I867455

(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 I867455 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：112107383 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/706 (2006.01)* *C07H19/23 (2006.01)*

A61K31/14 (2006.01)

(30)優先權：2022/03/02 美國 63/315,769

2022/07/19 美國 63/390,421

2022/11/09 美國 63/424,083

2022/12/23 美國 63/434,993

(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：巴雷特 馬克 J BARTLETT, MARK J. (NZ)；卞 丹尼爾 H BYUN, DANIEL H. (US)；鄧亦范 DENG, YIFAN (CN)；科斯曼 艾利斯 珍妮佛 L COSMAN ELLIS, JENNIFER L. (CA)；卡拉 羅歐 V KALLA, RAO V. (US)；麥克曼 李查德 MACKMAN, RICHARD L. (GB)；賽吉兒 達斯汀 S SIEGEL, DUSTIN S. (US)；曾 顯煌 ZENG, XIANHUANG (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

(56)參考文獻：

CN 113735862A

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：2 共 385 頁

(54)名稱

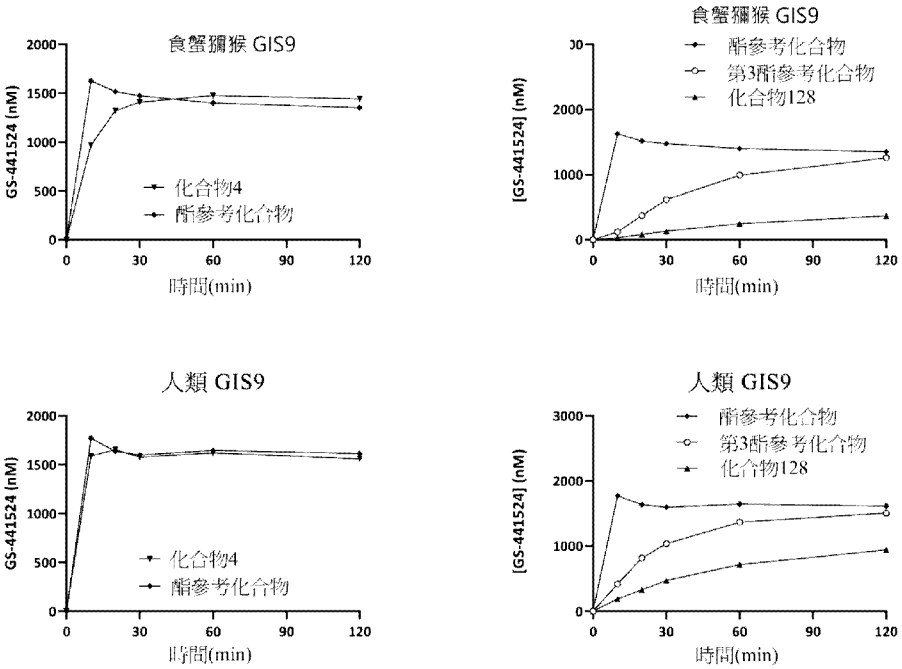
用於治療病毒感染的化合物及方法

(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。

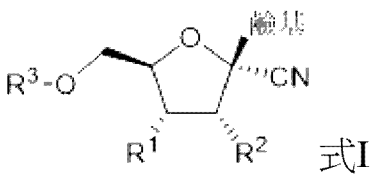
Compounds and methods of using said compounds, singly or in combination with additional agents, and salts or pharmaceutical compositions of said compounds for the treatment of viral infections are disclosed.

指定代表圖：


食蟹獼猴 GIS9
GS-441524 (nM)
2000
1500
1000
500
0
0
30
60
90
120
時間(min)
化合物4
酯參考化合物
食蟹獼猴 GIS9
[GS-441524] (nM)
2000
1000
0
時間(min)
酯參考化合物
第3酯參考化合物
化合物128
人類 GIS9
GS-441524 (nM)
2000
1500
1000
500
0
時間(min)
化合物4
酯參考化合物
人類 GIS9
[GS-441524] (nM)
3000
2000
1000
0
時間(min)
酯參考化合物
第3酯參考化合物
化合物128

【圖1】

特徵化學式：


鹼基
O
R3-O
CN
R1
R2

式I

公告本

I867455

【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。

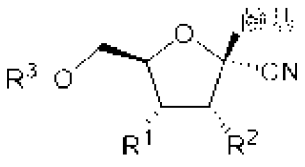
【英文】

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】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】　用於治療病毒感染的化合物及方法

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

【技術領域】

【先前技術】

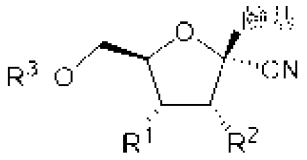
【0001】　需要用於治療病毒感染的化合物及方法，例如副黏液病毒科(paramyxoviridae)、肺病毒科(pneumoviridae)、小核糖核酸病毒科(picornaviridae)、黃病毒科(flaviviridae)、絲狀病毒科(filoviridae)、沙狀病毒科(arenaviridae)、正黏液病毒(orthomyxovirus)、及冠狀病毒科(coronaviridae)感染。本揭露解決此等及其他需求。

【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，所有該些可能導致口服生體可用率低及不規則。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全身性循環之分率。在靜脈內投予之後，藥物可直接在血流中充分使用，且可經由全身性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)細胞層且接著肝臟等進一步的屏障，以便到達全身性循環，其可顯著降低到達血流之投藥量。因此，口服生體可用率係藥物設計及發展中之重要性質。高口服生體可用率降低了達成所欲藥

理學效應所需之投藥量，且因此可降低在吸收過程期間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，從而改良了口服生體可用率。

【發明內容】

【0003】　本揭露提供一種式I之化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1、R^2、R^3、及鹼基係定義於本文中。

【0004】　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I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。

【0005】　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I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。

【0006】　本文亦提供一種本文所揭示之化合物（例如式I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。

【0007】　本文亦提供一種組成物，其包含本文所述之化合物（例如式I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】

【0008】

〔**圖 1**〕顯示化合物 4、化合物 128、酯參考化合物、及第 3 酯參考化合物之 GI 穩定性。

〔**圖 2**〕顯示化合物 128、化合物 129、酯參考化合物、第 2 酯參考化合物、及第 3 酯參考化合物之穩定性。

【實施方式】

【0009】　**相關申請案之交互參照**

【0010】　本申請案主張於2022年3月2日提出申請之美國臨時專利申請案第63/315,769號、於2022年7月19日提出申請之美國臨時專利申請案第63/390,421號、於2022年11月9日提出申請之美國臨時專利申請案第63/424,083號、及於2022年12月23日提出申請之美國臨時專利申請案第63/434,993號之優先權。此申請案之全部內容係以引用方式全文併入本文中。

I.　概述

【0011】 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

【0012】 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：

「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_1-C_{20}烷基）、1至8個碳原子（亦即C_1-C_8烷基）、1至6個碳原子（亦即C_1-C_6烷基）、或1至3個碳原子（亦即C_1-C_3烷基）。合適烷基之實例包括但不限於甲基（Me、-CH_3）、乙基（Et、-CH_2CH_3）、1-丙基（*n*-Pr、正丙基、-$CH_2CH_2CH_3$）、2-丙基（*i*-Pr、異丙基、-$CH(CH_3)_2$）、1-丁基（*n*-Bu、正丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$）、2-甲基-1-丙基（*i*-Bu、異丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$）、2-丁基（*s*-Bu、二級丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、2-甲基-2-丙基（*t*-Bu、三級丁基、-$C(CH_3)_3$）、1-戊基（正戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲

基-3-戊基(-C(CH_3)(CH_2CH_3)$_2$)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)$_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH_3)$_2$CH(CH_3)$_2$)、及3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH_3)C(CH_3)$_3$)。

【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_{2-20}烯基）、2至8個碳原子（亦即C_{2-8}烯基）、2至6個碳原子（亦即C_{2-6}烯基）、或2至4個碳原子（亦即C_{2-4}烯基）之脂族基團。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_{2-20}炔基）、2至8個碳原子（亦即C_{2-8}炔基）、2至6個碳原子（亦即C_{2-6}炔基）、或2至4個碳原子（亦即C_{2-4}炔基）之脂族基團。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_1-C_{20}鹵烷基）、1至12個碳原子（亦即C_1-C_{12}鹵烷基）、1至8個碳原子（亦即C_1-C_8鹵烷基）、1至6個碳原子（亦即C_1-C_6烷基）、或1至3個碳原子（亦即C_1-C_3烷基）。合適鹵烷基之實例包括但不限於-CF_3、-CHF_2、-CFH_2、-CH_2CF_3、及類似者。

【0016】 「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。

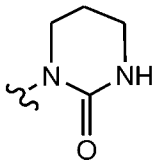
【0017】 「雜芳基(heteroaryl)」係指具有單個環、多個環、或多個稠環之芳族基團，其具有一或多個獨立地選自氮、氧、及硫之環雜原子。如本文中所使用，雜芳基包括1至20個環原子（亦即1至20員雜芳基）、3至12個環原子（亦即3至12員雜芳基）、或3至8個碳環原子（3至8員雜芳基）、或5至6個環原子（5至6員雜芳基）。雜芳基之實例包括嘧啶基、噁唑基、吡啶基、嗒吩基、苯并噻唑基、及吡唑基。雜芳基並未涵蓋如上所定義之芳基或與其重疊。

【0018】 「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。

【0019】 「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_{3-20}環烷基）、3至12個環碳原子（亦即C_{3-12}環烷基）、3至10個環碳原子（亦即C_{3-10}環烷基）、3至8個環碳原子（亦即C_{3-8}環烷基）、或3至6個環碳原子（亦即C_{3-6}環烷基）。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。

【0020】 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 to present)，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。雜環基團之成環碳原子及雜原子可選地經氧化以形成側氧基或硫離子基或其他氧化鍵（例如，C(O)、S(O)、C(S)、或$S(O)_2$、*N*-氧化物等）或氮原子可經季銨化。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：



。

【0021】 實例雜環包括但不限於四氫呋喃基吖啶基及2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基。

【0022】 用語「可選地經取代(optionally substituted)」在指稱本文所述之化合物（諸如式I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。

【0023】 除非另有指明，否則式I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。

【0024】 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。

【0025】 「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。

【0026】 如本文中所使用，用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係本文所述之化合物（例如式I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，例如具體的本文所述之化合物（例如式I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

【0027】 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Na^+、Li^+、K^+、Ca^{+2}、及Mg^{+2}）、銨、及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Na^+及NR_4^+）之組合。

【0028】 在一些實施例中，R係H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、C_6-C_{20}芳基、或C_2-C_{20}雜環基。

【0029】 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。

【0030】 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。

【0031】 值得注意的是，本發明含括本文所述之化合物（例如，式I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、假同質多形體、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。

【0032】 本發明之化合物（以式I作為示例）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。

【0033】 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。

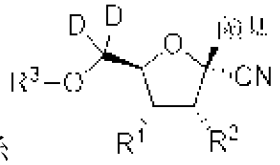
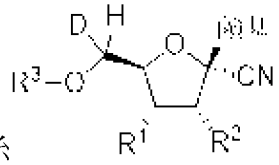
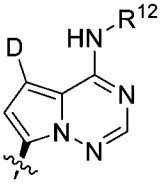
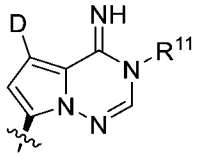
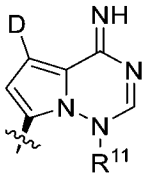
【0034】 本發明之化合物在某些情況下亦可以互變異構物存在。雖然僅可描繪一種離域共振結構，但設想所有此類形式皆在本發明之範疇內。例如，烯-胺互變異構物可針對嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒、及四唑系統而存在，且所有其等可能之互變異構形式皆在本發明之範疇內。

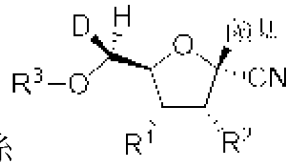
【0035】 本文中給出之任何式或結構（包括式I化合物）亦意欲代表化合物之未標示形式以及經同位素標示形式。經同位素標示之化合物具有由本文中給出之式繪示的結構，除了一或多個原子係由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本揭露之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、及氯之同位素，諸如但不限於^{2}H（氘，D）、^{3}H（氚）、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、及^{125}I。本揭露之各種經同位素標示之化合物，例如其中併入放射性同位素（諸如^{3}H、^{13}C、及^{14}C）者。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。

【0036】 本揭露亦包括1至x個附接至碳原子之氫係由氘置換之化合物（例如式I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I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。

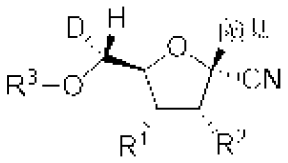
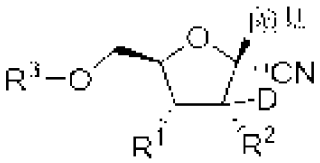
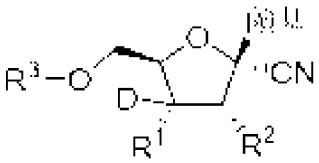
【0037】 本揭露之經氘標示或取代之治療性化合物可具有改善之DMPK（藥物代謝及藥物動力學）性質，其關於分布、代謝、及排泄(ADME)。用較重同位素（諸如氘）進行之取代可提供某些由較高代謝穩定性所致之治療性優點，例如體內半衰期增加、劑量需求減少、及/或治療指數改善。經^{18}F標示之

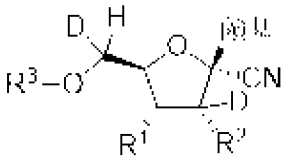
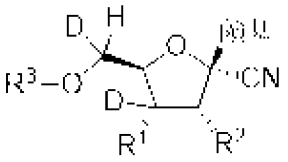
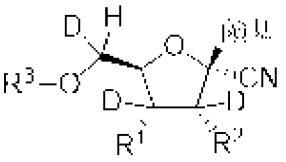
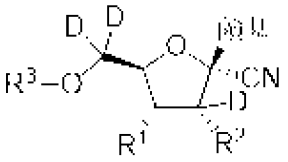
化合物可用於PET或SPECT研究。本揭露之經同位素標示之化合物及其前藥通常可藉由進行下述方案或實例及製備中所揭示之程序，並藉由用可輕易取得的經同位素標示之試劑取代未經同位素標示之試劑來製備。應理解的是，在此上下文中，將氘視為式I之化合物中之取代基。

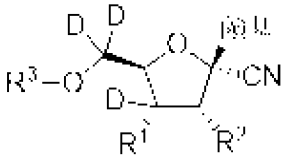
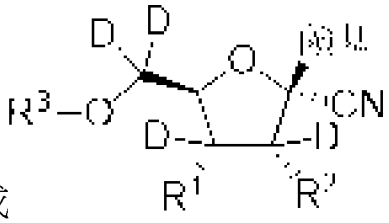
【0038】 在一些實施例中，鍵結至式I之四氫呋喃基環上之5位置的碳經一或兩個氘原子取代。在一些實施例中，式I之化合物係  。在一些實施例中，式I之化合物係  。在一些實施例中，式I之鹼基之碳經一或多個氘原子取代。在一些實施例中，鹼基係  、 、 或 。在一些實施例中，式I之鹼基之R^{12}上的碳經一或多個氘原子取代。在一些實施例中，式I之鹼基之R^{11}上的碳經一或多個氘原子取代。在一些實施例中，式I之R^1上的碳經一或多個氘原子取代。在一些實施例中，式I之R^2上的碳經一或多個氘原子取代。在一些實施例中，式I之R^3上的碳經一或多個氘原子取代。

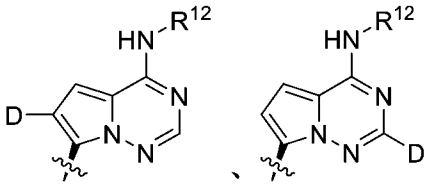


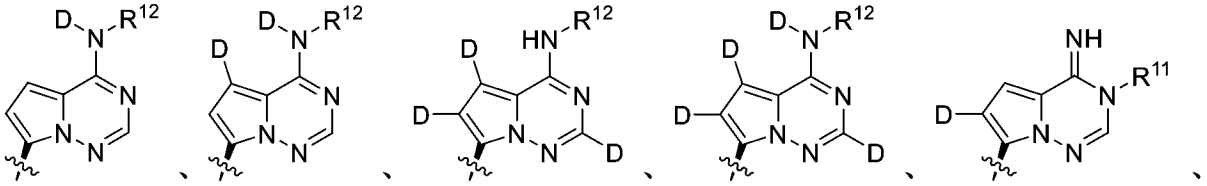
【0039】 在一些實施例中，式I之化合物係 、

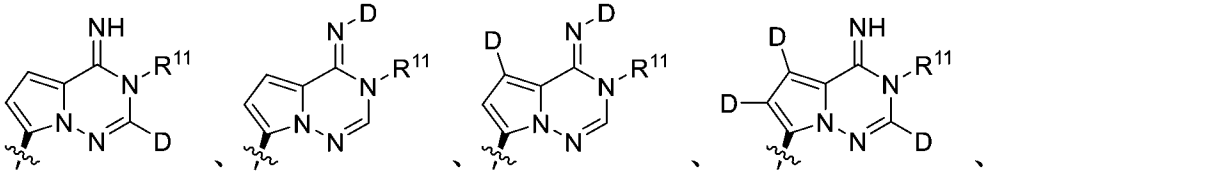

、

、

、

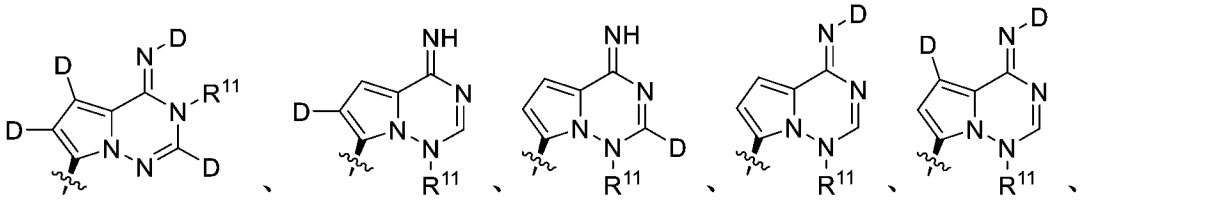
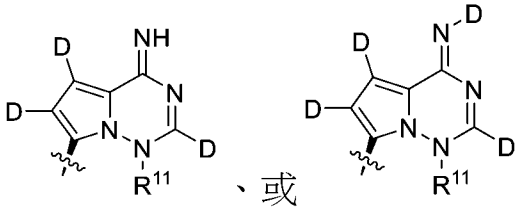

、

、

、

、


、或

。

【0040】 在一些實施例中，鹼基係

、


、


、


、或

。

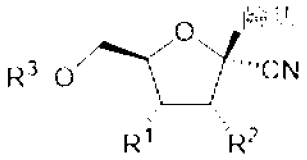
【0041】 此較重同位素（具體而言為氘）之濃度可藉由同位素富集因子定義。在本揭露之化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲代表該原子之任何穩定同位素。除非另有陳述，否則當將一個位置具體指定為「H」或「氫」時，該位置係理解為以氫之天然豐度同位素組成具有氫。因此，在本揭露之化合物中，具體指定為氘(D)之任何原子意欲代表氘。

【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 〰 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I之化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係-OH、-OC(=O)R^4、-OC(=O)OR^4、或-OP(=O)(OH)(OR^4)；

R^2係-OH、-OC(=O)R^5、-OC(=O)OR^5、或-OP(=O)(OH)(OR^5)；或

R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-、-OP(=O)(OH)O-、或-OCHR^6O-；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4、R^5、及R^7各獨立地係C_1-C_{20}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至8員雜環基、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^4、R^5、及R^7之C_1-C_{20}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至8員雜環基、或5至6員雜芳基各獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、羰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-OP(=O)$(OH)_2$、-OP(=O)$(OR^8)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；

其中R^4、R^5、及R^7之取代基C_3-C_8碳環基可選地經一、二、或三個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、-CF_3、氰基、-CH_2CN、及苯基的取代基取代，

其中R^4、R^5、及R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且

其中R^4、R^5、及R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷基，及-OR^8的取代基取代；

R^6係H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、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、或C_6-C_{10}芳基；

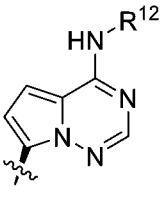
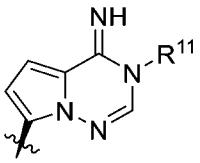
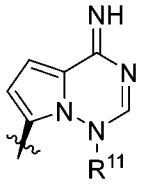
其中R^6之5至6員雜芳基及C_6-C_{10}芳基各獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6烷基的取代基取代；

各R^8獨立地係H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、及4至6員雜環基；

其中R^8之C_1-C_6烷基可選地經C_3-C_6環烷基或4至6員雜環基取代；

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；

鹼基係、、或；

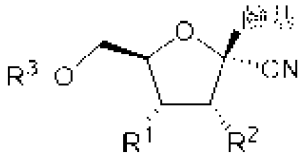
R^{11}係可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_6烷基；

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、- OP(=O)(OH)(OR^{14})、及苯基的取代基取代，其中R^{13}之取代基苯基可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代；及

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】 在某些實施例中，本文提供一種式I之化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係-OH、-OC(=O)R^4、或-OC(=O)OR^4；

R^2係-OH、-OC(=O)R^5、或-OC(=O)OR^5；或

R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-、-OP(=O)(OH)O-、或-OCHR^6O-；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4、R^5、及R^7各獨立地係C_1-C_{20}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、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^4、R^5、及R^7之C_1-C_{20}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、4至6員雜環基、或5至6員雜芳基各獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、羰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、OP(=O)$(OH)_2$、-OP(=O)$(OR^8)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；

其中R4、R5、及R7之取代基C_3-C_8碳環基可選地經一、二、或三個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、-CF_3、氰基、-CH_2CN、及苯基的取代基取代，

其中R^4、R^5、及R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且

其中R4、R5、及R7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷基，及-OR^8的取代基取代；

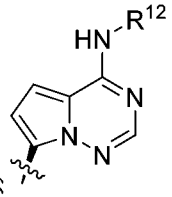
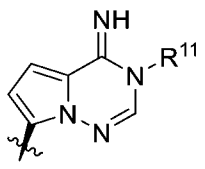
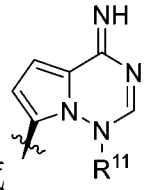
R^6係H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基、或C_6-C_{10}芳基；

其中R^6之5至6員雜芳基及C_6-C_{10}芳基各獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、C1-C6烷氧基、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；

鹼基係、、或；

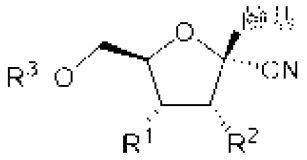
R^{11}係可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_6烷基；

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、- OP(=O)(OH)(OR^{14})、及苯基的取代基取代，其中R^{13}之取代基苯基可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代；及

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。

【0046】　在某些實施例中，本文提供一種式I之化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係-OH、-OC(=O)R^4、或-OC(=O)OR^4；

R^2係-OH、-OC(=O)R^5、或-OC(=O)OR^5；或

R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-、-OP(=O)(OH)O-、或-OCHR^6O-；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4、R^5、及R^7各獨立地係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、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^4、R^5、及R^7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、4至6員雜環基、或5至6員雜芳基各獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、羰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；

其中R^4、R^5、及R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且其中R^4、R^5、及R^7之取代基苯基可選地經一、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；

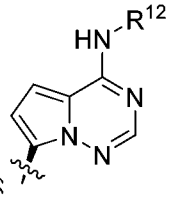
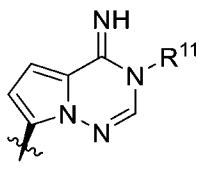
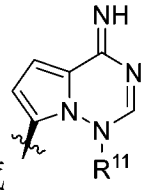
R6係H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基、或C6-C10芳基；

其中R^6之5至6員雜芳基及C_6-C_{10}芳基各獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、C1-C6烷氧基、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；

鹼基係、、或；

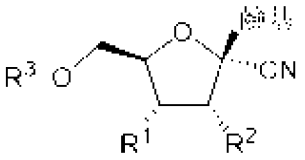
R^{11}係可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_6烷基；

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、- OP(=O)(OH)(OR^{14})、及苯基的取代基取代，其中R^{13}之取代基苯基可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代；及

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。

【0047】　在某些實施例中，本文提供一種式I之化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係-OH、-OC(=O)R^4、或-OC(=O)OR^4；

R^2係-OH、-OC(=O)R^5、或-OC(=O)OR^5；或

R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-、-OP(=O)(OH)O-、或-OCHR^6O-；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4、R^5、及R^7各獨立地係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、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^4、R^5、及R^7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、4至6員雜環基、或5至6員雜芳基各獨立地可選地經一、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、羰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；

其中4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6基之取代基取代，並且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烷基之取代基取代；

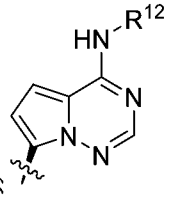
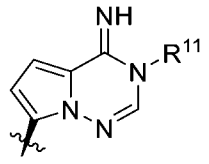
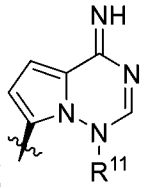
R^6係H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基、或C_6-C_{10}芳基；

其中5至6員雜芳基及C_6-C_{10}芳基各獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6烷基之取代基取代；

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；

鹼基係、、或；

R^{11}係可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})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}；及

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、- OP(=O)(OH)(OR^{14})、及苯基之取代基取代，其中苯基可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代；及

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。

【0048】　在一些實施例中，R^1係–OH。在一些實施例中，R^1係-OC(=O)R^4。在一些實施例中，R^1係-OC(=O)OR^4。

【0049】 在一些實施例中，R^1係-OP(=O)(OH)(OR^4)。

【0050】 在一些實施例中，R^2係–OH。在一些實施例中，R^2係-OC(=O)R^5。在一些實施例中，R^2係-OC(=O)OR^5。

【0051】 在一些實施例中，R^2係-OP(=O)(OH)(OR^5)。

【0052】 在一些實施例中，R^1及R^2皆係-OH。在一些實施例中，R^1係-OC(=O)R^4，且R^2係-OC(=O)R^5。在一些實施例中，R^1係OH，且R^2係-OC(=O)R^5或-OC(=O)OR^5。在一些實施例中，R^1係-OC(=O)R^4或-OC(=O)OR^4，且R^2係OH。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-OP(=O)(OH)O-。在一些實施例中，R^1及R^2一起形成-OCHR^6O-。

【0053】 在一些實施例中，R^1係OH，且R^2係-OC(=O)R^5。在一些實施例中，R^1係OH，且R^2係OC(=O)OR^5。在一些實施例中，R^1係-OC(=O)R^4，且R^2係OH。在一些實施例中，R^1係-OC(=O)OR^4，且R^2係OH。在一些實施例中，R^1係-OC(=O)OR^4，且R^2係OC(=O)OR^5。在一些實施例中，R^1係-OC(=O)R^4，且R^2係OC(=O)OR^5。在一些實施例中，R^1係-OC(=O)OR^4，且R^2係OC(=O)R^5。

【0054】 在一些實施例中，R^1係-OP(=O)(OH)(OR^4)，且R^2係-OH。

【0055】 在一些實施例中，R^1係-OC(=O)CH_3。在一些實施例中，R^2係-OC(=O)CH_3。在一些實施例中，R^1及R^2皆係-OC(=O)CH_3。

【0056】 在一些實施例中，

R^1係OH、OC(O)$CH(CH_3)_2$、或OC(O)CH_3，

R^2係OH、OC(O)$CH(CH_3)_2$、或OC(O)CH_3，或

R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-。

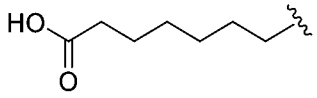
【0057】 在一些實施例中，R^4係C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、或C_2-C_8炔基；其中R^4之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、及C_2-C_8炔基各自獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^4之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

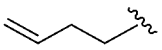
【0058】 在一些實施例中，R^4係C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、或C_2-C_8炔基；其中R^4之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、及C_2-C_8炔基各自獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0059】 在一些實施例中，R^4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^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。在一些實施例中，R^4係C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^4係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^4係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^4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^4係-CH_3或-$CH(CH_3)_2$。

【0060】 在一些實施例中，R^4係-CH_3、-CH_2CH_3、-$(CH_2)_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$(CH_2)_3CH_3$、-$C(CH_3)_3$、或-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$。

【0061】 在一些實施例中，R^4係C_1-C_{20}烷基，其經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：羰基、-OR^8、-NR^9R^{10}、及-

$OP(=O)(OH)_2$。在一些實施例中，R^4係經羰基及$-OR^8$取代之C_2-C_8烷基。在一些實施例中，R^4係  。

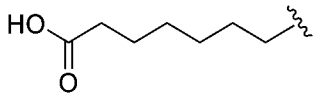
【0062】 在一些實施例中，R^4係C_2-C_8烯基。在一些實施例中，R^4係C_4烯基。在一些實施例中，R^4係  。

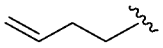
【0063】 在一些實施例中，R^5係C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、或C_2-C_8炔基；其中R^4之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、及C_2-C_8炔基各自獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^5之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0064】 在一些實施例中，R^5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、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、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。

【0065】 在一些實施例中，R^5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、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。在一些實施例中，R^5係C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^5係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^5係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^5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^5係$-CH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

【0066】 在一些實施例中，R^5係$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-(CH_2)_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-(CH_2)_3CH_3$、$-C(CH_3)_3$、或$-C(CH_3)_2CH_2CH_3$。

【0067】 在一些實施例中，R^5係C_1-C_{20}烷基，其經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：羰基、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、及$-OP(=O)(OH)_2$。在一些實施例中，R^5係經羰基及$-OR^8$取代之C_2-C_8烷基。在一些實施例中，R^5係。

【0068】 在一些實施例中，R^5係C_2-C_8烯基。在一些實施例中，R^5係C_4烯基。在一些實施例中，R^5係。

【0069】 在一些實施例中，R^4及R^5相同。在一些實施例中，R^4及R^5不同。在一些實施例中，R^4係C_1-C_8烷基，且R^5係C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^4係$-CH_3$或$-CH(CH_3)_2$，且R^5係$-CH_3$或$-CH(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^4係$-CH_3$，且R^5係$-CH_3$。在一些實施例中，R^4係$-CH(CH_3)_2$，且R^5係$-CH(CH_3)_2$。

【0070】 在一些實施例中，R^6係H。在一些實施例中，R^6係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^6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^6係C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，R^6係$–OCH_3$。

【0071】 在一些實施例中，R^6係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。在一些實施例中，R^6係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基，其經一、二、或三個獨立地

選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。在一些實施例中，R^6係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基。

【0072】 在一些實施例中，R^6係C_6-C_{10}芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。在一些實施例中，R^6係C_6-C_{10}芳基，其經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。在一些實施例中，R^6係C_6-C_{10}芳基。在一些實施例中，R^6係苯基。

【0073】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_{20}烷基、C_2-C_8烯基、C_3-C_{10}碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至8員雜環基、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^7之C_1-C_{20}烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、或5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、羰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$OP(=O)(OH)_2$、$-OP(=O)(OR^8)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基C_3-C_8碳環基可選地經一、二、或三個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、$-CF_3$、氰基、$-CH_2CN$、及苯基的取代基取代，其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷基、及OR^8的取代基取代。

【0074】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_{20}烷基、C_2-C_8烯基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_{20}烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、或5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、羰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、$OP(=O)(OH)_2$、-$OP(=O)(OR^8)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基C3-C8碳環基可選地經一、二、或三個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、-CF_3、氰基、-CH_2CN、及苯基的取代基取代，其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷基、及OR^8的取代基取代。

【0075】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_{20}烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、及含有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^7之C_1-C_{20}烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、或5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、羰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、$OP(=O)(OH)_2$、-$OP(=O)(OR^8)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基C3-

C8碳環基可選地經一、二、或三個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、-CF_3、氰基、-CH_2CN、及苯基的取代基取代，其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷基、及OR^8的取代基取代。

【0076】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_{20}烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、及含有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^7之C_1-C_{20}烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、或5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、-$OP(=O)(OR^8)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基C3-C8碳環基可選地經一、二、或三個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、-CF_3、氰基、-CH_2CN、及苯基的取代基取代，其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷基、及OR^8的取代基取代。

【0077】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、及5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個

獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6基之取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基之取代基取代。

【0078】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、及5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基C3-C8碳環基可選地經一、二、或三個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、-CF_3、氰基、-CH_2CN、及苯基的取代基取代，其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷基、及OR^8的取代基取代。

【0079】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環

基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、及5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6基之取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基之取代基取代。

【0080】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、及5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6基之取代基取代，並且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烷基之取代基取代。

【0081】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、及5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個

獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、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。

【0082】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、及5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、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。

【0083】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、4至6員雜環基、及5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、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。

【0084】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、

及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0085】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0086】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、及含有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：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0087】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基。

【0088】　在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6

員雜環基、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、及苯基。

【0089】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、及含有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：-OR^8、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基。

【0090】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、-OR^8、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0091】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、

及含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基各可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0092】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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；C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、及含有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：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0093】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0094】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基可選地經一、

二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0095】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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C_1-C_8烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0096】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基。

【0097】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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C_1-C_8烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基。

【0098】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0099】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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C_1-C_8烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0100】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、或C_2-C_8炔基；其中R^7之C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、或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^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、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。

【0101】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、或C_2-C_8炔基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、或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、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、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。

【0102】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_{20}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：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、羰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、$-OP(=O)(OR^8)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基C3-C8碳環基可選地經一、二、或三個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、$-CF_3$、氰基、$-CH_2CN$、及苯基的取代基取代，其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷基、及OR^8的取代基取代。

【0103】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_{20}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、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6基之取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基之取代基取代。

【0104】 在一些實施例中，R^7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、$-N_3$、$-OR^8$、-

NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6基之取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基之取代基取代。

【0105】 在一些實施例中，R^7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、-N3、-OR8、-NR9R10、-OP(=O)(OH)2、C3-C8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；其中4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6基之取代基取代，並且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烷基之取代基取代。

【0106】 在一些實施例中，R^7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、羰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基C_3-C_8碳環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基之取代基取代，並且其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基之取代基取代。

【0107】 在一些實施例中，R^7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^8、-

NR^9R^{10}、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、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。

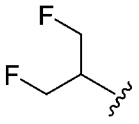
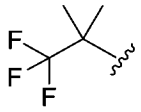
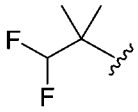
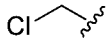
【0108】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

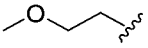
【0109】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_6烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

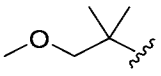
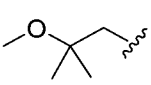
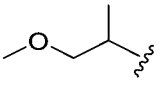
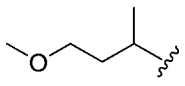
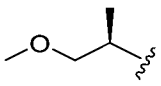
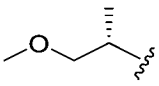
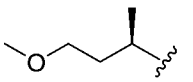
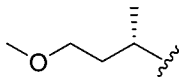
【0110】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_6烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0111】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基，其可選地經一個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：$-OR^8$、$-OP(=O)(OH)_2$、$-OP(=O)(OR^8)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0112】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基，其可選地經一個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：$-OR^8$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。在一些實施例中，R^7係C_1-C_6烷基，其可選地經一個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：$-OR^8$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

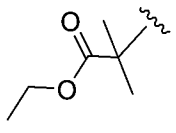
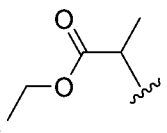
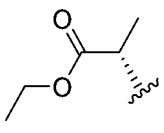
【0113】 在一些實施例中，R^7係經鹵素取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經-F或-Cl取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係、、或。在一些實施例中，R^7係。

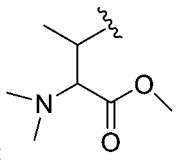
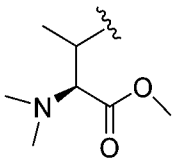
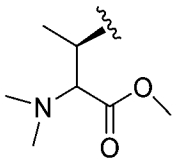
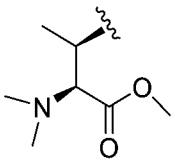
【0114】 在一些實施例中，R^7係經-OR^8取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經-OR^8取代之C_2-C_4烷基。在一些實施例中，R^7係經-OCH_3取代之C_2-C_4烷基。在一些實施例中，R^7係。

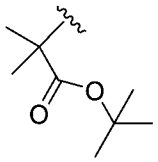
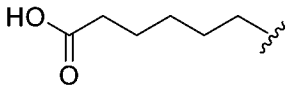
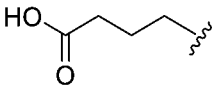
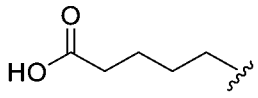
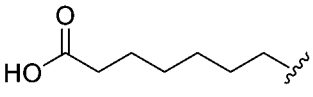
【0115】 在一些實施例中，R^7係、、、或。在一些實施例中，R^7係、、、。

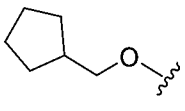
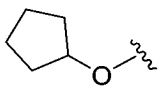
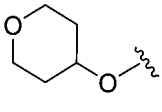
【0116】 在一些實施例中，R^7係經-NR^9R^{10}取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經-$N(CH_3)_2$取代之C_1-C_8烷基。

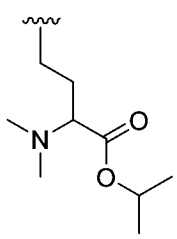
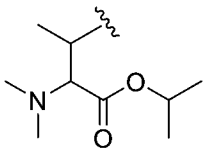
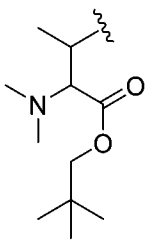
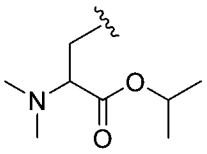
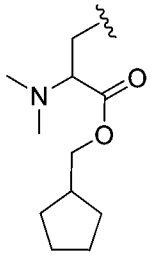
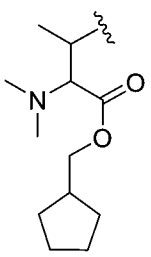
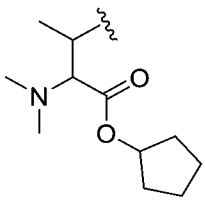
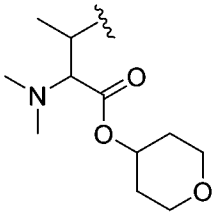
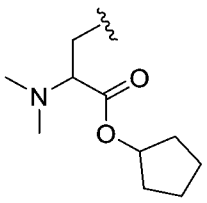
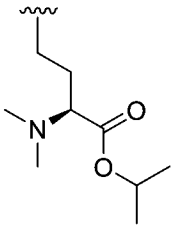
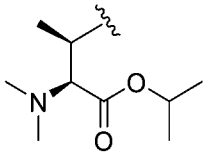
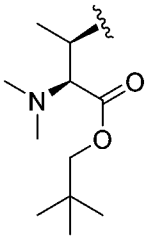
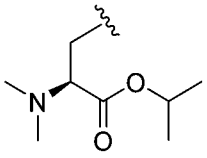
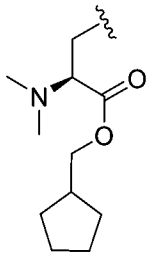
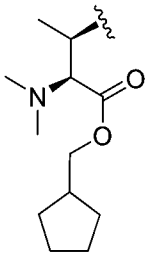
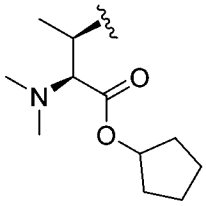
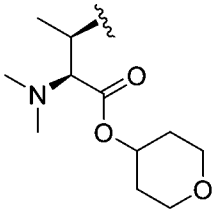
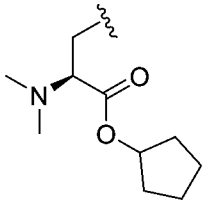
【0117】 在一些實施例中，R^7係經羰基取代之C_1-C_8烷基。

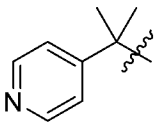
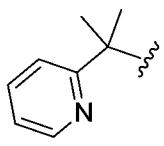
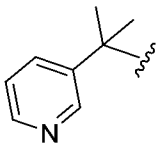
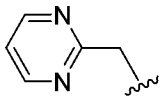
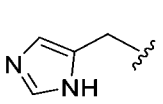
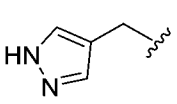
【0118】 在一些實施例中，R^7係經羰基及-OR^8取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經羰基及-OCH_2CH_3取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係或。在一些實施例中，R^7係。在一些實施例中，R^7係經羰基及-NR^9R^{10}取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經羰基及-

$N(CH_3)_2$取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係。在一些實施例中，R^7係、、或。

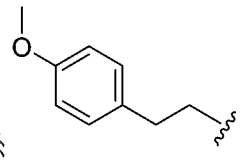
【0119】 在一些實施例中，R^7係經羰基及$-OC(CH_3)_3$取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係。在一些實施例中，R^7係經羰基及-OH取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係、、、或。

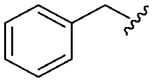
【0120】 在一些實施例中，R^7係經羰基、$-NR^9R^{10}$、及$-OR^8$取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經羰基、$-N(CH_3)_2$、及$-OCH_3$取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經羰基、$-N(CH_3)_2$、及$-OCH(CH_3)_2$取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經羰基、$-N(CH_3)_2$、及$-OCH_2C(CH_3)_3$取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經羰基、$-N(CH_3)_2$、及取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經羰基、$-N(CH_3)_2$、及取代之C_1-C_8烷基。I在一些實施例中，R^7係經羰基、$-N(CH_3)_2$、及取代之C_1-C_8烷基。在一些實

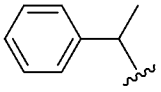
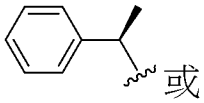
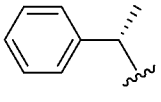
施例中，R^7係、、、、、、、、或。在一些實施例中，R^7係、、、、、、、、或。

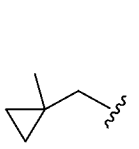
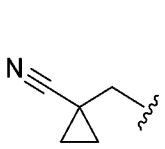
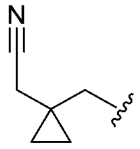
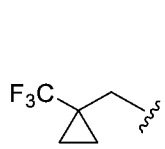
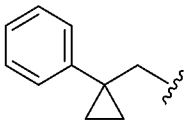
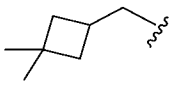
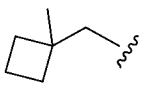
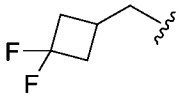
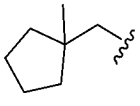
【0121】　在一些實施例中，R^7係經含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經吡啶基、嘧啶基、或咪唑基取代之烷基。在一些實施例中，R^7係、、、、、或。

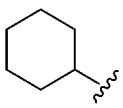
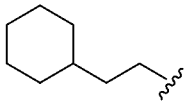
【0122】　在一些實施例中，R^7係經苯基取代之C_1-C_8烷基，其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、C_1-C_6烷基、及OR^8

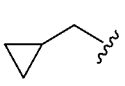
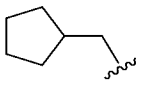
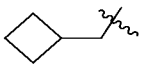
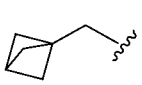
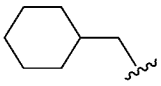
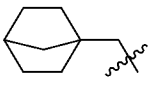
的取代基取代。在一些實施例中，R^7係經苯基取代之C_1-C_8烷基，其中R^7之取代基苯基係經OR^8取代。在一些實施例中，R^7係。

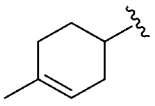
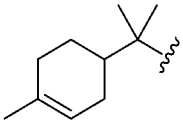
【0123】 在一些實施例中，R^7係經苯基取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經苯基取代之C_1-C_4烷基。在一些實施例中，R^7係。

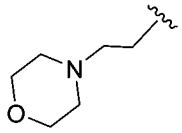
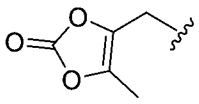
【0124】 在一些實施例中，R^7係。在一些實施例中，R^7係或。

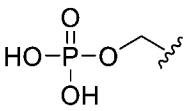
【0125】 在一些實施例中，R^7係經C_3-C_8碳環基取代之C_1-C_8烷基，其中R^7之取代基C_3-C_8碳環基可選地經一、二、或三個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、-CF_3、氰基、-CH_2CN、及苯基的取代基取代。在一些實施例中，R^7係、、、、、、、、、或。

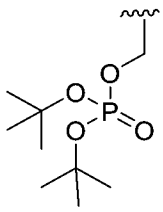
【0126】 在一些實施例中，R^7係經C_3-C_8碳環基取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經C_4-C_7碳環基之C_2-C_4烷基。在一些實施例中，R^7係經取代之C_2-C_4烷基。在一些實施例中，R^7係。

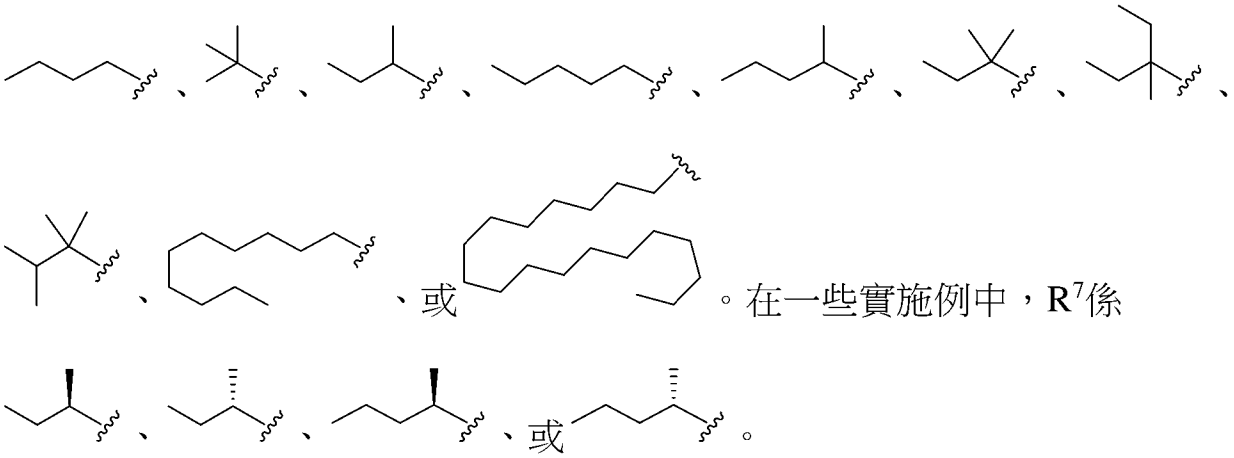
【0127】 在一些實施例中，R^7係、、、、、或。

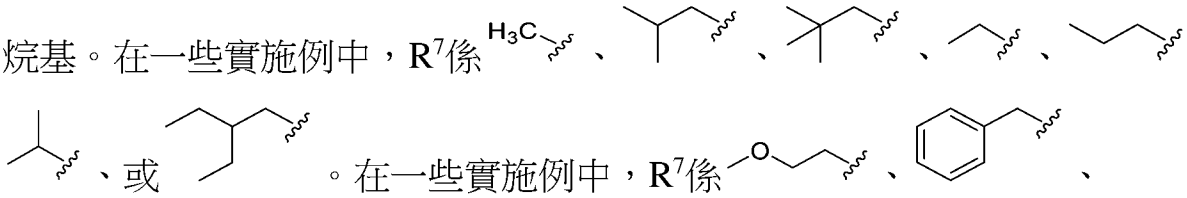
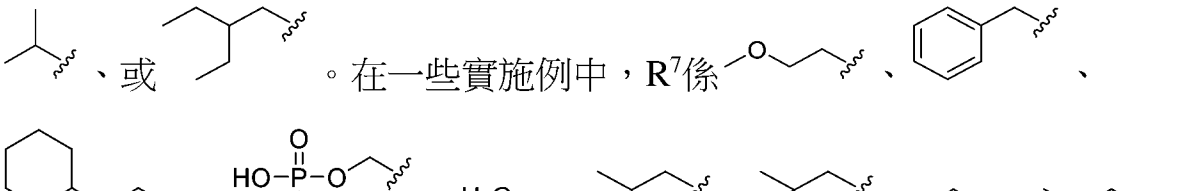
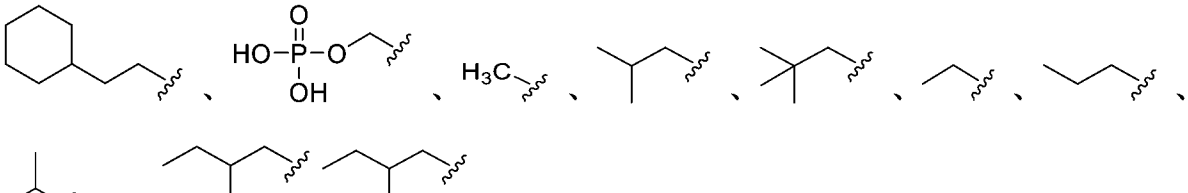
【0128】 在一些實施例中，R^7係經取代之$C_{2\text{-}4}$烷基。在一些實施例中，R^7係。

【0129】 在一些實施例中，R^7係經含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係。在一些實施例中，R^7係經含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基取代之C_1-C_8烷基，其中R^7之取代基4至6員雜環基經一、二、或三個獨立地選自由C_1-C_8烷基及羰基所組成之群組的取代基取代。在一些實施例中，R^7係。

【0130】 在一些實施例中，R^7係經-OP(=O)$(OH)_2$取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係經-OP(=O)$(OH)_2$取代之C_1-C_4烷基。在一些實施例中，R^7 is 。

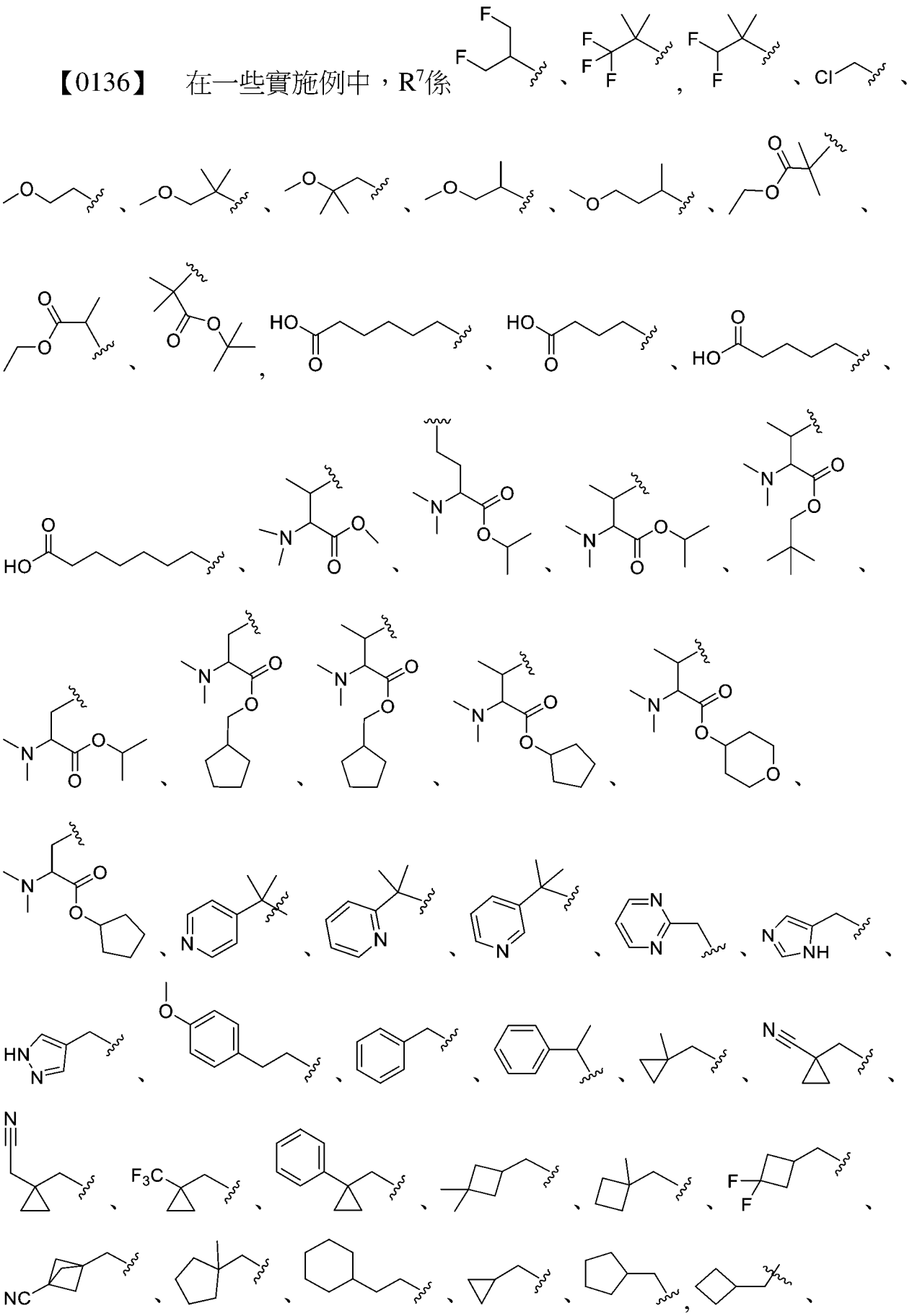
【0131】 在一些實施例中，R^7係經-OP(=O)$(OR^8)_2$取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係。

