



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I878811 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112107366 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/34 (2006.01)* *A61K31/40 (2006.01)*  
*A61K31/495 (2006.01)* *A61K31/53 (2006.01)*  
*A61K31/537 (2006.01)* *A61K31/12 (2006.01)*

(30)優先權：2022/03/02 美國 63/315,919  
 2022/10/06 美國 63/413,748

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

(72)發明人：千炳權 CHUN, BYOUNG-KWON (KR)；卡拉 羅歐 V KALLA, RAO V. (US)；  
 麥克曼 李查德 MACKMAN, RICHARD L. (GB)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

(56)參考文獻：

CN	113735862A	WO	2017184668A1
WO	2021154687A1	WO	2021167882A1

審查人員：藍羿軒

申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 118 頁

(54)名稱

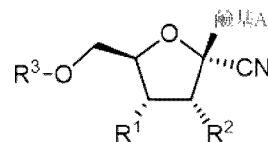
用於治療病毒感染的化合物及方法

(57)摘要

揭示化合物、及單獨使用該等化合物或與額外劑組合使用該等化合物的方法、及用於治療病毒感染的該等化合物之鹽或醫藥組成物。

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

特徵化學式：



式A



I878811

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療病毒感染的化合物及方法

【英文發明名稱】 COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATMENT OF  
VIRAL INFECTIONS

【中文】

揭示化合物、及單獨使用該等化合物或與額外劑組合使用該等化合物的方法、及用於治療病毒感染的該等化合物之鹽或醫藥組成物。

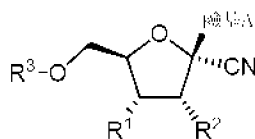
【英文】

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

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



式A

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療病毒感染的化合物及方法

【英文發明名稱】 COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATMENT OF  
VIRAL INFECTIONS

【技術領域】

【先前技術】

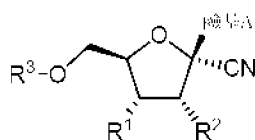
【0001】 需要用於治療病毒感染的化合物及方法，例如副黏液病毒科 (paramyxoviridae)、肺病毒科(pneumoviridae)、小核糖核酸病毒科 (picornaviridae)、黃病毒科(flaviviridae)、絲狀病毒科(filoviridae)、沙狀病毒科 (arenaviridae)、正黏液病毒(orthomyxovirus)、及冠狀病毒科(coronaviridae)感染。本揭露解決此等及其他需求。

【0002】 口服途徑係每日藥物投予之較佳途徑，由於其具有諸如非侵襲性、患者依從性、及藥物投予方便之優點。然而，由於藥物分子之不良物理化學特性，包括在pH2與pH7之間的低水溶性、不穩定性、低滲透性、及快速代謝，口服投予可能受到限制，其等全部可能結合導致低及不規則的口服生體可用率。口服生體可用率(F%)係相對於藉由靜脈內投予之相同劑量遞送，口服投予之藥物到達體循環之分率。在靜脈內投予之後，藥物在血流中係直接且完全可用，且可經由體循環分布至發生藥理學效應之部位。若藥物經口服投予，則其必須在腸液中存活，穿過諸如胃腸道(GI)細胞層且接著肝臟之進一步屏障以到達體循環，其可能顯著減少到達血流之投予藥物之量。因此，口服生體可用率係藥物設計及開發中之重要性質。高口服生體可用率減少達到所欲藥理學

效應所需之投予藥物之量，且因此可降低在吸收過程期間之副作用及毒性之風險。本揭露亦提供具有組合溶解度、穩定性、及滲透性性質之化合物，導致改善口服生體可用率。

### 【發明內容】

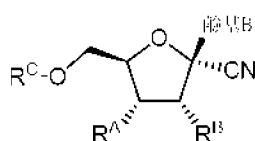
【0003】 本揭露提供一種式A之化合物：



式A

或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及鹼基A係定義於本文中。

【0004】 本文亦提供一種式B之化合物：



式B

或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 、及鹼基B係定義於本文中。

【0005】 本文亦提供一種醫藥組成物，其包含本文所揭示之化合物（例如式A或式B之化合物）或其醫藥上可接受之鹽、及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

**【0006】** 本文亦揭示一種治療或預防有需要之人類之病毒感染的方法，其中該方法包含向該人類投予本文所揭示之化合物（例如式A或式B之化合物）或其醫藥上可接受之鹽、或本文所述之醫藥組成物。

**【0007】** 本文亦提供一種本文所揭示之化合物（例如式A或式B之化合物）或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於治療或預防有需要之人類之病毒感染的藥劑之用途。

**【0008】** 本文亦提供一種組成物，其包含本文所述之化合物（例如式A或式B之化合物）或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防有需要之人類之病毒感染。

#### **【圖式簡單說明】**

無

#### **【實施方式】**

相關申請案之交互參照

**【0009】** 本申請案主張於2022年3月2日申請之美國臨時專利申請案第63/315,919號、及於2022年10月6日申請之美國臨時專利申請案第63/413,748號之優先權。此等申請案之全部內容係以引用方式全文併入本文中。

## **I. 概述**

【0010】 本發明大致上關於用於治療或預防病毒感染的方法及化合物，例如副黏液病毒科、肺病毒科、小核糖核酸病毒科、黃病毒科、絲狀病毒科、沙狀病毒科、正黏液病毒、及冠狀病毒科感染。

## II. 定義

【0011】 除非另有陳述，否則本文中所使用之下列用語及片語意欲具有下列意義：

【0012】 「烷基(alkyl)」係指非支鏈或支鏈飽和烴鏈。例如，烷基可具有1至20個碳原子（亦即C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基）、1至8個碳原子（亦即C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基）、1至6個碳原子（亦即C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基）、或1至3個碳原子（亦即C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基）。合適烷基之實例包括但不限於甲基（Me、-CH<sub>3</sub>）、乙基（Et、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）、1-丙基（*n*-Pr、正丙基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）、2-丙基（*i*-Pr、異丙基、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>）、1-丁基（*n*-Bu、正丁基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）、2-甲基-1-丙基（*i*-Bu、異丁基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>）、2-丁基（*s*-Bu、二級丁基、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）、2-甲基-2-丙基（*t*-Bu、三級丁基、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>）、1-戊基（正戊基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）、2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-己基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-己基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-己基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、2-甲基-2-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲

基-3-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、及3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)。

**【0013】** 「烯基(alkenyl)」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子（亦即C<sub>2-20</sub>烯基）、2至8個碳原子（亦即C<sub>2-8</sub>烯基）、2至6個碳原子（亦即C<sub>2-6</sub>烯基）、或2至4個碳原子（亦即C<sub>2-4</sub>烯基）之脂族基團。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基（包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基）。

**【0014】** 「炔基(alkynyl)」係指含有至少一個碳-碳參鍵且具有2至20個碳原子（亦即C<sub>2-20</sub>炔基）、2至8個碳原子（亦即C<sub>2-8</sub>炔基）、2至6個碳原子（亦即C<sub>2-6</sub>炔基）、或2至4個碳原子（亦即C<sub>2-4</sub>炔基）之脂族基團。用語「炔基(alkynyl)」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之基團。

**【0015】** 「鹵烷基(haloalkyl)」係一種烷基（如上所定義），其中該烷基之一或多個氫原子經鹵素原子置換。鹵烷基之烷基部分可具有1至20個碳原子（亦即C<sub>1-C20</sub>鹵烷基）、1至12個碳原子（亦即C<sub>1-C12</sub>鹵烷基）、1至8個碳原子（亦即C<sub>1-C8</sub>鹵烷基）、1至6個碳原子（亦即C<sub>1-C6</sub>烷基）、或1至3個碳原子（亦即C<sub>1-C3</sub>烷基）。合適鹵烷基之實例包括但不限於-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、及類似者。

**【0016】** 「烷氧基(alkoxy)」係指式-O-烷基之基團。例示性烷氧基包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基（例如正丙氧基及異丙氧基）、丁氧基（例如正丁氧基及三級丁氧基）、及類似者。在一些實施例中，烷基具有1至6個、1至4個、或1至3個碳原子。

**【0017】** 「芳基(aryl)」意指藉由自母芳族環系統之單一碳原子移除一個氫原子衍生的芳族烴自由基。例如，芳基可具有6至20個碳原子、6至14個碳原子、或6至10個碳原子。典型芳基包括但不限於衍生自苯（例如苯基）、經取代苯、萘、蒽、聯苯、及類似者的自由基。

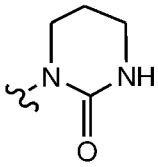
**【0018】** 「芳氧基(aryloxy)」係指式-O-芳基之基團。例示性烷氧基包括但不限於苯氧基、及萘氧基、及類似者。在一些實施例中，芳基具有6或10個碳原子。

**【0019】** 「雜芳基(heteroaryl)」係指具有單個環、多個環、或多個稠環之芳族基團，其具有一或多個獨立地選自氮、氧、及硫之環雜原子。如本文中所使用，雜芳基包括1至20個環原子（亦即1至20員雜芳基）、3至12個環原子（亦即3至12員雜芳基）、或3至8個碳環原子（3至8員雜芳基）、或5至6個環原子（5至6員雜芳基）。雜芳基之實例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、嗒咭基、苯并噻唑基、及吡唑基。雜芳基並未涵蓋如上所定義之芳基或與其重疊。

**【0020】** 「碳環基(carbocyclyl)」或「碳環狀環(carbocyclic ring)」係指由碳及氫原子所組成之非芳族烴環，其具有三至二十個碳原子，在某些實施例中，具有三至十五個碳原子，在某些實施例中，具有三至十個碳原子、三至八個碳原子、三至七個碳原子、或3至6個碳原子，且其係飽和或部分不飽和的並藉由單鍵附接至分子之其餘部分。碳環狀環包括例如環丙烷、環丁烷、環戊烷、環戊烯、環己烷、環己烯、1,3-環己二烯、1,4-環己二烯、環庚烷、環庚烯、及環辛烷。碳環狀環包括環烷基。

【0021】 「環烷基(cycloalkyl)」係指具有單個環或多個環之飽和環狀烷基，多個環包括稠合、橋聯、及螺環系統。如本文中所使用，環烷基具有3至20個環碳原子（亦即C<sub>3-20</sub>環烷基）、3至12個環碳原子（亦即C<sub>3-12</sub>環烷基）、3至10個環碳原子（亦即C<sub>3-10</sub>環烷基）、3至8個環碳原子（亦即C<sub>3-8</sub>環烷基）、或3至6個環碳原子（亦即C<sub>3-6</sub>環烷基）。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。

【0022】 如本文中所使用，「雜環(heterocycle)」或「雜環基(heterocyclyl)」包括（舉實例而非限制）描述於下列中之該等雜環：Paquette, Leo A.; *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* (W.A. Benjamin, New York, 1968), 特別是第1、3、4、6、7、及9章；“*The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs*” (John Wiley & Sons, New York, 1950年至今), 特別是第13、14、16、19、及28卷；及*J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566。例如，「雜環(heterocycle)」包括如本文中所定義之「碳環(carbocycle)」，其中一或多個（例如1、2、3、或4個）碳原子已用雜原子（例如O、N、或S）置換。如本文中所使用，雜環或雜環基具有3至20個環原子、3至12個環原子、3至10個環原子、3至8個環原子、或3至6個環原子。用語「雜環(heterocycle)」或「雜環基(heterocyclyl)」包括飽和環及部分不飽和環。經取代之雜環基包括例如經本文所揭示之任何取代基（包括羰基）取代之雜環狀環。經羰基取代之雜環基之非限制性實例係：



。例示性雜環包括但不限於四氫呋喃基、吡咯啉基、四氫哌喃基、及哌啉基。

**【0023】** 用語「可選地經取代(optionally substituted)」在指稱本文所述之化合物（諸如式A或式B之化合物）之特定部份(moiety)時（例如可選地經取代之芳基）係指一種部份，其中所有取代基係氫或其中該部份之一或多個氫可被所列之取代基置換。

**【0024】** 除非另有指明，否則本文所述之化合物（例如式A或式B之化合物）之碳原子意欲具有四價。若在一些化學結構表示方式中，碳原子未附接有足夠數目的變項以產生四價，則提供四價所需之其餘碳取代基應假定為氫。

**【0025】** 如本文中所使用，除非另有指示，否則用語「治療(treating)」意指逆轉、減輕下列、或抑制下列的進展：此用語適用之病症或病況、或此病症或病況之一或多種症狀。如本文中所使用，用語「治療(treatment)」係指治療之動作，而「治療(treating)」係定義於上。

**【0026】** 「預防(prevention/preventing)」意指造成疾病或病況之臨床症狀不發展的疾病或病況之任何治療。在一些實施例中，本文所揭示之化合物及組成物可投予至處於患有疾病或病況之風險的對象（包括人類）。如本文中所使用，用語「預防(preventing/prevention)」涵蓋在個體暴露於病毒前或後，但在病毒感染之症狀出現之前、及/或在血液中偵測到病毒前，投予根據本文所揭示之實施例之化合物、組成物、或醫藥上可接受之鹽。該用語亦指預防疾病的症狀出現及/或預防病毒在血液中達到可偵測的水平。該用語包括暴露前預

防(PrEP)、以及暴露後預防(PEP)、及事件驅動或「需要時(on demand)」預防。該用語亦指藉由在生產之前向母親投予並在出生的前幾天內向小孩投予來預防圍產期病毒自母親傳播至嬰兒。該用語亦指預防透過輸血傳播病毒。

【0027】 如本文中所使用，用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係式A或式B之化合物存在於本文所述之組成物中的量，該量係在待治療對象之呼吸道及肺的分泌物及組織中、或替代地在血流中提供所欲水平的藥物所需的，以在藉由所選投予途徑投予此組成物時，給予預期的生理反應或所欲的生物效應。確切的量將取決於數個因素，例如具體的式A或式B之化合物、組成物之具體活性、所採用之遞送裝置、組成物之物理特性、其預期用途、以及患者考量（諸如疾病狀態之嚴重性、患者配合度等），且可由所屬技術領域中具有通常知識者基於本文所提供之資訊輕易判定。

### III. 化合物

【0028】 對本文所述之本發明之化合物的任何指稱亦包括對其醫藥上可接受之鹽的指稱。本發明之化合物的醫藥上可接受之鹽之實例包括衍生自適當的鹼之鹽，適當的鹼諸如鹼金屬或鹼土（例如 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{+2}$ 、及 $\text{Mg}^{+2}$ ）、銨、及 $\text{NR}_4^+$ （其中R係定義於本文中）。氮原子或胺基的醫藥上可接受之鹽包括(a)與無機酸形成之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸(sulfamic acid)、磷酸、硝酸、及類似者；(b)與有機酸形成之鹽，諸如例如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、檸檬酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、2-羥乙磺酸、乳糖酸(lactobionic acid)、單寧酸、棕櫚酸、藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺

酸、聚半乳糖醛酸、丙二酸、磺基水楊酸、乙醇酸、2-羥基-3-萘甲酸鹽(2-hydroxy-3-naphthoate)、撲酸鹽(pamoate)、水楊酸、硬脂酸、鄰苯二甲酸、苦杏仁酸、乳酸、乙磺酸、離胺酸、精胺酸、麩胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、及類似者；及(c)由元素陰離子形成之鹽，例如氯、溴、及碘。羥基之化合物的醫藥上可接受之鹽包括該化合物之陰離子與合適的陽離子（諸如 $\text{Na}^+$ 及 $\text{NR}_4^+$ ）之組合。

**【0029】** 在一些實施例中，R係H、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ 芳基、或 $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ 雜環基。

**【0030】** 針對治療用途，本發明之化合物的活性成分之鹽將係醫藥上可接受的，亦即其將係衍生自醫藥上可接受之酸或鹼的鹽。然而，亦發現非醫藥上可接受之酸或鹼的鹽可用於例如製備或純化醫藥上可接受之化合物。所有鹽（無論是否衍生自醫藥上可接受之酸或鹼）皆在本發明之範疇內。

**【0031】** 亦應理解的是，本文中之組成物包含呈未離子化形式以及兩性離子形式的本發明之化合物、及其與化學計量之量的水之組合而呈水合物。

**【0032】** 值得注意的是，本發明含括式A及式B範疇內之化合物的所有鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋混合物、互變異構物、同質多形體、及非同質多形體、及其醫藥上可接受之鹽。此類鏡像異構物及非鏡像異構物之所有混合物皆在本發明之範疇內。

**【0033】** 本發明之化合物（由式A及式B例示）可具有掌性中心，例如掌性碳或磷原子。本發明之化合物因而包括所有立體異構物（包括鏡像異構物、非鏡像異構物、及阻轉異構物）之外消旋混合物。此外，本發明之化合物

包括在任何或所有不對稱、掌性原子處之富集或解析光學異構物。換言之，從描繪中顯而易見之掌性中心係以掌性異構物或外消旋混合物提供。外消旋及非鏡像異構混合物兩者、以及經單離或合成之個別光學異構物（實質上不含其鏡像異構或非鏡像異構相對物）全都在本發明之範疇內。外消旋混合物係透過適當技術而分離為其個別、實質上光學純的異構物，適當技術諸如例如將與光學活性輔佐物（酸或鹼）形成之非鏡像異構物分離，接著轉化回光學活性物質。在大多數情況下，所欲光學異構物係藉由立體特異性反應之手段合成，從所欲起始材料之適當立體異構物開始。

【0034】 本文中所使用之立體化學定義及慣例通常遵循S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；及Eliel, E. and Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即其具有旋轉平面偏振光之平面的能力。在描述光學活性化合物時，前綴D及L或R及S係用於表示分子關於其（多個）掌性中心的絕對組態。採用前綴d及l、D及L、或(+)及(-)以指定化合物旋轉平面偏振光的符號，其中S、(-)、或l意指化合物係左旋的，而具有R、(+)、或d前綴之化合物係右旋的。針對給定之化學結構，此等立體異構物是相同的，除了其等互為鏡像。特定立體異構物亦可稱為鏡像異構物，且此類異構物之混合物常稱為鏡像異構混合物。鏡像異構物之50:50混合物係稱為外消旋混合物或外消旋物，其可出現在化學反應或程序中還沒有立體選擇或立體特異性時。用語「外消旋混合物(racemic mixture)」及「外消旋物(racemate)」係指兩個鏡像異構物種之等莫耳混合物，而沒有光學活性。

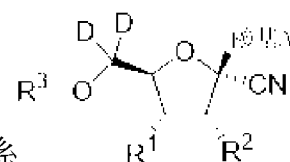
【0035】 本發明之化合物在某些情況下亦可以互變異構物存在。雖然僅可描繪一種離域共振結構，但設想所有此類形式皆在本發明之範疇內。例如，烯-胺互變異構物可針對嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒、及四唑系統而存在，且所有其等可能之互變異構形式皆在本發明之範疇內。

【0036】 本文所給出之任何式或結構（包括式A及式B化合物）亦意欲表示化合物之未標示形式以及經同位素標示形式。經同位素標示之化合物具有由本文中給出之式繪示的結構，除了一或多個原子係由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本揭露之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、及氯之同位素，諸如但不限於 $^2\text{H}$ （氘，D）、 $^3\text{H}$ （氚）、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、及 $^{125}\text{I}$ 。本揭露之各種經同位素標示之化合物，例如其中併入放射性同位素（諸如 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、及 $^{14}\text{C}$ ）者。此類經同位素標示之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或造影技術（諸如正電子發射斷層造影(PET)或單光子發射電腦斷層造影(SPECT)），包括藥物或受質組織分布檢定，或用於患者之放射性治療。

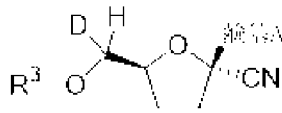
【0037】 本揭露亦包括1至x個附接至碳原子之氫被氘置換的本文所述之化合物（例如式A及式B之化合物），其中x係分子中氫的數目。此類化合物展現對代謝之抗性增加，因而可用於增加本文所述之任何化合物（例如式A及式B之化合物）在投予至哺乳動物（特別是人類）時的半衰期。參見例如Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。鑑於本揭露，此類化合物係藉由所屬技術領域中已知的手段合成，例如藉由採用一或多個氫已由氘置換的起始材料。

**【0038】** 本揭露之經氬標示或取代之治療性化合物可具有改善之DMPK（藥物代謝及藥物動力學）性質，其關於分布、代謝、及排泄(ADME)。用較重同位素（諸如氬）進行之取代可提供某些由較高代謝穩定性所致之治療性優點，例如體內半衰期增加、劑量需求減少、及/或治療指數改善。經<sup>18</sup>F標示之化合物可用於PET或SPECT研究。本揭露之經同位素標示之化合物及其前藥通常可藉由進行下述方案或實例及製備中所揭示之程序，並藉由用可輕易取得的經同位素標示之試劑取代未經同位素標示之試劑來製備。應理解的是，在此上下文中，將氬視為式A或式B之化合物中之取代基。

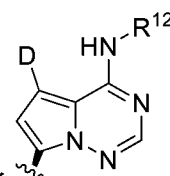
**【0039】** 在一些實施例中，鍵結至式A之四氫呋喃基環上之5位置的碳經



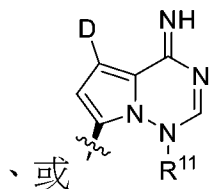
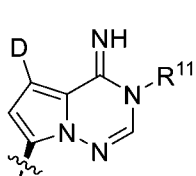
一或兩個氬原子取代。在一些實施例中，式A之化合物係



一些實施例中，式A之化合物係



基A之碳經一或多個氬原子取代。在一些實施例中，鹼基A係

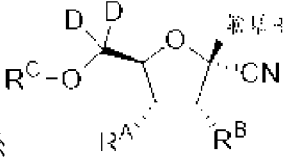


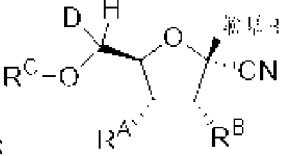
、或

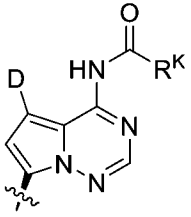
在一些實施例中，式A之鹼基之R<sup>12</sup>上的碳經一或多個氬原子取代。在一些實施例中，式A之鹼基之R<sup>11</sup>上的碳經一或多個氬原子取代。在一些實施例中，式A之R<sup>1</sup>上的碳經一或多個氬原子取代。在一些實施

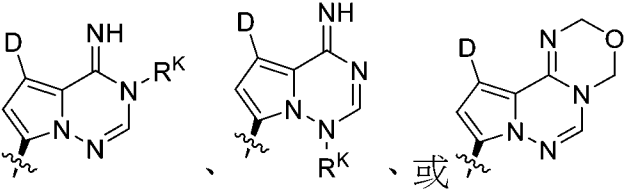
例中，式A之 $R^2$ 上的碳經一或多個氘原子取代。在一些實施例中，式A之 $R^3$ 上的碳經一或多個氘原子取代。

【0040】 在一些實施例中，鍵結至式B之四氫呋喃基環上之5位置的碳經

一或兩個氘原子取代。在一些實施例中，式B之化合物係 。在

一些實施例中，式B之化合物係 。在一些實施例中，式B之鹼

基B之碳經一或多個氘原子取代。在一些實施例中，鹼基B係 、

。在一些實施例中，式B之鹼基之 $R^K$ 上的碳經一或多個氘原子取代。在一些實施例中，式B之 $R^A$ 上的碳經一或多個氘原子取代。在一些實施例中，式B之 $R^B$ 上的碳經一或多個氘原子取代。在一些實施例中，式B之 $R^C$ 上的碳經一或多個氘原子取代。

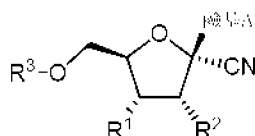
【0041】 此較重同位素（具體而言為氘）之濃度可藉由同位素富集因子定義。在本揭露之化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲代表該原子之任何穩定同位素。除非另有陳述，否則當將一個位置具體指定為「H」或「氘」時，該位置係理解為以氘之天然豐度同位素組成具有氘。因此，在本揭露之化合物中，具體指定為氘(D)之任何原子意欲代表氘。

【0042】 每當本文所述之化合物經多於一個相同指定基團（例如「R」或「R」）取代時，則其將理解為該等基團可係相同或不同的，亦即各基團經獨立地選擇。

【0043】 波浪線  $\sim$  指示共價鍵附接至鄰接子結構、基團、部份、或原子之位點。

#### IV. 化合物

【0044】 在某些實施例中，本文提供一種式A之化合物：



式A

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成-OC(=O)O-、-OCHR<sup>6</sup>O-、或-OP(=O)(OR<sup>14</sup>)O-；

