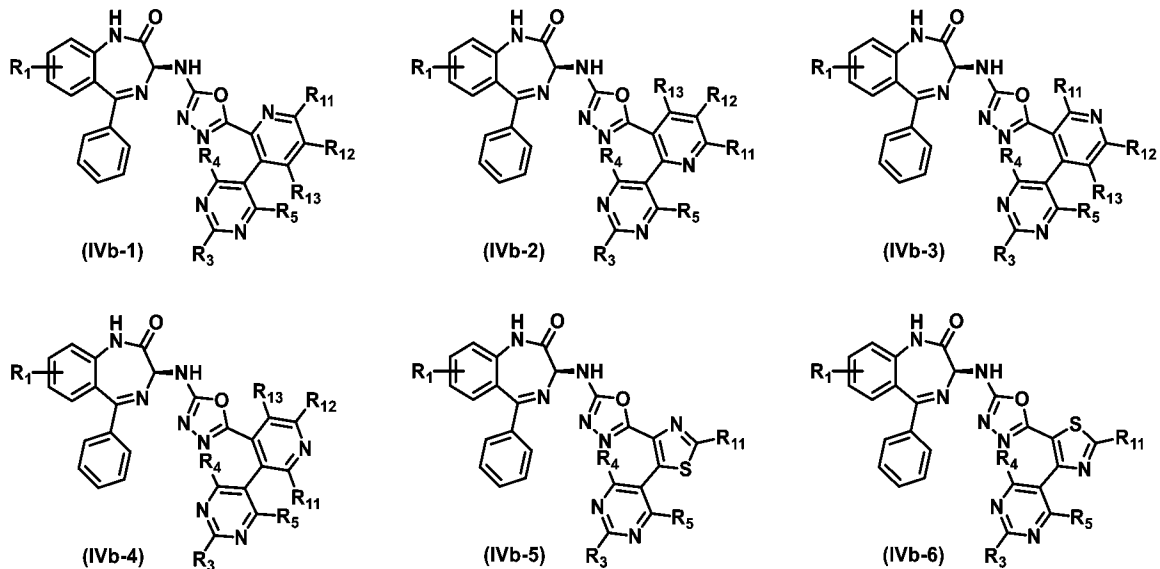
其中，R₁、R₃、R₄、R₅、n、R₁₁、R₁₂和R₁₃係如前文所定義。

【0030】本發明之另一個實施例為式(IV-1)至式(IV-6)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



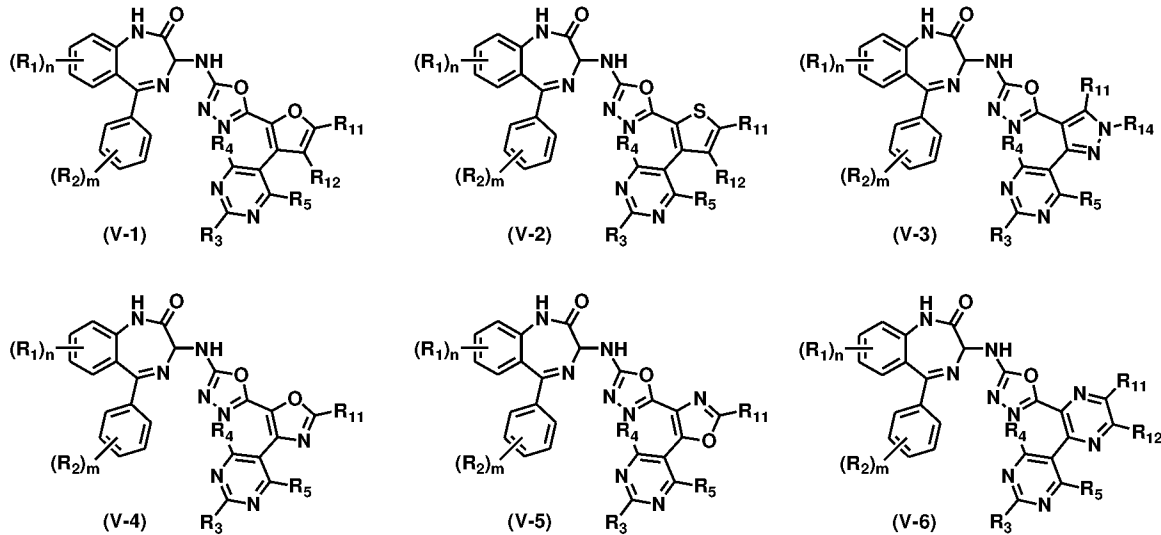
其中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 係如前文所定義。

【0031】本發明之另一個實施例為式(IVb-1)至式(IVb-6)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



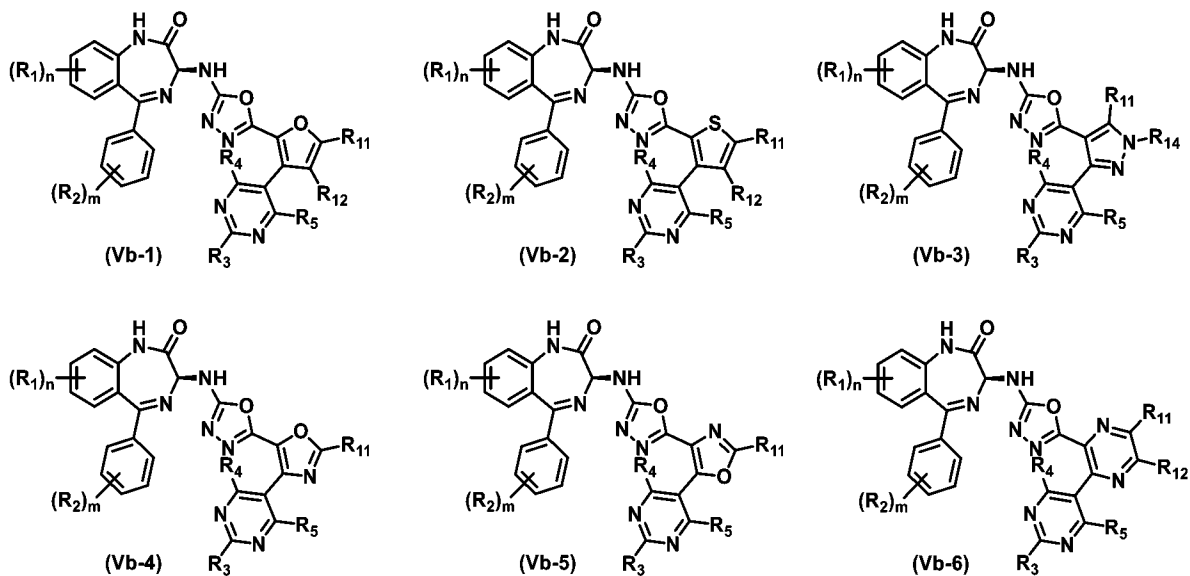
其中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 係如前文所定義。

【0032】本發明之一個實施例為式(V-1)至式(V-6)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



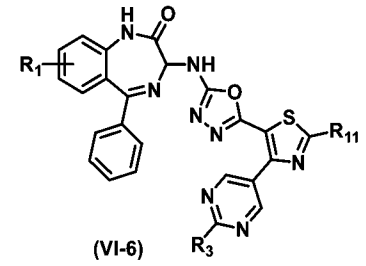
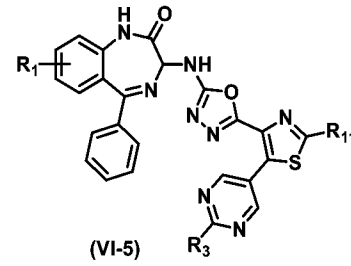
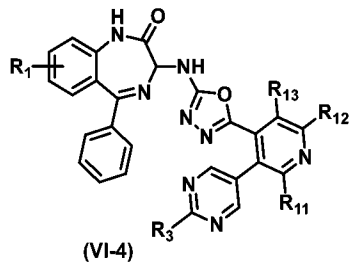
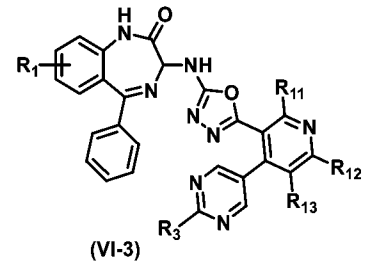
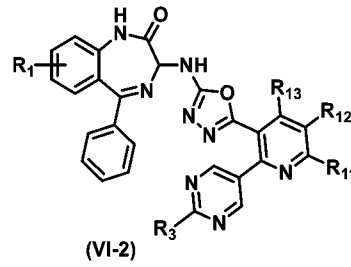
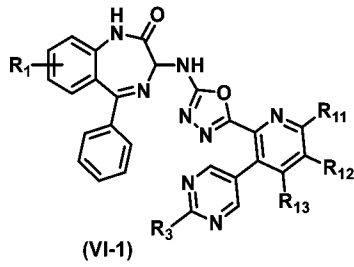
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 n 、 m 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{14} 係如前文所定義。

【0033】本發明之一個實施例為式(Vb-1)至式(Vb-6)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



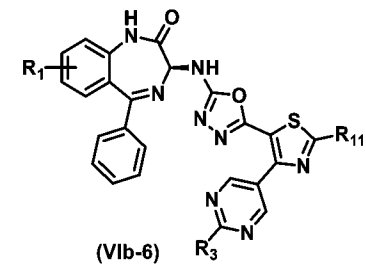
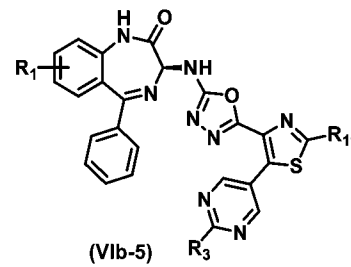
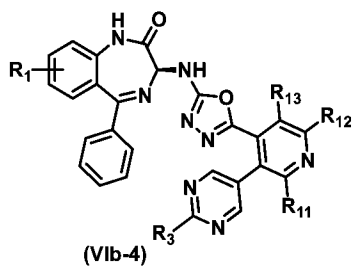
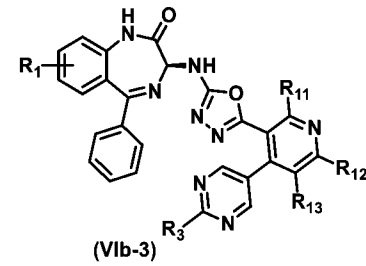
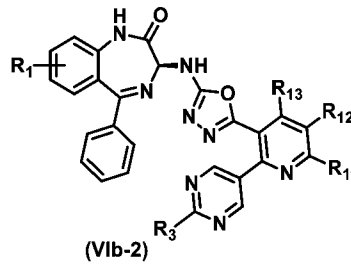
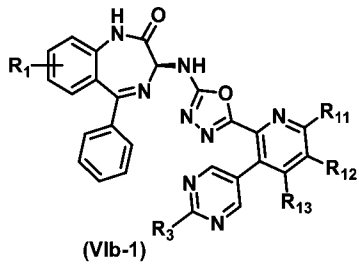
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 n 、 m 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{14} 係如前文所定義。

【0034】本發明之一個實施例為式(VI-1)至式(VI-6)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



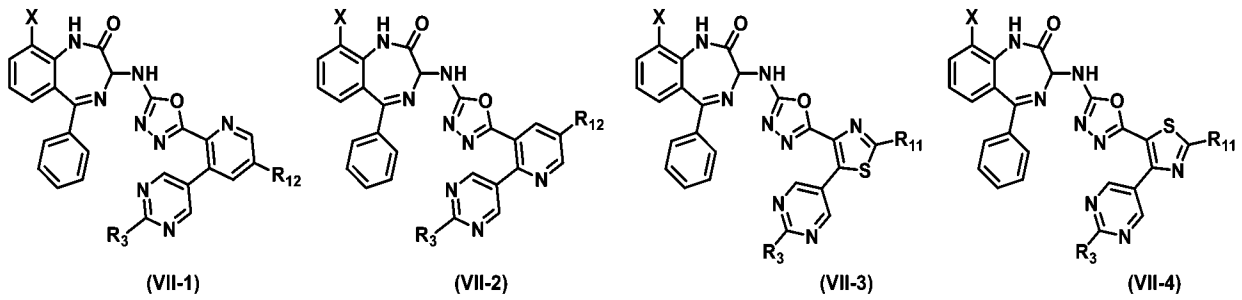
其中， R_1 、 R_3 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 係如前文所定義。

【0035】本發明之一個實施例為式(VIb-1)至式(VIb-6)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



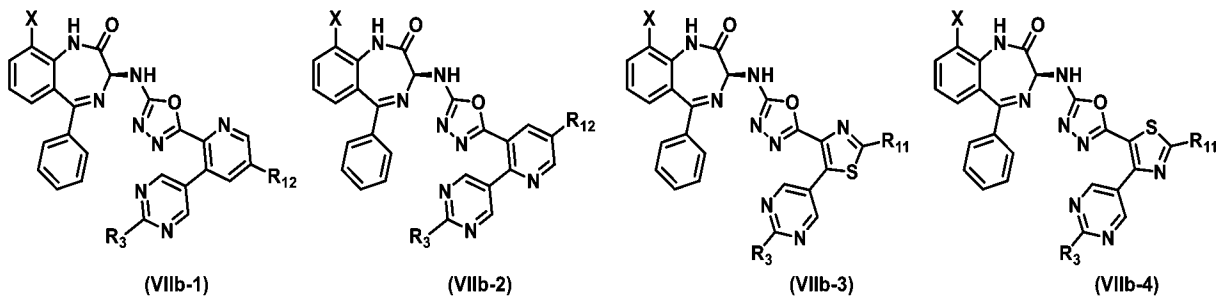
其中， R_1 、 R_3 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 係如前文所定義。

【0036】本發明之另一個實施例為式(VII-1)至式(VII-4)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



其中，X為H或R₁；R₃、R₁₁和R₁₂係如前文所定義。

【0037】本發明之另一個實施例為式(VIIb-1)至式(VIIb-4)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：




























其中，X、R₃、R₁₁和R₁₂係如前文所定義。










【0038】在特定實施例中，本發明提供式(VII-1)和式(VII-2)之化合物及其醫藥上可接受之鹽、酯及前藥，其中，表1已列出每個化合物的X、R₃和R₁₂。






















【0039】[表1]

表項	X	R ₃	R ₁₂
1-1	H	甲基	甲基
1-2	H	甲基	乙基
1-3	H	甲基	異丙基
1-4	H	甲基	丙基
1-5	H	甲基	乙烯基
1-6	H	甲基	烯丙基
1-7	H	甲基	CF ₃
1-8	H	甲基	CHF ₂

1-9	H	甲基	CN
1-10	H	甲基	
1-11	H	甲基	
1-12	H	甲基	
1-13	H	甲基	
1-14	H	甲基	
1-15	H	甲基	
1-16	H	甲基	
1-17	H	乙基	甲基
1-18	H	乙基	乙基
1-19	H	乙基	異丙基
1-20	H	乙基	丙基
1-21	H	乙基	乙烯基
1-22	H	乙基	烯丙基
1-23	H	乙基	CF ₃
1-24	H	乙基	CHF ₂
1-25	H	乙基	CN
1-26	H	乙基	
1-27	H	乙基	
1-28	H	乙基	
1-29	H	乙基	
1-30	H	乙基	







1-31	H	乙基	
1-32	H	乙基	
1-33	H		甲基
1-34	H		乙基
1-35	H		異丙基
1-36	H		丙基
1-37	H		乙烯基
1-38	H		烯丙基
1-39	H		CF ₃
1-40	H		CHF ₂
1-41	H		CN
1-42	H		
1-43	H		
1-44	H		
1-45	H		
1-46	H		
1-47	H		
1-48	H		
1-49	F	甲基	甲基
1-50	F	甲基	乙基
1-51	F	甲基	異丙基
1-52	F	甲基	丙基

















1-53	F	甲基	乙烯基
1-54	F	甲基	烯丙基
1-55	F	甲基	CF ₃
1-56	F	甲基	CHF ₂
1-57	F	甲基	CN
1-58	F	甲基	
1-59	F	甲基	
1-60	F	甲基	
1-61	F	甲基	
1-62	F	甲基	
1-63	F	甲基	
1-64	F	甲基	
1-65	F	乙基	甲基
1-66	F	乙基	乙基
1-67	F	乙基	異丙基
1-68	F	乙基	丙基
1-69	F	乙基	乙烯基
1-70	F	乙基	烯丙基
1-71	F	乙基	CF ₃
1-72	F	乙基	CHF ₂
1-73	F	乙基	CN
1-74	F	乙基	
1-75	F	乙基	



















1-76	F	乙基	
1-77	F	乙基	
1-78	F	乙基	
1-79	F	乙基	
1-80	F	乙基	
1-81	F	甲基	
1-82	F	乙基	
1-83	F	異丙基	
1-84	F	丙基	
1-85	F	乙烯基	
1-86	F	烯丙基	
1-87	F	CF ₃	
1-88	F	CHF ₂	
1-89	F	CN	
1-90	F		
1-91	F		
1-92	F		
1-93	F		
1-94	F		
1-95	F		
1-96	F		















【0040】在特定實施例中，本發明提供式(VII-3)和式(VII-4)之化合物及其醫藥上可接受之鹽、酯及前藥，其中，表2已列出每個化合物的X、R₃和R₁₁。

【0041】 [表2]

表項	X	R ₃	R ₁₁
2-1	H	甲基	甲基
2-2	H	甲基	乙基
2-3	H	甲基	異丙基
2-4	H	甲基	丁基
2-5	H	甲基	t-丁基
2-6	H	甲基	丙基
2-7	H	甲基	苯甲基
2-8	H	甲基	乙烯基
2-9	H	甲基	烯丙基
2-10	H	甲基	CF ₃
2-11	H	甲基	
2-12	H	甲基	
2-13	H	甲基	
2-14	H	甲基	
2-15	H	甲基	
2-16	H	甲基	
2-17	H	乙基	甲基
2-18	H	乙基	乙基
2-19	H	乙基	異丙基
2-20	H	乙基	丁基

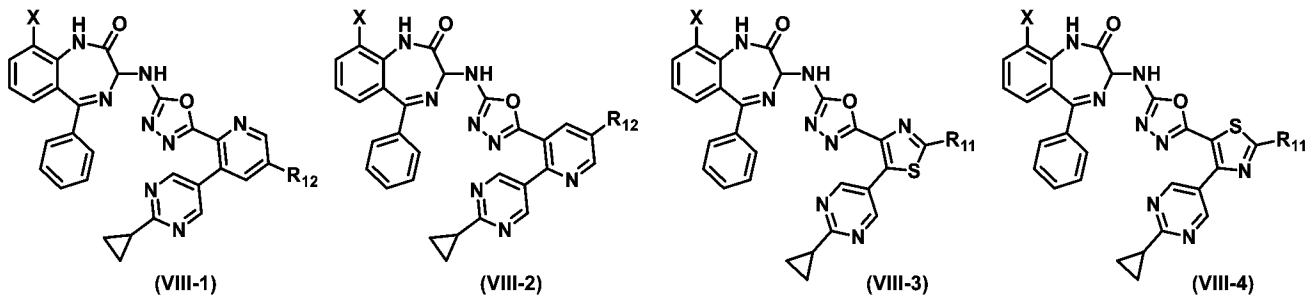
2-21	H	乙基	t-丁基
2-22	H	乙基	丙基
2-23	H	乙基	苯甲基
2-24	H	乙基	乙烯基
2-25	H	乙基	烯丙基
2-26	H	乙基	CF ₃
2-27	H	乙基	
2-28	H	乙基	
2-29	H	乙基	
2-30	H	乙基	
2-31	H	乙基	
2-32	H	乙基	
2-33	H		甲基
2-34	H		乙基
2-35	H		異丙基
2-36	H		丁基
2-37	H		t-丁基
2-38	H		丙基
2-39	H		苯甲基
2-40	H		乙烯基
2-41	H		烯丙基
2-42	H		CF ₃

2-43	H		
2-44	H		
2-45	H		
2-46	H		
2-47	H		
2-48	H		
2-49	F	甲基	甲基
2-50	F	甲基	乙基
2-51	F	甲基	異丙基
2-52	F	甲基	丁基
2-53	F	甲基	t-丁基
2-54	F	甲基	丙基
2-55	F	甲基	苯甲基
2-56	F	甲基	乙烯基
2-57	F	甲基	烯丙基
2-58	F	甲基	CF ₃
2-59	F	甲基	
2-60	F	甲基	
2-61	F	甲基	
2-62	F	甲基	
2-63	F	甲基	
2-64	F	甲基	
2-65	F	乙基	甲基

2-66	F	乙基	乙基
2-67	F	乙基	異丙基
2-68	F	乙基	丁基
2-69	F	乙基	t-丁基
2-70	F	乙基	丙基
2-71	F	乙基	苯甲基
2-77	F	乙基	乙烯基
2-73	F	乙基	烯丙基
2-74	F	乙基	CF ₃
2-75	F	乙基	
2-76	F	乙基	
2-77	F	乙基	
2-78	F	乙基	
2-79	F	乙基	
2-80	F	乙基	
2-81	F		甲基
2-82	F		乙基
2-83	F		異丙基
2-84	F		丁基
2-85	F		t-丁基
2-86	F		丙基
2-87	F		苯甲基
2-88	F		乙烯基

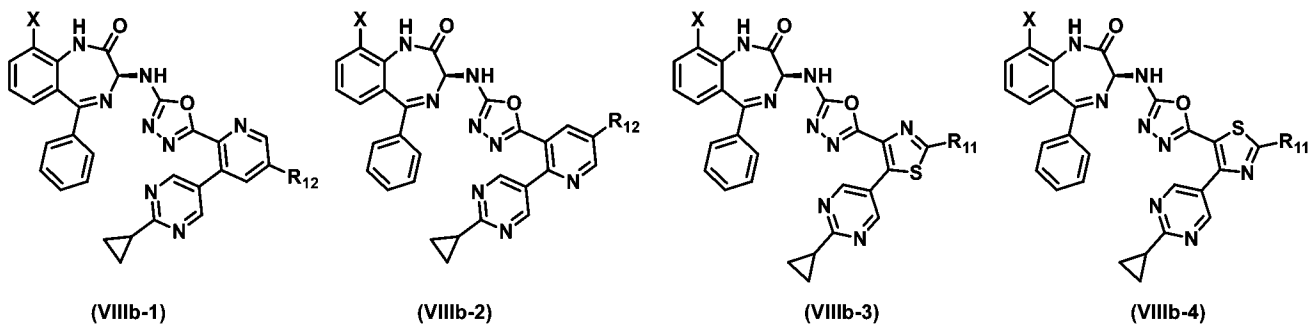
2-89	F		烯丙基
2-90	F		CF ₃
2-91	F		
2-92	F		
2-93	F		
2-94	F		
2-95	F		
2-96	F		