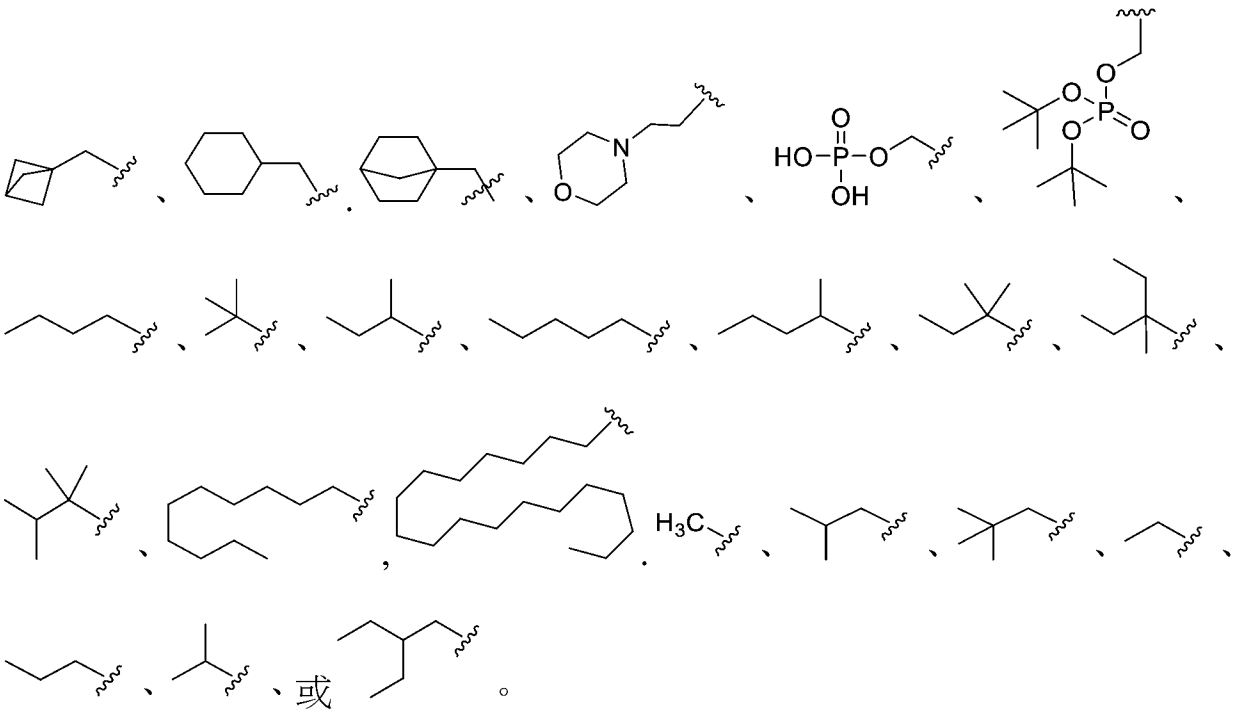
【0132】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_{20}烷基。在一些實施例中，R^7係。在一些實施例中，R^7係。

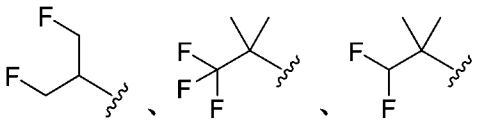
【0133】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^7係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^7係。在一些實施例中，R^7係。在一些實施例中，R^7係。

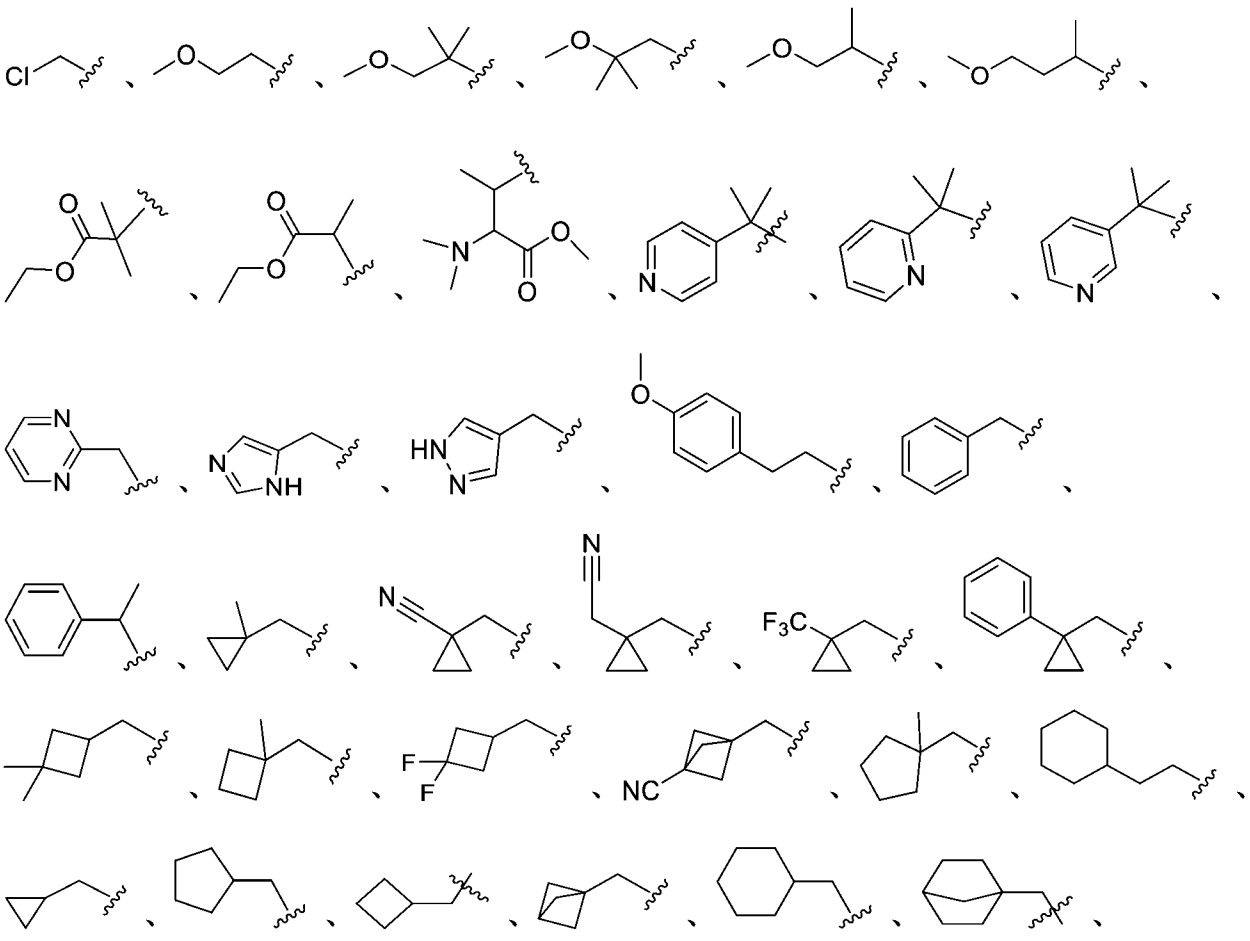
【0134】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^7係。在一些實施例中，R^7係。

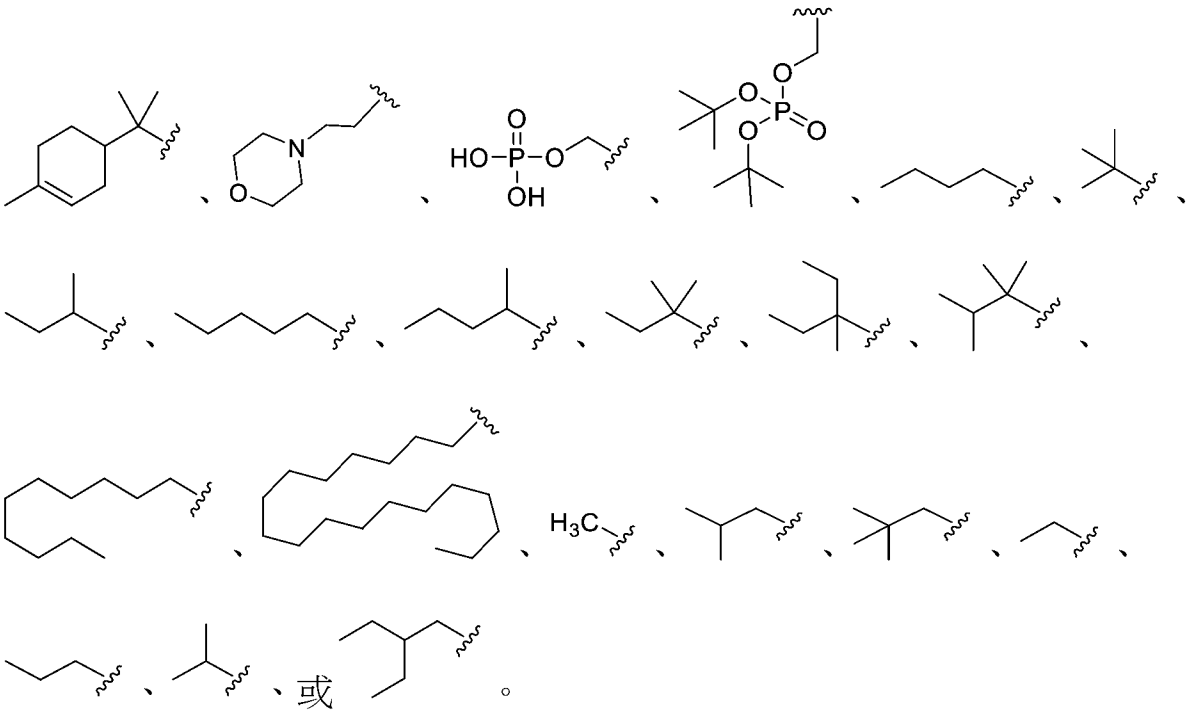
【0135】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_3烷基，且R^1及R^2皆係-$OC(=O)CH_3$。在一些實施例中，R^7係，且R^1及R^2皆係-$OC(=O)CH_3$。在一些實施例中，R^7係，且R^1及R^2皆係-$OC(=O)CH_3$。

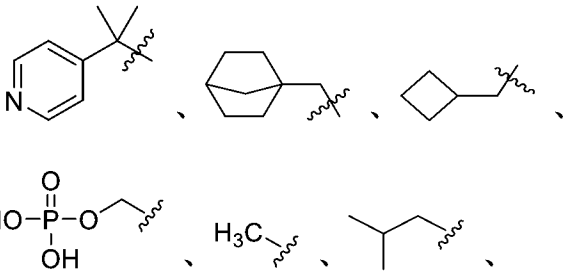
【0136】 在一些實施例中，R^7係

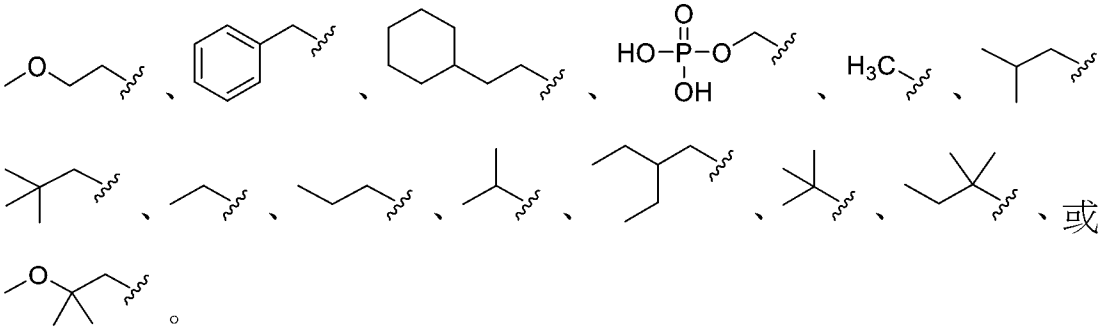


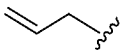
【0137】 在一些實施例中，R^7係、





【0138】 在一些實施例中，R^7係



【0139】 在一些實施例中，R^7係C_2-C_8烯基。在一些實施例中，R^7係。

【0140】 在一些實施例中，R^7係C_3-C_{10}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：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、-N_3、-OR_8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、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。

【0141】 在一些實施例中，R^7係C_3-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：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、-N_3、-OR_8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、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。

【0142】 在一些實施例中，R^7係C_3-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、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、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。

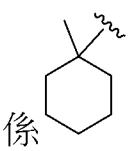
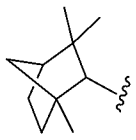
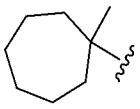
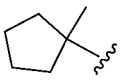
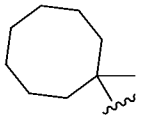
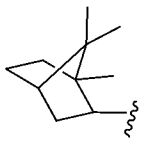
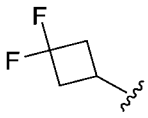
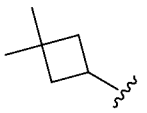
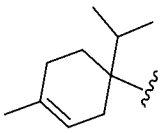
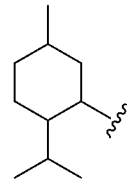
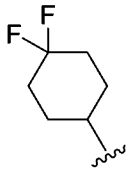
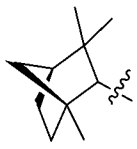
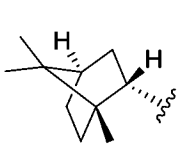
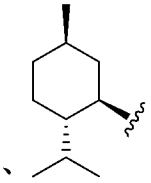
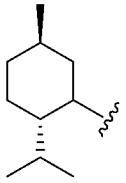
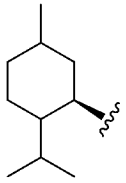
【0143】 在一些實施例中，R^7係C_3-C_8碳環基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

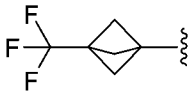
【0144】 在一些實施例中，R^7係C_3-C_8碳環基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、-N_3、-OR_8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

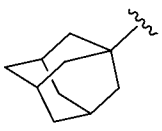
【0145】 在一些實施例中，R^7係C_3-C_8碳環基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

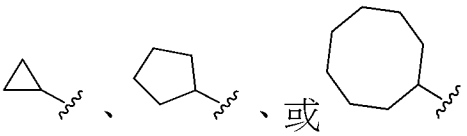
【0146】　在一些實施例中，R^7係C_3-C_8碳環基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、-OR_8、-NR^9R^{10}、C_3-C_8碳環基、及苯基。

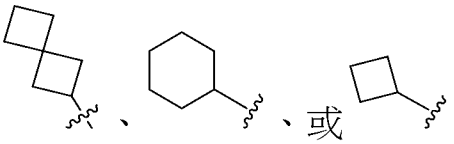
【0147】　在一些實施例中，R^7係C_3-C_8碳環基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR_8、-NR^9R^{10}、C_3-C_8碳環基、及苯基。

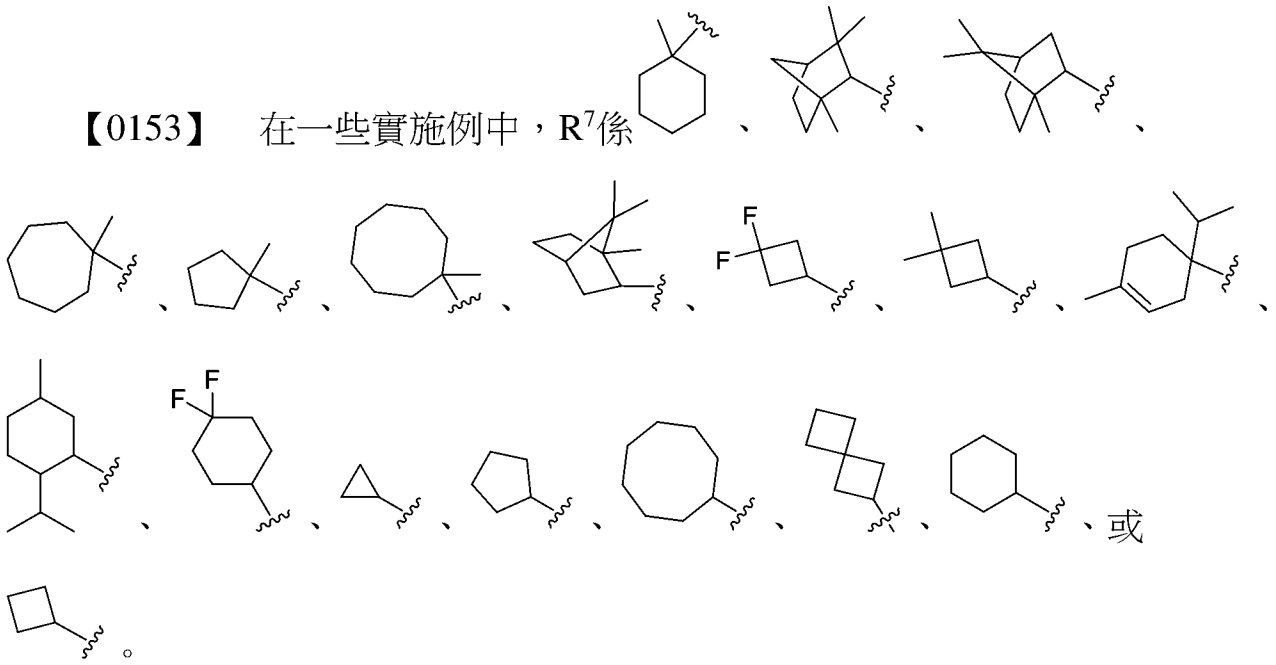
【0148】　在一些實施例中，R^7係C_3-C_8碳環基，其經一、二、或三個獨立地選自由C_1-C_8烷基及鹵素所組成之群組的取代基取代。在一些實施例中，R^7係、、、、、、、、、、、或。在一些實施例中，R^7係、、、、或。

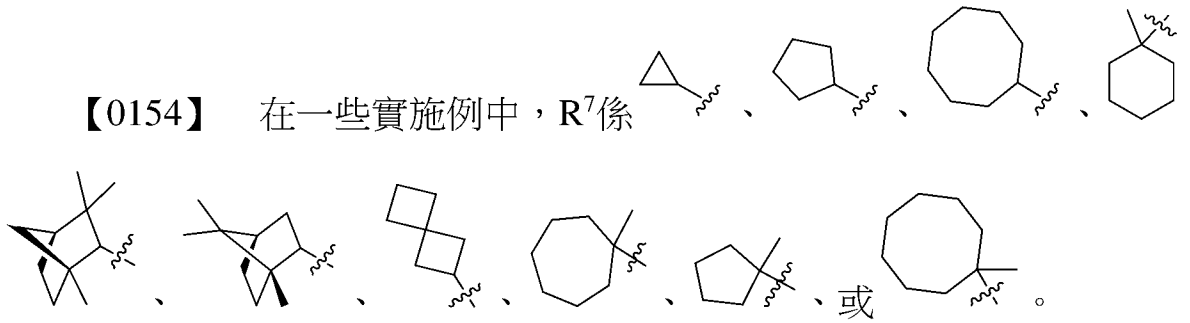
【0149】　在一些實施例中，R^7係。

【0150】　在一些實施例中，R^7係C_3-C_{10}碳環基。在一些實施例中，R^7係。

【0151】 在一些實施例中，R^7係C_3-C_8碳環基。在一些實施例中，R^7係。

【0152】 在一些實施例中，R^7係。

【0153】 在一些實施例中，R^7係。

【0154】 在一些實施例中，R^7係。

【0155】 在一些實施例中，R^7係C_6-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：C_1-C_8烷基、鹵素、氰基、-N_3、-OR_8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基

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。

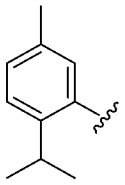
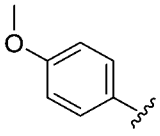
【0156】 在一些實施例中，R^7係C_6-C_{10}芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

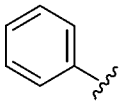
【0157】 在一些實施例中，R^7係C_6-C_{10}芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

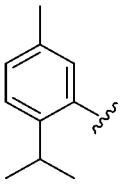
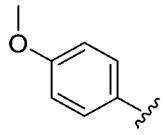
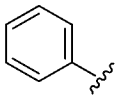
【0158】 在一些實施例中，R^7係C_6-C_{10}芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0159】 在一些實施例中，R^7係苯基或萘基，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^8、-NR^9R^{10}、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0160】 在一些實施例中，R^7係苯基，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^8、-NR^9R^{10}、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0161】 在一些實施例中，R^7係苯基，其經三個獨立地選自由C_{1-8}烷基及-OR^8所組成之群組的取代基取代。在一些實施例中， 或 。

【0162】 在一些實施例中，R^7 is 。

【0163】 在一些實施例中，R^7係 、、或 。

【0164】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至8員雜環基，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、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、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。

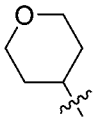
【0165】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0166】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基，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、-N_3、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8

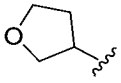
碳環基、及苯基；其中苯基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵基、氰基、及C_1-C_6烷基的取代基取代。

【0167】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基，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、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0168】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的6員雜環基，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、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0169】 在一些實施例中，R^7係。

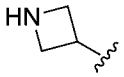
【0170】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5員雜環基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

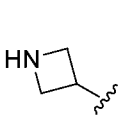
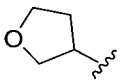
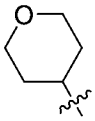
【0171】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5員雜環基。在一些實施例中，R^7係。

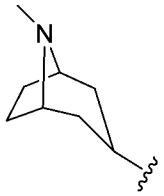
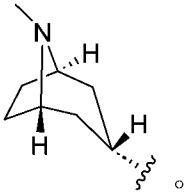
【0172】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4員雜環基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群

組的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

【0173】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4員雜環基。

【0174】 在一些實施例中，R^7係。

【0175】 在一些實施例中，R^7係、、或。

【0176】 在一些實施例中，R^7係。在一些實施例中，R^7係。

【0177】 在一些實施例中，R^7係含有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、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；其中R^7之取代基苯基可選地經一、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。

【0178】 在一些實施例中，R^7係含有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、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、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。

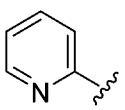
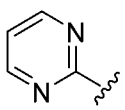
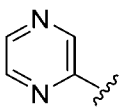
【0179】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5至6員雜芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

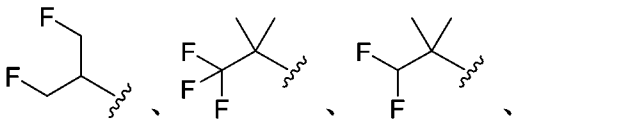
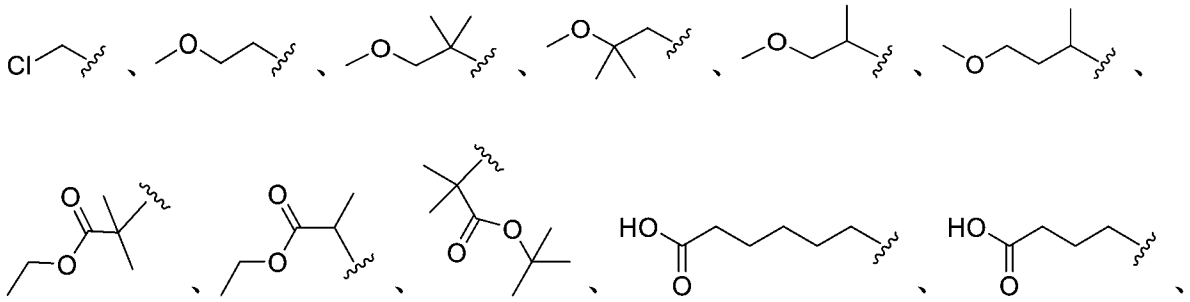
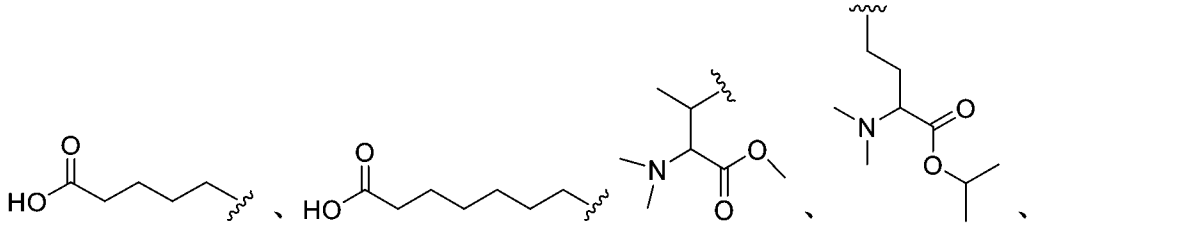
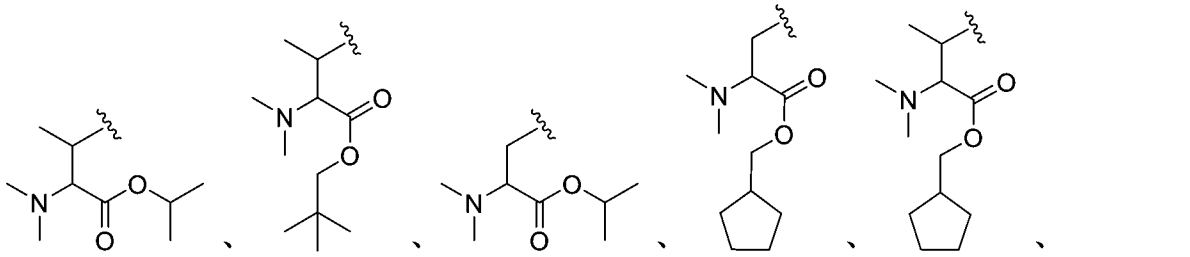
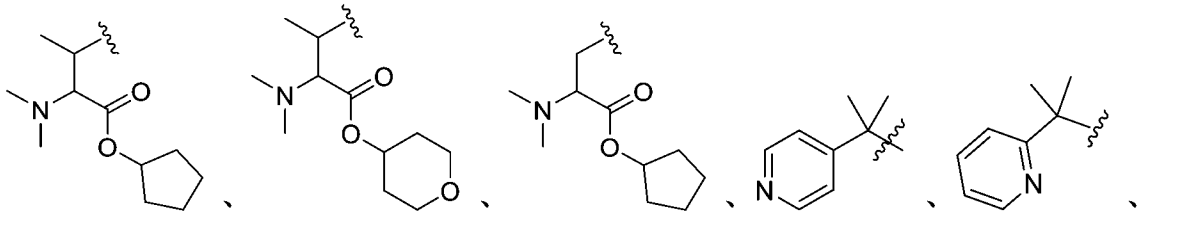
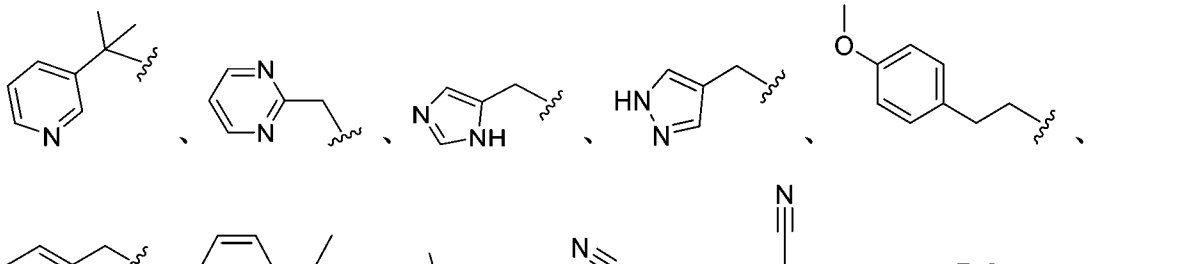
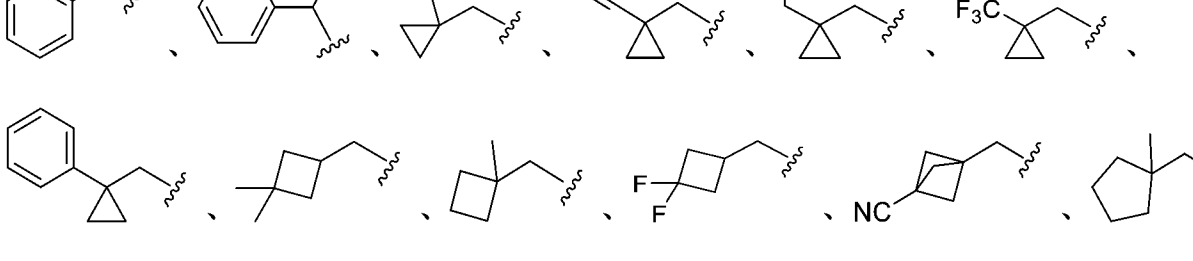
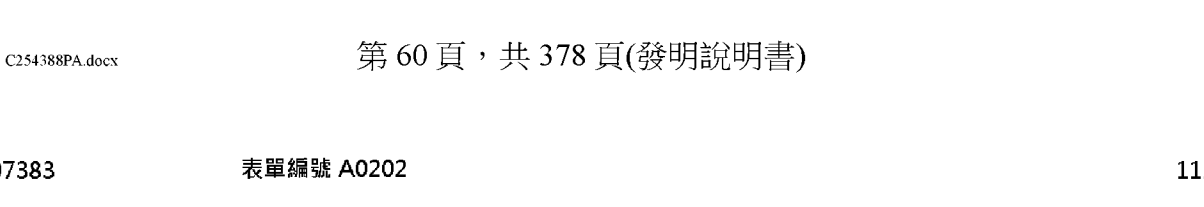
【0180】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5員雜芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

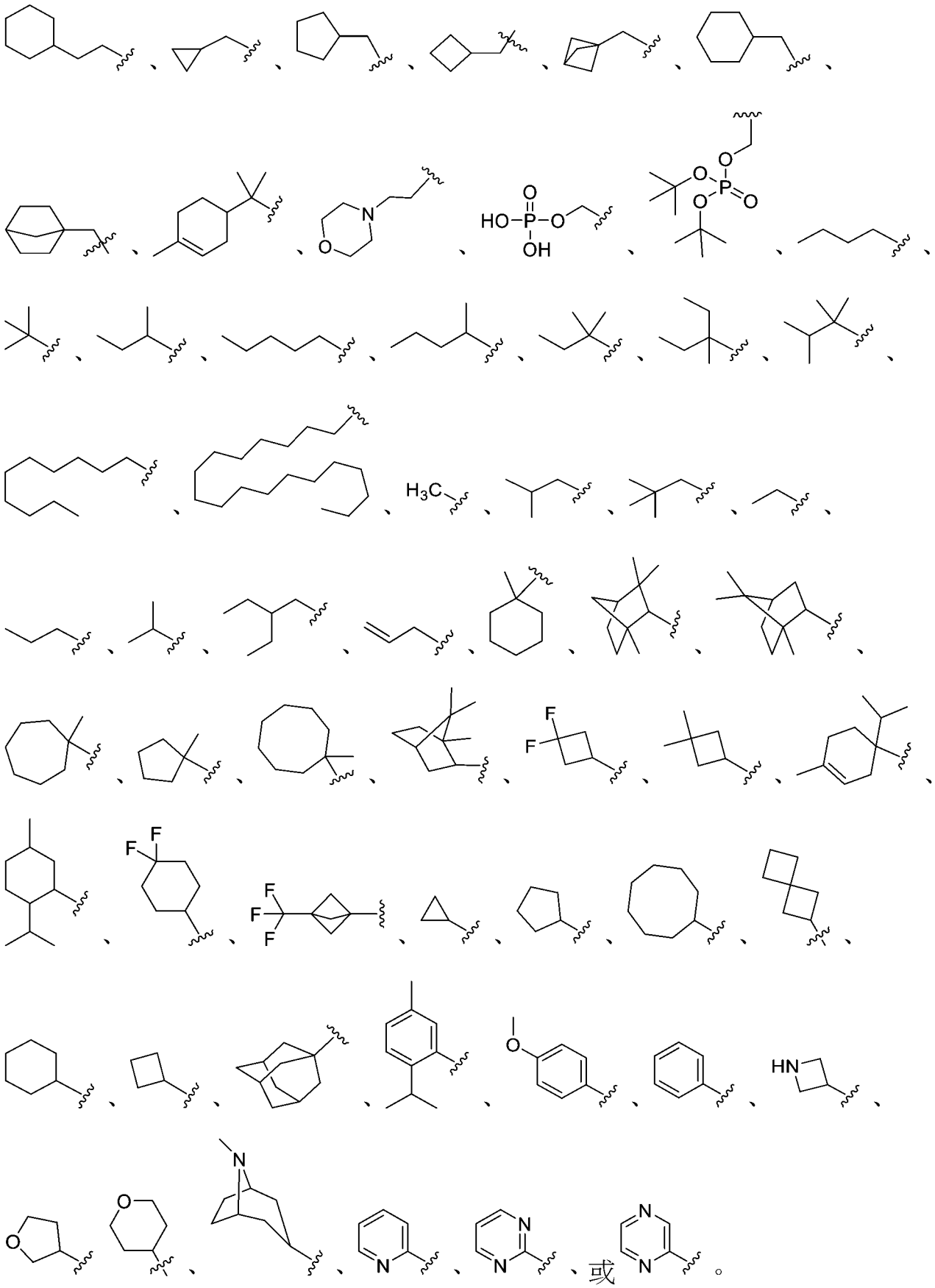
【0181】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的5員雜芳基。

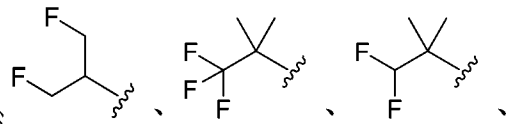
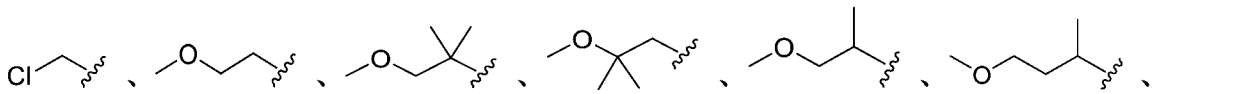
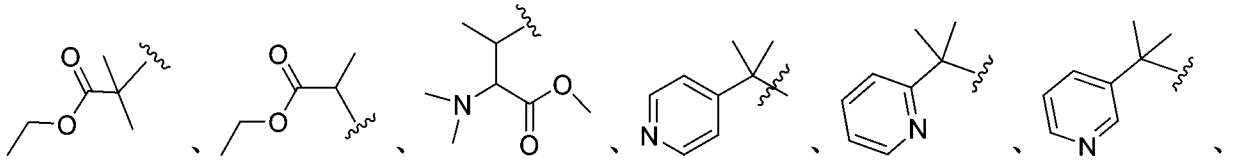
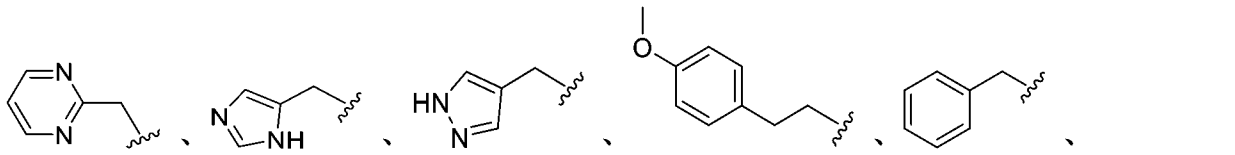
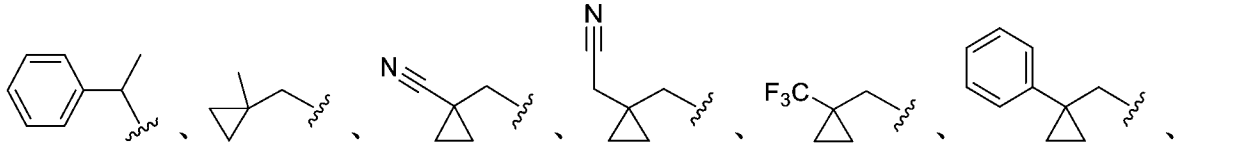
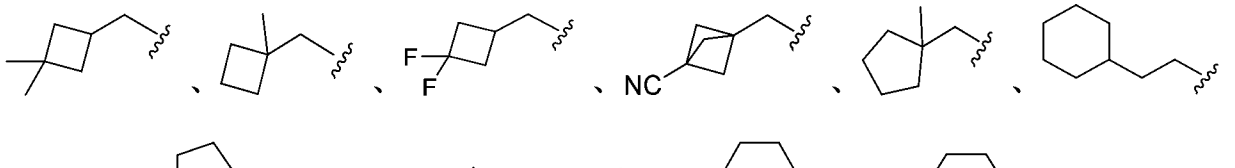
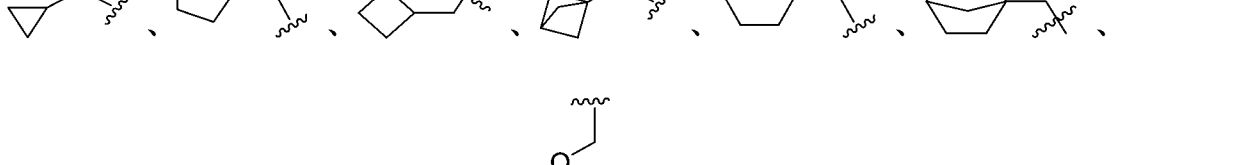
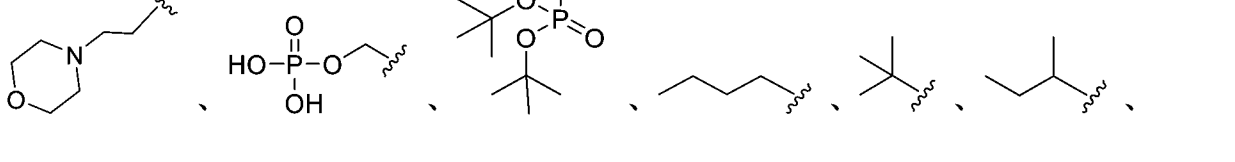
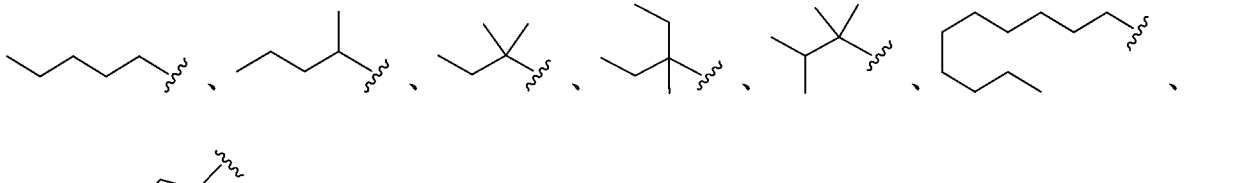
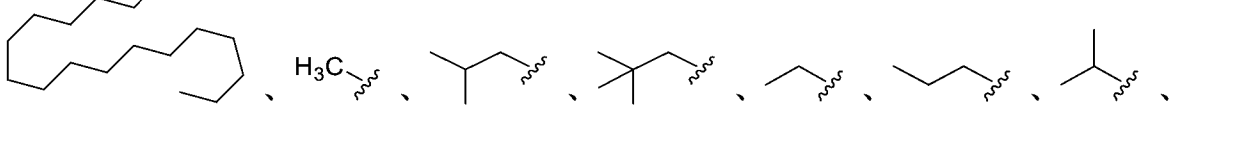
【0182】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的6員雜芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、$-N_3$、$-OR^8$、$-NR^9R^{10}$、$-OP(=O)(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基。

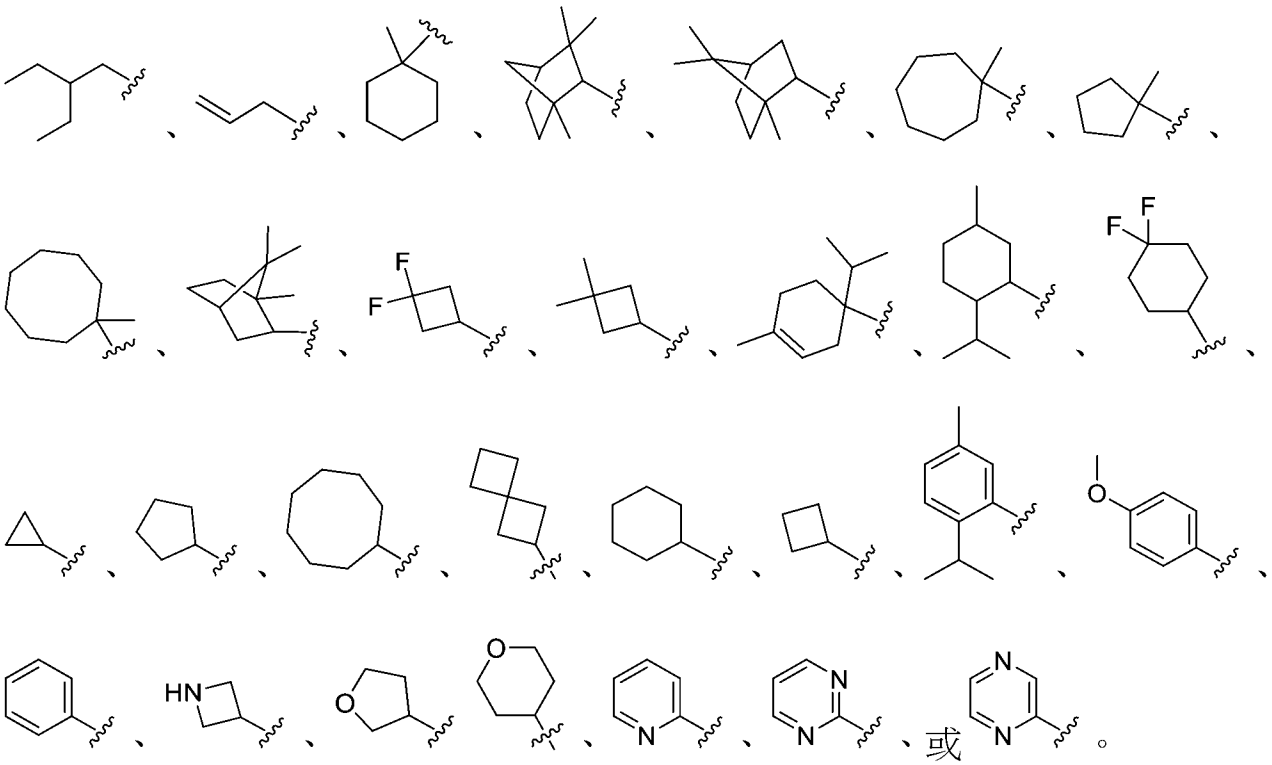
【0183】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的6員雜芳基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、及$-NR^9R^{10}$。

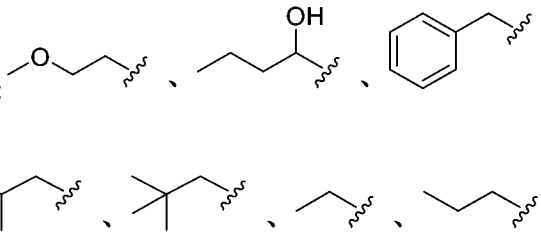
【0184】 在一些實施例中，R^7係含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的6員雜芳基。在一些實施例中，R^7係、、或。

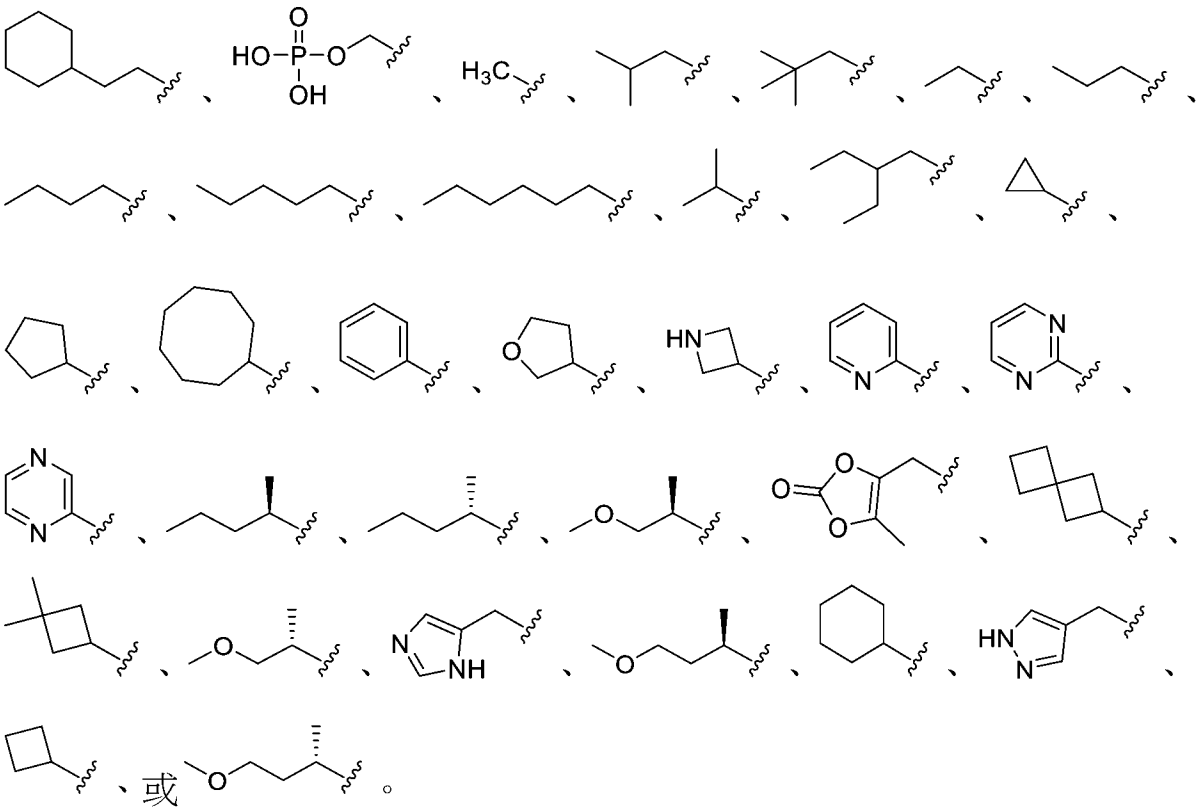
【0185】 在一些實施例中，R^7係、、、、、、、、、、、、、、、

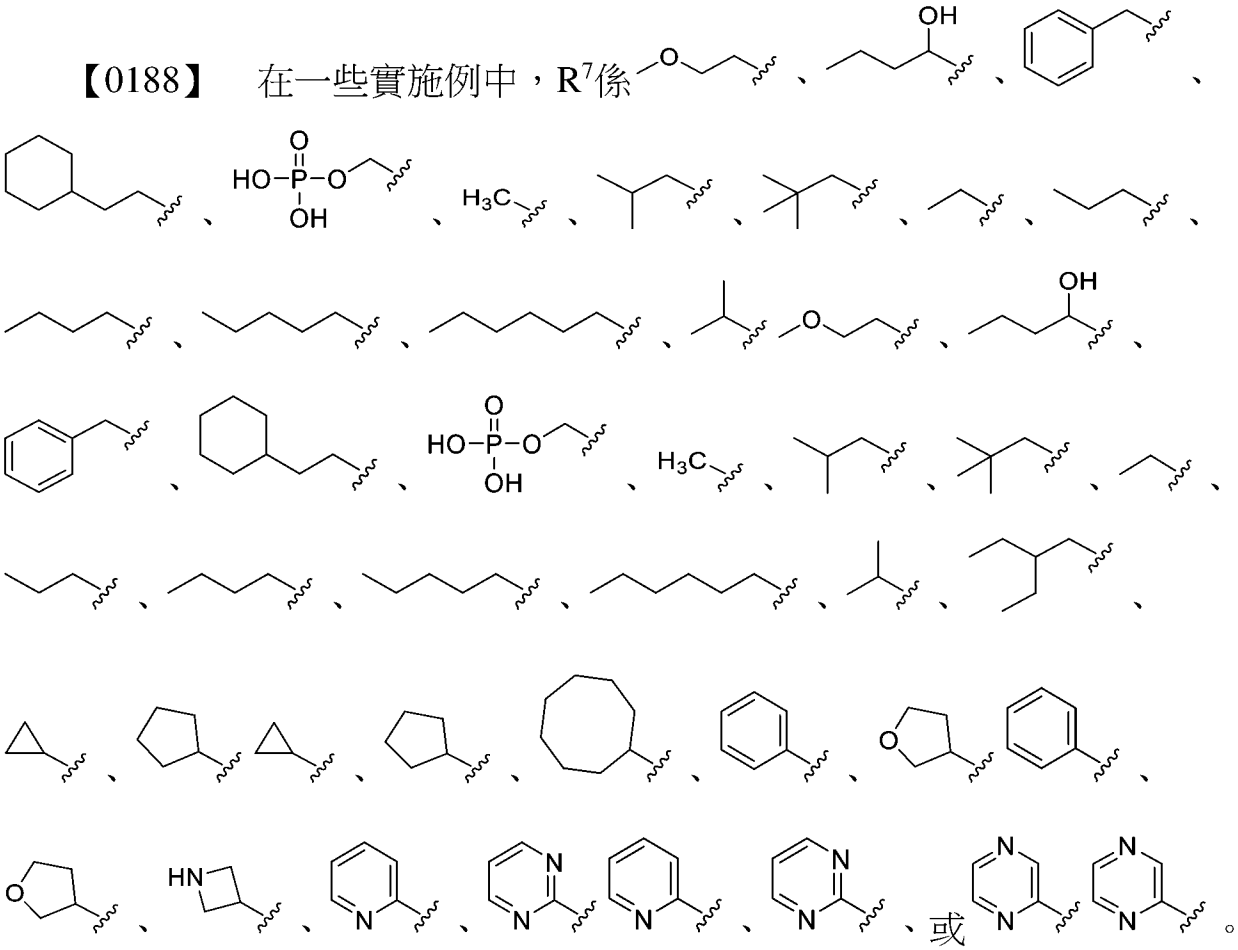

HO
P
O
OH
N
O
H3C
F
F
F
F
F
O
HN
N
O
O
N
N
N
N
或

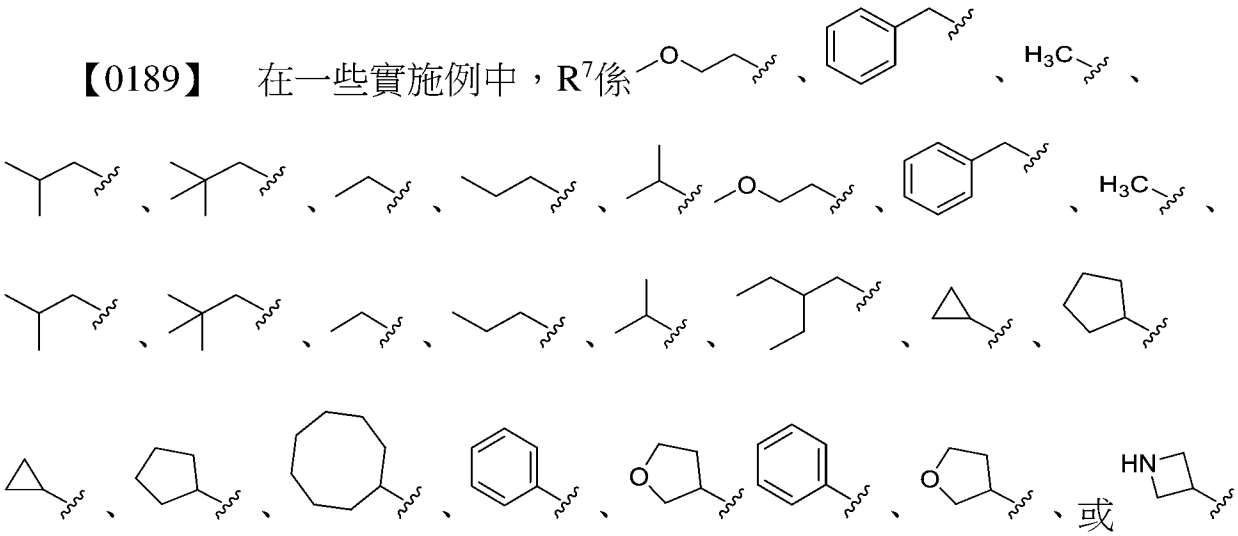
【0186】 在一些實施例中，R^7係、、、、、、、、、、、

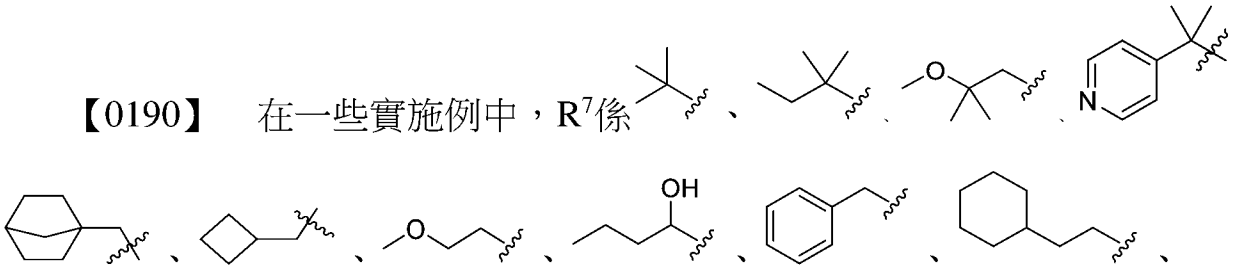


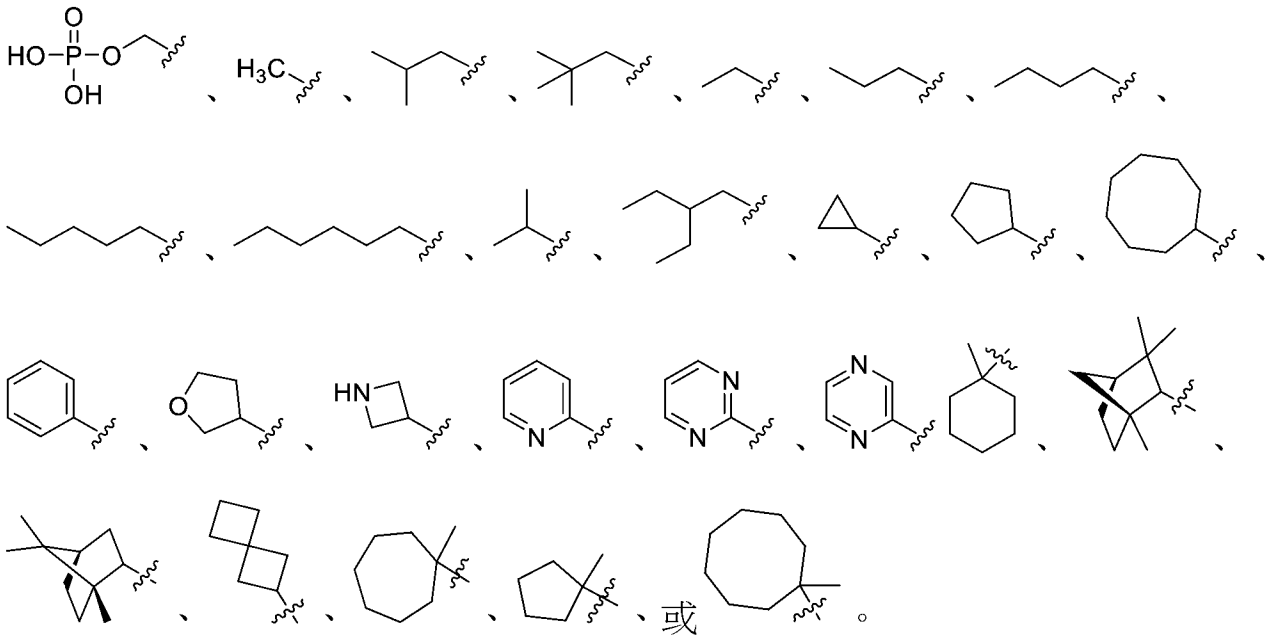
【0187】 在一些實施例中，R^7係



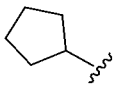
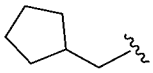
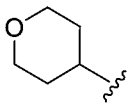
【0188】 在一些實施例中，R^7係或。