R<sup>6</sup>係H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；

R<sup>3</sup>係-C(=O)R<sup>7</sup>；

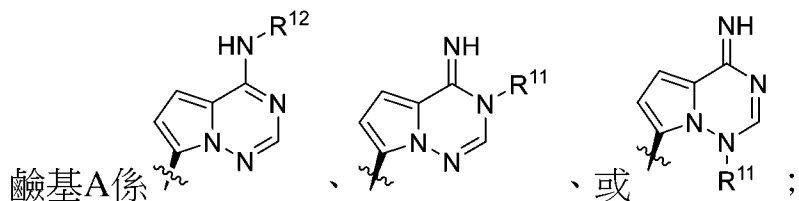
R<sup>7</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、或含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中R<sup>7</sup>之各C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、或5至6員雜芳基可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰

基、 $-N_3$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及 $C_1$ - $C_6$ 烷基的取代基取代；

各 $R^8$ 獨立地係H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、及 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

各 $R^9$ 獨立地係H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、及 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

各 $R^{10}$ 獨立地係H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、及 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；



$R^{11}$ 係可選地經 $-OP(=O)(OH)_2$ 取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$R^{12}$ 係H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-C(=O)R^{13}$ 、或 $-C(=O)OR^{13}$ ；

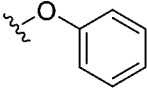
各 $R^{13}$ 獨立地係H或 $C_1$ - $C_8$ 烷基；其中 $R^{13}$ 之 $C_1$ - $C_8$ 烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、及苯基的取代基取代，其中苯基可選地經 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$ 取代；且

各 $R^{14}$ 獨立地係H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、或含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中 $R^{14}$ 之 $C_1$ - $C_8$ 烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自由鹵素、氰基、及苯基所組成之群組的取代基取代。

**【0045】** 在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 一起形成 $-OC(=O)O-$ 或 $-OCHR^6O-$ 。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 一起形成 $-OC(=O)O-$ 。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 一起形成 $-OCHR^6O-$ 。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 一起形成 $-OCH(OCH_3)O-$ 。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 一起形成 $-OP(=O)(OR^{14})O-$ 。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 一起形成 $-OP(=O)(OH)O-$ 。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 一起形成 $-OC(=O)O-$ 、-

OCH(OCH<sub>3</sub>)O-、或-OP(=O)(OH)O-。在一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成-OC(=O)O-或-OCH(OCH<sub>3</sub>)O-。

【0046】 在一些實施例中，R<sup>6</sup>係H。在一些實施例中，R<sup>6</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一些實施例中，R<sup>6</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在一些實施例中，R<sup>6</sup>係-CH<sub>3</sub>。在一些實施

例中，R<sup>6</sup>係C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基。在一些實施例中，R<sup>6</sup>係 。在一些實施例中，R<sup>6</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在一些實施例中，R<sup>6</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基。在一些實施例中，R<sup>6</sup>係-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、或-OCH<sub>3</sub>。在一些實施例中，R<sup>6</sup>係-OCH<sub>3</sub>。

【0047】 在一些實施例中，R<sup>7</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、或C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基；其中R<sup>7</sup>之各C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、及C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N<sub>3</sub>、-OR<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的取代基取代。

【0048】 在一些實施例中，R<sup>7</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N<sub>3</sub>、-OR<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的取代基取代。

【0049】 在一些實施例中，R<sup>7</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N<sub>3</sub>、-OR<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、及苯基。

【0050】 在一些實施例中，R<sup>8</sup>係H。在一些實施例中，R<sup>8</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一些實施例中，R<sup>8</sup>係-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、或-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一些

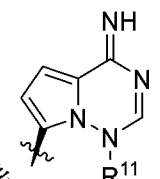
實施例中， $R^8$ 係- $CH_3$ 。在一些實施例中， $R^8$ 係 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基。在一些實施例中， $R^8$ 係 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

【0051】 在一些實施例中， $R^9$ 係H。在一些實施例中， $R^9$ 係 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^9$ 係- $CH_3$ 、- $CH_2CH_3$ 、- $(CH_2)_2CH_3$ 、或- $CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， $R^9$ 係- $CH_3$ 。在一些實施例中， $R^9$ 係 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基。在一些實施例中， $R^9$ 係 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

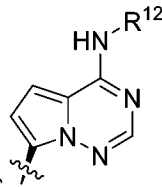
【0052】 在一些實施例中， $R^{10}$ 係H。在一些實施例中， $R^{10}$ 係 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^{10}$ 係- $CH_3$ 。在一些實施例中， $R^{10}$ 係- $CH_3$ 、- $CH_2CH_3$ 、- $(CH_2)_2CH_3$ 、或- $CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， $R^{10}$ 係 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基。在一些實施例中， $R^{10}$ 係 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

【0053】 在一些實施例中， $R^7$ 係 $C_1$ - $C_8$ 烷基。在一些實施例中， $R^7$ 係 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^7$ 係- $CH_3$ 、- $CH_2CH_3$ 、- $(CH_2)_2CH_3$ 、- $CH(CH_3)_2$ 、- $(CH_2)_3CH_3$ 、或- $C(CH_3)_3$ 。在一些實施例中， $R^7$ 係- $CH(CH_3)_2$ 。

【0054】 在一些實施例中，鹼基A係 。在一些實施例中，鹼

基A係 。

【0055】 在一些實施例中， $R^{11}$ 係經- $OP(=O)(OH)_2$ 取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些實施例中， $R^{11}$ 係- $(CH_2)OP(=O)(OH)_2$ 。



【0056】 在一些實施例中，鹼基A係 。

【0057】 在一些實施例中， $R^{12}$ 係-C(=O) $R^{13}$ 。在一些實施例中， $R^{12}$ 係-C(=O)OR<sup>13</sup>。

【0058】 在一些實施例中， $R^{13}$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、及苯基的取代基取代；其中苯基可選地經-OP(=O)(OH)(OR<sup>14</sup>)取代。

【0059】 在一些實施例中， $R^{14}$ 係H。在一些實施例中， $R^{14}$ 係H或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；其中 $R^{14}$ 之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自由鹵素、氰基、及苯基所組成之群組的取代基取代。在一些實施例中， $R^{14}$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由鹵素、氰基、及苯基所組成之群組的取代基取代。在一些實施例中， $R^{14}$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由鹵素、氰基、及苯基所組成之群組的取代基取代。在一些實施例

中， $R^{14}$ 係經一個苯基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在一些實施例中， $R^{14}$ 係 。

【0060】 在一些實施例中， $R^{13}$ 係H。在一些實施例中， $R^{13}$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、及苯基的取代基取代。在一些實施例中， $R^{13}$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。在一些實施例中， $R^{13}$ 係-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。在一些實施例中， $R^{13}$ 係-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

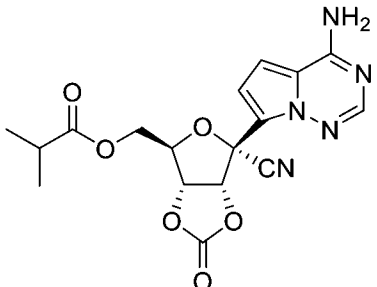
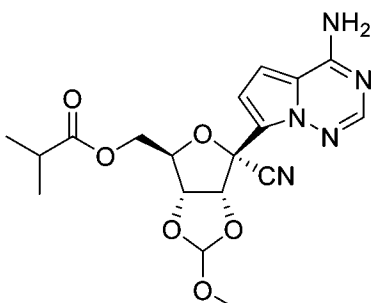
【0061】 在一些實施例中， $R^{12}$ 係H。在一些實施例中， $R^{12}$ 係 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

在一些實施例中， $R^{12}$ 係 $-C(=O)(CH_2)_2CH_3$ 。在一些實施例中， $R^{12}$ 係-

$C(=O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， $R^{12}$ 係 $-C(=O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 或-

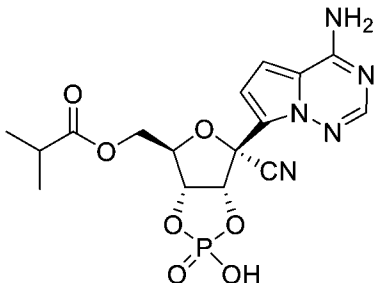
$C(=O)(CH_2)_2CH_3$ 。

【0062】 在一些實施例中，式A之化合物係

化合物 3	
化合物 4	

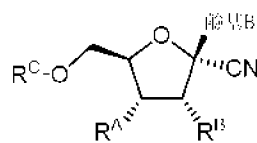
或其醫藥上可接受之鹽。

【0063】 在一些實施例中，式A之化合物係

化合物 12	
--------	---

或其醫藥上可接受之鹽。

【0064】 本文亦提供一種式B之化合物：



式B

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

$R^A$ 係-OH、-OC(=O) $R^D$ 、或-OC(=O)OR $D$ ；

$R^B$ 係-OH、-OC(=O) $R^E$ 、或-OC(=O)OR $E$ ；或

$R^A$ 及 $R^B$ 一起形成-OC(=O)O-或-OCHR $F$ O-；

$R^F$ 係H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、或 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基；

$R^C$ 係-C(=O) $R^G$ ；

$R^D$ 及 $R^E$ 各自獨立地係 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、或含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中 $R^D$ 及 $R^E$ 之 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、或5至6員雜芳基各自獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、- $N_3$ 、-OR $H$ 、-NR $I$ R $J$ 、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及 $C_1$ - $C_6$ 烷基的取代基取代；

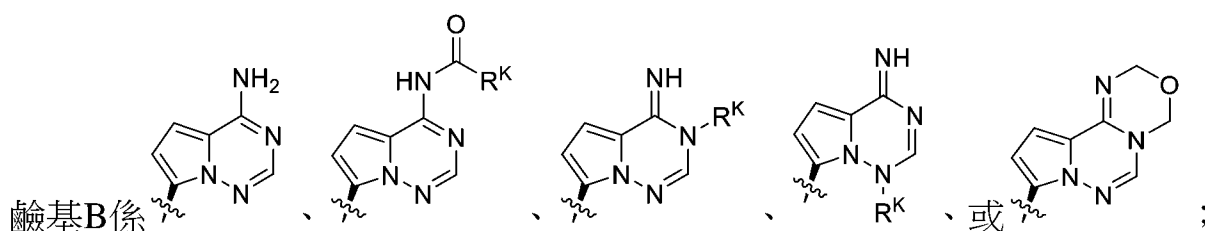
$R^G$ 係H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、或含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中 $R^G$ 之 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、或5至6員雜芳基各自獨

立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：  
 鹵素、氰基、 $-N_3$ 、 $-OR^H$ 、 $-NR^I R^J$ 、 $-OP(=O)(OH)(OR^L)$ 、及苯基；其中苯基可選  
 地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及 $C_1$ - $C_6$ 烷基的取代基取代；

各 $R^H$ 獨立地係H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、及 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

各 $R^I$ 獨立地係H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、及 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

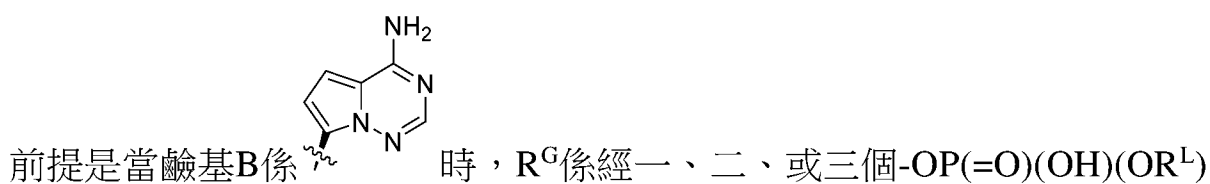
各 $R^J$ 獨立地係H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、及 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；



$R^K$ 係 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $-O$ - $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $-O$ - $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、或可選地經-

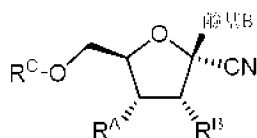
$OP(=O)(OH)(OR^L)$ 取代之 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基；且

$R^L$ 係H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、或含有1、2、或3個選自  
 N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中 $R^L$ 之 $C_1$ - $C_8$ 烷基可選地經一、二、  
 或三個獨立地選自由鹵素、氰基、及苯基所組成之群組的取代基取代；



取代之 $C_1$ - $C_8$ 烷基。

**【0065】** 本文亦提供一種式B之化合物：



## 式B

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

$R^A$ 係-OH、-OC(=O) $R^D$ 、或-OC(=O) $OR^D$ ；

$R^B$ 係-OH、-OC(=O) $R^E$ 、或-OC(=O) $OR^E$ ；或

$R^A$ 及 $R^B$ 一起形成-OC(=O)O-或-OCHR<sup>F</sup>O-；

$R^F$ 係H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基；

$R^C$ 係-C(=O) $R^G$ ；

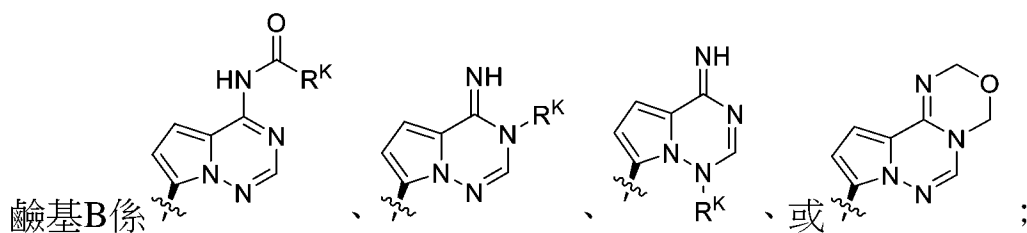
$R^D$ 及 $R^E$ 各自獨立地係C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、或含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中 $R^D$ 及 $R^E$ 之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、或5至6員雜芳基各自獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N<sub>3</sub>、-OR<sup>H</sup>、-NR<sup>I</sup>R<sup>J</sup>、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的取代基取代；

$R^G$ 係H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、或含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中 $R^G$ 之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、或5至6員雜芳基各自獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N<sub>3</sub>、-OR<sup>H</sup>、-NR<sup>I</sup>R<sup>J</sup>、-OP(=O)(OH)(OR<sup>L</sup>)、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的取代基取代；

各 $R^H$ 獨立地係H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、及C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

各 $R^I$ 獨立地係H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、及C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

各 $R^J$ 獨立地係H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、及 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；



$R^K$ 係 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、- $O$ - $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、- $O$ - $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、或可選地經-

OP(=O)(OH)(OR<sup>L</sup>)取代之 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基；且

$R^L$ 係H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、或含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基；其中 $R^L$ 之 $C_1$ - $C_8$ 烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自由鹵素、氰基、及苯基所組成之群組的取代基取代。

【0066】 在一些實施例中， $R^A$ 係-OC(=O) $R^D$ 。在一些實施例中， $R^A$ 係-OC(=O)OR<sup>D</sup>。

【0067】 在一些實施例中， $R^B$ 係-OC(=O) $R^E$ 。在一些實施例中， $R^B$ 係-OC(=O)OR<sup>E</sup>。

【0068】 在一些實施例中， $R^A$ 係-OC(=O) $R^D$ ，且 $R^B$ 係-OC(=O) $R^E$ 。在一些實施例中， $R^A$ 係-OH，且 $R^B$ 係-OC(=O) $R^E$ 或-OC(=O)OR<sup>E</sup>。在一些實施例中， $R^A$ 係-OC(=O) $R^D$ 或-OC(=O)OR<sup>D</sup>，且 $R^B$ 係-OH。

【0069】 在一些實施例中， $R^D$ 係 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、或 $C_2$ - $C_8$ 炔基；其中 $R^4$ 之 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、及 $C_2$ - $C_8$ 炔基各自獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、- $N_3$ 、-OR<sup>H</sup>、-NR<sup>I</sup>R<sup>J</sup>、-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自由鹵基、氰基、及 $C_1$ - $C_6$ 烷基的取代基取代。在一些

實施例中， $R^D$ 係 $C_1$ - $C_8$ 烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N_3$ 、 $-OR^H$ 、 $-NR^I R^J$ 、-

$OP(=O)(OH)_2$ 、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、及苯基。在一些實施例中， $R^D$ 係 $C_1$ - $C_8$ 烷基。在一些實施例中， $R^D$ 係 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^D$ 係 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些實施例中， $R^D$ 係 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、或 $C(CH_3)_3$ 。在一些實施例中， $R^D$ 係 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。

**【0070】** 在一些實施例中， $R^E$ 係 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、或 $C_2$ - $C_8$ 炔基；其中 $R^4$ 之 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、及 $C_2$ - $C_8$ 炔基各自獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N_3$ 、 $-OR^H$ 、 $-NR^I R^J$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及 $C_1$ - $C_6$ 烷基的取代基取代。在一些實施例中， $R^E$ 係 $C_1$ - $C_8$ 烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N_3$ 、 $-OR^H$ 、 $-NR^I R^J$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $C_3$ - $C_8$ 碳環基、及苯基。在一些實施例中， $R^E$ 係 $C_1$ - $C_8$ 烷基。在一些實施例中， $R^E$ 係 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^E$ 係 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些實施例中， $R^E$ 係 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、或 $C(CH_3)_3$ 。在一些實施例中， $R^E$ 係 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。

**【0071】** 在一些實施例中， $R^A$ 係 $-OH$ 。在一些實施例中， $R^B$ 係 $-OH$ 。在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 皆係 $-OH$ 。在一些實施例中， $R^A$ 係 $OH$ 、 $OC(O)CH(CH_3)_2$ 、或 $OC(O)CH_3$ ，且 $R^B$ 係 $OH$ 、 $OC(O)CH(CH_3)_2$ 、或 $OC(O)CH_3$ 。在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 皆係 $OC(O)CH_3$ 。

【0072】 在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 一起形成 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 。在一些實施例中， $R^A$ 及 $R^B$ 一起形成 $-\text{OCHR}^{\text{FO}}-$ 。

【0073】 在一些實施例中， $R^{\text{F}}$ 係 $\text{H}$ 。在一些實施例中， $R^{\text{F}}$ 係 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^{\text{F}}$ 係 $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ 芳基。

【0074】 在一些實施例中， $R^{\text{G}}$ 各自獨立地係 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 碳環基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^{\text{H}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{J}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^{\text{L}})$ 、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基的取代基取代。

【0075】 在一些實施例中， $R^{\text{G}}$ 各自獨立地係 $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ 芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^{\text{H}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{J}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^{\text{L}})$ 、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基的取代基取代。

【0076】 在一些實施例中， $R^{\text{G}}$ 各自獨立地係含有1、2、或3個選自 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、及 $\text{S}$ 之雜原子的5至6員雜芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^{\text{H}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{J}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^{\text{L}})$ 、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基的取代基取代。

【0077】 在一些實施例中， $R^{\text{G}}$ 各自獨立地係 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 烯基、或 $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 炔基；其中 $R^{\text{G}}$ 之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 烯基、及 $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 炔基各自獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰

基、 $-N_3$ 、 $-OR^H$ 、 $-NR^I R^J$ 、 $-OP(=O)(OH)(OR^L)$ 、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及 $C_1$ - $C_6$ 烷基的取代基取代。

**【0078】** 在一些實施例中， $R^G$ 各自獨立地係 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、或 $C_2$ - $C_8$ 炔基；其中 $R^G$ 之 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、及 $C_2$ - $C_8$ 炔基各自獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N_3$ 、 $-OR^H$ 、 $-NR^I R^J$ 、 $-OP(=O)(OH)(OR^L)$ 、及苯基。

**【0079】** 在一些實施例中， $R^G$ 係 $C_1$ - $C_8$ 烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N_3$ 、 $-OR^H$ 、 $-NR^I R^J$ 、 $-OP(=O)(OH)(OR^L)$ 、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及 $C_1$ - $C_6$ 烷基的取代基取代。

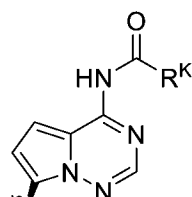
**【0080】** 在一些實施例中， $R^G$ 係 $C_1$ - $C_8$ 烷基。在一些實施例中， $R^G$ 係 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、或 $-C(CH_3)_3$ 。在一些實施例中， $R^G$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些實施例中， $R^G$ 係 $-(CH_2)_2CH_3$ 及 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， $R^G$ 係 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， $R^G$ 係 $H$ 。在一些實施例中， $R^G$ 係 $-(CH_2)OP(=O)(OH)_2$ 。

**【0081】** 在一些實施例中， $R^H$ 係 $H$ 。在一些實施例中， $R^H$ 係 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^H$ 係 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， $R^H$ 係 $-CH_3$ 。在一些實施例中， $R^H$ 係 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基。在一些實施例中， $R^H$ 係 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

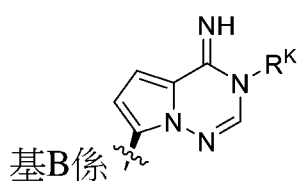
**【0082】** 在一些實施例中， $R^I$ 係 $H$ 。在一些實施例中， $R^I$ 係 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^I$ 係 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些實

施例中， $R^I$ 係-CH<sub>3</sub>。在一些實施例中， $R^I$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基。在一些實施例中， $R^I$ 係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。

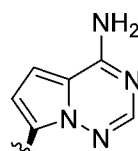
【0083】 在一些實施例中， $R^J$ 係H。在一些實施例中， $R^J$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一些實施例中， $R^J$ 係-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、或-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一些實施例中， $R^J$ 係-CH<sub>3</sub>。在一些實施例中， $R^J$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基。在一些實施例中， $R^J$ 係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。



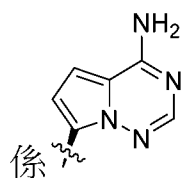
【0084】 在一些實施例中，鹼基B係 。在一些實施例中，鹼



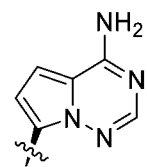
基B係 ，在一些實施例中，鹼基B係 。



【0085】 在一些實施例中，鹼基B係 。在一些實施例中，鹼基B



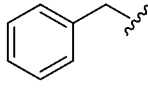
係 ，且 $R^G$ 係-(CH<sub>2</sub>)OP(=O)(OH)(OR<sup>L</sup>)。在一些實施例中，鹼基B係

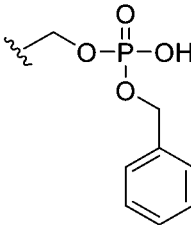
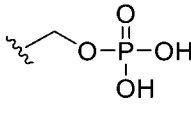


，且 $R^G$ 係-(CH<sub>2</sub>)OP(=O)(OH)<sub>2</sub>。

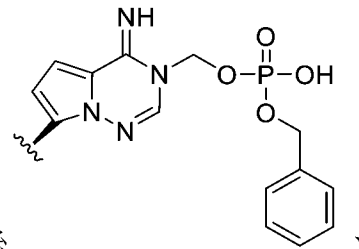
【0086】 在一些實施例中， $R^K$ 係經-OP(=O)(OH)(OR<sup>L</sup>)取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一些實施例中， $R^K$ 係-(CH<sub>2</sub>)OP(=O)(OH)(OR<sup>L</sup>)或係-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OP(=O)(OH)(OR<sup>L</sup>)。

【0087】 在一些實施例中， $R^L$ 係H。在一些實施例中， $R^L$ 係H或 $C_1$ - $C_8$ 烷基；其中 $R^{14}$ 之 $C_1$ - $C_8$ 烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自由鹵素、氰基、及苯基所組成之群組的取代基取代。在一些實施例中， $R^L$ 係 $C_1$ - $C_8$ 烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由鹵素、氰基、及苯基所組成之群組的取代基取代。在一些實施例中， $R^L$ 係 $C_1$ - $C_3$ 烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由鹵素、氰基、及苯基所組成之群組的取代基取代。在一些實施例中，

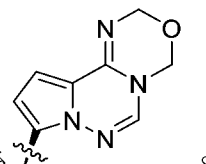
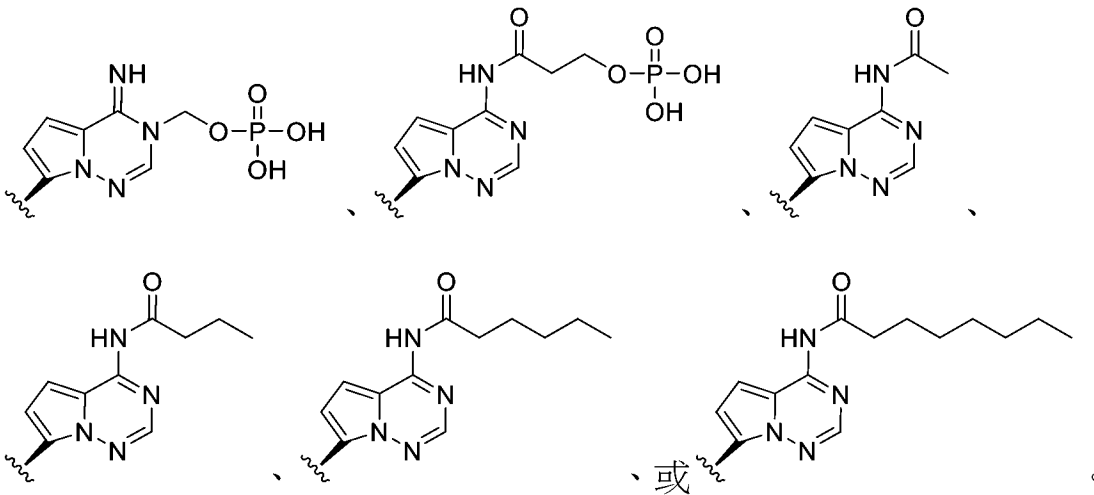
$R^L$ 係經一個苯基取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些實施例中， $R^L$ 係 。