【0042】本發明之另一個實施例為式(VIII-1)至式(VIII-4)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



其中，X為H或R₁；R₁₁和R₁₂係如前文所定義。

【0043】本發明之另一個實施例為式(VIIIb-1)至式(VIIIb-4)之一者表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



其中， X 、 R_{11} 和 R_{12} 係如前文所定義。

【0044】 應當理解，本文中對本發明的描述應與化學鍵結的定律和原理相一致地解釋。在某些情況下，可能有必要移除氫原子以便在任何給定位置處容納取代基。

【0045】 所欲者為，在分子的特定位置上的任何取代基或變量(例如， R_1 、 R_2 等)的定義獨立於該分子在其他位置的定義。例如，在式(I)中，當 n 為2時，兩個 R_1 基團中的每一個可以相同或不同。

【0046】 仍應理解，本發明之化合物可包含一個或多個不對稱碳原子，且可以外消旋、非鏡像異構和光學活性形式存在。仍將理解，本發明的某些化合物可以不同的互變異構形式存在。所有互變異構物均預期在本發明之範圍內。

【0047】 在某些實施例中，本發明提供一種用於預防或治療RSV活性及用於治療受試者的RSV感染的方法。該方法包括投與治療有效量的式(I)之化合物。

【0048】 本發明亦提供一種式(I)之化合物在製備用於預防或治療RSV之藥物的用途。

【0049】 因此，在一個實施例中，式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽與類固醇抗發炎化合物例如布地奈德(budesonide)或氟替卡松(fluticasone)組合。在較佳的實施例中，以低劑量投與類固醇以最小化免疫抑制作用。在另一個實施例中，式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽與非類固醇抗發炎化合物組合，該非類固醇抗發炎化合物例如，白三烯拮抗劑，諸如欣流(Singulair) (Merck)或雅樂得(Accolate) (Astra Zeneca)、磷酸二酯酶-4抑制劑，例如迪開舒膜(roflumilast) (Altana)、TNF- α 抑制劑，諸如恩博(Enbrel) (Amgen)、Remicade (Centocor)、Humira (Abbott)或CDP870 (Celltech)或NSAIDS。在再一個實施例中，式(I)之化合物與白介素8或白介素9抑制劑組合。因此，本發明亦關於包含式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽及抗發炎化合物的產品，用於同時、分開或依序用於治療RSV。

【0050】本發明亦關於式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽與抗流感化合物的組合，以及該組合在治療伴發的RSV和流感感染中的用途。因此，本發明亦關於包含式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽及抗流感化合物的產品，供同時、分開或依序使用以治療伴發的RSV和流感感染。本發明之化合物可以各種劑型給藥。因此，它們可以口服給藥，例如以片劑、喉錠、錠劑、水性或油性懸浮液、可分散的粉末或顆粒的形式口服。本發明之化合物亦可以腸胃外給藥，無論是皮下、靜脈內、肌內、胸骨內、透皮或經由輸注技術。該等化合物亦可以栓劑形式給藥。

【0051】在一實施例中，本發明之化合物經由鼻內或支氣管內投與來給藥。本發明亦提供包含藥物的吸入劑或噴霧劑，該藥物包含(a)如上文定義的式(I)之苯并二氮呋衍生物，或其醫藥上可接受之鹽及(b)醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

【0052】本發明亦提供一種藥物組成物，含有所述苯并二氮呋衍生物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

【0053】典型調配本發明之化合物供與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑一起投與。例如，固體口服形式可以與活性化合物一起含有稀釋劑，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、纖維素、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣及/或聚乙二醇；黏合劑，例如澱粉、阿拉伯膠、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素或聚乙烯吡咯啉酮；崩解劑，例如澱粉、海藻酸、海藻酸鹽或羧甲基澱粉鈉；發泡混合物；染料；甜味劑；潤濕劑，諸如卵磷脂、聚山梨醇酯、十二烷基硫酸鹽；且一般，用於醫藥調配物的無毒和藥理學惰性物質。這些醫藥調配物可以已知的方式製造，例如，藉由混合、製粒、壓片、糖包衣或薄膜包衣製程。

【0054】用於口服投與的液體分散劑可以是糖漿、乳液和懸浮液。糖漿可含有載劑，例如蔗糖或蔗糖與甘油及/或甘露醇及/或山梨糖醇。

【0055】懸浮液和乳液可含有載劑，例如天然膠、瓊脂、海藻酸鈉、果膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素或聚乙烯醇。用於肌內注射的懸浮液或溶液可與活性化合物一起含有醫藥上可接受之載劑，例如，無菌水、橄欖油、油酸乙酯、乙二醇，諸如丙二醇，若需要，適量的利多卡因鹽酸鹽。

【0056】用於注射或輸注的溶液可含有載劑，例如無菌水，或者較佳它們可以是無菌的、含水、等滲鹽溶液的形式。

【0057】本發明亦關於如上文所定義的新穎化合物；或其醫藥上可接受之鹽，係用於治療人體或動物體的方法中。本發明亦關於一種醫藥組成物，包含如上文所定義的新穎化合物及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。較佳地，該醫藥組成物包括如上文所定義的新穎化合物的醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽係如上文所定義。本發明之新穎化合物典型以上文所定義的方式投與，並且該等化合物典型調配成以上文所定義的方式投與。

【0058】較佳地，醫藥組成物包括本發明之新穎化合物的光學活性異構物。因此，例如，含有僅一個手性中心的本發明較佳的新穎化合物包括實質上純的形式的R鏡相異構物、實質上純的形式的S鏡相異構物和含有過量的R鏡相異構物或過量的S鏡相異構物的鏡相異構物混合物。特別較佳地，醫藥組成物含有本發明之化合物，該化合物實質上為純的光學異構物。為避免疑義，若需要，本發明之新穎化合物可以溶劑合物的形式使用。

【0059】本發明之又一態樣是使用本文所描述的任何合成方式製備本文描述的任何化合物的方法。

【0060】[定義]

【0061】下文列出用於描述本發明的各種術語的定義。這些定義適用於通篇說明書和申請專利範圍中使用的術語，除非在特定情況下另外限制，否則單獨地或作為較大群組的一部分。

【0062】 本文所用的術語“烷基”是指飽和的單價直鏈或分支鏈烴自由基。較佳的烷基自由基包括C₁-C₆烷基自由基和C₁-C₈烷基自由基。C₁-C₆烷基自由基的實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、新戊基、正己基；且C₁-C₈烷基基團的實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、新戊基、正己基、庚基和辛基自由基。

【0063】 本文所用的術語“烯基”是指經由除去單個氫原子而具有至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或分支鏈烴基自由基。較佳的烯基包括C₂-C₆烯基和C₂-C₈烯基。該等烯基基團包括(但不限於)例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

【0064】 本文所用的術語“炔基”是指經由除去單個氫原子而具有至少一個碳-碳三鍵的直鏈或分支鏈烴基自由基。較佳的炔基自由基包括C₂-C₆炔基自由基和C₂-C₈炔基自由基。代表性的炔基自由基包括(但不限於)例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

【0065】 應理解，本文所述的任何烷基、烯基、炔基和環烷基部分也可以是脂族基團、脂環族基團或雜環基團。“脂族”基團是非芳香族部分，其可含有碳原子、氫原子、鹵素原子、氧、氮或其他原子的任何組合，且視需要地含有一個或多個不飽和單元，例如雙鍵及/或三鍵。脂族基團可以是直鏈、分支鏈或環狀的，且較佳含有約1個至約24個之間的碳原子，更典型含有約1個至約12個之間的碳原子。除脂族烴基外，脂族基團還包括，例如聚烷氧基烷基，諸如聚亞烷基二醇、多胺和多亞胺基。該等脂族基團可進一步經取代。

【0066】 術語“碳環”是指飽和的(例如“環烷基”)，部分飽和的(例如“環烯基”或“環炔基”)或完全不飽和的(例如“芳基”)環系統，其含有零個雜原子環原子。“環原子”或“環成員”是結合在一起形成環或多個環的原子。當碳環基團是連接所示化學結構中的兩個其他元素的二價部分時，該碳環基團可以藉由任何兩個可經取

代的環原子連接到兩個其他元素上。 C_4 - C_6 碳環具有4-6個環原子。

【0067】 如本文所用，術語“環烷基”是指單環或多環之飽和碳環化合物，並且碳原子可視需要經側氧基取代。多環環烯基可包括稠合環。較佳的環烷基包括 C_3 - C_8 環烷基和 C_3 - C_{12} 環烷基。 C_3 - C_8 環烷基的實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環辛基；且 C_3 - C_{12} 環烷基的實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[2.2.1]庚基和雙環[2.2.2]辛基。

【0068】 本文所用的術語“環烯基”是指具有至少一個碳-碳雙鍵的單環或多環之碳環化合物，並且碳原子可視需要經側氧基取代。多環環烯基可包括稠合環、共價連接的環或其組合。較佳的環烯基包括 C_3 - C_8 環烯基和 C_3 - C_{12} 環烯基。 C_3 - C_8 環烯基的實例包括(但不限於)環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基等；且 C_3 - C_{12} 環烯基的實例包括(但不限於)環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基等。

【0069】 術語“雜環烷基”和“雜環”可互換地使用，並且指非芳香族的3-、4-、5-、6-、7-或8-或9-12員環或雙-或三-環狀基團稠合或橋接或螺環系統，其中：**(i)** 每個環含有1個至3個獨立地選自氧、硫和氮的雜原子，**(ii)** 每個5員環具有0至1個雙鍵並且每個6-、7-、8-或9-12員環具有0至2個雙鍵，**(iii)** 氮雜原子和硫雜原子可視需要經氧化，**(iv)** 氮雜原子可視需要經季銨化，**(v)** 任何上述環可與苯環稠合，並且**(vi)** 剩餘環原子為碳原子，其可視需要經側氧基取代。代表性的雜環烷基包括(但不限於)[1,3]二氧戊環、吡咯啉基、吡啶基、吡啶基、咪啶基、咪啶基、哌啶基、哌啶基、噁啶基、噁啶基、異噁啶基、嗎啶基、噻啶基、異噻啶基、喹啶基、噻啶基(pyridazinonyl)、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、5-氮雜螺[2.5]辛基、1-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬基和四氫呋喃。這些雜環基可進一步經取代，以得到經取代之雜環基。雜芳基或雜環基團可以是C-連接的或N-連接的(在可能時)。

【0070】 本文所用的術語“芳基”是指包含至少一個芳香環的單環-或多環-碳環系統，該芳香環包括(但不限於)苯基、萘基、四氫萘基、二氫茛基、茛基等。多環芳基是包含至少一個芳香環的多環系統。多環芳基可包括稠合環、共價連接的環或其組合。

【0071】 本文所用的術語“雜芳基”是指具有一個或多個選自S、O和N的環原子的單環-或多環-芳香族自由基；並且剩餘環原子為碳，其中環內所包含的任何N或S可視需要經氧化。較佳的雜芳基是單環或雙環。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、硫苯基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基等。多環雜芳基可包括稠合環、共價連接的環或其組合。

【0072】 根據本發明，芳香族基團可經取代或未經取代。

【0073】 本文所用的術語“芳烷基”是指其中亞烷基鏈與芳基連接的官能基。實例包括(但不限於)苯甲基、苯乙基等。術語“經取代之芳烷基”是指其中芳基經取代的芳烷基官能基。類似地，術語“雜芳基烷基”是指其中亞烷基鏈與雜芳基連接的官能基。實例包括(但不限於)吡啶基甲基、嘧啶基乙基等。術語“經取代之雜芳基烷基”是指其中雜芳基經取代之雜芳基烷基官能基。

【0074】 除非另有說明，否則單獨使用或與其它術語組合使用的術語“烷氧基”是指具有指定碳原子數的烷基透過氧原子與分子的其餘部分連接，例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(異丙氧基)和高級同系物和異構物。較佳的烷氧基為(C₁-C₃)烷氧基。

【0075】 如本文所用的術語“鹵”或“鹵素”單獨或作為另一取代基的一部分，其指氟、氯、溴或碘原子。

【0076】 術語“氫”包括氫和氘。另外，原子的敘述包括該原子的其他同位素，只要是所得化合物為醫藥上可接受的。

【0077】 本文所用的術語“經取代之”是指以取代基獨立地置換其上的一個、兩個、三個或更多個氫原子，前述取代基包括(但不限於)-F、-Cl、-Br、-I、-OH、C₁-C₁₂-烷基；C₂-C₁₂-烯基、C₂-C₁₂-炔基、-C₃-C₁₂-環烷基、經保護的羥基、-NO₂、-N₃、-CN、-NH₂、經保護的胺基、側氧基、硫[酮]基、-NH-C₁-C₁₂-烷基、-NH-C₂-C₈-烯基、-NH-C₂-C₈-炔基、-NH-C₃-C₁₂-環烷基、-NH-芳基、-NH-雜芳基、-NH-雜環烷基、-二烷基胺基、-二芳基胺基、-二雜芳基胺基、-O-C₁-C₁₂-烷基、-O-C₂-C₈-烯基、-O-C₂-C₈-炔基、-O-C₃-C₁₂-環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環烷基、-C(O)-C₁-C₁₂-烷基、-C(O)-C₂-C₈-烯基、-C(O)-C₂-C₈-炔基、-C(O)-C₃-C₁₂-環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)-雜環烷基、-CONH₂、-CONH-C₁-C₁₂-烷基、-CONH-C₂-C₈-烯基、-CONH-C₂-C₈-炔基、-CONH-C₃-C₁₂-環烷基、-CONH-芳基、-CONH-雜芳基、-CONH-雜環烷基、-OCO₂-C₁-C₁₂-烷基、-OCO₂-C₂-C₈-烯基、-OCO₂-C₂-C₈-炔基、-OCO₂-C₃-C₁₂-環烷基、-OCO₂-芳基、-OCO₂-雜芳基、-OCO₂-雜環烷基、-CO₂-C₁-C₁₂-烷基、-CO₂-C₂-C₈-烯基、-CO₂-C₂-C₈-炔基、CO₂-C₃-C₁₂-環烷基、-CO₂-芳基、CO₂-雜芳基、CO₂-雜環烷基、-OCONH₂、-OCONH-C₁-C₁₂-烷基、-OCONH-C₂-C₈-烯基、-OCONH-C₂-C₈-炔基、-OCONH-C₃-C₁₂-環烷基、-OCONH-芳基、-OCONH-雜芳基、-OCONH-雜環-烷基、-NHC(O)H、-NHC(O)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)-C₂-C₈-烯基、-NHC(O)-C₂-C₈-炔基、-NHC(O)-C₃-C₁₂-環烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-雜芳基、-NHC(O)-雜環-烷基、-NHCO₂-C₁-C₁₂-烷基、-NHCO₂-C₂-C₈-烯基、-NHCO₂-C₂-C₈-炔基、-NHCO₂-C₃-C₁₂-環烷基、-NHCO₂-芳基、-NHCO₂-雜芳基、-NHCO₂-雜環烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)NH-C₂-C₈-烯基、-NHC(O)NH-C₂-C₈-炔基、-NHC(O)NH-C₃-C₁₂-環烷基、-NHC(O)NH-芳基、-NHC(O)NH-雜芳基、-NHC(O)NH-雜環烷基、NHC(S)NH₂、-NHC(S)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(S)NH-C₂-C₈-烯基、-NHC(S)NH-C₂-C₈-炔基、-NHC(S)NH-C₃-C₁₂-環烷基、-NHC(S)NH-芳基、

-NHC(S)NH- 雜芳基、-NHC(S)NH- 雜環烷基、-NHC(NH)NH₂、
 -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)NH-C₂-C₈-烯基、-NHC(NH)NH-C₂-C₈-炔基、
 -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-環烷基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-雜芳基、
 -NHC(NH)NH-雜環烷基、-NHC(NH)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)-C₂-C₈-烯基、
 -NHC(NH)-C₂-C₈-炔基、-NHC(NH)-C₃-C₁₂-環烷基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-
 雜芳基、-NHC(NH)-雜環烷基、-C(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-C(NH)NH-C₂-C₈-烯基、
 -C(NH)NH-C₂-C₈-炔基、-C(NH)NH-C₃-C₁₂-環烷基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-
 雜芳基、-C(NH)NH-雜環烷基、-S(O)-C₁-C₁₂-烷基、-S(O)-C₂-C₈-烯基、-S(O)-C₂-C₈-
 炔基、-S(O)-C₃-C₁₂-環烷基、-S(O)-芳基、-S(O)-雜芳基、-S(O)-雜環烷基、-SO₂NH₂、
 -SO₂NH-C₁-C₁₂-烷基、-SO₂NH-C₂-C₈-烯基、-SO₂NH-C₂-C₈-炔基、-SO₂NH-C₃-C₁₂-
 環烷基、-SO₂NH-芳基、-SO₂NH-雜芳基、-SO₂NH-雜環烷基、-NHSO₂-C₁-C₁₂-烷
 基、-NHSO₂-C₂-C₈-烯基、-NHSO₂-C₂-C₈-炔基、-NHSO₂-C₃-C₁₂-環烷基、-NHSO₂-
 芳基、-NHSO₂-雜芳基、-NHSO₂-雜環烷基、-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-芳基、-
 芳基烷基、-雜芳基、-雜芳基烷基、-雜環烷基、-C₃-C₁₂-環烷基、聚烷氧基烷基、
 聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-C₁-C₁₂-烷基、-S-C₂-C₈-烯
 基、-S-C₂-C₈-炔基、-S-C₃-C₁₂-環烷基、-S-芳基、-S-雜芳基、-S-雜環烷基或甲硫
 基-甲基。在某些實施例中，該等取代基係獨立地選自鹵素，較佳為Cl和F；C₁-C₄-
 烷基，較佳為甲基和乙基；鹵-C₁-C₄-烷基，諸如氟甲基、二氟甲基和三氟甲基；
 C₂-C₄-烯基；鹵-C₂-C₄-烯基；C₃-C₆-環烷基，諸如環丙基；C₁-C₄-烷氧基，諸如甲
 氧基和乙氧基；鹵-C₁-C₄-烷氧基，諸如氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基；-CN；
 -OH；NH₂；C₁-C₄-烷基胺基；二(C₁-C₄-烷基)胺基；和NO₂。應理解，芳基、雜芳
 基、烷基等可進一步經取代。在一些情況下，經取代之部分中的每個取代基另外
 視需要地(當可能時)經一個或多個基團取代，每個基團獨立地選自C₁-C₄-烷基；
 -CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NO₂、-CN和-NH₂。較佳地，經

取代之烷基(諸如經取代之甲基)係經一個或多個鹵素原子，更佳一個或多個氟原子或氯原子取代。

【0078】 如本文所用的術語“視需要經取代”是指所引用的基團可以是經取代或未經取代。在一個實施例中，所引用的基團視需要經0個取代基取代，即所引用的基團是未經取代的。在另一個實施例中，所引用的基團視需要經一個或多個另外的基團取代，該另外的基團單獨地且獨立地選自本文所述的基團。

【0079】 根據本發明，本文所述的任何芳基、經取代之芳基、雜芳基和經取代之雜芳基可以是任何芳香族基團。芳香族基團可以是經取代或未經取代。

【0080】 應理解，本文所述的任何烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環和環烯基部分也可以是脂族基團或脂環族基團。

【0081】 “脂族”基團是由碳原子、氫原子、鹵素原子、氧、氮或其他原子的任何組合所組成的非芳香族部分，並且視需要地含有一個或多個不飽和單元，例如雙鍵及/或三鍵。脂族基團的實例為官能基，例如烷基、烯基、炔基、O、OH、NH、NH₂、C(O)、S(O)₂、C(O)O、C(O)NH、OC(O)O、OC(O)NH、OC(O)NH₂、S(O)₂NH、S(O)₂NH₂、NHC(O)NH₂、NHC(O)C(O)NH、NHS(O)₂NH、NHS(O)₂NH₂、C(O)NHS(O)₂、C(O)NHS(O)₂NH或C(O)NHS(O)₂NH₂等、包含一個或多個官能基、非芳香族烴(視需要經取代)之基團、和其中一個或多個非芳香族烴(視需要經取代)的碳被官能基置換的基團。脂族基團的碳原子可視需要經側氧基取代。脂族基團可以是直鏈、分支鏈、環狀或其組合，並且較佳含有約1個至約24個之間的碳原子，更典型含有約1個至約12個之間的碳原子。除了脂族烴基之外，如本文所使用，脂族基團明確地包括，例如烷氧基烷基、聚烷氧基烷基，諸如聚亞烷基二醇、多胺和多亞胺。脂族基團可視需要經取代。

【0082】 如本文所用的術語“脂環族”表示經由除去單個氫原子衍生自單環或多環之飽和碳環化合物的單價基團。實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊

基、環己基、雙環[2.2.1]庚基和雙環[2.2.2]辛基。該等脂環族基團可進一步經取代。

【0083】 應理解，當使用作為連接到兩個或更多個基團或取代基(其可為相同或不同的原子)的鍵結時，本文所述的任何烷基、烯基、炔基、脂環族、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環、脂族部分也可以是二價或多價基團。本案所屬技術領域中具有通常知識者可容易地從其出現的上下文中確定任何所述基團的效價。

【0084】 如本文所用的術語“羥基活化基”是指本領域已知的不穩定的化學部分，其活化羥基以使其在合成過程期間例如在取代或消除反應中脫離。羥基活化基的實例包括(但不限於)甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、對硝基苯甲酸酯、磷酸酯等。

【0085】 如本文所用的術語“經活化的羥基”是指以如上文所定義的羥基活化基所活化的羥基，包括例如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、對硝基苯甲酸酯、磷酸酯基團。