【0189】 在一些實施例中，R^7係或。

【0190】 在一些實施例中，R^7係。

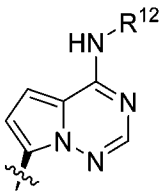
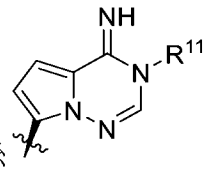
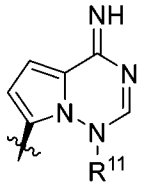


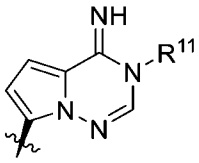
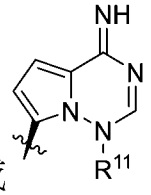
【0191】 在一些實施例中，R^8係H。在一些實施例中，R^8係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^8係-CH_3。在一些實施例中，R^8係C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^8係C_3-C_6環烷基。

【0192】 在一些實施例中，R^8係。在一些實施例中，R^8係-$C(CH_3)_3$、-$CH(CH_3)_2$、或-$CH_2C(CH_3)_3$。在一些實施例中，R^8係經C_3-C_6環烷基取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^8係。在一些實施例中，R^8係4至6員雜環基。在一些實施例中，R^8係。

【0193】 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。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。

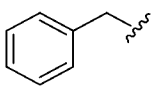
【0194】 在一些實施例中，R^{10}係H。在一些實施例中，R^{10}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{10}係-CH_3。在一些實施例中，R^{10}係C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^{10}係C_3-C_6環烷基。

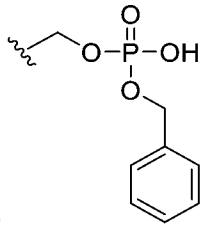
【0195】 在一些實施例中，鹼基係。在一些實施例中，鹼基係。在一些實施例中，鹼基係。

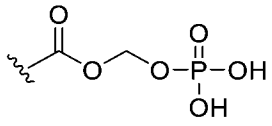
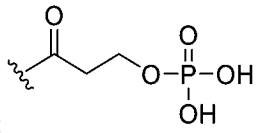
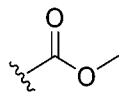
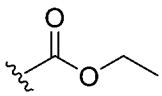
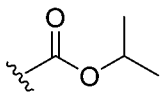
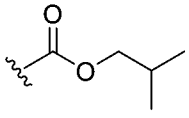
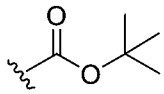
【0196】 在一些實施例中，鹼基係或。

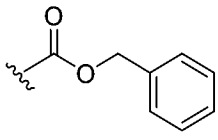
【0197】 在一些實施例中，R^{11}係經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{11}係-(CH_2)OP(=O)(OH)(OR^{14})。

【0198】 在一些實施例中，R^{14}係H。在一些實施例中，R^{14}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。

【0199】 在一些實施例中，R^{14}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^{14}係C_1-C_3烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自由鹵基、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_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{14}係。

【0200】　在一些實施例中，R^{11}係-$(CH_2)OP(=O)(OH)_2$。在一些實施例中，R^{11}係。

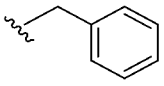
【0201】　在一些實施例中，R^{12}係H。在一些實施例中，R^{12}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{12}係-$C(=O)R^{13}$。在一些實施例中，R^{12}係-$C(=O)(CH_2)_2CH_3$。在一些實施例中，R^{12}係-$C(=O)OR^{13}$。在一些實施例中，R^{12}係-$C(=O)OCH_2CH(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^{12}係-$C(=O)OCH_2CH(CH_3)_2$或-$C(=O)(CH_2)_2CH_3$。在一些實施例中，R^{12}係。在一些實施例中，R^{12}係、、、、、或。

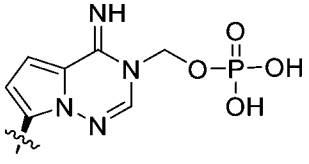
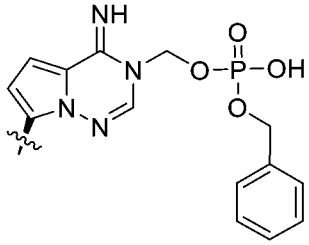
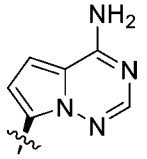
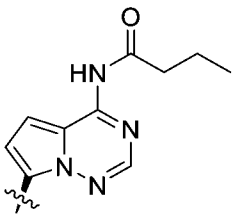
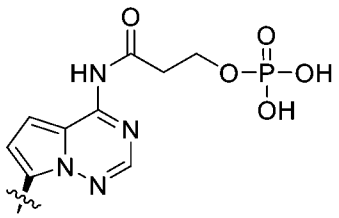
【0202】　在一些實施例中，R^{12}係。

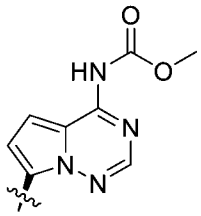
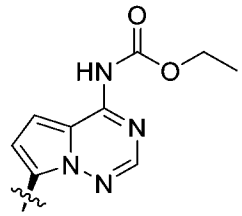
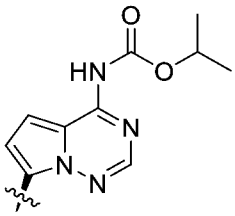
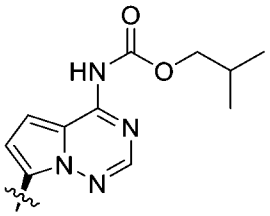
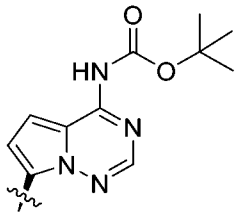
【0203】　在一些實施例中，R^{13}係C_1-C_8烷基；其中R^{13}之C_1-C_8烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、-$OP(=O)(OH)(OR^{14})$、及苯基的取代基取代，其中R^{13}之取代基苯基可選地經-$OP(=O)(OH)(OR^{14})$取代。在一些實施例中，R^{13}係C_1-C_8烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、及苯基的取代基取代；其中R^{13}之取代基苯基可選地經-$OP(=O)(OH)(OR^{14})$取代。

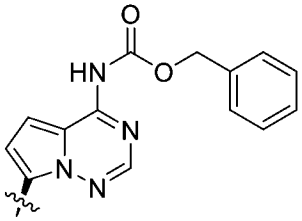
【0204】 在一些實施例中，R^{13}係H。在一些實施例中，R^{13}係C_1-C_8烷基；其中R^{13}之C_1-C_8烷基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、-OP(=O)(OH)(OR^{14})、及苯基之取代基取代，其中苯基可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代。在一些實施例中，R^{13}係C_1-C_8烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、及苯基的取代基取代；其中苯基可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代。在一些實施例中，R^{13}係C_1-C_8烷基，其可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、及苯基的取代基取代。在一些實施例中，R^{13}係C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^{13}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^{13}係-$CH_2CH(CH_3)_2$或-$(CH_2)_2CH_3$。在一些實施例中，R^{13}係-$(CH_2)OP(=O)(OH)_2$。

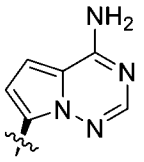
【0205】 在一些實施例中，R^{13}係-$(CH_2)CH(CH_3)_2$。

【0206】 在一些實施例中，R^{13}係經苯基取代之C_1-C_8烷基。在一些實施例中，R^{13}係。

【0207】 在一些實施例中，鹼基係、、、、、

、、、、或。

【0208】　在一些實施例中，鹼基係。

【0209】　在一些實施例中，鹼基係。

【0210】　在一些實施例中，

R^1係-OH或-OC(=O)R^4；

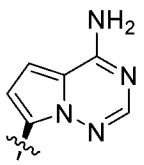
R^2係-OH或-OC(=O)R^5；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4係C_1-C_3烷基；

R^5係C_1-C_3烷基；

R^7係C_1-C_6烷基或C_6-C_8碳環基；

鹼基係。

【0211】 在一些實施例中，

R^1係-OC(=O)R^4；

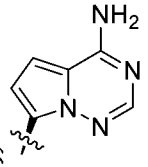
R^2係-OC(=O)R^5；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4係C_1-C_3烷基；

R^5係C_1-C_3烷基；

R^7係C_1-C_6烷基；

鹼基係。

【0212】 在一些實施例中，

R^1係-OH、-OC(=O)R^4、-OC(=O)OR^4、或-OP(=O)(OH)(OR^4)；

R^2係-OH、-OC(=O)R^5、或-OC(=O)OR^5；或

R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-、-OP(=O)(OH)O-、或-OCHR^6O-；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4係C_1-C_8烷基或C_2-C_8烯基，其中R^4之C_1-C_8烷基可選地經一或二個獨立地選自羰基及-OR^8的取代基取代；

R^5係C_1-C_8烷基或C_2-C_8烯基；

R^7係C_1-C_{20}烷基、C_2-C_8烯基、C_3-C_{10}碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至8員雜環基、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^7之C_1-C_{20}烷基、C_3-C_{10}碳環基、C_6-C_{10}芳基、或4至8員雜環基各獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、鹵素、羰基、-OR^8、-NR^9R^{10}、-$OP(=O)(OH)_2$、-$OP(=O)(OR^8)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；

其中R^7之取代基C_3-C_8碳環基可選地經一或二個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、-CF_3、氰基、-CH_2CN、及苯基的取代基取代，

其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經二個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且

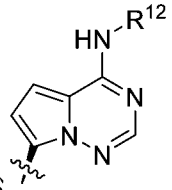
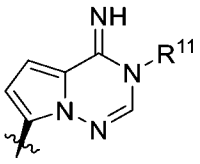
其中R^7之取代基苯基可選地經-OR^8取代；

R^6係C_1-C_6烷氧基或C_6-C_{10}芳基；

各R^8獨立地係H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、及4至6員雜環基；

其中R^8之C_1-C_6烷基可選地經C_3-C_6環烷基取代；

各R^9及R^{10}獨立地係C_1-C_6烷基；

鹼基係或；

R^{11}係可選地經-$OP(=O)(OH)(OR^{14})$取代之C_1-C_6烷基；

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

各R^{13}獨立地係可選地經苯基或-$OP(=O)(OH)(OR^{14})$取代之C_1-C_8烷基；及

各R^{14}獨立地係H或C_1-C_8烷基；其中R^{14}之C_1-C_8烷基可選地經苯基取代。

【0213】　在一些實施例中，

R^1係-OH、-OC(=O)R^4、或-OC(=O)OR^4；

R^2係-OH、-OC(=O)R^5、或-OC(=O)OR^5；或

R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-、-OP(=O)(OH)O-、或-OCHR^6O-；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4係C_1-C_8烷基或C_2-C_8烯基，其中R^4之C_1-C_8烷基可選地經一或二個獨立地選自羰基及-OR^8的取代基取代；

R^5係C_1-C_8烷基或C_2-C_8烯基；

R^7係C_1-C_{20}烷基、C_2-C_8烯基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_{20}烷基、C_3-C_8碳環基、或C_6-C_{10}芳基各獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、鹵素、羰基、-OR^8、-NR^9R^{10}、-OP(=O)$(OH)_2$、-OP(=O)$(OR^8)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；

其中R^7之取代基C_3-C_8碳環基可選地經一或二個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、-CF_3、氰基、-CH_2CN、及苯基的取代基取代，

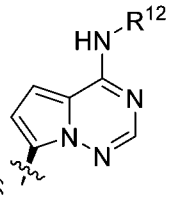
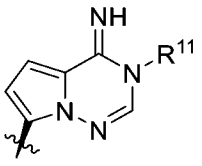
其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經二個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且

其中R^7之取代基苯基可選地經-OR^8取代；

R^6係C_1-C_6烷氧基或C_6-C_{10}芳基；

各R^8獨立地係H或C_1-C_6烷基；

各R^9及R^{10}獨立地係C_1-C_6烷基；

鹼基係 或；

R^{11}係可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_6烷基；

R^{12}係H、-C(=O)R^{13}、或-C(=O)OR^{13}；

各R^{13}獨立地係可選地經苯基或-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_8烷基；及

各R^{14}獨立地係H或C_1-C_8烷基；其中R^{14}之C_1-C_8烷基可選地經苯基取代。

【0214】　在一些實施例中，

R^1係-OH、-OC(=O)R^4、或-OC(=O)OR^4；

R^2係-OH、-OC(=O)R^5、或-OC(=O)OR^5；或

R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-、-OP(=O)(OH)O-、或-OCHR^6O-；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4及R^5係C_1-C_8烷基；

R^7係C_1-C_{20}烷基、C_2-C_8烯基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_{20}烷基、C_3-C_8碳環基、或C_6-C_{10}芳基各獨立地可選地經一、二、或三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、鹵素、羰基、-OR^8、-NR^9R^{10}、-OP(=O)$(OH)_2$、-OP(=O)$(OR^8)_2$、C_3-C_8

碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；

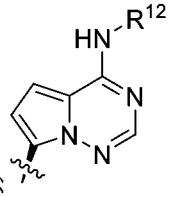
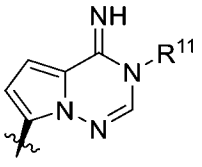
其中R^7之取代基C_3-C_8碳環基可選地經一或二個獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵素、-CF_3、氰基、-CH_2CN、及苯基的取代基取代，

其中R^7之取代基4至6員雜環基可選地經二個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代，並且

其中R^7之取代基苯基可選地經-OR^8取代；

R^6係C_1-C_6烷氧基或C_6-C_{10}芳基；

各R^8、R^9、及R^{10}獨立地係C_1-C_6烷基；

鹼基係或；

R^{11}係可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_6烷基；

R^{12}係H、-C(=O)R^{13}、或-C(=O)OR^{13}；

各R^{13}獨立地係可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_8烷基；及

各R^{14}獨立地係H或C_1-C_8烷基；其中R^{14}之C_1-C_8烷基可選地經苯基取代。

【0215】 在一些實施例中，

R^1係–OH或-OC(=O)R^4；

R^2係–OH或-OC(=O)R^5；或

R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-或-OP(=O)(OH)O-；

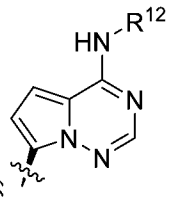
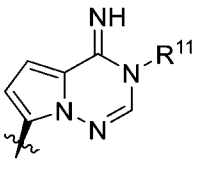
R^3係-C(=O)OR^7；

R^4、R^5及R^7各獨立地係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基各獨立地可選地經一個選自由下列所組成之群組的取代基取代：C_1-C_8烷基、-OR^8、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；

其中4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代；

各R^8獨立地係C_1-C_6烷基；

鹼基係或；

R^{11}係經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_6烷基；

R^{12}係H、-C(=O)R^{13}、或-C(=O)OR^{13}；

R^{13}係可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_8烷基；及

各R^{14}獨立地係H或C_1-C_8烷基；其中R^{14}之C_1-C_8烷基可選地經苯基取代。

【0216】 在一些實施例中，

R^1係–OH或-OC(=O)R^4；

R^2係–OH或-OC(=O)R^5；或

R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-或-OP(=O)(OH)O-；

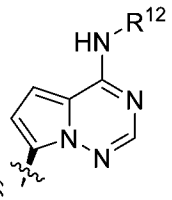
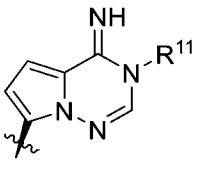
R^3係-C(=O)OR^7；

R^4、R^5及R^7各獨立地係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基各獨立地可選地經一個選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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、及苯基；

其中4至6員雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自羰基及C_1-C_6烷基的取代基取代；

各R^8獨立地係C_1-C_6烷基；

鹼基係或；

R^{11}係經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_6烷基；

R^{12}係H、-C(=O)R^{13}、或-C(=O)OR^{13}；

R^{13}係可選地經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_8烷基；及

各R^{14}獨立地係H或C_1-C_8烷基；其中R^{14}之C_1-C_8烷基可選地經苯基取代。

【0217】　在一些實施例中，

R^1係–OH或-OC(=O)R^4；

R^2係–OH或-OC(=O)R^5；或

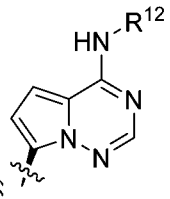
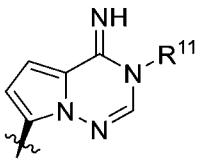
R^1及R^2一起形成-OC(=O)O；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4、R^5及R^7各獨立地係C_1-C_8烷基、C_3-C_8碳環基、C_6-C_{10}芳基、含有1、2、或3個選自N、O、及S之雜原子的4至6員雜環基、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^7之C_1-C_8烷基各獨立地可選地經一個選自由下列所組成之群組的取代基取代：-OR^8、-OP(=O)$(OH)_2$、C_3-C_8碳環基、及苯基；

各R^8獨立地係C_1-C_6烷基；

鹼基係或；

R^{11}係經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_6烷基；

R^{12}係H、-C(=O)R^{13}、或-C(=O)OR^{13}；

R^{13}係C_1-C_8烷基；及

各R^{14}獨立地係H或C_1-C_8烷基；其中R^{14}之C_1-C_8烷基可選地經苯基取代。

【0218】　在一些實施例中，

R^1係–OH或-OC(=O)R^4；

R^2係–OH或-OC(=O)R^5；或

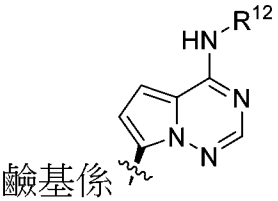
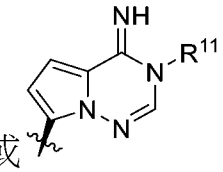
R^1及R^2一起形成-OC(=O)O-；

R^3係-C(=O)OR^7；

R^4、R^5、及R^7各獨立地係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4至6員雜環基；

其中R^7之C_1-C_8烷基各獨立地可選地經一個選自由-OR^8及苯基所組成之群組的取代基取代；

各R^8獨立地係C_1-C_6烷基；

鹼基係 或 ；

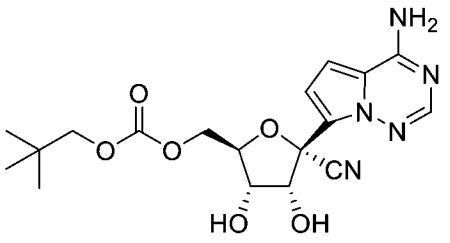
R^{11}係經-OP(=O)(OH)(OR^{14})取代之C_1-C_6烷基；

R^{12}係H、-C(=O)R^{13}、或-C(=O)OR^{13}；

R^{13}係C_1-C_8烷基；及

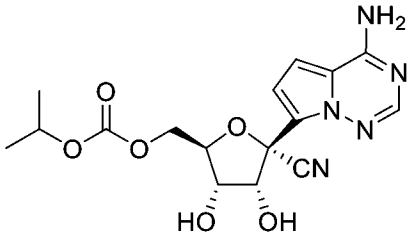
各R^{14}獨立地係H或C_1-C_8烷基；其中R^{14}之C_1-C_8烷基可選地經苯基取代。

【0219】 在一些實施例中，式I之化合物係



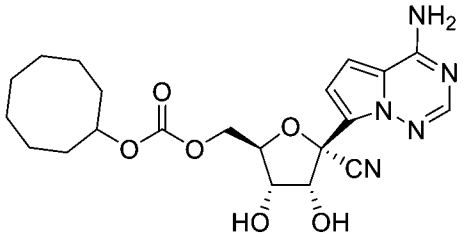
、或其醫藥上可接受之鹽。

【0220】 在一些實施例中，式I之化合物係



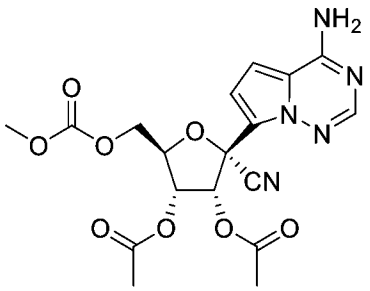
、或其醫藥上可接受之鹽。

【0221】 在一些實施例中，式I之化合物係



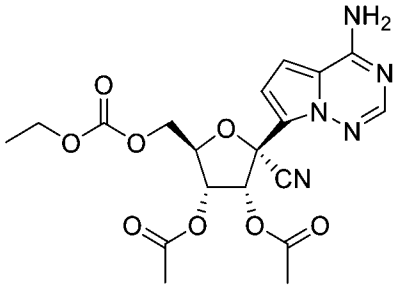
、或其醫藥上可接受之鹽。

【0222】 在一些實施例中，式I之化合物係



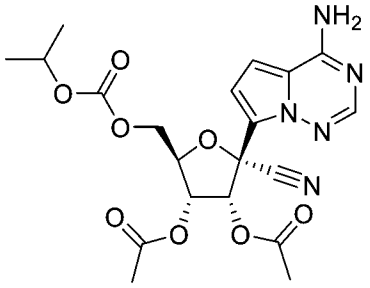
、或其醫藥上可接受之鹽。

【0223】 在一些實施例中，式I之化合物係



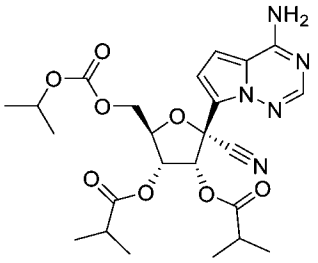
、或其醫藥上可接受之鹽。

【0224】 在一些實施例中，式I之化合物係



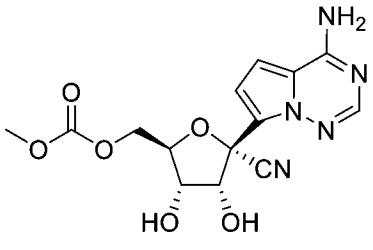
、或其醫藥上可接受之鹽。

【0225】 在一些實施例中，式I之化合物係



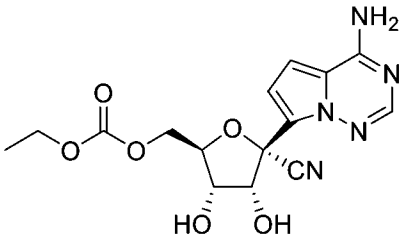
、或其醫藥上可接受之鹽。

【0226】 在一些實施例中，式I之化合物係



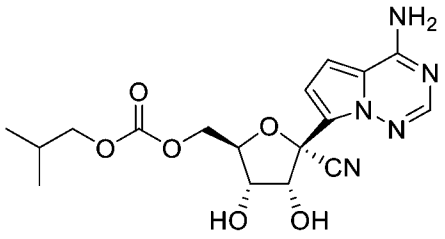
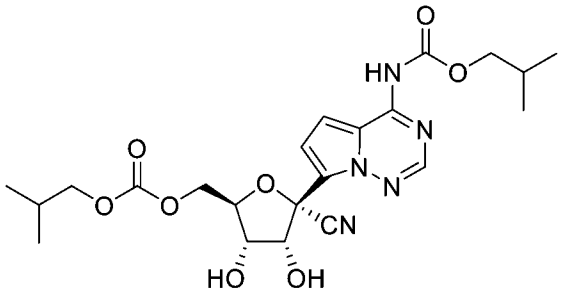
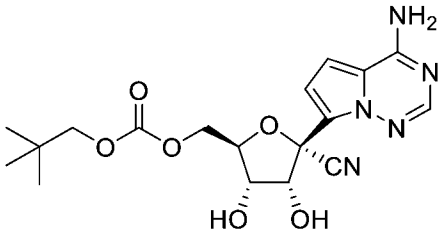
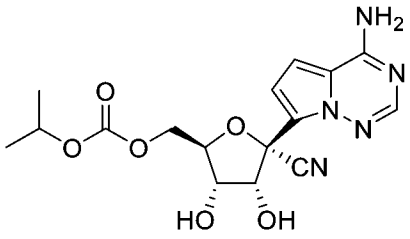
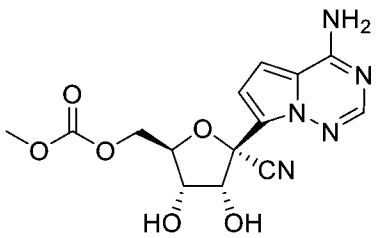
、或其醫藥上可接受之鹽。

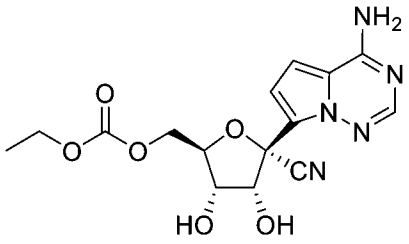
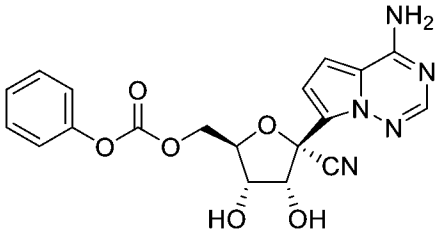
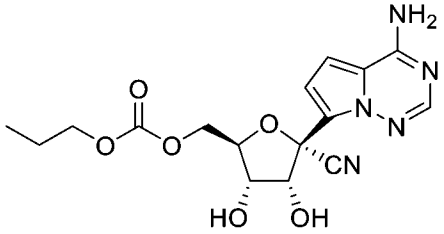
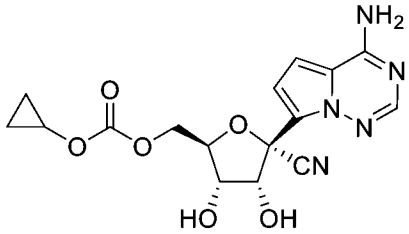
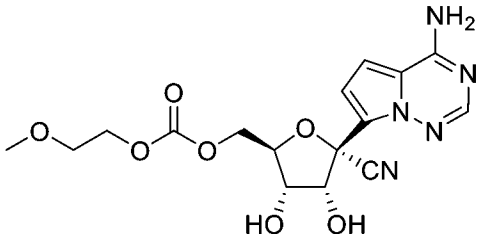
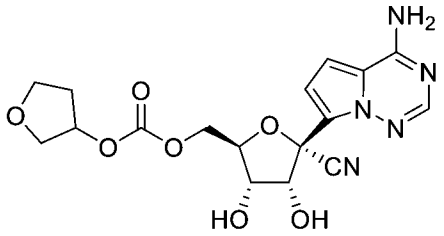
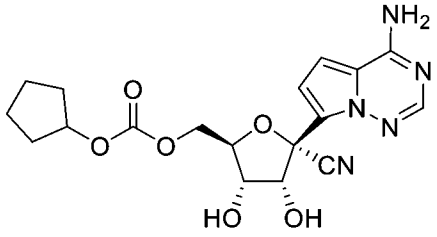
【0227】 在一些實施例中，式I之化合物係

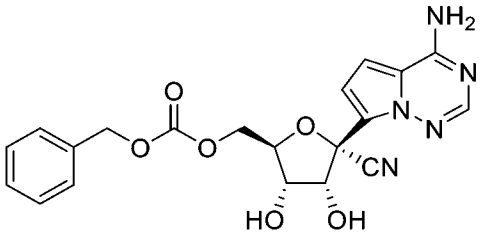
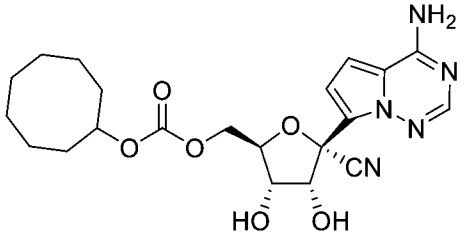
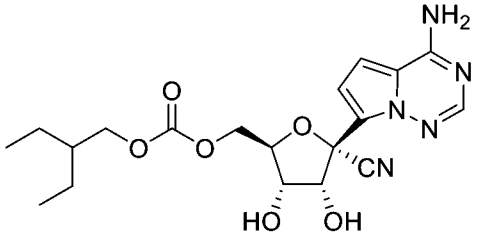
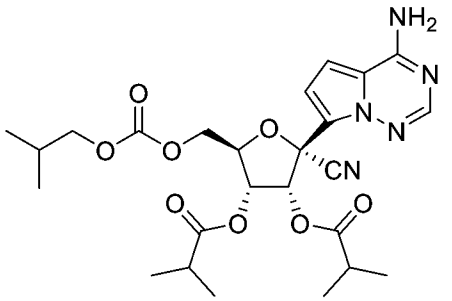
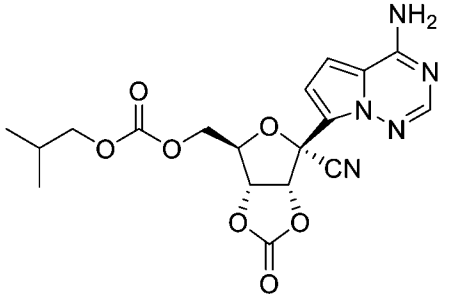
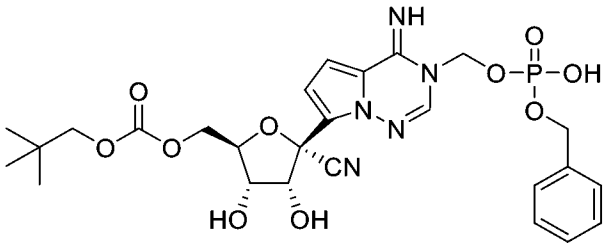


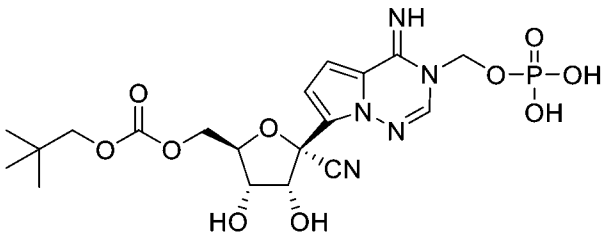
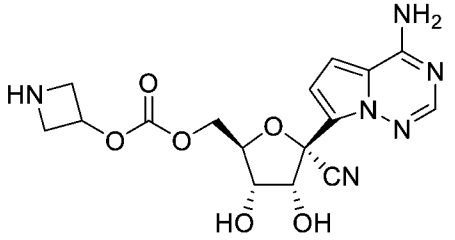
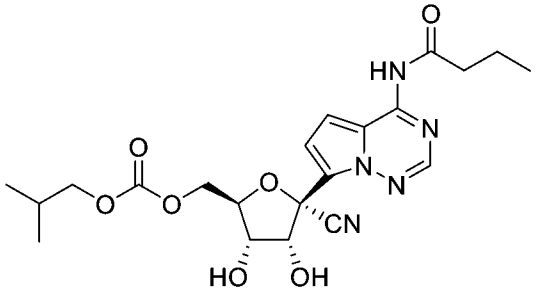
、或其醫藥上可接受之鹽。

【0228】 在一些實施例中，式I之化合物係

實例編號	化合物編號	結構
實例 1	1	
實例 2	2	
實例 3	3	
實例 4	4	
實例 5	5	

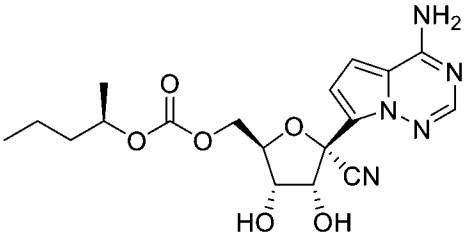
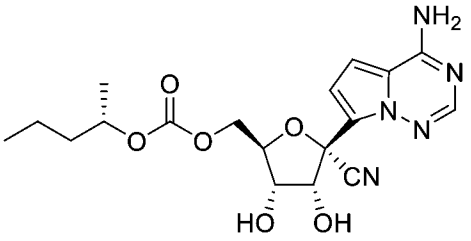
實例 6	6	
實例 7	7	
實例 8	8	
實例 9	9	
實例 10	10	
實例 11	11	
實例 12	12	

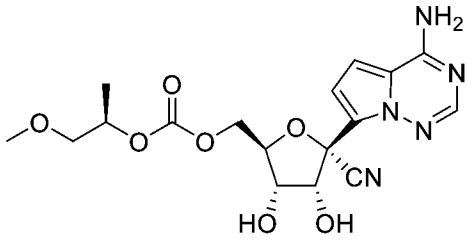
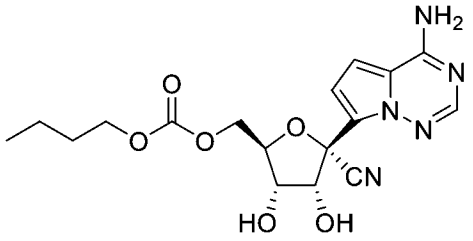
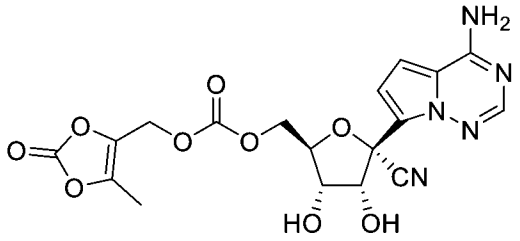
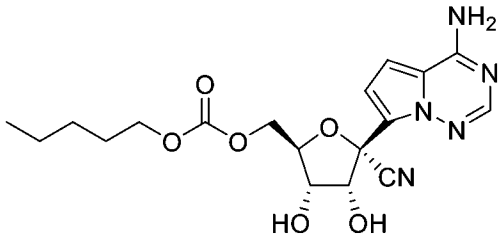
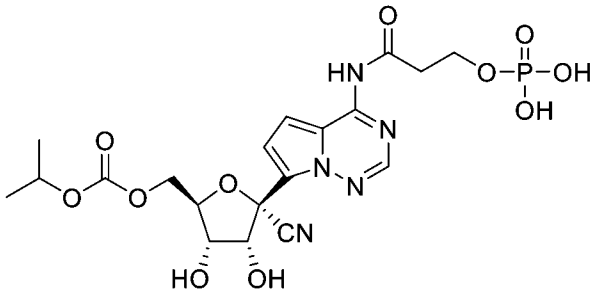
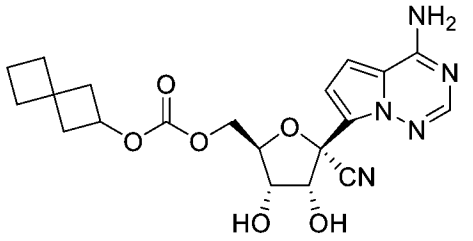
實例 13	13	
實例 14	14	
實例 15	15	
實例 16	16	
實例 17	17	
實例 18	18	

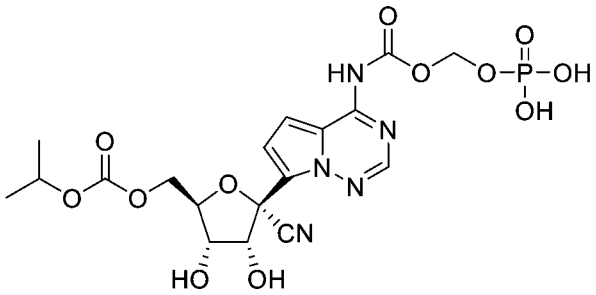
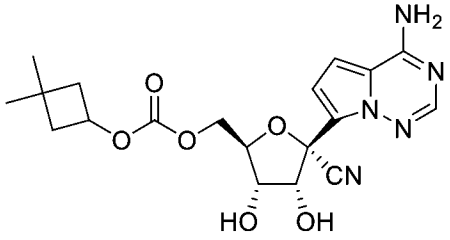
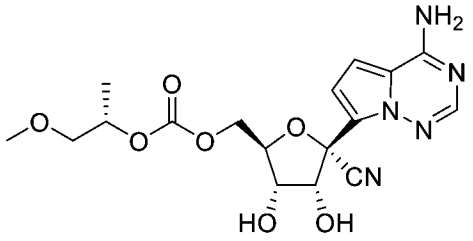
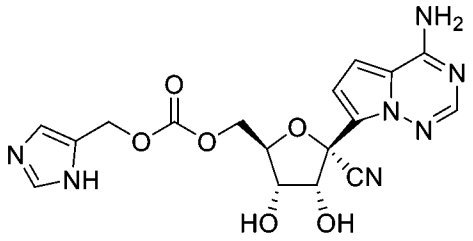
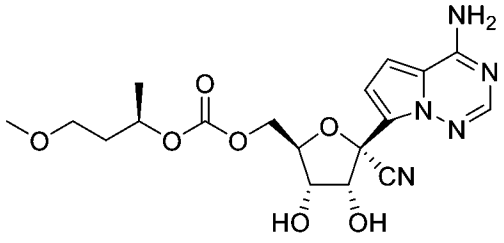
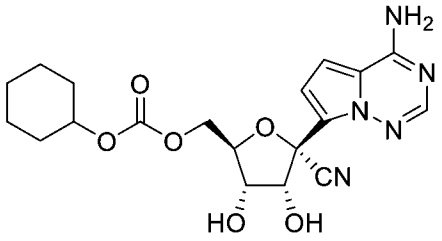
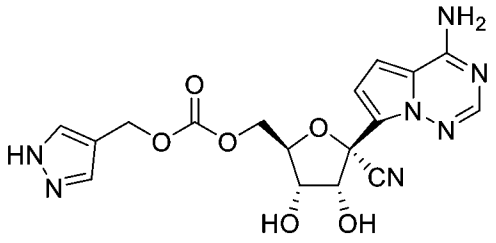
實例 19	19	
實例 20	20	
實例 21	21	

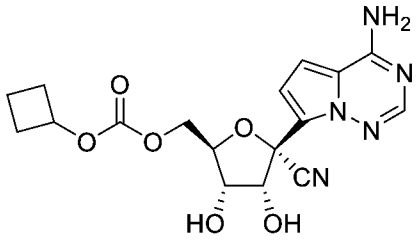
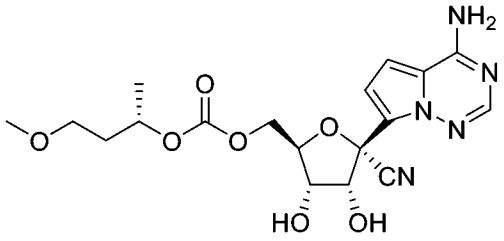
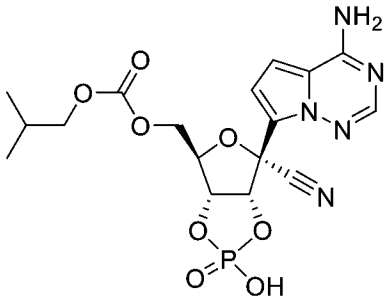
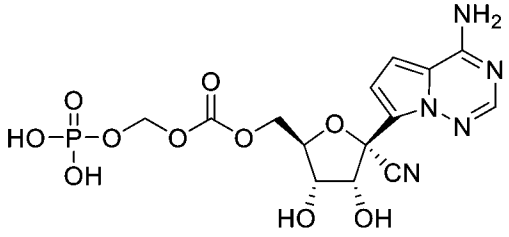
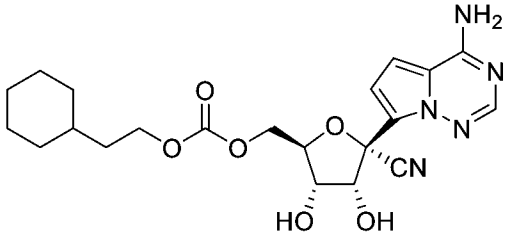
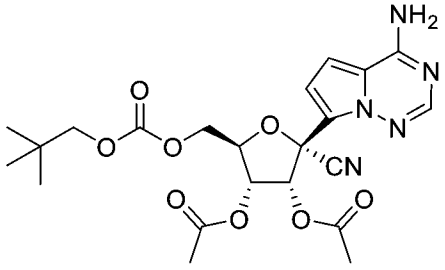
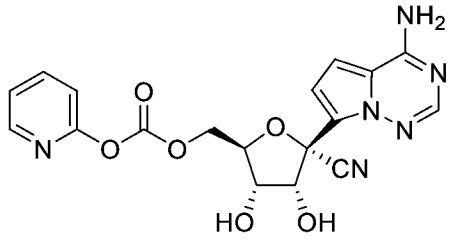
或其醫藥上可接受之鹽。

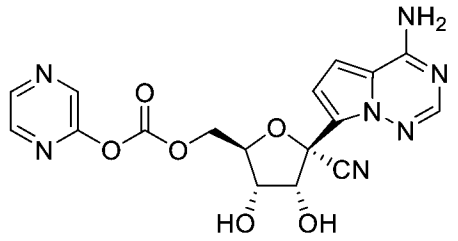
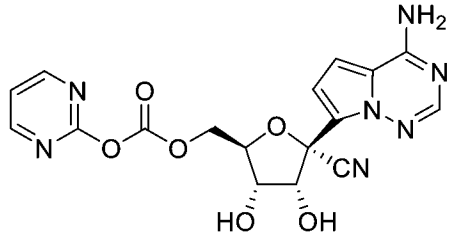
【0229】　在一些實施例中，式I之化合物係

實例編號	化合物編號	結構
	22	
	23	

	24	
	25	
實例 80	26	
實例 74	27	
	28	
實例 30	29	

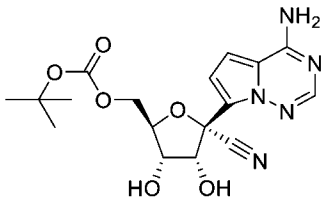
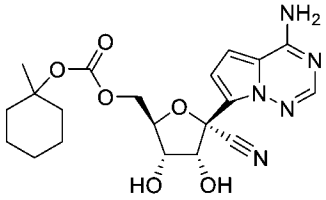
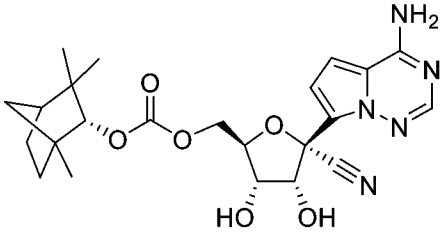
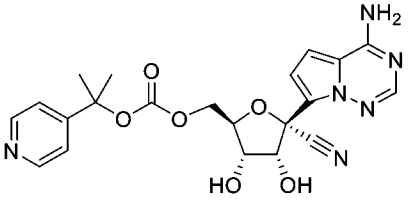
	30	
實例 72	31	
	32	
	33	
	34	
實例 38	35	
	36	

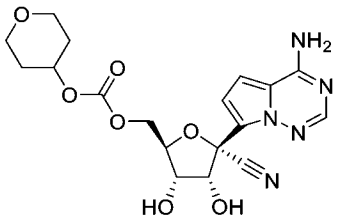
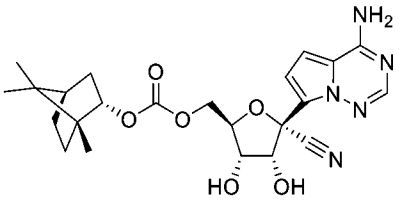
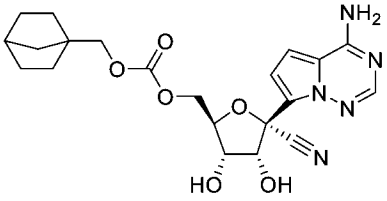
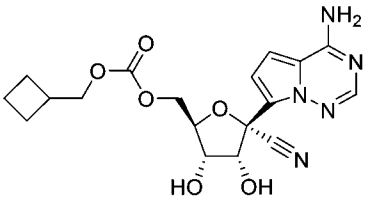
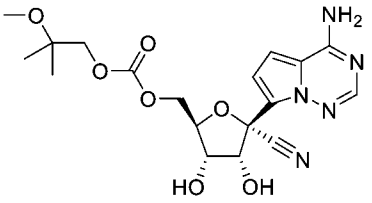
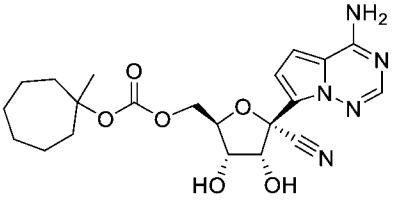
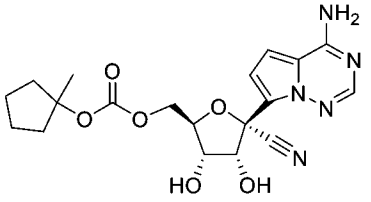
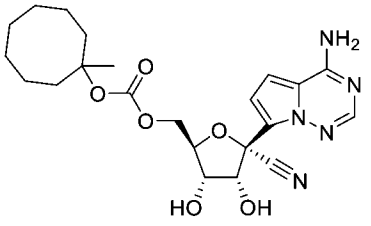
實例 81	37	
	38	
	39	
實例 95	40	
	41	
	42	
	43	

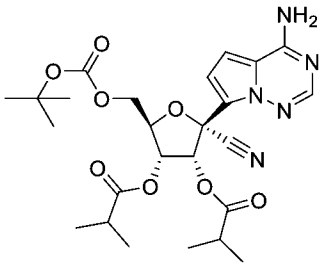
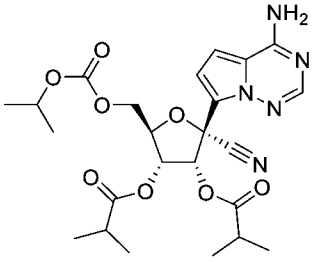
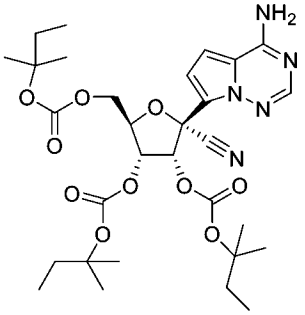
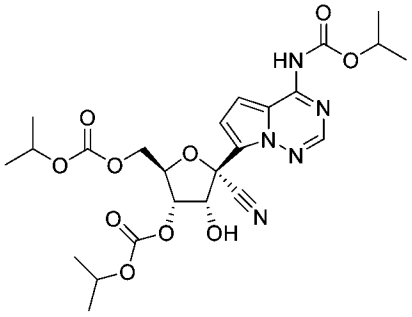
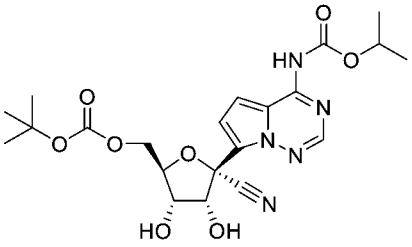
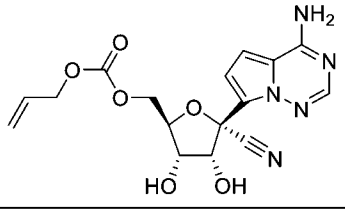
	44	
	45	

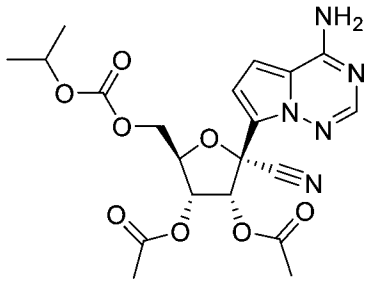
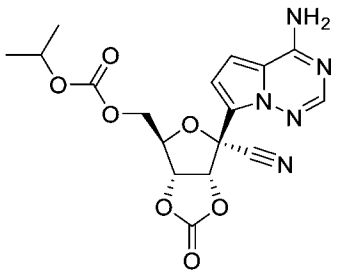
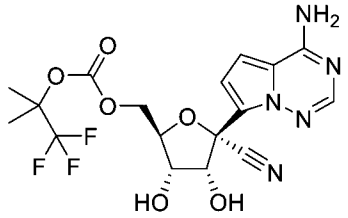
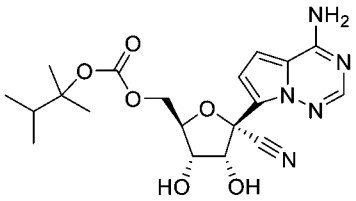
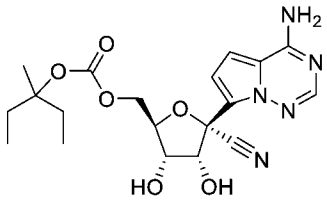
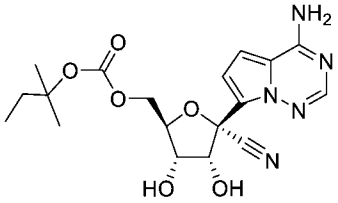
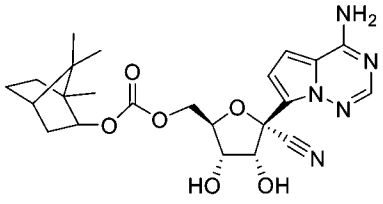
或其醫藥上可接受之鹽。

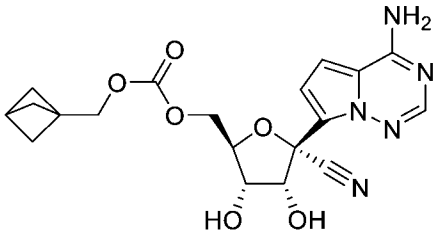
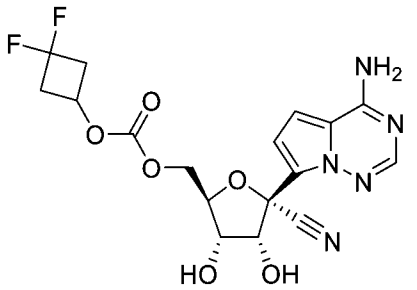
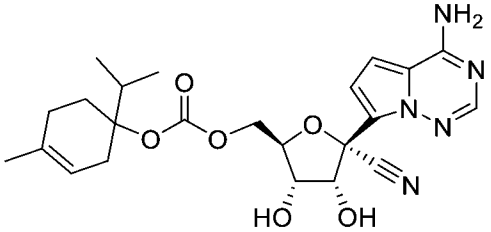
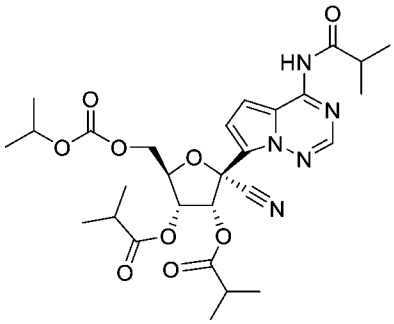
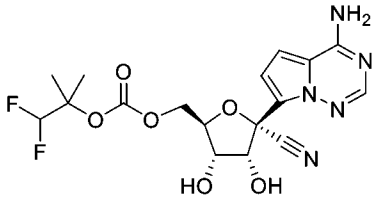
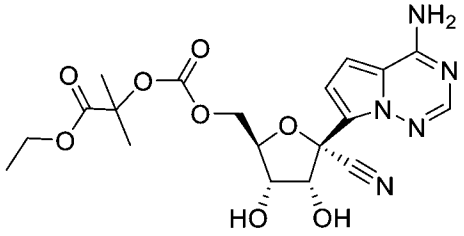
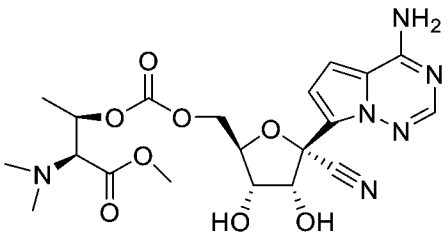
【0230】 在一些實施例中，式I之化合物係

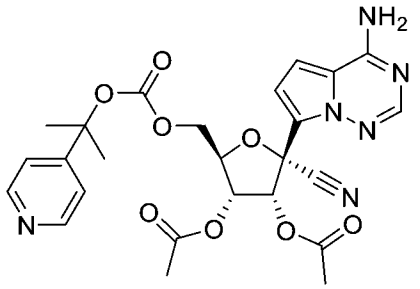
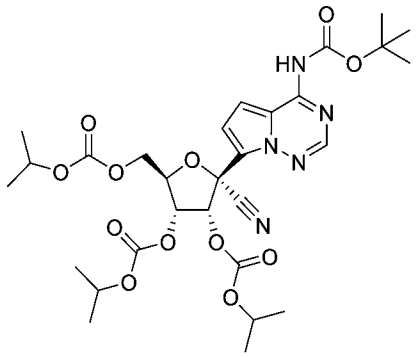
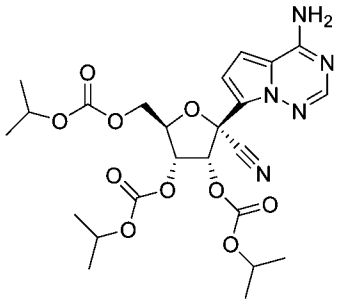
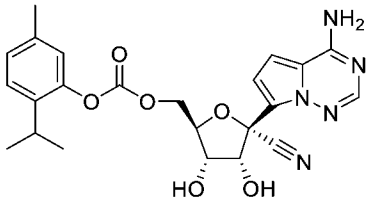
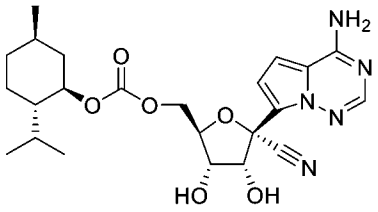
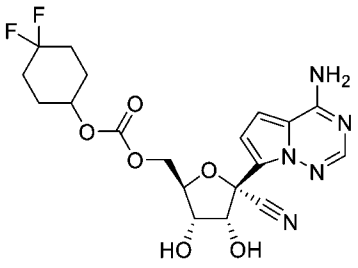
實例編號	化合物編號	結構
實例 22	46	
實例 23	47	
實例 24	48	
實例 25	49	