【0088】 在一些實施例中， $R^K$ 係 、、或 。

在一些實施例中， $R^K$ 係 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基。在一些實施例中， $R^K$ 係 $C_1$ - $C_7$ 烷基。在一些實施例中， $R^K$ 係- $CH_3$ 、- $CH_2CH_3$ 、- $(CH_2)_2CH_3$ 、- $(CH_2)_4CH_3$ 、或- $(CH_2)_6CH_3$ 。在一些實施例中， $R^K$ 係 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。在一些實施例中， $R^K$ 係苯基。在一些實施例中， $R^K$ 係-O- $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。在一些實施例中， $R^K$ 係-O-苯基。在一些實施例中， $R^K$ 係-O- $C_1$ - $C_{10}$ 烷基。在一些實施例中， $R^K$ 係-O- $CH_3$ 、-O- $CH_2CH_3$ 、-O- $(CH_2)_2CH_3$ 、-O- $(CH_2)_4CH_3$ 、或-O- $(CH_2)_6CH_3$ 。



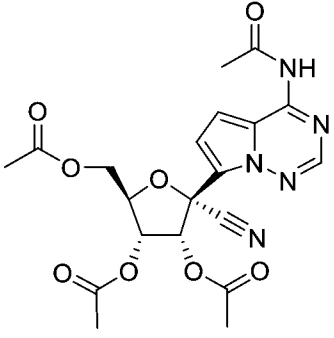
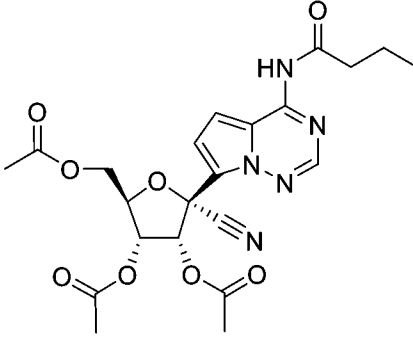
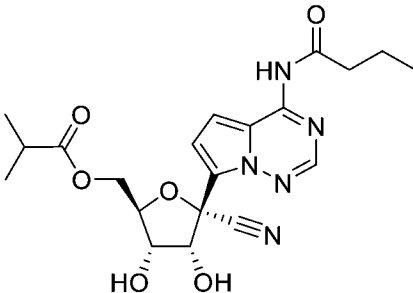
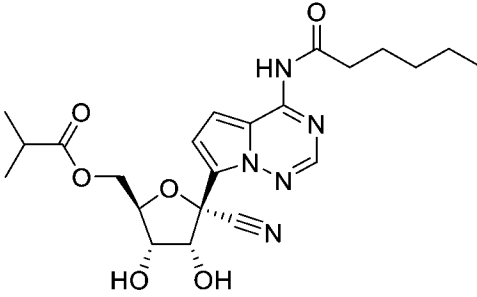
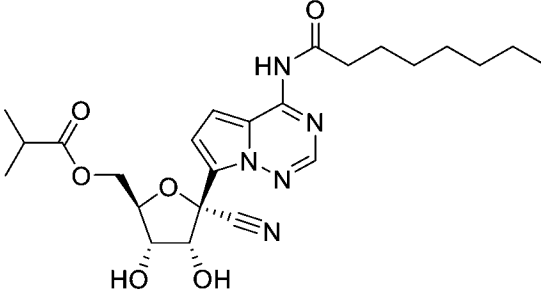
【0089】 在一些實施例中，鹼基B係



【0090】 在一些實施例中，鹼基B係

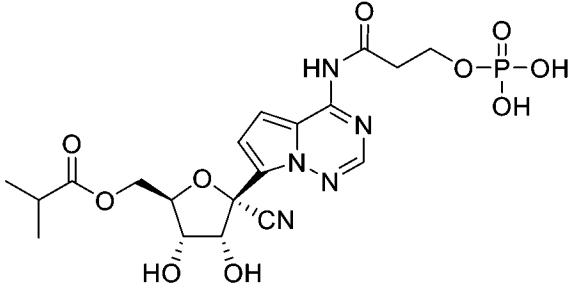
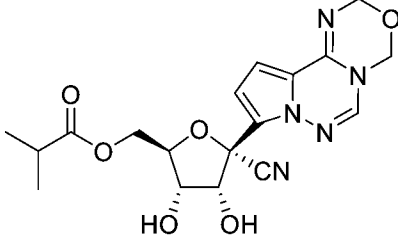
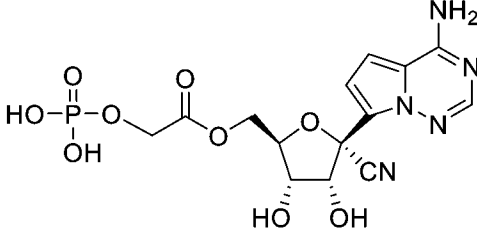
【0091】 在一些實施例中，式B之化合物係

<p>化合物 5</p>	<p>Chemical structure of compound 5: a nucleoside derivative (a pyrimidine ring fused to a five-membered ring) with a phosphate group attached to the nitrogen atom. The phosphate group is linked to a benzyl group (a methylene group connected to a phenyl ring). The nucleoside is attached to a ribose sugar ring, which has a cyano group (CN) and two hydroxyl groups (HO) at the 2' and 3' positions, and an isopropyl ester group at the 4' position.</p>
<p>化合物 6</p>	<p>Chemical structure of compound 6: a nucleoside derivative (a pyrimidine ring fused to a five-membered ring) with a phosphate group attached to the nitrogen atom. The nucleoside is attached to a ribose sugar ring, which has a cyano group (CN) and two hydroxyl groups (HO) at the 2' and 3' positions, and an isopropyl ester group at the 4' position.</p>

化合物 7	
化合物 8	
化合物 9	
化合物 10	
化合物 11	

或其醫藥上可接受之鹽。

【0092】 在一些實施例中，式B之化合物係  
第 31 頁，共 113 頁(發明說明書)

化合物 13	
化合物 14	
化合物 15	

或其醫藥上可接受之鹽。

## V. 醫藥配方

【0093】 本文所揭示之化合物可與習知載劑及賦形劑一起調配。例如，錠劑將含有賦形劑、助流劑、填料、黏合劑、及類似者。水性配方係以無菌形式製備，且當意欲藉由口服投予以外之方式遞送時通常會是等張的。所有配方可以可選地包含賦形劑，諸如「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(1986)中所述者。醫藥上可接受之賦形劑包括抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑（諸如EDTA）、碳水化合物（諸如右旋糖酐、羥基烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素）、硬脂酸、及類似者。在一些實施例中，配方包含一或多種醫藥上可接

受之賦形劑。配方之pH範圍在約3至約11，但通常為約7至10。在一些實施例中，配方之pH範圍在約2至約5，但通常為約3至4。

**【0094】** 雖然可以單獨投予本揭露之化合物（「活性成分」），但較佳的是將其以醫藥配方呈現。本發明之配方（用於動物醫藥及人類用途兩者）包含至少一種活性成分（如上所定義）、連同一或多種對於其而言為可接受之載劑及可選地其他治療性成分，尤其是如本文中所論述之額外治療性成分。（多種）載劑必須是「可接受的」，其意義是與配方之其他成分相容且對其接受者無害。

**【0095】** 配方包括適用於前述投予途徑者。配方可便利地以單位劑型呈現，且可藉由藥學技術領域中已知之任何適當方法製備。技術及配方大致上係見於Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)。此類方法包括將活性成分與載劑結合之步驟，載劑構成一或多種輔助成分。通常，配方係藉由將活性成分與液體載劑或細分固體載劑或兩者均勻密切地結合來製備，接著若需要則將產物成形。

**【0096】** 在一些實施例中，醫藥配方係用於皮下、肌內、靜脈內、口服、或吸入投予。

**【0097】** 在一些實施例中，本文所述之化合物（例如式A或式B之化合物）或本文所述之其醫藥上可接受之鹽具有最佳化/改善之藥物動力學性質且適於口服投予。例如，式A或式B之化合物具有改善之生體可用率，且因此可藉由口服投予來投予。

**【0098】** 在一些實施例中，本發明之配方適用於口服投予，其可以下列形式呈現：離散單位，諸如膠囊、扁囊劑(cachet)、或錠劑，各含有預定量的活性成分；粉劑或粒劑；於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。活性成分亦可以大劑量(bolus)、舐劑(electuary)、或糊劑投予。

**【0099】** 在一些實施例中，錠劑係藉由壓製或模製、可選地與一或多種輔助成分一起製造。壓製錠劑可藉由在合適機器中壓製呈自由流動形式（諸如粉劑或粒劑）之活性成分來製備，其可選地與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑、或分散劑混合。模製錠劑可藉由在合適機器中將用惰性液體稀釋劑濕化之粉狀活性成分的混合物模製來製造。錠劑可以可選地進行包衣或刻痕，且可選地經調配，從而自其中提供活性成分的緩慢或控制釋放。

**【0100】** 針對眼睛或其他外部組織（例如口腔及皮膚）之感染，配方係作為含有（多種）活性成分之局部軟膏或乳膏施用，其量例如為0.075至約20% w/w（包括在0.1%與20%之間之範圍內的（多種）活性成分，增量為0.1% w/w，諸如0.6% w/w、0.7% w/w等）之在0.1%與20%之間的範圍內的（多種）活性成分）、較佳地0.2至15% w/w及最佳地0.5至10% w/w。當以軟膏調配時，活性成分可與石蠟或水混溶性軟膏基底一起採用。替代地，活性成分可調配成具有水包油乳膏基底之乳膏。

**【0101】** 若為所欲，乳膏基底之水相可包括例如至少30% w/w的多元醇，亦即具有二或更多個羥基之醇，諸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨醇、甘油、及聚乙二醇（包括PEG 400）、及其混合物。局部配方可所欲地包

括增強活性成分通過皮膚或其他受影響區域之吸收或滲透的化合物。此類皮膚滲透增強劑之實例包括二甲基亞砷及相關類似物。

**【0102】** 本發明之乳液的油相可以已知方式由已知成分構成。雖然該相可僅包含乳化劑（亦稱為乳劑(emulgent)），其所欲地包含至少一種乳化劑與脂肪或油、或與脂肪及油兩者之混合物。較佳地，一起包括親水性乳化劑與作用為穩定劑之親油性乳化劑。亦較佳的是包括油及脂肪兩者。（多種）乳化劑（有或無（多種）穩定劑）一起構成所謂的乳化臘，且臘與油及脂肪一起構成所謂的乳化軟膏基底，此形成乳膏配方之油性分散相。

**【0103】** 適用於本發明之配方中的乳劑及乳液穩定劑包括Tween<sup>®</sup> 60、Span<sup>®</sup> 80、鯨蠟硬脂醇、苜醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯、及月桂基硫酸鈉。適用於本發明之配方中的額外乳劑及乳液穩定劑包括Tween<sup>®</sup> 80。

**【0104】** 適用於配方之油或脂肪的選擇係基於達到所欲的妝飾性質。乳膏較佳地應為不油膩、不染色、且可清洗的產品，且具有合適稠度以避免從管子或其他容器中滲漏。可使用直鏈或支鏈、單元或二元烷基酯，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己酯、或稱為Crodamol CAP之支鏈酯摻合物，最後三者係較佳的酯。此等可單獨或組合使用，取決於所需之性質。替代地，使用高熔點脂質，諸如白軟石蠟及/或液體石蠟或其他礦物油。

**【0105】** 根據本發明之醫藥配方包含根據本發明之化合物連同一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑及可選地其他治療劑。含有活性成分之醫藥配方可呈任何適用於預期投予方法的形式。當例如用於口服用途時，可製備錠劑、

喉錠(troche)、口含錠(lozenge)、水性或油性懸浮液、分散性粉劑或粒劑、乳液、硬或軟膠囊、糖漿、或酞劑。意欲用於口服用途之組成物可根據醫藥組成物製造技術領域已知之任何方法製備，且此類組成物可含有一或多種劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑、及防腐劑，以提供適口(palatable)製劑。含有與適用於製造錠劑的無毒性醫藥上可接受之賦形劑混合的活性成分之錠劑係可接受的。此等賦形劑可例如係惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或鈉、乳糖、磷酸鈣或鈉；造粒及崩解劑，諸如玉米澱粉、或藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠、或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸、或滑石。錠劑可未包衣或可藉由已知技術（包括微囊封）進行包衣，以延遲胃腸道中之崩解及吸收，藉以在較長期間內提供持續作用。例如，可採用時間延遲材料，諸如單獨單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或與蠟一起。

**【0106】** 用於口服用途之配方亦可以硬明膠膠囊呈現，其中活性成分係與惰性固體稀釋劑混合，例如磷酸鈣或高嶺土，或以軟明膠膠囊呈現，其中活性成分係與水或油介質混合，諸如花生油、液體石蠟、或橄欖油。

**【0107】** 本發明之水性懸浮液含有與適用於製造水性懸浮液之賦形劑混合的活性材料。此類賦形劑包括懸浮劑（諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠、及阿拉伯膠）及分散或潤濕劑（諸如天然存在磷脂質（例如卵磷脂）、氧化烯與脂肪酸之縮合產物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯）、氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物（例如十七乙炔氧鯨蠟醇）、氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之部分酯之縮合產物（例如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯））。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑（諸

如對羥基苯甲酸乙酯或正丙酯)、一或多種著色劑、一或多種調味劑、及一或多種甜味劑(諸如蔗糖或糖精)。懸浮劑之進一步非限制性實例包括環糊精。在一些實例中,懸浮劑係磺丁基醚 $\beta$ -環糊精(SEB- $\beta$ -CD),例如Captisol<sup>®</sup>。

**【0108】** 油性懸浮液可藉由將活性成分懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油、或椰子油)中或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配。口服懸浮液可含有增稠劑,諸如蜂蠟、硬石蠟、或鯨蠟醇。可添加甜味劑(諸如以上所述者)及調味劑以提供適口口服製劑。此等組成物可藉由添加抗氧化劑(諸如抗壞血酸)保存。

**【0109】** 適用於藉由添加水來製備水性懸浮液的本發明之分散性粉劑及粒劑提供與分散劑或潤濕劑、懸浮劑、及一或多種保存劑混合的活性成分。合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑係由以上所揭示者例示。亦可存在額外賦形劑(例如甜味劑、調味劑、及著色劑)。

**【0110】** 本發明之醫藥組成物亦可呈水包油乳液之形式。油相可係植物油(諸如橄欖油或花生油)、礦物油(諸如液體石蠟)、或此等之混合物。合適乳化劑包括天然存在膠(諸如阿拉伯膠及黃蓍膠)、天然存在磷脂質(諸如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或部分酯(諸如山梨醇酐單油酸酯)、及此等部分酯與氧化乙烯之縮合產物(諸如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯)。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。糖漿及酞劑可與甜味劑(諸如甘油、山梨醇、或蔗糖)一起調配。此類配方亦可含有緩和藥、防腐劑、調味劑、或著色劑。

**【0111】** 本發明之醫藥組成物可呈無菌可注射製劑之形式，諸如無菌可注射水性或油質懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用以上已提及之合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒性腸胃外可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液（諸如於1,3-丁二醇中之溶液）或製備為凍乾粉劑。可採用之可接受媒劑及溶劑包括水、林格氏液(Ringer's solution)、及等張氯化鈉溶液。此外，習知上可採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可採用任何溫和不揮發油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，脂肪酸（諸如油酸）可同樣地用於製備可注射劑。可採用之可接受媒劑及溶劑包括水、林格氏液、等張氯化鈉溶液、及高張氯化鈉溶液。

**【0112】** 可與載劑材料組合以生產單劑型的活性成分之量將取決於所治療之宿主及具體投予模式而變化。例如，意欲用於口服投予至人類之延時釋放配方可含有與適當及便利量的載劑材料混配之大約1至1000 mg的活性材料，載劑材料可在佔總組成物之約5至約95%（重量：重量）間變化。可製備醫藥組成物以提供用於投予的可容易測量之量。例如，意欲用於靜脈內輸注之水性溶液可含有每毫升溶液約3至500 mg的活性成分，使得可以約30 mL/hr之速率進行合適體積之輸注。

**【0113】** 適用於局部投予至眼睛之配方亦包括點眼劑，其中活性成分係溶於或懸浮於合適載劑（尤其是活性成分之水性溶劑）中。活性成分較佳地係以0.5至20%、有利地0.5至10%、及特別地約1.5% w/w之濃度存在於此類配方中。

**【0114】** 適用於在口中局部投予之配方包括口含錠，其包含於調味基底（通常是蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠）中之活性成分；軟錠(pastille)，其包含於惰性基底（諸如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠）中之活性成分；及漱口藥水，其包含於合適液體載劑中之活性成分。

**【0115】** 用於直腸投予之配方可以具有合適基底（包含例如可可脂或水楊酸酯）之栓劑呈現。

**【0116】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係藉由吸入投予。在一些實施例中，適用於肺內或鼻內投予之配方具有例如在0.1至500微米之範圍內之粒徑，諸如0.5、1、30、35等，其係藉由通過鼻道快速吸入或藉由通過口吸入以到達肺泡囊來投予。合適配方包括活性成分之水性或油性溶液。適用於氣霧劑或乾粉劑投予之配方可根據習知方法製備且可與其他治療劑一起遞送。在一些實施例中，本文中所使用之化合物係以乾粉劑調配及給藥。在一些實施例中，本文中所使用之化合物係以霧化配方調配及給藥。在一些實施例中，本文中所使用之化合物係調配為用於藉由面罩遞送。在一些實施例中，本文中所使用之化合物係調配為用於藉由面部帷幕(face tent)遞送。

**【0117】** 適用於陰道投予之配方可以子宮托、棉條、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫、或噴霧配方呈現，其除了活性成分外亦含有如所屬技術領域中已知適當之載劑。

**【0118】** 適用於腸胃外投予之配方包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑、及使配方與預期接受者之血液等張的溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。

**【0119】** 配方係存在於單位劑量或多劑量容器（例如密封安瓿及小瓶）中且可儲存於冷凍乾燥(freeze-dried)（凍乾(lyophilized)）條件下，只需要在使用前立即添加無菌液體載劑（例如注射用水）。即時(extemporaneous)注射溶液及懸浮液係製備自先前所述種類之無菌粉劑、粒劑、及錠劑。較佳單位劑量配方係含有每日劑量或單位每日次劑量（如本文於上所述）或其適當部分的活性成分者。

**【0120】** 應理解的是，除了以上特別提及之成分外，本發明之配方可包括所屬技術領域中關於所討論配方類型之習知的其他藥劑，例如適用於口服投予者可包括調味劑。

**【0121】** 本發明進一步提供動物醫藥組成物，其包含至少一種如上所定義之活性成分連同用於其之動物醫藥載劑。

**【0122】** 動物醫藥載劑係可用於投予組成物之目的材料且可係固體、液體、或氣體材料，其不是惰性的就是在動物醫藥技術領域中係可接受的且與活性成分相容。此等動物醫藥組成物可口服、腸胃外投予、或藉由任何其他所欲途徑投予。

**【0123】** 本發明之化合物係用於提供含有作為活性成分之一或多種本發明之化合物的控制釋放醫藥配方（「控制釋放配方」），其中活性成分之釋放受到控制及調控，以允許較低頻率給藥或改善給定活性成分之藥物動力學或毒性概況。

## VI. 套組

**【0124】** 本文亦提供套組，其包括本文所揭示之化合物、其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或互變異構物。在一些實施例中，本文所述之套組可包含關於使用化合物治療有需要之對象（例如人類）的疾病或病況的標籤及/或說明。在一些實施例中，疾病或病況係病毒感染。

**【0125】** 在一些實施例中，套組亦可包含一或多種額外治療劑及/或額外治療劑與本文所述之化合物（例如式A或式B之化合物）之組合在治療有需要之對象（例如人類）之疾病或病況的使用說明。

**【0126】** 在一些實施例中，本文所提供之套組包含個別劑量單位的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、同質多形體、假同質多形體、非晶形式、水合物、或溶劑合物。個別劑量單位之實例可包括丸劑、錠劑、膠囊、預填充式注射器或注射器匣、IV袋、吸入器、霧化器(nebulizer)等，各包含治療有效量的所討論化合物或其醫藥上可接受之鹽、外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、同質多形體、假同質多形體、非晶形式、水合物、或溶劑合物。在一些實施例中，套組可含有單一劑量單位，而在其他情況下則存在多個劑量單位，諸如指定方案或期間所需的劑量單位數目。

**【0127】** 亦提供製品，其包括本文所述之化合物（例如式A或式B之化合物）或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或互變異構物、及容器。在一些實施例中，製品之容器係小瓶、罐子(jar)、安瓿、預載注射器、泡殼包裝、錫罐(tin)、罐頭(can)、瓶子、盒子、靜脈內袋、吸入器、或霧化器。

## VII. 投予

**【0128】** 一或多種本發明之化合物係藉由適用於待治療之病況的任何途徑投予。合適途徑包括口服、直腸、吸入、肺部、局部（包括經頰及舌下）、陰道、及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內、及硬膜外）、及類似者。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係藉由吸入投予或靜脈內投予。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係口服投予。將理解的是，較佳途徑可隨例如接受者之病況而變化。

**【0129】** 在用於治療病毒感染之本發明之方法中，本發明之化合物可在任何時間向可能與病毒接觸或已遭受病毒感染之人類投予。在一些實施例中，本發明之化合物可向與遭受病毒感染之人類接觸的人類或有與遭受病毒感染之人類接觸之風險的人類（例如健康照護提供者）疾病預防性投予。在一些實施例中，本發明之化合物之投予可向對病毒感染測試呈陽性但尚未顯示病毒感染之症狀的人類。在一些實施例中，本發明之化合物之投予可向開始有病毒感染之症狀的人類。

**【0130】** 在一些實施例中，本文所揭示之方法包含向對象事件驅動投予式A或式B之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

**【0131】** 如本文中所使用，用語「事件驅動(event driven)」或「事件驅動投予(event driven administration)」係指本文所述之化合物（例如式A或式B之化合物）或其醫藥上可接受之鹽之投予(1)在會使個體暴露於病毒（或會以其他方式增加個體得到病毒感染之風險）之事件前（例如在事件前2小時、1天、2天、5天、或7或更多天）；及/或(2)在會使個體暴露於病毒（或會以其他

方式增加個體得到病毒感染之風險)之事件(或多於一個重複事件)期間;及/或(3)在會使個體暴露於病毒(或會以其他方式增加個體得到病毒感染之風險)之事件後(或在一系列重複事件中之最終事件後)。在一些實施例中,事件驅動投予係在對象暴露於病毒前執行。在一些實施例中,事件驅動投予係在對象暴露於病毒後執行。在一些實施例中,事件驅動投予係在對象暴露於病毒前及在對象暴露於病毒後執行。

**【0132】** 在某些實施例中,本文所揭示之方法涉及在會使個體暴露於病毒或會以其他方式增加個體得到病毒感染之風險之事件前及/或後投予,例如作為暴露前預防(PrEP)及/或作為暴露後預防(PEP)。在一些實施例中,本文所揭示之方法包含暴露前預防(PrEP)。在一些實施例中,本文所揭示之方法包含暴露後預防(PEP)。

**【0133】** 在一些實施例中,式A或式B之化合物或其醫藥上可接受之鹽係在對象暴露於病毒之前投予。

**【0134】** 在一些實施例中,式A或式B之化合物或其醫藥上可接受之鹽係在對象暴露於病毒之前及之後投予。

**【0135】** 在一些實施例中,式A或式B之化合物或其醫藥上可接受之鹽係在對象暴露於病毒之後投予。

**【0136】** 事件驅動給藥方案之實例包括在病毒前24至2小時內投予式A或式B之化合物或其醫藥上可接受之鹽,接著在暴露期期間每24小時投予式A或式B之化合物或醫藥上可接受之鹽,接著在最後一次暴露之後進一步投予式

A或式B之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及在24小時後最後一次投予式A或式B之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

**【0137】** 事件驅動給藥方案之進一步實例包括在病毒暴露之前24小時內投予式A或式B之化合物或其醫藥上可接受之鹽，接著在暴露期期間每天投予，接著在最後一次暴露之後大約24小時後最後一次投予（其可係增加之劑量，諸如雙倍劑量）。

**【0138】** 對任何特定對象之本揭露之化合物的具體劑量水平將取決於各種因素，包括所採用之具體化合物的活性、年齡、體重、整體健康、性別、飲食、投予時間、投予途徑、及排泄率、藥物組合、及接受療法之對象中特定疾病的嚴重性。例如，劑量可表示為每公斤對象體重之本文所述之化合物的毫克數(mg/kg)。在約0.1與150 mg/kg之間的劑量可係適當的。在一些實施例中，約0.1及100 mg/kg可係適當的。在其他實施例中，在0.5與60 mg/kg之間的劑量可係適當的。當在大小差異很廣的對象之間調整劑量時，根據對象體重進行標準化係特別有用的，諸如發生在兒童及成年人類兩者中使用藥物時，或在將非人類對象（諸如狗）中之有效劑量轉換成適用於人類對象的劑量時。