【0086】 如本文所用的術語“經保護的羥基”是指以如上文所定義的羥基保護基所保護的羥基，包括苯甲醯基、乙醯基、三甲基矽基、三乙基矽基、甲氧基甲基基團。

【0087】 如本文所用的術語“羥基保護基”是指本領域已知的不穩定的化學部分，其在合成程序期間能保護羥基免受不期望的反應。在所述合成程序之後，可選擇性地除去如本文所述的羥基保護基。如本領域中已知的羥基保護基一般描述於T.H. Greene and P.G., S. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999)。羥基保護基的實例包括苯甲氧基羰基、4-硝基苯甲氧基羰基、4-溴苯甲氧基羰基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、甲氧基羰基、肆-丁氧基羰基、異丙氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰

基、2-(三甲基矽基)乙氧基羰基、2-呋喃氧基羰基、烯丙氧基羰基、乙醯基、甲醯基、氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧基乙醯基、苯氧基乙醯基、苯甲醯基、甲基、第三丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苯甲基、對-甲氧基苯甲基二苯基甲基、三苯基甲基(三苯甲基)、四氫呋喃基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、苯甲氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基、甲磺醯基、對-甲苯磺醯基、三甲基矽基、三乙基矽基、三異丙基矽基等。用於本發明之較佳的羥基保護基是乙醯基(Ac或-C(O)CH₃)、苯甲醯基(Bz或-C(O)C₆H₅)和三甲基矽基(TMS或-Si(CH₃)₃)等。

【0088】 本文所用的術語“羥基前藥基”是指本領域已知的前藥部分基團(promoiety group)，其經由覆蓋或掩蔽羥基以瞬時方式改變原母藥物的物理化學性質，從而改變其生物學性質。在所述合成程序之後，如本文所述的羥基前藥基必須能夠在體內回復至羥基。本領域已知的羥基前藥基一般描述於 Kenneth B.Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992)。

【0089】 如本文所用的術語“胺基保護基”是指本領域已知的不穩定的化學部分，其在合成程序期間能保護胺基免受不期望的反應。在所述合成程序之後，可視需要地除去如本文所述的胺基保護基。本領域已知的胺基保護基一般描述於 T.H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999)。胺基保護基的實例包括(但不限於)甲氧基羰基、第三丁氧基羰基、9-芴基-甲氧基羰基、苯甲氧基羰基等。

【0090】 本文所用的術語“經保護的胺基”是指以如上文所定義的胺基保護基所保護的胺基。

【0091】 術語“脫離基”是指在取代反應(例如親核取代反應)中可被另一個官能基或原子置換的官能基或原子。舉例來說，代表性的脫離基包括氯基、溴基和

碘基；磺酸酯基，諸如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、溴苯磺酸酯、甲磺酸酯等；和醯氧基，諸如乙醯氧基、三氟乙醯氧基等。

【0092】 本文所述的化合物含有一個或多個不對稱中心，因此產生鏡相異構物、非鏡相異構物和其他立體異構物的形式，就絕對立體化學而言，可定義為(R)-或(S)-，或如(D)-或(L)-用於胺基酸。本發明旨在包括所有這些可能的異構物，以及它們的消旋和光學純形式。光學異構物可以藉由上述程序由它們各自的光學活性前驅物製備，或者藉由拆分消旋混合物製備。拆分(resolution)可以在拆分試劑存在下進行，藉由色譜法或藉由重複結晶或藉由本案所屬技術領域中具有通常知識者已知的這些技術的某種組合進行。關於拆分的進一步細節可以在Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981)中找到。當本文所述的化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，除非另有說明，否則所述化合物包括E和Z幾何異構物。同樣，所有互變異構形式也包括在內。本文中出現的任何碳-碳雙鍵的構型僅為方便起見而選擇，並不意欲表示特定的構型，除非文本如此陳述；因此，本文任意描述的碳-碳雙鍵可以是順式、反式或兩者的任意比例的混合物。

【0093】 本發明的某些化合物也可以不同的穩定構形形式存在，其可以是可分離的。由於圍繞不對稱單鍵的旋轉受限而引起的扭轉不對稱，例如由於空間位阻或環應變，可以允許不同構形異構物的分離。本發明包括這些化合物的每種構形異構物及其混合物。

【0094】 如本文所用的術語“受試者”是指哺乳動物。因此，受試者是指例如狗、貓、馬、牛、豬、豚鼠等。較佳地，受試者為人類。當受試者為人類時，該受試者在本文中可稱為患者。

【0095】 如本文所用的術語“醫藥上可接受之鹽”是指透過本發明之方法所形成的化合物的彼等鹽，其在合理的醫學判斷範圍內，適合用於與人類和低等動物

的組織接觸且沒有異常毒性、刺激、過敏反應等，並且與合理的利益/風險比相稱。醫藥上可接受之鹽在本領域中是周知的。

【0096】 Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19(1977)中詳細描述了醫藥上可接受之鹽。該等鹽可以在本發明之化合物的最終分離和純化過程期間原位製備，或者經由使游離鹼官能基與合適的有機酸反應而單獨地製備。醫藥上可接受之鹽的實例包括(但不限於)無毒酸加成鹽，例如與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸形成的胺基鹽，或與有機酸諸如乙酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸或經由使用本領域中使用的其他方法諸如離子交換形成的鹽。其他醫藥上可接受之鹽包括(但不限於)己二酸、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、十二烷基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽等。代表性的鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等。適當時，其它醫藥上可接受之鹽包括使用相對離子形成的無毒銨、四級銨和胺陽離子，該相對離子例如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、具有1至6個碳原子的烷基、磺酸鹽和芳基磺酸鹽。

【0097】 醫藥上可接受之鹽也可以藉由用合適的鹼使母化合物去質子化來製備，從而形成母化合物的陰離子共軛鹼。在這些鹽中，相對離子是陽離子。合適的陽離子包括銨和金屬陽離子，諸如鹼金屬陽離子，包括 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 和 Cs^+ ，和

鹼土金屬陽離子，諸如 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 。

【0098】如本文所用的術語“醫藥上可接受之酯”是指藉由本發明之方法所形成的化合物的酯，其在體內水解並包括在人體中容易裂解以離開母化合物或其鹽之彼等者。合適的酯基包括，例如衍生自醫藥上可接受之脂族羧酸，特別是烷酸、烯酸、環烷酸和烯二酸，其中每個烷基或烯基部分有利地具有不超過6個碳原子。特定酯的實例包括(但不限於)甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、丙烯酸鹽和乙基琥珀酸鹽。

【0099】如本文所用的術語“醫藥上可接受之前藥”是指藉由本發明之方法所形成的化合物的那些前藥，其在合理的醫學判斷的範圍內，適合用於與人類和低等動物的組織接觸且沒有異常毒性、刺激、過敏反應等，與合理的益處/風險比相稱，並且對於它們預期的用途有效，且在可能的情況下，為本發明之化合物的兩性離子形式。如本文所用，“前藥”是指化合物，其可藉由代謝方式(例如藉由水解)在體內轉換，以提供由本發明之化學式所述的任何化合物。已知本領域各種形式的前藥，例如，如Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, Vol.4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed.). "Design and Application of Prodrugs, *Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191(1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8: 1-38(1992); Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77: 285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); 和 Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism; *Chemistry, Biochemistry And Enzymology*," John Wiley and Sons, Ltd. (2002)中所討論者。

【0100】還包括其他類型的前藥。例如，游離羧基可以衍生為醯胺或烷基酯。游離羥基可以使用包括(但不限於)半琥珀酸酯、琥珀酸乙酯、磷酸酯、二甲基胺

基乙酸酯和磷醯氧基甲氧基羰基的基團所衍生，如 *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115 中所述者。還包括羥基和胺基的胺甲酸酯前藥，如碳酸酯前藥、羥基的磺酸酯和硫酸酯。將羥基衍生為(醯氧基)甲基和(醯氧基)乙基醚，其中醯基可以是烷基酯、視需要經包括(但不限於)醚、胺和羧酸官能基的基團取代，或者其中醯基為胺基酸酯(如上文所述者)也包括在內。這種類型的前藥描述於 *J.Med.Chem.* 1996, 39, 10。游離胺也可衍生為醯胺、磺醯胺或磷醯胺。所有這些前藥部分可併入基團，包括(但不限於)醚、胺和羧酸官能基。在某些實施例中，本發明之化合物可併入兩個或更多個在體內經代謝除去的基團，以產生活性母化合物。例如，其中 R_1 為胺基酸殘基的式(I)之化合物也可經酯化，例如在糖殘基的羥基處酯化，以形成具有兩個基團的化合物，其可在體內被除去，以得到活性化合物。

【0101】 如本文所用的術語“治療”意指緩解、減輕、減少、消除、調節或改善，即引起疾病狀態或病症的消退。治療還可包括抑制(即阻止發展)現有疾病狀態或病症，以及緩解或改善，即引起現有疾病狀態或病症的消退，例如當疾病狀態或病症可能已經存在時。

【0102】 如本文所用的術語“預防”是指完全或幾乎完全阻止疾病狀態或病症發生在患者或受試者中，特別是當患者或受試者傾向於患有此疾病狀態或病症或有感染疾病狀態或病症的風險。

【0103】 另外，本發明之化合物，包括化合物的鹽，可以水合或非水合(無水)的形式存在或作為與其它溶劑分子的溶劑合物存在。水合物的非限制性實例包括一水合物、二水合物等。溶劑合物的非限制性實例包括乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物等。

【0104】 “溶劑合物”是指含有化學計量或非化學計量的溶劑的溶劑加成形式。一些化合物傾向於捕獲結晶固態的固定莫耳比的溶劑分子，從而形成溶劑合

物。當溶劑為水時，則形成的溶劑合物為水合物，當溶劑為醇時，則形成的溶劑合物為醇化物。水合物藉由一個或多個水分子與水中維持其分子狀態的物質之一個的組合形成為 H_2O ，這種組合能夠形成一種或多種水合物。

【0105】 如本文所用的術語“類似物”是指一種化學化合物其在結構上與另一種化合物相似但組成略有不同(如經不同元素的原子或在特定官能基存在下置換一個原子，或經另一個官能基置換一個官能基)。因此，類似物是在功能和外觀上與參考化合物相似或相當的化合物。

【0106】 如本文所用的術語“非質子性溶劑”是指對質子活性相對惰性的溶劑，即不充當質子供體的作用。實例包括(但不限於)烴，諸如己烷和甲苯，例如鹵代烴，諸如，例如，二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等；雜環化合物，諸如，例如，四氫呋喃和N-甲基吡咯啉酮；及醚類諸如二乙醚、雙甲氧基甲基醚。該等溶劑是本案所屬技術領域中具有通常知識者所周知，並且個別溶劑或其混合物可較佳用於特定化合物及反應條件，舉例而言，此取決於諸如試劑的溶解性、試劑的反應性及較佳的溫度範圍等因素。非質子性溶劑的進一步論述可參見有機化學課本或專門著作，例如 *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A.Riddick et al., Vol.II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986*。

【0107】 如本文所用的術語“給質子有機溶劑”或“質子溶劑”是指易於提供質子的溶劑，諸如醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇等。該等溶劑是本案所屬技術領域中具有通常知識者所周知，且個別溶劑或其混合物可較佳用於特定化合物及反應條件，舉例而言，此取決於諸如試劑的溶解性、試劑的反應性及較佳的溫度範圍等因素。給質子溶劑的進一步論述可參見有機化學課本或專門著作，例如：*Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A.Riddick et al., Vol.II, in the Techniques of Chemistry Series,*

John Wiley & Sons, NY, 1986。

【0108】 本發明所設想的取代基及變量之組合僅有可形成穩定的化合物者。如本文所用的術語“穩定的”是指化合物具有足以允許製造的穩定性且在足夠長的時間段內維持化合物的完整性以有用於本文詳述的用途(例如，治療性或預防性投與至受試者)。

【0109】 可將合成的化合物自反應混合物分離，且藉由諸如管柱層析、高壓液相層析或再結晶之方法進一步純化。此外，可以其他順序或次序執行多種合成步驟以得到所欲化合物。另外，本文所述的溶劑、溫度、反應持續時間等僅出於說明目的，且改變反應條件可產生所欲的本發明之橋接巨環產物。適用於合成本文所述化合物之合成化學轉化及保護基方法(保護及脫除保護基)為此項技術中所知，例如以下中所述者：R.Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 和L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)。

【0110】 可經由本文所述合成方式附接各種官能基來改質本發明之化合物，以增強選擇性生物特性。該等改質包括增加生物滲透至給定生物系統(例如血液、淋巴系統、中樞神經系統)中之滲透性、增加口服可用性、增加溶解性以允許注射給藥、改變代謝及改變排泄速率的改質作用。

【0111】 [醫藥組成物]

【0112】 本發明之醫藥組成物包含治療有效量的本發明之化合物，其經與一種或多種醫藥上可接受之載劑一起調配。如本文所用的術語“醫藥上可接受之載劑”意指任一類型的無毒性惰性固體、半固體或液體填料、稀釋劑、囊封材料或調配助劑。可用作醫藥上可接受之載劑之材料的一些實例為糖類，例如乳糖、葡

萄糖及蔗糖；澱粉類，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，諸如可可油及栓劑蠟；油類，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，諸如丙二醇；酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒性相容性潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑，根據調配者判斷，防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組成物中。本發明之醫藥組成物可經口服、經直腸、非經腸、經腦池內、經陰道內、經腹膜內、局部(如經由粉末、軟膏或滴劑)、經頰內或以口服或鼻用噴霧形式投與至人類及其他動物。

【0113】 本發明之醫藥組成物可經口服、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰內、經陰道或經由植入式貯存器投與，較佳藉由口服投與或藉由注射投與。本發明之醫藥組成物可含有任何習用無毒性醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在一些情形下，可用醫藥上可接受之酸、鹼或緩衝劑調節調配物之 pH 以增強經調配化合物或其遞送形式的穩定性。如本文所用的術語非經腸包括皮下、皮內、靜脈內、肌內、動脈內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

【0114】 用於口服投與之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、微型乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除了活性化合物以外，液體劑型可含有本領域中常用的惰性稀釋劑，諸如，例如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(具體而言，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及山梨糖醇酐之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑以外，口服組成物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味

劑、矯味劑及芳香劑。

【0115】可根據已知技術，使用適合的分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如，無菌可注射水性或油性懸浮液。該無菌可注射製劑亦可為存於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如，如存於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑當中，可使用者為水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。另外，通常使用的無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用包括合成甘油單酸酯或甘油二酸酯之任何溫和的不揮發性油。另外，在可注射的製劑中可使用諸如油酸等脂肪酸。

【0116】可注射的調配物可例如藉由經由截留細菌之過濾器過濾或藉由併入滅菌劑來滅菌，該等滅菌劑呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組成物形式。

【0117】為了延長藥物之作用，通常期望自皮下或肌肉注射來減緩藥物的吸收。此可藉由使用水溶性較差之結晶或非晶形材料的液體懸浮液來達成。藥物的吸收速率則取決於其溶解速率，而溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形式。或者，可藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來達成非經腸投與藥物形式之延遲吸收性。藉由在生物可降解的聚合物(例如，聚交酯-聚乙醇酸交酯)中形成藥物之微膠囊基質來製備可注射的儲庫形式。取決於藥物與聚合物的比率及所用的具體聚合物之性質來控制藥物釋放速率。其他生物可降解的聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。儲庫可注射的調配物亦藉由將藥物包裹於與身體組織相容的脂質體或微乳液中來製備。

【0118】用於直腸或陰道投與的組成物較佳為栓劑，其可藉由將本發明之化合物與適合的無刺激性賦形劑或載劑(諸如可可油、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體，且因此可在直腸或陰道腔內融化並釋放活性化合物。

【0119】 用於口服投與的固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在該等固體劑型中，將活性化合物與至少一種醫藥上可接受之惰性賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：a) 填料或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b) 黏合劑，例如，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c) 保濕劑，諸如甘油；d) 崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e) 溶液阻滯劑，諸如石蠟；f) 吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g) 潤濕劑，例如，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；h) 吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i) 潤滑劑，諸如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉；及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0120】 在使用諸如乳糖(lactose, milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可使用類似類型的固體組成物作為填料。

【0121】 活性化合物亦可呈具有一種或多種上述賦形劑之微膠囊形式。可使用諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中習知的其他包衣等包衣及包殼來製備錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。在該等固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(例如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。該等劑型除惰性稀釋劑以外亦可如通常作法一樣包含其他物質，例如壓片潤滑劑及其他壓片助劑，例如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視需要地含有遮光劑，且亦可為視需要以延遲方式僅或優先在腸道之某一部分釋放活性成份的組成物。可使用的包埋組成物的實例包括聚合物質及蠟。

【0122】 用於局部或經皮投與本發明之化合物的劑型包括軟膏、膏糊、乳霜、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。若需要，可在無菌條件下將活性組份與醫藥上可接受之載劑及任何所需的防腐劑或緩衝劑混合。本發明之範圍

亦意欲涵蓋眼用調配物、滴耳劑、眼用軟膏、粉末及溶液。

【0123】 除了本發明之活性化合物以外，軟膏、膏糊、乳霜及凝膠亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石粉及氧化鋅、或其混合物。

【0124】 除了本發明之化合物以外，粉末及噴霧可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或該等物質之混合物。噴霧可另外地含有習用推進劑，諸如氯氟烴。

【0125】 經皮貼劑之額外優點係將化合物可受控的遞送至身體中。可藉由將化合物溶解或分散於合適介質中來製備該等劑型。亦可使用吸收促進劑來增加化合物經過皮膚的通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來加以控制。

【0126】 除非另有定義，否則本文所用的所有技術及科學術語均遵照本案所屬技術領域中具有通常知識者所習知的含義。本文所提及的所有出版物、專利、公開專利申請案及其他參考文獻之全部內容均以引用方式併入本文中。

【0127】 [縮寫]

【0128】 在下文反應圖及實例之說明中將使用下列縮寫：

BzCl：苯甲醯氯；

CDI：1,1'-羰基二咪唑；

DCM：二氯甲烷；

DIAD：偶氮二甲酸二異丙基酯；

DIPEA：二異丙基乙基胺；

DMAP：4-(二甲基胺基)吡啶；

DMEM：杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's Modified Eagles Media)；

DMF：N,N-二甲基甲醯胺；

DMSO：二甲基亞砜；

EDCI或EDC：1-(3-二乙基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；

EtOAc或EA：乙酸乙酯；

EtOH：乙醇；

HATU：六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘；

HCl：氫氯酸；

KHMDS：雙(三甲基甲矽烷基)胺基鉀(potassium bis(trimethylsilyl) amide)；

LDA：二異丙基醯胺鋰；

MeCN：乙腈；

Ms：甲磺醯基；

NMM：N-4-甲基嗎啉；

PE：石油醚；

Ph：苯基；

RCM：環合歧化反應；

RT：反轉錄；

RT-PCR：反轉錄聚合酶鏈反應；

TBME：第三丁基甲基醚；

TCDI：1,1'-硫代羰基二咪唑；

TEA：三乙胺；

Tf₂O：三氟甲磺酸酐；

TFA：三氟乙酸；

THF：四氫呋喃；

TLC：薄層層析法；

TPP或PPh₃：三苯基膦；

TsCl：對甲苯磺醯氯；

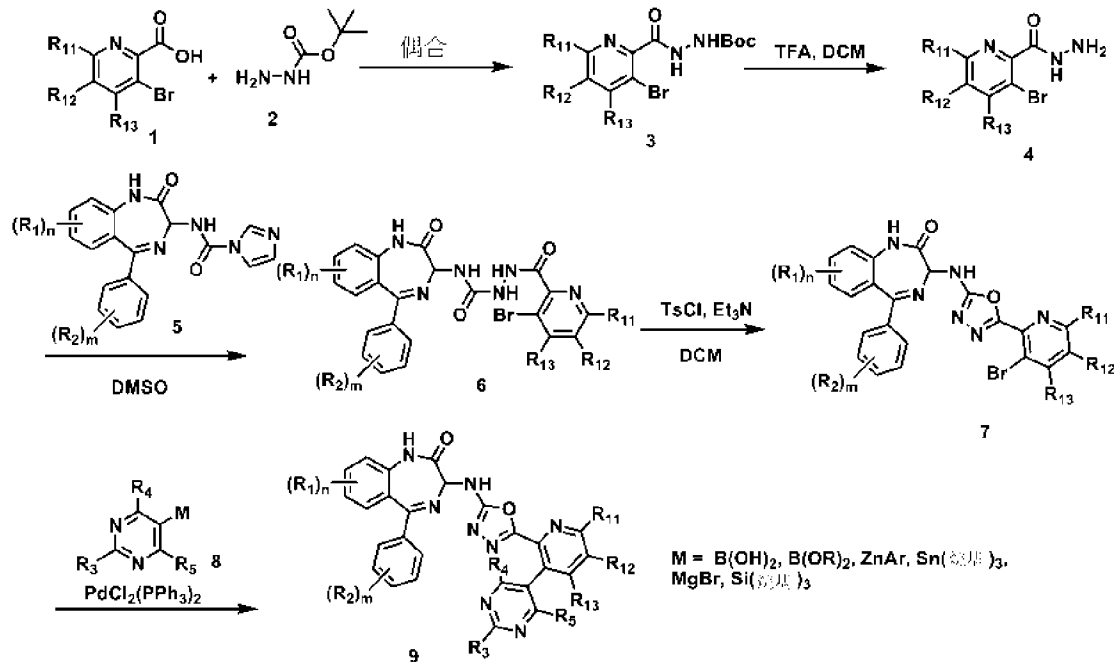
tBOC或Boc：第三丁基氧基羰基。

【0129】 [合成方法]

【0130】 結合下列合成方案將更好地理解本發明之化合物及製程，該等合成方案說明可藉以製備本發明之化合物的方法，其僅意欲作為闡釋且並非限制本發明之範圍。對於所揭露的實施例的各種改變和修改對本案所屬技術領域中具有通常知識者將是顯而易見的，並且可在不背離本發明之精神及隨附申請專利範圍之範圍的情況下作出該等改變及修改，其包括(不限於)與本發明之化學結構、取代基、衍生物及/或方法相關者。