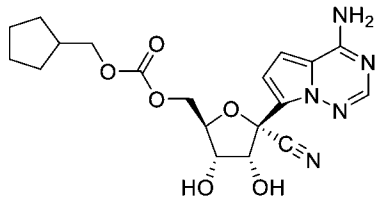
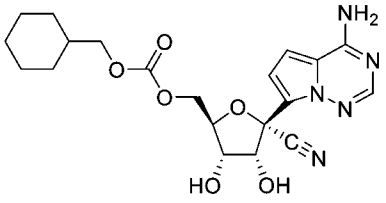
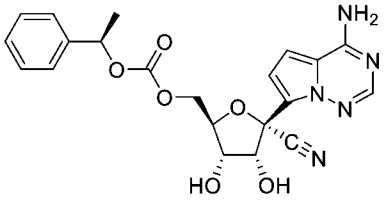
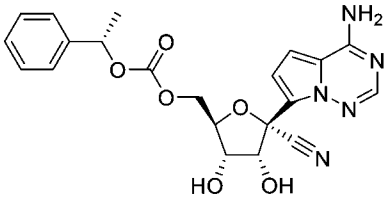
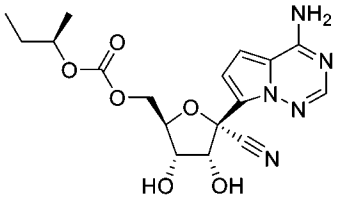
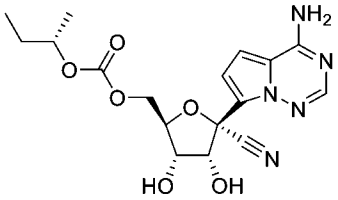
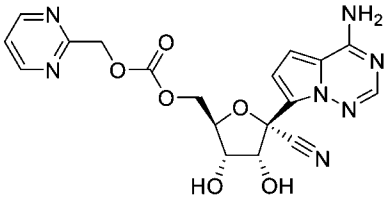
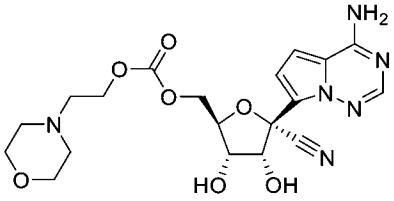
實例 26	50	
實例 27	51	
實例 28	52	
實例 29	53	
實例 31	54	
實例 32	55	
實例 33	56	
實例 34	57	

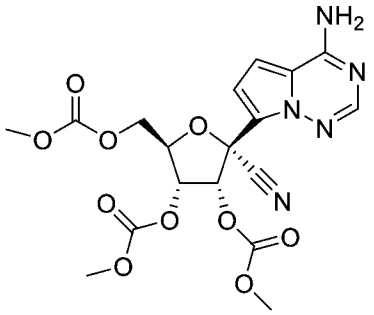
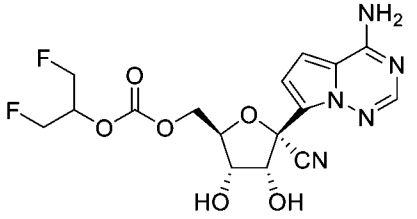
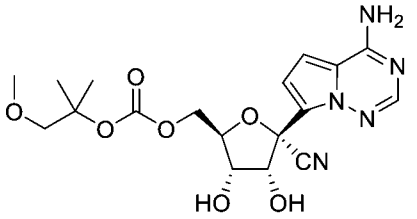
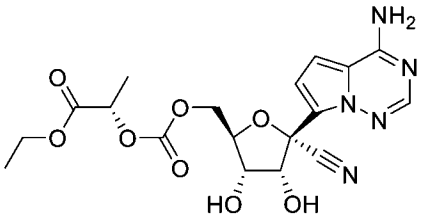
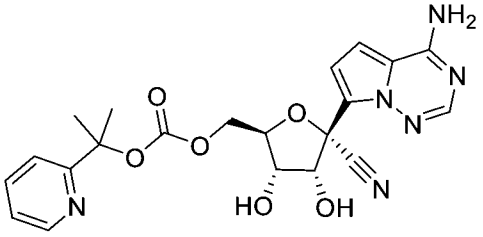
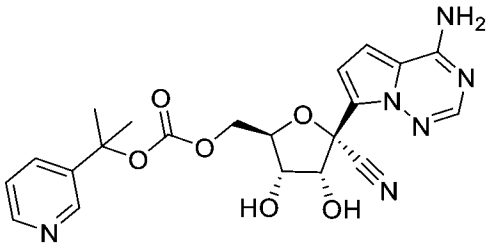
實例 35	58	
實例 36	59	
實例 37	60	
實例 39	62	
實例 40	63	
實例 42	64	

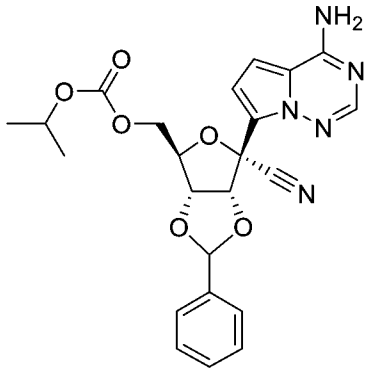
實例 43	65	
實例 44	66	
實例 45	67	
實例 46	68	
實例 47	69	
實例 48	70	
實例 49	71	

實例 50	72	
實例 51	73	
實例 52	74	
實例 53	75	
實例 54	76	
實例 55	77	
實例 56	78	

實例 57	79	
實例 58	80	
實例 59	81	
實例 60	82	
實例 61	83	
實例 62	84	

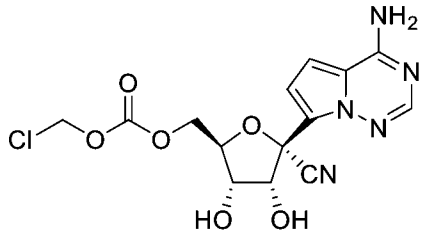
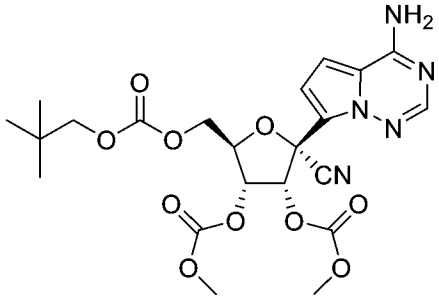
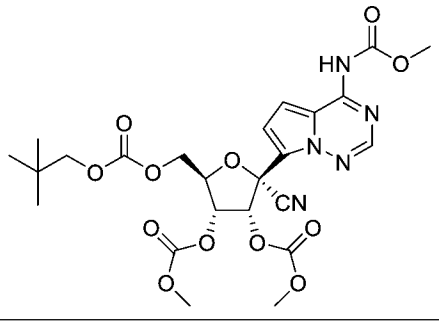
實例 63	85	
實例 64	86	
實例 65	87	
實例 66	88	
實例 67	89	
實例 68	90	
實例 69	91	
實例 70	92	

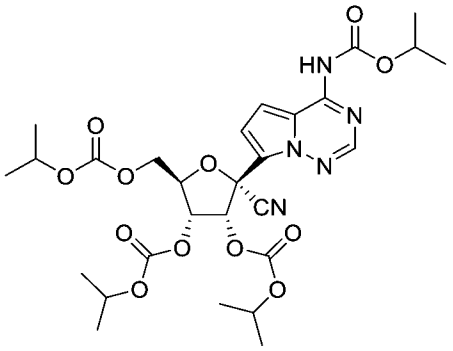
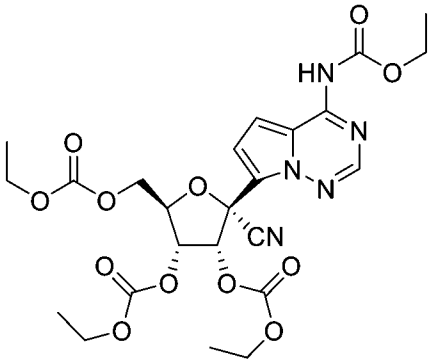
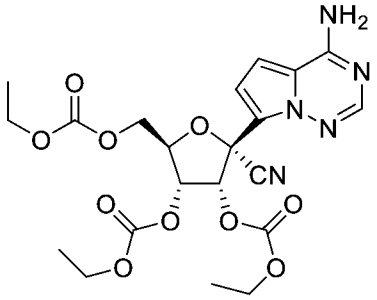
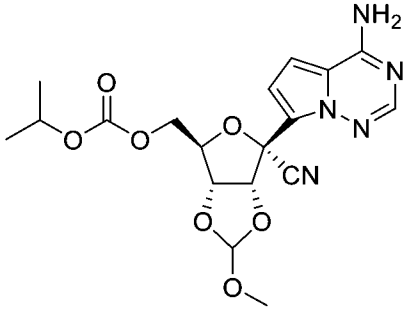
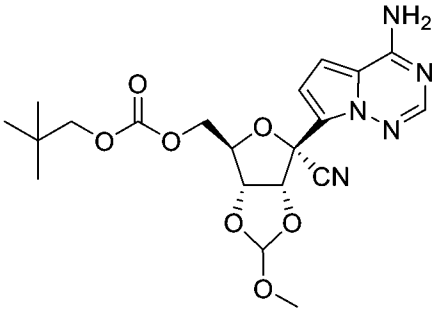
實例 71	93	
實例 73	94	
實例 75	96	
實例 76	97	
實例 77	98	
實例 78	99	

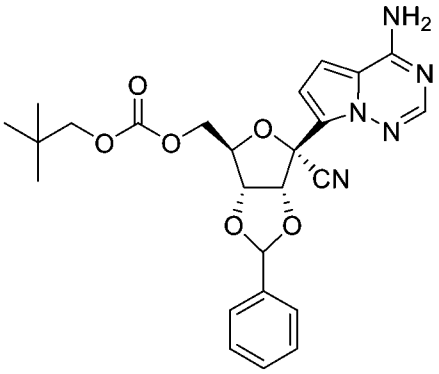
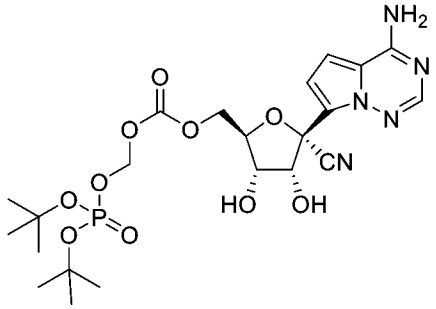
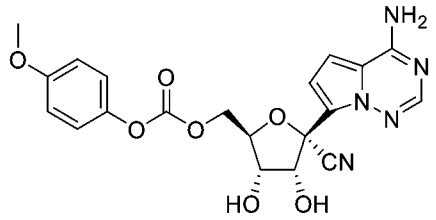
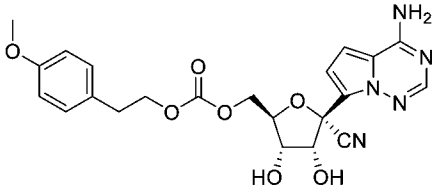
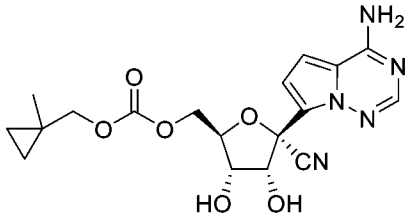
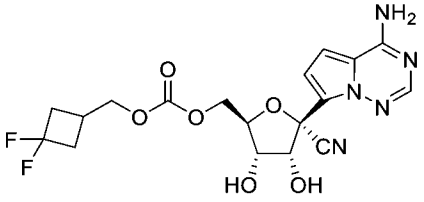
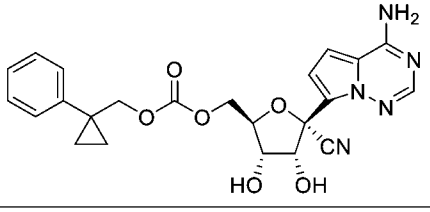
實例 79	100	

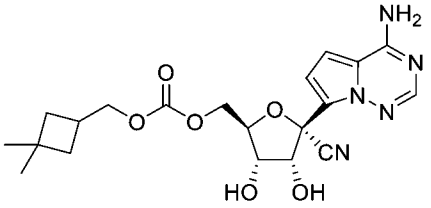
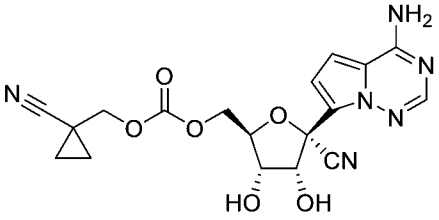
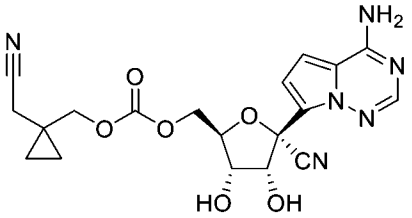
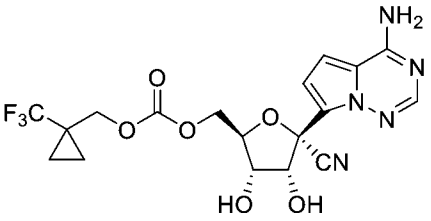
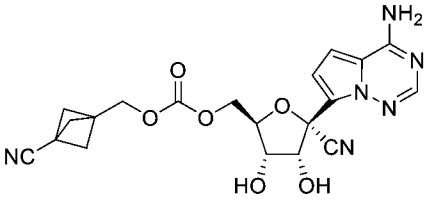
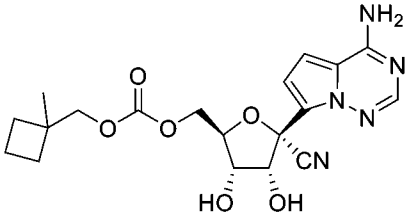
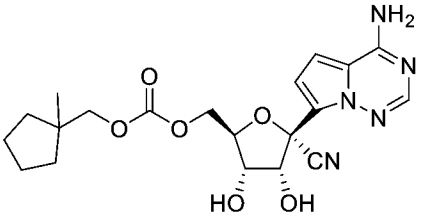
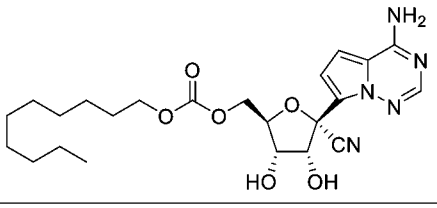
或其醫藥上可接受之鹽。

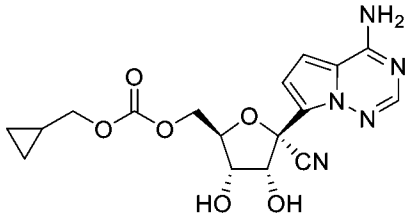
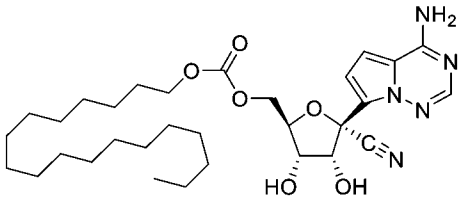
【0231】 在一些實施例中，式I之化合物係

實例編號	化合物編號	結構
實例 93	101	
	102	
實例 96	103	

	104	
	105	
實例 92	106	
實例 97	107	
	108	

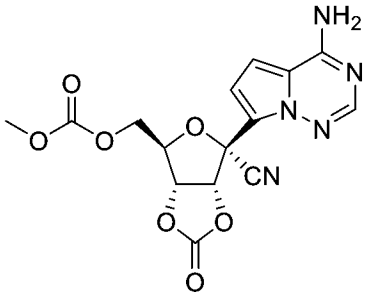
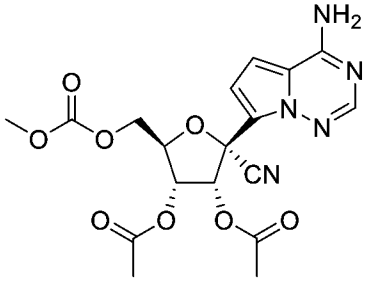
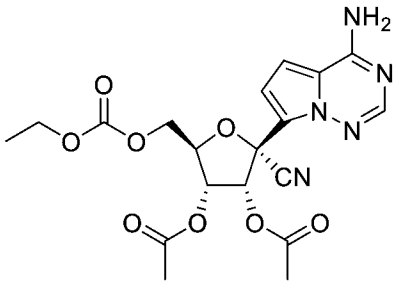
	109	
實例 94	110	
實例 109	111	
實例 101	112	
實例 102	114	
實例 103	115	
實例 104	116	

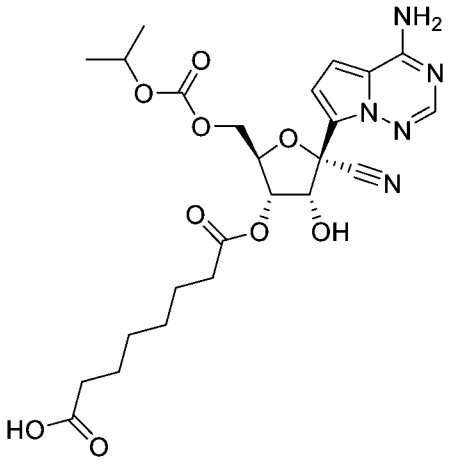
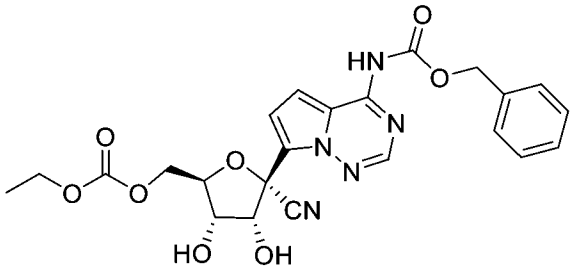
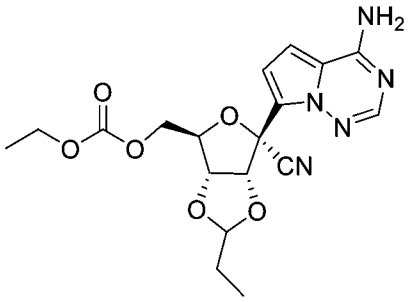
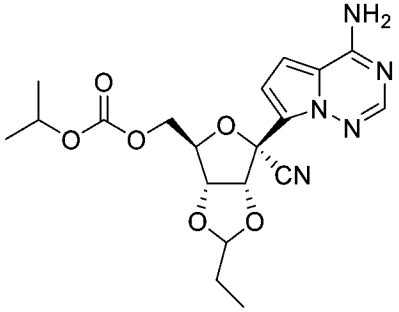
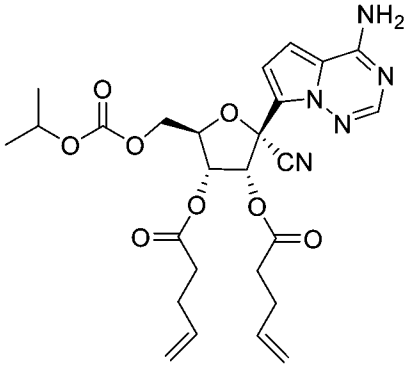
實例 105	117	
實例 106	118	
實例 107	119	
實例 99	120	
實例 100	121	
實例 108	122	
實例 109	123	
實例 113	124	

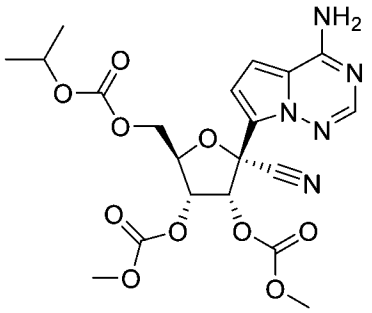
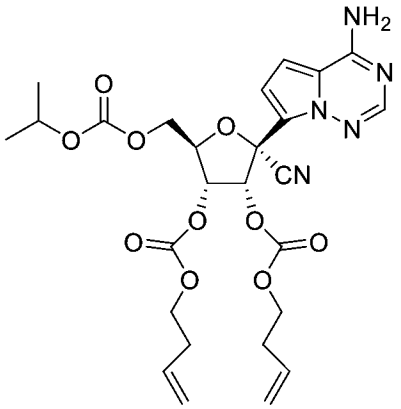
實例 98	125	
實例 114	126	

或其醫藥上可接受之鹽。

【0232】 在一些實施例中，式I之化合物係

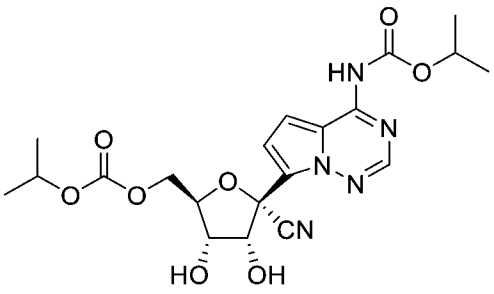
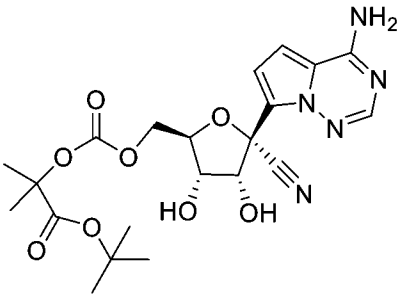
實例編號	化合物編號	結構
實例 82	127	
實例 83	128	
實例 84	129	

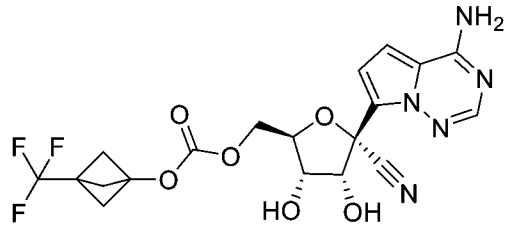
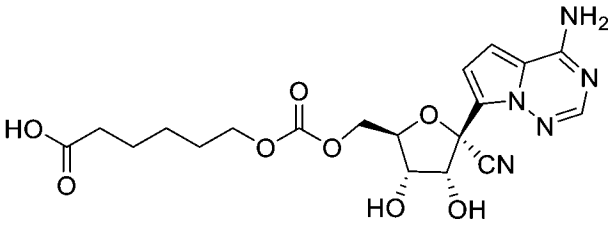
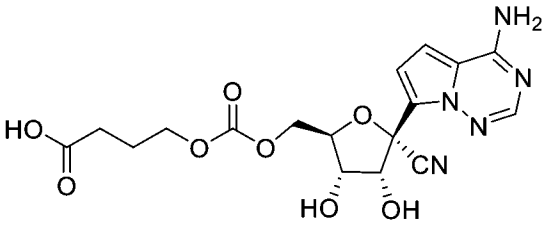
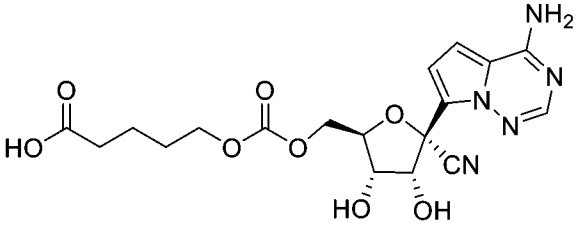
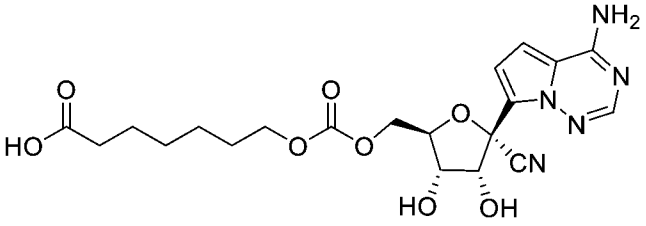
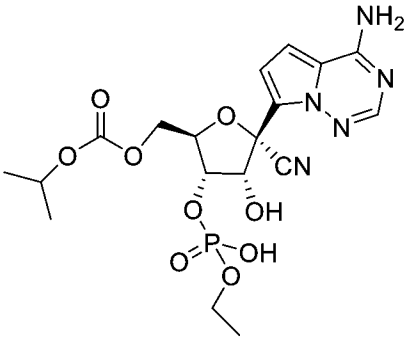
實例 85	130	
實例 86	131	
實例 87	132	
實例 88	133	
實例 89	134	

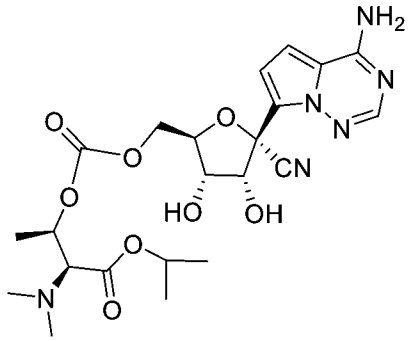
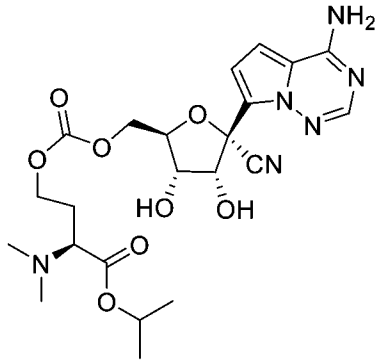
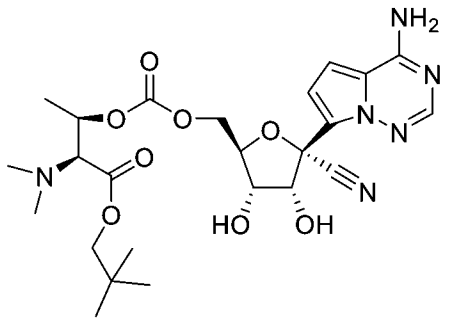
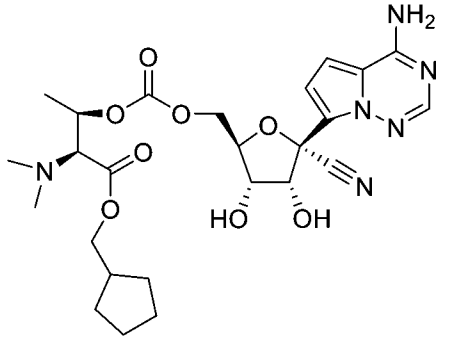
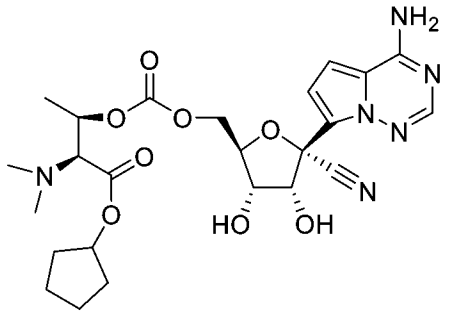
實例 90	135	
實例 91	136	

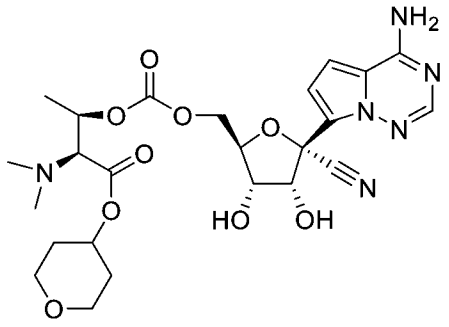
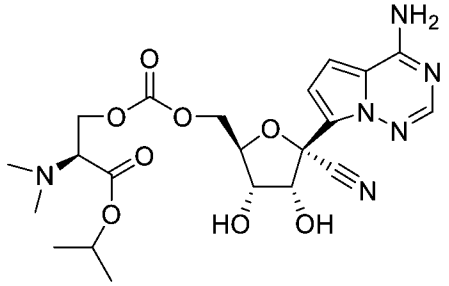
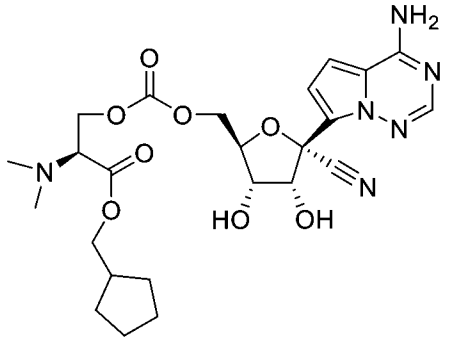
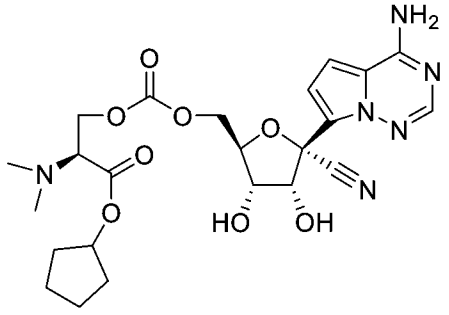
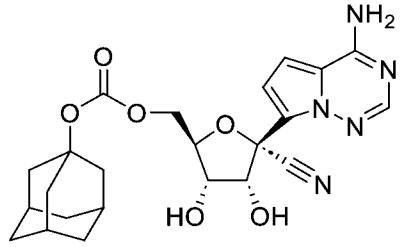
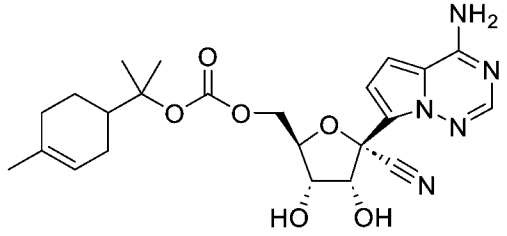
或其醫藥上可接受之鹽。

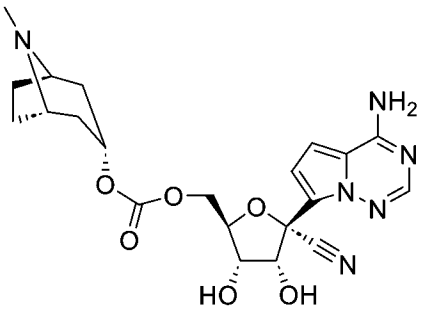
【0233】 在一些實施例中，式I之化合物係

實例編號	化合物編號	結構
實例 110	137	
實例 111	138	

實例 112	139	
實例 115	140	
實例 116	141	
實例 117	142	
實例 118	143	
實例 119	144	

實例 120	145	
實例 121	146	
實例 122	147	
實例 123	148	
實例 124	149	

實例 125	150	
實例 126	151	
實例 127	152	
實例 128	153	
實例 131	154	
實例 132	155	

實例 133	156	

或其醫藥上可接受之鹽。

V. 醫藥配方

【0234】 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。

【0235】 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。

【0236】　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。

【0237】　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。

【0238】　在一些實施例中，本文所述之化合物（例如式I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I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。

【0239】　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。

【0240】　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。

【0241】 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。

【0242】 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碸及相關類似物。

【0243】 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。

【0244】 適用於本發明之配方中的乳劑及乳液穩定劑包括Tween® 60、Span® 80、鯨蠟硬脂醇、苄醇、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® 80。

【0245】 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。

【0246】 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、或酏劑。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。

【0247】 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。

【0248】 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、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠、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（例如十七乙烯氧鯨蠟醇）、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β-環糊精(SEB-β-CD)，例如Captisol®。

【0249】 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。

【0250】 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）。

【0251】 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。糖漿及酏劑可與甜味劑（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。

【0252】 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。

【0253】　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。

【0254】　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。

【0255】　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。

【0256】　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。

【0257】　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。

【0258】　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。

【0259】　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。

【0260】　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。

【0261】 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。

【0262】 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。

【0263】 動物醫藥載劑係可用於投予組成物之目地的材料且可係固體、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。

【0264】 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

【0265】 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。

【0266】 在一些實施例中，套組亦可包含一或多種額外治療劑及/或額外治療劑與式I之化合物之組合在治療有需要之對象（例如人類）的疾病或病況中之使用說明。

【0267】 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。

【0268】 亦提供製品，其包括式I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

【0269】 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。

【0270】 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。

【0271】 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本文所述之化合物，例如式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0272】 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I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。

【0273】 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)。

【0274】 在一些實施例中，式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽係在對象暴露於病毒前投予。

【0275】 在一些實施例中，式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽係在對象暴露於病毒前及後投予。

【0276】 在一些實施例中，式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽係在對象暴露於病毒後投予。

【0277】 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I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I之化合物、或醫藥上可接受之鹽，接著在最後一次暴露後進一步投予式I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I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0278】 事件驅動給藥方案之進一步實例包括在病毒暴露前24小時內投予式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，然後在暴露期期間每天投予，接著在最後一次暴露後大約24小時後最後一次投予（其可係增加之劑量，諸如雙倍劑量）。

【0279】 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。

【0280】 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I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。

【0281】 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。

【0282】 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。

【0283】 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。

【0284】 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10 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約1000 mg。式I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。

【0285】 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。

【0286】 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。

【0287】 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。

【0288】　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。

【0289】　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。

【0290】 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。

【0291】 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。

【0292】 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

【0293】 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。

【0294】 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。

【0295】 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。

【0296】 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。

【0297】 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。

【0298】 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。

【0299】 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。

【0300】 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。

【0301】 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。

【0302】 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。

【0303】 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。

【0304】 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。

【0305】 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。

【0306】 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。

【0307】 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。

【0308】 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。

【0309】 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。

【0310】 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。

【0311】 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。

【0312】 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。

【0313】 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。

【0314】 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。

【0315】 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。

【0316】 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。

【0317】 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。

【0318】 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)。

【0319】 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。

【0320】 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。

【0321】 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。

【0322】 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

【0323】 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。

【0324】 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、非環狀核苷膦酸脂類似物、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。

【0325】 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。

【0326】 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呋酯(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)、β-D-N4-羥基胞苷、或其組合。

【0327】 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。

【0328】 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。

【0329】 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、地拉韋啶、依法韋侖、依曲韋林、利匹韋林、及其組合。

【0330】 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(vedroprevir)、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。

【0331】 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。

【0332】 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。

【0333】 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。

【0334】 在一些實施例中，額外治療劑係非環狀核苷膦酸脂類似物。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。

【0335】 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。

【0336】 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。

【0337】 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α 1b、干擾素α 2a、干擾素α 2b、聚乙二醇化干擾素alfacon 1、聚乙二醇化干擾素α 1b、聚乙二醇化干擾素α 2a (PegIFNα-2a)、及PegIFNα-2b。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α 1b、干擾素α 2a、干擾素α 2b、聚乙二醇化干擾素α 2a (PegIFNα-2a)、及PegIFNα-2b。在一些實施例中，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α 2a (PegIFNα-2a)、PegIFNα-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α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b、或其組合。

【0338】 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。

【0339】 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。

【0340】 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。

【0341】 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-丁硫胺酸硫酸亞胺(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)。

【0342】 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)。

【0343】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：羥氯喹、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(artenimol)、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。

【0344】 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。

【0345】 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®)、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-(羥基甲基)吡咯啶-3,4-二醇）、法匹拉韋（亦稱為T-705或Avigan）、T-705單磷酸鹽、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。

【0346】 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。

【0347】 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。

【0348】 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呋酯及恩曲他濱、或其組合。額外抗HBV劑之實例包括但不限於α-羥基蕈酚酮、安多索韋(amdoxovir)、安卓奎諾爾(antroquinonol)、β-羥基胞嘧啶核苷、ARB-199、CCC-0975、ccc-R08、艾夫他濱(elvucitabine)、依澤替米貝(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)、分艟(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®)、恩曲他濱(EMTRIVA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋雙匹酯(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(BARACLUDE®)、恩替卡韋順丁烯二酸鹽、替比夫定(TYZEKA®)、非洛西韋(filocilovir)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、疊氮膦、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。

【0349】　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、非環狀核苷膦酸脂類似物、及其組合。

【0350】 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）。

【0351】 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。

【0352】 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®（依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；BIKTARVY®（比替拉韋、恩曲他濱、及替諾福韋艾拉酚胺）；COMPLERA®（EVIPLERA®；利匹韋林、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；STRIBILD®（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®（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；

TDF+FTC）；DESCOVY®（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；ODEFSEY®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；GENVOYA®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋）；SYMTUZA®（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™（依法韋侖、拉米夫定、及富馬酸替諾福韋二吡呋酯）；CIMDU™（拉米夫定及富馬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®（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；EPZICOM®（LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC）；KALETRA®（ALUVIA®；洛匹那韋及利托那韋）；TRIUMEQ®（多替拉韋、阿巴卡韋、及拉米夫定）；TRIZIVIR®（硫酸阿巴卡韋(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、及富馬酸替諾福韋二吡呋酯；多拉韋林、拉米夫定、及替諾福韋二吡呋酯；達匹韋林(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+替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+富馬酸替諾福韋二吡呋酯、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、及富馬酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱+利匹韋林鹽酸鹽、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定、及拉米夫定。

【0353】 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。

【0354】 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。

【0355】 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）。

【0356】 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膦酸脂類似物。在一些實施例中，額外治療劑係HIV殼體抑制劑。

【0357】 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、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX®及VIDEX EC®（地達諾新(didanosine)、ddl）、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿立他濱(apricitabine)、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呋酯、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。

【0358】 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、地拉韋啶、甲磺酸地拉韋啶、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。

【0359】 在一些實施例中，額外治療劑係選自ATRIPLA®（依法韋侖、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；COMPLERA®（EVIPLERA®；利匹韋林、富馬酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；STRIBILD®（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®（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF +FTC）；DESCOVY®（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；ODEFSEY®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；GENVOYA®（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®（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®（KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋）；COMBIVIR®（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；EPZICOM®（LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC）；TRIZIVIR®（硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、齊多夫定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；利匹韋林；利匹韋林鹽酸鹽；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；地拉韋啶；地拉韋啶甲磺酸酯；Radha-108 (Receptol)；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；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。

【0360】 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)、吡侖帕奈(perampanel)、艾司佐匹克隆(eszopiclone)、及佐匹克隆(zopiclone)。

【0361】 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)吡咯啶-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)。

【0362】 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-RRCPLYISYDPVCRR-NH2)、KRpep-2d (Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH2)）、及其組合。

【0363】 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。

【0364】 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。

【0365】 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。

【0366】 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。

【0367】 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。

【0368】 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-α-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。

【0369】 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、嘧硫草醚(pyrithiobac)衍生物、巴南寧(bananins)及5-羥色酮衍生物、SSYA10-001、格里菲斯辛(griffithsin)、HR2P-M1、HR2P-M2、P21S10、二氫丹參酮(Dihydrotanshinone) E-64-C及E-64-D、OC43-HR2P、MERS-5HB、229E-HR1P、229E-HR2P、白藜蘆醇(resveratrol)、1-硫雜-4-氮雜螺[4.5]癸-3-酮衍生物、鹽酸吉西他濱(gemcitabine hydrochloride)、洛哌丁胺(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(trifluprомazine)、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。

【0370】 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。

【0371】 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)）。

【0372】 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；必賴克瘽(plaquenil)（羥氯奎寧）；普留淨(proleukin)（阿地介白素(aldesleukin)，IL-2）；干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；羥基尿素；黴酚酸酯(mycophenolate mofetil, MPA)及其酯衍生物黴酚酸酯(MMF)；利巴韋林(ribavirin)；聚合物聚乙烯亞胺(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α-2a、聚乙二醇干擾素α-2b、重組介白素-15、Xmab-24306、RPI-MN、STING調節劑、RIG-I調節劑、NOD2調節劑、SB-9200、及IR-103。在一些實施例中，額外治療劑係芬戈莫德(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)。

【0373】 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。

【0374】 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。

【0375】 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。

【0376】 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)。

【0377】 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。

【0378】 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。

【0379】 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。

【0380】 在一些實施例中，額外治療劑係TLR促效劑。TLR促效劑之實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。

【0381】 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)、弗拉西泮(flurazepam)、普納替尼(ponatinib)、索拉非尼(sorafenib)、帕拉米松(paramethasone)、氯可托龍(clocortolone)、氟氯西林(flucloxacillin)、舍吲哚(sertindole)、氯維地平(clevidipine)、阿托伐他汀(atorvastatin)、西諾西泮(cinolazepam)、氯法齊明(clofazimine)、福沙匹坦(fosaprepitant)、及其組合。

【0382】 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α-酮胺(α-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)。

【0383】 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。

【0384】 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，額外治療劑疾病預防劑係利托那韋或考比司特。

【0385】 可將本發明之任何化合物與一或多種額外活性治療劑組合。舉例而言，本文所述之化合物可與一、二、三、四、五、或更多種額外活性治療劑組合。

【0386】 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。

【0387】 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。

【0388】 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。

【0389】 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

【0390】 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®)、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。

【0391】 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融合醣蛋白次單元疫苗。

【0392】 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。

【0393】 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

【0394】 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β抑制劑，諸如GSK-480及GSK-533；抗EV71抗體。

【0395】 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

【0396】 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

【0397】 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 diproprionate)、甲基潑尼松龍、氟輕松(fluocinolone)、氟安奈德(fluocinolone acetonide)、氟尼縮松(flunisolide)、氟可丁-21-丁酯(fluocortin-21-butylate)、氟米松(flumethasone)、特戊酸氟米松(flumetasone pivalate)、布地奈德(budesonide)、丙酸鹵倍他松(halobetasol propionate)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、氟替卡松(fluticasone)、AZD-7594、環索奈德(ciclesonide)；或其醫藥上可接受之鹽。

抗發炎劑

【0398】 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-吲唑-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

（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-吲哚-3-基]-2-側氧基-乙醯胺（PDE-4抑制劑AWD 12-281）；8-甲氧基-2-三氟甲基-喹啉-5-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-氟苯基)-2-(4-甲亞磺醯基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶（P38抑制劑SB-203850）；4-[4-(4-氟-苯基)-1-(3-苯基-丙基)-5-吡啶-4-基-1H-咪唑-2-基]-丁-3-炔-1-醇（P38抑制劑RWJ-67657）；4-氰基-4-(3-環戊基氧基-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-氟苯基)-[7-甲氧基-6-(3-吡啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-4-基]-胺（吉非替尼，EGFR抑制劑）；及4-(4-甲基-哌吡-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，EGFR抑制劑）。

β2腎上腺素受體促效劑支氣管擴張劑

【0399】 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。

【0400】 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。

【0401】 β2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)、茚達特羅(indacaterol)、奧達特羅(olodaterol)、妥洛特羅(tulobuterol)、福莫特羅、阿貝特羅(abediterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、阿福特羅(arformoterol)、左旋沙丁胺醇(levalbuterol)、非諾特羅(fenoterol)、及TD-5471。

抗膽鹼劑

【0402】 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]-吡咯啶-2-羰基}-吡咯啶-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]-吡咯啶-3-基}-2,2-二苯基-乙醯胺（達非那新(Darifenacin)）；4-氮杂-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[3.3.1.02,4]壬烷（氧托銨(Oxitropium)-N,N-二乙基甘胺酸酯）；7-[2-(2-二乙胺基-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[3.3.1.02,4]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-咪唑啶-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啶鎓；1-[1-(3-氟-苄基)-哌啶-4-基]-4,4-雙-(4-氟-苯基)-咪唑啶-2-酮；1-環辛基-3-(3-甲氧基-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基)-1-苯基-丙-2-炔-1-醇；3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮陽離子-雙環[2.2.2]辛烷（阿地銨(Aclidinium)-N,N-二乙基甘胺酸酯）；或(2-二乙胺基-乙醯氧基)-二-噻吩-2-基-乙酸1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基酯；瑞芬那新(revefenacin)、格隆溴銨(glycopyrronium bromide)、蕪地溴銨(umeclidinium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)、阿地溴銨(aclidinium bromide)、苯環喹溴銨(bencycloquidium bromide)。

稀痰劑

【0403】　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呱芬那辛(guaifenesin)。

【0404】　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

【0405】 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。

【0406】 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；α-葡萄糖苷酶1抑制劑，諸如西戈斯韋(celgosivir)；血小板活化因子受體(PAFR)拮抗劑，諸如莫地帕泛(modipafant)；鈣黏素-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。

【0407】 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®、DPIV-001、TAK-003、減毒活登革熱疫苗、四價登革熱疫苗、四價DNA疫苗、rDEN2Δ30-7169；及DENV-1 PIV。

5. 用於治療絲狀病毒科病毒感染之組合療法

【0408】 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)吡咯啶-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。

【0409】 對於伊波拉具有活性之其他非限制性活性治療劑包括α-葡萄糖苷酶1抑制劑、組織蛋白酶B抑制劑、CD29拮抗劑、樹突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α配體、中性α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）。

【0410】 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。

【0411】 本文所提供之化合物亦可與胺基磷酸酯N-味啉基寡聚物(phosphoramidate morpholino oligomer, PMO)組合使用，胺基磷酸酯N-味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。

【0412】 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。

【0413】 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。

6. 用於治療冠狀病毒科病毒感染之組合療法

【0414】 在一些實施例中，額外治療劑係2,5-寡腺苷酸合成酶刺激劑、5-HT 2a受體拮抗劑、5-脂氧合酶抑制劑、ABL家族酪胺酸激酶抑制劑、Abl酪胺酸

激酶抑制劑、乙醛去氫酶抑制劑、乙醯CoA羧化酶抑制劑、肌動蛋白拮抗劑、肌動蛋白調節劑、活性依賴性神經保護調節劑、腺苷A3受體促效劑、腎上腺素受體拮抗劑、腎上腺髓質素配體、腎上腺髓質素配體抑制劑、高級糖基化產物受體拮抗劑、高級糖基化產物受體調節劑、AKT蛋白激酶抑制劑、富含丙胺酸脯胺酸的分泌蛋白刺激劑、醛糖還原酶抑制劑、鹼性磷酸酶刺激劑、α2腎上腺素能受體拮抗劑、α2B腎上腺素能受體促效劑、AMP活化蛋白激酶刺激劑、AMPA受體調節劑、澱粉樣蛋白沉積抑制劑、雄激素受體拮抗劑、血管緊張素II AT-1受體拮抗劑、血管緊張素II AT-2受體促效劑、血管緊張素II受體調節劑、血管緊張素轉換酶2抑制劑、血管緊張素轉換酶2調節劑、血管緊張素轉換酶2刺激劑、血管緊張素受體調節劑、膜聯蛋白A5刺激劑、Anoctamin 1抑制劑、抗凝劑、抗組織胺劑、抗缺氧劑、抗血栓形成劑、AP1轉錄因子調節劑、Apelin受體促效劑、APOA1基因刺激劑、載脂蛋白A1促效劑、載脂蛋白B拮抗劑、載脂蛋白B調節劑、載脂蛋白C3拮抗劑、芳烴受體促效劑、芳烴受體拮抗劑、ATP結合盒轉運蛋白B5調節劑、Axl酪胺酸激酶受體抑制劑、殺菌滲透蛋白抑制劑、基礎免疫球蛋白(Basigin)抑制劑、基礎免疫球蛋白(Basigin)調節劑、BCL2基因抑制劑、BCL2L11基因刺激劑、Bcr蛋白抑制劑、β1腎上腺素能受體調節劑、β2腎上腺素能受體促效劑、β腎上腺素能受體促效劑、β-抑制蛋白刺激劑、凝血調節劑、BMP10基因抑制劑、BMP15基因抑制劑、骨形態發生蛋白10配體抑制劑、骨形態發生蛋白15配體抑制劑、緩激肽(bradykinin) B2拮抗劑、腦源性神經營養因子配體、含溴域蛋白2抑制劑、含溴域蛋白4抑制劑、Btk酪胺酸激酶抑制劑、C反應蛋白調節劑、Ca2+釋放活化Ca2+通道1抑制劑、鈣黏素-5調節劑、鈣活化

氯離子通道抑制劑、鈣通道調節劑、鈣蛋白酶I抑制劑、鈣蛋白酶II抑制劑、鈣蛋白酶IX抑制劑、大麻素CB2受體促效劑、大麻素受體調節劑、酪蛋白激酶II抑制劑、CASP8-FADD樣調節劑抑制劑、凋亡蛋白酶抑制劑、過氧化氫酶刺激劑、CCL26基因抑制劑、CCR2趨化因子拮抗劑、CCR5趨化因子拮抗劑、CD11a促效劑、CD122促效劑、CD3拮抗劑、CD4促效劑、CD40配體、CD40配體調節劑、CD40配體受體促效劑、CD40配體受體調節劑、CD49d促效劑、CD70抗原調節劑、CD73促效劑、CD73促效劑、CD95拮抗劑、CFTR抑制劑、CGRP受體拮抗劑、趨化因子受體樣1促效劑、氯離子通道抑制劑、氯離子通道調節劑、霍亂腸毒素次單元B (cholera toxin B subunit)抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、膠原蛋白調節劑、補體C1s次組分抑制劑、補體C3抑制劑、補體C5因子抑制劑、補體C5a因子抑制劑、補體因子H刺激劑、補體級聯抑制劑、補體因子C2抑制劑、補體因子D抑制劑、結締組織生長因子配體抑制劑、冠狀病毒核蛋白調節劑、冠狀病毒小套膜蛋白調節劑、冠狀病毒棘醣蛋白抑制劑、冠狀病毒棘醣蛋白調節劑、COVID19套膜小膜蛋白質調節劑、COVID19非結構蛋白8調節劑、COVID19核蛋白調節劑、COVID19蛋白3a抑制劑、COVID19複製酶多蛋白1a抑制劑、COVID19複製酶多蛋白1a調節劑、COVID19複製酶多蛋白1ab抑制劑、COVID19複製酶多蛋白1ab調節劑、COVID19棘醣蛋白抑制劑、COVID19棘醣蛋白調節劑、COVID19結構糖蛋白調節劑、CRF-2受體促效劑、CSF-1促效劑、CSF-1拮抗劑、CX3CR1趨化因子拮抗劑、CXC10趨化因子配體抑制劑、CXC5趨化因子配體抑制劑、CXCL1基因調節劑、CXCL2基因調節劑、CXCL3基因調節劑、CXCR1趨化因子拮抗劑、CXCR2趨化因子拮抗劑、CXCR4趨化因子拮抗

劑、細胞週期蛋白D1抑制劑、細胞週期蛋白E抑制劑、細胞週期蛋白依賴性激酶-1抑制劑、細胞週期蛋白依賴性激酶-2抑制劑、細胞週期蛋白依賴性激酶-5抑制劑、細胞週期蛋白依賴性激酶-7抑制劑、細胞週期蛋白依賴性激酶-9抑制劑、環氧合酶2抑制劑、環氧合酶抑制劑、親環素抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、細胞色素P450 3A4抑制劑、細胞介素受體拮抗劑、細胞毒性T淋巴球蛋白基因調節劑、細胞毒性T淋巴球蛋白-4抑制劑、細胞毒性T淋巴球蛋白-4刺激劑、DDX3抑制劑、去氫酶抑制劑、去氫肽酶-1調節劑、去氧核糖核酸酶I刺激劑、去氧核糖核酸酶γ刺激劑、去氧核糖核酸酶刺激劑、二氫神經醯胺δ4去飽和酶抑制劑、二氫乳清酸去氫酶抑制劑、二肽基肽酶I抑制劑、二肽基肽酶III抑制劑、利尿劑、DNA結合蛋白抑制劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、多巴胺轉運蛋白抑制劑、E選擇素拮抗劑、Ecto NOX二硫化物硫醇交換劑2抑制劑、EGFR基因抑制劑、延長因子1α2調節劑、內質蛋白調節劑、核糖核酸內切酶DICER調節劑、內皮素ET-A受體拮抗劑、表皮生長因子受體拮抗劑、E-選擇素拮抗劑、雌激素受體β促效劑、雌激素受體調節劑、真核起始因子4A-I抑制劑、外切-α唾液酸酶調節劑、外輸蛋白1抑制劑、Ia因子調節劑、IIa因子調節劑、VII因子拮抗劑、Xa因子拮抗劑、XIa因子拮抗劑、FGF受體拮抗劑、FGF-1配體、FGF-1配體抑制劑、FGF-2配體抑制劑、FGF1受體拮抗劑、FGF2受體拮抗劑、FGF3受體拮抗劑、Flt3酪胺酸激酶抑制劑、Fractalkine配體抑制劑、游離脂肪酸受體2促效劑、游離脂肪酸受體3促效劑、弗林蛋白酶抑制劑、Fyn酪胺酸激酶抑制劑、FYVE指磷脂醯肌醇激酶抑制劑、G-蛋白偶聯膽汁酸受體1促效劑、GABA A受體調節劑、Galectin-3抑制劑、γ-分泌酶抑制劑、GDF促效劑、凝溶膠蛋白刺激劑、神經膠

質細胞神經營養因子配體、糖皮質素受體促效劑、麩胱甘肽過氧化物酶刺激劑、GM-CSF配體抑制劑、GM-CSF受體促效劑、GM-CSF受體調節劑、Griffithsin調節劑、生長調節蛋白α配體抑制劑、Grp78鈣結合蛋白抑制劑、熱休克蛋白HSP90 α抑制劑、熱休克蛋白HSP90 β抑制劑、熱休克蛋白抑制劑、熱休克蛋白刺激劑、血凝素調節劑、血紅蛋白調節劑、溶血素α抑制劑、肝素酶(Heparanase)抑制劑、肝素促效劑、B型肝炎結構蛋白抑制劑、C型肝炎病毒NS5B聚合酶抑制劑、HIF脯胺醯羥化酶抑制劑、HIF脯胺醯羥化酶-2抑制劑、高遷移率族蛋白B1抑制劑、組織胺H1受體拮抗劑、組織胺H2受體拮抗劑、組織蛋白去乙醯酶-6抑制劑、組織蛋白抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、HIV-1 gp120蛋白抑制劑、HIV-1蛋白酶抑制劑、HIV-1反轉錄酶抑制劑、HLA I類抗原調節劑、HLA II類抗原調節劑、宿主細胞因子調節劑、Hsp 90抑制劑、人乳頭瘤病毒E6蛋白調節劑、人乳頭瘤病毒E7蛋白調節劑、缺氧誘導因子抑制基因抑制劑、缺氧誘導因子-2 α調節劑、I-kappa B激酶抑制劑、I-kappa B激酶調節劑、ICAM-1刺激劑、IgG受體FcRn大次單元p51調節劑、IL-12受體拮抗劑、IL-15受體促效劑、IL-15受體調節劑、IL-17拮抗劑、IL-18受體輔助蛋白拮抗劑、IL-2受體促效劑、IL-22促效劑、IL-23拮抗劑、IL-6受體促效劑、IL-6受體拮抗劑、IL-6受體調節劑、IL-7受體促效劑、IL-8受體拮抗劑、IL12基因刺激劑、IL8基因調節劑、免疫球蛋白G調節劑、免疫球蛋白G1促效劑、免疫球蛋白G1調節劑、免疫球蛋白促效劑、免疫球蛋白γ Fc受體I調節劑、免疫球蛋白κ調節劑、肌苷單磷酸去氫酶抑制劑、胰島素敏化劑、整合素促效劑、整合素α-4/β-7拮抗劑、整合素α-V/β-1拮抗劑、整合素α-V/β-6拮抗劑、干擾素促效劑、干擾素α14配體、干擾素α2配