**【0139】** 每日劑量亦可描述為每劑量或每天投予的本文所述之化合物的總量。式A或式B之化合物或其醫藥上可接受之鹽的每日劑量可在約1 mg與4,000 mg之間、在約2,000至4,000 mg/天之間、在約1至2,000 mg/天之間、在約1至1,000 mg/天之間、在約10至500 mg/天之間、在約20至500 mg/天之間、在約50至300 mg/天之間、在約75至200 mg/天之間、或在約15至150 mg/天之間。

【0140】 本揭露之化合物之劑量或給藥頻率可在治療過程中基於投予醫師之判斷調整。

【0141】 本揭露之化合物可以治療有效量投予至個體（例如人類）。在一些實施例中，化合物係每天投予一次。

【0142】 本文所提供之化合物可藉由任何可用的途徑及手段投予，諸如藉由口服或腸胃外（例如靜脈內）投予。化合物的治療有效量可包括每天約0.00001 mg/kg體重至每天約10 mg/kg體重，諸如每天約0.0001 mg/kg體重至每天約10 mg/kg體重、或諸如每天約0.001 mg/kg體重至每天約1 mg/kg體重、或諸如每天約0.01 mg/kg體重至每天約1 mg/kg體重、或諸如每天約0.05 mg/kg體重至每天約0.5 mg/kg體重。在一些實施例中，本文所提供之化合物的治療有效量包括每天約0.3 mg至約30 mg、或每天約30 mg至約300 mg、或每天約0.3 mg至約30 mg、或每天約30 mg至約300 mg。

【0143】 本揭露之化合物可與一或多種額外治療劑以任何劑量的本揭露之化合物（例如1 mg至1000 mg的化合物）組合。治療有效量可包括每劑量約0.1 mg至每劑量約1000 mg，諸如每劑量約50 mg至每劑量約500 mg、或諸如每劑量約100 mg至每劑量約400 mg、或諸如每劑量約150 mg至每劑量約350 mg、或諸如每劑量約200 mg至每劑量約300 mg、或諸如每劑量約0.01 mg至每劑量約1000 mg、或諸如每劑量約0.01 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約0.1 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約10 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約1000 mg。式A或式B之化合物的其他治療有效量係每劑量約1 mg、或每劑量約2、3、4、5、6、

7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、  
80、85、90、95、或約100 mg。本揭露之化合物的其他治療有效量係每劑量約  
100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、  
425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、  
750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、或約1000 mg。

**【0144】** 在一些實施例中，本文所述之方法包含向對象投予約1至500 mg  
之初始每日劑量的本文所提供之化合物，並藉由增量增加劑量直到達成臨床療  
效。可使用約5、10、25、50、或100 mg之增量來增加劑量。可每天、每隔一  
天、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次、或每月一次增加劑量。

**【0145】** 當口服投予時，用於人類對象之總每日劑量可在約1至4,000  
mg/天之間、在約1至3,000 mg/天之間、在約1至2,000 mg/天之間、約1至1,000  
mg/天、在約10至500 mg/天之間、在約50至300 mg/天之間、在約75至200 mg/  
天之間、或在約100至150 mg/天之間。在一些實施例中，用於人類對象之總每  
日劑量可係以單次劑量投予之約100、200、300、400、500、600、700、  
800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、  
1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、  
或3000 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量  
投予之約200、300、400、500、600、700、或800 mg/天。在一些實施例中，  
用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約300、400、500、或600  
mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係約100、200、  
300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、

1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600、3700、3800、3900、或4000 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係約100至200、100至300、100至400、100至500、100至600、100至700、100至800、100至900、100至1000、500至1100、500至1200、500至1300、500至1400、500至1500、500至1600、500至1700、500至1800、500至1900、500至2000、1500至2100、1500至2200、1500至2300、1500至2400、1500至2500、2000至2600、2000至2700、2000至2800、2000至2900、2000至3000、2500至3100、2500至3200、2500至3300、2500至3400、2500至3500、3000至3600、3000至3700、3000至3800、3000至3900、或3000至4000 mg/天。

**【0146】** 在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約100 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約150 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約200 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約250 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約300 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約350 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約400 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約450 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約500 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約550 mg/天。在一些實施例

中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約600 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約650 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約700 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約750 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約800 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約850 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約900 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約950 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約1000 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約1500 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約2000 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約2500 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約3000 mg/天。在一些實施例中，用於人類對象之總每日劑量可係以單次劑量投予之約4000 mg/天。

**【0147】** 單次劑量可每小時、每天、每週、或每月投予。例如，單次劑量可每1小時、2、3、4、6、8、12、16投予一次、或每24小時投予一次。單次劑量亦可每1天、2、3、4、5、6投予一次、或每7天投予一次。單次劑量亦可每1週、2、3投予一次、或每4週投予一次。在某些實施例中，單次劑量可每週投予一次。單次劑量亦可每月投予一次。在一些實施例中，以本文所揭示之方法每天投予本文所揭示之化合物一次。在一些實施例中，以本文所揭示之方法

每天投予本文所揭示之化合物兩次。在一些實施例中，以本文所揭示之方法每天投予本文所揭示之化合物三次。

**【0148】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係以100至4000 mg/天之總每日劑量每天投予一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係以100至4000 mg/天之總每日劑量每天投予兩次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係以100至4000 mg/天之總每日劑量每天投予三次。

**【0149】** 本揭露之化合物之劑量的頻率將由個別患者的需求判定，且可係例如每天一次、或每天兩次或更多次。只要治療病毒感染需要，就持續投予化合物。例如，可向感染病毒之人類投予化合物達20天至180天的期間、或例如達20天至90天的期間、或例如達30天至60天的期間。

**【0150】** 投予可係間歇性的，其中在數天或更多天的期間內，患者接受每日劑量的本揭露之化合物，接著在數天或更多天的期間內，患者並未接受每日劑量的化合物。例如，患者可每隔一天、或每週三次接受一定劑量的化合物。再次舉實例而言，患者可每天接受一定劑量的化合物達1至14天的期間，接著在7至21天的期間內，患者並未接受一定劑量的化合物，接著在後續的期間（例如1至14天）內，患者再次接受每日劑量的化合物。依臨床上所需治療患者時，可重複投予化合物、接著不投予化合物之交替期。

**【0151】** 本揭露之化合物或其醫藥組成物可使用任何上述合適的模式每天投予一、二、三、或四次。此外，投予化合物或用化合物治療可持續數天；例如，針對一個治療週期，通常治療將持續至少7天、14天、或28天。治療週

期在癌症化學療法中係熟知的，且經常在週期之間以約1至28天、通常約7天或約14天的休息期交替。在其他實施例中，治療週期亦可係連續的。

## VIII. 使用方法

**【0152】** 本揭露亦提供一種治療或預防有需要之對象（例如人類）的病毒感染之方法，該方法包含向對象投予本文所述之化合物。

**【0153】** 在一些實施例中，本揭露提供一種治療有需要之對象（例如人類）的病毒感染之方法，該方法包含向有需要之對象投予本文所述之化合物。

**【0154】** 在一些實施例中，本文所述之化合物係經由口服、肌內、靜脈內、皮下、或吸入投予而投予至人類。

**【0155】** 在一些實施例中，本揭露提供治療或預防有需要之對象（例如人類）的病毒感染之方法，該方法包含向對象投予本文所揭示之化合物及至少一種額外活性治療劑或疾病預防劑。

**【0156】** 在一些實施例中，本揭露提供用於治療有需要之對象（例如人類）之病毒感染的方法，該方法包含向對象投予本文所揭示之化合物及至少一種額外活性治療劑或疾病預防劑。

**【0157】** 在一個實施例中，本揭露提供抑制細胞中病毒聚合酶之方法，該方法包含使感染病毒之細胞與本文所揭示之化合物接觸，藉以抑制病毒聚合酶。

**【0158】** 在一些實施例中，本揭露提供抑制細胞中病毒聚合酶之方法，該方法包含使感染病毒之細胞與本文所揭示之化合物及至少一種額外活性治療劑接觸，藉以抑制病毒聚合酶。

**【0159】** 本文亦提供本文所揭示之化合物用於治療或預防有需要之對象的病毒感染之用途。例如，本文提供本文所揭示之化合物用於治療有需要之對象的病毒感染之用途。

**【0160】** 在一些實施例中，病毒感染係副黏液病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本揭露提供用於治療有需要之對象（例如人類）的副黏液病毒科感染之方法，該方法包含向對象投予本文所揭示之化合物。副黏液病毒科病毒包括但不限於立百病毒(Nipah virus)、亨德拉病毒(Hendra virus)、麻疹、腮腺炎、及副流行性感冒病毒。

**【0161】** 在一些實施例中，病毒感染係人類副流行性感冒病毒、立百病毒、亨德拉病毒、麻疹、或腮腺炎感染。

**【0162】** 在一些實施例中，病毒感染係肺病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本揭露提供一種治療有需要之人類的肺病毒科病毒感染之方法，該方法包含向人類投予本文所提供之化合物。肺病毒科病毒包括但不限於呼吸道融合病毒及人類間質肺炎病毒。在一些實施例中，肺病毒科病毒感染係呼吸道融合病毒感染。在一些實施例中，肺病毒科病毒感染係人類間質肺炎病毒感染。

**【0163】** 在一些實施例中，本揭露提供一種本文所揭示之化合物，其係用於治療有需要之人類的肺病毒科病毒感染。在一些實施例中，肺病毒科病毒感染係呼吸道融合病毒感染。在一些實施例中，肺病毒科病毒感染係人類間質肺炎病毒感染。

**【0164】** 在一些實施例中，本揭露提供用於治療有需要之人類之RSV感染的方法，該方法包含向人類投予本文所提供之化合物。在一些實施例中，人類遭受慢性呼吸道融合病毒感染。在一些實施例中，人類急性感染RSV。

**【0165】** 在一些實施例中，提供抑制RSV複製之方法，其中該方法包含向有需要之人類投予本文所揭示之化合物，其中投予係藉由吸入。

**【0166】** 在一些實施例中，本揭露提供一種用於減少與RSV感染相關聯之病毒負荷之方法，其中該方法包含向感染RSV之人類投予本文所揭示之化合物。

**【0167】** 在一些實施例中，病毒感染係小核糖核酸病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本揭露提供一種治療有需要之人類的小核糖核酸病毒科病毒感染之方法，該方法包含向人類投予本揭露之化合物。小核糖核酸病毒科病毒係造成一組異質性感染之腸病毒，包括疱疹性咽峽炎、無菌性腦膜炎、類普通感冒症候群(common-cold-like syndrome)（人類鼻病毒感染）、類非麻痺性脊髓灰質炎症候群、流行性肋肌痛（通常發生在流行病中之急性、發熱、傳染性疾病）、手足口症候群、兒童及成人胰臟炎、及嚴重心肌炎。在一些實施例中，小核糖核酸病毒科病毒感染係人類鼻病毒感染(HRV)。在一些實施例中，小核糖核酸病毒科病毒感染係HRV-A、HRV-B、或HRV-C感染。

**【0168】** 在一些實施例中，病毒感染係選自由下列所組成之群組：克沙奇A病毒感染、克沙奇A病毒感染、腸病毒D68感染、腸病毒B69感染、腸病毒D70感染、腸病毒A71感染、及小兒麻痺病毒感染。

**【0169】** 在一些實施例中，本揭露提供一種化合物，其係用於治療有需要之人類的小核糖核酸病毒科病毒感染。在一些實施例中，小核糖核酸病毒科病毒感染係人類鼻病毒感染。

**【0170】** 在一些實施例中，病毒感染係黃病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本揭露提供一種治療有需要之人類的黃病毒科病毒感染之方法，該方法包含向人類投予本文所述之化合物。代表性黃病毒科病毒包括但不限於登革熱、黃熱病、西尼羅、茲卡(Zika)、日本腦炎病毒、及C型肝炎(HCV)。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係登革熱病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係黃熱病病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係西尼羅病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係茲卡病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係日本腦炎病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係C型肝炎病毒感染。

**【0171】** 在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係登革熱病毒感染、黃熱病病毒感染、西尼羅病毒感染、蜱媒腦炎、昆津(Kunjin)日本腦炎、聖路易(St. Louis)腦炎、墨累谷(Murray valley)腦炎、鄂木斯克出血熱(Omsk hemorrhagic fever)、牛病毒性下痢、茲卡病毒感染、或HCV感染。

**【0172】** 在一些實施例中，本揭露提供本文所揭示之化合物用於治療有需要之人類的黃病毒科病毒感染之用途。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係登革熱病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係黃熱病病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係西尼羅病毒感染。在一些實施例中，黃

病毒科病毒感染係茲卡病毒感染。在一些實施例中，黃病毒科病毒感染係C型肝炎病毒感染。

**【0173】** 在一些實施例中，病毒感染係絲狀病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類的絲狀病毒科病毒感染之方法，該方法包含向人類投予本文所揭示之化合物。代表性絲狀病毒科病毒包括但不限於伊波拉（薩伊(Zaire)、本迪布焦(Bundibugio)、蘇丹(Sudan)、塔伊森林(Tai forest)、或雷斯頓(Reston)變種）及馬堡。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒感染係伊波拉病毒感染。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒感染係馬堡病毒感染。

**【0174】** 在一些實施例中，本揭露提供一種化合物，其係用於治療有需要之人類的絲狀病毒科病毒感染。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒感染係伊波拉病毒感染。在一些實施例中，絲狀病毒科病毒感染係馬堡病毒感染。

**【0175】** 在一些實施例中，病毒感染係冠狀病毒感染。因此，在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之人類的冠狀病毒感染之方法，其中該方法包含向人類投予本文所提供之化合物。在一些實施例中，冠狀病毒感染係嚴重急性呼吸道症候群(SARS-CoV)感染、中東呼吸症候群(MERS)感染、SARS-CoV-2感染、其他人類冠狀病毒（229E、NL63、OC43、HKU1、或WIV1）感染、人畜共通冠狀病毒（PEDV或HKU CoV分離株，諸如HKU3、HKU5、或HKU9）感染。在一些實施例中，病毒感染係嚴重急性呼吸道症候群(SARS)感染。在一些實施例中，病毒感染係中東呼吸症候群(MERS)感染。在一些實施例中，病毒感染係SARS-CoV-2感染。在一些實施例中，病毒感染係人畜共通

冠狀病毒感染，在一些實施例中，病毒感染係由與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶、及SARS-CoV-2所組成之群組的病毒聚合酶具有至少70%序列同源性之病毒造成。在一些實施例中，病毒感染係由與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶、及SARS-CoV-2所組成之群組的病毒聚合酶具有至少80%序列同源性之病毒造成。在一些實施例中，病毒感染係由與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶、及SARS-CoV-2所組成之群組的病毒聚合酶具有至少90%序列同源性之病毒造成。在一些實施例中，病毒感染係由與選自由SARS-CoV聚合酶、MERS-CoV聚合酶、及SARS-CoV-2所組成之群組的病毒聚合酶具有至少95%序列同源性之病毒造成。

**【0176】** 在一些實施例中，病毒感染係由SARS-CoV-2之變體造成，例如B.1.1.7變體（UK變體）、B.1.351變體（南非變體）、P.1變體（巴西變體）、B.1.1.7與E484K變體、B.1.1.207變體、B.1.1.317變體、B.1.1.318變體、B.1.429變體、B.1.525變體、或P.3變體。在一些實施例中，病毒感染係由SARS-CoV-2之B.1.1.7變體造成。在一些實施例中，病毒感染係由SARS-CoV-2之B.1.351變體造成。在一些實施例中，病毒感染係由SARS-CoV-2之P.1變體造成。

**【0177】** 在一些實施例中，本揭露提供一種化合物，其係用於治療有需要之人類的冠狀病毒病毒感染。在一些實施例中，冠狀病毒感染係嚴重急性呼吸道症候群(SARS)感染、中東呼吸症候群(MERS)感染、SARS-CoV-2感染、其他人類冠狀病毒（229E、NL63、OC43、HKU1、或WIV1）感染、及人畜共通冠狀病毒（PEDV或HKU CoV分離株，諸如HKU3、HKU5、或HKU9）感染。在一些實施例中，病毒感染係嚴重急性呼吸道症候群(SARS)感染。在一

些實施例中，病毒感染係中東呼吸症候群(MERS)感染。在一些實施例中，病毒感染係SARS-CoV-2感染(COVID19)。

**【0178】** 在一些實施例中，病毒感染係沙狀病毒科病毒感染。因此，在一些實施例中，本揭露提供一種治療有需要之人類的沙狀病毒科病毒感染之方法，該方法包含向人類投予本文所揭示之化合物。在一些實施例中，沙狀病毒科病毒感染係拉薩(Lassa)感染或胡寧(Junin)感染。

**【0179】** 在一些實施例中，本揭露提供一種化合物，其係用於治療有需要之人類之沙狀病毒科病毒感染。在一些實施例中，沙狀病毒科病毒感染係拉薩(Lassa)感染或胡寧(Junin)感染。

**【0180】** 在一些實施例中，病毒感染係正黏液病毒感染，例如流行性感  
冒病毒感染。在一些實施例中，病毒感染係A型流行性感  
冒病毒、B型流行性感  
冒病毒、或C型流行性感  
冒病毒感染。

**【0181】** 如本文更完整地描述，本文所述之化合物可與一或多種額外治療劑一起投予至受病毒感染所感染之個體（例如人類）。（多種）額外治療劑可與本揭露之化合物同時或在投予本揭露之化合物前或後向受感染個體投予。

## IX. 組合療法

**【0182】** 本文所述之化合物亦可與一或多種額外治療劑組合使用。因此，本文亦提供治療有需要之對象之病毒感染的方法，其中該方法包含向對象投予其中所揭示之化合物及治療有效量的一或多種額外治療劑或疾病預防劑。

**【0183】** 在一些實施例中，額外治療劑係抗病毒劑。任何合適抗病毒劑可用於本文所述之方法中。在一些實施例中，抗病毒劑係選自由下列所組成之

群組：5-經取代2'-去氧尿苷類似物、核苷類似物、焦磷酸鹽類似物、核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、整合酶抑制劑、進入抑制劑、非環狀鳥苷類似物、非環狀核苷磷酸脂類似物、HCV NS5A/NS5B抑制劑、流行性感冒病毒抑制劑、干擾素、免疫刺激劑、寡核苷酸、抗有絲分裂抑制劑、及其組合。

【0184】 在一些實施例中，額外治療劑係5-取代2'-去氧尿苷類似物。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：碘苷、曲氟尿苷、溴夫定[BVDU]、及其組合。

【0185】 在一些實施例中，額外治療劑係核苷類似物。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：阿糖腺苷(vidarabine)、恩替卡韋(entecavir) (ETV)、替比夫定(telbivudine)、拉米夫定(lamivudine)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係法匹拉韋(favipiravir)、利巴韋林(ribavirin)、加利地韋(galidesivir)、 $\beta$ -D-N4-羥基胞苷、或其組合。

【0186】 在一些實施例中，額外治療劑係焦磷酸鹽類似物。例如，在一些實施例中，額外治療劑係膦甲酸(foscarnet)或膦醯基乙酸(phosphonoacetic acid)。在一些實施例中，額外治療劑係膦甲酸。

【0187】 在一些實施例中，額外治療劑係核苷反轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，抗病毒劑係齊多夫定(zidovudine)、地達諾新(didanosine)、扎西他

濱(zalcitabine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、恩曲他濱(emtricitabine)、及其組合。

【0188】 在一些實施例中，額外治療劑係非核苷反轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，抗病毒劑係選自由下列所組成之群組：奈韋拉平、地拉韋啉、依法韋侖、依曲韋林、利匹韋林、及其組合。

【0189】 在一些實施例中，額外治療劑係蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，蛋白酶抑制劑係HIV蛋白酶抑制劑。例如，在一些實施例中，抗病毒劑係選自由下列所組成之群組：沙奎那韋(saquinavir)、利托那韋(ritonavir)、茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、洛匹那韋(lopinavir)、阿扎那韋(atazanavir)、福沙那韋(fosamprenavir)、地瑞那韋(darunavir)、替拉那韋(tipranavir)、考比司特(cobicistat)、及其組合。在一些實施例中，抗病毒劑係選自由下列所組成之群組：沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、洛匹那韋、阿扎那韋、福沙那韋、地瑞那韋、替拉那韋、及其組合。在一些實施例中，蛋白酶抑制劑係HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：沃西拉韋(voxilaprevir)、阿蘇普韋(asunaprevir)、波普瑞韋(boceprevir)、帕利瑞韋(paritaprevir)、西咪匹韋(simeprevir)、特拉匹韋(telaprevir)、瓦尼普韋(vaniprevir)、格佐普韋(grazoprevir)、利巴韋林、丹諾普韋(danoprevir)、法達瑞韋(faldaprevir)、韋若普韋(vedoprevir)、索瓦普韋(sovaprevir)、戴迪普韋(deldeprevir)、那拉匹韋(narlaprevir)、及其組合。在一些實施例中，額外治療

劑係選自由下列所組成之群組：沃西拉韋、阿蘇普韋、波普瑞韋、帕利瑞韋、西咪匹韋、特拉匹韋、瓦尼普韋、格佐普韋、及其組合。

【0190】 在一些實施例中，額外治療劑係整合酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：雷特格韋(*raltegravir*)、多替拉韋(*dolutegravir*)、埃替格韋(*elvitegravir*)、阿巴卡韋、拉米夫定、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：比替拉韋(*bictegravir*)、雷特格韋、多替拉韋、卡博特韋(*cabotegravir*)、埃替格韋、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：比替拉韋、多替拉韋、及卡博特韋、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係比替拉韋。

【0191】 在一些實施例中，額外治療劑係進入抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：二十二醇(*docosanol*)、恩夫韋地(*enfuvirtide*)、馬拉韋羅(*maraviroc*)、伊巴珠單抗(*ibalizumab*)、福斯特賽韋(*fostemsavir*)、勒隆利單抗(*leronlimab*)、伊巴珠單抗、福斯特賽韋、勒隆利單抗、帕利珠單抗(*palivizumab*)、呼吸道融合病毒免疫球蛋白（靜脈內）[RSV-IGIV]、水痘帶狀疱疹免疫球蛋白(*immunoglobulin*) [VariZIG]、水痘帶狀疱疹免疫球蛋白(*immune globulin*) [VZIG]、及其組合。

【0192】 在一些實施例中，額外治療劑係非環狀鳥苷類似物。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：阿昔洛韋(*acyclovir*)、更昔洛韋(*ganciclovir*)、伐昔洛韋(*valacyclovir*)（亦稱為*valaciclovir*）、纈更昔洛韋(*valganciclovir*)、噴昔洛韋(*penciclovir*)、泛昔洛韋(*famciclovir*)、及其組合。

**【0193】** 在一些實施例中，額外治療劑係非環狀核苷磷酸脂類似物。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：西多福韋(cidofovir)、阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯、替諾福韋(tenofovir)、TDF、恩曲他濱、依法韋侖、利匹韋林、埃替格韋、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：西多福韋、阿德福韋、阿德福韋酯、替諾福韋、TDF、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：西多福韋、阿德福韋酯、TDF、及其組合。

**【0194】** 在一些實施例中，額外治療劑係HCV NS5A/NS5B抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係NS3/4A蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係NS5A蛋白質抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係核苷/核苷酸類型之NS5B聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係非核苷類型之NS5B聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：達卡他韋(daclatasvir)、雷迪帕韋(ledipasvir)、維帕他韋(velpatasvir)、奧比他韋(ombitasvir)、艾爾巴韋(elbasvir)、索非布韋(sofosbuvir)、達薩布韋(dasabuvir)、利巴韋林、阿蘇普韋、西咪匹韋、帕利瑞韋、利托那韋、艾爾巴韋、格佐普韋、AT-527、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：達卡他韋、雷迪帕韋、維帕他韋、奧比他韋、艾爾巴韋、索非布韋、達薩布韋、及其組合。

**【0195】** 在一些實施例中，額外治療劑係流行性感冒病毒抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係基質2抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：金剛烷胺(amantadine)、金剛乙胺

(rimantadine)、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係神經胺酸酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：紮那米韋(zanamivir)、奧司他韋(oseltamivir)、帕拉米韋(peramivir)、辛酸拉尼米韋(laninamivir octanoate)、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係聚合酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：利巴韋林、法匹拉韋、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：金剛烷胺、金剛乙胺、阿比朵爾(arbidol/umifenovir)、巴洛沙韋瑪波西酯(baloxavir marboxil)、奧司他韋、帕拉米韋、英加韋林(ingavirin)、辛酸拉尼米韋、紮那米韋、法匹拉韋、利巴韋林、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：金剛烷胺、金剛乙胺、紮那米韋、奧司他韋、帕拉米韋、辛酸拉尼米韋、利巴韋林、法匹拉韋、及其組合。