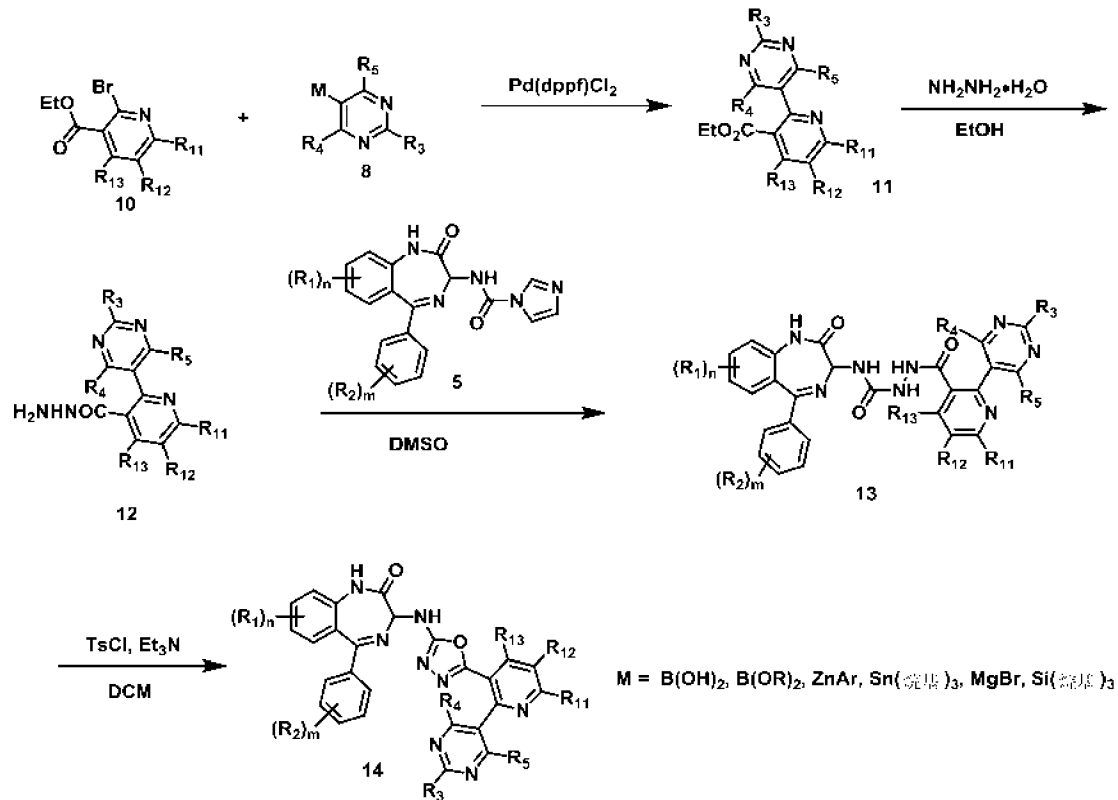
【0131】 如方案1所示，從化合物1和2開始製備式9之化合物。使用合適的偶合試劑，例如但不限於，具有HOBt或HATU的EDCI，將化合物1偶聯至受保護的胍基甲酸酯2，以獲得化合物3，其中 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 如前文所定義。使用適當的條件，將化合物3轉化為相應的醯胍4。然後使醯胍4與5反應，其中m、n、 R_1 和 R_2 如前文所定義，以形成胺脲6。使式6之化合物與TsCl反應，以得到帶有Br的式7之噁二唑。化合物7與選自8(但不限於)硼酸、硼酸酯、有機錫試劑、有機鋅試劑、有機鎂試劑、有機矽試劑的適當偶合配偶體進一步反應，其中 R_3 、 R_4 和 R_5 如前文所定義，且與適當的Pd、Ni或Cu催化劑組合，以得到式9之化合物。

【0132】 [方案1]



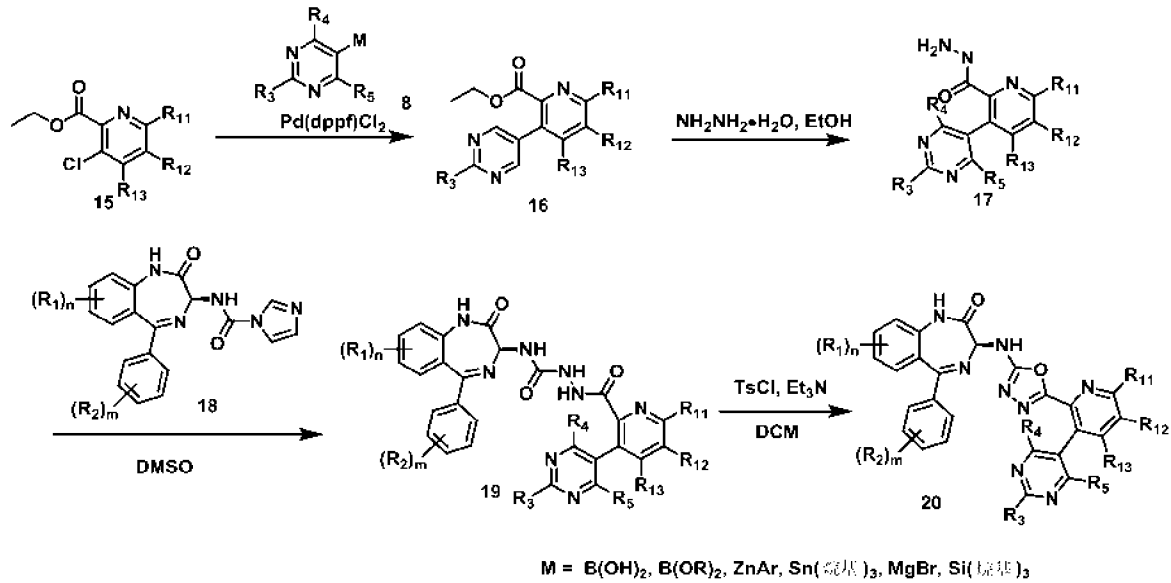
【0133】 方案2說明替代方法，其中 m 、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 如前文所定義，以製備式(14)之化合物。使2-溴吡啶基酯10與選自8(但不限於)硼酸、硼酸酯、有機錫試劑、有機鋅試劑、有機鎂試劑、有機矽試劑的適當偶合配偶體反應，且與適當的Pd、Ni或Cu催化劑組合，以得到式11之化合物。然後將化合物11轉化為式12之醯肼。然後使化合物12與5反應，以得到胺脲13。式13之化合物可進一步與脫水劑例如(但不限於) $t\text{TsCl}$ 、 POCl_3 、二苯基(2-吡啶基)二氯化磷反應，以得到式14之噁二唑。

【0134】 [方案2]



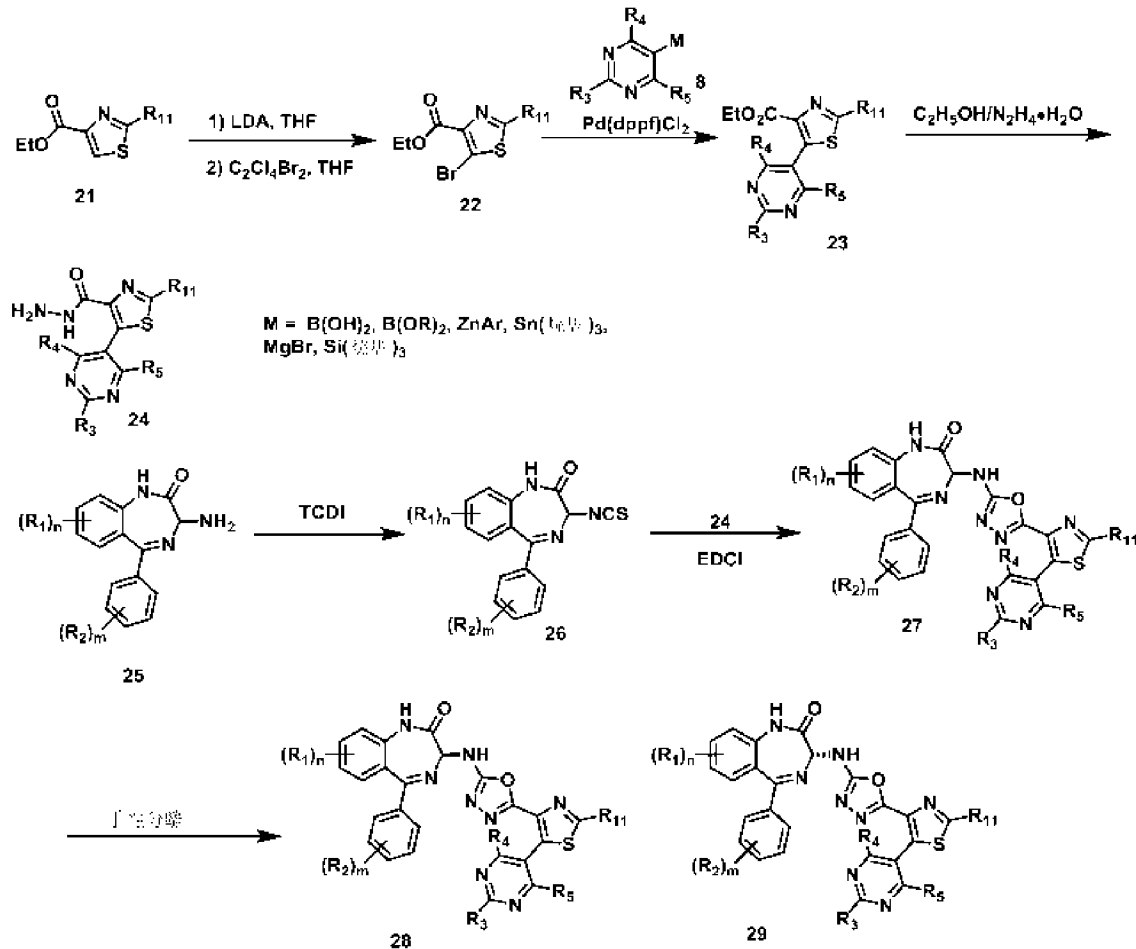
【0135】 方案3說明替代方法，其中 m 、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 如前文所定義，以製備式(20)之化合物。使化合物15與選自8(但不限於)硼酸、硼酸酯、有機錫試劑、有機鋅試劑、有機鎂試劑、有機矽試劑的適當偶合配偶體反應，且與適當的Pd、Ni或Cu催化劑組合，以得到式16之化合物。然後將化合物16轉化為式17之醯肼。然後使化合物17與18反應，以得到胺脲19。式6之化合物可進一步與甲苯磺醯氯(TsCl)反應，以得到式20之噁二唑。

【0136】 [方案3]



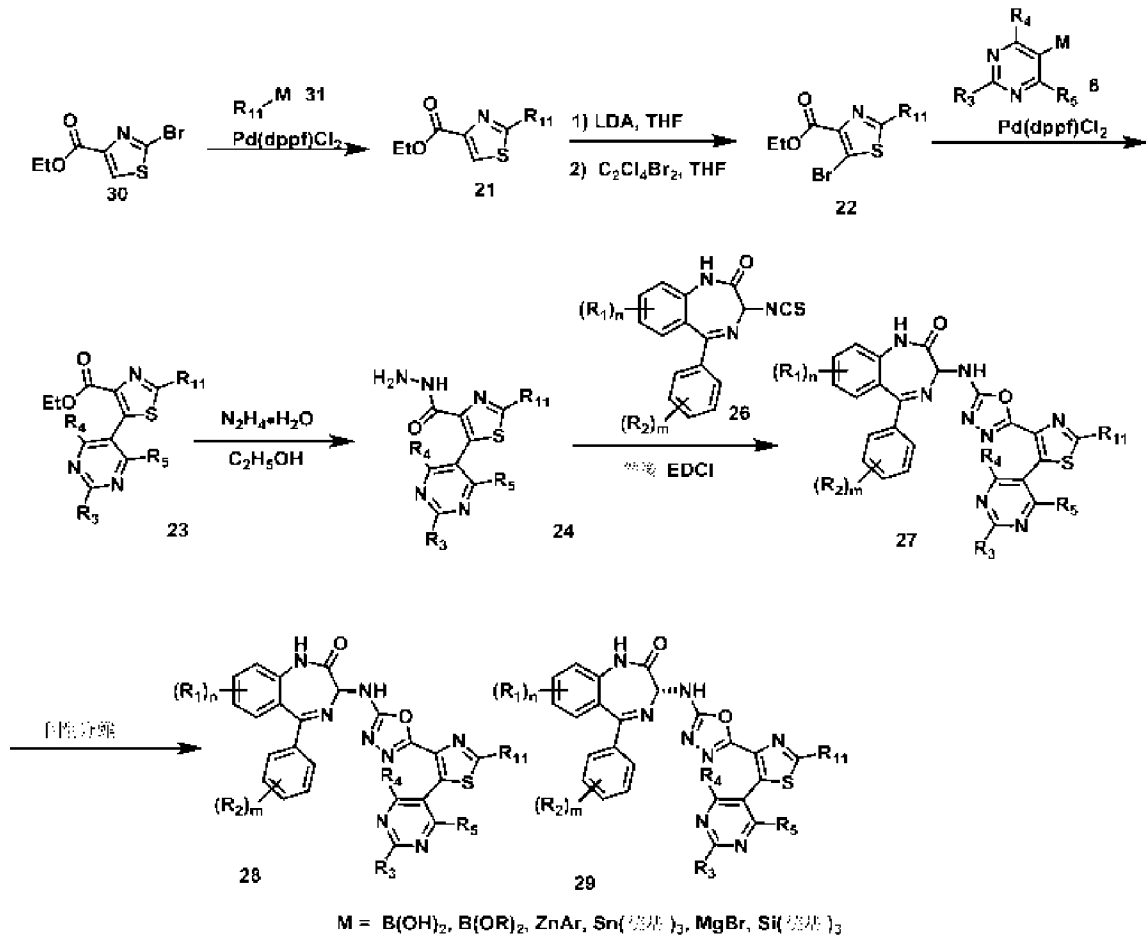
【0137】 方案4說明方法，其中 m 、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如前文所定義，以製備式28和29之化合物。將化合物21溴化，以得到式22之化合物，其中 R_{11} 為甲基或三氟甲基。使化合物22與選自8(但不限於)硼酸、硼酸酯、有機錫試劑、有機鋅試劑、有機鎂試劑、有機矽試劑的適當偶合配偶體反應，且與適當的Pd、Ni或Cu催化劑組合，以得到式23之化合物，其可轉化為式24之醯肼。將胺25與TCDI反應，以生成中間體26，其與醯肼24反應，以生成外消旋噁二唑27。然後藉由手性方法分離化合物27，以各別得到化合物28和29。

【0138】 [方案4]



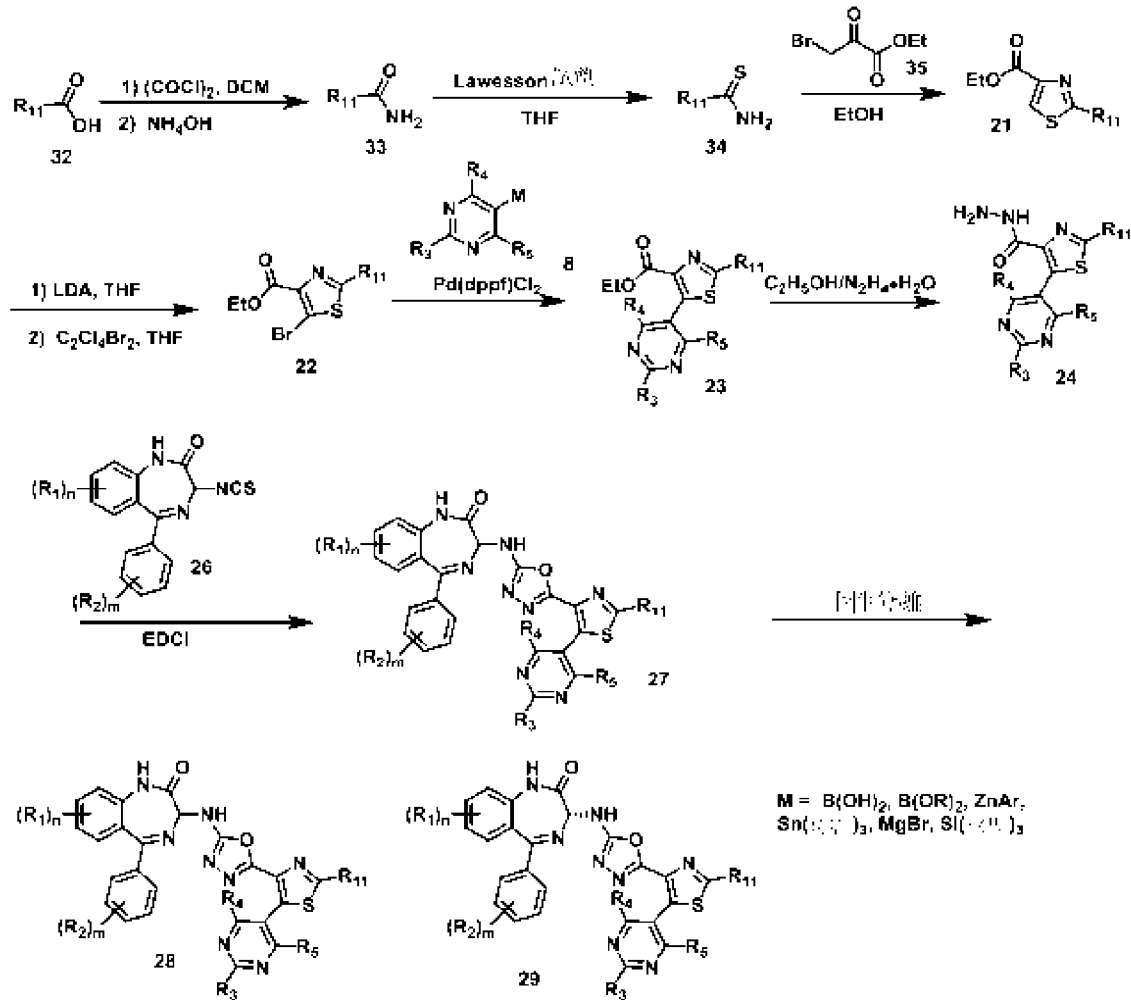
【0139】 方案5說明方法，其中 m 、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如前文所定義，以製備式28和29之化合物。使化合物30與選自31例如(但不限於)硼酸、硼酸酯、有機錫試劑、有機鋅試劑、有機鎂試劑、有機矽試劑的適當配偶體偶合，且與適當的Pd、Ni或Cu催化劑組合，以得到式21之化合物，其中 R_{11} 為環丙基或乙基。將化合物21溴化，以得到式22之化合物。使溴化物22與選自8(但不限於)硼酸、硼酸酯、有機錫試劑、有機鋅試劑、有機鎂試劑、有機矽試劑的適當偶合配偶體反應，且與適當的Pd、Ni或Cu催化劑組合，以得到式23之化合物，其可轉化為式24之醯肼。將醯肼24與中間體26(方案4中所示)反應，以生成外消旋噁二唑27。然後藉由手性方法分離化合物27，以各別得到化合物28和29。

【0140】 [方案5]



【0141】 方案6說明方法，其中m、n、R₁、R₂、R₃、R₄和R₅如前文所定義，以製備式28和29之化合物。將化合物32轉化為其對應的醯氯，然後使其與氨反應以形成醯胺33，其中R₁₁為環丁基、1-甲基環丙基或1-三氟甲基環丙基。然後使用適當的硫化劑將醯胺33轉化為硫醯胺34。使化合物34與α-酮酯35反應，得到式21的化合物。然後將噻唑21溴化以生成化合物22。使溴化物22與選自8(但不限於)硼酸、硼酸酯、有機錫試劑、有機鋅試劑、有機鎂試劑、有機矽試劑的適當配偶體偶合，且與適當的Pd、Ni或Cu催化劑組合，以得到式23之化合物，可將其轉化為式24的醯肼。使醯肼24與中間體26(如方案4中所示)反應，以生成外消旋的噁二噻27。然後藉由手性方法分離化合物27，以各別得到化合物28和29。

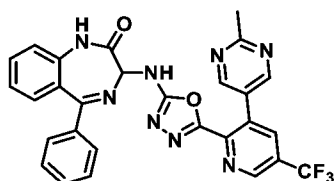
【0142】 [方案6]



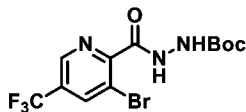
【0143】 [實例]

【0144】 結合以下實例將更好地理解本發明之化合物及製程，該等實例僅意欲作為闡釋且並非限制本發明之範圍。本案所屬技術領域中具有通常知識者將易知所揭示實施例之各種改變及修改，且可在不背離本發明之精神及隨附申請專利範圍之範圍的情況下作出該等改變及修改，其包括(但不限於)與本發明之化學結構、取代基、衍生物、調配物及/或方法相關者。除非另有說明，否則製備下列實例的每種化合物並測試作為消旋混合物或可能的非鏡象異構混合物。

【0145】 [實例1]



【0146】 [實例1步驟a]



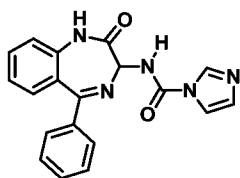
【0147】 在0°C下，在配備有攪拌棒的50mL圓底燒瓶中加入溶於DMF(14.82 ml)中的肼甲酸三級丁酯(282mg, 2.13mmol)、3-溴-5-(三氟甲基)吡啶甲酸(480mg, 1.78mmol)和HATU(811mg, 2.13mmol)。將DIPEA(460mg, 3.56mmol)滴加到所得溶液中，並將反應混合物溫熱至室溫並攪拌2h。藉由加入水/乙酸乙酯淬滅反應，並以乙酸乙酯萃取。合併的有機層以水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，並藉由管柱層析法(二氧化矽，己烷：EtOAc=3:1)純化，以獲得所欲化合物，呈淺黃色固體(510mg, 75%產率)。ESI-MS m/z : 329.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0148】 [實例1步驟b]



【0149】 在0°C下，在配備有攪拌棒的25mL圓底燒瓶中加入於DCM(5ml)中的2-(3-溴-5-(三氟甲基)吡啶甲醯基)肼-1-羧酸第三丁酯(510mg, 1.33mmol)。將反應混合物滴加三氟乙酸(1.5mL, 19.9mmol)，並在0°C下攪拌30分鐘。然後反應以飽和碳酸氫鈉溶液淬滅，然後以DCM萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，以獲得所欲化合物(235mg, 63%)，呈白色固體，其無需進一步純化即可直接用於下一步驟。ESI-MS m/z : 285.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