體、干擾素α2配體調節劑、干擾素α配體、干擾素α配體抑制劑、干擾素α配體調節劑、干擾素β配體、干擾素γ配體抑制劑、干擾素γ受體促效劑、干擾素γ受體拮抗劑、干擾素受體調節劑、I型干擾素受體促效劑、介白素17A配體抑制劑、介白素17F配體抑制劑、介白素18配體抑制劑、介白素22配體、介白素1β配體抑制劑、介白素1β配體調節劑、介白素-1配體抑制劑、介白素-2配體、介白素-29配體、介白素-6配體抑制劑、介白素-7配體、介白素-8配體抑制劑、IRAK-4蛋白激酶抑制劑、JAK酪胺酸激酶抑制劑、Jak1酪胺酸激酶抑制劑、Jak2酪胺酸激酶抑制劑、Jak3酪胺酸激酶抑制劑、Jun N末端激酶抑制劑、Jun N末端激酶調節劑、激肽釋放酶調節劑、Kelch樣ECH相關蛋白1調節劑、Kit酪胺酸激酶抑制劑、KLKB1基因抑制劑、乳鐵素(Lactoferrin)刺激劑、羊毛甾醇(Lanosterol)-14去甲基酶抑制劑、Lck酪胺酸激酶抑制劑、白血球Ig樣受體A4調節劑、白血球彈性蛋白酶抑制劑、白三烯BLT受體拮抗劑、白三烯D4拮抗劑、白三烯受體拮抗劑、李斯特菌溶胞素(listeriolysin)刺激劑、肝X受體拮抗劑、低分子量肝素、肺界面活性劑相關蛋白B刺激劑、肺界面活性劑相關蛋白D調節劑、Lyn酪胺酸激酶抑制劑、Lyn酪胺酸激酶刺激劑、離胺酸特異性組織蛋白去甲基酶1抑制劑、巨噬細胞遷移抑制因子抑制劑、聚甘露糖結合凝集素絲胺酸蛋白酶抑制劑、聚甘露糖結合凝集素絲胺酸蛋白酶-2抑制劑、MAO B抑制劑、MAP激酶抑制劑、MAPK基因調節劑、基質金屬蛋白酶調節劑、Maxi K鉀通道抑制劑、MCL1基因抑制劑、MEK蛋白激酶抑制劑、MEK-1蛋白激酶抑制劑、黑皮質素MC1受體促效劑、黑皮質素MC3受體促效劑、金屬蛋白酶-12抑制劑、METTL3基因抑制劑、Moesin抑制劑、Moesin調節劑、單核細胞趨化蛋白1配體抑制劑、單核細胞

分化抗原CD14抑制劑、mRNA帽鳥嘌呤N7甲基轉移酶調節劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、mTOR抑制劑、黏脂素(mucolipin)調節劑、蕈毒鹼受體拮抗劑、骨髓過氧化物酶抑制劑、NACHT LRR PYD域蛋白3抑制劑、NAD合酶調節劑、NADPH氧化酶抑制劑、神經纖毛蛋白2調節劑、Neuroplastin抑制劑、NFE2L2基因刺激劑、NK細胞受體促效劑、NK1受體拮抗劑、NMDA受體拮抗劑、NMDA受體epsilon 2次單元抑制劑、非受體酪胺酸激酶TYK2拮抗劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、核紅細胞2相關因子2刺激劑、核因子κB抑制劑、核因子κB調節劑、核酸酶刺激劑、核仁蛋白抑制劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、核苷反轉錄酶抑制劑、類鴉片受體促效劑、類鴉片受體拮抗劑、類鴉片受體mu調節劑、類鴉片受體σ拮抗劑1、鳥胺酸去羧酶抑制劑、外膜蛋白抑制劑、OX40配體、p38 MAP激酶α抑制劑、p38 MAP激酶抑制劑、p38 MAP激酶調節劑、p53腫瘤抑制蛋白刺激劑、棕櫚醯蛋白硫酯酶1抑制劑、木瓜蛋白酶抑制劑、PARP抑制劑、PARP調節劑、PDE 10抑制劑、PDE 3抑制劑、PDE 4抑制劑、PDGF受體α拮抗劑、PDGF受體拮抗劑、PDGF受體β拮抗劑、肽基脯胺醯順反異構酶A抑制劑、過氧化物還原酶(peroxiredoxin) 6調節劑、PGD2拮抗劑、PGI2促效劑、P-醣蛋白抑制劑、磷脂醯肌醇3激酶抑制劑、磷脂醯肌醇-3激酶δ抑制劑、磷酸醯肌醇-3激酶γ抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、血漿激肽釋放酶抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑、血小板抑制劑、血小板醣蛋白VI抑制劑、Polo樣激酶1抑制劑、聚ADP核糖聚合酶1抑制劑、聚ADP核糖聚合酶2抑制劑、聚合酶輔因子VP35抑制劑、PPAR α促效劑、孕酮受體促效劑、程式性細胞死亡蛋白1調節劑、脯胺醯羥化酶抑制劑、前列腺素E合成酶-1抑制劑、蛋白酶抑制劑、

蛋白酶體抑制劑、蛋白精胺酸去亞胺酶IV抑制劑、蛋白酪胺酸激酶抑制劑、蛋白酪胺酸磷酸酶β抑制劑、蛋白酪胺酸磷酸酶-2C抑制劑、原癌基因Mas促效劑、嘌呤受體拮抗劑、Raf蛋白激酶抑制劑、RANTES配體、Ras基因抑制劑、視黃酸受體應答蛋白2刺激劑、Rev蛋白調節劑、核糖核酸酶刺激劑、RIP-1激酶抑制劑、RNA解旋酶抑制劑、RNA聚合酶抑制劑、RNA聚合酶調節劑、S期激酶相關蛋白2抑制劑、SARS冠狀病毒3C蛋白酶樣抑制劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、絲胺酸蘇胺酸蛋白激酶ATR抑制劑、絲胺酸蘇胺酸蛋白激酶TBK1抑制劑、血清澱粉樣蛋白A蛋白調節劑、信號轉導CD24刺激劑、鈉通道刺激劑、鈉葡萄糖轉運蛋白-2抑制劑、神經胺醇激酶1抑制劑、神經胺醇激酶2抑制劑、神經胺醇激酶抑制劑、神經胺醇-1-磷酸鹽受體-1促效劑、神經胺醇-1-磷酸鹽受體-1拮抗劑、神經胺醇-1-磷酸鹽受體-1調節劑、神經胺醇-1-磷酸鹽受體-5促效劑、神經胺醇-1-磷酸鹽受體-5調節劑、棘醣蛋白抑制劑、Src酪胺酸激酶抑制劑、STAT-1調節劑、STAT-3抑制劑、STAT-5抑制劑、STAT3基因抑制劑、幹細胞抗原-1抑制劑、干擾素基因刺激劑蛋白刺激劑、硫酸酯酶抑制劑、超氧化物歧化酶調節劑、超氧化物歧化酶刺激劑、Syk酪胺酸激酶抑制劑、T細胞免疫受體Ig ITIM蛋白抑制劑、T細胞受體促效劑、T細胞表面醣蛋白CD28抑制劑、T細胞分化抗原CD6抑制劑、T細胞表面醣蛋白CD8刺激劑、T細胞轉錄因子NFAT調節劑、端錨聚合酶(tankyrase)-1抑制劑、端錨聚合酶(tankyrase)-2抑制劑、Tek酪胺酸激酶受體刺激劑、端粒酶調節劑、破傷風毒素調節劑、TGFβ受體拮抗劑、TGFB2基因抑制劑、胸腺素β4配體、甲狀腺荷爾蒙受體β促效劑、組織因子抑制劑、組織纖維蛋白溶酶原活化物調節劑、組織纖維蛋白溶酶原活化物刺激劑、TLR促效

劑、TLR調節劑、TLR-2促效劑、TLR-2拮抗劑、TLR-3促效劑、TLR-4促效劑、TLR-4拮抗劑、TLR-6促效劑、TLR-7促效劑、TLR-7拮抗劑、TLR-8拮抗劑、TLR-9促效劑、TMPRSS2基因抑制劑、TNF α配體抑制劑、TNF α配體調節劑、TNF結合劑、TNF基因抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、轉錄因子EB刺激劑、轉鐵蛋白調節劑、轉酮酶抑制劑、轉位相關蛋白抑制劑、跨膜絲胺酸蛋白酶2抑制劑、轉甲狀腺素調節劑、TREM受體1拮抗劑、TRP陽離子通道C1調節劑、TRP陽離子通道C6抑制劑、TRP陽離子通道V6抑制劑、胰蛋白酶1抑制劑、胰蛋白酶2抑制劑、胰蛋白酶3抑制劑、胰蛋白酶抑制劑、微管蛋白α抑制劑、微管蛋白β抑制劑、腫瘤壞死因子14配體抑制劑、TYK2基因抑制劑、I型IL-1受體拮抗劑、酪胺酸蛋白激酶ABL1抑制劑、泛醇細胞色素C還原酶14 kDa抑制劑、泛素連接酶調節劑、未特定GPCR促效劑、未特定細胞介素受體調節劑、未特定酶刺激劑、未特定基因抑制劑、未特定受體調節劑、尿激酶纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑、血管細胞黏附蛋白1促效劑、血管擴張劑、VEGF配體抑制劑、VEGF受體拮抗劑、VEGF-1受體拮抗劑、VEGF-1受體調節劑、VEGF-2受體拮抗劑、VEGF-3受體拮抗劑、波形蛋白抑制劑、波形蛋白調節劑、VIP受體促效劑、病毒套膜蛋白抑制劑、病毒蛋白酶抑制劑、病毒蛋白酶調節劑、病毒蛋白靶調節劑、病毒核糖核酸酶抑制劑、病毒結構蛋白調節劑、維生素D3受體促效劑、X連鎖凋亡抑制蛋白抑制劑、黃嘌呤氧化酶抑制劑、或解連蛋白抑制劑。

【0415】 在一些實施例中，本揭露之化合物及組成物可與下列組合投予：Sars-Cov-2治療，諸如腸胃外液體（包括右旋糖鹽水及林格氏乳酸鹽）、營養物、抗生素（包括阿奇黴素、甲硝唑、兩性黴素B、安莫西林

(amoxicillin)/克拉維酸、甲氧苄啶(trimethoprim)/美坐磺胺(sulfamethoxazole)、R-327及頭孢菌素抗生素，諸如頭孢曲松和頭孢呋辛）、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、維生素D、膽鈣化醇、維生素C、及硫酸鋅）、消炎藥（諸如布洛芬或類固醇）、皮質類固醇，諸如甲基潑尼松龍、潑尼松、莫米松、免疫調節藥（例如干擾素）、疫苗、及止痛藥。

【0416】　在一些實施例中，額外治療劑係Abl酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉多替尼或伊馬替尼。

【0417】　在一些實施例中，額外治療劑係乙醛去氫酶抑制劑，諸如ADX-629。

【0418】　在一些實施例中，額外治療劑係腺苷A3受體促效劑，諸如皮克利德諾森(piclidenoson)。

【0419】　在一些實施例中，額外治療劑係腎上腺髓質素(adrenomedullin)配體，諸如腎上腺髓質素。

【0420】　在一些實施例中，額外治療劑係p38 MAPK + PPAR γ促效劑/胰島素增敏劑，諸如KIN-001。

【0421】　在一些實施例中，額外治療劑係PPAR α-促效劑，諸如DWTC-5101（非諾貝特膽鹼）(fenofibrate choline)。

【0422】　在一些實施例中，額外治療劑係親環素抑制劑，諸如rencofilstat。

【0423】 在一些實施例中，額外治療劑係p38 MAP激酶抑制劑，諸如PRX-201或Gen-1124。

【0424】 在一些實施例中，額外治療劑係醛醣還原酶抑制劑，諸如caficrestat。

【0425】 在一些實施例中，額外治療劑係AMPA受體調節劑，諸如traneurocin。

【0426】 在一些實施例中，額外治療劑係膜聯蛋白A5刺激劑，諸如AP-01及SY-005。

【0427】 在一些實施例中，額外治療劑係愛帕琳(apelin)受體促效劑，諸如CB-5064MM。

【0428】 在一些實施例中，額外治療劑係抗凝結劑，諸如肝素（肝素及低分子量肝素）、阿司匹靈、阿派沙班(apixaban)、達比加群(dabigatran)、伊多沙班(edoxaban)、阿加曲班(argatroban)、伊諾肝素(enoxaparin)、或磺達肝素(fondaparinux)。

【0429】 在一些實施例中，額外治療劑係雄激素受體拮抗劑，諸如比卡魯胺、恩雜魯胺、或普克魯胺(pruxelutamide) (proxalutamide)。

【0430】 在一些實施例中，額外治療劑係抗缺氧的，諸如反式藏紅花酸鈉(trans sodium crocetinate)。

【0431】 在一些實施例中，額外治療劑係抗血栓劑，諸如去纖苷(defibrotide)、利伐沙班(rivaroxaban)、阿替普酶(alteplase)、替羅非班

(tirofiban)、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、貝米肝素(bemiparin)、比伐盧定(bivalirudin)、舒洛地特(sulodexide)、或替奈普酶(tenecteplase)。

【0432】 在一些實施例中，額外治療劑係抗組織胺藥，諸如氯哌丁片(cloroperastine)、氯哌斯汀(cloperastine)、或氯馬斯汀(clemastine)。

【0433】 在一些實施例中，額外治療劑係載脂蛋白A1促效劑，諸如CER-001。

【0434】 在一些實施例中，額外治療劑係磷脂酶A2抑制劑，諸如二十碳五烯酸乙酯。

【0435】 在一些實施例中，額外治療劑係axl酪胺酸激酶受體抑制劑，諸如貝西替尼。

【0436】 在一些實施例中，額外治療劑係皮質類固醇/β2腎上腺性接受器促效劑，諸如布地奈德+反丁烯二酸福莫特羅(formoterol fumarate)。

【0437】 在一些實施例中，額外治療劑係BET布羅莫域抑制劑/APOA1基因刺激劑，諸如阿帕他隆(apabetalone)。

【0438】 在一些實施例中，額外治療劑係血凝塊調節劑，諸如拉那利尤單抗(lanadelumab)。

【0439】 在一些實施例中，額外治療劑係緩激肽B2受體拮抗劑，諸如艾替班特。

【0440】 在一些實施例中，額外治療劑係EGFR基因抑制劑/Btk酪胺酸激酶抑制劑，諸如必氟替尼。

【0441】 在一些實施例中，額外治療劑係Btk酪胺酸激酶抑制劑，諸如依魯替尼或澤布替尼。

【0442】 在一些實施例中，額外治療劑係鈣蛋白酶-I/II/IX抑制劑，諸如BLD-2660。

【0443】 在一些實施例中，額外治療劑係大麻素CB2受體促效劑，諸如onternabez或PPP-003。

【0444】 在一些實施例中，額外治療劑係Ca2+釋放活化之Ca2+通道1抑制劑，諸如zegocractin (CM-4620)。

【0445】 在一些實施例中，額外治療劑係ATR抑制劑，諸如貝佐替布。

【0446】 在一些實施例中，額外治療劑係鈣黏素-5調節劑，諸如FX-06。

【0447】 在一些實施例中，額外治療劑係酪蛋白激酶II抑制劑，諸如西米他賽替尼(silmitasertib)。

【0448】 在一些實施例中，額外治療劑係凋亡蛋白酶抑制劑，諸如恩利卡生(emricasan)。

【0449】 在一些實施例中，額外治療劑係過氧化氫酶刺激劑/超氧化物歧化酶刺激劑，諸如MP-1032。

【0450】 在一些實施例中，額外治療劑係CCR2趨化因子拮抗劑/ CCR5趨化因子拮抗劑，諸如賽尼克韋羅。

【0451】 在一些實施例中，額外治療劑係CCR5趨化因子拮抗劑，諸如馬拉韋羅或勒隆利單抗。

【0452】 在一些實施例中，額外治療劑係CD122促效劑/IL-2受體促效劑，諸如貝加德盧金。

【0453】 在一些實施例中，額外治療劑係CD73促效劑/干擾素β配體，諸如FP-1201。

【0454】 在一些實施例中，額外治療劑係膽固醇酯轉移蛋白抑制劑，諸如達塞曲匹(dalcetrapib)。

【0455】 在一些實施例中，額外治療劑係聚甘露糖結合凝集素絲胺酸蛋白酶/補體C1s次組分抑制劑/骨髓過氧化酶抑制劑，諸如RLS-0071。

【0456】 在一些實施例中，額外治療劑係補體C5因子抑制劑/白三烯BLT受體拮抗劑，諸如nomacopan。

【0457】 在一些實施例中，額外治療劑係補體C5因子抑制劑，諸如依庫珠單抗(eculizumab)、STSA-1002、齊魯普蘭(zilucoplan)。

【0458】 在一些實施例中，額外治療劑係CXCR4趨化因子拮抗劑，諸如普樂沙福或莫提沙福泰。

【0459】 在一些實施例中，額外治療劑係細胞色素P450 3A4抑制劑/肽基-脯胺醯基順反異構酶A抑制劑，諸如阿拉泊韋。

【0460】 在一些實施例中，額外治療劑係半胱胺酸蛋白酶抑制劑，諸如SLV-213。

【0461】 在一些實施例中，額外治療劑係二氫乳清酸去氫酶抑制劑，諸如Meds-433、布喹那(brequinar)、RP-7214、或emvododstat。

【0462】 在一些實施例中，額外治療劑係去氫肽酶-1調節劑，諸如Metablok。

【0463】 在一些實施例中，額外治療劑係二氫乳清酸去氫酶抑制劑/IL-17拮抗劑，諸如維多氟地莫司。

【0464】 在一些實施例中，額外治療劑係利尿劑，諸如醛固酮(aldosterone)拮抗劑，諸如螺內酯(spironolactone)。

【0465】 在一些實施例中，額外治療劑係去氧核糖核酸酶I刺激劑，諸如GNR-039或阿法鏈道酶(dornase alfa)。

【0466】 在一些實施例中，額外治療劑係NET抑制劑，諸如NTR-441。

【0467】 在一些實施例中，額外治療劑係二氫神經醯胺δ4去飽和酶抑制劑/神經胺醇激酶2抑制劑，諸如奧帕尼布。

【0468】 在一些實施例中，額外治療劑係DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如阿扎胞苷。

【0469】 在一些實施例中，額外治療劑係LXR拮抗劑，諸如larsucosterol。

【0470】 在一些實施例中，額外治療劑係二肽基肽酶I抑制劑，諸如布索卡替(brensocatib)。

【0471】 在一些實施例中，額外治療劑係蛋白精胺酸去亞胺酶IV抑制劑，諸如JBI-1044。

【0472】 在一些實施例中，額外治療劑係伸長因子1α2調節劑，諸如普利肽新。

【0473】 在一些實施例中，額外治療劑係真核起始因子4A-I抑制劑，諸如佐他芬(zotatifin)。

【0474】 在一些實施例中，額外治療劑係外切-α唾液酸酶調節劑，諸如DAS-181。

【0475】 在一些實施例中，額外治療劑係外輸蛋白1抑制劑，諸如塞利尼索。

【0476】 在一些實施例中，額外治療劑係神經趨化蛋白(fractalkine)配體抑制劑，諸如KAND-567。

【0477】 在一些實施例中，額外治療劑係FYVE指磷脂醯肌醇激酶抑制劑/IL-12受體拮抗劑/IL-23拮抗劑，諸如阿吡莫德二甲磺酸酯(apilimod dimesylate)。

【0478】 在一些實施例中，額外治療劑係GABA A受體調節劑，諸如布瑞諾隆(brexanolone)。

【0479】 在一些實施例中，額外治療劑係糖皮質素受體促效劑，諸如環索奈德、氫皮質酮、地塞米松、地塞米松磷酸酯、或101-PGC-005。

【0480】 在一些實施例中，額外治療劑係GM-CSF受體拮抗劑，諸如沙格司亭。

【0481】 在一些實施例中，額外治療劑係GPCR促效劑，諸如優貝前列素鈉(esuberaprost sodium)。

【0482】 在一些實施例中，額外治療劑係格里菲斯辛調節劑，諸如Q-格里菲斯辛。

【0483】 在一些實施例中，額外治療劑係白三烯D4拮抗劑，諸如孟魯司特。

【0484】 在一些實施例中，額外治療劑係組織胺H1受體拮抗劑，諸如依巴司汀(ebastine)、曲尼司特(tranilast)、左西替利(levocetirizine)二鹽酸鹽。

【0485】 在一些實施例中，額外治療劑係組織胺H2受體拮抗劑，諸如啡莫替定。

【0486】 在一些實施例中，額外治療劑係熱休克蛋白刺激劑/胰島素敏化劑/PARP抑制劑，諸如BGP-15。

【0487】 在一些實施例中，額外治療劑係組蛋白抑制劑，諸如STC-3141。

【0488】 在一些實施例中，額外治療劑係組蛋白去乙醯酶-6抑制劑，諸如CKD-506。

【0489】 在一些實施例中，額外治療劑係HIF脯胺醯羥化酶-2抑制劑，諸如地西司他(desidustat)。

【0490】 在一些實施例中，額外治療劑係HIF脯胺醯羥化酶抑制劑，諸如伐達司他(vadadustat)。

【0491】 在一些實施例中，額外治療劑係IL-8受體拮抗劑，諸如瑞帕利辛(reparixin)。

【0492】 在一些實施例中，額外治療劑係IL-7受體促效劑，諸如CYT-107。

【0493】 在一些實施例中，額外治療劑係IL-7受體促效劑/介白素-7配體，諸如efineptakin alfa。

【0494】 在一些實施例中，額外治療劑係IL-22促效劑，諸如efmarodocokin alfa。

【0495】 在一些實施例中，額外治療劑係IL-22促效劑/介白素22配體，諸如F-652。

【0496】 在一些實施例中，額外治療劑靶向IL-33，諸如tozorakimab。

【0497】 在一些實施例中，額外治療劑係IL-15促效劑，諸如nogapendekin alfa。

【0498】 在一些實施例中，額外治療劑係整合素α-V/β-1拮抗劑/整合素α-V/β-6拮抗劑，諸如bexotegrast。

【0499】 在一些實施例中，額外治療劑係干擾素α 2配體，諸如干擾素α-2b或Virafin。

【0500】 在一些實施例中，額外治療劑係干擾素β配體，諸如干擾素β-1a生物相似藥、干擾素β-1b、或SNG-001。

【0501】 在一些實施例中，額外治療劑係干擾素受體調節劑，諸如聚乙二醇干擾素λ-1a。

【0502】 在一些實施例中，額外治療劑係介白素-2配體，諸如阿地介白素。

【0503】 在一些實施例中，額外治療劑係IRAK-4蛋白激酶抑制劑，諸如zimlovisertib。

【0504】 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)、傑克替尼(jaktinib)、托法替尼、或奈珠替尼(nezulcitinib) (TD-0903)。

【0505】 在一些實施例中，額外治療劑係嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑，諸如阿爾貝司他(alvelestat)。

【0506】 在一些實施例中，額外治療劑係肺界面活性劑相關蛋白D調節劑，諸如AT-100。

【0507】 在一些實施例中，額外治療劑係血漿激肽釋放酶抑制劑，諸如donidalorsen。

【0508】 在一些實施例中，額外治療劑係離胺酸特異性組蛋白去甲基酶1/MAO B抑制劑，諸如伐非德司他(vafidemstat)。

【0509】 在一些實施例中，額外治療劑係聚甘露糖結合凝集素絲胺酸蛋白酶抑制劑，諸如考奈司他α (conestat alfa)。

【0510】 在一些實施例中，額外治療劑係maxi K鉀通道抑制劑，諸如ENA-001。

【0511】 在一些實施例中，額外治療劑係MEK蛋白激酶抑制劑，諸如zapnometinib。

【0512】 在一些實施例中，額外治療劑係MEK-1蛋白激酶抑制劑/Ras基因抑制劑，諸如安奎諾爾。

【0513】 在一些實施例中，額外治療劑係黑皮質素MC1受體促效劑，諸如PL-8177。

【0514】 在一些實施例中，額外治療劑係黑皮質素MC1/MC3受體促效劑，諸如醋酸瑞索拉隆(resomelagon acetate)。

【0515】 在一些實施例中，額外治療劑係基質金屬蛋白酶-12抑制劑，諸如FP-025。

【0516】 在一些實施例中，額外治療劑係NACHT LRR PYD域蛋白3抑制劑，諸如達泮舒腈(dapansutrile)、DFV-890、或ZYIL-1。

【0517】 在一些實施例中，額外治療劑係NADPH氧化酶抑制劑，諸如isuzinaxib。

【0518】 在一些實施例中，額外治療劑係神經纖毛蛋白2調節劑，諸如efzofitimod。

【0519】 在一些實施例中，額外治療劑係NK1受體拮抗劑，諸如阿瑞匹坦或特瑞匹坦(tradipitant)。

【0520】 在一些實施例中，額外治療劑係NMDA受體拮抗劑，諸如transcrocetin或艾芬地爾(Ifenprodil)。

【0521】 在一些實施例中，額外治療劑係核因子κB抑制劑/p38 MAP激酶抑制劑，諸如zenuzolac。

【0522】 在一些實施例中，額外治療劑係鳥胺酸去羧酶抑制劑，諸如依氟鳥胺酸(eflornithine)。

【0523】 在一些實施例中，額外治療劑係類鴉片受體σ拮抗劑1，諸如MR-309。

【0524】 在一些實施例中，額外治療劑係PGD2拮抗劑，諸如阿薩皮蘭(asapiprant)。

【0525】 在一些實施例中，額外治療劑係PDGF受體拮抗劑/ TGF β受體拮抗劑/ p38 MAP激酶抑制劑，諸如去吡非尼酮(deupirfenidone)。

【0526】 在一些實施例中，額外治療劑係磷脂酶A2抑制劑，諸如甲基伐瑞拉迪(varespladib methyl)。

【0527】 在一些實施例中，額外治療劑係磷脂醯肌醇3-激酶抑制劑/mTOR複合物抑制劑，諸如達妥昔布。

【0528】 在一些實施例中，額外治療劑係mTOR抑制劑，諸如西羅莫司。

【0529】 在一些實施例中，額外治療劑係磷脂醯肌醇-3激酶δ/γ抑制劑，諸如杜維昔布。

【0530】 在一些實施例中，額外治療劑係纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑1抑制劑，諸如TM-5614。

【0531】 在一些實施例中，額外治療劑係蛋白酪胺酸磷酸酶β抑制劑，諸如雷羅他非(razuprotafib)。

【0532】 在一些實施例中，額外治療劑係RIP-1激酶抑制劑，諸如DNL-758或SIR-0365。

【0533】 在一些實施例中，額外治療劑係Rev蛋白調節劑，諸如obefazimod。

【0534】 在一些實施例中，額外治療劑係S期激酶相關蛋白2抑制劑，諸如氯硝柳胺、SCAI-502、或DWRX-2003。

【0535】 在一些實施例中，額外治療劑係信號轉導子CD24刺激劑，諸如EXO-CD24。

【0536】 在一些實施例中，額外治療劑係鈉葡萄糖轉運蛋白-2抑制劑，諸如達格列淨丙二醇。

【0537】 在一些實施例中，額外治療劑係鈉通道刺激劑，諸如索那肽(solnatide)。

【0538】 在一些實施例中，額外治療劑係神經胺醇-1-磷酸鹽受體-1促效劑/神經胺醇-1-磷酸鹽受體-5促效劑，諸如奧扎莫德(ozanimod)。

【0539】 在一些實施例中，額外治療劑係非類固醇類消炎藥物，諸如Ampion。

【0540】 在一些實施例中，額外治療劑係超氧化物歧化酶刺激劑，諸如avasopasem manganese。

【0541】 在一些實施例中，額外治療劑係Syk酪胺酸激酶抑制劑，諸如福他替尼二鈉。

【0542】 在一些實施例中，額外治療劑係Tie2酪胺酸激酶受體促效劑，諸如AV-001。

【0543】 在一些實施例中，額外治療劑係TGFB2基因抑制劑，諸如曲貝德生(trabedersen)。

【0544】 在一些實施例中，額外治療劑係組織因子抑制劑，諸如AB-201。

【0545】 在一些實施例中，額外治療劑係TLR-3促效劑，諸如林他莫德。

【0546】 在一些實施例中，額外治療劑係TLR-4拮抗劑，諸如ApTLR-4FT、EB-05、或依立托倫(eritoran)。

【0547】 在一些實施例中，額外治療劑係TLR-7/8拮抗劑，諸如enpatoran。

【0548】 在一些實施例中，額外治療劑係TLR-2/6促效劑，諸如INNA-051。

【0549】 在一些實施例中，額外治療劑係TLR-7促效劑，諸如PRTX-007或APR-002。

【0550】 在一些實施例中，額外治療劑係TLR促效劑，諸如PUL-042。

【0551】 在一些實施例中，額外治療劑係TLR-4促效劑，諸如REVTx-99。

【0552】 在一些實施例中，額外治療劑係TLR-2/4拮抗劑，諸如VB-201。

【0553】 在一些實施例中，額外治療劑係TNF α配體抑制劑，諸如pegipanermin。

【0554】 在一些實施例中，額外治療劑係I型IL-1受體拮抗劑，諸如阿那白滯素。

【0555】 在一些實施例中，額外治療劑係TREM受體1拮抗劑，諸如nangibotide。

【0556】 在一些實施例中，額外治療劑係胰蛋白酶抑制劑，諸如烏司他丁(ulinastatin)。

【0557】 在一些實施例中，額外治療劑係微管蛋白抑制劑，諸如薩必沙布林、CCI-001、PCNT-13、CR-42-24、阿苯達唑(albendazole)、恩他布林(entasobulin)、SAR-132885、或ON-24160。

【0558】 在一些實施例中，額外治療劑係VIP受體拮抗劑，諸如阿肽地爾(aviptadil)。

【0559】 在一些實施例中，額外治療劑係黃嘌呤氧化酶抑制劑，諸如oxypurinol。

【0560】 在一些實施例中，額外治療劑係血管擴張劑，諸如伊洛前列素、依前列醇(VentaProst)、zavegepant、TXA-127、USB-002、安立生坦(ambrisentan)、一氧化氮噴鼻劑(NORS)、配妥西菲林(pentoxifylline)、普萘洛爾(propranolol)、RESP301、亞硝酸鈉、或雙嘧達莫(dipyridamol)。

【0561】 在一些實施例中，額外治療劑係維生素D3受體促效劑，諸如膽鈣化醇(cholecalciferol)。

【0562】 在一些實施例中，額外治療劑係解連蛋白抑制劑，諸如醋酸拉唑肽(larazotide acetate)。

【0563】 在一些實施例中，額外治療劑係合成類視色素衍生物，諸如芬維A胺。

【0564】 在一些實施例中，額外治療劑係葡萄糖代謝抑制劑，諸如WP-1122或WP-1096。

【0565】 在一些實施例中，額外治療劑係阿達木單抗(adalimumab)、AT-H201、2-去氧-D-葡萄糖、AD-17002、AIC-649、AMTX-100、阿斯君默

(astodrimer)、AZD-1656、貝拉培汀、必特螺旋黴素(bitespiramycin)、布西拉明(bucillamine)、布地奈德、CNM-AgZn-17、Codivir、CT-38、danicopan、雙十二烷基甲胺蝶呤(didodecyl methotrexate)、DW-2008S (DW-2008)、EDP-1815、EG-009A、Fabencov、Gamunex、金雀異黃酮(genistein)、GLS-1200、hzVSF-v13、咪唑基乙醯胺戊二酸、IMM-101、MAS-825、MRG-001、Nasitrol、Nylexa、奧瑞巴替尼、OP-101、OPN-019、Orynotide rhesus theta防禦素-1、咯萘啶+青蒿琥酯、達普松(dapsone)、RPH-104、丙酮酸鈉(sodium pyruvate)、Sulforadex、他非諾喹、TB-006、特拉西貝(Telacebec)、Tempol、TL-895、硫柳汞(thimerosal)、trimodulin、XC-221、XC-7、zunsemetinib、甘胺酸二甲雙胍(metformin glycinate)、蘆西納坦(lucinactant)、EOM-613、莫塞地莫德(mosedipimod)、伊維菌素、來氟米特、異丁司特(ibudilast)、RBT-9、雷洛昔芬、prothione、賈卡賓尼(gemcabene)、或伊曲諾昔(idronoxil)。

【0566】 在一些實施例中，額外治療劑係CD73拮抗劑，諸如AK-119。

【0567】 在一些實施例中，額外治療劑係CD95蛋白融合，諸如阿蘇賽普(asunercept)。

【0568】 在一些實施例中，額外治療劑係補體因子C2調節劑，諸如ARGX-117。

【0569】 在一些實施例中，額外治療劑係補體C3抑制劑，諸如AMY-101或NGM-621。

【0570】 在一些實施例中，額外治療劑係CXC10趨化激素配體抑制劑，諸如EB-06。

【0571】 在一些實施例中，額外治療劑係細胞毒性T淋巴球蛋白-4融合蛋白，諸如恩瑞舒(abatacept)。

【0572】 在一些實施例中，額外治療劑係抗金黃色葡萄球菌抗體，諸如托沙妥單抗(tosatoxumab)。

【0573】 在一些實施例中，額外治療劑係抗LPS抗體，諸如IMM-124-E。

【0574】 在一些實施例中，額外治療劑係腎上腺髓質素配體抑制劑，諸如恩巴西單抗(enibarcimab)。

【0575】 在一些實施例中，額外治療劑係基礎免疫球蛋白(basigin)抑制劑，諸如美普珠單抗(meplazumab)。

【0576】 在一些實施例中，額外治療劑係CD3拮抗劑，諸如弗拉魯單抗(foralumab)。

【0577】 在一些實施例中，額外治療劑係結締組織生長因子配體抑制劑，諸如PRS-220、潘瑞魯單抗(pamrevlumab)。

【0578】 在一些實施例中，額外治療劑係補體C5a因子抑制劑，諸如BDB-1或vilobelimab。

【0579】 在一些實施例中，額外治療劑係補體C5因子抑制劑，諸如拉夫珠單抗。

【0580】 在一些實施例中，額外治療劑係聚甘露糖結合凝集素絲胺酸蛋白酶-2抑制劑，諸如拿索單抗(narsoplimab)。

【0581】 在一些實施例中，額外治療劑係GM -CSF調節劑，諸如STSA-1005、吉斯魯單抗(gimsilumab)、奈米路單抗(namilumab)、普那力單抗(plonmarlimab)、奧替利單抗(Otilimab)、或朗齊魯單抗(lenzilumab)。

【0582】 在一些實施例中，額外治療劑係熱休克蛋白抑制劑/IL-6受體拮抗劑，諸如司妥昔單抗。

【0583】 在一些實施例中，額外治療劑係IL-6受體拮抗劑，諸如克拉紮珠單抗(clazakizumab)、樂維利單抗(levilimab)、奧諾奇單抗(olokizumab)、托珠單抗、或西魯庫單抗(sirukumab)。

【0584】 在一些實施例中，額外治療劑係IL-8受體拮抗劑，諸如BMS-986253。

【0585】 在一些實施例中，額外治療劑係介白素-1 β配體抑制劑，諸如卡那單抗。

【0586】 在一些實施例中，額外治療劑係干擾素γ配體抑制劑，諸如伊馬帕魯單抗(emapalumab)。

【0587】 在一些實施例中，額外治療劑係抗ILT7抗體，諸如達斯地利單抗(daxdilimab)。

【0588】 在一些實施例中，額外治療劑係單核球分化抗原CD14抑制劑，諸如阿替布利單抗(atibuclimab)。

【0589】 在一些實施例中，額外治療劑係血漿激肽釋放酶(plasma kallikrein)抑制劑，諸如拉那利尤單抗(lanadelumab)。

【0590】 在一些實施例中，額外治療劑係血小板醣蛋白VI抑制劑，諸如格倫西單抗(glenzocimab)。

【0591】 在一些實施例中，額外治療劑係T細胞分化抗原CD6抑制劑，諸如依拓珠單抗(itolizumab)。

【0592】 在一些實施例中，額外治療劑係TNF α配體抑制劑/TNF結合劑，諸如英利昔單抗。

【0593】 在一些實施例中，額外治療劑係抗LIGHT抗體，諸如AVTX-002。

【0594】 在一些實施例中，額外治療劑係IMC-2（伐昔洛韋+塞來昔布）或AXA-1125。

【0595】 在一些實施例中，額外治療劑係COVID-HIG。

【0596】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種可用於治療及/或預防COVID-19之劑共投予。

【0597】 此類劑之非限制性實例包括皮質類固醇，諸如地塞米松、氫皮質酮、甲基潑尼松龍、或潑尼松；介白素-6 (IL-6)受體阻斷劑，諸如托珠單抗或沙利姆單抗；Janus激酶(JAK)抑制劑，諸如巴瑞替尼、魯索替尼、或托法替尼；及抗病毒劑，諸如莫納皮拉韋、索托維單抗(sotrovimab)、或瑞德西韋。

【0598】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與二或更多種可用於治療COVID-19之劑共投予。可用於治療及/或預防COVID-19之劑包括但不限於本揭露之化合物及二種額外治療劑，諸如奈瑪特韋及利托那韋、卡西瑞單抗及依德單抗(imdevimab)、或魯索替尼及托法替尼。

【0599】 在一些實施例中，額外治療劑係抗病毒劑。在一些實施例中，抗病毒劑係進入抑制劑。在一些實施例中，抗病毒劑係蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，抗病毒劑係RNA聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)抑制劑。

【0600】 在一些實施例中，抗病毒劑係選自血管收縮素轉化酶2抑制劑、血管收縮素轉化酶2調節劑、血管收縮素轉化酶2刺激劑、血管收縮素II AT-2受體促效劑、血管收縮素II AT-2受體拮抗劑、血管收縮素II受體調節劑、冠狀病毒核蛋白調節劑、冠狀病毒小套膜蛋白調節劑、冠狀病毒棘醣蛋白抑制劑、冠狀病毒棘醣蛋白調節劑、SARS-CoV-2套膜小膜蛋白抑制劑、SARS-CoV-2套膜小膜蛋白調節劑、SARS-CoV-2 MPro抑制劑、SARS-CoV-2非結構蛋白8調節劑、SARS-CoV-2核蛋白抑制劑、SARS-CoV-2核蛋白調節劑、SARS-CoV-2蛋白3a抑制劑、SARS-CoV-2複製酶多蛋白1a抑制劑、SARS-CoV-2複製酶多蛋白1a調節劑、SARS-CoV-2複製酶多蛋白1ab抑制劑、SARS-CoV-2複製酶多蛋白1ab調節劑、SARS-CoV-2棘醣蛋白抑制劑、SARS -CoV-2棘醣蛋白調節劑、SARS-CoV-2結構醣蛋白調節劑、木瓜蛋白酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、蛋白酶調節劑、RNA聚合酶抑制劑、RNA聚合酶調節劑、RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)抑制劑、SARS冠狀病毒3C蛋白酶樣抑制劑、SARS-CoV-2 nsp14甲基轉移酶抑制劑、3CLpro/Mpro抑制劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑，跨膜絲胺酸蛋白酶2抑制劑、跨膜絲胺酸蛋白酶2調節劑、病毒套膜蛋白抑制劑、病毒蛋白酶抑制劑、病毒蛋白酶調節劑、病毒蛋白靶調節劑、病毒核糖核酸酶抑制劑、及病毒結構蛋白調節劑。

【0601】 在一些實施例中，額外治療劑係進入抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係ACE2抑制劑、融合抑制劑、或蛋白酶抑制劑。

【0602】 在一些實施例中，額外治療劑係血管收縮素轉化酶2抑制劑，諸如SBK-001。

【0603】 在一些實施例中，額外治療劑係血管收縮素轉化酶2調節劑，諸如JN-2019。

【0604】 在一些實施例中，額外治療劑係進入抑制劑，諸如MU-UNMC-1。

【0605】 在一些實施例中，額外治療劑係血管收縮素轉化酶2刺激劑，諸如alunacedase alfa。

【0606】 在一些實施例中，額外治療劑係血管收縮素II AT-2受體促效劑，諸如VP-01。

【0607】 在一些實施例中，額外治療劑係ACE II受體拮抗劑，諸如DX-600。

【0608】 在一些實施例中，額外治療劑係血管收縮素II受體調節劑，諸如TXA-127。

【0609】 在一些實施例中，額外治療劑係跨膜絲胺酸蛋白酶2調節劑，諸如BC-201。

【0610】 在一些實施例中，額外治療劑係病毒套膜蛋白抑制劑，諸如MXB-9或MXB-004。

【0611】 在一些實施例中，額外治療劑係RNAi劑，諸如ARO-COV或SNS-812。

【0612】 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、不活化疫苗（亦即不活化SARS-CoV-2疫苗）、治療性疫苗、疾病預防疫苗、基於蛋白質之疫苗、病毒載體疫苗、細胞疫苗、或樹突細胞疫苗。

【0613】 在一些實施例中，額外治療劑係疫苗，諸如復必泰疫苗(tozinameran)、NVX-CoV2373、莫德納疫苗(elasomeran)、KD-414、Ad26.COV2-S、Vaxzevria、SCB-2019、AKS-452、VLA-2001、HDT-301、S-268019、MVC-COV1901、mRNA-1273.214、mRNA-1273.213、mRNA-1273.222、NVX-CoV2515、Covaxin、BBIBP-CorV、GBP-510、mRNA-1273.351 + mRNA-1273.617（SARS-CoV-2多價mRNA疫苗，COVID-19）、Ad5-nCoV、基於Omicron之COVID-19疫苗（mRNA疫苗，COVID-19）、mRNA-1073、mRNA-1273.214、mRNA-1230、mRNA-1283、基於Omicron之COVID-19疫苗、SARS-CoV-2蛋白次單元重組疫苗、Sputnik M、ZyCoV-D、COVID-19 XWG-03、mRNA-1273.529、mRNA-1010、CoronaVac、AZD-2816、Sputnik V、不活化SARS-CoV-2疫苗（Vero細胞、COVID-19）、DS-5670、PHH-1V、INO-4800、UB-612、冠狀病毒疫苗（全病毒，不活化/純化）、ReCOV、MT-2766、ARCT-154、SP-0253、CORBEVAX、mRNA-1273.211、ZF-2001、Sputnik Light、重組蛋白疫苗（COVID-19/SARS-CoV-2感染），基於VSV載體之疫苗靶向棘醣蛋白(COVID-19)、VLA-2101、GRT-R912、GRAd-COV2、VPM-1002、COViran

Barekat、Ad5-nCoV-IH、ARCoV、Covax-19、重組SARS-CoV-2疫苗（蛋白質次單元/CHO細胞、COVID-19）、BBV-154、RAZI Cov Pars、COVID-19疫苗（不活化/Vero細胞/肌內，SARS-CoV-2感染）、COVID-19疫苗（不活化，Vero細胞/肌內）、BNT-162b2s01、BNT-162b4、BNT-162b5、BNT-162b2 Omi、BNT-162b2二價、CIGB-66、mRNA-1273.617、分枝桿菌w、ERUCOV-VAC、AG-0301-COVID19、fakhravac、AV-COVID-19、肽疫苗(COVID-19)、Nanocovax、SARS-CoV-2疫苗（不活化/Vero細胞/肌內，COVID-19)、QAZCOVID-IN、S-875670鼻腔疫苗、VTP-500、或BNT162b5。

【0614】 在一些實施例中，額外治療劑係蛋白酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係類3C半胱胺酸蛋白酶抑制劑（3CLPro，亦稱為主蛋白酶、Mpro）、類木瓜蛋白酶抑制劑(PLpro)、絲胺酸蛋白酶抑制劑、或跨膜絲胺酸蛋白酶2抑制劑(TMPRSS2)。

【0615】 在一些實施例中，額外治療劑係3CLpro/Mpro抑制劑，諸如CDI-873、GC-373、GC-376、PBI-0451、UCI-1、bofutrelvir (FB-2001、DC-402234)、DC-402267、GDI-4405、RAY-1216、MPI-8、SH-879、SH-580、EDP-235、VV-993、CDI-988、MI-30、奈瑪特韋、ensitrelvir、ASC-11、EDDC-2214、SIM-0417、CDI-45205、COR-803、ALG-097111、TJC-642、CVD-0013943、依拉環素(eravacycline)、洋薊酸(cynarine)、或普瑞替布(prexasertib)。

【0616】 在一些實施例中，額外治療劑係類木瓜蛋白酶抑制劑(PLpro)，諸如SBFM-PL4或GRL-0617。

【0617】 在一些實施例中，額外治療劑係SARS-CoV-2解螺旋酶Nsp13抑制劑，諸如EIS-4363。

【0618】 在一些實施例中，額外治療劑係SARS-CoV-2解螺旋酶Nsp14抑制劑，諸如TO-507。

【0619】 在一些實施例中，額外治療劑係SARS-CoV-2棘(S)及蛋白酶調節劑，諸如ENU-200。

【0620】 在一些實施例中，額外治療劑係蛋白酶抑制劑，諸如ALG-097558或MRX-18。

【0621】 在一些實施例中，額外治療劑係絲胺酸蛋白酶抑制劑，諸如烏帕司他(upamostat)、萘莫司他、甲磺酸卡莫司他、甲磺酸萘莫司他、或卡莫司他。

【0622】 在一些實施例中，額外治療劑係3CLpro/跨膜絲胺酸蛋白酶2抑制劑，諸如SNB-01 (pentarlandir)或SNB-02。

【0623】 在一些實施例中，額外治療劑係病毒蛋白酶抑制劑，諸如泛Corona、Cov-X、或苄普地爾(bepridil)。

【0624】 在一些實施例中，額外治療劑係RNA聚合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係RNA聚合酶抑制劑，或RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)抑制劑。

【0625】 在一些實施例中，額外治療劑係RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)抑制劑，諸如瑞德西韋、NV-CoV-2-R、NV-CoV-1封裝之瑞德西韋、GS-621763、GS-5245、GS-441524、DEP瑞德西韋、ATV-006、VV-116、

LGN-20、CMX-521、及揭示於WO2022142477、WO2021213288、WO2022047065中之化合物。

【0626】 在一些實施例中，額外治療劑係RNA聚合酶抑制劑，諸如莫納皮拉韋(EIDD-2801)、法匹拉韋、bemnifosbuvir、索非布韋、ASC-10、或加利地韋。

【0627】 在一些實施例中，額外治療劑係病毒進入抑制劑，諸如布萊拉西汀(brilacidin)。

【0628】 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或MERS之抗體。

【0629】 在一些實施例中，額外治療劑係抗體，例如單株抗體。舉例而言，額外治療劑係針對SARS-CoV-2之抗體、中和抗體、靶向SARS-CoV-2棘蛋白之抗體、融合蛋白、多特異性抗體、及可中和SARS-CoV-2（SARS-CoV-2中和抗體）之抗體。

【0630】 在一些實施例中，額外治療劑係靶向ACE2上特定位點之抗體。在一些實施例中，額外治療劑係靶向SARS-CoV-2棘蛋白（S-蛋白）之多肽。

【0631】 在一些實施例中，額外治療劑係SARS-CoV-2病毒抗體。

【0632】 在一些實施例中，抗體係ABBV-47D11、COVI-GUARD (STI-1499)、C144-LS + C135-LS、DXP-604、JMB-2002、LY-CovMab、巴馬尼單抗(LY-CoV555)、GIGA-2050、IBI-314、S309、SAB-185、艾特森韋單抗(etesevimab) (CB6)、COR-101、JS016、VNAR、VIR-7832及/或索托維單抗

(sotrovimab) (VIR-7831)、卡西瑞單抗+依德單抗（REGN-COV2或REGN10933 + RGN10987）、BAT2020、BAT2019、47D11、YBSW-015、或PA-001。

【0633】 在一些實施例中，額外治療劑係STI-9199 (COVI-SHIELD)、STI-9167、或AR-701（AR-703及AR-720）。

【0634】 在一些實施例中，額外治療劑係BRII-196、BRII-198、ADG-10、adintrevimab (ADG-20)、ABP-300、BA-7208、BI-767551、BHV-1200、CT-P63、JS-026、索托維單抗(GSK-4182136)、tixagevimab + cilgavimab (AZD-7442)、瑞達韋單抗(regdanvimab)、SAB-301、AOD-01、plutavimab (COVI-AMG)、9MW-3311 (MW-33)、DXP-593、BSVEQAb、抗SARS-CoV-2 IgY、COVID-EIG、CSL-760、F-61、REGN-3048-3051、SARS-CoV-2單株抗體(COVID-19、ADM-03820)、enuzovimab (HFB-30132A)、INM-005、SCTA01、TY-027、XAV-19、amubarvimab(安巴韋單抗) + romlusevimab(羅米司韋單抗)、SCTA-01、貝洛韋單抗(bebtelovimab)、beludavimab、IBI-O123、IGM-6268、FYB-207、FS-2101、RBT-0813、REGN-14256、REGN-14284、SPKM-001、XVR-011、TB202-3、TB181-36、TB339-031、LMN-301、LQ-050、COVAB-36、MAD-0004J08、STI-2099、TATX-03、TZLS-501、ZCB-11、或ACV-200-17。

【0635】 在一些實施例中，額外治療劑係靶向SARS-Cov-2 RBD之經工程改造之ACE-2-IgG1-Fc-融合蛋白，諸如EU-129、二價ACE2-IgG Fc無效融合蛋白(SI-F019)。

【0636】 在一些實施例中，額外治療劑係ACE2-Fc受體融合蛋白，諸如HLX-71。

【0637】 在一些實施例中，額外治療劑係恩索韋貝(ensovibep)。

【0638】 在一些實施例中，額外治療劑係SYZJ-001。

【0639】 在一些實施例中，額外治療劑係HIV-1蛋白酶抑制劑，諸如ASC-09F（ASC-09+利托那韋）或洛匹那韋+利托那韋。

【0640】 在一些實施例中，額外治療劑係非核苷反轉錄酶抑制劑，諸如艾法韋林。

【0641】 在一些實施例中，額外治療劑係核苷反轉錄酶抑制劑，諸如阿茲夫定。

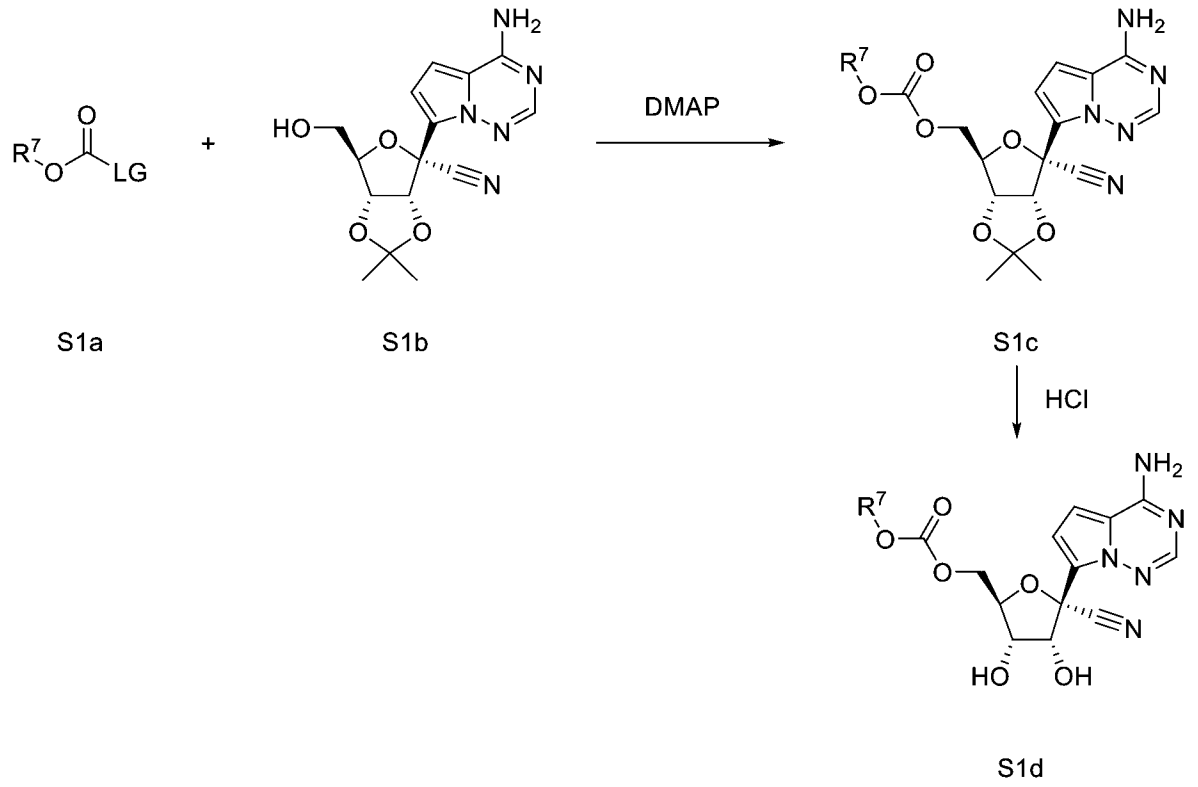
【0642】 在一些實施例中，額外治療劑係Abbv-990、BAT-2022、NED-260、ALG-097431、巴多索隆(bardoxolone)、delcetravir、ESFAM-289、ENOB-CV-01、ENOB-CV-11、EIS-10700、β-521、SIM-0417、奈瑪特韋、泛Corona、Tollovir、奈瑪特韋+利托那韋(Paxlovid®)、法匹拉韋、GC-376、烏帕司他、LeSoleil-01、LeSoleil-02+、benfovir、VV-116、VV-993、SNB-01、EDP-235、Cov-X、ensitrelvir、MPI-8、馬賽替尼、ALG-097558、ASC-11、PBI-0451、萘莫司他、甲磺酸萘莫司他、CDI-45205、COR-803、ALG-097111、BC-201、SH-879、CDI-873、CDI-988、瑞德西韋、NV-CoV-2-R、NV-CoV-1封裝之瑞德西韋、NA-831 +瑞德西韋、DEP瑞德西韋、GS-621763、GS-5245、GLS-5310、bemnifosbuvir、QLS-1128、ASC-10、SBFM-PL4、甲磺酸卡莫司他、UCI-1、FB-2001 (DC-402234)、依布硒(ebselen)、SH-580、LeSoleil-01、LeSoleil-02+、