**【0196】** 在一些實施例中，額外治療劑係干擾素。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：干擾素alfacon 1、干擾素 $\alpha$  1b、干擾素 $\alpha$  2a、干擾素 $\alpha$  2b、聚乙二醇化干擾素alfacon 1、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$  1b、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$  2a (PegIFN $\alpha$ -2a)、及PegIFN $\alpha$ -2b。e實施例，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：干擾素alfacon 1、干擾素 $\alpha$  1b、干擾素 $\alpha$  2a、干擾素 $\alpha$  2b、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$  2a (PegIFN $\alpha$ -2a)、及PegIFN $\alpha$ -2b。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：干擾素alfacon 1、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$  2a (PegIFN $\alpha$ -2a)、PegIFN $\alpha$ -2b、及利巴韋林。在一些實施例中，額外治療劑係聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ -2a、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ -2b、或其組合。

**【0197】** 在一些實施例中，額外治療劑係免疫刺激劑。在一些實施例中，額外治療劑係寡核苷酸。在一些實施例中，額外治療劑係抗有絲分裂抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：福米韋生(fomivirsen)、普達非洛(podofilox)、咪喹莫特(imiquimod)、賽兒茶素(sinecatechins)、及其組合。

**【0198】** 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：拜斯福韋(besifovir)、硝唑尼特(nitazoxanide)、REGN2222、多拉韋林(doravirine)、索非布韋、維帕他韋、達卡他韋、阿蘇普韋、貝卡布韋(beclabuvir)、FV100、及萊特目韋(letermovir)、及其組合。

**【0199】** 在一些實施例中，額外治療劑係用於治療RSV之藥劑。例如，在一些實施例中，抗病毒劑係利巴韋林、ALS-8112、或普薩托韋(presatovir)。例如，在一些實施例中，抗病毒劑係ALS-8112或普薩托韋。

**【0200】** 在一些實施例中，額外治療劑係用於治療小核糖核酸病毒之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：乙內醯脲(hydantoin)、鹽酸胍、L-丁硫胺酸磺醯亞胺(L-buthionine sulfoximine)、Py-11、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係小核糖核酸病毒聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係蘆平曲韋(rupintrivir)。

**【0201】** 在一些實施例中，額外治療劑係用於治療瘧疾之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係氯喹(chloroquine)。

**【0202】** 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：羧氯喹、氯喹、蒿甲醚(artemether)、苯芴醇(lumefantrine)、阿托伐醌

(atovaquone)、氯胍(proguanil)、他非諾喹(tafenoquine)、咯萘啶(pyronaridine)、青蒿琥酯(artesunate)、青蒿醇(artemimol)、哌喹(piperaquine)、青蒿琥酯、胺酚喹(amodiaquin)、咯萘啶(pyronaridine)、青蒿琥酯、鹵泛曲林(halofantrine)、硫酸奎寧(quinine sulfate)、甲氟喹(mefloquine)、索利黴素(solithromycin)、乙胺嘧啶(pyrimethamine)、MMV-390048、二茂鐵喹(ferroquine)、甲磺酸阿特芬酮(artefenomel mesylate)、加納帕西(ganaplacide)、DSM-265、西帕加明(cipargamin)、青蒿酮、及其組合。

**【0203】** 在一些實施例中，額外治療劑係用於治療冠狀病毒之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：IFX-1、FM-201、CYNK-001、DPP4-Fc、豹蛙酶(ranpirnase)、萘莫司他(nafamostat)、LB-2、AM-1、抗病毒孔蛋白(anti-viroporin)、及其組合。

**【0204】** 在一些實施例中，額外治療劑係用於治療伊波拉病毒之藥劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：利巴韋林、帕利珠單抗、莫維珠單抗(motavizumab)、RSV-IGIV (RespiGam<sup>®</sup>)、MEDI-557、A-60444、MDT-637、BMS-433771、胺碘酮(amiodarone)、決奈達隆(dronedarone)、維拉帕米(verapamil)、伊波拉康復期血漿(Ebola Convalescent Plasma, ECP)、TKM-100201、BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-胺基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5-(經基甲基)吡咯啉-3,4-二醇)、法匹拉韋(亦稱為T-705或Avigan)、T-705單磷酸鹽、T-705二磷酸鹽、T-705三磷酸鹽、FGI-106 (1-N,7-N-雙[3-(二甲基胺基)丙基]-3,9-二甲基喹啉并[8,7-h]喹啉酮-1,7-二胺)、JK-05、TKM-伊波拉、ZMapp、rNAPc2、VRC-EBOADC076-00-VP、OS-

2966、MVA-BN filo、布林西多福韋(brincidofovir)、基於Vaxart腺病毒載體5之伊波拉疫苗、Ad26-ZEBOV、FiloVax疫苗、GOVX-E301、GOVX-E302、伊波拉病毒進入抑制劑(NPC1抑制劑)、rVSV-EBOV、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係ZMapp、mAB114、REGEN-EB3、及其組合。

**【0205】** 在一些實施例中，額外治療劑係用於治療HCV之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係HCV聚合酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：索非布韋、GS-6620、PSI-938、利巴韋林、替格布韋(tegobuvir)、瑞達布韋(radalbuvir)、MK-0608、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係HCV蛋白酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：諸如GS-9256、韋若普韋、沃西拉韋、及其組合。

**【0206】** 在一些實施例中，額外治療劑係NS5A抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：雷迪帕韋、維帕他韋、及其組合。

**【0207】** 在一些實施例中，額外治療劑係抗HBV劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯及恩曲他濱、或其組合。額外抗HBV劑之實例包括但不限於 $\alpha$ -羥基草酚酮、安多索韋(amdoxovir)、安卓奎諾爾(antroquinonol)、 $\beta$ -羥基胞嘧啶核苷、ARB-199、CCC-0975、ccc-R08、艾夫他濱(elvucitabine)、依澤替米貝(ezetimibe)、環孢素A、龍膽苦苷(gentiopicrin/gentiopicroside)、HH-003、賀普拉肽(hepalatide)、JNJ-56136379、硝唑尼特、比林納潘特(birinapant)、NJK14047、NOV-205(莫里克桑(molixan)、BAM-205)、奧肝肽(oligotide)、米沃替酯(mivotilate)、分腫(feron)、GST-HG-

131、左旋咪唑(levamisole)、卡舒寧(Ka Shu Ning)、阿洛菲隆(alloferon)、WS-007、Y-101 (替芬泰(Ti Fen Tai))、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸(oleanolic acid)、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、赫普巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、和普印芬(Hepuyinfen)、DasKloster 0014-01、ISA-204、將安泰(Jiangantai) (肝西康(Ganxikang))、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苷(picroside)、DasKloster-0039、和普蘭太(hepulantai)、IMB-2613、TCM-800B、還原麩胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、QL-007索非布韋、雷迪帕偉、UB-551、及ZH-2N、及揭示於下列中之化合物：US20150210682, (Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO16012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)、及US2015031687A (Roche)。在一些實施例中，額外治療劑係HBV聚合酶抑制劑。HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括但不限於阿德福韋(HEPSERA<sup>®</sup>)、恩曲他濱(EMTRIVA<sup>®</sup>)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD<sup>®</sup>)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋雙匹酯(tenofovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋雙匹酯、替諾福韋十八基氧乙酯、CMX-157、替諾福韋埃利代(tenofovir exalidex)、拜斯福韋、恩替卡韋(BARACLUDGE<sup>®</sup>)、恩替卡韋順丁烯二酸鹽、替比夫定(TYZEKA<sup>®</sup>)、非洛西韋(filocilovir)、帕拉德福韋(pradefovir)、克

來夫定(clevudine)、利巴韋林、拉米夫定(EPIVIR-HBV<sup>®</sup>)、疊氮磷、泛昔洛韋、弗索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬胺酸替諾福韋二吡呋酯、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、及HS-10234。在一些實施例中，額外治療劑係HBV殼體抑制劑。

**【0208】** 在一些實施例中，額外治療劑係用於治療HIV之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、進入抑制劑、HIV核苷反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、非環狀核苷磷酸脂類似物、及其組合。

**【0209】** 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢(homing)核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、及細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)、及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法）。

**【0210】** 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、及其組合。

【0211】 在一些實施例中，額外治療劑係HIV組合藥物。HIV組合藥物之實例包括但不限於**ATRIPLA**<sup>®</sup>（依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；**BIKTARVY**<sup>®</sup>（比替拉韋、恩曲他濱、及替諾福韋艾拉酚胺）；**COMPLERA**<sup>®</sup>（**EVIPLERA**<sup>®</sup>；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；**STRIBILD**<sup>®</sup>（埃替格韋、考比司特、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；**TRUVADA**<sup>®</sup>（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；**TDF+FTC**）；**DESCOVY**<sup>®</sup>（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；**ODEFSEY**<sup>®</sup>（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；**GENVOYA**<sup>®</sup>（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋）；**SYM TUZA**<sup>®</sup>（地瑞那韋、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及考比司特）；**SYMFI**<sup>™</sup>（依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯）；**CIMDU**<sup>™</sup>（拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯）；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比司特、及埃替格韋；**COMBIVIR**<sup>®</sup>（齊多夫定及拉米夫定；**AZT+3TC**）；**EPZICOM**<sup>®</sup>（**LIVEXA**<sup>®</sup>；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；**ABC+3TC**）；**KALETRA**<sup>®</sup>（**ALUVIA**<sup>®</sup>；洛匹那韋及利托那韋）；**TRIUMEQ**<sup>®</sup>（多替拉韋、阿巴卡韋、及拉米夫定）；**TRIZIVIR**<sup>®</sup>（硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、齊多夫定、及拉米夫定；**ABC+AZT+3TC**）；阿扎那韋及考比西他；硫酸阿扎那韋及考比西他；硫酸阿扎那韋及利托那韋；地瑞那韋及考比西他；多替拉韋及利匹韋林；多替拉韋及鹽酸利匹韋林；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋、及拉米夫定；拉

米夫定、奈韋拉平、及齊多夫定；雷特格韋及拉米夫定；多拉韋林、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯；多拉韋林、拉米夫定、及替諾福韋二吡啶酯；達匹韋林(dapivirine) +左炔諾孕酮(levonorgestrel)、多替拉韋+拉米夫定、多替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺、艾法韋林(elsulfavirine) +恩曲他濱+替諾福韋二吡啶酯、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯+恩曲他濱+鹽酸利匹韋林、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定、及拉米夫定。

【0212】 在一些實施例中，額外治療劑係HIV蛋白酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、洛匹那韋、阿扎那韋、福沙那韋、地瑞那韋、替拉那韋、考比司特、ASC-09、AEBL-2、MK-8718、GS-9500、GS-1156、及其組合。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、洛匹那韋、阿扎那韋、福沙那韋、地瑞那韋、替拉那韋、考比司特。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：安普那韋、阿扎那韋、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋、福沙那韋、福沙那韋鈣、茚地那韋、硫酸茚地那韋、洛匹那韋、奈非那韋、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙奎那韋、甲磺酸沙奎那韋、替拉那韋、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、TMC-310911、及其組合。

**【0213】** 在一些實施例中，額外治療劑係HIV整合酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：雷特格韋、埃替格韋、多替拉韋、阿巴卡韋、拉米夫定、比替拉韋、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係比替拉韋。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：比替拉韋、埃替格韋、薑黃素、薑黃素之衍生物、菊苣酸(chicoric acid)、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯基奎尼酸、3,5-二咖啡醯基奎尼酸之衍生物、金精三羧酸(aurintricarboxylic acid)、金精三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、泰福斯汀(tyrphostin)、泰福斯汀之衍生物、槲皮素(quercetin)、槲皮素之衍生物、雷特格韋、多替拉韋、JTK-351、比替拉韋、AVX-15567、BMS-986197、卡博特韋(cabotegravir) (長效可注射劑)、二酮基喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊金(ledgin)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸、T-169、VM-3500、卡博特韋、及其組合。

**【0214】** 在一些實施例中，額外治療劑係HIV進入抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：恩夫韋地、馬拉韋羅、及其組合。HIV進入抑制劑之進一步實例包括但不限於賽尼克韋羅(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附著抑制劑、DS-003 (BMS-599793)、gp120抑制劑、及CXCR4抑制劑。CCR5抑制劑之實例包括阿拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅(maraviroc)、賽尼克韋羅、勒隆利單抗(leronlimab) (PRO-140)、阿達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、

多肽C25P、TD-0680、及vMIP (Haimipu)。CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽、及vMIP (海米普)。

【0215】 在一些實施例中，額外治療劑係HIV核苷反轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係HIV非核苷反轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係非環狀核苷磷酸脂類似物。在一些實施例中，額外治療劑係HIV殼體抑制劑。

【0216】 在一些實施例中，額外治療劑係HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑。例如，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：阿德福韋、阿德福韋酯、阿茲夫定(azvudine)、恩曲他濱、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡啶酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、VIDEX<sup>®</sup>及VIDEX EC<sup>®</sup> (地達諾新(didanosine)、ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿立他濱(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱、非替那韋(festinavir)、氟沙定替酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡啶酯、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、伊拉曲韋(islatravir)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、紮西他濱(zalcitabine)、齊多夫定、羅法福韋艾他拉酚胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-858、VM-2500、KP-1461、及其組合。

【0217】 在一些實施例中，額外治療劑係HIV反轉錄酶的非核苷或非核苷酸抑制劑。例如，額外藥劑係選自由下列所組成之群組：達匹韋林、地拉韋

啉、甲磺酸地拉韋啉、多拉韋林、依法韋侖、依曲韋林、香菇多醣(lentinan)、MK-8583、奈韋拉平、利匹韋林、TMC-278LA、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005、艾法韋林rilp (VM-1500)、其組合。

【0218】 在一些實施例中，額外治療劑係選自**ATRIPLA**<sup>®</sup>（依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；**COMPLERA**<sup>®</sup>（**EVIPLERA**<sup>®</sup>；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；**STRIBILD**<sup>®</sup>（埃替格韋、考比司特、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；**TRUVADA**<sup>®</sup>（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；**TDF**+**FTC**）；**DESCOVY**<sup>®</sup>（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；**ODEFSEY**<sup>®</sup>（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；**GENVOYA**<sup>®</sup>（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋）；阿德福韋；阿德福韋酯；考比西他；恩曲他濱；替諾福韋；替諾福韋二吡呋酯；反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；**TRIUMEQ**<sup>®</sup>（多替拉韋、阿巴卡韋、及拉米夫定）；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋、及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉韋羅；恩夫韋地；**ALUVIA**<sup>®</sup>（**KALETRA**<sup>®</sup>；洛匹那韋及利托那韋）；**COMBIVIR**<sup>®</sup>（齊多夫定及拉米夫定；**AZT+3TC**）；**EPZICOM**<sup>®</sup>（**LIVEXA**<sup>®</sup>；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；**ABC+3TC**）；**TRIZIVIR**<sup>®</sup>（硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、齊多夫定、及拉米夫定；**ABC+AZT+3TC**）；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿扎那韋及考比西他；阿扎那韋及考比司特；地瑞那韋及考比司特；阿扎那韋；硫酸阿扎那韋；多替拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿扎那韋及利托那韋；地瑞那韋；

拉米夫定；普拉斯汀(prolastin)；福沙那韋；福沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；甲磺酸沙奎那韋；阿地白介素(aldesleukin)；扎西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋啉；地拉韋啉甲磺酸酯；Radha-108 (Receptol)；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯；依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯；疊氮磷；拉米夫定、奈韋拉平、及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0219】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：克痢黴素(colistin)、戊柔比星(valrubicin)、艾替班特(icatibant)、貝他斯汀(bepotastine)、泛艾黴素(epirubicin)、依前列醇(epoprosetnol)、伐普肽(vapreotide)、阿瑞匹坦(aprepitant)、卡泊芬淨(caspofungin)、奮乃靜(perphenazine)、阿扎那韋、依法韋侖、利托那韋、阿昔洛韋、更昔洛韋、噴昔洛韋、普盧利沙星(prulifloxacin)、比替拉韋、奈非那韋、替格布韋、奈非那韋、吡喹酮(praziquantel)、匹伐他汀(pitavastatin)、吡倫帕奈(perampanel)、艾司佐匹克隆(eszopiclone)、及佐匹克隆(zopiclone)。

【0220】 在一些實施例中，額外治療劑係下列之抑制劑：布魯頓氏酪胺酸激酶 (BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA；NCBI基因ID：695)。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啉-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、BGB-3111、CB988、HM71224、依魯替尼(ibrutinib) (依布魯維卡(Imbruvica))、M-2951 (依伏替尼

(evobrutinib) )、M7583、替拉替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(spebrutinib) (CC-292)、TAK-020、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、TAS-5315、AZD6738、卡昆司(calquence)、丹伐特生(danvatirsen)、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：替拉替尼、依魯替尼、阿卡替尼、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由替拉替尼、依魯替尼、及其組合所組成之群組。在一些實施例中，額外治療劑係泰福斯汀A9 (A9)。

**【0221】** 在一些實施例中，額外治療劑係KRAS抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：AMG-510、COTI-219、MRTX-1257、ARS-3248、ARS-853、WDB-178、BI-3406、BI-1701963、ARS-1620 (G12C)、SML-8-73-1 (G12C)、化合物3144 (G12D)、Kobe0065/2602 (Ras GTP)、RT11、MRTX-849 (G12C)、及K-Ras(G12D)-選擇性抑制性肽（包括KRpep-2 (Ac-RRCPYISYDPVCRR-NH<sub>2</sub>)、KRpep-2d (Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH<sub>2</sub>) )、及其組合。

**【0222】** 在一些實施例中，額外治療劑係蛋白酶體抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：伊沙佐米(ixazomib)、卡非佐米(carfilzomib)、馬瑞佐米(marizomib)、硼替佐米(bortezomib)、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係卡非佐米。

**【0223】** 在一些實施例中，額外治療劑係疫苗。例如，在一些實施例中，額外治療劑係DNA疫苗、RNA疫苗、減毒活疫苗(live-attenuated vaccine)、治療性疫苗、預防性疫苗、基於蛋白質之疫苗、或其組合。在一些實施例中，

額外治療劑係mRNA-1273。在一些實施例中，額外治療劑係INO-4800或INO-4700。在一些實施例中，額外治療劑係減毒活RSV疫苗MEDI-559、針對RSV之人類單株抗體REGN2222、帕利珠單抗、呼吸道融合病毒免疫球蛋白（靜脈內）[RSV-IGIV]、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係HBV疫苗，例如帕迪瑞斯(pediarix)、安在時-B (engerix-B)、及瑞康比沃斯HB (recombivax HB)。在一些實施例中，額外治療劑係VZV疫苗，例如zostavax及varivax。在一些實施例中，額外治療劑係HPV疫苗，例如卉妍康(cervarix)、加德西(gardasil) 9、及加德西。在一些實施例中，額外治療劑係流行性感冒病毒疫苗。例如，(i) A型流行性感冒之單價疫苗（例如A型流行性感冒[H5N1]病毒單價疫苗及A型流行性感冒[H1N1] 2009病毒單價疫苗）、(ii) A型及B型流行性感冒病毒之三價疫苗（例如Afluria、Agriflu、Fluad、Fluarix、Flublok、Flucelvax、FluLaval、Fluvirin、及Fluzone）、及(iii) A型及B型流行性感冒病毒之四價疫苗（FluMist、Fluarix、Fluzone、及FluLaval）。在一些實施例中，額外治療劑係人類腺病毒疫苗（例如4型及7型腺病毒口服活疫苗）。在一些實施例中，額外治療劑係輪狀病毒疫苗（例如針對輪狀病毒血清型G1、G3、G4、或G9之Rotarix及針對輪狀病毒血清型G1、G2、G3、或G4之RotaTeq）。在一些實施例中，額外治療劑係A型肝炎病毒疫苗（例如Havrix及Vaqta）。在一些實施例中，額外治療劑係小兒麻痺病毒疫苗（例如Kinrix、Quadracel、及Ipol）。在一些實施例中，額外治療劑係黃熱病病毒疫苗（例如YF-Vax）。在一些實施例中，額外治療劑係日本腦炎病毒疫苗（例如Ixiaro及JE-Vax）。在一些實施例中，額外治療劑係麻疹疫苗（例如M-M-R II及ProQuad）。在一些實施例中，額外治療劑係腮腺炎疫苗（例如

M-M-R II及ProQuad)。在一些實施例中，額外治療劑係德國麻疹疫苗（例如M-M-R II及ProQuad）。在一些實施例中，額外治療劑係水痘疫苗（例如ProQuad）。在一些實施例中，額外治療劑係狂犬病疫苗（例如Imovax及RabAvert）。在一些實施例中，額外治療劑係天花病毒（天花(smallpox)）疫苗(ACAM2000)。在一些實施例中，額外治療劑係E型肝炎病毒(HEV)疫苗（例如HEV239）。在一些實施例中，額外治療劑係2019-nCov疫苗。

**【0224】** 在一些實施例中，額外治療劑係抗體，例如單株抗體。例如，額外治療劑係針對2019-nCov之抗體，其係選自由下列所組成之群組：

Regeneron抗體、Wuxi抗體、Vir Biotechnology抗體、靶向SARS-CoV-2棘蛋白之抗體、可中和SARS-CoV-2之抗體（SARS-CoV-2中和抗體）、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係抗SARS-CoV抗體CR-3022。在一些實施例中，額外治療劑係PD-1抗體。

**【0225】** 在一些實施例中，額外治療劑係重組細胞介素基因衍生之蛋白質注射劑。

**【0226】** 在一些實施例中，額外治療劑係聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係DNA聚合酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係西多福韋。在一些實施例中，額外治療劑係RNA聚合酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：利巴韋林、法匹拉韋、拉米夫定、吡莫地韋(pimodivir)、及其組合。

**【0227】** 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：洛匹那韋、利托那韋、干擾素- $\alpha$ -2b、利托那韋、阿比朵爾、羥氯喹、地瑞那韋

及考比司特、鹽酸阿比多爾(abidol hydrochloride)、奧司他韋、利托那韋(litonavir)、恩曲他濱、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、巴洛沙韋瑪波西酯、盧佐替尼、其組合。

【0228】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：6'-氟化芒黴素(6'-fluorinated aristeromycin)類似物、阿昔洛韋弗萊西莫(acyclovir fleximer)類似物、二硫龍(disulfiram)、硫代嘌呤類似物、ASC09F、GC376、GC813、苯基異絲胺酸衍生物、神經胺酸酶(neuroiminidase)抑制劑類似物、噻硫草醚(pyriithiobac)衍生物、巴南寧(bananins)及5-羥色酮衍生物、SSYA10-001、格里菲斯辛(griffithsin)、HR2P-M1、HR2P-M2、P21S10、二氫丹參酮(Dihydrotanshinone) E-64-C及E-64-D、OC43-HR2P、MERS-5HB、229E-HR1P、229E-HR2P、白藜蘆醇(resveratrol)、1-硫雜-4-氮雜螺[4.5]癸-3-酮衍生物、鹽酸吉西他濱(gemcitabine hydrochloride)、洛哌丁胺(loperamide)、重組干擾素、環孢素A、阿立泊韋(alisporivir)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、達沙替尼(dasatinib)、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼(trametinib)、雷帕黴素(rapamycin)、塞卡替尼(saracatinib)、氯丙嗪(chlorpromazine)、三氟普馬嗪(triflupromazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、硫乙拉嗪(thiethylperazine)、普魯米近(promethazine)、親環素抑制劑、K11777、卡莫司他(camostat)、k22、替考拉寧(teicoplanin)衍生物、苯并-雜環胺衍生物N30、黴酚酸(mycophenolic acid)、西維斯托爾(silvestrol)、及其組合。

【0229】 在一些實施例中，額外治療劑係抗體。在一些實施例中，額外治療劑係結合至冠狀病毒之抗體，例如結合至SARS-CoV或MERS-CoV之抗體。在一些實施例中，額外治療劑係2019-nCoV病毒抗體。