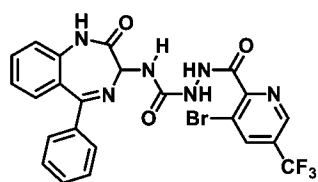
【0150】 [實例1步驟c]



【0151】 向烘箱乾燥的圓底燒瓶中加入CDI(3.87g, 23.88mmol)和乙腈(32ml)。將反應冷卻至0°C。將3-胺-5-苯基-1,3-二氫-2H-苯并[e][1,4]二氮吡-2-酮

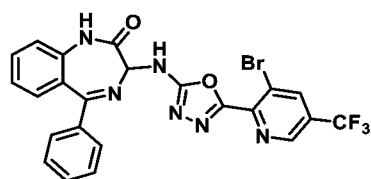
(2g, 7.96mmol)分批加入到反應混合物中超過5分鐘。將反應混合物在0°C下攪拌2小時，然後溫熱至室溫過夜。然後將反應冷卻至0°C，並滴加水(0.860g, 47.8mmol)。然後將反應再次溫熱至室溫，並過濾懸浮液，以提供所欲產物，呈乾燥褐色固體(2.55g, 93%)，其無需進一步純化即可直接使用。ESI-MS m/z : 246.0 $[M+H]^+$ 。

【0152】 [實例1步驟d]



【0153】 向4mL小瓶中加入於DMSO(0.53mL)中的3-溴-5-(三氟甲基)吡啶甲醯肼(225mg, 0.79mmol, 來自實例1, 步驟b)和N-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)-1H-咪唑-1-羧醯胺(274mg, 0.79mmol, 取自實例1, 步驟c)。將反應混合物在30°C下攪拌48小時。然後在攪拌下將溶液加入到100mL圓底燒瓶中的冰冷水(20mL)中。以DMSO(1mL)潤洗小瓶中的殘餘物，然後將其加入到100 mL圓底燒瓶中。立即形成淺黃色固體，並繼續攪拌另外30分鐘，然後通過燒結漏斗過濾，並將固體以水洗滌。將濕產物在真空下靜置在漏斗上2小時，然後在高真空下進一步乾燥，以獲得所欲產物2-(3-溴-5-(三氟甲基)吡啶甲醯基)-N-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)肼-1-羧醯胺，呈淺黃色固體(375mg, 84%)，其無需進一步純化即可直接使用。ESI-MS m/z : 562.0 $[M+H]^+$ 。

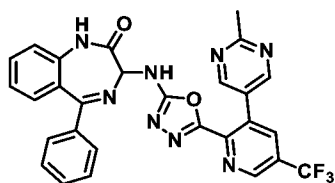
【0154】 [實例1步驟e]



【0155】 將50mL圓底燒瓶中的於DCM(8.3mL)中的2-(3-溴-5-(三氟甲基)吡啶

甲醯肼)-N-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)肼-1-羧醯胺(345mg, 0.67mmol)在0°C下冷卻。將三乙胺(232 μ l, 1.67mmol)滴加到反應中，隨後加入TsCl(191mg, 1.00mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1小時，然後緩慢溫熱至室溫，並再攪拌3小時。反應混合物以水和飽和碳酸氫鈉溶液淬滅。分離有機層，並以鹽水洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，並藉由管柱層析法(二氧化矽，己烷：丙酮=2:1)純化，以獲得所欲化合物，呈淺黃色固體(273mg, 產率75%)。ESI-MS m/z : 544.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0156】 [實例1步驟f]

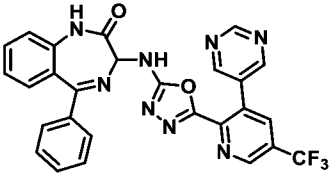
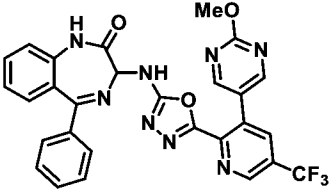
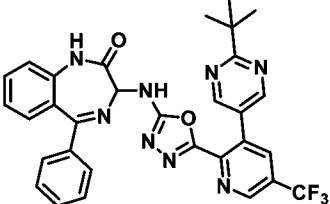
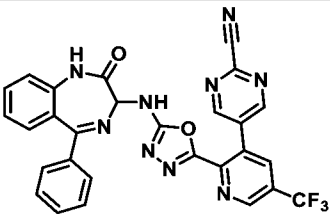
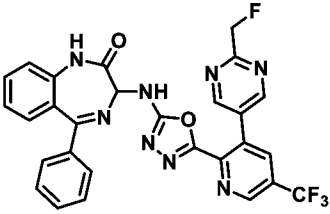
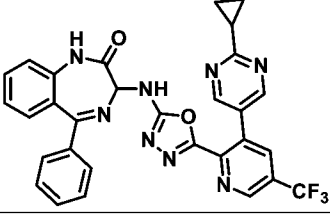
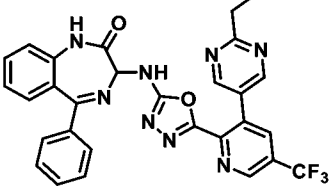
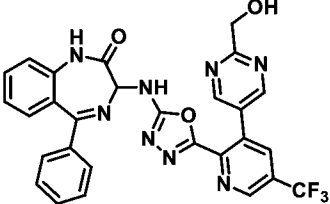


【0157】 將3-((5-(3-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)胺基)-5-苯基-1,3-二氫-2H-苯并[e][1,4]二氮呋-2-酮(55mg, 0.1mmol, 來自實例1, 步驟e)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)嘧啶(33mg, 0.150mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (7mg, 0.01mmol)和碳酸鈉(65mg, 0.2mmol)加入1.6mL的1,4-二噁烷和0.4mL的水於5mL微波管中。使用氮氣將反應混合物脫氣5分鐘，然後在100°C下加熱過夜。藉由加入水/乙酸乙酯淬滅反應，並以乙酸乙酯萃取。合併的有機層以鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，並藉由管柱層析法(二氧化矽，己烷：丙酮=2:1)純化，以獲得所欲化合物，呈淺黃色固體(31mg, 產率56%)。ESI-MS m/z : 557.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0158】 除非另有說明，使用與製備實例1相似的方法來製備表3中所示的實例2至實例16。

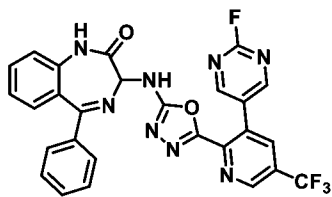
【0159】 [表3]

實例編號	結構	ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$
------	----	-----------------------------------

2		543.8
3		574.0
4		601.2
5		567.8
6		576.0
7		584.0
8		571.0
9		574.0

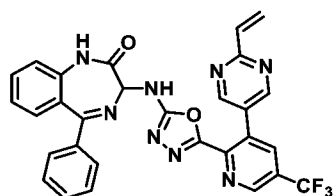
10		611.0
11		607.0
12		603.0
13		597.0
14		578.5
15		503.0
16		515.2

【0160】 [實例17]



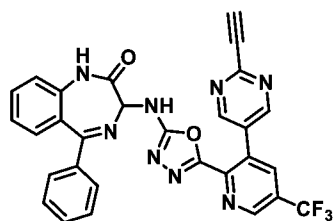
【0161】 將於乙腈(0.8ml)中的3-((5-(3-(2-氯嘧啶-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)胺基)-5-苯基-1,3-二氫-2H-苯并[e][1,4]二氮吡-2-酮(45mg, 0.078mmol, 實例14)加入18-冠-6(2.062mg, 7.80 μ mol)隨後將其加入氟化鉀(13.59 mg, 0.234mmol), 使反應混合物在60°C下加熱過夜。反應混合物加入水/EtOAc, 並以EtOAc萃取, 乾燥並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法(二氧化矽, 己烷: EtOAc =1:4)純化, 以獲得標題化合物, 呈淺黃色固體(3.0mg, 產率7%)。ESI-MS m/z : 562.0 [M+H]⁺。

【0162】 [實例18]

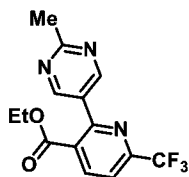


【0163】 將於1,4-二噁烷(1mL)/水(0.2mL)中的3-((5-(3-(2-氯嘧啶-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)胺基)-5-苯基-1,3-二氫-2H-苯并[e][1,4]二氮吡-2-酮(30mg, 0.052mmol, 實例14)加入乙炔基三氟硼酸鉀鹽(10.45mg, 0.078mmol)、Cs₂CO₃(33.9mg, 0.104mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂ (3.65mg, 5.20 μ mol)。將反應混合物脫氣5分鐘, 並在100°C下加熱12小時。然後將反應混合物加入EtOAc/水, 以EtOAc(15mL X 3)萃取, 將合併的有機相乾燥, 過濾並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法(二氧化矽, 己烷: EtOAc=1:3)純化, 以獲得標題化合物, 呈淺黃色固體(15mg, 產率51%)。ESI-MS m/z : 569.0 [M + H]⁺。

【0164】 [實例19]

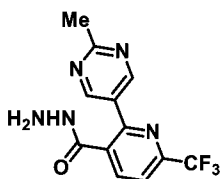


【0165】 將於1,4-二噁烷(1mL)中的3-((5-(3-(2-氯嘧啶-5-基)-5-(三氟甲基)吡



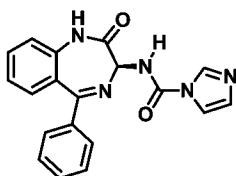
【0170】 向5ml微波管中加入於2.4mL的1,4-二噁烷和0.6mL的水中的2-溴-6-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(100mg, 0.34mmol)、(2-甲基咪啶-5-基)硼酸(60mg, 0.45mmol)、碳酸氫鈉(85mg, 1.00mmol)和雙(三苯基膦)二氧化鈣(II) (28mg, 0.03mmol)。使用氮氣將反應混合物脫氣5分鐘，然後在90°C下加熱2小時。藉由加入水/乙酸乙酯淬滅反應，並以乙酸乙酯萃取。合併的有機層以鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，濃縮，並藉由管柱層析法(二氧化矽，己烷：EtOAc=2：1)純化，以獲得所欲化合物，呈淺黃色固體(90mg, 產率86%)。ESI-MS *m/z*: 312.8 [M+H]⁺。

【0171】 [實例21步驟b]



【0172】 將於EtOH(0.4mL)中的2-(2-甲基咪啶-5-基)-6-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(70mg, 0.23mmol)在室溫下加入水合肼(0.2mL)。反應攪拌2小時並加入水。混合物以DCM萃取，乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法(二氧化矽，DCM：MeOH=10：1)純化，以獲得所欲化合物(66mg, 99%)，呈白色固體。ESI-MS *m/z*: 297.8 [M+H]⁺。

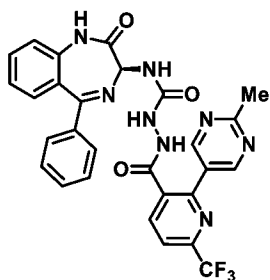
【0173】 [實例21步驟c]



【0174】 在氮氣下向烘箱乾燥的圓底燒瓶中加入於乙腈(16ml)中的CDI(1.93g, 11.94mmol)。將反應冷卻至0°C。將(S)-3-胺基-5-苯基-1,3-二氫-2H-苯并

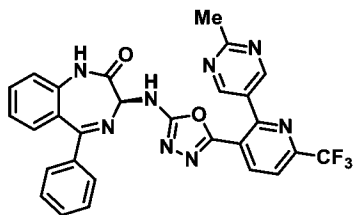
[e] [1,4]二氮呋-2-酮(1.0g, 3.98mmol)分批加入反應混合物超過5分鐘。反應混合物在0°C下攪拌2小時，然後溫熱至室溫過夜。然後將反應冷卻至0°C，並逐滴加入水(0.430g, 23.9mmol)。然後將反應再次溫熱至室溫，並過濾懸浮液，以提供所欲產物，呈淺黃色固體(1.23g, 90%)，其無需進一步純化即可直接使用。ESI-MS m/z : 246.0 [M+H]⁺。

【0175】 [實例21步驟d]



【0176】 將(S)-N-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)-1H-咪唑-1-羧醯胺(37mg, 0.11mmol, 步驟c)和2-(2-甲基嘧啶-5-基)-6-(三氟甲基)菸酸醯肼(32mg, 0.11mmol, 步驟b)在4mL小瓶中添加DMSO(0.072mL)，並允許反應混合物在室溫攪拌30小時。然後反應以EtOAc(2mL)稀釋。然後在攪拌下將溶液加入到100mL圓底燒瓶中的冰冷水(20mL)中。殘餘物以DMSO(1mL)潤洗，並添加至100mL圓底燒瓶中。立即形成淺黃色固體，並繼續攪拌另外30分鐘，然後通過燒結漏斗過濾，並將固體以水洗滌。將濕產物在高真空下乾燥，以獲得所欲產物，呈淺黃色固體(61mg, 99%)，其無需進一步純化即可使用。ESI-MS m/z : 575.0 [M+H]⁺。

【0177】 [實例21步驟e]

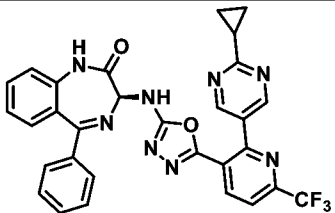
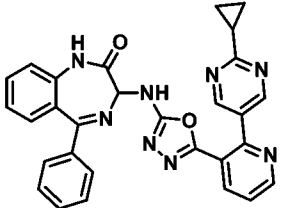


【0178】 將在10mL圓底燒瓶中於DCM(2.2mL)中的(S)-2-(2-(2-甲基嘧啶-5-

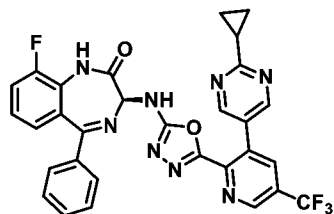
基)-6-(三氟甲基)菸鹼醯基)-N-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-3-基)肼-1-羧醯胺(100mg, 0.174mmol, 步驟d)在0°C下冷卻。將三乙胺(61μl, 0.435mmol)滴加到反應中, 隨後添加TsCl(50mg, 0.261mmol)。反應混合物在0°C下攪拌1小時, 然後緩慢溫熱至室溫, 並再攪拌3小時。以水和飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物。分離有機層, 並以鹽水洗滌。有機層經乾燥(Na₂SO₄), 濃縮, 並藉由管柱層析法(二氧化矽, 己烷: 丙酮=3:1)純化, 以獲得標題化合物, 呈淺黃色固體(47mg, 產率49%)。ESI-MS *m/z*: 557.0 [M+H]⁺。

【0179】 除非另有說明, 使用與製備實例21相似的方法來製備表4中所示的實例22至實例23。

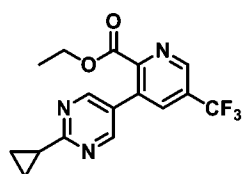
【0180】 [表4]

實例編號	結構	ESI-MS [M+H] ⁺
22		583.0
23		515.2

【0181】 [實例24]

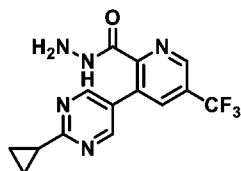


【0182】 [實例24步驟a]



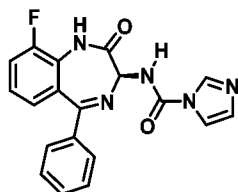
【0183】 向30ml的微波小瓶中添加於1,4-二噁烷(4mL)和水(1mL)中的3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯(278mg, 1.1mmol)、碳酸氫鈉(168mg, 2mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (83mg, 0.1mmol)和2-環丙基-5-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)嘓啶(246mg, 1.0mmol)。使用氮氣將反應混合物脫氣5分鐘，然後在100°C下加熱1h。反應加入水/乙酸乙酯，並以乙酸乙酯萃取。合併的有機層以水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，濃縮，並藉由管柱層析法(二氧化矽，己烷：EtOAc=2：1)純化，以獲得所欲化合物，呈淺黃色固體(236mg，產率70%)。ESI-MS *m/z*: 337.7 [M+H]⁺。

【0184】 [實例24步驟b]



【0185】 將於EtOH(1.3mL)中的3-(2-環丙基嘓啶-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯(337mg, 1.0mmol)加入NH₂NH₂·H₂O(~50%, 0.65mL)，且反應在室溫下攪拌1小時。然後將反應混合物添加至冷水(10mL)中，並藉由過濾收集所得沉澱物，以獲得所欲化合物(193mg, 60%)，呈白色固體，其無需進一步純化即可直接用於下一步驟。ESI-MS *m/z*: 324.2 [M+H]⁺。

【0186】 [實例24步驟c]



【0187】 在氮氣下，向烘箱乾燥的圓底燒瓶中加入於乙腈(16ml)中的CDI(1.95g, 12mmol)。將反應冷卻至0°C。將(S)-3-胺基-9-氟-5-苯基-1,3-二氫-2H-苯并[e][1,4]二氮吡-2-酮(1.07g, 4.0mmol)分批加入反應混合物超過5分鐘。反應混合物在0°C下攪拌2小時，然後溫熱至室溫過夜。然後將反應冷卻至0°C，並逐滴

在0°C下攪拌1h，並緩慢溫熱至室溫，並再攪拌3h。以水和飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物。分離有機層，並以鹽水洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，並藉由管柱層析法(二氧化矽，己烷：丙酮=3：1)純化，以獲得標題化合物，呈淺黃色固體(325mg，產率62%)。ESI-MS m/z : 601.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

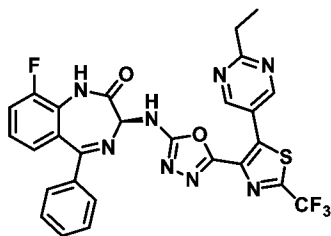
【0192】除非另有說明，使用與製備實例24相似的方法來製備表5中所示的實例25至實例31、實例76和實例77。

【0193】 [表5]

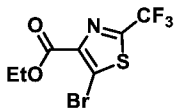
實例編號	結構	ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$
25		583.0
26		557.0
27		575.1
28		589.4
29		571.4

30		597.3
31		597.3
76		573.4
77		555.0

【0194】 [實例32]



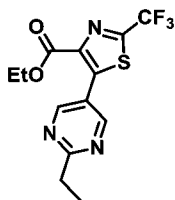
【0195】 [實例32步驟a]



【0196】 在-78°C和N₂下，向2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(1g，4.44mmol)於THF(22.20ml)的溶液中加入LDA(2.442ml，4.88mmol)。混合物在相同溫度下攪拌45分鐘。向其中滴加於THF(5mL)中的1,2-二溴四氯乙烷(2.169g，6.66mmol)的溶液，然後溫熱至室溫超過2小時。以飽和氯化銨溶液淬滅反應。加入水，並將混

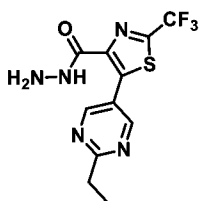
合物以EtOAc萃取(3x)。將有機層合併，乾燥並濃縮。將粗產物加入矽膠管柱，並以乙酸乙酯/己烷(0%至50%)洗提，以獲得5-溴-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(405mg, 1.332mmol, 產率30.0%)，呈有色固體。ESI-MS m/z : 304.9 $[M+H]^+$ 。

【0197】 [實例32步驟b]



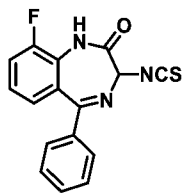
【0198】 將具氮惰性氣氛的化合物5-溴-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(1.6g, 5.26mmol)和2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2)-二氧雜環戊硼烷-2-基)嘧啶(1.2g, 5.26mmol)、Pd(dppf)Cl₂(385mg, 0.53mmol)、NaHCO₃(884mg, 10.52mmol)於1,4-二噁烷:H₂O= 4:1(20mL)的溶液在90°C下攪拌4小時。所得溶液加入水，以EtOAc(x3)萃取，將有機層乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由反相C18管柱層析法(CH₃CN/H₂O)純化，以得到所欲產物(1.26g, 85%)，呈黃色固體。ESI-MS m/z : 332.20 $[M+H]^+$ 。

【0199】 [實例32步驟c]



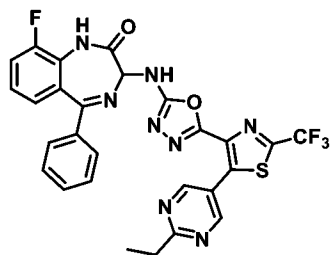
【0200】 將來自步驟b的化合物(420mg, 1.27mmol)在NH₂NH₂·H₂O:EtOH=1:10(11mL)中的溶液在室溫下攪拌0.5小時。濃縮所得溶液。將粗產物藉由矽膠管柱(DCM/MeOH)純化，以獲得所欲產物(370mg, 92%)，呈黃色固體。ESI-MS m/z : 318.15 $[M+H]^+$ 。

【0201】 [實例32步驟d]



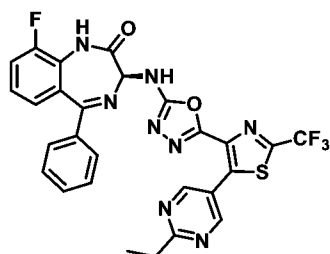
【0202】 將於DCM(20mL)中的3-胺基-9-氟-5-苯基-1,3-二氫-2H-苯并[e][1,4]二氮吡-2-酮(538mg, 2.0mmol)在0°C下加入TCDI(356mg, 2.0mmol), 並將反應在室溫下攪拌2h。濃縮反應混合物, 加入冷水, 過濾固體並乾燥, 以獲得所欲產物(500mg, 80%), 呈黃色固體, 其無需進一步純化即可用於下一步驟。ESI-MS m/z : 312.0 $[M+H]^+$ 。

【0203】 [實例32步驟e]



【0204】 將5-(2-乙基咪啉-5-基)-2-(三氟甲基)噻唑-4-碳醯肼(150mg, 1.16mmol)和來自步驟d的化合物(472mg, 1.52mmol)於DMSO(2mL)的溶液在室溫下攪拌16小時。然後將EDCI(894mg, 4.66mmol)加入溶液中。所得溶液在60°C下攪拌5小時。將溶液藉由製備型HPLC(MeCN/H₂O)純化, 以獲得所欲化合物, 呈白色固體(130mg, 18%)。ESI-MS m/z : 595.25 $[M+H]^+$ 。