MRX-18、MXB-9、MI-09、MI-30、SNB-02、SJP-002C、TJC-642、ENU-200、CVD-0013943、GS-441524、芊普地爾、MXB-004、呃伐環素、GRL-0617、卡莫司他、GC-373、硝唑尼特、洋薊酸、普瑞替布(prexasertib)、RAY-1216、SACT-COVID-19、MP-18、EIDD-1931、EDDC-2214、一氧化氮、阿帕他隆、AnQlar、SBK-001、LQ-050、CG-SpikeDown、巴馬尼單抗、HLX-71、HT-002、HY-209、HY-3000、FYB-207、恩索韋貝(ensovibep)、SYZJ-001、EU-129、紐米菲(neumifil)、JN-2019、AR-701、vostesyl、PLM-402、PJS-539、CTB-ACE2、TB181-36、TB202-3、ABP-300、XVR-011、MSP-008-22、MU-UNMC-1、MU-UNMC-2、alunacedase alfa、VP-01、TRV-027、DX-600,TXA-127、NVX-CoV2515、riamilovir、復必泰疫苗、莫德納疫苗、Ad5-nCoV、BBIBP-CorV、CoronaVac、MVC-COV1901、NVX-CoV2373、索托維單抗、史普尼克(Sputnik) V、TEE-001、Tyme-19、Vaxzevria、ZF-2001、或ZyCoV-D。

X. 實例

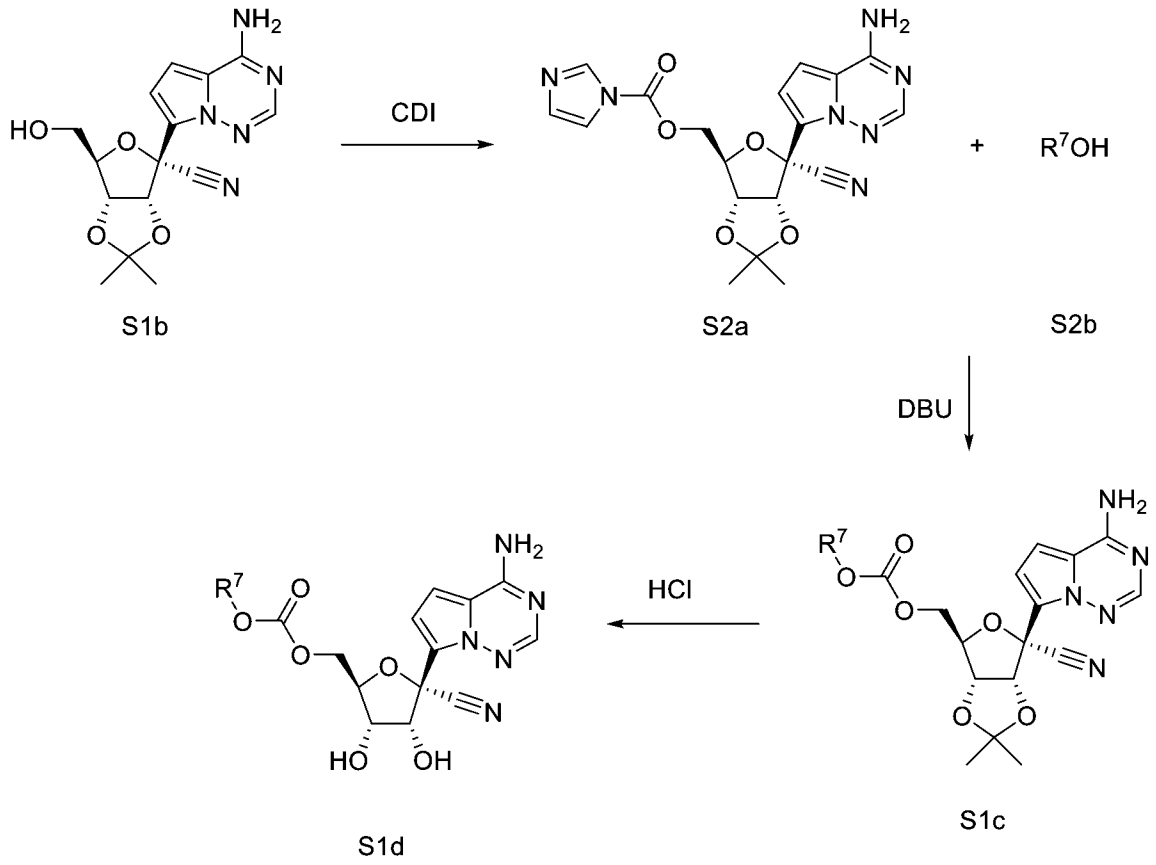
一般合成：

方案1



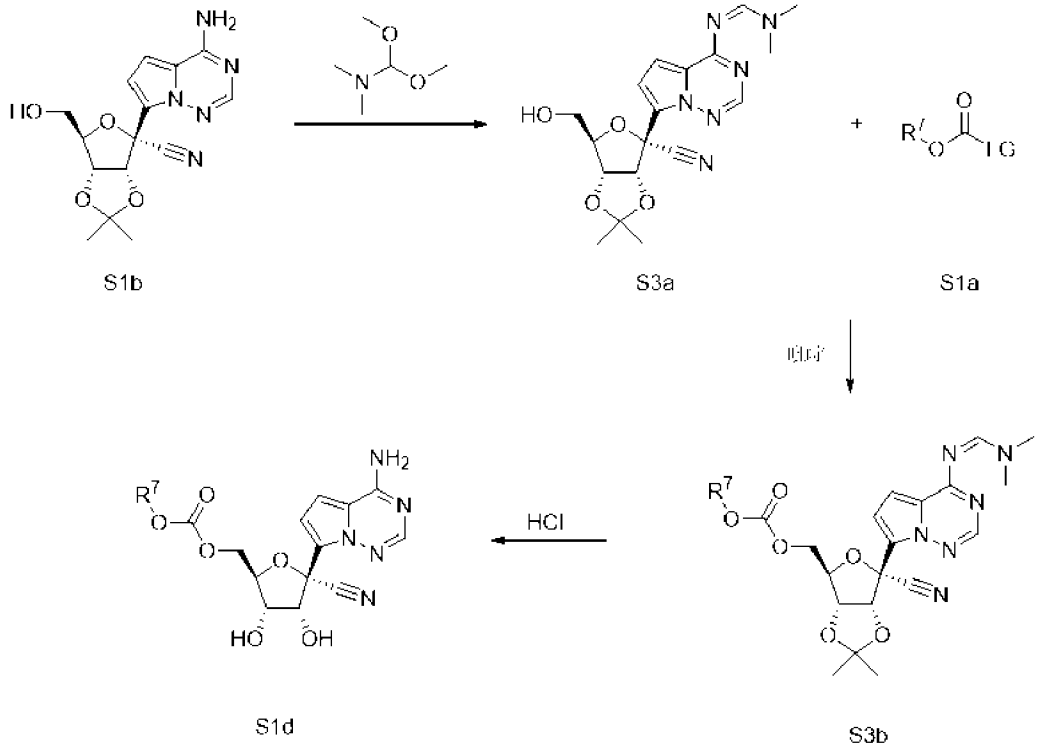
【0643】 方案1顯示本發明之化合物的一般合成，自**S1a**及核苷**S1b**在鹼性條件（例如，4-二甲基胺基吡啶(DMAP)）下之反應開始，得到**S1c**。LG代表脫離基。脫離基實例包括但不限於氯化物、溴化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、4-硝基苯磺酸酯、4-氯苯磺酸酯、4-硝基苯氧基、及五氟苯氧基。此反應後，縮丙酮化合物在酸性條件（例如HCl）下裂解，得到本發明之最終化合物類型**S1d**。

方案2



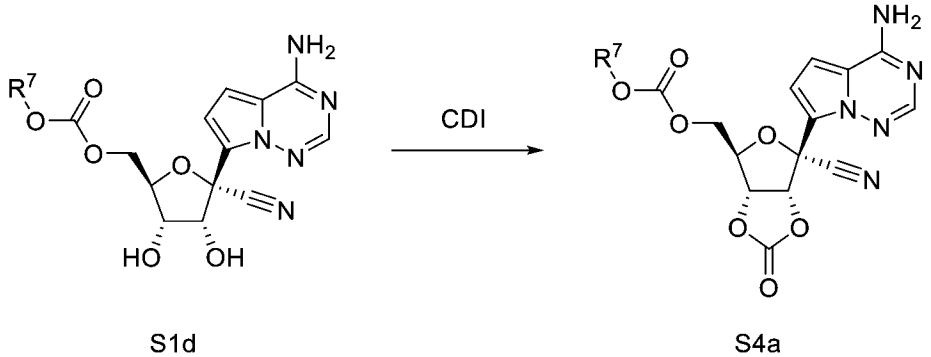
【0644】 方案2顯示本發明之化合物的一般合成，自核苷**S1b**與1,1'-羰基二咪唑(CDI)之反應開始，以產生中間物**S2a**。在鹼性條件下（例如，1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)）用醇**S2b**置換咪唑，產生倒數第二個中間物**S1c**。接著縮丙酮化合物在酸性條件（例如HCl）下裂解，得到本發明之最終化合物類型**S1d**。

方案3



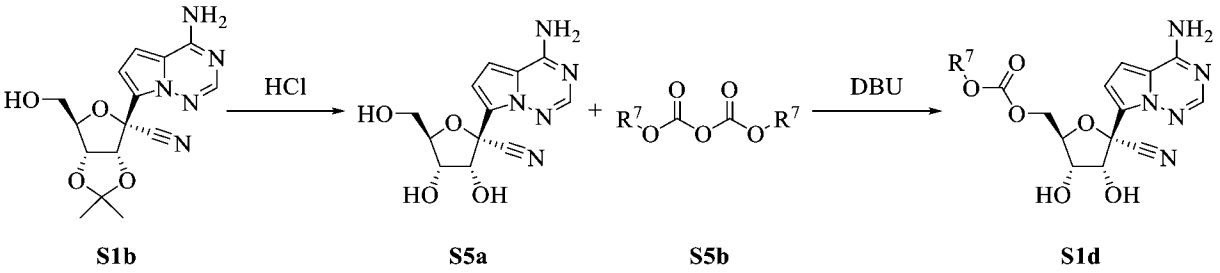
【0645】 方案3顯示本發明之化合物的一般合成，自在核苷**S1b**之N6上添加保護基（例如，二甲基甲脒）開始，得到**S3a**。**S3a**與**S1a**在鹼性條件（例如吡啶）下之反應產生中間物**S3b**，其隨後經受酸性條件（例如HCl），得到本發明之最終化合物類型**S1d**。

方案4



【0646】　方案4顯示本發明之化合物的一般合成，自**S1d**與CDI或碳酸二苯酯之反應開始，得到本發明之最終化合物類型**S4a**。

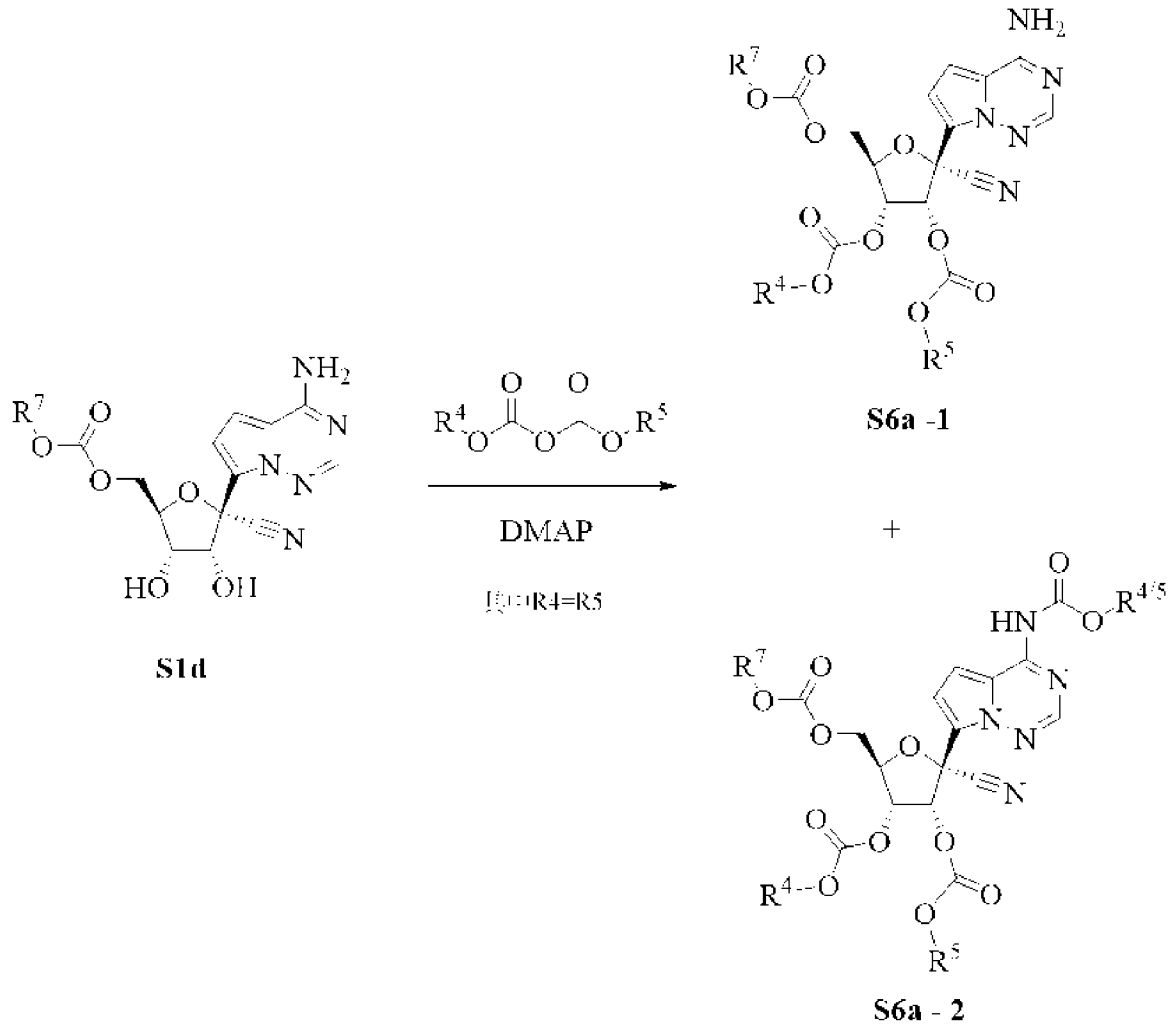
方案5



S1b　　**S5a**　　**S5b**　　**S1d**

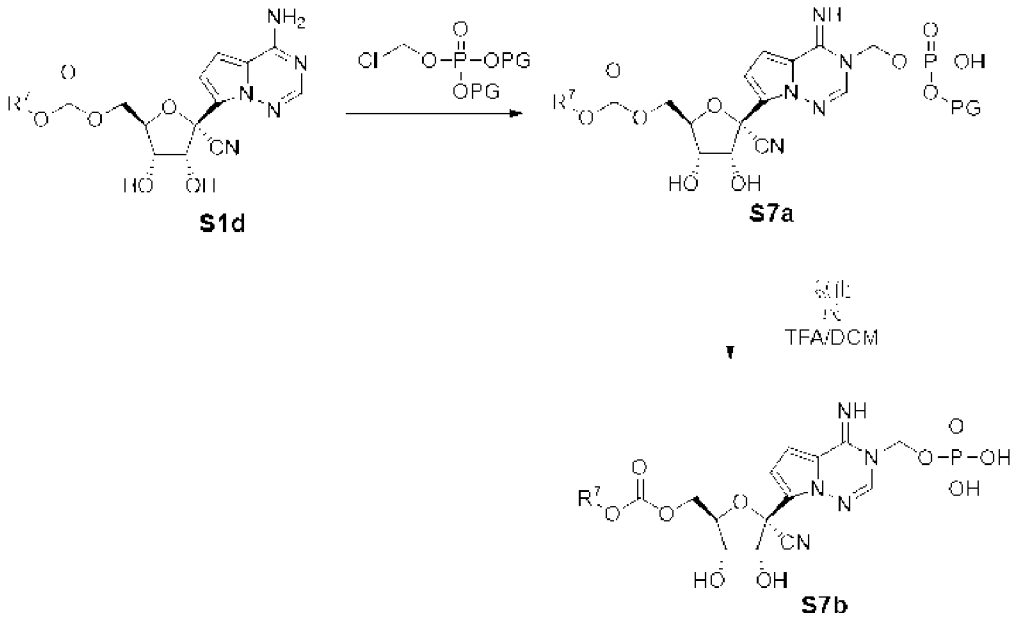
【0647】　方案5顯示本發明之化合物的一般合成，自**S1b**之縮丙酮化合物去保護開始，以產生核苷**S5a**。**S5a**與酐**S5b**在鹼性條件（例如，DBU）下之反應得到本發明之最終化合物類型**S1d**。

方案6a



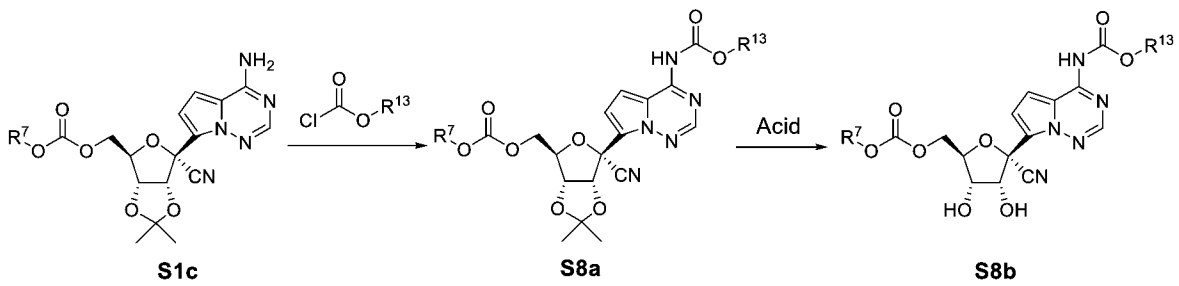
【0648】 方案6a顯示自**S1d**開始之本發明之化合物的一般合成。在四氫呋喃(THF)中，在DMAP存在下使**S1d**與二碳酸酯反應，得到本發明之最終化合物類型**S6a-1**及**S6a-2**。

方案7



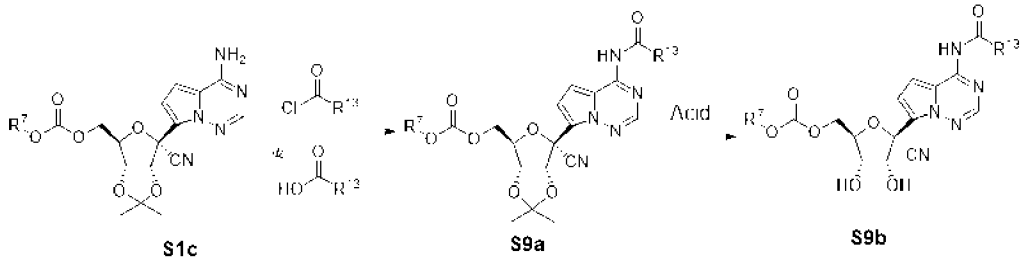
【0649】 方案7描述了自**S1d**開始之本發明之化合物的一般合成。在溶劑（例如丙酮）中，在碘化鈉存在下使化合物**S1d**與氯甲基二取代磷酸酯反應，提供中間物**S7a**。PG係保護基。保護基實例包括但不限於三甲基矽基、二甲基己基矽基、三級丁基二甲基矽基、三級丁基二苯基矽基、三苯甲基、烷基、及醯基，諸如乙醯基及丙醯基、甲磺醯基、及對甲苯磺醯基。藉由氫化或用酸處理來達成保護基之移除，提供本發明之化合物類型**S7b**。

方案8



【0650】　方案8描述自**S1c**開始之本發明之N6-胺甲酸酯類似**S8b**的一般合成。**S1c**與醯氯在鹼性條件（如吡啶）下反應產生中間物**S8a**，隨後使其經受酸性條件（例如HCl），得到本發明之化合物類型**S8b**。

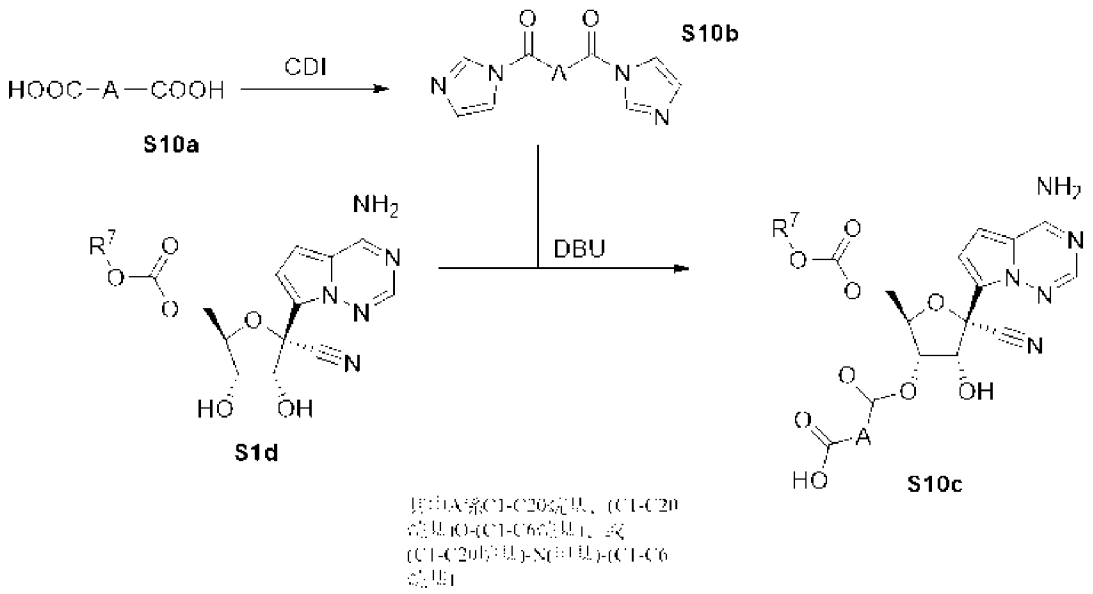
方案9



【0651】　方案9描述自**S1c**開始之本發明之N6-醯胺類似物類似**S9b**的一般合成。**S1c**與醯氯()在鹼性條件（如吡啶）下產生中間物**S9a**，隨後使其經受酸性條件（例如HCl），得到本發明之化合物類型**S9b**。

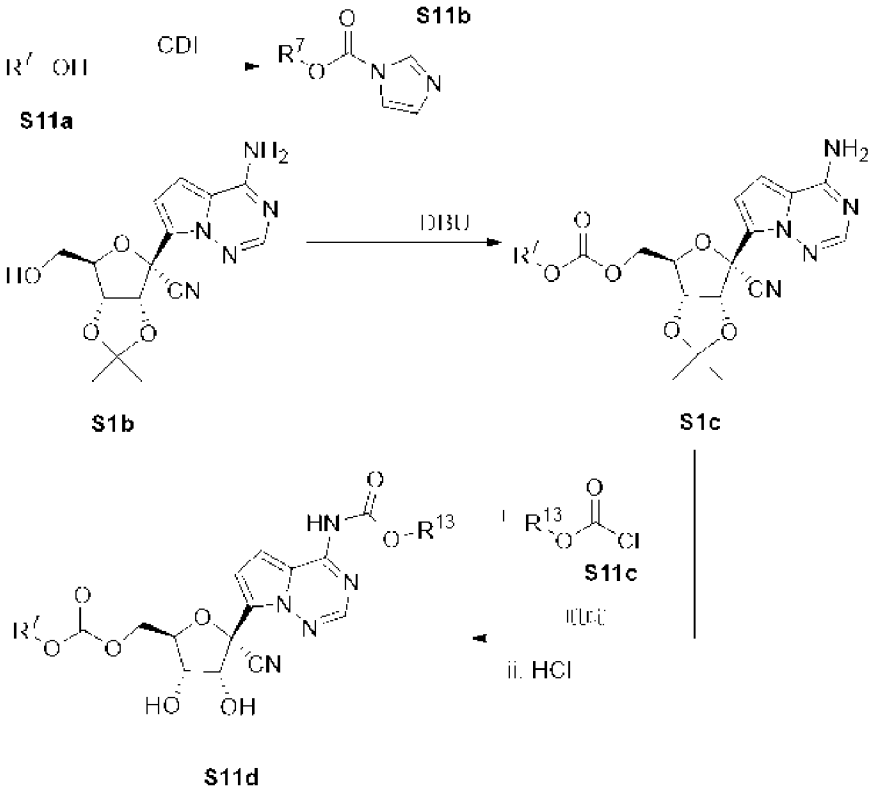
【0652】　本發明之化合物如**S9b**亦可藉由**S1c**與對應酸之反應獲得。**S1c**與酸()在1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)或1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDCI)之存在下反應以產生中間物**S9a**，隨後使其經受酸性條件（例如HCl），得到本發明之化合物類型**S9b**。

方案10



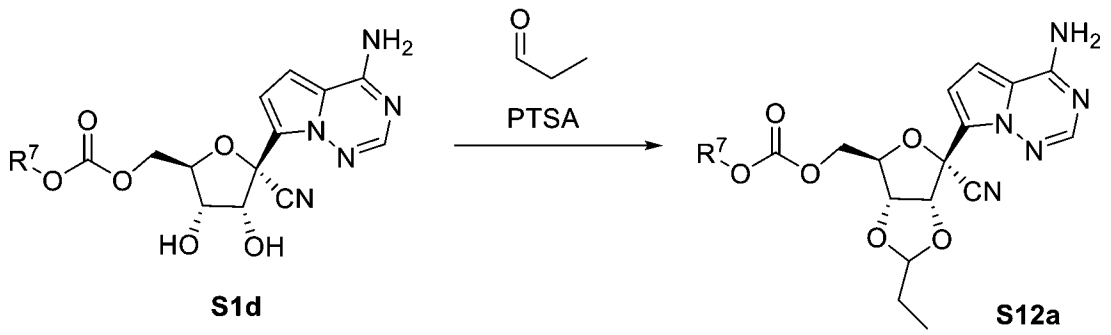
【0653】 方案10顯示本發明之化合物的一般合成，自二酸**S10a**與1,1'-羰基二咪唑之反應開始，得到試劑**S10b**。**S10b**與核苷**S1d**之間的反應可進一步得到本發明之最終化合物類型**S10c**。

方案11



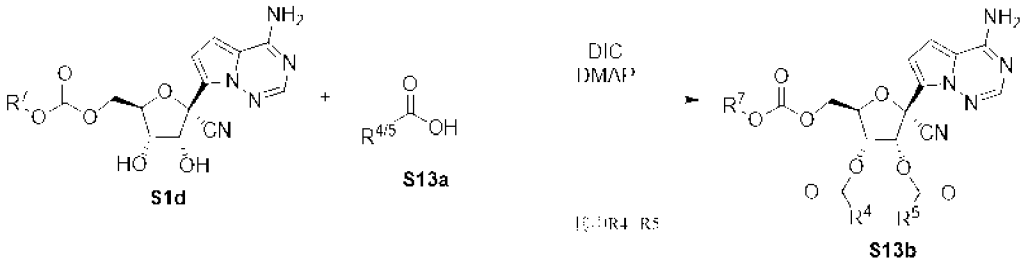
【0654】 方案11顯示本發明之化合物的一般合成，自醇**S11a**與1,1'-羰基二咪唑(CDI)之醯化開始，得到試劑**S11b**。使用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)在**S11b**與**S1b**之間進行反應，產生中間物**S1c**。在**S1c**與**S11c**之間使用吡啶作為鹼進行反應，接著進行酸性處理（例如HCl），接著得到本發明之最終化合物類型**S11d**。

方案12



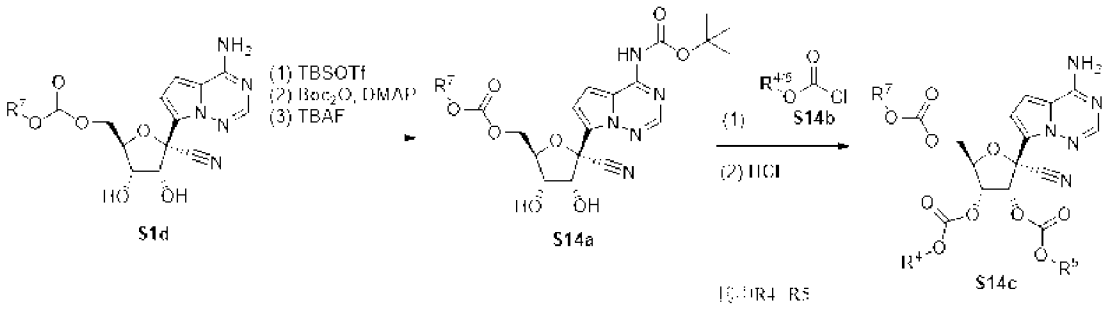
【0655】　方案12顯示醇**S1d**與丙醛在酸性條件（例如PTSA）下縮醛化之一般合成，得到本發明之最終化合物類型**S12a**。

方案13



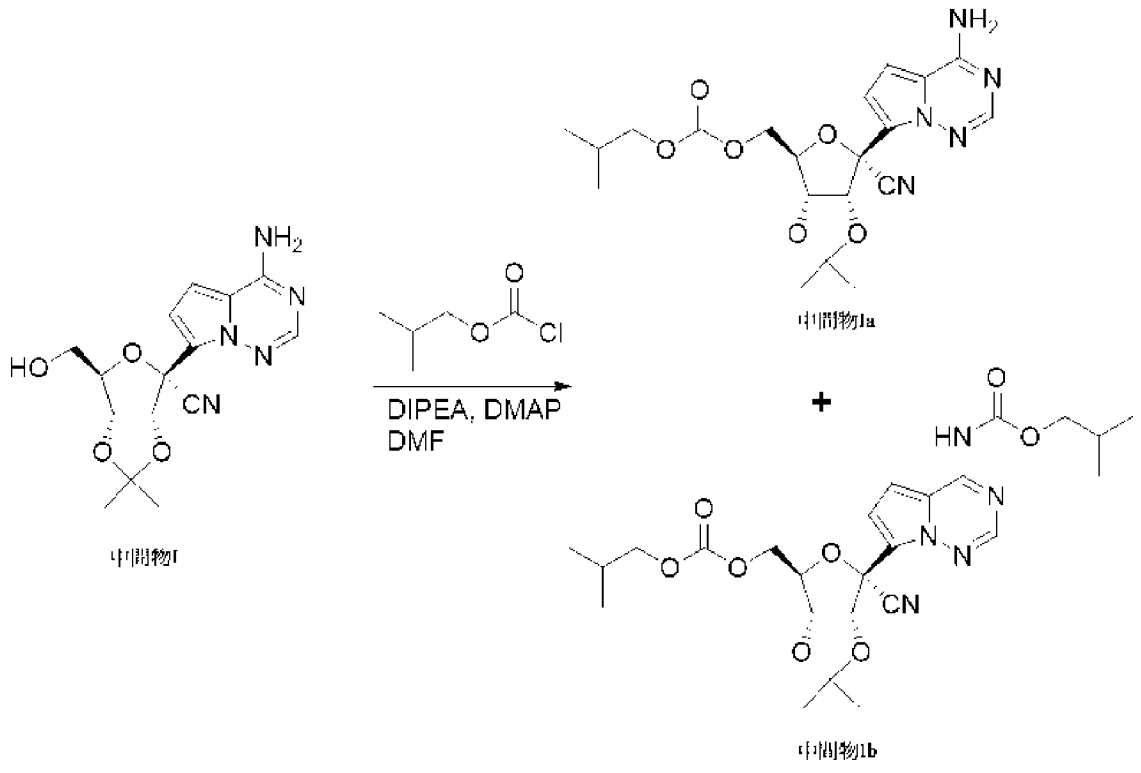
【0656】　**方案13**顯示使用碳二亞胺試劑（例如N, N'-二異丙基碳二亞胺(DIC)）及4-二甲基胺基吡啶(DMAP)將醇**S1d**與酸**S13a**進行酯化之一般合成，得到本發明之最終化合物類型**S13b**。

方案14



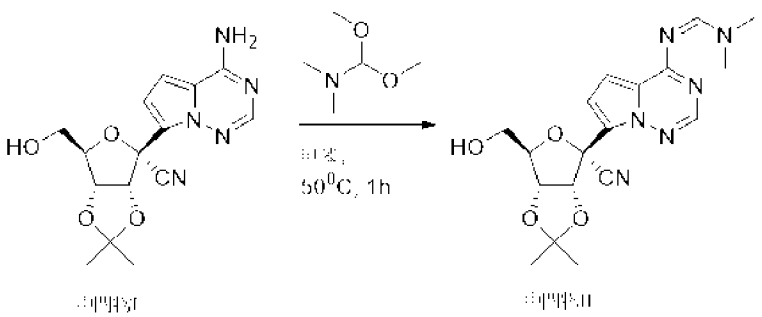
【0657】 方案14顯示本發明之化合物的一般合成，自對核苷**S1d**之游離胺進行保護基操縱開始，得到**S14a**。**S14a**與氯甲酸酯**S14b**在鹼性條件（例如吡啶）下反應，接著藉由酸性處理（例如HCl），得到本發明之最終化合物類型**S14c**。

中間物Ia及Ib之合成：



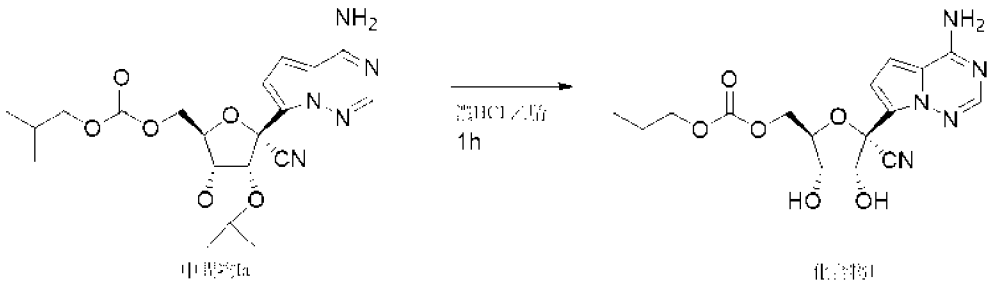
【0658】 向(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-甲腈（**中間物I**）(1000 mg, 3.0 mmol) (Siegel et. al. J.Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661)於DMF (5 mL)中之溶液中，添加二異丙基乙胺(780 mg, 6 mmol)，接著添加4-二甲基胺基吡啶(369 mg, 3 mmol)。在室溫下向上述溶液中添加氯甲酸異丁酯(495 mg, 3.6 mmol)且攪拌1 h。LC-MS顯示形成兩種產物，5'-碳酸鹽及5'-碳酸鹽連同N6-胺甲酸酯。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水、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二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，並分離兩種產物。**中間物Ia**：((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基碳酸異丁酯。LCMS: MS m/z: 432.1 (M+1)。**中間物Ib**：(7-((3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-6-(((異丁氧基羰基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸異丁酯。LCMS: MS m/z: 532.2 (M+1)

中間物II之合成：



【0659】 向(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-甲腈（**中間物I**）(3000 mg, 9.0 mmol) (Siegel et. al. J.Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661)甲苯(20 mL)中之溶液中，添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(2158 mg, 18 mmol)並在50℃下加熱1 h。在反應完成後，將溶劑在壓力下蒸發，將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中。將溶劑用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮，得到中間物N'-[7-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-6-(羥基甲基)-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基]-N,N-二甲基-甲脒（**中間物II**）。LCMS: MS m/z: 387.2

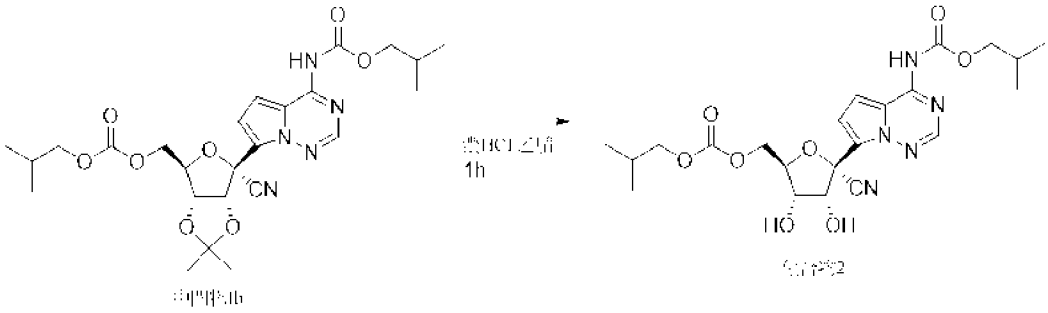
實例1：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丁基碳酸酯（化合物1）



【0660】 向((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基異丁基碳酸酯（**中間物Ia**）(1300 mg, 3 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中，添加濃HCl (1.3 mL, 15

mmol)並在室溫下攪拌1 h。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉中和，分離有機層，用水、鹽水洗滌，乾燥並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，得到標題**化合物1**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 2H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.89 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z: 392.1 (M+1)

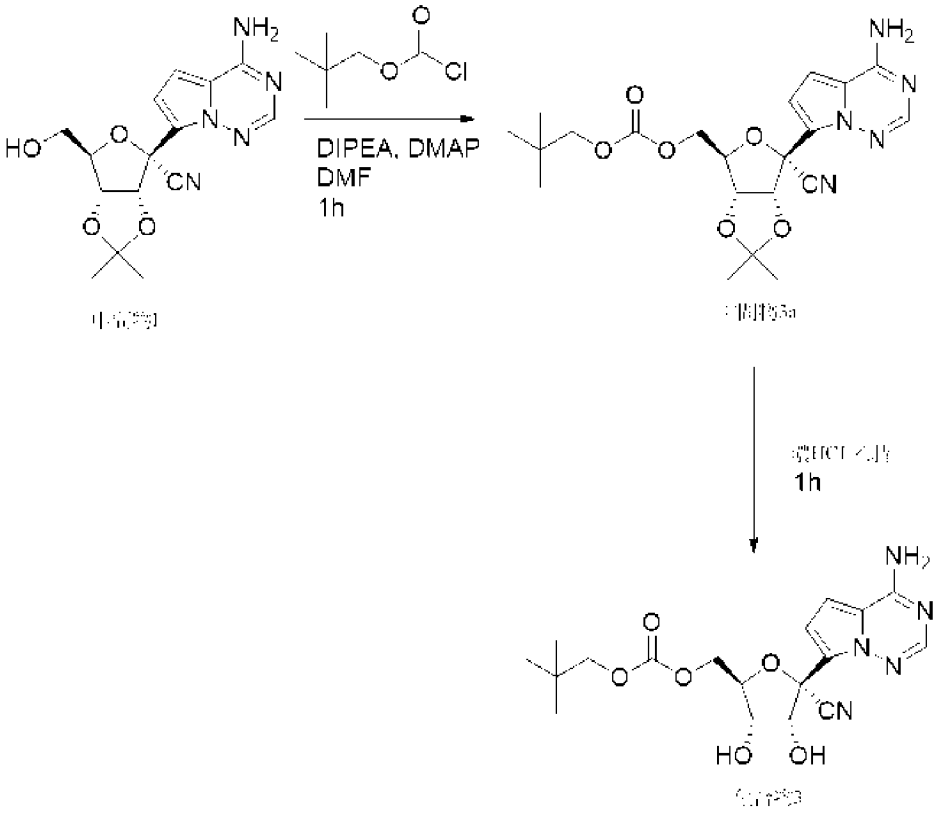
實例2：(7-((2R,3R,4S,5R)-2-氰基-3,4-二羥基-5-(((異丁氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸異丁酯（化合物2）



【0661】 向(7-((3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-6-(((異丁氧基羰基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸異丁酯（**中間物Ib**）(650 mg, 1.2 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中，添加濃HCl (0.6 mL, 6 mmol)並在室溫下攪拌1 h。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉中和，分離有機層，用水、鹽水洗

滌，乾燥並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 4.34 – 4.13 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 16.0, 6.2 Hz, 3H), 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.97 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z: 492.2 (M+1)

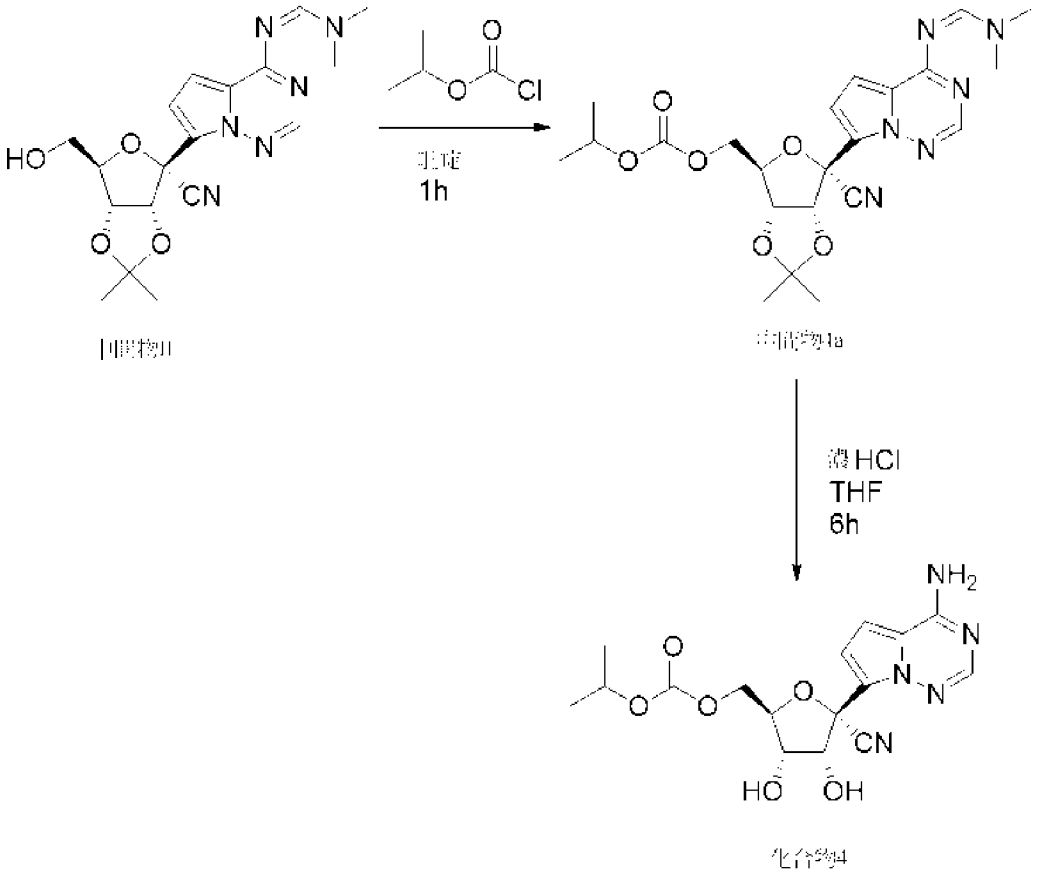
實例3：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基新戊基碳酸酯（化合物3）



【0662】 向(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-甲腈（**中間物I**）(2000 mg, 6.0 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中，添加二異丙基乙胺(1560 mg, 12 mmol)，接著添加4-二甲基胺基吡啶(737 mg, 6 mmol)。在室溫下向上述溶液中添加氯甲酸新戊酯(1091 mg, 7.2 mmol)並攪拌1 h。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水、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二氯甲烷及甲醇純化以提供**中間物3a**。

【0663】 將於乙腈(5 mL)中之**中間物3a** (2400 mg, 5.4 mmol)用濃HCl (2.2 mL, 27 mmol)處理，並在r.t下攪拌1 h。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉中和，分離有機層，用水、鹽水洗滌，乾燥並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 8.8, 6.6, 4.4 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H)。LCMS: MS m/z: 406.2 (M+1)。

實例4：[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基l]甲基異丙基碳酸酯（化合物4）

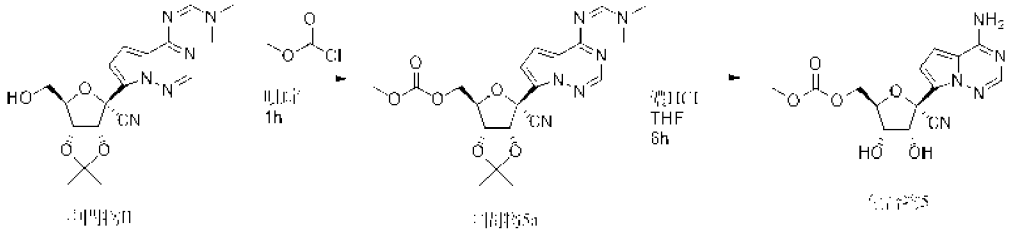


【0664】 向**中間物II** (850 mg, 2.2 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中，添加吡啶(1 mL)。將反應混合物冷卻至0℃，緩慢添加於二氯甲烷(5 mL)中之氯甲酸異丙酯(270 mg, 2.2 mmol)，一旦添加完成，移除冷浴並在室溫下攪拌1 h。在反應完成之後，將反應混合物用二氯甲烷(50 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用乙酸乙酯及二氯甲烷作為洗提液來純化，以獲得中間物[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基異丙基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）（**中間物4a**）。LCMS: MS m/z: 473.2 (M+1)。

【0665】 應注意的是，諸如中間物4a之化合物可係E或Z異構物。儘管在整個揭露內容中抽取Z異構物，但亦可產生及分離E異構物。

【0666】 向冰浴冷卻之**中間物4a** (1300 mg, 2.8 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中，緩慢添加濃HCl (1.3 mL, 43 mmol)，且將反應混合物攪拌6至18 h。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋並用飽和碳酸氫鈉中和。將有機層分離，用水、鹽水洗滌，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得標題化合物，[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）。^{1}H NMR (400 MHz，乙腈-d3) δ 7.94 (s, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 3H), 4.83 – 4.69 (m, 3H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 3.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.22 (t, J = 6.7 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z: 378.1

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

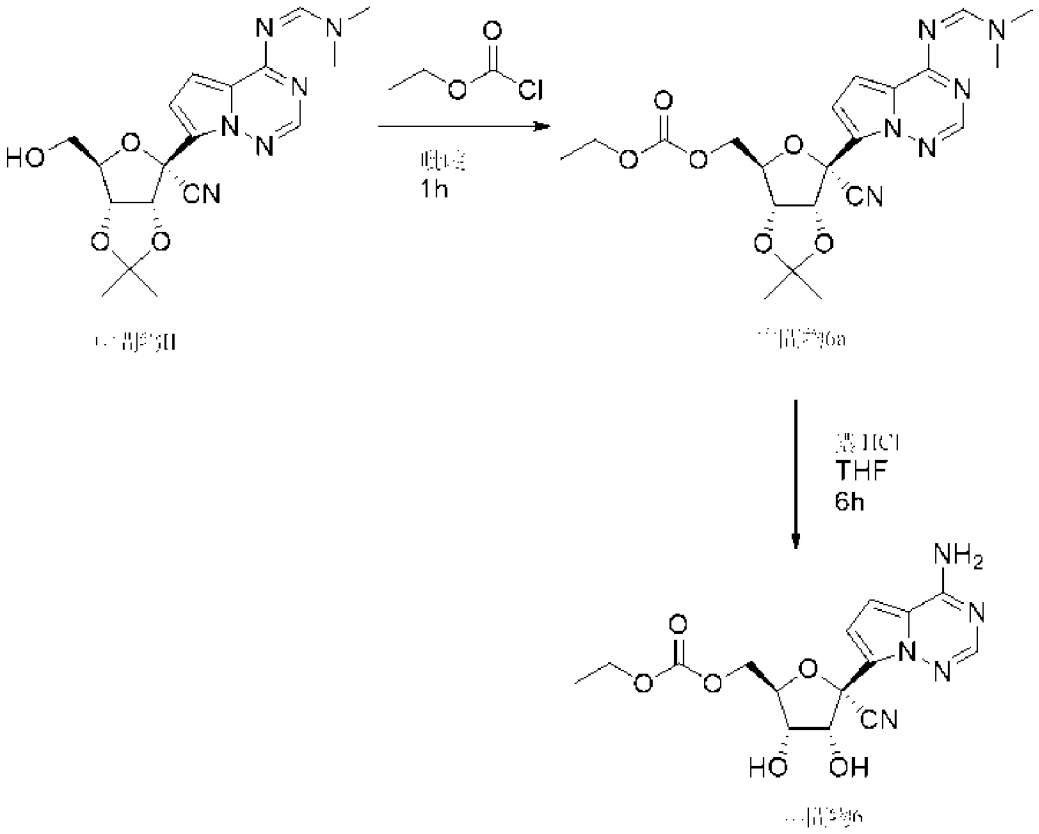


【0667】 如**實例4**中所解釋，自氯甲酸甲酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物5**。

【0668】 **中間物5a**：[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基碳酸甲酯（及/或其(E)-異構物）；LCMS: MS m/z = 445.1(M+1)

【0669】 **化合物5**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 0H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H)。LCMS: MS m/z = 350.1 (M+1)

實例6：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基乙基碳酸酯（化合物6）



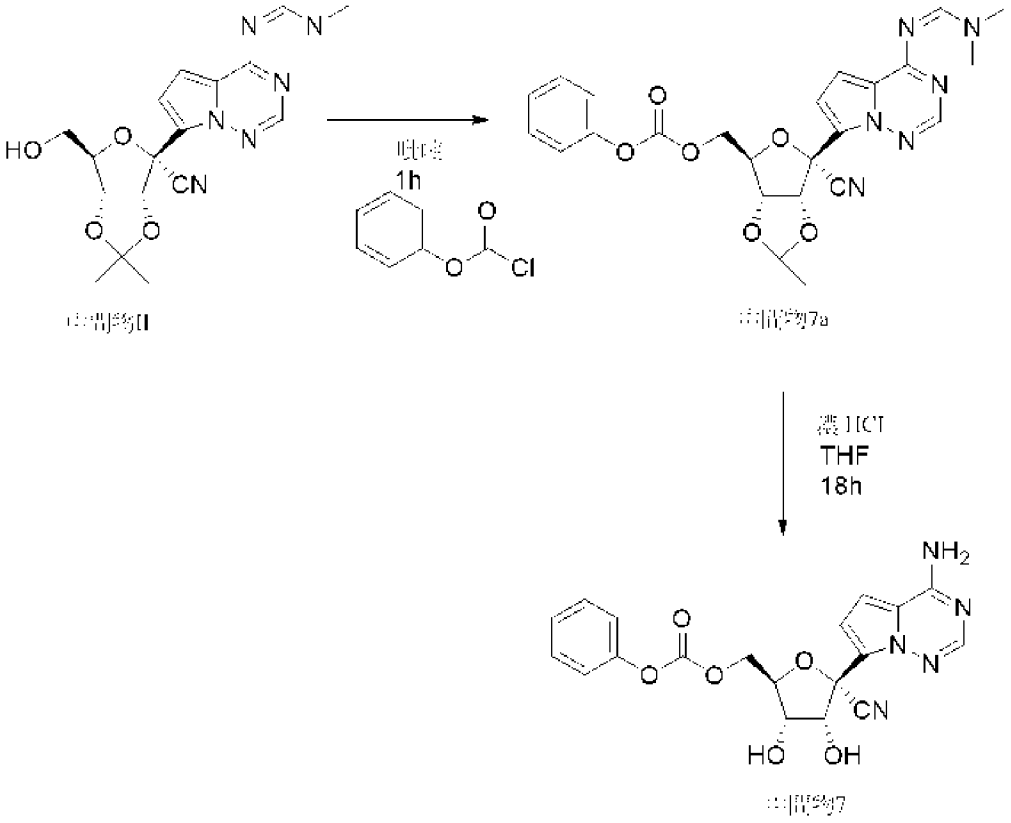
【0670】 如**實例4**中所解釋，自氯甲酸乙酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物6**。

【0671】 **中間物6a**：[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基乙基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）。LCMS: MS m/z = 459.2 (M+1)

【0672】 **化合物6**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 4.29 – 4.17

(m, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z = 363.9 (M+1)