【0230】 本發明之組成物亦與其他活性成分組合使用。針對2019-nCoV病毒感染之治療，較佳的是其他活性治療劑對於冠狀病毒感染（例如2019-nCoV病毒感染）具有活性。本發明之化合物及組成物亦意欲與提供給2019-nCoV病毒感染之患者的一般照護一起使用，包括腸胃外流體（包括右旋糖鹽水及林格氏乳酸鹽）及營養物、抗生素（包括甲硝唑(metronidazole)及頭孢菌素(cephalosporin)抗生素，諸如頭孢曲松(ceftriaxone)及頭孢呋辛(cefuroxime)）、及/或抗真菌藥(antifungal prophylaxis)、退燒及止痛藥、止吐劑（諸如甲氧氯普胺(metoclopramide)）及/或止瀉劑、維生素及礦物質補充劑（包括維生素K及硫酸鋅）、消炎劑（諸如布洛芬(ibuprofen)或類固醇）、皮質類固醇（諸如甲基潑尼松龍(methylprednisolone)）、免疫調節藥（例如，干擾素）、靶向2019-nCoV之其他小分子或生物製劑抗病毒劑（諸如但不限於洛匹那韋/利托那韋、EIDD-1931、法匹拉韋、利巴韋林、中和抗體等）、疫苗、止痛藥、及用於患者群體中之其他常見疾病的藥劑，諸如抗瘧疾劑（包括蒿甲醚及青蒿琥酯-苯芴醇組合療法）、抗傷寒（包括喹啉酮抗生素（諸如環丙沙星(ciprofloxacin)）劑、巨環內酯(macrolide)抗生素（諸如阿奇黴素(azithromycin)）、頭孢菌素抗生素（諸如頭孢曲松）、或胺基青黴素（諸如安比西林(ampicillin)）、或抗志賀桿菌(shigellosis)劑。在一些實施例中，額外治

療劑係雙氫青蒿素(dihydroartemisinin)/哌喹。在一些實施例中，額外治療劑係 EIDD-2801 (MH-4482、莫納皮拉韋(Molnupiravir))。

**【0231】** 在一些實施例中，額外治療劑係免疫調節劑。基於免疫之療法之實例包括：類鐸受體調節劑，諸如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12、及tlr13；程式性細胞死亡蛋白1 (Pd-1)調節劑；程式性死亡配體1 (Pd-L1)調節劑；IL-15調節劑；DermaVir；介白素-7；必賴克癩(plaquenil) (羥氯奎寧)；普留淨(proleukin) (阿地介白素(aldesleukin)，IL-2)；干擾素 $\alpha$ ；干擾素 $\alpha$ -2b；干擾素 $\alpha$ -n3；聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ ；干擾素 $\gamma$ ；羥基脲；黴酚酸酯(mycophenolate mofetil, MPA)及其酯衍生物黴酚酸酯(MMF)；利巴韋林(ribavirin)；聚合物聚乙炔亞胺(PEI)；Gepon；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、介白素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、ALT-803、NIZ-985、NKTR-255、NKTR-262、NKTR-214、諾姆福隆(normferon)、聚乙二醇干擾素 $\alpha$ -2a、聚乙二醇干擾素 $\alpha$ -2b、重組介白素-15、Xmab-24306、RPI-MN、STING調節劑、RIG-I調節劑、NOD2調節劑、SB-9200、及IR-103。在一些實施例中，額外治療劑係芬戈莫德(fingolimod)、來氟米特(leflunomide)、或其組合。在一些實施例中，額外治療劑係沙利度胺(thalidomide)。

**【0232】** 在一些實施例中，額外治療劑係IL-6抑制劑，例如托珠單抗(tocilizumab)、沙利魯單抗(sarilumab)、或其組合。

**【0233】** 在一些實施例中，額外治療劑係抗TNF抑制劑。例如，額外治療劑係阿達木單抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)、英利昔單抗(infliximab)、或其組合。

【0234】 在一些實施例中，額外治療劑係JAK抑制劑，例如額外治療劑係巴瑞替尼(baricitinib)、費戈替尼(filgotinib)、奧盧米安特(olumiant)、或其組合。

【0235】 在一些實施例中，額外治療劑係發炎抑制劑，例如吡非尼酮(pirfenidone)。

【0236】 在一些實施例中，額外治療劑係用於繼發性細菌性肺炎之抗生素。例如，額外治療劑係巨環內酯抗生素（例如阿奇黴素、克拉黴素(clarithromycin)、及肺炎黴漿菌(*mycoplasma pneumoniae*)）、氟喹諾酮(fluoroquinolone)（例如環丙沙星(ciprofloxacin)及左氧氟沙星(levofloxacin)）、四環素（例如多西環素(doxycycline)及四環素）、或其組合。

【0237】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與肺炎標準照護組合使用（參見例如Pediatric Community Pneumonia Guidelines, CID 2011:53 (1 October)）。針對肺炎之治療通常涉及治癒感染及預防併發症。具體治療將取決於數個因素，包括肺炎之類型及嚴重性、年齡、及個體之整體健康狀況。選項包括：(i)抗生素、(ii)咳嗽藥、及(iii)退燒藥/鎮痛劑（例如阿司匹靈、布洛芬(Advil、Motrin IB等)、及乙醯胺酚(Tylenol等)）。在一些實施例中，額外治療劑係溴己新(bromhexine)止咳藥。

【0238】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與來自治愈COVID-19患者之免疫球蛋白組合使用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與血漿轉輸法組合使用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與幹細胞組合使用。

【0239】 在一些實施例中，額外治療劑係TLR促效劑。TLR促效劑之實施例包括但不限於維沙莫德(vesatolimod) (GS-9620)、GS-986、IR-103、勒托莫德(lefitolimod)、替索莫德(tilsotolimod)、林他莫德(rintatolimod)、DSP-0509、AL-034、G-100、可比托莫德(cobitolimod)、AST-008、莫托莫德(motolimod)、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、特拉莫德(telratolimod)、及RO-7020531。

【0240】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：硼替佐米(bortezomid)、弗拉西洋(flurazepam)、普納替尼(ponatinib)、索拉非尼(sorafenib)、帕拉米松(paramethasone)、氯可托龍(clocortolone)、氟氯西林(flucloxacillin)、舍吡哌(sertindole)、氯維地平(clevidipine)、阿托伐他汀(atorvastatin)、西諾西洋(cinolazepam)、氯法齊明(clofazimine)、福沙匹坦(fosaprepitant)、及其組合。

【0241】 在一些實施例中，額外治療劑係可利黴素(carrimycin)、蘇拉明(suramin)、三氮唑核苷(triazavirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、貝伐單抗(bevacizumab)、美普珠單抗(meplazumab)、GD31（根瘤菌屬）、NLRP炎性體抑制劑、或 $\alpha$ -酮胺( $\alpha$ -ketoamine)。在一些實施例中，額外治療劑係重組人類血管收縮素轉化酶2 (rhACE2)。在一些實施例中，額外治療劑係病毒巨噬細胞炎性蛋白(viral macrophage inflammatory protein, vMIP)。

【0242】 在一些實施例中，額外治療劑係抗病毒孔蛋白治療劑。例如，額外治療劑係BIT-314或BIT-225。在一些實施例中，額外治療劑係冠狀病毒E蛋

白抑制劑。例如，額外藥劑係BIT-009。額外治療劑之進一步實例包括WO-2004112687、WO-2006135978、WO-2018145148、及WO-2009018609中所述者。

**【0243】** 在一些實施例中，額外治療劑或疾病預防劑係莫納皮拉韋(molnupiravir)、奧司他韋(oseltamivir)、奈瑪特韋(nirmatrelvir)、或利托那韋(ritonavir)。在一些實施例中，額外治療劑或疾病預防劑係利托那韋或考比司特。

**【0244】** 亦可能將本發明之任何化合物與一或多種額外活性治療劑組合於單位劑型中以同時或依序投予至患者。組合療法可作為同時或依序方案投予。當依序投予時，組合可在二或更多次投予中投予。

**【0245】** 本發明之化合物與一或多種其他活性治療劑之共投予通常係指同時或依序投予本發明之化合物及一或多種其他活性治療劑，使得治療有效量的本發明之化合物及一或多種其他活性治療劑皆存在於患者體內。

**【0246】** 共投予包括在投予單位劑量的一或多種其他活性治療劑前或後投予單位劑量的本發明之化合物，例如在投予一或多種其他活性治療劑之數秒、數分鐘、或數小時內投予本發明之化合物。例如，可先投予單位劑量的本發明之化合物，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的一或多種其他活性治療劑。替代地，可先投予單位劑量的一或多種其他治療劑，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的本發明之化合物。在一些情況下，可為所欲的是先投予單位劑量的本發明之化合物，接著在數小時（例如1至12小時）期間之後，投予單位劑量的一或多種其他活性治療劑。在其他情況下，可為所欲的是先投予單位劑量的一或多種其他活性治療劑，接著在數小時（例如1至12小時）期間之後，投予單位劑量的本發明之化合物。

**【0247】** 組合療法可提供「協同作用(synergy)」及「協同性(synergistic)」，亦即當一起使用活性成分時所達到之效應大於分開使用化合物所產生之效應的總和。當活性成分為下列時可達到協同效應：(1)共調配且以組合配方之形式同時投予或遞送；(2)作為分開的配方交替或並行遞送；或(3)藉由一些其他方案。當以交替療法遞送時，協同效應可在依序投予或遞送化合物時達到，例如以分開的錠劑、丸劑、或膠囊，或藉由在分開注射器中的不同次注射。通常而言，在交替療法期間，依序（亦即連續）投予有效劑量的各活性成分，而在組合療法中，則一起投予有效劑量的二或更多種活性成分。協同抗病毒效應表示抗病毒效應大於組合之個別化合物的預測單純累加效應。。

## 1. 用於治療肺病毒科之組合療法

**【0248】** 本文所提供之化合物亦與其他活性治療劑組合使用。針對肺病毒科病毒感染之治療，較佳的是其他活性治療劑對於肺病毒科病毒感染（尤其是呼吸道融合病毒感染及/或間質肺炎病毒感染）具有活性。此等對於RSV具有活性的其他活性治療劑之非限制性實例係利巴韋林、帕利珠單抗、莫維珠單抗、RSV-IGIV (RespiGam<sup>®</sup>)、MEDI-557、A-60444（亦稱為RSV604）、MDT-637、BMS-433771、ALN-RSV0、ALX-0171、及其混合物。對於呼吸道融合病毒感染具有活性的其他活性治療劑之其他非限制性實例包括呼吸道融合病毒蛋白質F抑制劑，諸如AK-0529；RV-521、ALX-0171、JNJ-53718678、BTA-585、及普薩托韋；RNA聚合酶抑制劑，諸如魯西他濱(lumicitabine)及ALS-8112；抗RSV G蛋白抗體，諸如抗G蛋白mAb；病毒複製抑制劑，諸如硝唑尼特。

【0249】 在一些實施例中，其他活性治療劑可係用於治療或預防RSV之疫苗，包括但不限於MVA-BN RSV、RSV-F、MEDI-8897、JNJ-64400141、DPX-RSV、SynGEM、GSK-3389245A、GSK-300389-1A、RSV-MEDI deltaM2-2疫苗、VRC-RSVRGP084-00VP、Ad35-RSV-FA2、Ad26-RSV-FA2、及RSV融合糖蛋白次單元疫苗。

【0250】 對於間質肺炎病毒感染具有活性的其他活性治療劑之非限制性實例包括唾液酸酶調節劑，諸如DAS-181；RNA聚合酶抑制劑，諸如ALS-8112；及用於治療間質肺炎病毒感染之抗體，諸如EV-046113。

【0251】 在一些實施例中，其他活性治療劑可係用於治療或預防間質肺炎病毒感染之疫苗，包括但不限於mRNA-1653及rHMPV-Pa疫苗。

## 2. 用於治療小核糖核酸病毒科之組合療法

【0252】 本文所提供之化合物亦與其他活性治療劑組合使用。針對小核糖核酸病毒科病毒感染之治療，較佳的是其他活性治療劑對於小核糖核酸病毒科病毒感染（尤其是腸病毒感染）具有活性。此等其他活性治療劑之非限制性實例係殼體結合抑制劑，諸如普可那利(pleconaril)、BTA-798（伐噴達韋(vapendavir)）、及由Wu等人(US 7,078,403)及Watson (US 7,166,604)所揭示之其他化合物；融合唾液酸酶蛋白，諸如DAS-181；殼體蛋白VP1抑制劑，諸如VVX-003及AZN-001；病毒蛋白酶抑制劑，諸如CW-33；磷脂醯肌醇4激酶 $\beta$ 抑制劑，諸如GSK-480及GSK-533；抗EV71抗體。

【0253】 在一些實施例中，其他活性治療劑可係用於治療或預防小核糖核酸病毒科病毒感染之疫苗，包括但不限於EV71疫苗、TAK-021、及基於EV-D68腺載體之疫苗。

### 3. 用於呼吸道感染之組合療法

【0254】 許多肺病毒科、小核糖核酸病毒科、及冠狀病毒科病毒感染係呼吸道感染。因於，用於治療呼吸道症狀及感染後遺症之額外活性治療劑可與本文所提供之化合物組合使用。額外劑較佳地係口服投予或藉由直接吸入投予。例如，用於治療病毒呼吸道感染而與本文所提供之化合物組合的其他較佳額外治療劑包括但不限於支氣管擴張劑及皮質類固醇。

#### 糖皮質素

【0255】 糖皮質素（其在1950年首度作為氣喘療法引入(Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950)）對於此疾病仍然是最強效且持續有效的療法，雖然尚未完全瞭解其作用機制(Morris, J.Allergy Clin.Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985)。令人遺憾的是，口服糖皮質素療法與重度非所欲之副作用相關，諸如軀幹肥胖、高血壓、青光眼、葡萄糖耐受不良、白內障形成加速、骨礦物質流失、及心理影響，其等全部皆限制口服糖皮質素療法作為長期治療劑之使用(Goodman and Gilman, 10th edition, 2001)。對於全身性副作用的一個解決方案是將類固醇藥物直接遞送至發炎部位。已開發出吸入型皮質類固醇(ICS)以減輕口服類固醇之嚴重不良作用。可與本文所提供之化合物組合使用的皮質類固醇之非限制性實例係地塞米松(dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉、氟米龍

(fluorometholone)、乙酸氟米龍、氯替潑諾(loteprednol)、依碳氯替潑諾(loteprednol etabonate)、氫皮質酮(hydrocortisone)、潑尼松龍(prednisolone)、氟氫可的松(fludrocortisone)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、倍他米松(betamethasone)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、甲基潑尼松龍、氟輕松(fluocinolone)、氟安奈德(flucinolone acetonide)、氟尼縮松(flunisolide)、氟可丁-21-丁酯(fluocortin-21-butylate)、氟米松(flumethasone)、特戊酸氟米松(flumetasone pivalate)、布地奈德(budesonide)、丙酸鹵倍他松(halobetasol propionate)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、氟替卡松(fluticasone)、AZD-7594、環索奈德(ciclesonide)；或其醫藥上可接受之鹽。

## 抗發炎劑

**【0256】** 透過抗發炎級聯機制發揮作用的其他抗發炎劑亦可用作與本文所提供之化合物組合的額外治療劑，以治療病毒性呼吸道感染。應用「抗發炎訊息傳導調節劑」（在本文中稱為AISTM）係切斷發炎的合理方法，如磷酸二酯酶抑制劑（例如具有PDE-4、PDE-5、或PDE-7特異性）、轉錄因子抑制劑（例如透過IKK抑制阻斷NFκB）、或激酶抑制劑（例如阻斷P38 MAP、JNK、PI3K、EGFR、或Syk），因為此等小分子靶向有限數目的常見胞內路徑-對於抗發炎治療性介入而言是關鍵點的訊息傳導路徑（參見P.J.Barnes, 2006）。此等非限制性額外治療劑包括：5-(2,4-二氟-苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺（P38 Map激酶抑制劑ARRY-797）；3-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-苯甲醯胺（PDE-4抑制劑羅氟司特(Roflumilast)）；4-[2-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基-乙基]-吡啶

C254387A.docx

第 85 頁，共 113 頁(發明說明書)

(PDE-4抑制劑CDP-840) ; N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)-8-[(甲基磺醯基)胺基]-1-二苯并呋喃羧醯胺 (PDE-4抑制劑奧米司特(Oglemilast)) ; N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-2-[1-(4-氟苄基)-5-羥基-1H-吡啶-3-基]-2-側氧基-乙醯胺 (PDE-4抑制劑AWD 12-281) ; 8-甲氧基-2-三氟甲基-喹啉-5-羧酸(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-醯胺 (PDE-4抑制劑Sch 351591) ; 4-[5-(4-氟苄基)-2-(4-甲亞磺醯基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶 (P38抑制劑SB-203850) ; 4-[4-(4-氟-苯基)-1-(3-苯基-丙基)-5-吡啶-4-基-1H-咪唑-2-基]-丁-3-炔-1-醇 (P38抑制劑RWJ-67657) ; 4-氟基-4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基-苯基)-環己烷羧酸2-二乙胺基-乙酯 (西洛司特(Cilomilast) (PDE-4抑制劑) 之2-二乙基-乙酯前藥) ; (3-氯-4-氟苄基)-[7-甲氧基-6-(3-咪啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基]-胺 (吉非替尼(Gefitinib), EGFR抑制劑) ; 及4-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-苯甲醯胺 (伊馬替尼(Imatinib), EGFR抑制劑) 。

## β2腎上腺素受體促效劑支氣管擴張劑

**【0257】** 包含吸入型β2-腎上腺素受體促效劑支氣管擴張劑 (諸如福莫特羅(formoterol)、沙丁胺醇(albuterol)、或沙美特羅(salmeterol)) 與本文所提供之化合物的組合亦為可用於治療呼吸道病毒感染之合適 (但非限制性) 組合。

**【0258】** 吸入型β2-腎上腺素受體促效劑支氣管擴張劑 (諸如福莫特羅或沙美特羅) 與ICS的組合亦被用以治療支氣管收縮及發炎 (分別為Symbicort®及Advair®)。包含此等ICS與β2腎上腺素受體促效劑組合連同本文所提供之化合物的組合亦為合適的, 但不限於可用於治療呼吸道病毒感染的組合。

【0259】  $\beta_2$ 腎上腺素受體促效劑之其他實例係貝多拉君(bedoradrine)、維蘭特羅(vilanterol)、茛達特羅(indacaterol)、奧達特羅(olodaterol)、妥洛特羅(tulobuterol)、福莫特羅、阿貝特羅(abediterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、阿福特羅(arformoterol)、左旋沙丁胺醇(levabuterol)、非諾特羅(fenoterol)、及TD-5471。

#### 抗膽鹼劑

【0260】 針對肺支氣管收縮之治療或疾病預防，抗膽鹼劑具有潛在用途，因而可用作為與本文所提供之化合物組合的額外治療劑，以治療病毒性呼吸道感染。此等抗膽鹼劑包括但不限於蕈毒鹼受體（特別是M3亞型）之拮抗劑，其在人類中已顯示出控制COPD之膽鹼能張力(cholinergic tone)的治療功效(Witek, 1999)；1-{4-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-2-羰基}-吡咯啉-2-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺；3-[3-(2-二乙基胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮陽離子-雙環[3.2.1]辛烷（異丙托銨(Ipratropium)-N,N-二乙基甘胺酸酯）；1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯（索利那新(Solifenacin)）；2-羥基甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁酸1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯（瑞伐托酯(Revatropate)）；2-{1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-2,2-二苯基-乙醯胺（達非那新(Darifenacin)）；4-氮吡-1-基-2,2-二苯基-丁醯胺（甲碘布卓(Buzepide)）；7-[3-(2-二乙基胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-9-乙基-9-甲基-3-氧雜-9-氮陽離子-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷（氧托銨(Oxitropium)-N,N-二乙基甘胺酸酯）；7-[2-(2-二乙基胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮陽離子-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷（噻托銨(Tiotropium)-N,N-二乙基甘胺酸酯）；二甲基胺基

-乙酸2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯基酯（托特羅定(tolterodine)-N,N-二甲基甘胺酸酯）；3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啉鎊；1-[1-(3-氟-苄基)-哌啶-4-基]-4,4-雙-(4-氟-苯基)-咪唑啉-2-酮；1-環辛基-3-(3-甲氧基-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基)-1-苯基-丙-2-炔-1-醇；3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噁吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮陽離子-雙環[2.2.2]辛烷（阿地鎊(Aclidinium)-N,N-二乙基甘胺酸酯）；或(2-二乙胺基-乙醯氧基)-二-噁吩-2-基-乙酸1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基酯；瑞芬那新(revefenacin)、格隆溴鎊(glycopyrronium bromide)、蕪地溴鎊(umeclidinium bromide)、噁托溴鎊(tiotropium bromide)、阿地溴鎊(acclidinium bromide)、苯環喹溴鎊(bencycloquidium bromide)。

#### 稀痰劑

【0261】 本文所提供之化合物亦可與稀痰劑組合以治療感染及呼吸道感染症狀兩者。稀痰劑之非限制性實例係胺溴素(ambroxol)。同樣地，化合物可與祛痰劑組合以治療感染及呼吸道感染症狀兩者。祛痰劑之非限制性實例係瓜芬那辛(guaifenesin)。

【0262】 霧化型高張鹽水係用以改善肺病患者之小呼吸道之即時及長期清除(Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266)。因此，特別是當病毒感染併發細支氣管炎時，本文所提供之化合物亦可與霧化型高張鹽水組合。本文所提供之化合物與高張鹽水的組合亦可包含任何以上論述之額外劑。在一個實施例中，使用霧化之約3%高張鹽水。

#### 4. 用於治療黃病毒科病毒感染之組合療法

【0263】 本文所提供之化合物及組成物亦與其他活性治療劑組合使用。針對黃病毒科病毒感染之治療，較佳的是其他活性治療劑對於黃病毒科病毒感染具有活性。

【0264】 針對登革熱病毒感染之治療，其他活性治療劑之非限制性實例係宿主細胞因子調節劑，諸如GBV-006；芬維A胺(fenretinide) ABX-220、BRM-211； $\alpha$ -葡萄糖苷酶1抑制劑，諸如西戈斯韋(celgosivir)；血小板活化因子受體(PAFR)拮抗劑，諸如莫地帕泛(modipafant)；鈣黏素-5/因子Ia調節劑，諸如FX-06；NS4B抑制劑，諸如JNJ-8359；病毒RNA剪接調節劑，諸如ABX-202；NS5聚合酶抑制劑；NS3蛋白酶抑制劑；及TLR調節劑。

【0265】 在一些實施例中，其他活性治療劑可係用於治療或預防登革熱之疫苗，包括但不限於TetraVax-DV、Dengvaxia<sup>®</sup>、DPIV-001、TAK-003、減毒活登革熱疫苗、四價登革熱疫苗、四價DNA疫苗、rDEN2 $\Delta$ 30-7169；及DENV-1 PIV。

#### 5. 用於治療絲狀病毒科病毒感染之組合療法

【0266】 本文所提供之化合物亦與其他活性治療劑組合使用。針對絲狀病毒科病毒感染之治療，較佳的是其他活性治療劑對於絲狀病毒科病毒感染（特別是馬堡病毒、伊波拉病毒、及奎瓦病毒(Cueva virus)感染）具有活性。此等其他活性治療劑之非限制性實例係：利巴韋林、胺碘酮、決奈達隆、維拉帕米、伊波拉康復期血漿(ECP)、TKM-100201、BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-

(4-胺基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3,4-二醇)、TKM-伊波拉、T-705單磷酸鹽、T-705二磷酸鹽、T-705三磷酸鹽、FGI-106(1-N,7-N-雙[3-(二甲基胺基)丙基]-3,9-二甲基喹啉并[8,7-h]喹啉酮-1,7-二胺)、rNAPc2、OS-2966、布林西多福韋、瑞德西韋(remdesivir)；RNA聚合酶抑制劑，諸如加利地韋、法匹拉韋(亦稱為T-705或Avigan)、JK-05；宿主細胞因子調節劑，諸如GMV-006；鈣黏素-5/因子Ia調節劑，諸如FX-06；及用於治療伊波拉之抗體，諸如REGN-3470-3471-3479及ZMapp。

**【0267】** 對於伊波拉具有活性之其他非限制性活性治療劑包括 $\alpha$ -葡萄糖苷酶1抑制劑、組織蛋白酶B抑制劑、CD29拮抗劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、雌激素受體拮抗劑、因子VII拮抗劑HLA II類抗原調節劑、宿主細胞因子調節劑、干擾素 $\alpha$ 配體、中性 $\alpha$ 葡萄糖苷酶AB抑制劑、尼曼-匹克(niemann-Pick) C1蛋白抑制劑、核蛋白抑制劑、聚合酶輔因子VP35抑制劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、組織因子抑制劑、TLR-3促效劑、病毒套膜醣蛋白抑制劑、及伊波拉病毒進入抑制劑(NPC1抑制劑)。

**【0268】** 在一些實施例中，其他活性治療劑可係用於治療或預防伊波拉之疫苗，包括但不限於VRC-EBOADC076-00-VP、基於腺病毒之伊波拉疫苗、rVSV-EBOV、rVSVN4CT1-EBOVGP、MVA-BN Filo + Ad26-ZEBOV方案、INO-4212、VRC-EBODNA023-00-VP、VRC-EBOADC069-00-VP、GamEvac-combi疫苗、SRC VB載體、HPIV3/EboGP疫苗、MVA-EBOZ、伊波拉重組醣蛋白疫苗、基於Vaxart腺病毒載體5之伊波拉疫苗、FiloVax疫苗、GOVX-E301、及GOVX-E302。