【0205】 [實例32步驟f]



【0206】 使用手性分離管柱(CHIRALPAK IE-3, 流動相: TBME(0.1%異丙胺): EtOH=70:30), 將實例32與消旋樣品(實例32, 步驟e)分離。ESI-MS m/z : 595.2

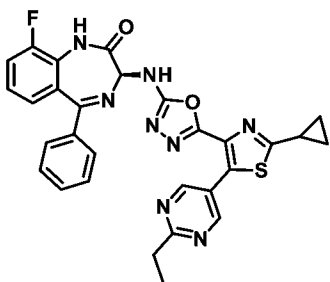
$[M+H]^+$ 。

【0207】除非另有說明，使用與製備實例32相似的方法來製備表6中所示的實例33至實例42。

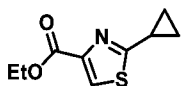
實例編號	結構	ESI-MS $[M+H]^+$
33		563.0
34		589.0
35		577.0
36		541.0
37		541.0

38		527.3
39		527.3
40		553.3
41		553.3
42		595.2

【0208】 [實例43]

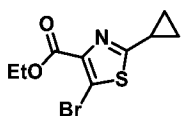


【0209】 [實例43步驟a]



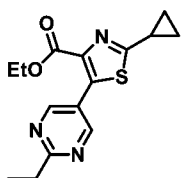
【0210】將2-溴-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(15.00g, 63.53mmol)、 Cs_2CO_3 (41.40g, 127.06mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9.30g, 12.70mmol)和環丙基硼酸(8.19g, 95.30mmol)於甲苯/ H_2O (4:1)(250mL)中的混合物在氮氣氛和 100°C 下攪拌1h。使混合物冷卻至室溫。以水(100mL)稀釋所得混合物。水層以EtOAc(3x200mL)萃取，乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以PE/EtOAc(7:1)洗提，以得到2-環丙基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(4.4g, 35.11%)，呈棕色油。ESI-MS m/z : 198.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0211】[實例43步驟b]



【0212】在氮氣氛和 -90°C 下，向2-環丙基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(1.00g, 5.07mmol)於THF的攪拌溶液中滴加LDA(3.80mL, 7.60mmol)。5分鐘之後，在 -90°C 下向上述混合物中逐滴加入1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(2.81g, 8.61mmol)。將所得混合物在 -90°C 下再攪拌0.5小時。在室溫下以飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應。水層以EtOAc(3x20mL)萃取。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以PE/EtOAc(5:1)洗提，以得到5-溴-2-環丙基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(810mg, 57.86%)，呈黃色固體。ESI-MS m/z : 275.85 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

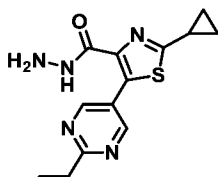
【0213】[實例43步驟c]



【0214】將來自步驟b的化合物(560mg, 2.02mmol)和2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)嘧啶(474mg, 2.02mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ·

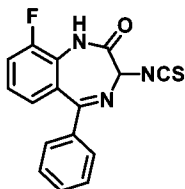
CH₂Cl₂(165mg, 0.20mmol) 和 NaHCO₃(340mg, 4.05mmol) 於 1,4- 二噁烷 (20mL)/H₂O(5mL)的溶液在100°C下攪拌1小時。所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由反相管柱層析法在以下條件下純化(MeCN/H₂O=45%)，以得到所欲化合物，呈黃色固體(520mg, 84%)。ESI-MS *m/z*: 304.15 [M+H]⁺。

【0215】 [實例43步驟d]



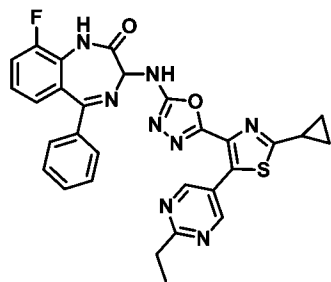
【0216】 將來自步驟c的化合物(520mg, 1.71mmol)和NH₂NH₂·H₂O(10mL)於 EtOH(10mL)的溶液在80°C下攪拌1小時。所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物產物藉由反相管柱層析法在以下條件下純化(MeCN/H₂O=35%)，以得到標題化合物，呈淺黃色固體(480mg, 96%)。ESI-MS *m/z*: 290.15 [M+H]⁺。

【0217】 [實例43步驟e]



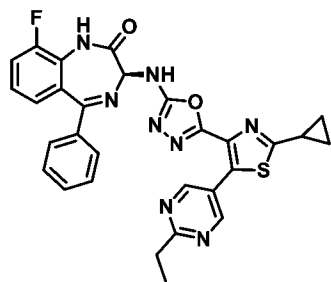
【0218】 在0°C下將於DCM(20mL)中的3-胺基-9-氟-5-苯基-1,3-二氫-2H-苯并[e][1,4]二氮吡-2-酮(538mg, 2.0mmol)加入TCDI(356mg, 2.0mmol)，並將反應在室溫攪拌2h。濃縮反應混合物，加入冷水，過濾固體並乾燥，以得到所欲產物(500mg, 80%)，呈黃色固體，其無需進一步純化即可用於下一步驟。ESI-MS *m/z*: 312.0 [M+H]⁺。

【0219】 [實例43步驟f]



【0220】將來自步驟d的化合物(336mg, 1.16mmol)和來自步驟e的化合物(472mg, 1.52mmol)於DMSO(2mL)中的溶液在室溫下攪拌16小時。然後將EDCI(894mg, 4.66mmol)加入溶液中。所得溶液在60°C下攪拌5小時。溶液藉由製備型HPLC(MeCN/H₂O)純化，以得到所欲化合物，呈白色固體(150mg, 25%)。ESI-MS *m/z*: 595.25 [M+H]⁺。

【0221】 [實例43步驟g]



【0222】使用手性分離管柱(CHIRALPAK IE-3, 流動相: TBME(0.1%異丙胺): EtOH=70:30), 將實例43與消旋樣品(實例43, 步驟f)分離。ESI-MS *m/z*: 567.1[M+H]⁺。

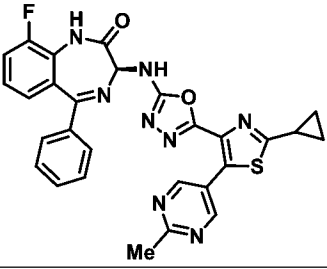
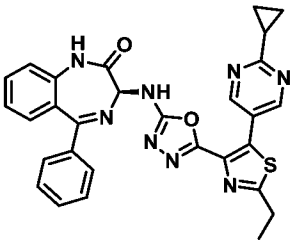
【0223】除非另有說明, 使用與製備實例43相似的方法來製備表7中所示的實例44至實例57。

【0224】 [表7]

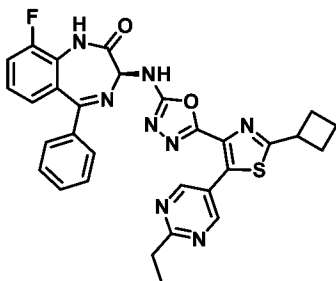
實例編號	結構	ESI-MS [M+H] ⁺
------	----	---------------------------

44		567.1
45		552.2
46		552.2
47		579.3
48		579.3
49		549.2

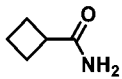
50		549.2
51		541.3
52		541.3
53		567.3
54		567.3
55		553.2

56		553.2
57		537.2

【0225】 [實例58]

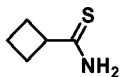


【0226】 [實例58步驟a]



【0227】 將於DCM(300mL)中的環丁烷羧酸(87.00g, 0.869mol)、草醯氯(220.58g, 1737.94mmol)的溶液加入DMF(10mL), 且反應混合物在室溫下攪拌2小時。在0°C下向NH₃·H₂O(300mL)中滴加混合物超過1h。水層以DCM(60L)萃取, 乾燥並過濾。所得混合物在減壓下濃縮, 以得到所欲產物(75g, 87.06%)。

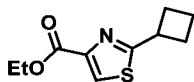
【0228】 [實例58步驟b]



【0229】 將來自步驟a的化合物(9.00g, 90.78mmol)和勞森試劑(Lawesson Reagent) (22.03g, 54.46mmol)於THF(150mL)中的溶液在室溫下攪拌3小時。在室溫下藉由加入飽和NaHCO₃(200mL)水溶液淬滅反應。水層以EtOAc(3x100mL)萃取, 乾燥並過濾。所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化,

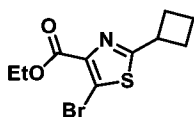
以PE/EtOAc(2:1)洗提，以得到所欲產物，呈灰白色固體(6g, 57.37%)。ESI-MS m/z : 116.05 [M+H]⁺。

【0230】 [實例58步驟c]



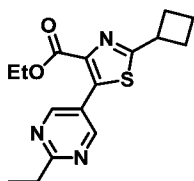
【0231】 在室溫下，向250mL的圓底燒瓶中加入來自步驟b的化合物(6.00g, 52.08mmol)、3-溴-2-側氧基丙酸乙酯(19.30g, 98.96mmol)和EtOH(100mL)。所得混合物在80°C下攪拌2小時。所得混合物以EtOAc(3x100mL)萃取，乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由反相管柱層析法純化，以得到產物，呈深橙色液體(8.8g, 79.96%)。ESI-MS m/z : 212.10 [M+H]⁺。

【0232】 [實例58步驟d]



【0233】 在室溫和氮氣氛下，向500mL的3頸圓底燒瓶中加入來自步驟c的化合物(4.00g, 18.93mmol)和THF(200mL)，將混合物冷卻至-90°C，然後將LDA(2.43g, 22.72mmol)加入到混合物中，並在-90°C下攪拌20分鐘。在-90°C下將於THF(20mL)中的1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(10.48g, 32.18mmol)加入到混合物中，所得混合物在室溫下再攪拌1h。反應以水/EtOAc淬滅，以EtOAc萃取，過濾並濃縮。殘餘物藉由反相管柱層析法純化，以得到所欲產物，呈棕色液體(3.8g, 69.17%)。ESI-MS m/z : 290.85 [M+H]⁺。

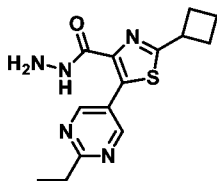
【0234】 [實例58步驟e]



【0235】 將來自2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)嘓啶(500mg, 2.13mmol)、5-溴-2-環丁基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(619mg, 2.13mmol)，步

驟d)的化合物、 NaHCO_3 (358mg, 4.27mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (156mg, 0.21mmol)於1,4-二噁烷(10mL)和 H_2O (4mL)的混合物在氮氣氛和 100°C 下攪拌1h。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以PE/EA(1:1)洗提，以得到粗產物，呈棕色固體(1g)，其無需進一步純化即可直接使用。ESI-MS m/z : 318.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0236】 [實例58步驟f]



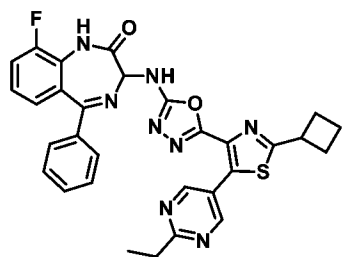
【0237】 在室溫下，向100mL的圓底燒瓶中加入來自步驟e)的化合物(1.00g, 3.15mmol)、 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5mL, 102.87mmol)和EtOH(20mL)。所得混合物在 80°C 下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫以得到固體，藉由過濾收集沉澱的固體，並以水(4x20mL)洗滌，以得到所欲產物，呈棕色固體。ESI-MS m/z : 304.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0238】 [實例58步驟g]



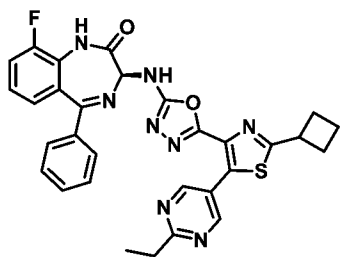
【0239】 在 0°C 下於DCM(20mL)中的3-胺基-9-氟-5-苯基-1,3-二氫-2H-苯并[e][1,4]二氮吡-2-酮(538mg, 2.0mmol)加入TCDI(356mg, 2.0mmol)，且反應在室溫下攪拌2h。濃縮反應混合物，加入冷水，並將固體過濾和乾燥，以得到所欲產物(500mg, 80%)，呈黃色固體，其無需進一步純化即可用於下一步驟。ESI-MS m/z : 312.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0240】 [實例58步驟h]



【0241】將來自步驟f的化合物(304mg，1.0mmol)和來自步驟g的化合物(405mg，1.3mmol)於DMSO(2mL)中的溶液在室溫下攪拌16小時。然後將EDCI(788mg，4.0mmol)加入溶液中。所得溶液在60°C下攪拌5小時。溶液藉由製備型HPLC(MeCN/H₂O)純化，以得到所欲化合物，呈白色固體(133mg，23%)。ESI-MS *m/z*: 581.4 [M+H]⁺。

【0242】 [實例58步驟i]

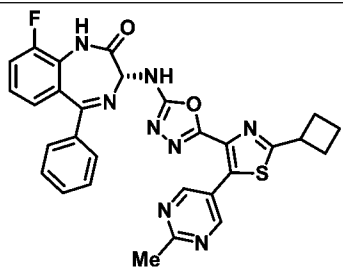
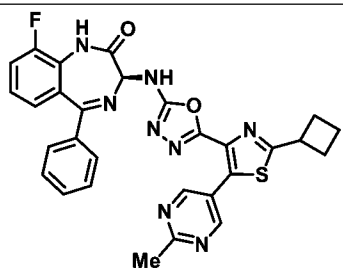
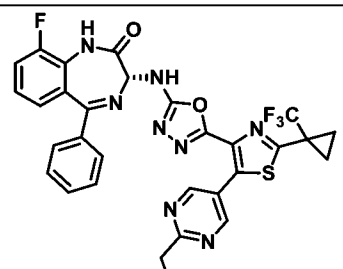
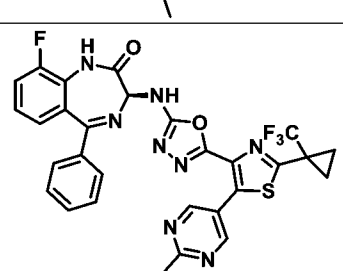
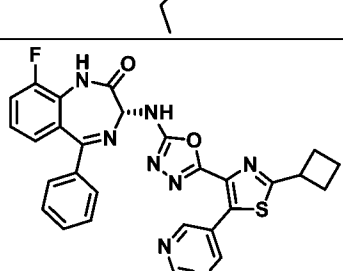
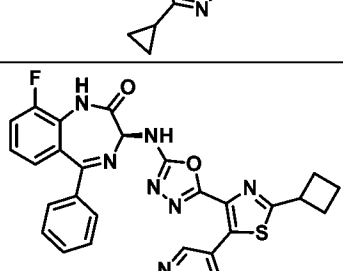


【0243】使用手性分離管柱(CHIRALPAK IE-3，流動相：TBME(0.1%異丙胺): EtOH=70:30)，將實例58與消旋樣品(實例58，步驟h)分離。ESI-MS *m/z*: 581.4 [M+H]⁺。

【0244】除非另有說明，使用與製備實例58相似的方法來製備表8中所示的實例59至實例75。

【0245】 [表8]

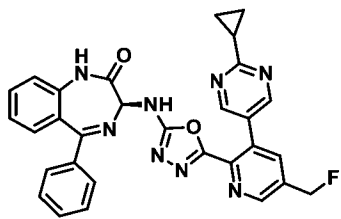
實例編號	結構	ESI-MS [M+H] ⁺
59		581.4

60		567.2
61		567.2
62		635.2
63		635.2
64		593.3
65		593.3

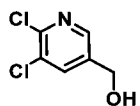
66		567.1
67		567.1
68		581.2
69		581.2
70		617.2
71		617.2

72		621.3
73		621.3
74		647.1
75		647.1

【0246】 [實例96]



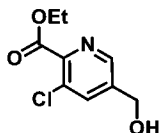
【0247】 [實例96步驟a]



【0248】 將於四氫呋喃(100mL)中的5,6-二氯吡啶-3-羧酸甲酯(7.00g，33.97mmol)和氫化二異丁基鋁(68mL，101.9mmol)的溶液在-20℃下攪拌40分鐘。在0℃下以1N HCl(水溶液)淬滅反應。所得混合物以EtOAc萃取。將合併的有機

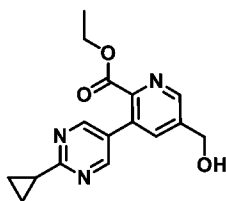
層以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc(10:1)洗提，以得到所欲產物(5.8g, 95.9%)，呈白色固體。ESI-MS m/z : 178.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0249】 [實例96步驟b]



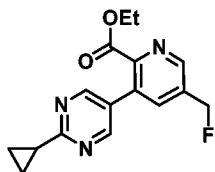
【0250】 將來自步驟a的化合物(2.00g, 11.23mmol)、(乙醯氧基)乙酸鈣(0.25g, 1.12mmol)、乙酸鈉(1.84g, 22.47mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.82g, 1.12mmol)於乙醇(20mL, 0.43mmol)的溶液在 80°C 和30atm大氣壓下攪拌1小時。所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc(1:1)洗提，以得到所欲產物(1.85g, 76.36%)，呈黃色固體。ESI-MS m/z : 216.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0251】 [實例96步驟c]



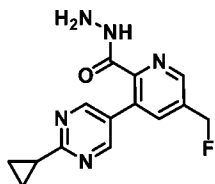
【0252】 將來自步驟b的化合物(1.80g, 8.34mmol)、2-環丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)嘓啶(2.47g, 10.00mmol)、 NaHCO_3 (1.40g, 0.017mol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.61g, 0.001mol)於二噁烷(40 mL)和水(10mL)中的溶液在 100°C 和氮氣氛下攪拌4h。所得混合物以EtOAc萃取。將合併的有機層以 H_2O 洗滌，將水相在減壓下濃縮。粗產物藉由反相C18管柱層析法純化，以MeCN/ H_2O 洗提，以得到所欲產物(860mg, 38.0%)，呈淺棕色固體。ESI-MS m/z : 300.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0253】 [實例96步驟d]



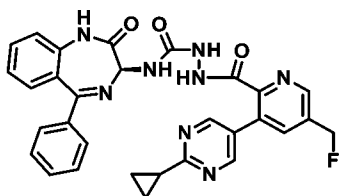
【0254】將來自步驟c的化合物(850mg, 3.13mmol)和二乙基胺基三氟化硫(1.51g, 9.40mmol)於CH₂Cl₂(20mL)中的溶液在室溫下攪拌1h。在室溫下以MeOH淬滅反應。所得混合物以CH₂Cl₂萃取。將合併的有機層以H₂O洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮，以得到所欲產物(700mg, 77.8%)，呈黃色粗固體。ESI-MS *m/z*: 302.10[M+H]⁺。

【0255】 [實例96步驟e]



【0256】將來自步驟d的化合物(690mg)和NH₂NH₂·H₂O(2mL)於乙醇(10mL)中的溶液在室溫下攪拌2h。所得混合物以EtOAc萃取。將合併的有機層以鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以MeOH/DCM洗提，以得到所欲產物(350mg, 50.7%)，呈棕色固體。ESI-MS *m/z*: 288.20 [M+H]⁺。

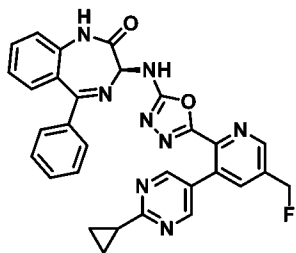
【0257】 [實例96步驟f]



【0258】將來自步驟e的化合物(200mg, 0.69mmol)和(S)-N-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)-1H-咪唑-1-羧醯胺(來自實例23的步驟c, 288mg, 0.83mmol)於DMSO(10mL)中的溶液在室溫下攪拌過夜。粗產物藉由反相C18管柱層析法純化，以MeCN/H₂O洗提，以得到所欲產物(370mg, 94.1%)，呈

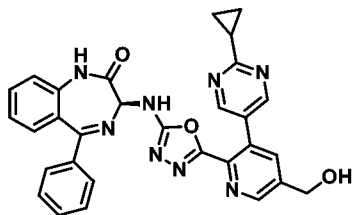
黃色固體。ESI-MS m/z : 565.20 $[M+H]^+$ 。

【0259】 [實例96步驟g]

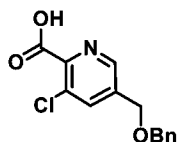


【0260】 將來自步驟f的化合物(350mg, 0.62mmol)、三乙胺(188mg, 1.86mmol)和對甲苯磺醯氯(177mg, 0.93mmol)於DCM(20mL)中的溶液在20°C下攪拌3h。所得混合物在真空下濃縮。粗產物藉由反相C18管柱層析法純化，以MeCN/H₂O洗提，以得到所欲產物(200mg, 59.0%)，呈淺黃色固體。ESI-MS m/z : 547.15 $[M+H]^+$ 。

【0261】 [實例97]

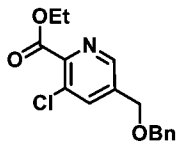


【0262】 [實例97步驟a]



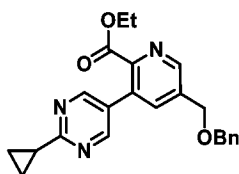
【0263】 將3-氯-5-(羥甲基)吡啶甲酸乙酯化合物(來自實例76步驟b的化合物, 3.20g, 14.84 mmol)和NaH(1.07g, 44.52mmol)於二甲基甲醯胺(20mL)中的溶液在0°C下攪拌30分鐘，然後加入苄基溴(3.81g, 22.26mmol)。將其溫熱至室溫並攪拌1小時。在0°C下以1N HCl(水溶液)淬滅反應。所得混合物以EtOAc萃取。將合併的有機層以鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc(1:1)洗提，以得到所欲產物(1.2g, 29.1%)，呈黃色固體。ESI-MS m/z : 278.05 $[M+H]^+$ 。

【0264】 [實例97步驟b]



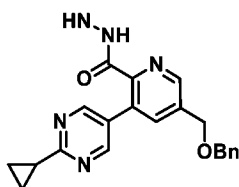
【0265】將來自步驟a的化合物(1.10g, 3.96mmol)、碘乙烷(0.80g, 5.14 mmol)和Cs₂CO₃(2.59 g, 7.92mmol)於二甲基甲醯胺(30mL)中的溶液在室溫下攪拌2小時。所得混合物以EtOAc萃取。將合併的有機層以鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc(1 : 1)洗提，以得到所欲產物(950mg, 78.4%)，呈黃色固體。ESI-MS *m/z*: 306.10 [M+H]⁺。