實例7：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基苯基碳酸酯（化合物7）



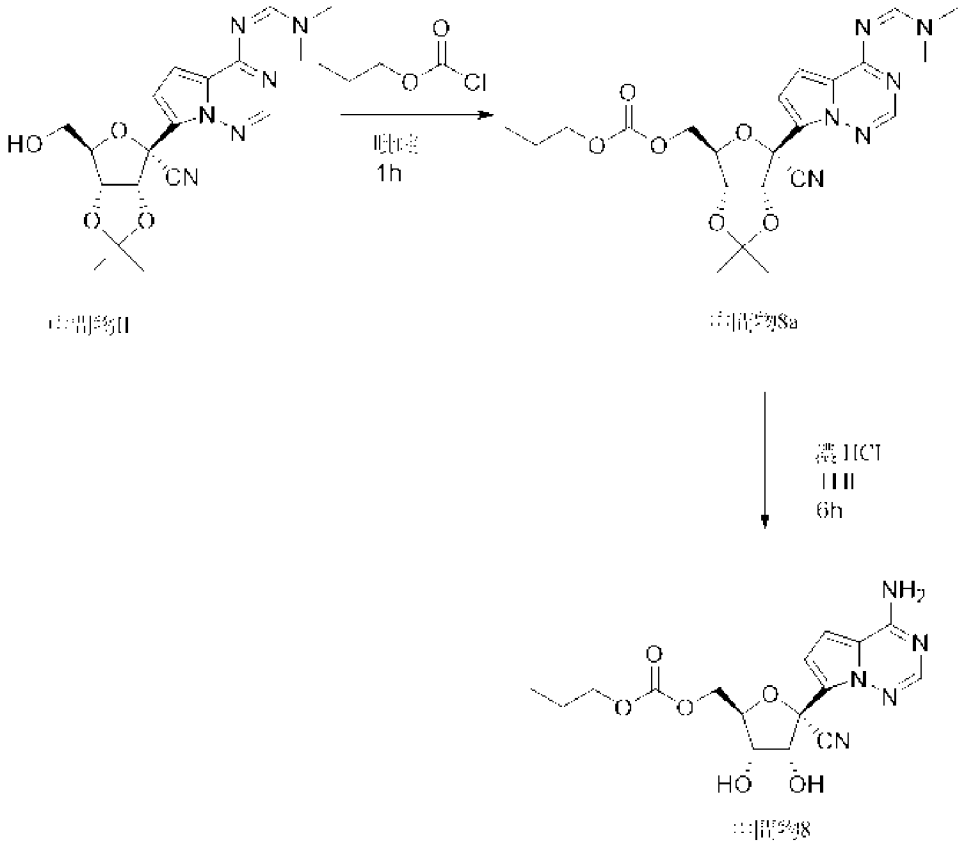
【0673】 如**實例4**中所解釋，自氯甲酸苯酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物7**。

【0674】 **中間物7a**：[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-

d][1,3]二氧呃-6-基]甲基苯基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）。LCMS: MS m/z = 507.1 (M+1)

【0675】 化合物7：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.23 (m, 2H), 4.01 (q, J = 5.7 Hz, 1H)。LCMS: MS m/z = 412.1 (M+1)

實例8：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基丙基碳酸酯（化合物8）

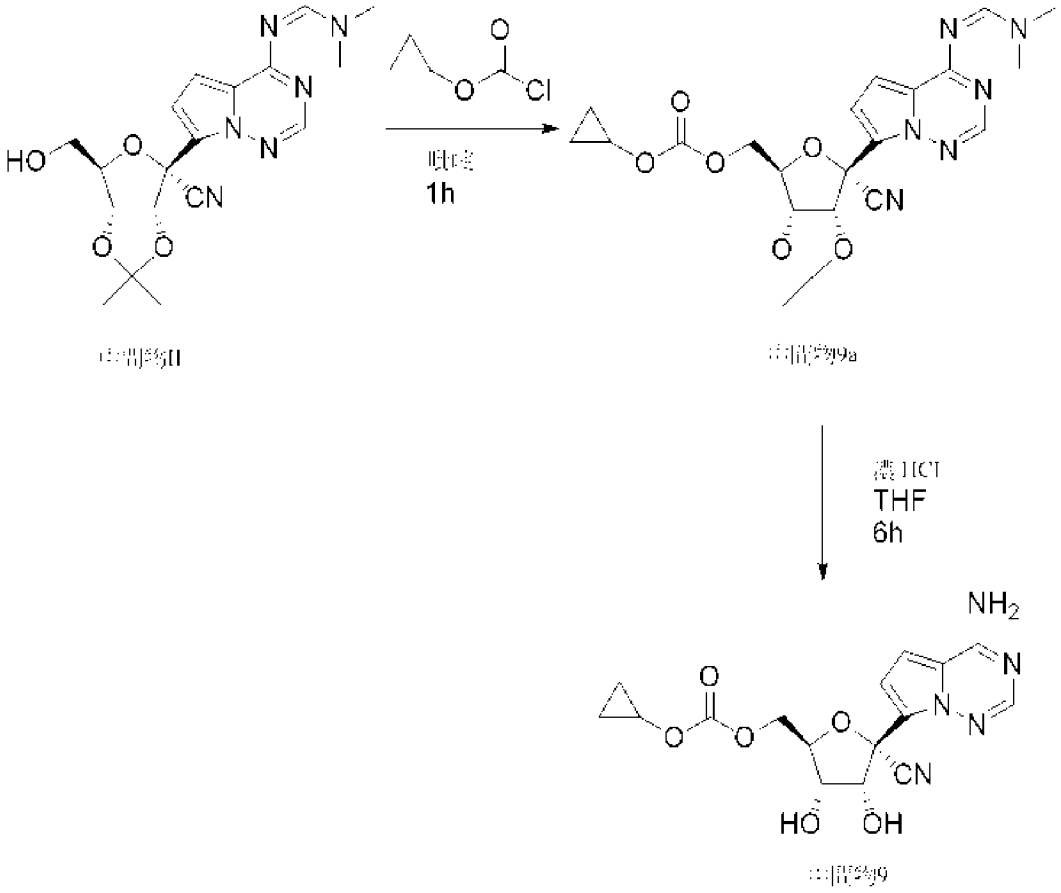


【0676】 如**實例4**中所解釋，自氯甲酸丙酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物8**。

【0677】 **中間物8a**：[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基丙基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）。LCMS: MS m/z = 473.1 (M+1)

【0678】 **化合物8**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.50 – 4.30 (m, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 1.60 (dt, J = 7.5, 6.6 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z = 378.1 (M+1)

實例9：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環丙基碳酸酯（化合物9）

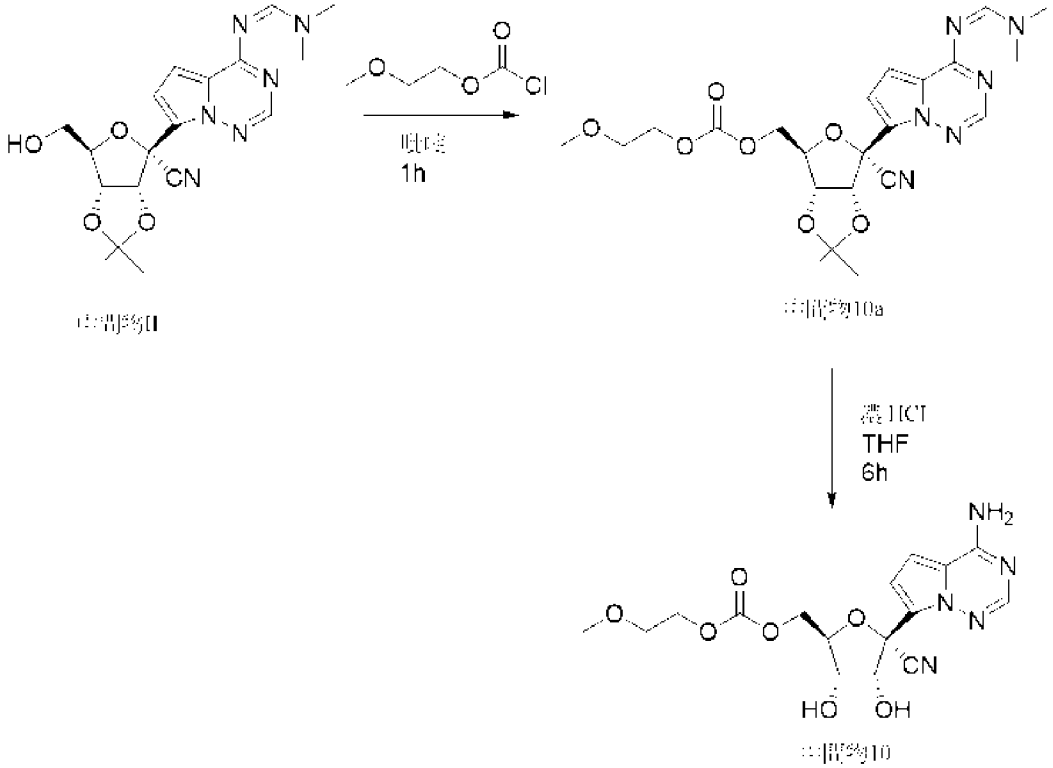


【0679】　如**實例4**中所解釋，自氯甲酸環丙酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物9**。

【0680】　**中間物9a**：[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基環丙基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）。LCMS: MS m/z = 471.1 (M+1)

【0681】　**化合物9**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.94 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 0.68 (m, 4H)。LCMS: MS m/z = 376.1 (M+1)

實例10：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(2-甲氧基乙基)碳酸酯（化合物10）

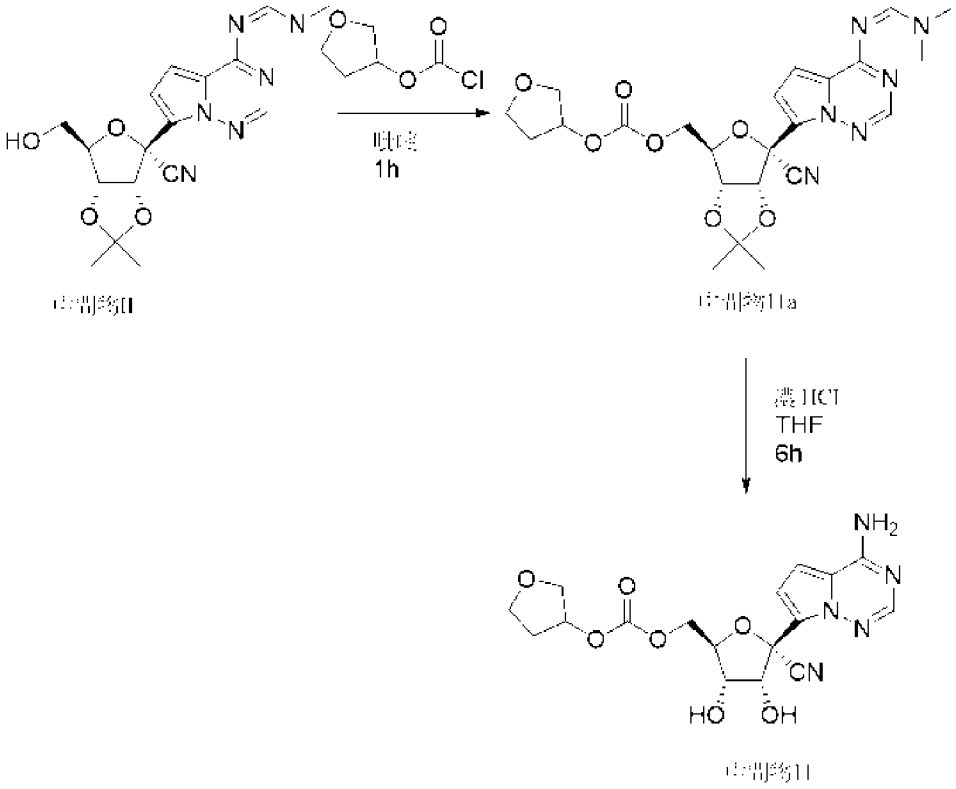


【0682】　如**實例4**中所解釋，自氯甲酸甲氧基乙酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物10**。

【0683】　**中間物10a：**[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基2-甲氧基乙基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）。LCMS: MS m/z = 489.3 (M+1)

【0684】 化合物**10**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.35 (m, 1H), 4.30 – 4.13 (m, 4H), 3.94 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.26 (s, 3H)。LCMS: MS m/z = 394.2 (M+1)

實例11：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(四氫呋喃-3-基)碳酸酯（化合物11）

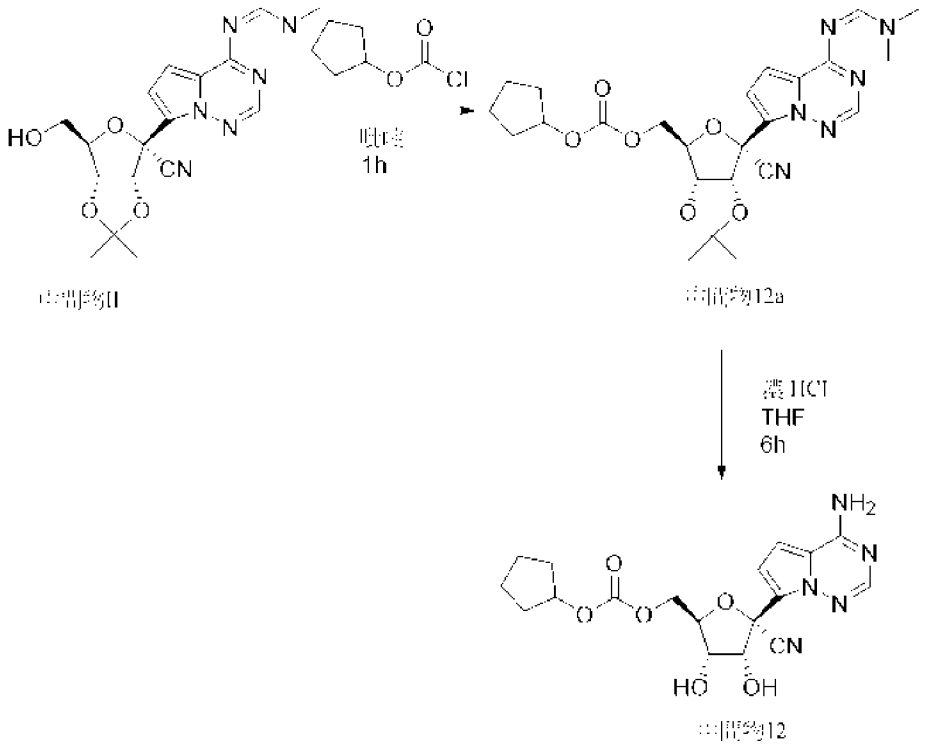


【0685】 如**實例4**中所解釋，自四氫呋喃-3-基氯甲酸酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物11**。

【0686】 **中間物11a：**[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基四氫呋喃-3-基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）。LCMS: MS m/z = 501.3 (M+1)

【0687】 **化合物11**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.15 (ddt, J = 5.9, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 1H), 4.32 – 4.15 (m, 2H), 3.95 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.85 – 3.65 (m, 5H), 2.25 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 1H)。LCMS: MS m/z = 406.1 (M+1)

實例12：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環戊基碳酸酯（化合物12）

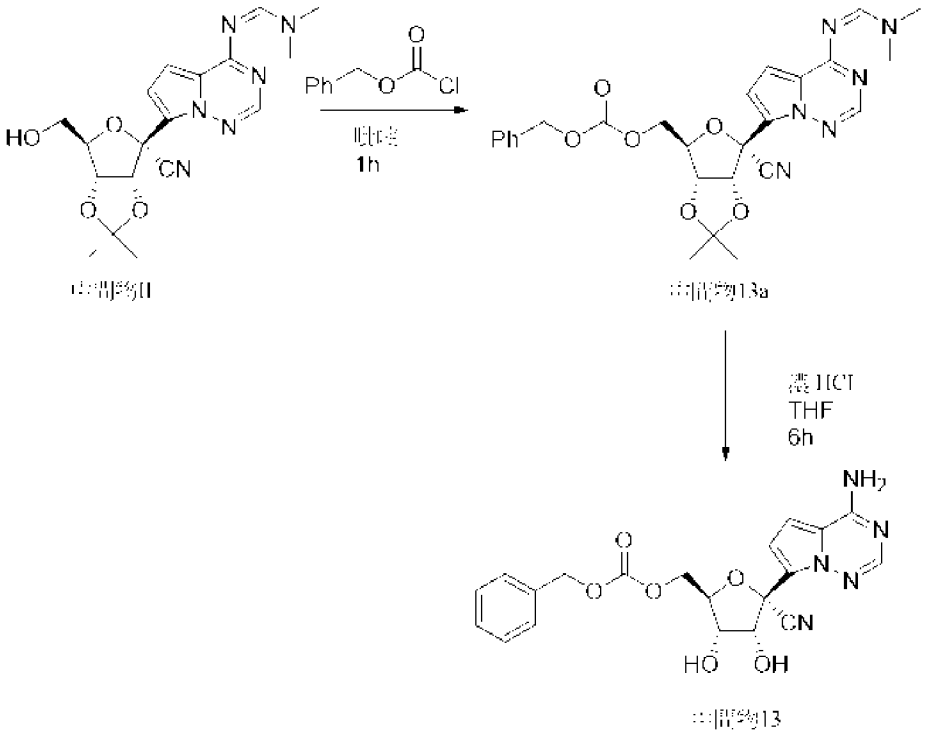


【0688】　如**實例4**中所解釋，自氯甲酸環戊酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物12**。

【0689】　**中間物12a**：[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基環戊基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）。LCMS: MS m/z = 499.3 (M+1)

【0690】　**化合物12**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 2H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.98 (tt, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 1H), 4.29 – 4.11 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.95 – 1.71 (m, 4H), 1.74 – 1.45 (m, 4H)。LCMS: MS m/z = 404.2 (M+1)

實例13：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基苄基碳酸酯（化合物13）

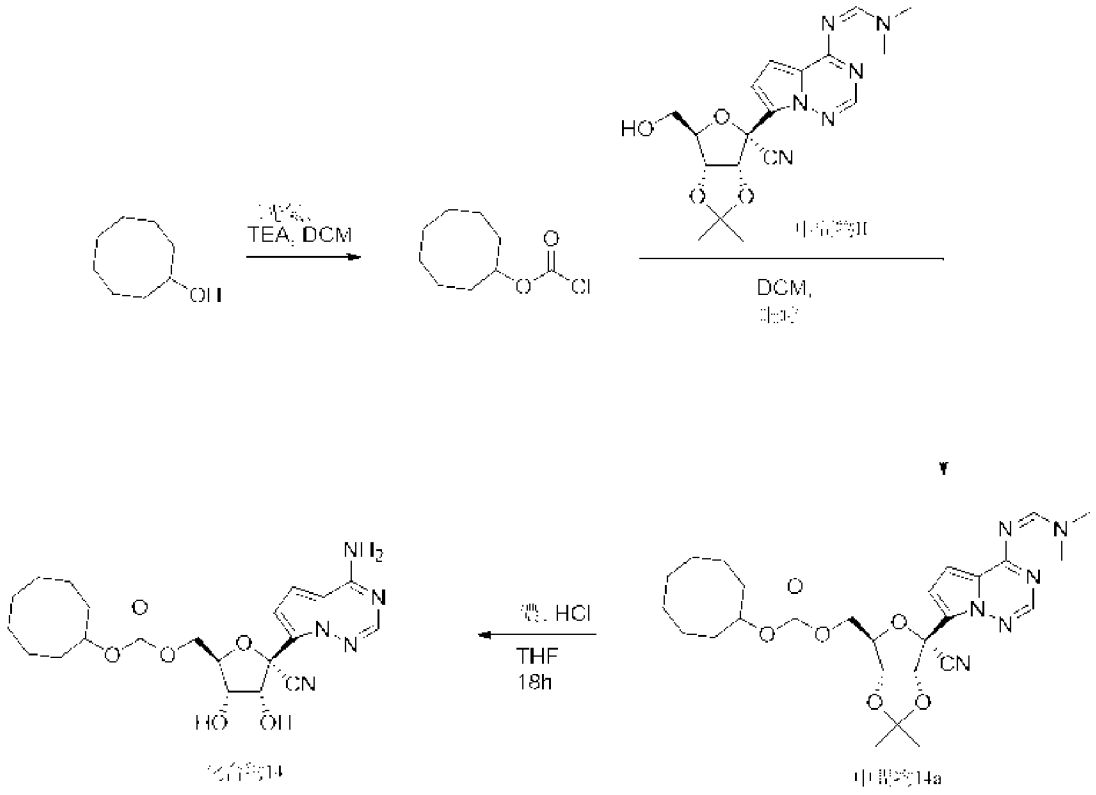


【0691】 如**實例4**中所解釋，自氯甲酸苄酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物13**。

【0692】 **中間物13a**：[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基苄基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）。LCMS: MS m/z = 521.3 (M+1)

【0693】 化合物13：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 5H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.68 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.34 – 4.17 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H)。LCMS: MS m/z = 426.2 (M+1)

實例14：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（化合物14）



【0694】 在0℃下向三光氣(393 mg, 1.3 mmol, 0.34 eq)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中，添加環辛醇(500 m, 3.9 mmol, 1 eq)。在冰溫下緩慢添加三乙胺(395 mg, 3.9 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。在10 min之後，將反應混

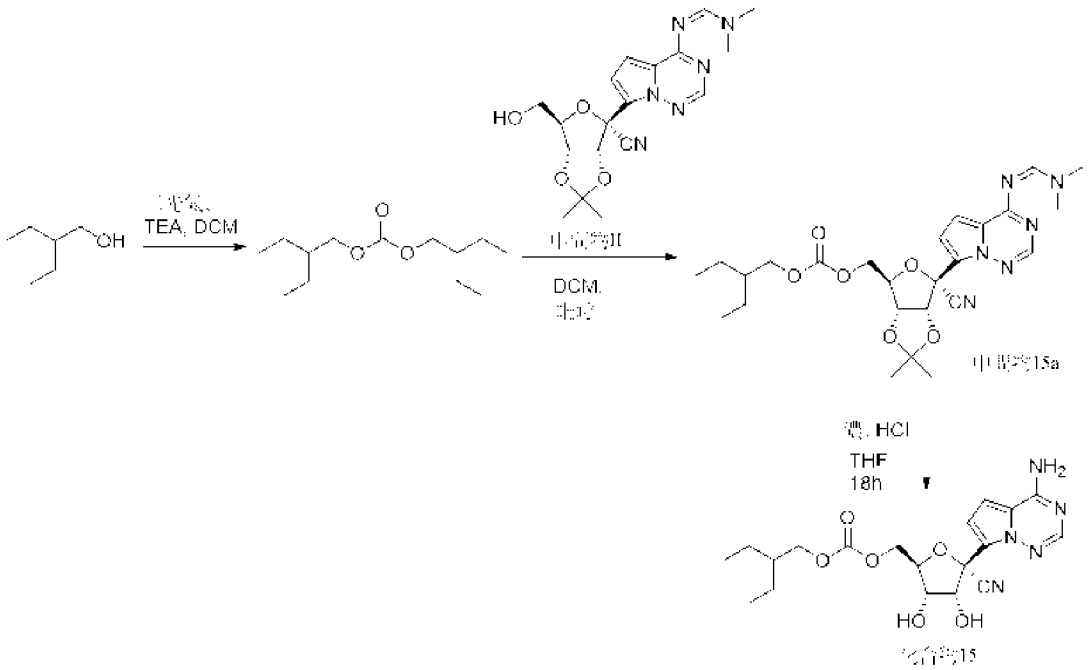
合物自冰浴中移除並在室溫下攪拌2 h。LCMS顯示形成產物氯甲酸環辛酯。將反應混合物直接用於下一步驟。LCMS: MS m/z = 212.9 (M+Na)

【0695】 將**中間物II** (150 mg, 0.39 mmol)及吡啶(1 mL)於二氯甲烷中之溶液冷卻至0℃。向此溶液中添加氯甲酸環辛酯反應混合物並在室溫下攪拌2 h。LCMS顯示形成產物[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基環辛基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）（**中間物14a**）。將反應混合物用水、鹽水洗滌並濃縮，且藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化。LCMS: MS m/z = 541.2 (M+1)

【0696】 在0℃下，向[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基環辛基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）(**14a**) (190 mg, 0.35 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中，添加濃HCl (0.2 mL)並在室溫下攪拌18 h。LCMS顯示完全轉化為標題化合物。

【0697】 在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋，並用飽和碳酸氫鈉中和。將有機層分離，用水、鹽水洗滌，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物14**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (ddd, J = 9.8, 7.1, 4.6 Hz, 2H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.11 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.78 – 1.58 (m, 7H), 1.49 (dt, J = 11.3, 7.4 Hz, 8H)。LCMS: MS m/z = 446.2 (M+1)

實例15：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(2-乙基丁基)碳酸酯（化合物15）



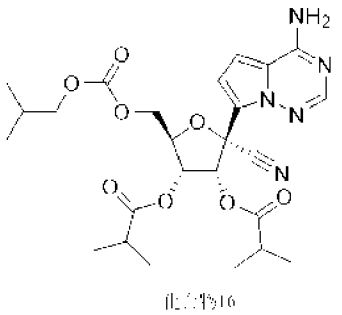
【0698】 使用**實例14**中所述用於製備氯甲酸環辛酯之條件，自2-乙基丁醇代替環辛醇開始，合成雙(2-乙基丁基)碳酸酯。LCMS: MS m/z = 230.3

【0699】 如**實例14**中所解釋，使用雙(2-乙基丁基)碳酸酯及**中間物II**合成**中間物15a**，以獲得中間物[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-4-[4-[(Z)-二甲基胺基亞甲基胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基2-乙基丁基碳酸酯（及/或其(E)-異構物）（**中間物15a**）。LCMS: MS m/z = 515.3 (M+1)

【0700】 如**實例14**中所解釋，使用**中間物15a**合成**化合物15**。**化合物15**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79

(d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 4.01 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 1.49 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.30 (p, J = 7.3 Hz, 4H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z = 420.2 (M+1)

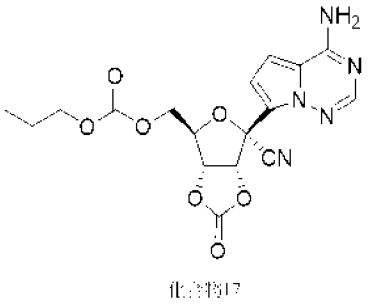
實例16：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-2-氰基-5-(((異丁氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯)（化合物16）



化合物16

【0701】 向**化合物1** (150 mg, 0.38 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中，添加異丁酸酐(78 mg, 0.77 mmol)，接著添加二甲基胺基吡啶(7 mg, 0.06 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。在反應完成之後，將混合物濃縮並藉由快速層析法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16**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 5.7, 4.1 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 4.9, 3.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 2H), 2.61 (dp, J = 11.8, 7.0 Hz, 2H), 1.85 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.15 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 6H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z = 532.3 (M+1)

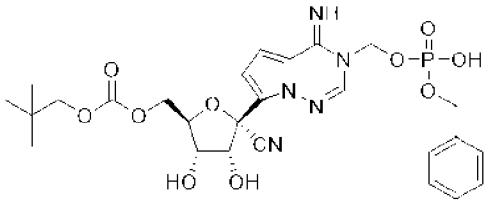
實例17：((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-側氧基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基異丁基碳酸酯（化合物17）



化合物17

【0702】 向**化合物1** (100 mg, 0.26 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中，添加碳酸二苯酯(66 mg, 0.31 mmol)及三乙胺(26 mg, 0.26 mmol)並在100℃下加熱2 h。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，以硫酸鈉乾燥並濃縮，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17**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 25.5 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 5.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 4.82 (dt, J = 5.8, 3.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 2H), 1.83 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z = 418.1 (M+1)。

實例18：((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]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二氫四氫呋喃-2-基)甲基新戊基碳酸酯（化合物18）

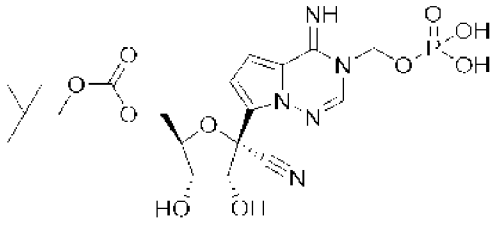


化合物18

【0703】 向**化合物3** (750 mg, 1.9 mmol)及碘化鈉(832 mg, 5.6 mmol)於丙酮(20 mL)中之溶液中，緩慢添加於丙酮(5 mL)中之磷酸二苄基氯甲酯(1813 mg, 5.6 mmol)，並在室溫下攪拌48 h。在反應完成之後，將溶劑蒸餾，並將殘餘物裝入快速管柱，用二氯甲烷及甲醇作為洗提液洗提，以獲得**化合物18**：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 7.16 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 6.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 14.2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 12.2, 2.7 Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H)。^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d6) δ -1.89 (dt, J = 15.2, 7.9 Hz)。LCMS: MS m/z = 606.1 (M+1)

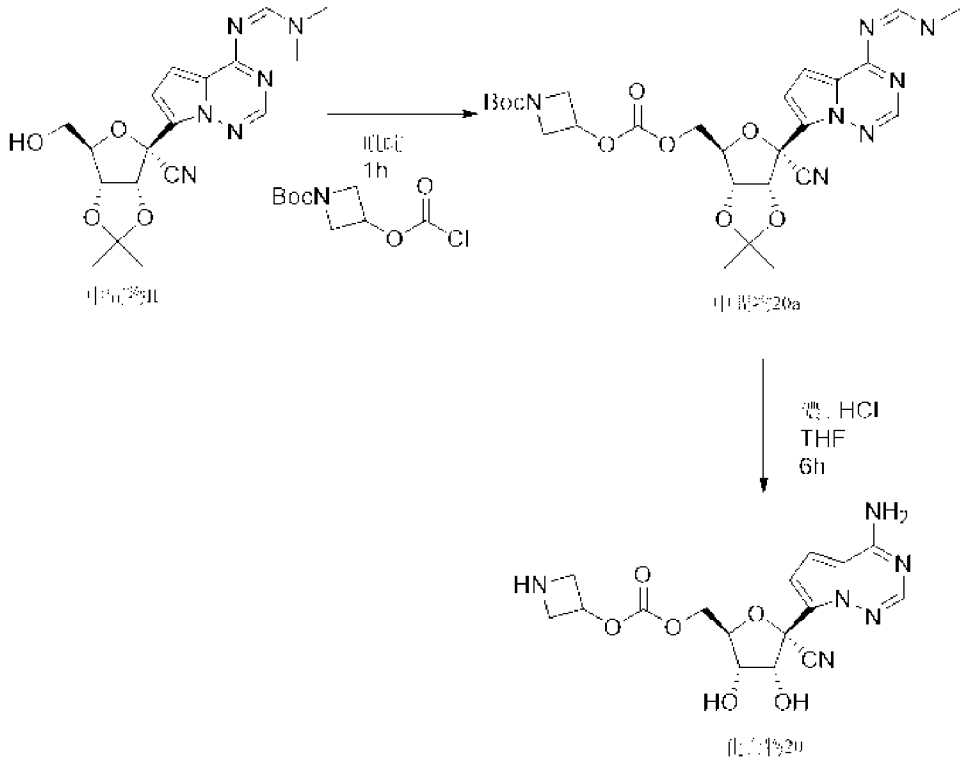
實例19：((2R,3S,4R,5R)-5-氰基-3,4-二羥基-5-(4-亞胺基-3-((膦醯氧基)甲基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)四氫呋喃-2-基)甲基新戊基碳酸酯（化合物19）



化合物19

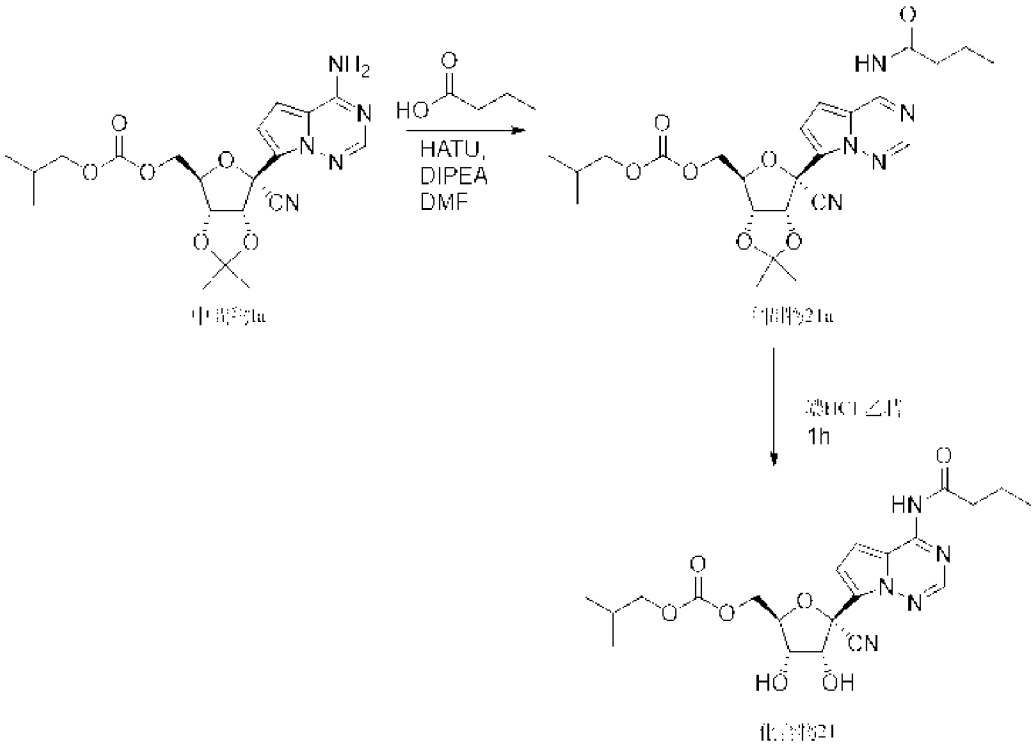
【0704】 向**化合物18** (350 mg, 0.58 mmol)於乙醇中之溶液中，添加5%鈀碳(30 mg)且在氫氣球下攪拌48 h。停止反應，過濾，用乙酸乙酯洗滌，並將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC使用於乙腈中之0.1% TFA及於水中之0.1% TFA作為洗提液來純化，以獲得呈三氟乙酸(TFA)鹽之**化合物19**。**化合物19**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (s, 1H), 7.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 4.88 – 4.65 (m, 1H), 4.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 1H), 4.27 (ddd, J = 7.3, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 2H), 0.86 (s, 9H); ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d6) δ -0.30 (t, J = 10.6 Hz)。LCMS: MS m/z = 516.2 (M+1)。

實例20：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(吖咀-3-基)碳酸酯（化合物20）



【0705】　如**實例4**中所解釋，自3-((氯羰基)氧基)吖咀-1-羧酸三級丁酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物20**。在中和之後，將有機層分離，並將水層濃縮，並藉由製備型HPLC使用.1% TFA乙腈及0.1% TFA水作為洗提液來純化，以獲得呈TFA鹽之**化合物20**。**中間物20a**：3-(((((3aR,4R,6R,6aR)-6-氰基-6-(4-(((Z)-(二甲基胺基)亞甲基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲氧基)羰基)氧基)吖咀-1-羧酸三級丁酯。LCMS: MS m/z = 586.3 (M+1)。**化合物20**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 39.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.18 (tt, *J* = 6.9, 5.1 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 4.27 (td, *J* = 6.7, 6.0, 3.1 Hz, 6H), 3.98 – 3.91 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.34。LCMS: MS m/z = 391.2 (M+1)

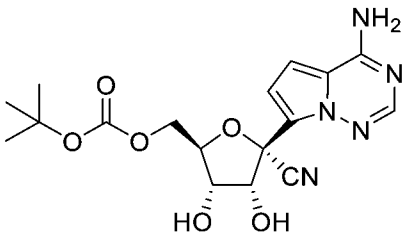
實例21：[(2R,3S,4R,5R)-5-[4-(丁醯基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基l]甲基異丁基碳酸酯（化合物21）



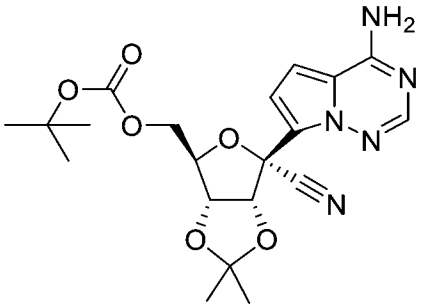
【0706】 向丁酸(490 mg, 5.6 mmol)及HATU (1767 mg, 4.6 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中，添加**中間物Ia** (2000 mg, 4.6 mmol)，接著添加二異丙基乙胺(599 mg, 4.6 mmol)並在室溫下攪拌48h。將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(5 mL)及鹽水(10 ml)洗滌，乾燥，並濃縮，以得到[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-(丁醯基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基]-4-氰基-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基異丁基碳酸酯（**中間物21a**）。LCMS: MS m/z = 502.2 (M+1)。

【0707】 向**中間物21a** (1550 mg, 3.1 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中，添加濃HCl (1.4 mL, 15 mmol)並在室溫下攪拌1 h。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉中和，將有機層分離，用水及鹽水洗滌，乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物21**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 4.34 – 4.14 (m, 2H), 3.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.14 (qd, J = 7.4, 4.2 Hz, 2H), 1.88 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.63 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z = 462.1 (M+1)。

實例22：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基三級丁基碳酸酯（化合物46）



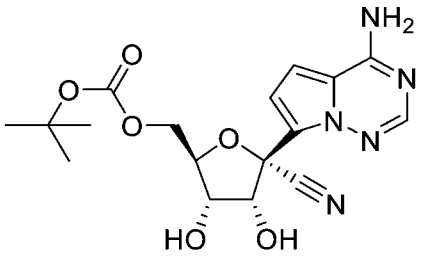
步驟*1*：中間物*22a - ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-*胺基吡咯并*[2,1-f][1,2,4]*三吩*-7-*基*)-6-*氰基*-2,2-*二甲基四氫呋喃并*[3,4-d][1,3]*二氧呃*-4-*基*)*甲基三級丁基碳酸酯



中間物22a

【0708】 向(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-(羥基甲基)-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-甲腈（**中間物I**，3.0 g，9.1 mmol）及二碳酸二-三級丁酯(2.17 g, 10 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中，添加催化性DMAP並將反應混合物攪拌1.5 h。接著將反應混合物在真空中濃縮，並藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**中間物22a**。LCMS: MS m/z: 432.0 (M+1)。

步驟*2*：化合物*46 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-*胺基吡咯并*[2,1-f][1,2,4]*三吩*-7-*基*)-5-*氰基*-3,4-*二羥基四氫呋喃*-2-*基*)*甲基三級丁基碳酸酯



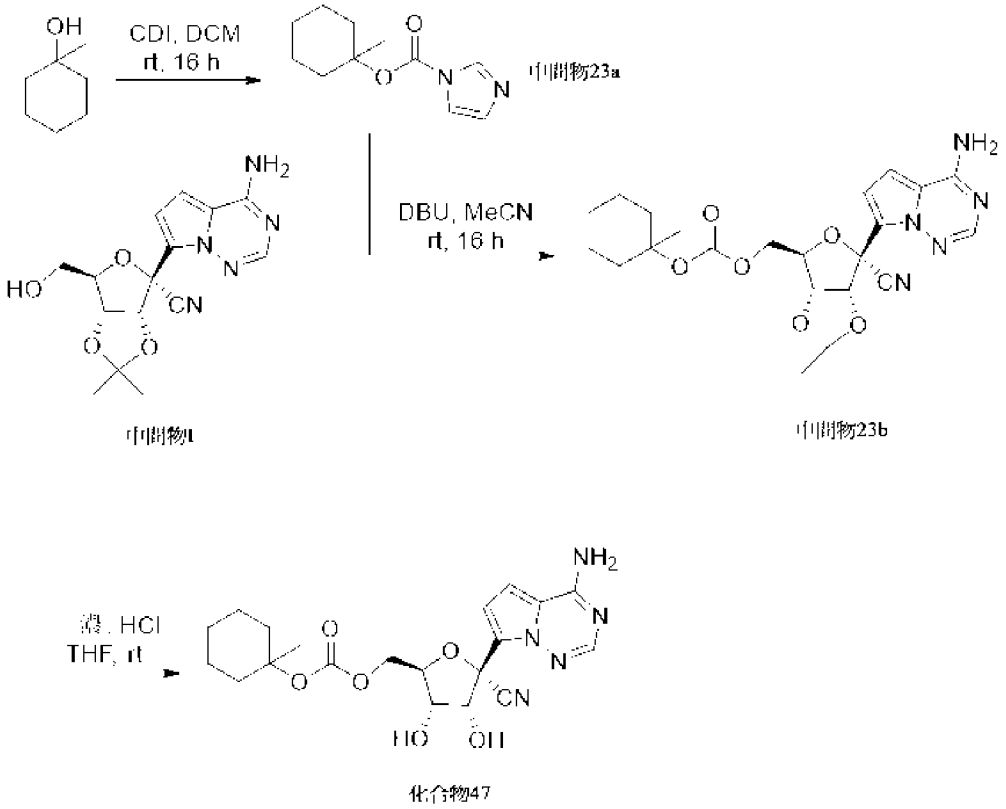
化合物46

【0709】 在0℃下，向((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基三級丁基碳酸酯（**中間物22a**，3.2 g，7.4 mmol）於THF (30 mL)中之溶液中，添加濃HCl (3.1 mL, 37 mmol)。在約10 min之後，使反應混合物至室溫並攪拌6 h。

【0710】 將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，並將有機物分離，並用水、鹽水洗滌，乾燥，並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物46**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 2H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 6.3, 5.1 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)。

LCMS: MS m/z: 392.0 (M+1)。

實例23：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（化合物47）



步驟*1*：中間物*23a*

【0711】 在0℃下，將1-甲基環己醇(2 mL, 16.1 mmol)逐滴添加至1,1'-羰基二咪唑(3.91 g, 24.1 mmol)於DCM (53 mL)中之攪拌溶液中，接著升溫至室溫並攪拌16 h。將反應混合物轉移至分離漏斗中，用水洗滌兩次，以$MgSO_4$乾燥，並濃縮。將**中間物23a**使用NMR進行定量，且未經進一步純化即使用。

步驟*2*：中間物*23b*

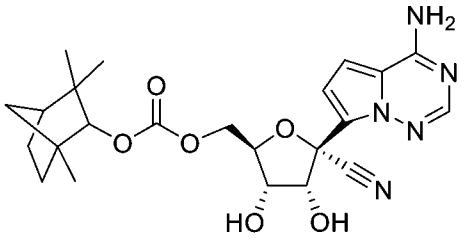
【0712】 在室溫下將**中間物23a** (2.21 g, 10.6 mmol)及**中間物I** (3.2 g, 9.66 mmol)溶解於MeCN (27 mL)中，接著用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.29 mL, 1.93 mmol)處理。將所得溶液在室溫下攪拌16 h，接著用飽和氯化銨水溶液淬滅。將雙相混合物使用EtOAc萃取三次，且將合併之有機層以$MgSO_4$乾

燥、濃縮。粗製**中間物23b**假設定量產率，未進一步純化即使用。LCMS: MS m/z 494.1 (M + 23)。

步驟*3*：化合物*47 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-*胺基吡咯并*[2,1-f][1,2,4]*三哄*-7-*基*)-5-*氰基*-3,4-*二羥基四氫呋喃*-2-*基*)*甲基*(1-*甲基環己基*)*碳酸酯

【0713】　在0℃下，將**中間物23b** (3.62 g, 1 mmol)於THF (77 mL)中之溶液用濃HCl (6 mL, 72.6 mmol)，處理，接著將反應溫熱至RT並攪拌6.5 h。將所得混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化，用EtOAc萃取三次，並將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥接著濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物47**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 – 7.68 (m, 3H), 7.04 – 6.87 (m, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.40 – 6.27 (m, 1H), 5.51 – 5.32 (m, 1H), 4.77 – 4.56 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.26 – 4.07 (m, 2H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.55 – 1.13 (m, 11H)。LCMS: MS m/z: 454.1 (M+23)。

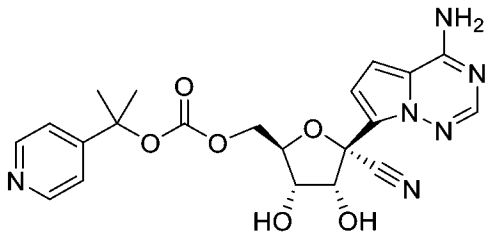
實例24：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1,3,3-三甲基雙環[2.2.1]庚-2-基)碳酸酯（化合物48）



化合物48

【0714】 以類似於**化合物47** (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯)之方式，用萘醇（外消旋）置換1-甲基環己醇，合成**化合物48**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.85 – 6.76 (m, 1H), 6.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 5.9, 4.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 4.16 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 4H), 1.50 – 1.34 (m, 1H), 1.17 (dt, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 1.05 (s, 7H), 0.71 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 472.1 (M+1)。

實例25：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(2-(吡啶-4-基)丙-2-基)碳酸酯（化合物49）

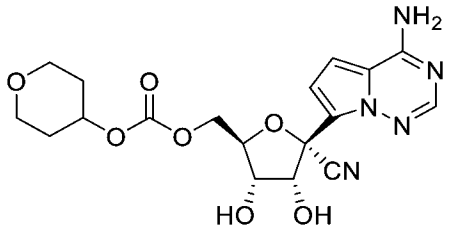


化合物49

【0715】 以類似於**化合物47** (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯)之方式，用2-(吡啶-4-基)丙-2-醇置換1-甲基環己醇，合成**化合物49** ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(2-(吡啶-4-基)丙-2-基)碳酸酯)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 8.53 – 8.42 (m, 2H), 7.93 (s, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 4.25 – 4.09 (m, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 1.69 (d, J = 2.8 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z: 455.1 (M+1)

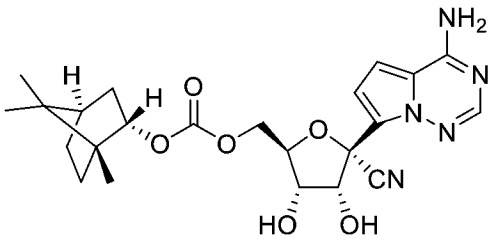
實例26：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)碳酸酯（化合物50）



化合物50

【0716】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用四氫-2H-哌喃-4-醇置換環辛醇，合成**化合物50**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 2H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 3.95 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.78 (dq, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 2H), 3.45 (tdd, *J* = 9.0, 4.5, 3.0 Hz, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.62 – 1.48 (m, 2H)。LCMS: MS m/z: 420.01 (M+1)。

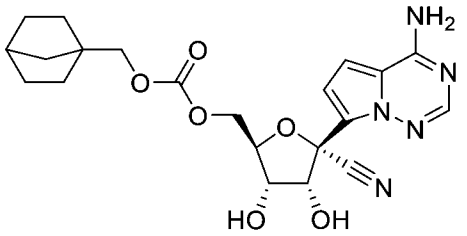
實例27：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基雙環[2.2.1]庚-2-基)碳酸酯（化合物51）



化合物51

【0717】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用(+)-冰片置換環辛醇，合成**化合物51**。將粗製反應混合物在真空中濃縮並將所得**中間物27a**直接用於去保護步驟。LCMS: MS m/z: 567.3 (M+1)。將**化合物51**藉由矽膠層析法（0至15% MeOH/DCM）純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.73 (ddd, J = 9.9, 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 3.94 (td, J = 6.2, 4.9 Hz, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 1.82 (ddd, J = 13.0, 9.2, 4.2 Hz, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.30 (tt, J = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 1.20 (ddd, J = 11.3, 9.2, 4.3 Hz, 1H), 0.99 (dd, J = 13.7, 3.4 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 471.98 (M+1)。

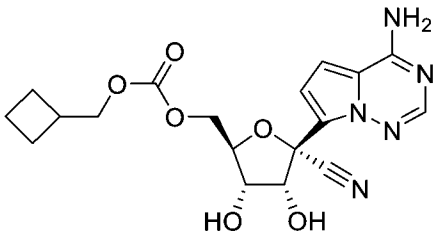
實例28：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(雙環[2.2.1]庚-1-基甲基)碳酸酯（化合物52）



化合物52

【0718】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用雙環[2.2.1]庚-1-基甲醇置換環辛醇，合成**化合物52**。將粗製反應混合物在真空中濃縮並將中間物直接用於去保護步驟。LCMS: MS m/z: 444.10 (M+1)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 4H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 5.3, 3.6 Hz, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.43 (tt, J = 13.2, 3.1 Hz, 2H), 1.31 – 1.12 (m, 6H)。

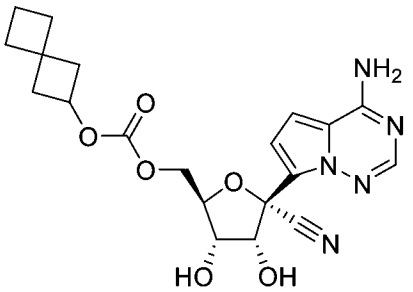
實例29：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(環丁基甲基)碳酸酯（化合物53）



化合物53

【0719】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用環丁基甲醇置換環辛醇，合成**化合物53**。將粗製反應混合物在真空中濃縮並將中間物直接用於去保護步驟。LCMS: MS m/z: 404.10 (M+1)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.67 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 4.05 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H)。

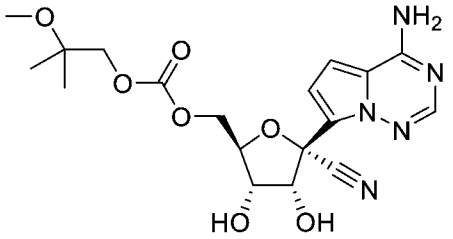
實例30：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基螺[3.3]庚-2-基碳酸酯（化合物29）



化合物29

【0720】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用螺[3.3]庚-2-醇置換環辛醇，合成**化合物29**。將粗製反應混合物在真空中濃縮並將中間物直接用於去保護步驟。LCMS: MS m/z: 430.10 (M+1)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.77 – 4.64 (m, 2H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.28 – 4.11 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 6H), 1.85 – 1.72 (m, 2H)。

實例31：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(2-甲氧基-2-甲基丙基)碳酸酯（化合物54）

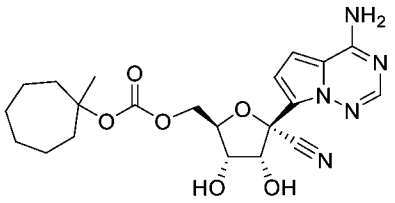


化合物54

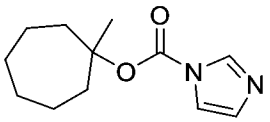
【0721】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用2-甲氧基-2-甲基丙-1-醇置換環辛醇，合成**化合物54**。將粗製反應混合物在真空中濃縮並將中間物直接用於去保護步驟。

LCMS: MS m/z: 422.10 (M+1)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.00 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.11 (s, 6H)。

實例32：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環庚基)碳酸酯（化合物55）



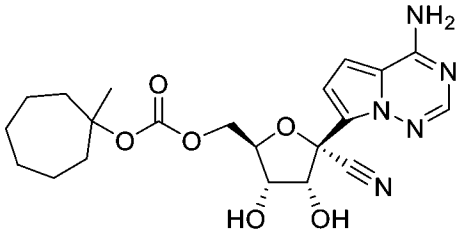
步驟*1*：中間物*32a - 1, 1*-甲基環庚基*1H*-咪唑-*1*-羧酸酯



中間物32a

【0722】 將1-甲基環庚烷-1-醇(0.272 mL, 1.95 mmol)、1,1'-羰基二咪唑(474 mg, 2.92 mmol)、及氫氧化鉀(5.47 mg, 0.0975 mmol)於甲苯(10.0 mL)中之混合物加熱至60℃整夜。接著將反應混合物用DCM稀釋且用H_2O洗滌兩次。將有機相以$MgSO_4$乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將**中間物32a**使用NMR進行定量，且未經進一步純化即使用。

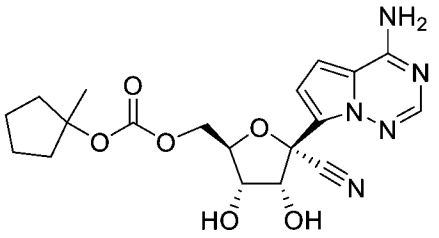
步驟*2*：化合物*55* - *((2R,3S,4R,5R)-5-(4-*胺基吡咯并*[2,1-f][1,2,4]*三哄*-7-*基*)-5-*氰基*-3,4-*二羥基四氫呋喃*-2-*基*)*甲基*(1-*甲基環庚基*)*碳酸酯



化合物**55**

【0723】　以類似於**實例23**((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環庚基)碳酸酯（**化合物47**）之步驟2及3的方式，用**中間物32a**置換**中間物23a**，合成**化合物55** ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環庚基)碳酸酯。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 6.9, 5.7 Hz, 1H), 2.01 (dt, J = 15.0, 7.9 Hz, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.42 – 1.31 (m, 2H)。LCMS: MS m/z: 446.1 (M+1)。

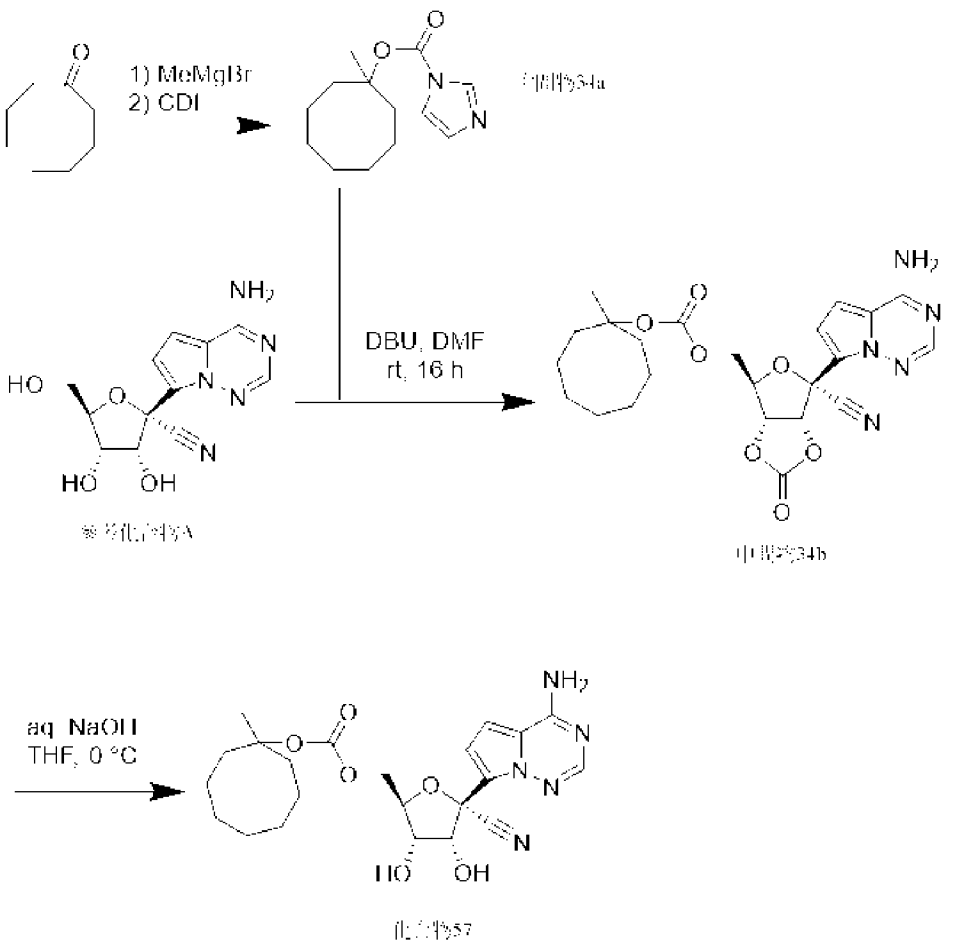
實例33：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環戊基)碳酸酯（化合物56）