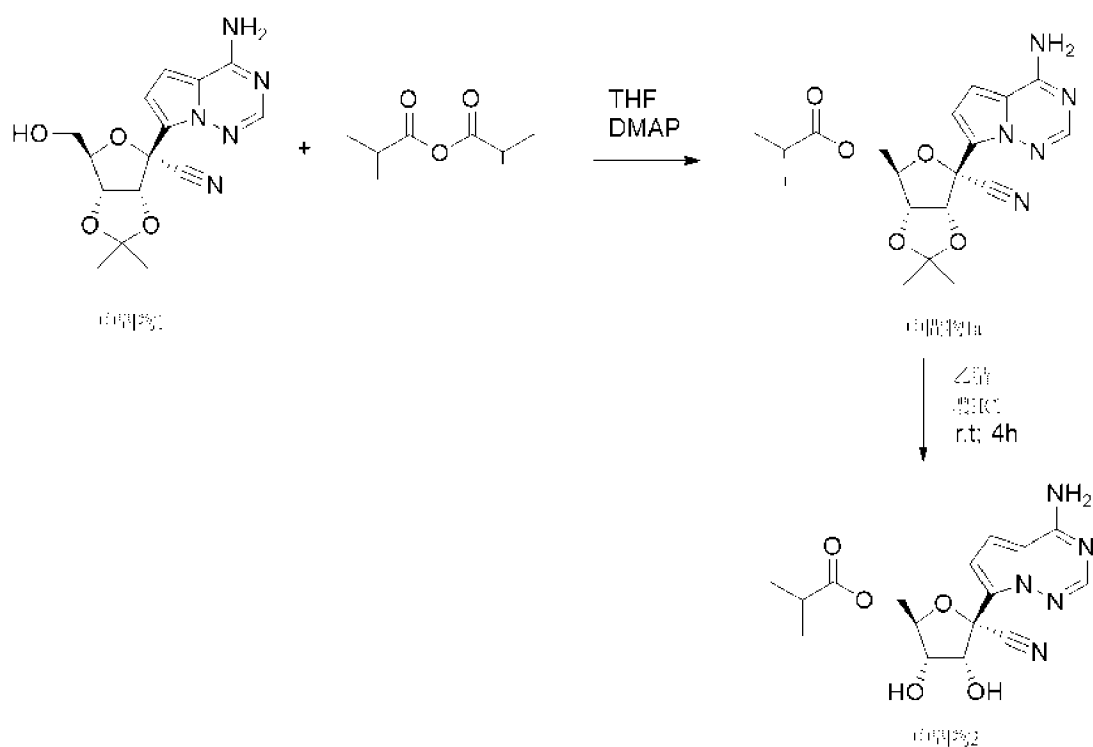
【0269】 本文所提供之化合物亦可與胺基磷酸酯N-咪啉基寡聚物 (phosphoramidate morpholino oligomer, PMO)組合使用，胺基磷酸酯N-咪啉基寡聚物係經設計以藉由與特定RNA序列形成鹼基對雙鏈體來干擾轉譯過程的合成反義寡核苷酸類似物。PMO之實例包括但不限於AVI-7287、AVI-7288、AVI-7537、AVI-7539、AVI-6002、及AVI-6003。

【0270】 本文所提供之化合物亦意欲與提供給絲狀病毒科病毒感染之患者的一般照護一起使用，包括腸胃外流體（包括右旋糖鹽水及林格氏乳酸鹽）及營養物、抗生素（包括甲硝唑及頭孢菌素抗生素，諸如頭孢曲松及頭孢呋辛）及/或抗真菌藥、退燒及止痛藥、止吐劑（諸如甲氧氯普胺）及/或止瀉劑、維生素及礦物質補充劑（包括維生素K及硫酸鋅）、消炎劑（諸如布洛芬）、止痛藥、及用於患者群體中之其他常見疾病的藥劑，諸如抗瘧疾劑（包括蒿甲醚及青蒿琥酯-苯芴醇組合療法）、抗傷寒（包括喹啉酮抗生素（諸如環丙沙星）劑、巨環內酯抗生素（諸如阿奇黴素）、頭孢菌素抗生素（諸如頭孢曲松）、或胺基青黴素（諸如安比西林）、或抗志賀桿菌劑。

【0271】 本發明將藉由具體實例之方式更詳細地描述。以下實例係出於說明性目的提供且不旨在意欲以任何方式限制本發明。所屬技術領域中具有通常知識者將容易地識別各種非關鍵參數，其可經改變或修改以產生實質上相同的結果。

## X. 實例

### 實例1：中間物2之合成

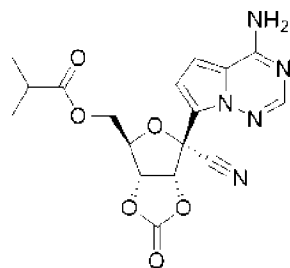


**【0272】** 向(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-6-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呋-4-甲腈（**中間物1**）(2000 mg, 6.0 mmol) (Siegel et. al. J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661)於四氫呋喃(THF)中之溶液中，添加N,N-二甲基胺基吡啶(DMAP) (0.03 eq)。向反應混合物中，緩慢添加異丁酸酐(1.1 eq)。在完成起始材料之後，將反應混合物濃縮並藉由快速層析法使用於DCM中之20%甲醇作為洗提液來純化，以給出((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呋-4-基)甲基異丁酸酯（**中間物1a**）。LCMS: MS m/z: 402.2 (M+1)。

**【0273】** 將濃HCl (5 eq, 1 mL)添加至**中間物1a** (1000 mg)於乙腈(10 mL)中之溶液中，接著將其在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示產物形成。在4小時之

後將反應停止。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸氫鹽淬滅。將有機層分離，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用30%甲醇DCM作為洗提液來純化。將所收集之流份濃縮，以給出**中間物2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.88 (s, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 4.50 – 4.27 (m, 4H), 4.16 (dd, J = 6.2, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.14 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H) ; LCMS: MS m/z: 362.1 (M+1)。

**實例2**：((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-6-氰基-2-側氧基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呋-4-基)甲基異丁酸酯（**化合物3**）

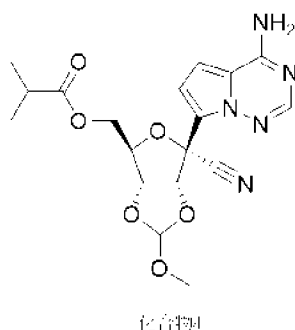


化合物3

**【0274】** 將碳酸二苯酯(1423 mg, 6.6 mmol)及三乙胺(560 mg, 5.5 mmol)添加至**中間物2** (2000 mg, 5.5 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中，接著將其在130°C加熱並攪拌2小時。LCMS顯示完全轉化為產物。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用碳酸氫鹽、水、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，濃縮，並藉由快速使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以提供**化合物3**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.98 (s, 2H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.49 (dd, J

= 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 12.2, 5.2 Hz, 1H), 2.44 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.00 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 6H) ; LCMS: MS m/z: 388.1 (M+1)。

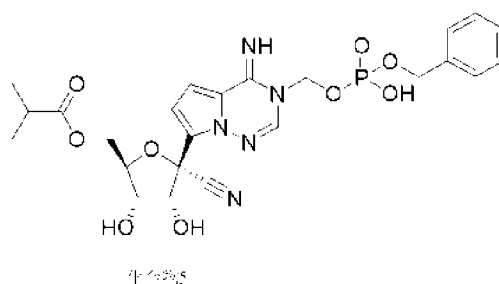
**實例3：** ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-6-氨基-2-甲氧基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呋-4-基)甲基異丁酸酯 (化合物4)



**【0275】** 向中間物2 (250 mg, 0.67 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中，添加原甲酸三甲酯(220 mg, 2.1 mmol)，接著添加對甲苯磺酸吡啶鎊(pyridinium p-toluenesulfonate) (174 mg, 0.7 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌18小時。改變起始材料之完成，將反應混合物用二氯甲烷(50 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液、水、鹽水洗滌，乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由削減層析法(slice chromatography)使用DCM/乙酸乙酯作為洗提液來純化，以提供化合物4。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.98 (s, 1H), 7.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 7.2, 6.2 Hz, 1H), 4.82 (td, J = 6.1, 4.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.9, 4.4 Hz, 1H),

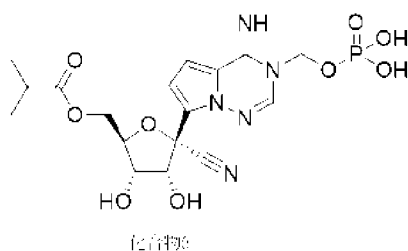
4.28 (dd,  $J = 11.9, 6.1$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H), 2.57 (p,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.16 (dd,  $J = 7.0, 1.0$  Hz, 6H) ; LCMS: MS  $m/z$ : 404.1

**實例4**：((2R,3S,4R,5R)-5-(3-(((苄氧基)(羥基)磷醯基)氧基)甲基)-4-亞胺基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-7-基)-5-羧基-3,4-二氫四氫呋喃-2-基)甲基異丁酸酯 (化合物5)



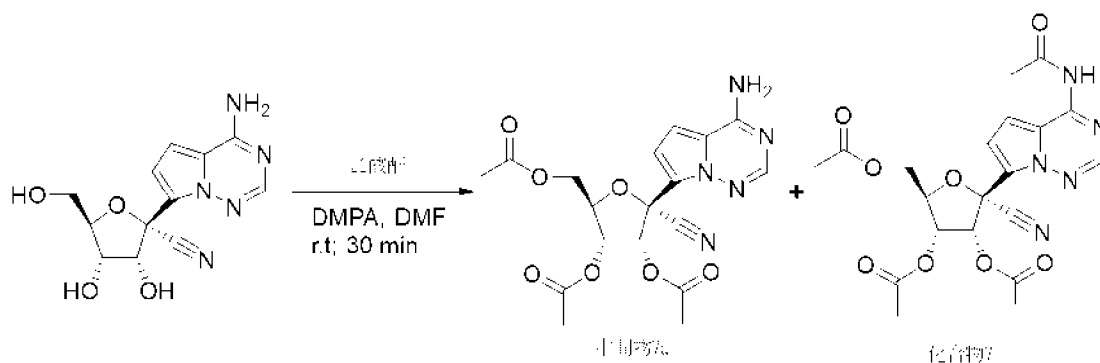
**【0276】** 將於丙酮(5 mL)中之二苄基氯甲基磷酸酯(1805 mg, 5.5 mmol)緩慢添加至中間物2 (1000 mg, 2.8 mmol)及碘化鈉(830 mg, 5.5 mmol)於丙酮(20 mL)中之溶液中，接著將其在室溫下攪拌48小時。在反應完成之後，蒸餾出溶劑，且將殘餘物裝填至快速管柱上並用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來洗提，以獲得化合物5。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 5H), 7.01 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 5.69 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 4.80 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.58 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 2H), 4.18 (dd,  $J = 13.0, 5.9$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 6.5, 4.8$  Hz, 1H), 2.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.06 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.02 ; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -74.94 ; LCMS: MS  $m/z$ : 562.2 (M+1)

實例5：((2R,3S,4R,5R)-5-氟基-3,4-二羥基-5-(4-亞胺基-3-((磷醯氧基)甲基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)四氫呋喃-2-基)甲基異丁酸酯（化合物6）



【0277】 向化合物5 (600 mg, 1.1 mmol)於乙醇中之溶液中，添加5%鈣碳(30 mg)。將所得混合物在氫氣球下攪拌48小時。將反應停止。將混合物過濾，用乙酸乙酯洗滌。將濾液濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC使用於乙腈中之0.1%三氟乙酸鹽(TFA)及於水中之0.1% TFA作為洗提液來純化，以獲得呈TFA鹽之化合物6。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.56 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 12.9, 5.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.06 (dd, J = 6.9, 0.8 Hz, 5H) ; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0.12 ; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74.47 ; LCMS: MS m/z: 472.1 (M+1)

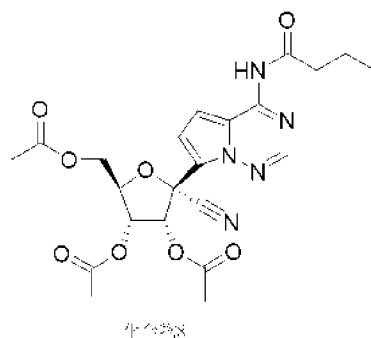
實例6：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-乙醯胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-5-(乙醯氧基甲基)-2-氟基四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯（化合物7）



【0278】 向(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-甲腈(100 mg, 3.4 mmol)及DMAP (419 mg, 3.4 mmol)於無水二甲基甲醯胺(DMF) (5 mL)中之懸浮液中，逐滴添加乙酸酐(2804 mg, 27 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。在完成起始材料之後，將反應混合物在高真空下濃縮以移除DMF。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中，用飽和NaHCO<sub>3</sub> (75 mL × 3)洗滌，乾燥，在真空中濃縮，並藉由快速層析法使用己烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以單離中間物7a及化合物7。

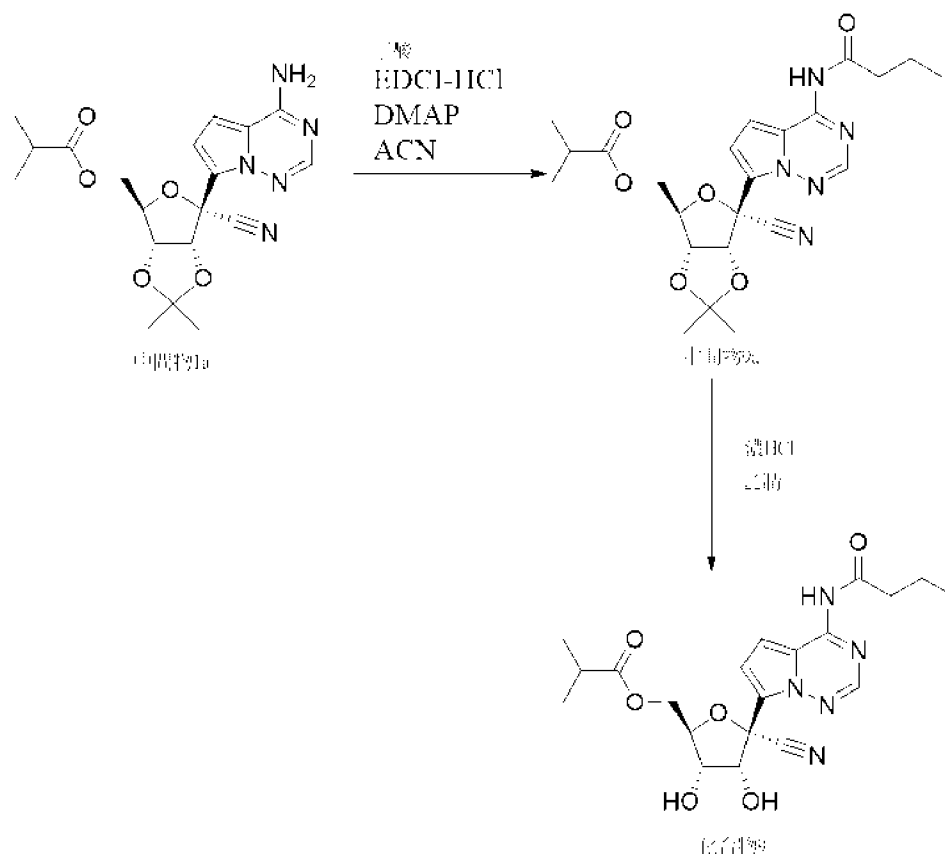
中間物7a：LCMS: MS m/z: 418.1 (M+1)。化合物7：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.53 – 5.46 (m, 1H), 4.66 (td, J = 4.7, 3.5 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)；LCMS: MS m/z: 460.1 (M+1)

實例7：(2R,3R,4R,5R)-5-(乙醯氧基甲基)-2-(4-丁醯胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-7-基)-2-氨基四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯 (化合物8)



**【0279】** 向中間物7a (600 mg, 1.4 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中，添加丁酸(253 mg, 2.9 mmol)。在室溫下向溶液中緩慢添加N,N'-二異丙基碳二亞胺(218 mg, 1.7 mmol)，接著添加DMAP (176 mg, 1.4 mmol)並攪拌18小時。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥，並濃縮。將所得殘餘物藉由快速層析法使用於DCM中之20%甲醇作為洗提液來純化，以獲得化合物8。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 5.9, 4.6 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 4.7, 3.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 12.4, 3.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.64 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ; LCMS: MS m/z: 488.1 (M+1)

**實例8：** ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-丁醯胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丁酸酯 (化合物9)

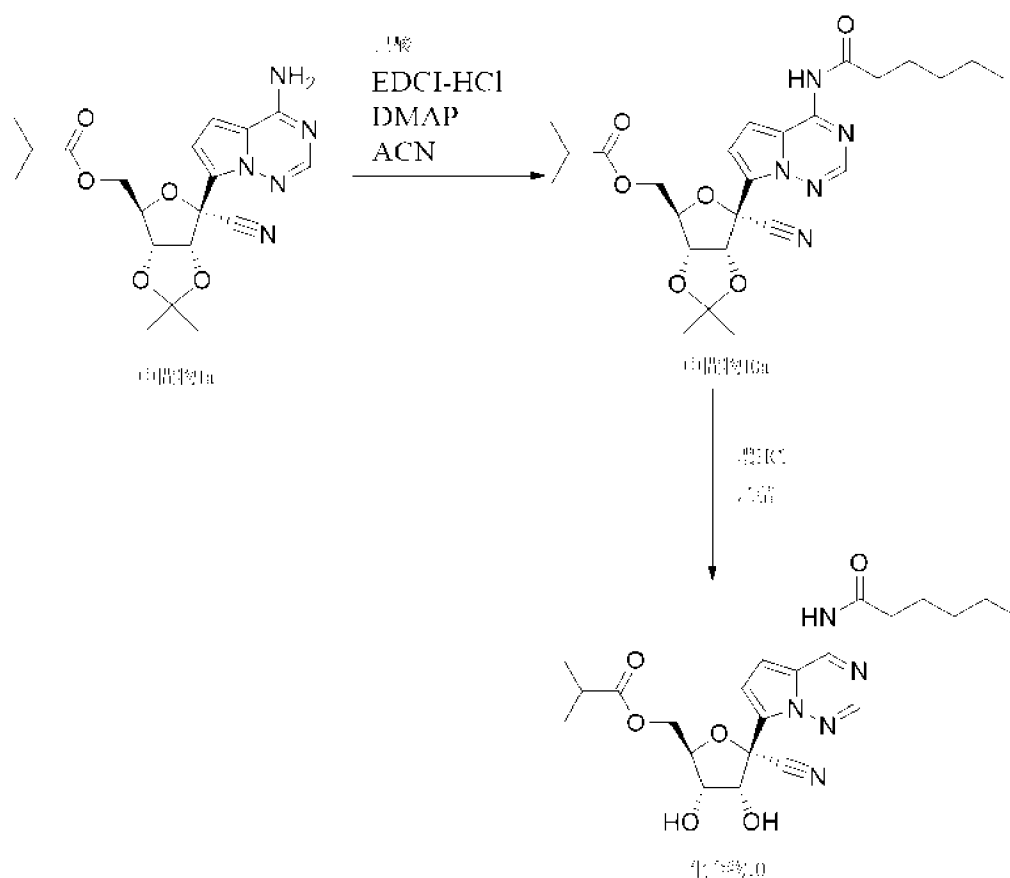


【0280】 在室溫下向**中間物1a** (1100 mg, 2.74 mmol)及丁酸(0.654 mL, 7.12 mmol)於乙腈(CAN) (10 mL)中之混合物中，添加DMAP (870 mg, 7.12 mmol)，接著添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDCI) (1370 mg, 7.12 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌15小時，用MeOH淬滅，在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析法（於己烷中之0至70% EtOAc）來純化，以提供**中間物9a**。LCMS: MS m/z: 472 (M+1)。

【0281】 在室溫下向**中間物9a** (1200 mg, 2.55 mmol)於ACN (15 mL)中之溶液中，添加濃HCl (12 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，並用飽和碳酸氫鈉(30 mL)中和。將所得混合物在室溫下攪拌5 min。將相分離，且將水層用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將合併之有機層在硫酸鈉下乾燥，在

真空中濃縮，並使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來快速層析法純化，以提供化合物9。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.89 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.65 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.05 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ; LCMS: MS m/z: 432 (M+1)

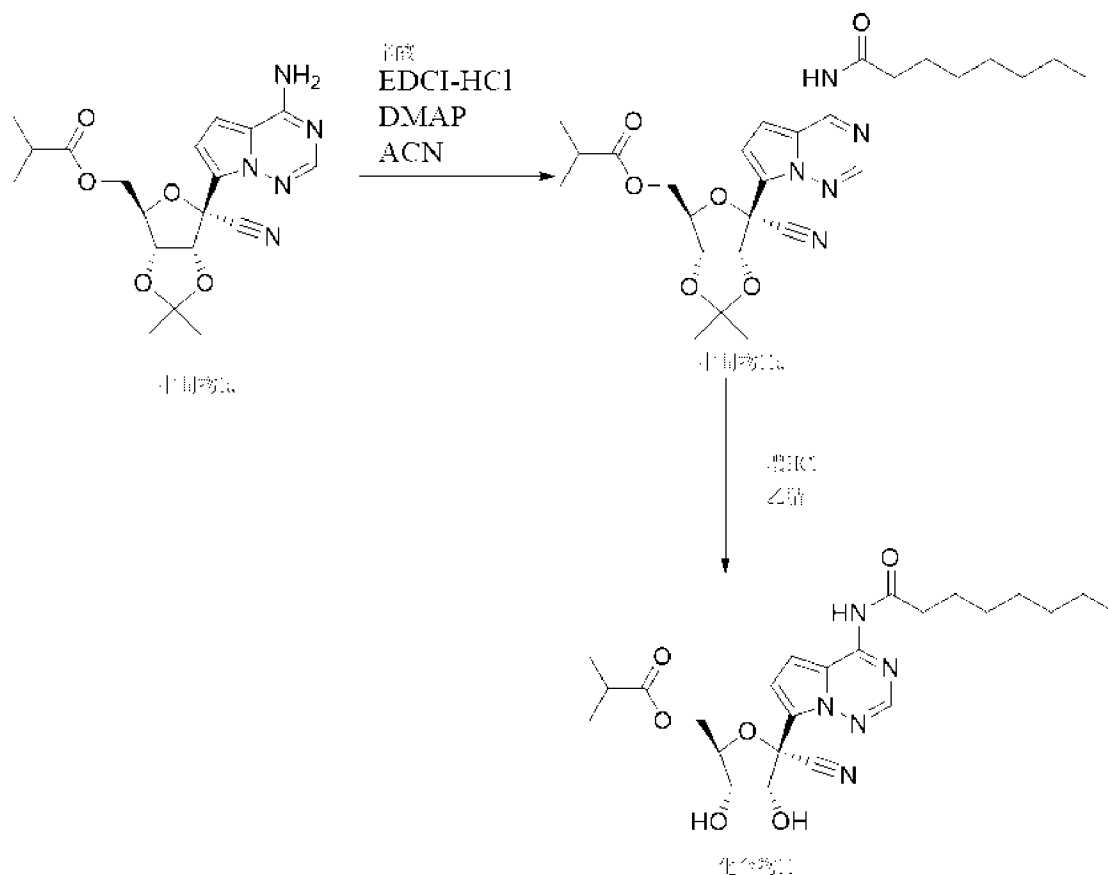
**實例9：** ((2R,3S,4R,5R)-5-氰基-5-(4-己醯胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-7-基)-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丁酸酯 (化合物10)



【0282】 在室溫下向中間物1a (150 mg, 0.374 mmol)及己酸(0.121 mL, 0.972 mmol)於ACN (2 mL)中之混合物中，添加DMAP (119 mg, 0.972 mmol)，並接著添加EDCI (186 mg, 0.972 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌15小時，用MeOH淬滅，在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析法（於DCM中之0至5% MeOH）來純化，以獲得中間物10a。LCMS: MS m/z: 500.2 (M+1)

【0283】 在室溫下向中間物10a (160 mg, 0.32 mmol)於ACN (2 mL)中之溶液中，添加濃HCl (0.16 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時，於水浴中用三乙醇胺(TEA) (0.4 mL)中和，並藉由HPLC（於水中之10%至100% ACN 15 min，接著100% ACN 3 min，總共運行20 min）來純化，以提供化合物10。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.89 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.51 (m, 1H), 1.62 (td, J = 12.2, 9.7, 5.1 Hz, 2H), 1.32 (h, J = 4.7, 3.9 Hz, 4H), 1.05 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 6H), 0.93 – 0.83 (m, 3H)；LCMS: MS m/z: 460.3 (M+1)

實例10：((2R,3S,4R,5R)-5-氨基-3,4-二氫-5-(4-辛醯胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-7-基)四氫呋喃-2-基)甲基異丁酸酯（化合物11）