【0266】 [實例97步驟c]



【0267】將來自步驟b的化合物(930mg, 3.04mmol)、2-環丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)嘧啶(973mg, 3.95mmol)、NaHCO₃(511mg, 6.08mmol)和Pd(dppf)Cl₂(222mg, 0.30mmol)於水(2.50mL)和二噁烷(10mL)中的溶液在100°C和氮氣氛下攪拌2h。所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc(1 : 1)洗提，以得到所欲產物(800mg, 67.5%)，呈黃色油。ESI-MS *m/z*: 390.20 [M+H]⁺。

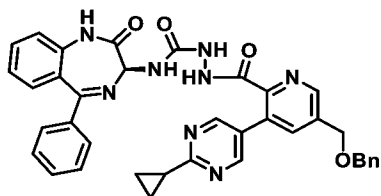
【0268】 [實例97步驟d]



【0269】將來自步驟c的化合物(780mg)和NH₂NH₂·H₂O(3mL)於乙醇(10mL)中的溶液在室溫下攪拌4h。所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法

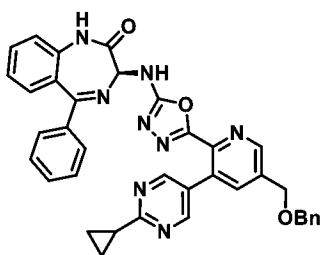
純化，以MeCN/水洗提，以得到所欲產物(420mg，55.9%)，呈黃色固體。ESI-MS m/z : 376.20 [M+H]⁺。

【0270】 [實例97步驟e]



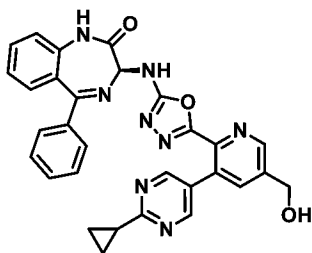
【0271】 將來自步驟d的化合物(200mg，0.53mmol)和(S)-N-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-3基)-1H-咪唑-1-羧醯胺(來自實例23步驟c，202mg，0.58mmol)於DMSO(1mL)中的溶液在室溫下攪拌過夜。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以MeCN/H₂O洗提，以得到所欲產物(320mg，92.1%)，呈黃色固體。ESI-MS m/z : 653.20 [M+H]⁺。

【0272】 [實例97步驟f]



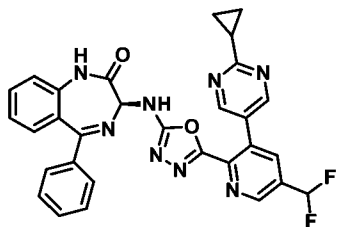
【0273】 將來自步驟e的化合物(320mg，0.49mmol)和TEA(148mg，1.47mmol)於DCM(10mL)中的溶液在0℃下攪拌，然後加入對甲苯磺醯氯(140mg，0.73mmol)，將其在室溫下攪拌3h。所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以MeCN/H₂O洗提，以得到所欲產物(270mg，86.8%)，呈黃色固體。ESI-MS m/z : 635.20 [M+H]⁺。

【0274】 [實例97步驟g]

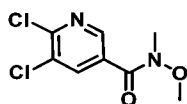


【0275】將來自步驟f的化合物(120mg, 0.19mmol)和DCM(10mL)在室溫下加入到50mL的圓底燒瓶中。向反應混合物中填充氮氣，加入三氯化硼(1.5mL)，並在室溫下攪拌1h。反應在室溫下以飽和NaHCO₃水溶液淬滅，以EtOAc萃取，藉由製備型HPLC純化，以得到產物，呈白色固體。ESI-MS *m/z*: 545.10 [M+H]⁺。

【0276】 [實例98]

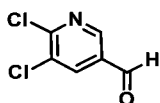


【0277】 [實例98步驟a]



【0278】將5,6-二氯吡啶-3-羧酸(12.00g, 62.50mmol)、羥基苯并三唑(16.89g, 125.00mmol)、EDC·HCl(23.96g, 125.00mmol)和TEA(18.97g, 187.50mmol)於DCM(250mL)中的溶液在0°C下攪拌30分鐘，然後加入N,O-二甲基羥胺(12.01g, 125.00mmol)。將其在室溫下攪拌4小時。所得混合物以CH₂Cl₂萃取。將合併的有機層以鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮，以得到所欲產物(14g, 95.3%)，呈黃色固體。ESI-MS *m/z*: 235.00 [M+H]⁺。

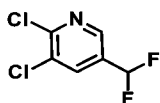
【0279】 [實例98步驟b]



【0280】將來自步驟a的化合物(13.9g, 59.1mmol)於THF(120mL)中的溶液在0

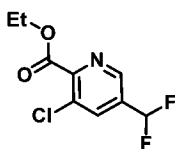
°C下攪拌，加入氫化二異丁基鋁(59.0mL，59.1mmol)，並在0°C下攪拌2h。在0°C下以1N HCl(水溶液)淬滅反應。所得混合物以乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc(10:1)洗提，以得到所欲產物(9.5g，91.3%)，呈白色固體。ESI-MS *m/z*: 176.00 [M+H]⁺。

【0281】 [實例98步驟c]



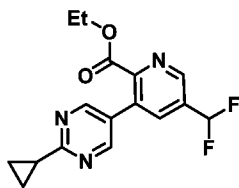
【0282】 將來自步驟b的化合物(5.10g，29.0mmol)於DCM(100mL)中的溶液在-30°C下攪拌，然後加入二乙基胺基三氟化硫(14.01g，86.9mmol)，將其溫熱至室溫並攪拌2h。在0°C下以飽和NaHCO₃水溶液淬滅反應。所得混合物以EtOAc萃取。將合併的有機層以鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc(10:1)洗提，以得到所欲產物(4.8g，83.7%)，呈棕黃色液體。ESI-MS *m/z*: 198.00 [M+H]⁺。

【0283】 [實例98步驟d]



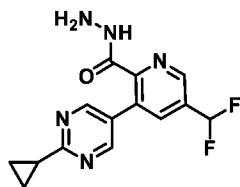
【0284】 將來自步驟c的化合物(2.70g，13.6mmol)、乙酸鈉(1.68g，20.45mmol)、Pd(AcO)₂(0.40g，1.77mmol)和Pd(dppf)Cl₂(1.00g，1.36mmol)於乙醇(20mL)中的溶液在80°C和30atm一氧化碳氣氛下攪拌過夜。所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc(10:1)洗提，以得到所欲產物(3.1g，96.5%)，呈黃色油。ESI-MS *m/z*: 236.00 [M+H]⁺。

【0285】 [實例98步驟e]



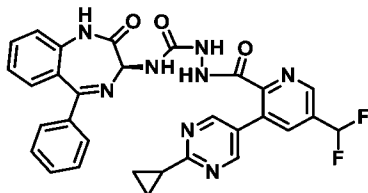
【0286】將來自步驟d的化合物(1.50g, 6.36mmol)、2-環丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)嘧啶(1.88g, 7.64mmol)、NaHCO₃(1.07g, 12.73mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.23g, 0.31mmol)於二噁烷(80mL)和水(20mL)中的溶液在80°C和氮氣氛下攪拌3小時。所得混合物在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc(10:1)洗提，以得到所欲產物(2.1g, 103.3%)，呈黃色原油。粗製的ESI-MS *m/z*: 320.10 [M+H]⁺。

【0287】[實例98步驟f]



【0288】將來自步驟e的化合物(2.05g, 6.42mmol)於乙醇(40mL)和NH₂NH₂·H₂O(5mL)中的溶液在室溫下攪拌2h。所得混合物以EtOAc萃取。將合併的有機層以鹽水洗滌。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以MeCN/H₂O洗提，以得到所欲產物(1.02g, 52.0%)，呈淺黃色固體。ESI-MS *m/z*: 306.10 [M+H]⁺。

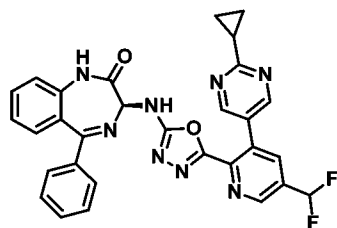
【0289】[實例98步驟g]



【0290】將來自步驟f的化合物(200mg, 0.65mmol)和(S)-N-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-3基)-1H-咪唑-1-羧醯胺(來自實例23步驟c, 271mg, 0.78mmol)於二甲基甲醯胺(10mL)中的溶液在室溫下攪拌過夜。殘餘物藉

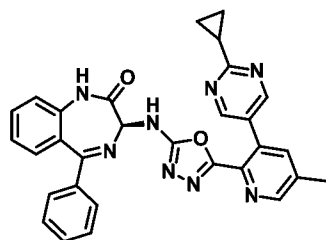
由矽膠管柱層析法純化，以 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 洗提，以得到所欲產物(400mg, 104.8%)，呈黃色粗固體。ESI-MS m/z : 583.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0291】 [實例98步驟h]

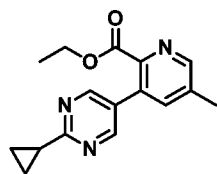


【0292】 將來自步驟g的化合物(380mg, 0.65mmol)、TsCl(186.53mg, 0.97mmol)和TEA(198mg, 1.95mmol)於DCM(20mL)中的溶液在 10°C 下攪拌3h。殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化，以石油醚/EtOAc(1:4)洗提，以得到所欲產物(300mg)，呈黃色固體。粗產物(300mg)藉由製備型HPLC在以下條件純化(MeCN/ H_2O)，以得到所欲產物(142.3mg, 38.64%)，呈白色固體。ESI-MS m/z : 565.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0293】 [實例99]



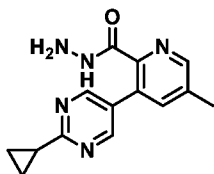
【0294】 [實例99步驟a]



【0295】 向30ml的微波小瓶中添加於1,4-二噁烷(4mL)和水(1mL)中的3-溴-5-甲基吡啶甲酸乙酯(244mg, 1.0mmol)、碳酸氫鈉(168mg, 2mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (83mg, 0.1mmol)和2-環丙基-5-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)

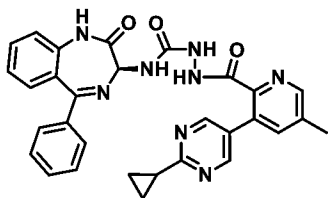
嘧啶(246mg, 1.0mmol)。使用氫氣將反應混合物脫氣5分鐘，然後在100°C下加熱1h。向反應中加入水/乙酸乙酯，並以乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，並藉由管柱層析法(二氧化矽，己烷:EtOAc=2:1)純化，以得到所欲化合物，呈淺黃色固體(255mg, 產率90%)。ESI-MS m/z : 284.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0296】 [實例99步驟b]



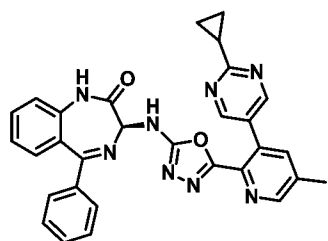
【0297】 將來自步驟a的化合物(283mg, 1.0mmol)於EtOH(1.3mL)的溶液加入 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (~50%, 0.65mL)，並將反應在30°C下攪拌2h。然後將反應混合物加至冷水(3mL)中，並藉由過濾收集所得沉澱物，以得到所欲化合物(135mg, 50%)，呈白色固體，其無需進一步純化即可直接用於下一步驟。ESI-MS m/z : 270.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0298】 [實例99步驟c]



【0299】 將來自步驟b的化合物(270mg, 1.0mmol)和(S)-N-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-3-基)-1H-咪唑-1-羧醯胺(來自實例23步驟c, 269mg, 1.0mmol)於4mL的小瓶中的溶液加入DMSO(1mL)。反應混合物在室溫下攪拌48小時，然後在攪拌下將其加入到25mL圓底燒瓶中的冰冷水(10mL)中。殘餘物以DMSO(1mL)潤洗，並加入到25mL圓底燒瓶中。立即形成淺黃色固體，並繼續攪拌另外30分鐘，然後藉由燒結漏斗過濾，並將固體以水洗滌。將濕產物在高真空下乾燥，以得到所欲產物，呈淺黃色固體(540mg, 99%)，其無需進一步純化即可使用。ESI-MS m/z : 547.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0300】 [實例99步驟d]

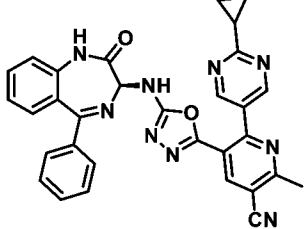
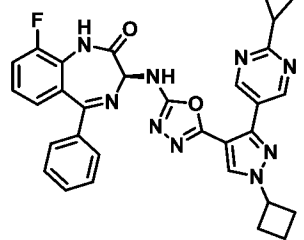
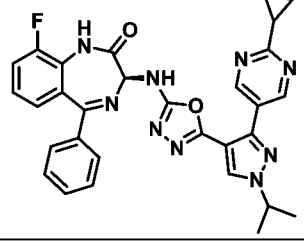
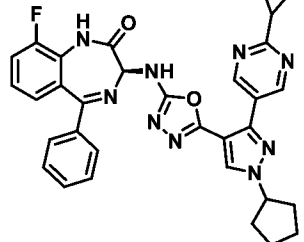
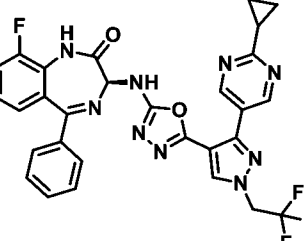
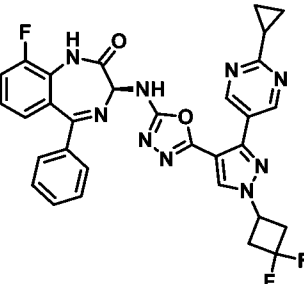


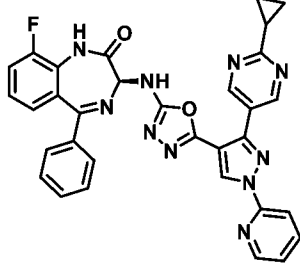
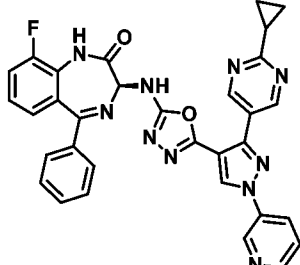
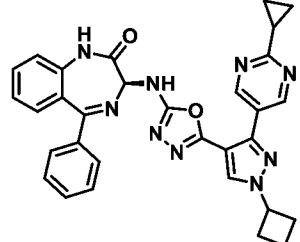
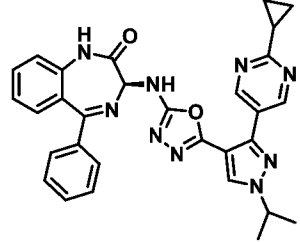
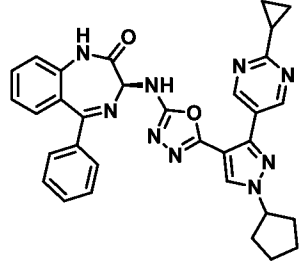
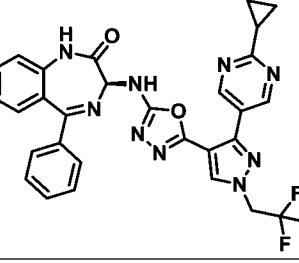
【0301】 將25mL圓底燒瓶中的於DCM(8mL)中的(S)-2-(3-(2-環丙基嘧啶-5-基)-5-甲基吡啶啉基)-N-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)-肼-1-羧醯胺(437mg, 0.8mmol, 步驟c)在0°C下冷卻。將三乙胺(304 μ l, 2.18mmol)滴加到反應，然後加入TsCl(250mg, 1.31mmol)。反應混合物在0°C下攪拌1h，然後緩慢溫熱至室溫，再攪拌3h。反應混合物以水和飽和碳酸氫鈉溶液淬滅。分離有機層，並以鹽水洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，並藉由管柱層析法(二氧化矽，己烷：丙酮=1：1)純化，以得到標題化合物，呈淺黃色固體(127mg, 產率30%)。ESI-MS m/z : 529.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

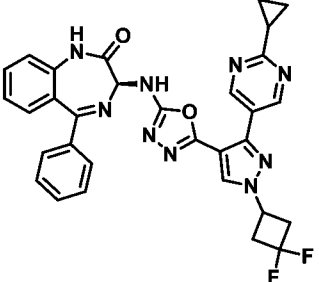
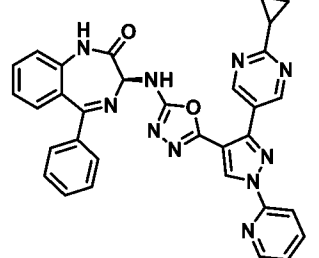
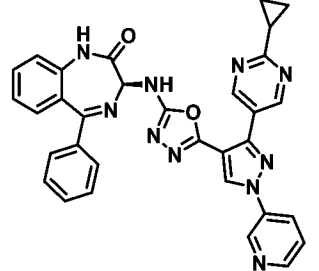
【0302】 使用與上述者相似的程序來製備表10中的實例78至實例95。

【0303】 [表10]

實例編號	結構
78	
79	
80	

81	
82	
83	
84	
85	
86	

87	
88	
89	
90	
91	
92	

93	
94	
95	

【0304】 [測定法]

【0305】 [用於RSV-A測定的方法]

【0306】 使用Hep-2細胞(源自於經放射線照射的離乳大鼠中生長的腫瘤，其係從56歲男性喉頭注射表皮樣癌組織但後經PCR DNA分析無法與HeLa細胞區分者)來培養基因型A，“長”菌株RSV。當細胞病變效應(cytopathic effect；CPE)大於90%時，在燒瓶接種RSV並收集病毒儲備液。使用液態氮將25%蔗糖培養基中的病毒儲備液速凍，以提高病毒穩定性。使用每孔8,000個細胞和在96孔板上培養3倍的病毒稀釋液，藉由組織培養感染劑量50%(TCID₅₀)定量病毒儲備液滴度，並培養4天。如在別處所述者，還藉由噬菌斑形成單位測定法對病毒儲備液滴度進行定量。

【0307】 經過廣泛的參數測試，最終測定如下：使用生長培養基(不含酚紅的DMEM，1%L-Glut，1%Penn/Strep，1%非必需胺基酸，10%熱滅活的FBS)將Hep-2細胞以每孔8,000個細胞的量以50 μ L的體積接種到96孔板的內部60孔中。將對照

化合物和測試化合物的2倍系列稀釋液一式兩份添加到孔中，總體積為25 μ L。然後將病毒儲備液以感染複數(multiplicity of infection；MOI)為0.1的量添加到孔中，體積為25 μ L，使每個孔的總體積達到100 μ L。MOI是使用PFU/mL或TCID₅₀(如果不可用)計算的。每個96孔板都有一個6孔的對照柱，其中有細胞和病毒，但沒有化合物(陰性對照，最高CPE)，一列有細胞但沒有化合物或病毒(陽性對照，最低CPE)，和一系列沒有細胞或病毒或化合物的柱(背景板/試劑對照)。將具有細胞但沒有病毒的對照孔提供額外的25 μ L生長培養基，其中包含與接受病毒儲備液的那些孔相同量的蔗糖，以便使培養基和體積條件保持一致。平板的外部孔中填充有125 μ L的溝槽培養基(DMEM，1%Penn/Strep)以充當測試孔周圍的熱和蒸發溝槽。培養5天後，使用ATPlite(每孔添加50 μ L)讀取平板，以量化每個孔中存在的ATP量(細胞健康的量測)。使用Envision發光計讀取測定板。同時，檢查以相同方式處理的另外96孔板(但以25 μ L病毒儲備液代替25 μ L生長培養基)的細胞毒性。將這些數據用於計算每種化合物的EC₅₀和CC₅₀(表11)。EC₅₀範圍如下：A < 0.4 μ M；B 0.4-0.8 μ M；C > 0.8 μ M。

【0308】 [表11] RSV-A之活性總結

實例	人類 RSV-A ("長"菌株) EC ₅₀	實例	人類 RSV-A ("長"菌株) EC ₅₀
1	A	2	C
3	B	4	C
5	C	6	A
7	A	8	A
9	C	10	C
11	C	12	C
13	B	14	C
15	C	16	B
17	C	18	B
19	C	20	B
21	B	22	B
23	C	24	A
25	A	26	A
27	A	28	A
29	A	30	--

31	--	32	A
33	A	34	A
35	A	36	A
37	A	38	A
39	A	40	A
41	A	42	A
43	A	44	A
45	A	46	A
47	A	48	A
49	B	50	A
51	B	52	A
53	B	54	A
55	C	56	A
57	A	58	A
59	A	60	A
61	A	62	B
63	A	64	C
65	A	66	B
67	A	68	A
69	A	70	C
71	A	72	C
73	A	74	C
75	A	76	A
77	A	96	A
97	A	98	A
99	A		

【0309】 [用於RSV-B測定的方法]

【0310】 使用Hep-2細胞(源自於經放射線照射的離乳大鼠中生長的腫瘤，其係從56歲男性喉頭注射表皮樣癌組織但後經PCR DNA分析無法與HeLa細胞區分者)來培養基因型B，菌株9320。當細胞病變效應(CPE)大於90%時，在燒瓶接種RSV並收集病毒儲備液。使用液態氮將25%蔗糖培養基中的病毒儲備液速凍，以提高病毒穩定性。使用每孔8,000個細胞和在96孔板上培養5倍的病毒稀釋液，藉由組織培養感染劑量50%(TCID₅₀)定量病毒儲備液滴度，並培養4天。如在別處所述者，還藉由噬菌斑形成單位測定法對病毒儲備液滴度進行定量。

【0311】 該測定按以下方式進行：使用A549生長培養基(F-12K培養基，1%Penn/Strep，1%非必需胺基酸，10%熱滅活的FBS)將A549細胞(源自於經由58歲男性癌性肺組織的外植體培養)以每孔3,000個細胞，每孔50 μ L體積接種到96孔