【0284】 在室溫下向**中間物1a** (1100 mg, 2.74 mmol)及丁酸(0.654 mL, 7.12 mmol)於ACN (10 mL)中之混合物中，添加DMAP (870 mg, 7.12 mmol)，接著添加EDCI (1370 mg, 7.12 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌15小時，用MeOH淬滅，在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析法（於DCM中之0至5% MeOH）來純化，以提供**中間物11a**。LCMS: MS m/z: 528.2 (M+1)

【0285】 在室溫下向**中間物11a** (90 mg, 0.171 mmol)於ACN (1 mL)中之溶液中，添加濃HCl (0.10 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時，於水浴中用TEA (0.4 mL)中和，並藉由HPLC（於水中之10%至100% ACN 15 min，接著100% ACN 3 min，總共運行20 min）來純化，以提供**化合物11**。<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.89 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 2H), 4.23 (s, 0H), 3.96 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.51 (m, 1H), 1.62 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39 – 1.21 (m, 8H), 1.05 (dd, J = 7.0, 3.7 Hz, 6H), 0.92 – 0.78 (m, 3H) ; LCMS: MS m/z: 488.2 (M+1)

### 實例A：HEp-2 RSV-Luc5 384孔檢定

【0286】 HEp-2細胞系係購自ATCC (Manassas, VA, 目錄號CCL-23) 並維持於補充有10%胎牛血清(FBS) (Hyclone, Logan, UT, 目錄號SH30071-03) 及1X青黴素-鏈黴素-L-麩醯胺酸 (Corning, New York, NY, 目錄號30-009-CI) 之達爾伯克氏最低必需培養基(Dulbecco's Minimum Essential Medium, DMEM) (Corning, New York, NY, 目錄號15-018CM) 中。將細胞每週繼代2次以維持次長滿(sub-confluent)密度並在第5至20代時用於實驗。具有螢光素酶之呼吸道融合病毒重組體(RSV-Luc5) (> 1 x10<sup>7</sup> TCID<sub>50</sub>/ml)係購自Microbiologics (Saint Cloud, MN)。病毒複製係以下列方式在HEp-2細胞中判定。

【0287】 化合物係在384孔聚丙烯盤 (Greiner, Monroe, NC, 目錄號784201) 中於100% DMSO中製備，其中每盤有8種化合物，且以10個連續稀釋濃度(1:3)分組重複4次。將連續稀釋之化合物轉移至低死體積(low dead volume) Echo盤 (Labcyte, Sunnyvale, CA, 目錄號LP-0200) 中。

【0288】 將測試化合物以每孔200 nL點樣至384孔檢定盤 (Greiner, Monroe, NC, 目錄號781091)。採集HEp-2細胞並懸浮於DMEM (補充有10% FBS及1X青黴素-鏈黴素-L-麩醯胺酸) 中，並以30  $\mu$ L每孔4,000個細胞接種至

預點樣檢定盤。將RSV-Luc5病毒以每mL 200,000個感染單位(IU)稀釋於DMEM（補充有10% FBS及1X青黴素-鏈黴素-L-麩醯胺酸）中，且將每孔10  $\mu$ L添加至含有細胞及化合物之檢定盤中，MOI=0.5。將檢定盤在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培養3天。在培養結束時，製備One-Glo試劑（Promega, Madison, WI，目錄號E6120）。將檢定盤及One-Glo試劑平衡至室溫至少15分鐘。每孔添加40  $\mu$ L的One-Glo試劑，且將盤在室溫下培養15分鐘，之後在EnVision多模式盤讀取儀(Perkin Elmer, Waltham, MA)上讀取發光信號。將瑞德西韋用作陽性對照，且將DMSO用作陰性對照。將值標準化至陽性及陰性對照（分別為0%及100%複製），且使用Gilead劑量反應工具之非線性迴歸分析將數據擬合。接著各化合物之EC<sub>50</sub>值係判定為使病毒複製減少50%的濃度。

#### **實例B：A549-hACE2 SARS-CoV2-NLuc 384孔檢定**

**【0289】** 將A549-hACE2細胞系維持於補充有10%胎牛血清(FBS)（Hyclone, Logan, UT，目錄號SH30071-03）、1X青黴素-鏈黴素-L-麩醯胺酸（Corning, New York, NY，目錄號30-009-CI）、及10  $\mu$ g/mL殺稻瘟菌素(blasticidin)（Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA，目錄號A11139-03）之達爾伯克氏最低必需培養基(DMEM)（Corning, New York, NY，目錄號15-018CM）中。將細胞每週繼代2次以維持次長滿(sub-confluent)密度並在第5至20代時用於實驗。自德克薩斯大學醫學分部(University of Texas Medical Branch) (Galveston, TX)獲得具有NanoLuc之SARS冠狀病毒2型重組體(SARS-CoV2-NLuc)。病毒複製係以下列方式在A549-hACE2細胞中判定。

【0290】 化合物係在384孔聚丙烯盤（*Greiner, Monroe, NC*，目錄號784201）中於100% DMSO中製備，其中每盤有8種化合物，且以10個連續稀釋濃度(1:3)分組重複4次。將連續稀釋之化合物轉移至低死體積(low dead volume) Echo盤（*Labcyte, Sunnyvale, CA*，目錄號LP-0200）中。

【0291】 將測試化合物以每孔200 nL使用Echo聲學分配器(*Labcyte, Sunnyvale, CA*)點樣至384孔檢定盤（*Greiner, Monroe, NC*，目錄號781091）。採集A549-hACE2細胞並懸浮於DMEM（補充有2% FBS及1X青黴素-鏈黴素-L-麩醯胺酸）中，並以30  $\mu$ L每孔10,000個細胞接種至預點樣檢定盤。將SARS-CoV2-NLuc病毒以每mL 350,000個感染單位(IU)稀釋於DMEM（補充有2% FBS及1X青黴素-鏈黴素-L-麩醯胺酸）中，且將每孔10  $\mu$ L添加至含有細胞及化合物之檢定盤中，MOI為0.35。將檢定盤在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培養2天。在培養結束時，製備Nano-Glo試劑（*Promega, Madison, WI*，目錄號N1150）。將檢定盤及Nano-Gl試劑平衡至室溫至少15分鐘。每孔添加40  $\mu$ L的Nano-Glo試劑，且將盤在室溫下培養15分鐘，之後在EnVision多模式盤讀取儀(*Perkin Elmer, Waltham, MA*)上讀取發光信號。將瑞德西韋用作陽性對照，且將DMSO用作陰性對照。將值標準化至陽性及陰性對照（分別為0%及100%複製），且使用Gilead劑量反應工具之非線性迴歸分析將數據擬合。各化合物之EC<sub>50</sub>值係定義為使病毒複製減少50%的濃度。

### 實例C：NHBE RSV-Luc5 384孔檢定

【0292】 正常人類支氣管上皮(NHBE)細胞係購自Lonza (*Walkersville, MD*，目錄號CC2540) 並維持於BEGM支氣管上皮細胞生長培養基BulletKit (Lonza CC-3170)中。

【0293】 將細胞解凍，擴增，且在2代時用於實驗。具有螢光素酶之呼吸道融合病毒重組體(RSV-Luc5) (藉由TCID<sub>50</sub>判定為 $> 1 \times 10^7$ 個感染單位/ml (IU/ml)) 係購自Microbiologics (Saint Cloud, MN)。病毒複製係以下列方式在NHBE細胞中判定。

【0294】 化合物係在384孔聚丙烯盤 (*Greiner, Monroe, NC*，目錄號784201) 中於100% DMSO中製備，其中每盤有8種化合物，且以10個連續稀釋濃度(1:3)分組重複4次。將連續稀釋之化合物轉移至低死體積(low dead volume) Echo盤 (*Labcyte, Sunnyvale, CA*，目錄號LP-0200) 中。

【0295】 將測試化合物以每孔200 nL點樣至384孔檢定盤 (*Greiner, Monroe, NC*，目錄號781091)。採集NHBE細胞並懸浮於BEGM支氣管上皮細胞生長培養基BulletKit中，並以30  $\mu$ L的每孔5,000個細胞接種至預點樣檢定盤。將RSV-Luc5病毒以每mL 500,000個感染單位(IU)稀釋於BEGM支氣管上皮細胞生長培養基BulletKit中，且將每孔10  $\mu$ L添加至含有細胞及化合物之檢定盤中，MOI為1。將檢定盤在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培養3天。在培養結束時，製備One-Glo試劑 (*Promega, Madison, WI*，目錄號E6120)。將檢定盤及One-Glo試劑平衡至室溫至少15分鐘。每孔添加40  $\mu$ L的One-Glo試劑，且將盤在室溫下培養15分鐘，之後在EnVision多模式盤讀取儀(*Perkin Elmer, Waltham, MA*)上讀取發光信號。將瑞德西韋用作陽性對照，且將DMSO用作陰性對照。將值標準化至陽性

及陰性對照（分別為0%及100%複製），且使用Gilead劑量反應工具之非線性迴歸分析將數據擬合。各化合物之EC<sub>50</sub>值係定義為使病毒複製減少50%的濃度。

#### 實例D：CC<sub>50</sub> MT4

【0296】 化合物之細胞毒性係在未受感染之細胞中使用細胞活力試劑以與之前針對其他細胞類型所述類似的方式來判定(Cihlar et al., *Antimicrob Agents Chemother.*2008,52(2):655-65)。將HEp-2（1.5 × 10<sup>3</sup>個細胞/孔）及MT-4（2 × 10<sup>3</sup>個細胞/孔）細胞接種於384孔盤中並與含有範圍在15 nM至100,000 nM的3倍連續稀釋化合物之適當培養基一起培養。將細胞在37°C下培養4至5天。在培養後，使細胞平衡至25°C，且藉由添加Cell-Titer Glo活力試劑判定細胞活力。將混合物培養10 min，且使用Envision盤讀取儀定量發光信號。未經處理之細胞及以2 μM嘌呤黴素(Sigma, St. Louis, MO)處理之細胞分別作為100%及0%細胞活力對照。計算相對於0%及100%對照之各測試化合物濃度的細胞活力百分比，且CC<sub>50</sub>值係藉由非線性迴歸判定為降低細胞活力50%的化合物濃度。

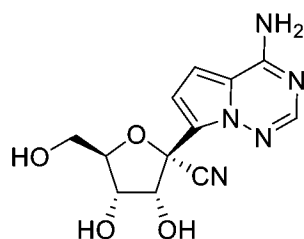
表D1：

化合物編號	RSV Hep2 EC <sub>50</sub> (nM)	RSV NHBE EC <sub>50</sub> (nM)	SARS-CoV2 EC <sub>50</sub> (nM)	MT4 CC <sub>50</sub> (μM)
3	330	512	1748	50000
4			>50000	>5000
5			>50000	>50000
6	719	3553	3646	50000
7		932	5538	
8		405	3136	
9	529		1951	>50000

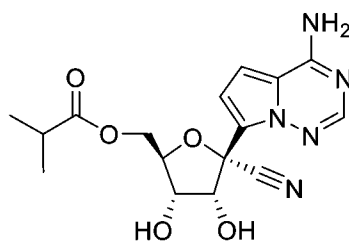
10			1217	>50000
11		188	935	42385

### 實例E：大鼠藥物動力學檢定

【0297】 將酯參考化合物、化合物3、及化合物6藉由胃管灌食口服給藥至雄性Sprague-Dawley大鼠（n=3/組）；酯參考化合物以6 mg/kg於2.5%二甲基亞砒；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2.5；化合物3以6.65 mg/kg於10%二甲基亞砒；40% Kolliphor HS-15；40% Labrasol及10%丙二醇中；且化合物6以8.1 mg/kg於2.5%二甲基亞砒；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2.8。將血液樣本收集至含有K<sub>2</sub>EDTA之預冷卻收集管中，且在給藥前至投予後24 h之一段時間內的10個時間點被處理成血漿。使血漿樣本用12.5倍體積的甲醇經受蛋白質沉澱，將其渦旋並離心。將上清液轉移並在氮氣下蒸發至乾，並用於水中之5%乙腈回溶。在Phenomenex Synergi Polar-RP管柱上實現分離，移動相A為於水中之10 mM甲酸銨（含0.1%甲酸），且移動相B為於乙腈中之0.1%甲酸，其中逐步線性梯度為5至95%移動相B。LC-MS/MS方法係用以測量血漿中之參考化合物A及酯參考化合物、化合物3、或化合物6之濃度。口服投予酯參考化合物、化合物3、或化合物6後的參考化合物A之數據係列於下表中。



## 參考化合物A



## 酯參考化合物

表E1：

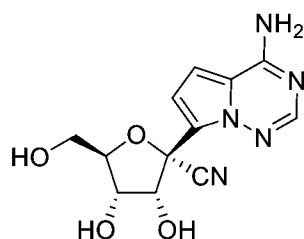
化合物	口服劑量 mg/kg	口服劑量 (mg-eq 參考化合物 A) /kg	參考化合物 A C <sub>max</sub> (nM)	參考化合物 A AUC <sub>inf.</sub> (nM.h)	參考化合物 A F% <sup>a</sup>
酯參考化合物	6	4.8	2100	7570	63.6
3	6.65	5	2280	10700	84.7
6	8.1	5	3080	6860	54.4

<sup>a</sup>基於參考化合物A mg-eq/kg劑量；使用來自1 mg/kg劑量的參考化合物A之IV數據

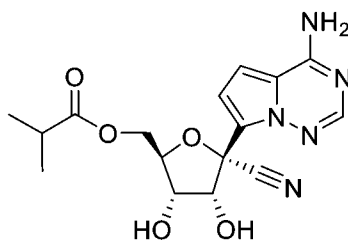
## 實例F：猴藥物動力學檢定

【0298】 將酯參考化合物、化合物3、及化合物6藉由胃管灌食口服給藥至雄性及雌性恆河猴（n=3/組）；酯參考化合物以12.4 mg/kg於2.5% DMSO；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2.2；化合物3以13.3 mg/kg於10%二甲基亞砷；40% Kolliphor HS-15；40% Labrasol及10%丙二醇中；且化合物6以9.3 mg/kg於2.5%二甲基亞砷；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水中，pH 2.3。將血液樣本收集至含有K<sub>2</sub>EDTA與敵敵畏(dichlorvos)（添加血液後之最終濃度為2 mM）之預冷卻收集管中，且在給

藥前至投予後24 h之一段時間內的10個時間點被處理成血漿。使血漿樣本用12.5倍體積的甲醇經受蛋白質沉澱，將其渦旋並離心。將上清液轉移並在氮氣下蒸發至乾，並用於水中之5%乙腈回溶。在Phenomenex Synergi Polar-RP管柱上實現分離，移動相A為於水中之10 mM甲酸銨（含0.1%甲酸），且移動相B為於乙腈中之0.1%甲酸，其中逐步線性梯度為5至95%移動相B。LC-MS/MS方法係用以測量血漿中之**參考化合物A**及**酯參考化合物**、**化合物3**、或**化合物6**之濃度。口服投予**酯參考化合物**、**化合物3**、或**化合物6**後的**參考化合物A**之數據係列於下表中。



參考化合物A



酯參考化合物

表F1：

化合物	口服劑量 mg/kg	口服劑量 (mg-eq 參考化合物 A) /kg	參考化合物 A C <sub>max</sub> (nM)	參考化合物 A AUC <sub>inf.</sub> (nM.h)	參考化合物 A F% <sup>a</sup>
酯參考 化合物	12.4	10	4100	11300	18.9

3	13.3	10	1760	9550	15.9
6	9.3	5.75	2540	9390	27.2

<sup>a</sup>基於參考化合物A mg-cq/kg劑量；使用來自研究中1 mg/kg劑量的參考化合物A之IV數據

### 實例G：GI S9穩定性

**【0299】** 將測試化合物或陽性對照受質(GS-7340)之二重複等分試樣添加至用100 mM磷酸鹽緩衝鹽水(pH 7.4)稀釋之S9儲備液中，以獲得1.0 mg/mL之蛋白質濃度。S9代謝反應係藉由向S9反應混合物中添加受質直到2  $\mu$ M之最終濃度來起始。在0、10、20、30、60、及120 min時，將反應混合物之25  $\mu$ L等分試樣轉移至含有225  $\mu$ l的IS/Q溶液之盤中。在淬滅之後，將盤以3000  $\times$  g離心30分鐘，且將各上清液之150  $\mu$ L等分試樣用150  $\mu$ L水稀釋。將經稀釋上清液之等分試樣(10  $\mu$ L)在Thermo Q-Exactive質譜儀上如下所述分析。

### 實例H：血漿穩定性

**【0300】** 將血漿之二重複等分試樣溫熱至37°C，且代謝反應係藉由添加測試化合物（6  $\mu$ L的0.1 mM DMSO儲備液）或血漿穩定標準品(GS-7340)來起始，以獲得2  $\mu$ M之最終受質濃度。在0.05、0.5、1、2、3、及4 hr時，將反應混合物之25  $\mu$ L等分試樣轉移至含有225  $\mu$ l的IS/Q淬滅溶液之盤中。在淬滅之後，將盤以3000  $\times$  g離心30分鐘，且將150  $\mu$ L上清液用150  $\mu$ L水稀釋。將經稀釋上清液之等分試樣(10  $\mu$ L)在Thermo Q-Exactive質譜儀上如下所述分析。

### 實例I：CES1/2穩定性

**【0301】** 將測試化合物或陽性對照受質（針對CES1酶為奧司他韋，或針對CES2為普魯卡因(procaine)）與個別Supersome製劑（最終CES濃度為1.5 mg/ml）在37°C下在0.1 M磷酸鉀緩衝劑(pH 7.4)中一起培養。將受質添加至2  $\mu$ M之最終濃度以起始反應。最終培養體積係250  $\mu$ L。在培養0、10、30、60、及120 min之後移除等分試樣。將反應藉由添加IS/Q停止。在蛋白質沉澱及離心後，在LC-MS分析前將150  $\mu$ L的上清液用等體積的水稀釋。針對普魯卡因，將150  $\mu$ L的上清液乾燥並用250  $\mu$ L水回溶。所有樣本皆藉由LC-MS分析，且將PAR值係用於定量。

#### 實例J：肝S9穩定性

**【0302】** 將測試化合物或陽性對照受質(GS-7340)之二重複等分試樣添加至用100 mM磷酸鉀緩衝劑(pH 7.4)稀釋之S9儲備液中，以獲得2.4 mg/mL之蛋白質濃度。S9代謝反應係藉由向S9反應混合物中添加受質直到2  $\mu$ M之最終濃度來起始。在2、12、25、45、65、及90 min時，將反應混合物之25  $\mu$ L等分試樣轉移至含有225  $\mu$ l的IS/Q溶液之盤中。在淬滅之後，將盤以3000  $\times$  g離心30分鐘，且將各上清液之150  $\mu$ L等分試樣用150  $\mu$ L水稀釋。將經稀釋上清液之等分試樣(10  $\mu$ L)在Thermo Q-Exactive質譜儀上如下所述分析。

#### 實例K：用於S9及血漿穩定性之液相層析/質譜法

**【0303】** 測試化合物及對照之定量係藉由分析物/內部標準品峰面積比 (peak area ratio, PAR)值執行，PAR值係在與具有Leap Technologies HTC PAL自動取樣器之Dionex UltiMate 3000 HPLC耦合之Thermo Q-Exactive質譜儀上測

量。所使用之管柱係Thermo Hypersil GOLD (1.9  $\mu\text{m}$ 粒徑, 2.1  $\times$  50 mm)。移動相A係由於水中之0.1% (v/v)甲酸所組成。移動相B係由於乙腈中之0.1% (v/v)甲酸所組成。分析物之洗提係藉由在含有0.1% (v/v)甲酸之乙腈於水中之一系列線性梯度來達成。質譜儀係每週校準一次, 且使用5 ppm之質量公差。

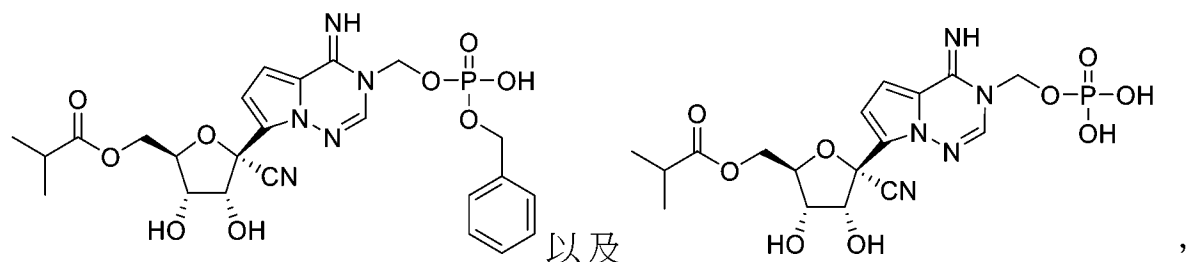
**【0304】** 所有參考文獻(包括出版物、專利、及專利文件)皆以引用方式併入本文中, 如同以引用方式個別併入。本揭露提供對各種實施例及技術的參考。然而, 應理解的是, 在保持在本揭露之精神及範疇內的同時, 可進行許多變化及修改。本說明書係在理解其被視為所請標的之示例下做出的, 且不意欲將隨附申請專利範圍限制於所說明之具體實施例。

#### **【符號說明】**

無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係選自以下：



或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】一種醫藥組成物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項3】如請求項2之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於皮下、肌內、靜脈內、口服、或吸入投予。

【請求項4】如請求項2之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於口服投予。

【請求項5】一種如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項2至4中任一項之醫藥組成物之用途，其係用於製備用於治療或預防有需要之人類之病毒感染之醫藥品。

【請求項6】如請求項5之用途，其中該醫藥品係用於口服、肌內、靜脈內、皮下、或吸入投予。

【請求項7】如請求項5之用途，其中該醫藥品係用於併用或進一步包含至少一種額外治療劑或疾病預防劑。

【請求項8】如請求項7之用途，其中該額外治療劑或疾病預防劑係莫納皮拉韋(molnupiravir)、奧司他韋(oseltamivir)、奈瑪特韋(nirmatrelvir)、或利托那韋(ritonavir)。

【請求項9】如請求項5之用途，其中該病毒感染係冠狀病毒感染。

【請求項10】如請求項5之用途，其中該病毒感染係人畜共通冠狀病毒感染。

【請求項11】如請求項5之用途，其中該病毒感染係選自由下列所組成之群組：229E病毒感染、NL63病毒感染、OC43病毒感染、及HKU1病毒感染。

【請求項12】如請求項5之用途，其中該病毒感染係SARS-CoV-2感染(COVID-19)。

【請求項13】如請求項5之用途，其中該病毒感染係SARS-CoV病毒感染。

【請求項14】如請求項5之用途，其中該病毒感染係MERS-CoV病毒感染。

【請求項15】如請求項5之用途，其中該病毒感染係肺病毒科(pneumoviridae)病毒感染。

【請求項16】如請求項15之用途，其中該肺病毒科病毒感染係呼吸道融合病毒感染。

【請求項17】如請求項15之用途，其中該肺病毒科病毒感染係人類間質肺炎病毒感染。

【請求項18】如請求項5之用途，其中該病毒感染係小核糖核酸病毒科病毒感染。

【請求項19】如請求項5之用途，其中該病毒感染係腸病毒感染。

【請求項20】如請求項5之用途，其中該病毒感染係選自由下列所組成之群組：克沙奇A病毒感染、克沙奇A病毒感染、腸病毒D68感染、腸病毒B69感染、腸病毒D70感染、腸病毒A71感染、及小兒麻痺病毒感染。

【請求項21】如請求項18之用途，其中該小核糖核酸病毒科病毒感染係人類鼻病毒感染(HRV)。

【請求項22】如請求項18之用途，其中該小核糖核酸病毒科病毒感染係HRV-A、HRV-B、或HRV-C感染。

【請求項23】如請求項5之用途，其中該病毒感染係黃病毒科病毒感染。

【請求項24】如請求項23之用途，其中該黃病毒科病毒感染係登革熱病毒感染、黃熱病病毒感染、西尼羅病毒感染、蜱媒腦炎、昆津(Kunjin)日本腦炎、聖路易(St. Louis)腦炎、墨累谷(Murray valley)腦炎、鄂木斯克出血熱(Omsk hemorrhagic fever)、牛病毒性下痢、茲卡病毒感染、或HCV感染。

【請求項25】如請求項5之用途，其中該病毒感染係絲狀病毒科病毒感染。

【請求項26】如請求項25之用途，其中該絲狀病毒科病毒感染係伊波拉病毒感染或馬堡病毒感染。

【請求項27】如請求項5之用途，其中該病毒感染係正黏液病毒感染。

【請求項28】如請求項5之用途，其中該病毒感染係流行性感冒病毒感染。

【請求項29】如請求項5之用途，其中該病毒感染係A型流行性感冒病毒感染或B型流行性感冒病毒感染。

【請求項30】如請求項5之用途，其中該病毒感染係副黏液病毒科病毒感染。

【請求項31】如請求項5之用途，其中該病毒感染係人類副流行性感冒病毒、立百病毒、亨德拉病毒、麻疹、或腮腺炎感染。