板的內部60孔中。將對照化合物和測試化合物的2倍系列稀釋液一式兩份添加到孔中，總體積為25 μ L。然後將病毒儲備液以感染複數(MOI)為0.5的量添加到孔中，體積為25 μ L，使每個孔的總體積達到100 μ L。MOI是使用PFU/mL或TCID₅₀(如果不可用)計算的。每個96孔板都有一個6孔的對照柱，其中有細胞和病毒，但沒有化合物(陰性對照，最高CPE)，一列有細胞但沒有化合物或病毒(陽性對照，最低CPE)，和一系列沒有細胞或病毒或化合物的柱(背景板/試劑對照)。將具有細胞但沒有病毒的對照孔提供額外的25 μ L生長培養基，其中包含與接受病毒儲備液的那些孔相同量的蔗糖，以便使培養基和體積條件保持一致。平板的外部孔中填充有125 μ L的溝槽培養基(DMEM，1%Penn/Strep)以充當測試孔周圍的熱和蒸發溝槽。感染後65，使用qPCR或ATPlite(每孔添加50 μ L)讀取平板，以量化每個孔中存在的ATP量(細胞健康的量測)。使用Envision發光計讀取經APLite處理的測定板。這些數據用於計算每種化合物的EC₅₀(表12)。EC₅₀範圍如下：A < 0.4 μ M；B 0.4-0.8 μ M；C > 0.8 μ M。

【0312】 [表12] RSV-B之活性總結

實例	人類 RSV-B EC ₅₀	實例	人類 RSV-B EC ₅₀
1	A	2	C
3	B	4	--
5	--	6	--
7	A	8	A
9	C	10	C
11	B	12	C
13	A	14	C
15	A	16	A
17	C	18	A
19	B	20	A
21	A	22	A
23	A	24	A
25	A	26	A
27	A	28	A
29	A	30	--
31	--	32	A
33	A	34	A
35	A	36	A
37	A	38	A

39	A	40	A
41	A	42	A
43	A	44	A
45	A	46	A
47	A	48	A
49	A	50	A
51	A	52	A
53	A	54	A
55	A	56	A
57	A	58	A
59	A	60	A
61	A	62	A
63	A	64	A
65	A	66	A
67	A	68	A
69	A	70	C
71	A	72	A
73	A	74	A
75	A	76	A
77	A	96	A
97	A	98	A
99	A		

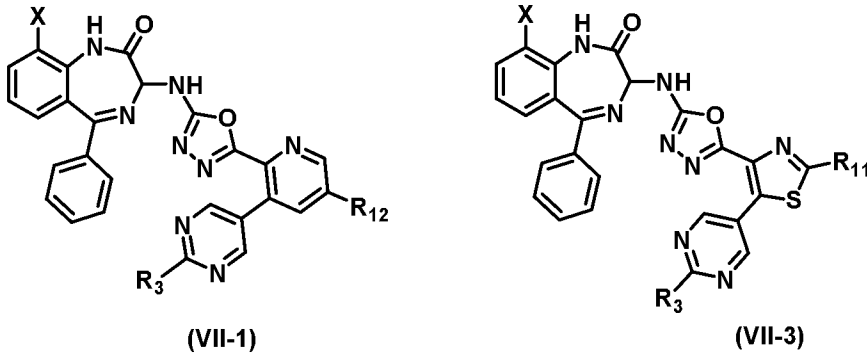
【0313】 儘管已經參考本發明的較佳實施例具體顯示和描述本發明，但是所屬技術領域中具有通常知識者將理解，在不脫離所附申請專利範圍所涵蓋的本發明之範圍的情況下，可在形式和細節上進行各種改變。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種由式(VII-1)或式(VII-3)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



其中，

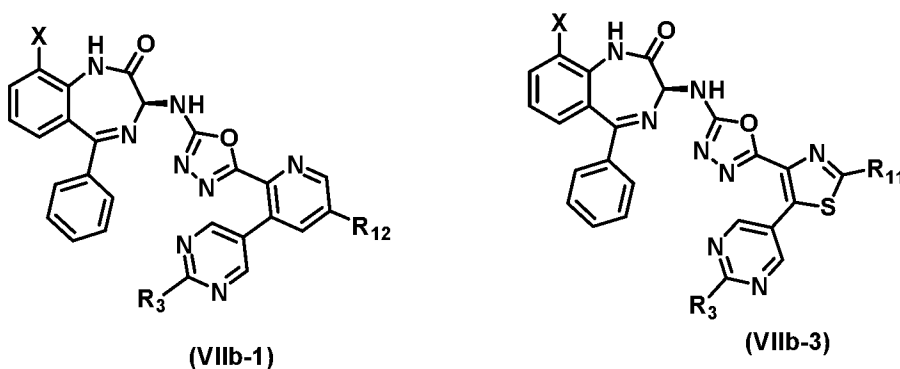
X為氫或氟；

R₃為甲基、-CH₂F、-CHF₂、乙基或環丙基；

R₁₂為甲基、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃或環丙基；且

R₁₁為甲基、-CF₃、乙基或環丙基。

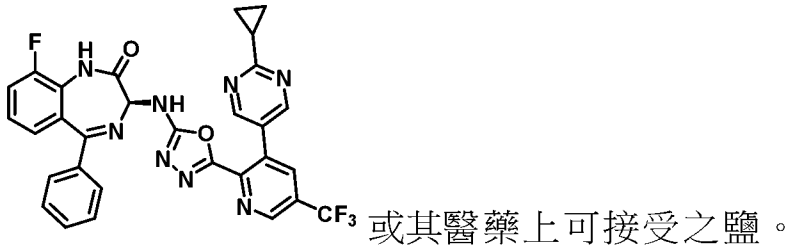
【請求項2】如請求項1所記載之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其為由式(VIIb-1)或式(VIIb-3)表示者或其醫藥上可接受之鹽：



【請求項3】如請求項1或2所記載之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，R₃為環丙基。

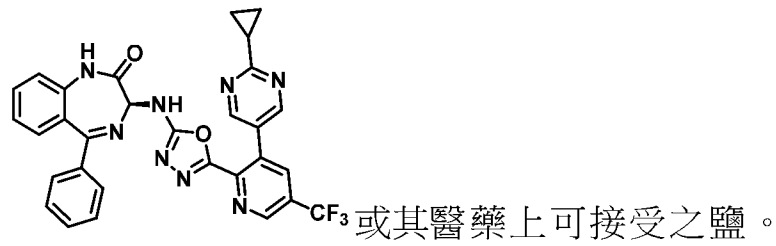
【請求項4】如請求項1所記載之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有

結構



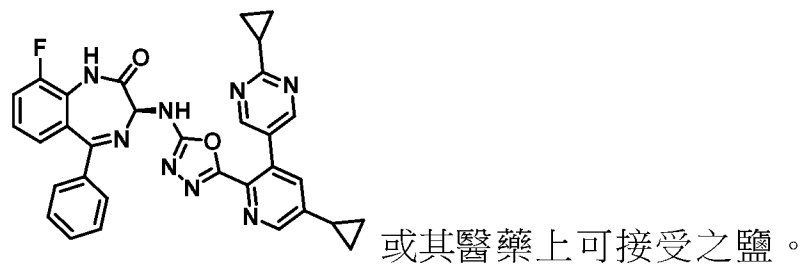
【請求項5】如請求項1所記載之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有

結構



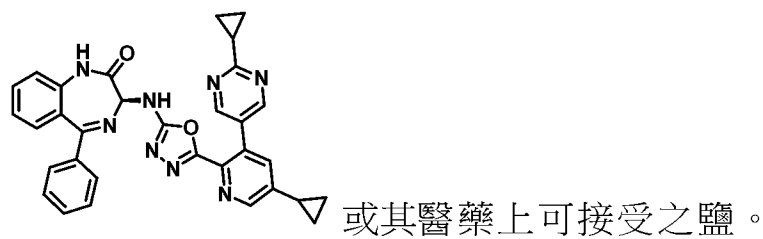
【請求項6】如請求項1所記載之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有

結構



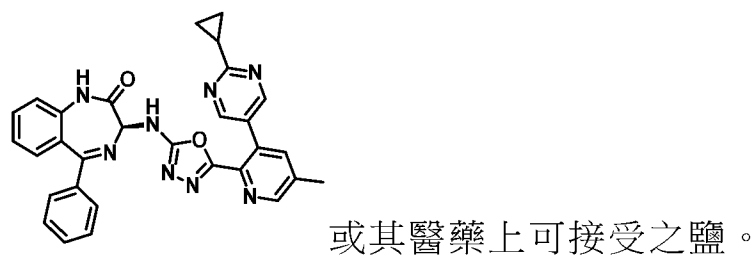
【請求項7】如請求項1所記載之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有

結構



【請求項8】如請求項1所記載之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有

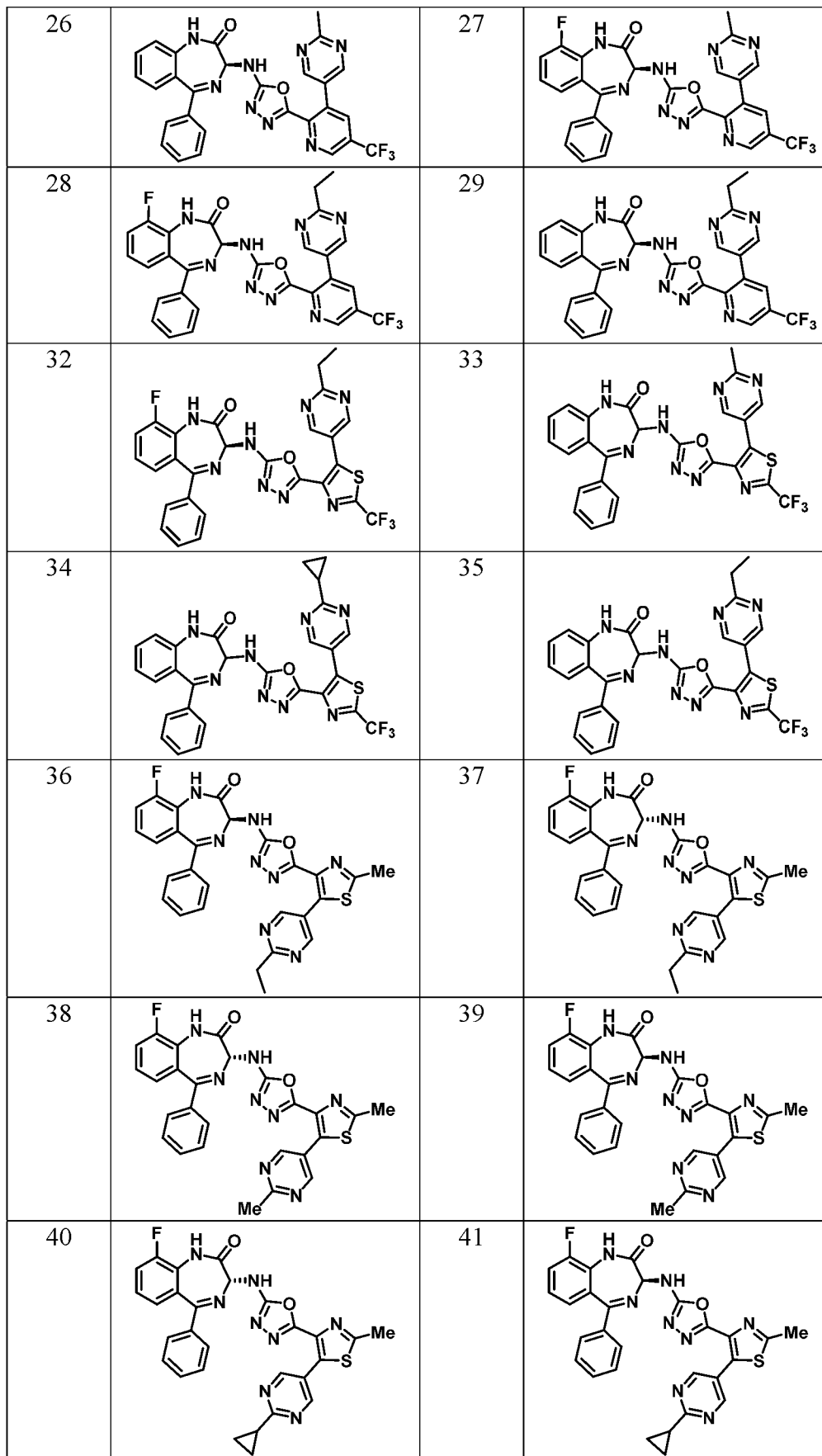
結構



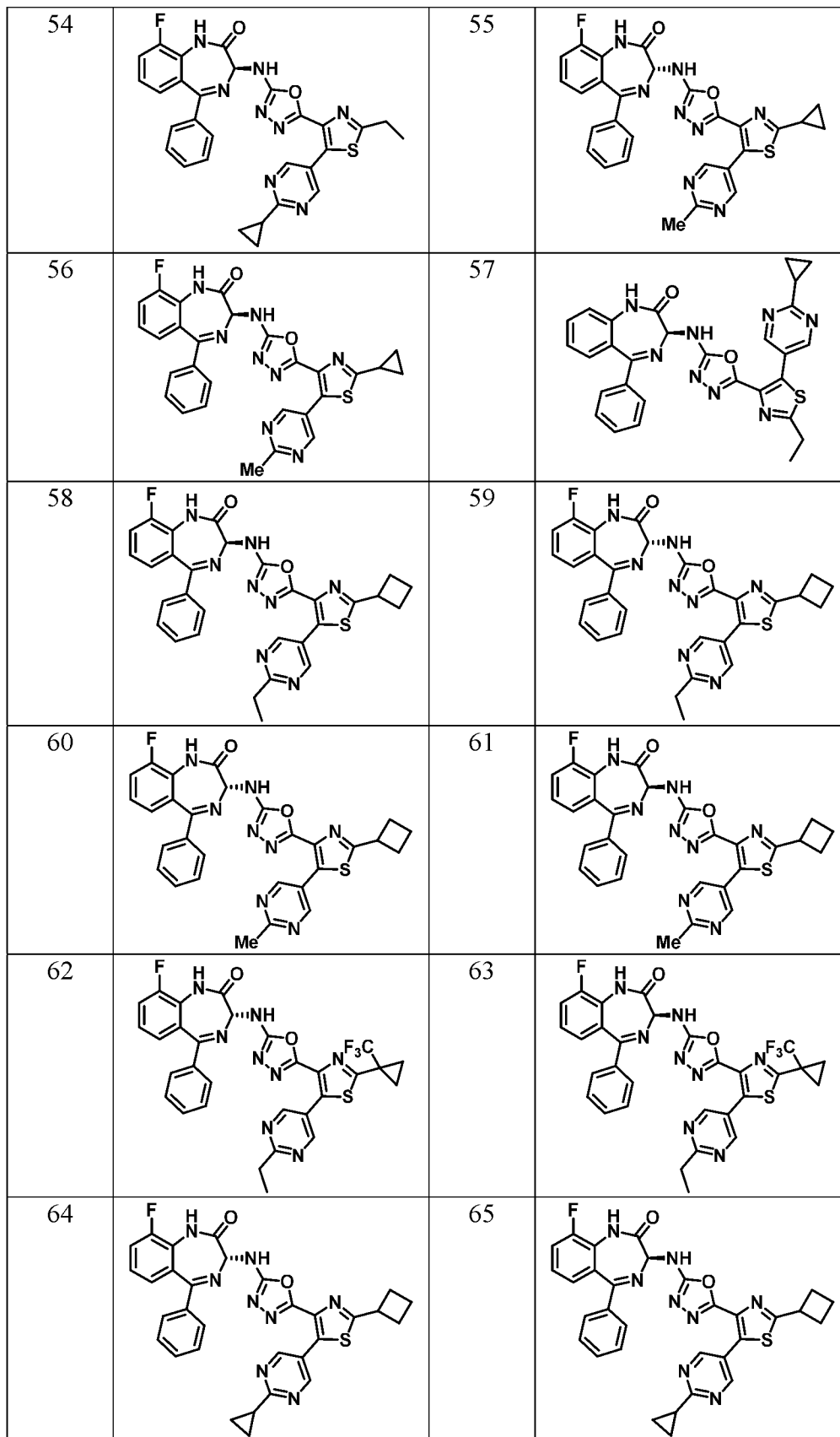
第 2 頁，共 8 頁(發明申請專利範圍)

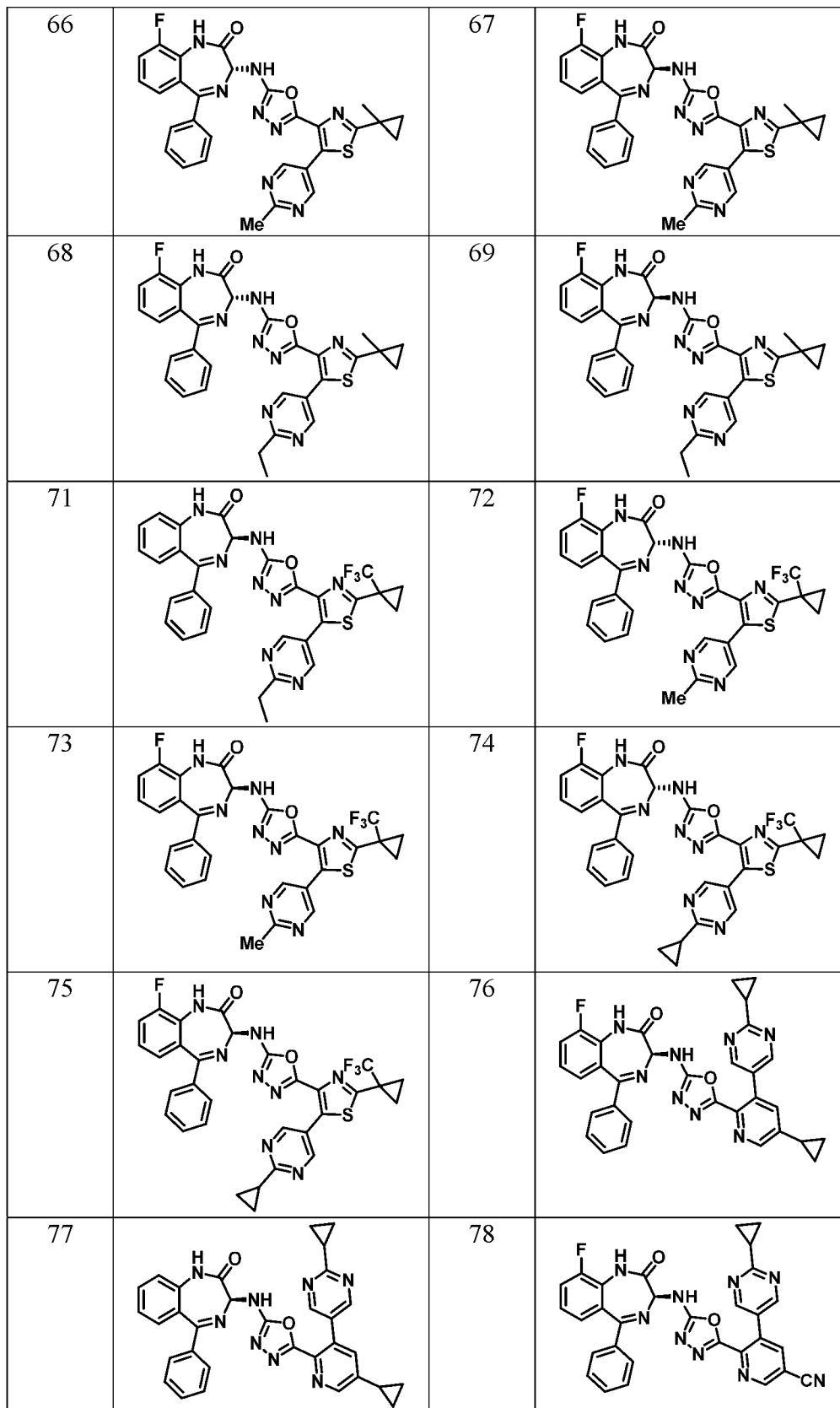
【請求項9】一種選自下列化合物或其醫藥上可接受之鹽的化合物：

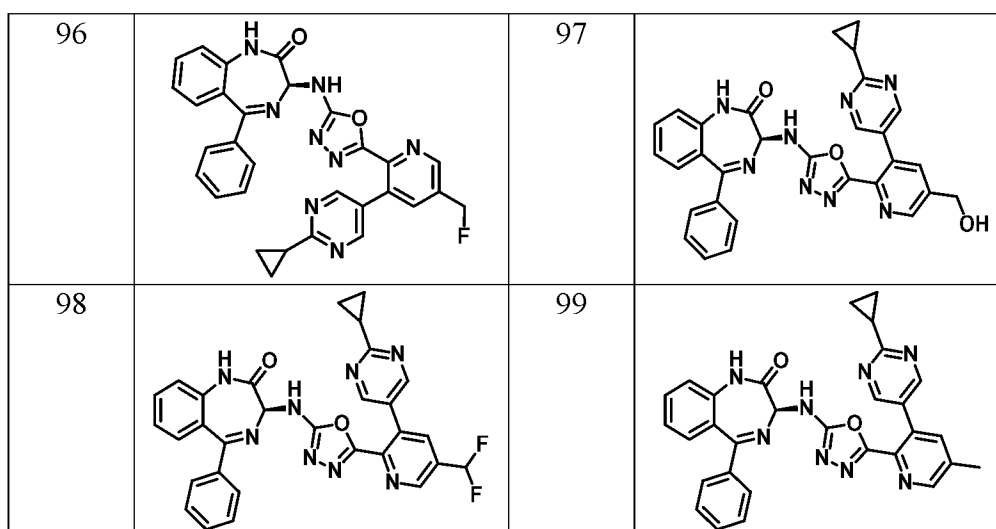
化合物	結構	化合物	結構
1		2	
3		7	
8		11	
13		15	
16		18	
19		20	
24		25	



42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	







。

【請求項10】一種醫藥組成物，其包括如請求項1至9中任一項所述之化合物；組合醫藥上可接受之載體、稀釋劑或賦形劑。

【請求項11】一種如請求項10所述之醫藥組成物在有需要的受試者中用於製備治療或預防呼吸道融合病毒(RSV)感染之藥物的用途，其中，所述醫藥組成物以治療有效量的所述化合物投與至所述受試者。