化合物56

【0724】 以類似於**化合物55** ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環庚基)碳酸酯之方式，用1-甲基環戊烷-1-醇置換1-甲基環庚烷-1-醇，合成**化合物56** ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環戊基)碳酸酯。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 6.2, 2.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.8, 5.9 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.63 (ttd, J = 13.5, 9.1, 8.4, 3.8 Hz, 6H), 1.50 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 418.1 (M+1)。

實例34：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環辛基)碳酸酯（化合物57）



步驟*1*：中間物*34a*

【0725】 將環辛酮(10.5 mL, 79.7 mL)於乙醚(181 mL)中之攪拌溶液冷卻至0℃，接著用MeMgBr（3 M於乙醚中，79.7 mL，239 mmol）處理。將所得溶液在16 h內緩慢溫熱至室溫，隨後將其冷卻至0℃，並藉由逐滴添加氯化銨飽和水溶液淬滅。將有機層分離，並將水層用乙醚萃取三次。將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥，濃縮，並將粗製物藉由快速層析法使用己烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得1-甲基環辛醇。

【0726】 在0℃下，將1-甲基環辛醇(3.0 g, 21.1 mmol)逐滴添加至1,1'-羰基二咪唑(5.1 g, 31.6 mmol)於DCM (69 mL)中之攪拌溶液中，接著升溫至室溫

並攪拌16 h。將反應混合物轉移至分離漏斗中，用水洗滌兩次，以$MgSO_4$乾燥，並濃縮。**中間物34a**未經進一步純化即使用。

步驟*2*：中間物*34b*

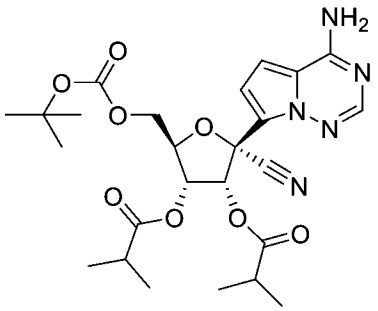
【0727】 在室溫下將**參考化合物A** (1.0 g, 3.43 mmol)及**中間物34A** (1.78 g, 7.55 mmol)於DMF (17 mL)中之攪拌溶液，用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.1 mL, 0.69 mmol)處理。將所得溶液在室溫下攪拌16 h，接著用飽和氯化銨水溶液淬滅。將混合物使用1：1己烷：EtOAc萃取三次，且將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥、濃縮。藉由與庚烷共沸移除殘餘DMF。將所得粗製物藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以給出**中間物34b**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 – 7.92 (m, 3H), 6.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 1.98 (q, J = 9.7, 8.5 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 15.0, 7.8 Hz, 2H), 1.40 (s, 13H)。

步驟*3*：化合物57 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環辛基)碳酸酯

【0728】 將**中間物34b** (374 mg, 0.77 mmol)於THF (30.8 mL)中之攪拌溶液冷卻至0℃，並用NaOH水溶液（616 mg，15.4 mmol，於30.8 mL H_2O中）處理。在30分鐘之後，將反應混合物用氯化銨飽和水溶液酸化，且將有機層分離。將水層用EtOAc萃取三次，將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥，並濃縮。將所得粗製物藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以給出

化合物57。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.75 (dt, J = 13.9, 8.7 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 40.7 Hz, 13H)。

實例35：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-(((三級丁氧基羰基)氧基)甲基)-2-氰基四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯)（化合物58）

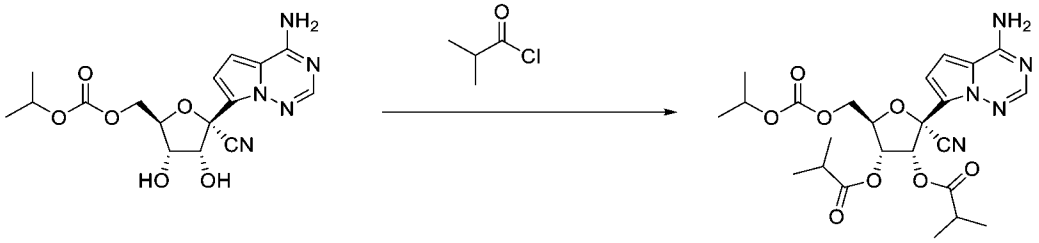


化合物58

【0729】 向[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲基三級丁基碳酸酯（**化合物46**, 1.00 g，2.56 mmol）於DCM中之溶液，添加三乙胺(2.79 mL, 20.4 mmol)。將反應混合物冷卻至0℃，並分批逐滴添加異丁醯氯，直至觀測到起始材料完全轉化（總共使用3.0當量）。接著將反應混合物在真空中濃縮，並藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得**化合物58**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 – 7.95 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.94 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 4.4

Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.22 – 1.02 (m, 12H)。LCMS: MS m/z: 532.0 (M+1)。

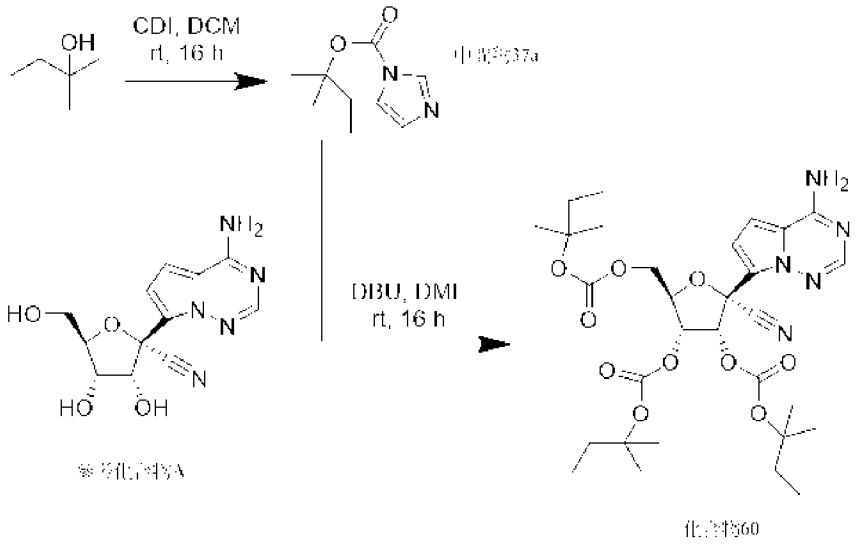
實例36：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯)（化合物**59**）



化合物59

【0730】 在0℃下向((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）(800 mg, 2.27 mmol)及*N,N'*-二琥珀醯亞胺基碳酸酯(133 mg, 0.52 mmol)於DCM (1 mL)中，添加2-甲基丙醯氯(497 mg, 4.66 mmol)。在10分鐘之後，將反應藉由矽膠層析法（於DCM中之0至10% MeOH）純化，得到**化合物59**LCMS: MS m/z: 518.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.92 (s, 3H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 5.8, 4.1 Hz, 1H), 4.72 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 2.60 (ddq, J = 13.9, 11.3, 7.0 Hz, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 12H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

實例37：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-2-氰基-5-((((三級戊基氧基)羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基-二-三級戊基雙(碳酸酯)（化合物60）



步驟*1*：中間物*37a*

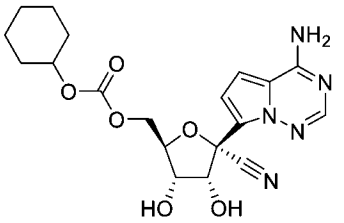
【0731】 在0℃下，將2-甲基-2-丁醇(1.0 mL, 9.13 mmol)逐滴添加至1,1'-羰基二咪唑(2.22 g, 13.7 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中，接著溫熱至室溫並攪拌16 h。將反應混合物轉移至分離漏斗中，用水洗滌兩次，以$MgSO_4$乾燥，並濃縮。**中間物37a**未經進一步純化即使用。

步驟*2*：化合物*60*

【0732】 在室溫下將**參考化合物A** (210 mg, 0.721 mmol)及**中間物37A** (657 mg, 3.6 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液，用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(22 mg, 0.144 mmol)處理。將所得溶液在室溫下攪拌16 h，接著用飽和氯化銨水溶液

淬滅。將混合物使用1：1己烷：EtOAc萃取三次，且將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥、濃縮。藉由與庚烷共沸移除殘餘DMF。將所得粗製物藉由快速層析法使用己烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以給出**化合物60**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (s, 3H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.93 – 4.73 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 12.3, 4.9 Hz, 1H), 2.18 – 1.85 (m, 6H), 1.71 – 1.66 (m, 12H), 1.64 – 1.61 (m, 6H), 1.25 – 0.93 (m, 9H)。LCMS: MS m/z 656.2 (M+23)。

實例38：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環己基碳酸酯（化合物35）

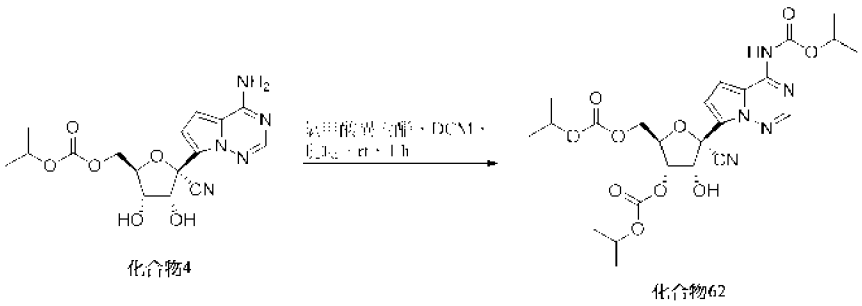


化合物35

【0733】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用環己醇置換環辛醇，合成**化合物35**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.52 (ddt, J = 12.7, 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.28 – 4.16

(m, 2H), 3.93 (td, J = 6.2, 4.9 Hz, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.52 – 1.15 (m, 6H)。LCMS: MS m/z 418.0 (M + 1)。

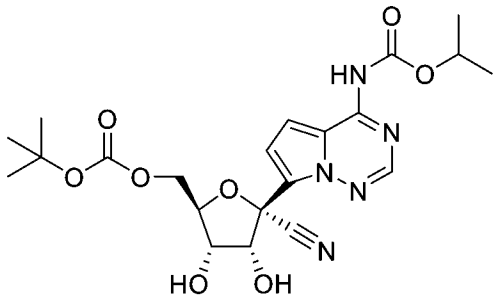
實例39：(7-((2R,3R,4S,5R)-2-氰基-3-羥基-4-((異丙氧基羰基)氧基)-5-((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸異丙酯（化合物62）



化合物4　　化合物62

【0734】　向((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）(1300 mg, 3.4 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中，添加吡啶(0.4 mL, 5.0 mmol)。接著將混合物用氯甲酸異丙酯（8.5 mL，1.0 M於甲苯中，8.5 mmol）處理，並在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得**化合物62**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 3H), 4.84-4.71 (m, 2H), 4.60 – 4.35 (m, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 18H)。LCMS: MS m/z: 550.02 (M+1)。

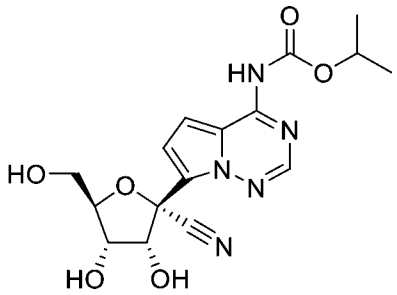
實例40：(7-((2R,3R,4S,5R)-5-(((三級丁氧基羰基)氧基)甲基)-2-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸異丙酯（化合物63）



化合物63

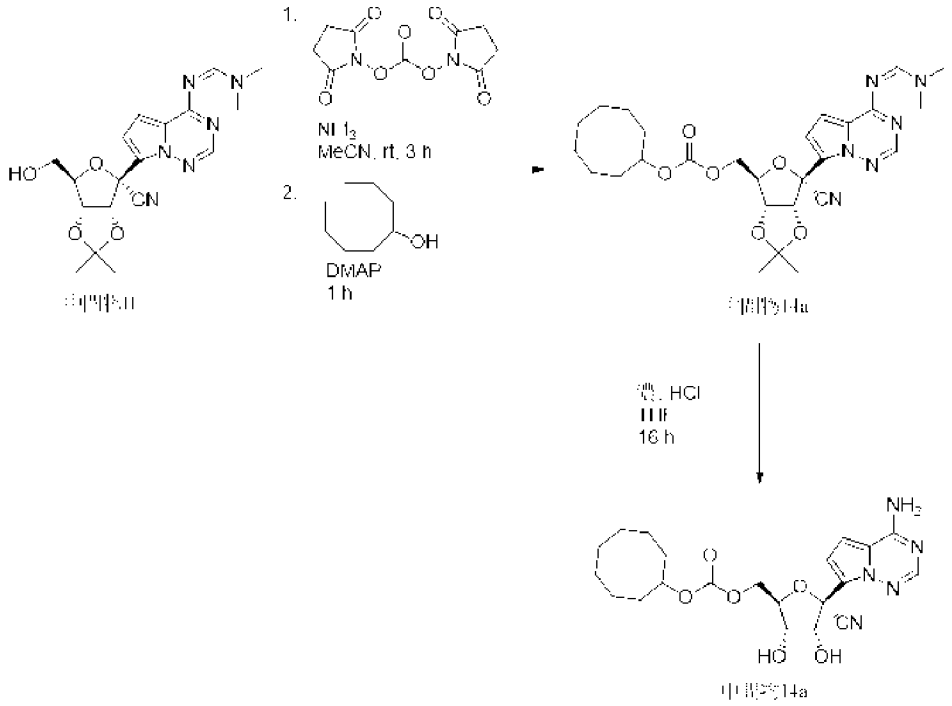
【0735】 向((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基三級丁基碳酸酯（**中間物22a**，1.9 g，4.6 mmol，1當量）於二氯甲烷(16 mL)中之溶液中，添加吡啶（0.56 mL，6.9 mmol，1.5當量）。將反應混合物冷卻至0 ºC並添加氯甲酸異丙酯（5.5 mL的1N甲苯溶液，5.5 mmol，1.2當量）。將反應混合物緩慢溫熱至室溫，並攪拌整夜。接著將反應混合物用DCM/水稀釋，用DCM萃取兩次，且將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗製產物(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((三級丁氧基羰基)氧基)甲基)-4-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸異丙酯溶解於THF (14 mL)中，並在0 ºC下添加濃HCl（1.9 mL，23 mmol，5.0當量）。將反應混合物緩慢溫熱至室溫並攪拌5小時，之後用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅。將反應混合物用EtOAc/水稀釋，用EtOAc萃取兩次，且將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過

濾並在真空中濃縮。將所得產物藉由矽膠層析法（10至75% EtOAc/DCM)）純化。LCMS: MS m/z: 478.10 (M+1)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.98 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.23 (td, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。



【0736】 對應的5'羥基化合物，(7-((2R,3R,4S,5R)-2-氰基-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸異丙酯，亦自上述去保護反應中作為產物分離出來。LCMS: MS m/z: 378.10 (M+1)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.98 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07 (dt, J = 5.6, 3.9 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.51 (dt, J = 12.2, 5.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

實例41：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（化合物14；交替合成）



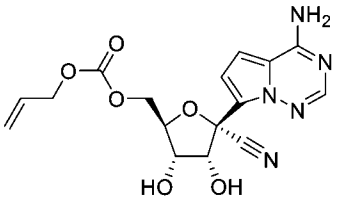
步驟*1*：中間物*14a*

【0737】 向N'-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-6-(羥基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)-N,N-二甲基甲脒（**中間物II**）(100 mg, 0.26 mmol)及*N,N'*-二琥珀醯亞胺基碳酸酯(133 mg, 0.52 mmol)於MeCN (1 mL)中之混合物中，添加三乙胺(0.14 mL, 1.0 mmol)。將混合物攪拌3 h，之後添加環辛醇(0.21 mL, 1.6 mmol)，接著將混合物在rt下攪拌1 h。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並濃縮。**中間物14a**未經進一步純化即使用。LCMS: MS m/z: 541.0 (M+1)。

步驟2：化合物14 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯

【0738】 將**中間物14a** (140 mg, 0.26 mmol)溶解於THF (1.5 mL)中，並用濃HCl (0.43 mL, 5.2 mmol)處理並在室溫下攪拌整夜。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉中和，將有機層分離，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物14**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.68 (ddd, J = 10.9, 7.2, 4.6 Hz, 2H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 1.83 – 1.38 (m, 14H)。LCMS: MS m/z: 446.0 (M+1)。

實例42：烯丙基(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基)碳酸酯（化合物64）

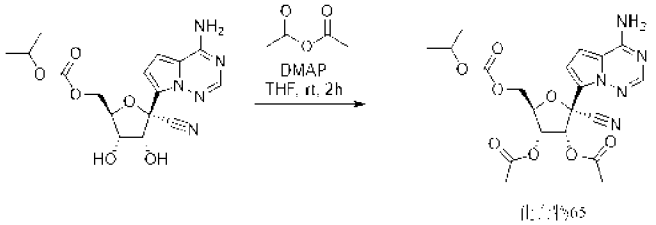


化合物64

【0739】 向N'-[7-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-氰基-6-(羥基甲基)-2,2-二甲基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基]-N,N-二甲基-甲脒（**中間物II**，150 mg，0.39 mmol）於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中，添加氯甲酸烯丙酯(1170 mg, 9.7 mmol)，接著添加吡啶(0.78 mL, 9.7 mmol)並將混

合物在室溫下攪拌整夜。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，接著用鹽水洗滌，並將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得殘餘物用THF (2 mL)稀釋，冷卻至0℃，並添加濃HCl (0.32 mL, 3.9 mmol)。將混合物攪拌整夜，使其溫熱至室溫。接著將混合物用乙酸乙酯稀釋，用$NaHCO_3$飽和水溶液中和，將有機物分離且用水洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並在真空中濃縮。接著將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物64**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.5 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.37 – 5.20 (m, 2H), 4.68 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 5.6, 1.4 Hz, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.6 Hz, 1H)。LCMS: MS m/z: 376.0 (M+1)。

實例43：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯（化合物65）

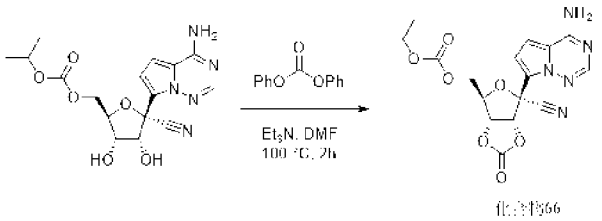


化合物65

【0740】 向((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）(200 mg, 0.53 mmol)及乙酸酐(129 mg, 0.60 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中，添加4-二甲

基胺基吡啶(9.7 mg, 0.08 mmol)。將混合物在rt下攪拌30分鐘。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得**化合物65**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (br, 1H), 7.99 (br, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.9, 4.8 Hz, 1H), 4.73 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.60 (td, *J* = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.2, 5.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.21-1.18 (m, 6H)。LCMS: MS m/z: 462.03 (M+1)。

實例44：((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-側氧基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基異丙基碳酸酯（化合物66）

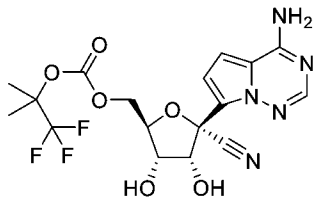


化合物66

【0741】 向((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）(189 mg, 0.5 mmol)及碳酸二苯酯(129 mg, 0.60 mmol)於DMF (3.6 mL)中之混合物中，添加三乙胺(0.07 mL, 0.5 mmol)。將混合物加熱至100℃且攪拌2 h。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物66**。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (br, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 404.01 (M+1)。

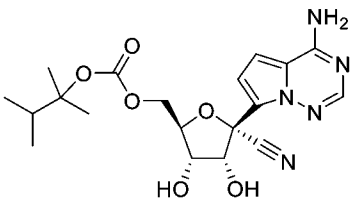
實例45：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)碳酸酯（化合物67）



化合物67

【0742】 以類似於實例23：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（**化合物47**）之方式，用1,1,1-三氟-2-甲基-2-丙醇置換1-甲基環己醇，合成**化合物67**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 6H)。LCMS: MS m/z: 446.1 (M+1)。

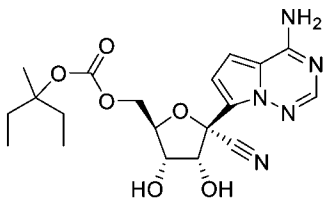
實例46：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(2,3-二甲基丁-2-基)碳酸酯（化合物68）



化合物68

【0743】 以類似於實例23：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（**化合物47**）之方式，用2,3-二甲基-2-丁醇置換1-甲基環己醇，合成**化合物68**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 – 7.68 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.91 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z: 442.1 (M+23)。

實例47：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(3-甲基戊-3-基)碳酸酯（化合物69）

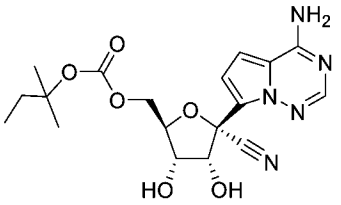


化合物69

【0744】 以類似於實例23：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（**化合物47**）之方式，用3-甲基-3-戊醇置換1-甲基環己醇，合成**化合物69**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 – 7.77 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 4.21 (td, J = 6.2, 2.7 Hz, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 1.93 – 1.61 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 0.85 – 0.74 (m, 6H)。

LCMS: MS m/z: 442.1 (M+23)。

實例48：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基三級戊基碳酸酯（化合物70）

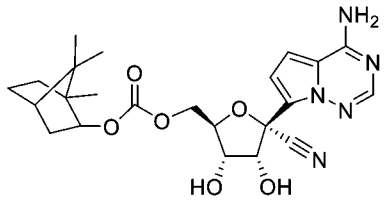


化合物70

【0745】 以類似於實例23：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（**化合物47**）之方式，用2-甲基-2-丁醇置換1-甲基環己醇，合成**化合物70**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 – 7.74 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.69 – 4.63 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.7,

5.9 Hz, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 406.1 (M+1)。

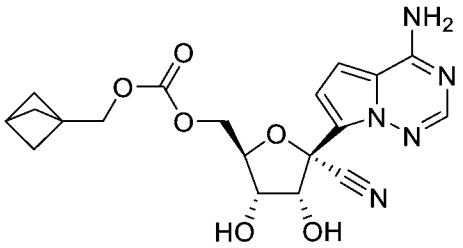
實例49：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1,7,7-三甲基雙環[2.2.1]庚-2-基)碳酸酯（化合物71）



化合物71

【0746】 以類似於實例23：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（**化合物47**）之方式，用異冰片置換1-甲基環己醇，合成**化合物71**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 – 7.70 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 4.6, 1.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.9, 4.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 5.9, 1.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 5.9, 1.4 Hz, 1H), 4.61 (ddd, J = 5.9, 4.8, 3.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 2H), 4.27 – 4.13 (m, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 1.83 – 1.57 (m, 4H), 1.51 (tt, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 1.16 – 1.01 (m, 2H), 0.93 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 0.87 – 0.76 (m, 6H)。LCMS: MS m/z: 472.1 (M+1)。

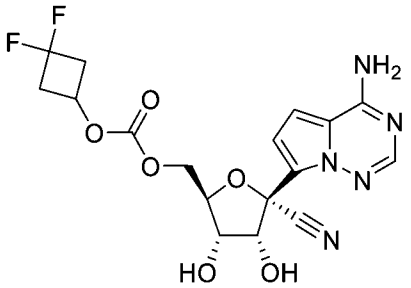
實例50：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(雙環[1.1.1]戊-1-基甲基)碳酸酯（化合物72）



化合物72

【0747】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用雙環[1.1.1]戊-1-基甲醇置換環辛醇，合成**化合物72**。將粗製反應混合物在真空中濃縮並將所得中間物直接用於去保護步驟。LCMS: MS m/z: 416.00 (M+1)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 1.72 (s, 6H)。

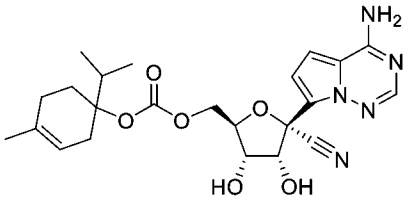
實例51：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(3,3-二氟環丁基)碳酸酯（化合物73）



化合物73

【0748】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用3,3-二氟環丁烷-1-醇置換環辛醇，合成**化合物73**。將粗製反應混合物在真空中濃縮並將所得中間物直接用於去保護步驟。LCMS: MS m/z: 425.90 (M+1)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.85 (dddd, J = 12.2, 7.6, 4.7, 2.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 4.33 – 4.17 (m, 2H), 3.96 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.06 (ddddd, J = 19.3, 11.9, 7.4, 5.3, 2.5 Hz, 2H), 2.84 – 2.64 (m, 2H)。

實例52：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-異丙基-4-甲基環己-3-烯-1-基)碳酸酯（化合物74）

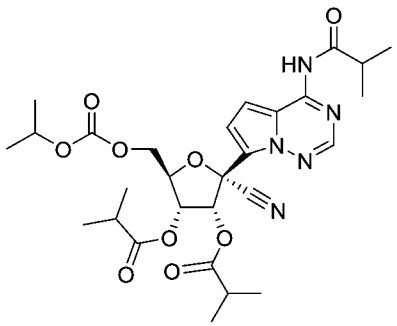


化合物74

【0749】 以類似於實例32，((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環庚基)碳酸酯（**化合物55**）之方式，用4-萜烯醇(4-carvomenthenol)置換1-甲基環庚烷-1-醇，合成**化合物74**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 3H), 6.90 (dd, J = 4.5, 2.7 Hz, 1H),

6.78 (dd, J = 4.5, 3.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 2.55 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.36 – 2.12 (m, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 4H), 0.89 – 0.78 (m, 6H)。LCMS: MS m/z: 472.1 (M+1)。

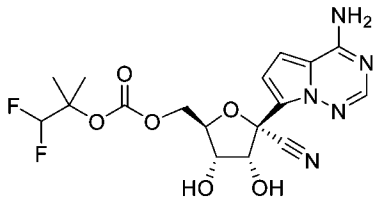
實例53：(2R,3R,4R,5R)-2-氰基-2-(4-異丁醯胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯)（化合物**75**）



化合物**75**

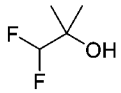
【0750】 以類似於實例36：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯)（**化合物59**）之方式，使用4.0 eq的2-甲基丙醯氯代替2.1 eq，合成**化合物75**^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.97 (s, 1H), 7.12 (br, 1H), 6.92 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.59 – 5.50 (m, 1H), 4.93 – 4.81 (m, 1H), 4.66 – 4.61 (m, 1H), 4.56 – 4.37 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 1.35 – 1.18 (m, 24H)。LCMS: 1.15 min, MS m/z: 588.2 (M+1)。

實例54：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)碳酸酯（化合物76）



化合物76

步驟1：中間物54a - 1,1-二氟-2-甲基丙-2-醇



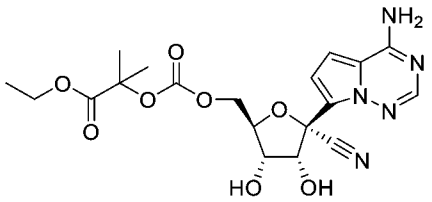
中間物54a

【0751】 在-10℃（鹽水浴）下，向1,1-二氟丙-2-酮(0.172 mL, 2.13 mmol)於乙醚(2 mL)中之混合物中，逐滴添加MeMgBr (3.00 mol/L, 0.851 mL, 2.55 mmol)。將混合物攪拌整夜，使其溫熱至室溫。接著將混合物用乙醚稀釋並用2 M HCl淬滅。分成水與乙醚，將層分離，且用額外乙醚萃取水相。將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並在真空中濃縮。所得殘餘物未經進一步純化即使用。

步驟*2*：化合物*76*

【0752】 以類似於實例23：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（**化合物47**）之方式，用1,1-二氟-2-甲基丙-2-醇（**中間物54a**）置換1-甲基環己醇，合成**化合物76**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -132.88 – -133.31 (m)。LCMS: MS m/z: 428.0 (M+1)。

實例55：2-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙酸乙酯（化合物77）

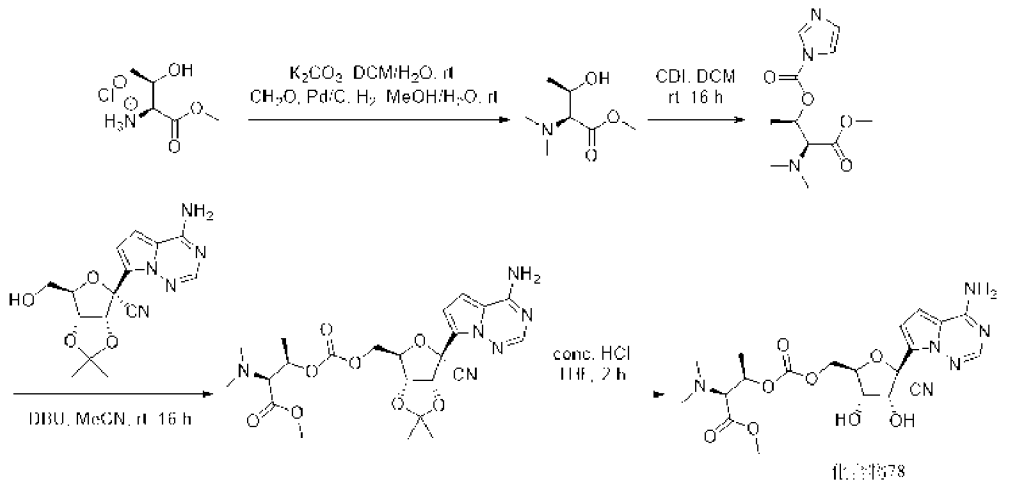


化合物77

【0753】 以類似於實例23：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（**化合物47**）之方式，用2-羥基-2-甲基丙酸乙酯置換1-甲基環己醇，合成**化合物77**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 4.45

– 4.34 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。LCMS: 0.68 min, MS m/z: 450.0 (M+1)。

實例56：O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)-N,N-二甲基-L-蘇胺酸甲酯（化合物78）



步驟*1*：二甲基-*L*-蘇胺酸甲酯

【0754】　在室溫下，將L-蘇胺酸甲酯鹽酸鹽(2 g, 11.8 mmol)於DCM:H_2O (2:1, 50 mL)中之劇烈攪拌之溶液用碳酸鉀處理。在持續攪拌15 min之後，將兩個層分離，且將水層用DCM (30 mL × 2)萃取。將合併之有機層以硫酸鎂乾燥並溫和地濃縮。將所得游離胺溶解於MeOH (20 mL)中，接著添加甲醛（37 wt%於水中，5.3 mL，70.8 mmol）及Pd/C (5 wt%, 3.02 g, 1.42 mmol)。將反應設備用H_2回填，接著在室溫下劇烈攪拌72 h。將反應混合物以矽藻土過濾，且

將濾液溫和地濃縮。將粗製物藉由快速層析法使用EtOAc及己烷作為洗提液來純化，以得到所欲之三級胺。

步驟2：(2R,3S)-3-(二甲基胺基)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-基1H-咪唑-1-羧酸酯

【0755】 將1,1'-羰基二咪唑(691 mg, 4.26 mmol)於DCM (9.5 mL)中之攪拌溶液用三級胺(458 mg, 2.84 mmol)處理。將所得溶液在室溫下攪拌16 h，接著轉移至分離漏斗且用H2O (10 mL × 2)洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥且濃縮。所得粗製胺甲酸酯未經進一步純化即直接使用。

步驟3：O-((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲氧基)羰基)-N,N-二甲基-L-蘇胺酸甲酯

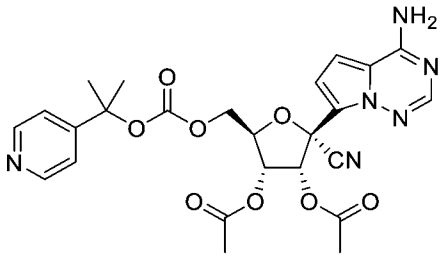
【0756】 在室溫下，將核苷(700 mg, 2.11 mmol)及胺甲酸酯(593 mg, 2.32 mmol)於乙腈(7 mL)中之攪拌溶液用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.06 mL, 0.423 mmol)處理，接著使所得溶液攪拌16 h。將所得溶液用氯化銨飽和水溶液(10 mL)淬滅，接著用EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層以硫酸鎂乾燥，並濃縮。所得粗製碳酸酯未經進一步純化即直接使用。

步驟4：化合物78 -O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)-N,N-二甲基-L-蘇胺酸甲酯

【0757】 在室溫下將碳酸酯(652 mg, 1.26 mmol)於THF (13 mL)中之攪拌溶液用濃HCl (1.04 mL, 12.6 mmol)處理。將所得溶液攪拌2 h，接著用飽和碳酸

氫鈉淬滅直到無氣體逸出。將混合物用EtOAc (25 mL × 3)萃取，將合併之有機層以硫酸鎂乾燥且濃縮。將所得粗製物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，得到最終的5'碳酸酯核苷類似物（**化合物78**）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 4.42 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 479.1 (M+1)。

實例57：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((((2-(吡啶-4-基)丙-2-基)氧基)羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯（化合物79）

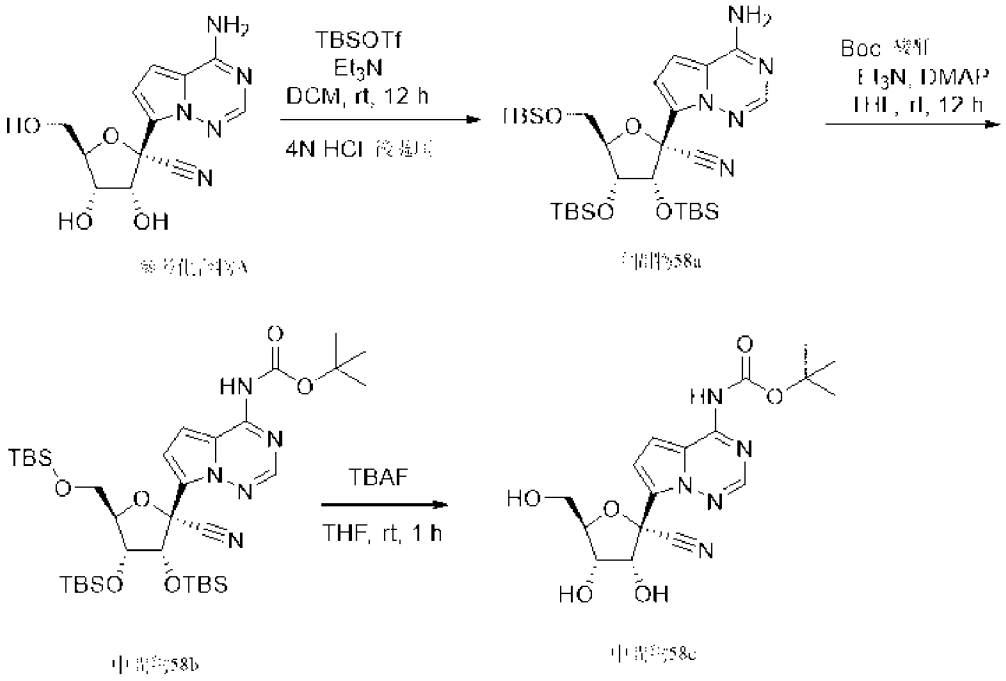


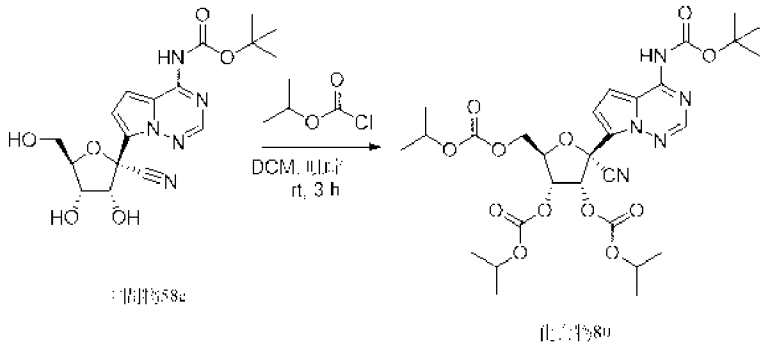
化合物79

【0758】 以類似於(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯（**化合物65**）之方式，用((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(2-(吡啶-4-基)丙-2-基)碳酸酯（**化合物49**）置換[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫

呋喃-2-基l]甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**），合成**化合物79**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 – 8.42 (m, 2H), 8.07 (br, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 6.0, 4.8 Hz, 1H), 4.57 (td, *J* = 5.0, 3.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 539.02 (M+1)。

實例58：(7-((2R,3R,4R,5R)-2-氰基-3,4-雙((異丙氧基羰基)氧基)-5-((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸三級丁酯（化合物80）





步驟*1*：中間物*58a*

【0759】 向(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-甲腈（**參考化合物A**）(1000 mg, 3.4 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中，添加三乙胺(7.7 mL, 55 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，之後添加三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽基酯(9.5 mL, 41 mmol)，接著將混合物在rt下攪拌12小時。在反應完成之後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用4N HCl水溶液、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並濃縮。將反應混合物濃縮且藉由快速層析法使用己烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得**中間物58a**。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (br, 2H), 7.86 (s, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 5.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.76 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), -0.14 (s, 3H), -0.54 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 634.23 (M+1)。

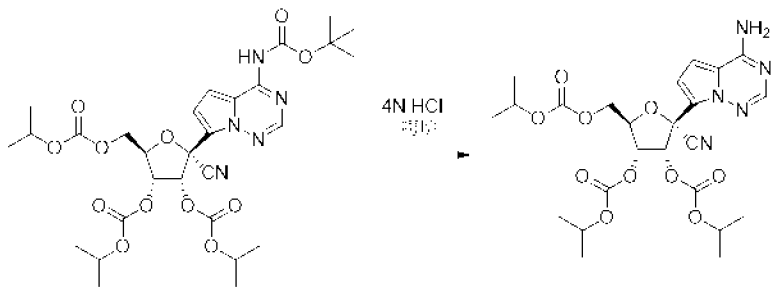
步驟*2*：中間物*58c*

【0760】 向**中間物58a** (1000 mg, 1.6 mmol)及Boc酸酐(350 mg, 1.6 mmol)於THF (16 mL)中之混合物中，添加三乙胺(0.23 mL, 1.6 mmol)，接著添加4-二甲基胺基吡啶(98 mg, 0.8 mmol)。將反應混合物在r.t下攪拌12小時，接著用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將**中間物58b**直接溶解於THF (1.2 mL)中，並用四正丁基氟化銨（0.74 mL，1.0 M於THF中，0.74 mmol）處理且在r.t下攪拌1小時。在反應完成之後，將反應混合物濃縮且藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**中間物58c**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。LCMS: MS m/z: 391.788 (M+1)。

步驟*3*：化合物*80*

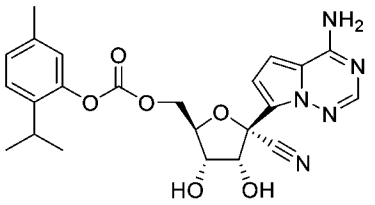
【0761】 向**中間物58c** (50 mg, 0.13 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加吡啶(0.05 mL, 0.64 mmol)。接著向混合物中添加氯甲酸異丙酯（0.52 mL，1.0 M於甲苯中，0.52 mmol），並在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得**化合物80**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.39 – 5.28 (m, 1H), 4.87 – 4.59 (m, 4H), 4.48 (dd, *J* = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.31 – 1.09 (m, 18H)。LCMS: MS m/z: 649.80 (M+1)。

實例59：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二異丙基雙(碳酸酯)（化合物81）



【0762】　向**化合物80** (57 mg, 0.09 mmol)中添加於二噁烷中之4N HCl (0.76 mL, 3.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌整夜。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉中和，將有機層分離，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得**化合物81**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (br, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 6.0, 5.0 Hz, 1H), 4.86 – 4.66 (m, 3H), 4.61 (td, *J* = 5.0, 3.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 1.30 – 1.16 (m, 18H)。LCMS: MS m/z: 549.95 (M+1)。

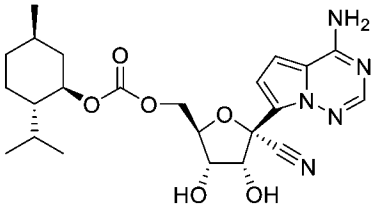
實例60：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(2-異丙基-5-甲基苯基)碳酸酯（化合物82）



化合物82

【0763】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用2-異丙基-5-甲基苯酚置換環辛醇，合成**化合物82**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.15 – 7.89 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.90 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.10 (dd, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 6H)。LCMS: 0.86 min, MS m/z: 468.0 (M+1)。

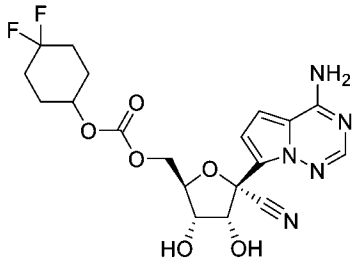
實例61：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己基)碳酸酯（化合物83）



化合物83

【0764】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用(1R,2S,5R)-2-異丙基-5-甲基環己烷-1-醇置換環辛醇，合成**化合物83**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 – 7.86 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.68 – 4.61 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 2.00 – 1.77 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.52 – 1.28 (m, 2H), 1.10 – 0.95 (m, 2H), 0.91 – 0.78 (m, 7H), 0.78 – 0.67 (m, 3H)。LCMS: 0.94 min, MS m/z: 474.0 (M+1)。

實例62：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(4,4-二氟環己基)碳酸酯（化合物84）

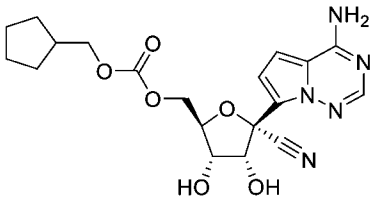


化合物84

【0765】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用4,4-二氟環己醇置換環辛醇，合成**化合物84**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 – 7.76 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H),

4.76 (tq, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.82 (m, 6H), 1.82 – 1.67 (m, 2H)。LCMS: MS m/z 453.9 (M + 1)。

實例63：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(環戊基甲基)碳酸酯（化合物85）

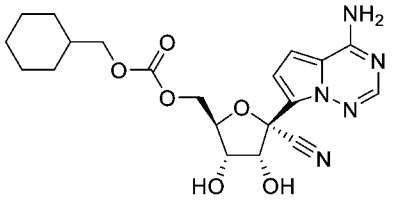


化合物85

【0766】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用環戊基甲醇置換環辛醇，合成**化合物85**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.8, 6.3 Hz, 3H), 2.14 (h, J = 7.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.42 (m, 4H), 1.21 (dq, J = 11.0, 6.8 Hz, 2H)。LCMS: MS m/z 418.0 (M + 1)。

實例64：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(環己基甲基)碳酸酯（化合物86）

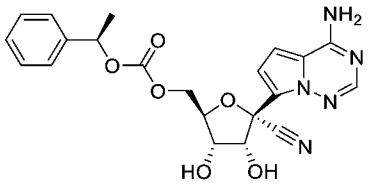


化合物86

【0767】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用環己基甲醇置換環辛醇，合成**化合物86**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 – 7.75 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.72 – 1.51 (m, 6H), 1.28 – 1.03 (m, 3H), 1.00 – 0.82 (m, 2H)。LCMS: MS m/z 432.0 (M + 1)。

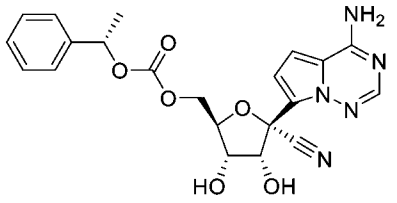
實例65：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((R)-1-苯基乙基)碳酸酯（化合物87）



化合物87

【0768】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用(1R)-1-苯乙醇置換環辛醇，合成**化合物87**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 – 7.74 (m, 3H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.67 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 2H), 3.92 (td, J = 6.2, 5.0 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z 439.9 (M + 1)。

實例66：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((S)-1-苯基乙基)碳酸酯（化合物88）

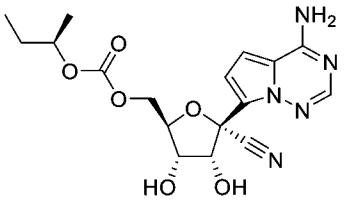


化合物88

【0769】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用(1S)-1-苯乙醇置換環辛醇，合成**化合物88**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 – 7.79 (m, 3H), 7.41 – 7.25 (m, 5H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.67 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.41 – 4.30

(m, 1H), 4.23 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z 440.0 (M + 1)。

實例67：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((R)-二級丁基)碳酸酯（化合物89）

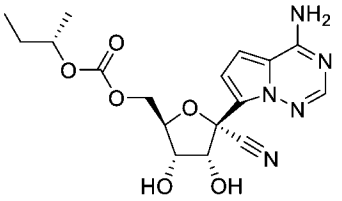


化合物89

【0770】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用(2R)-丁-2-醇置換環辛醇，合成**化合物89**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 – 7.75 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.59 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.54 (dtd, J = 13.3, 7.4, 3.0 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z 392.0 (M + 1)。

實例68：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((S)-二級丁基)碳酸酯（化合物90）

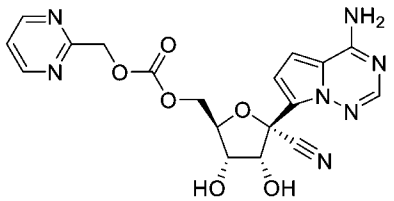


化合物90

【0771】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用(2S)-丁-2-醇置換環辛醇，合成**化合物90**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 – 7.78 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.59 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z 392.0 (M + 1)。

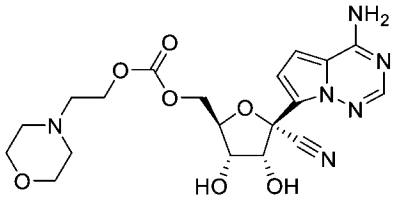
實例69：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咁-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(嘧啶-2-基甲基)碳酸酯（化合物91）



化合物91

【0772】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用嘧啶-2-基甲醇置換環辛醇，合成**化合物69**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.05 – 7.74 (m, 3H), 7.46 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.70 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 3.97 (q, J = 5.7 Hz, 1H)。LCMS: MS m/z 427.9 (M + 1)。

實例70：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(2-吡啉基乙基)碳酸酯（化合物92）

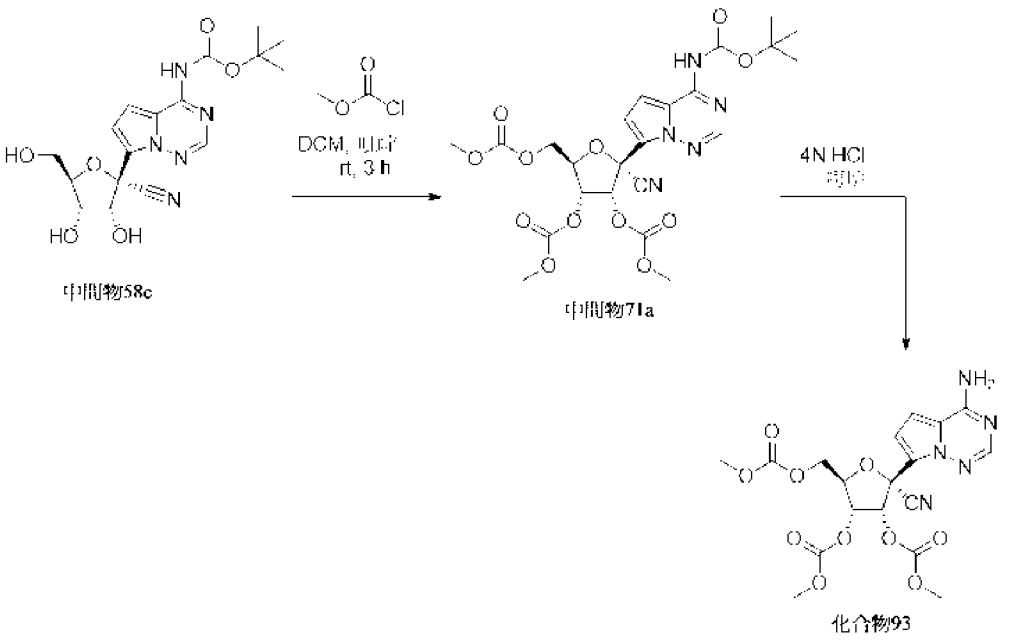


化合物92

【0773】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用4-(2-羥基乙基)吡啉置換環辛醇，合成**化合物92**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 – 7.78 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 4.20 –

4.15 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 4H), 2.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 4H)。LCMS: MS m/z: 449.1 (M+1)。

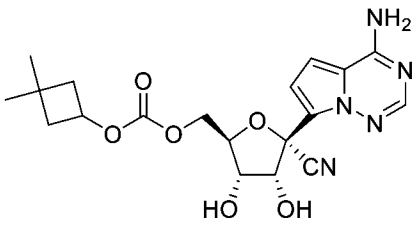
實例71：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((甲氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二甲基雙(碳酸酯)（化合物93）



【0774】 向**中間物58c** (50 mg, 0.13 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加吡啶(0.05 mL, 0.64 mmol)。接著向混合物中添加氯甲酸甲酯(0.04 mL, 0.52 mmol)且在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並濃縮，得到**中間物71a**。向粗製**中間物71a**中添加於二噁烷中之4 N HCl (0.76 mL, 3.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌整夜。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉中和，將有機層分離，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸

乙酯作為洗提液來純化，以獲得**化合物93**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (br, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 6.0, 4.1 Hz, 1H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 4.49 (dd, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 466.03 (M+1)。

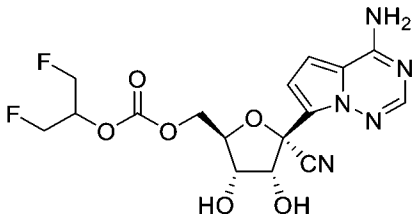
實例72：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(3,3-二甲基環丁基)碳酸酯（化合物31）



化合物31

【0775】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用3,3-二甲基環丁烷-1-醇置換環辛醇，合成**化合物31**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.94 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.12 (m, 6H)。LCMS: MS m/z: 418.02 (M+1)。

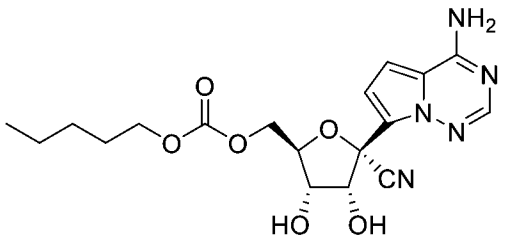
實例73：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1,3-二氟丙-2-基)碳酸酯（化合物94）



化合物94

【0776】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用1,3-二氟丙-2-醇置換環辛醇，合成**化合物94**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.44 (br, 1H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 3H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 3.96 (m, 1H)。LCMS: MS m/z: 414.13 (M+1)。

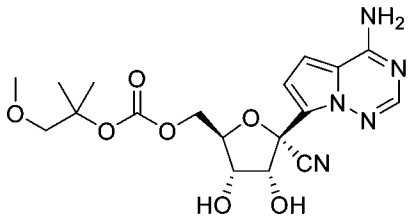
實例74：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基戊基碳酸酯（化合物27）



化合物27

【0777】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，使用2步驟程序並用戊-1-醇置換環辛醇，合成**化合物27**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.53 – 4.31 (m, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.70 – 1.48 (m, 2H), 1.42 – 1.18 (m, 4H), 0.90 – 0.84 (m, 3H)。LCMS: MS m/z: 406.04 (M+1)。

實例75：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)碳酸酯（化合物96）

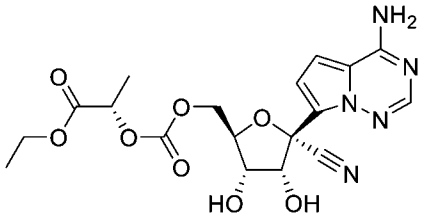


化合物96

【0778】 以類似於實例23中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（**化合物47**）的方式，用1-甲氧基-2-甲基-丙-2-醇置換1-甲基環己醇，合成**化合物96**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.6 Hz,

1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 4.22 (td, *J* = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 11.7, 6.1 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.37 (s, 6H)。LCMS: MS m/z: 421.90 (M+1)。

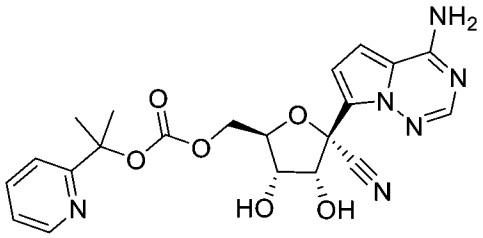
實例76：(S)-2-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)氧基)-2-丙酸乙酯（化合物97）



化合物**97**

【0779】 以類似於**實例14：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（化合物14）**之方式，用(S)-(-)-乳酸乙酯置換環辛醇，合成**化合物97**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 4.16 (qd, *J* = 7.2, 2.9 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 436.04 (M+1)。

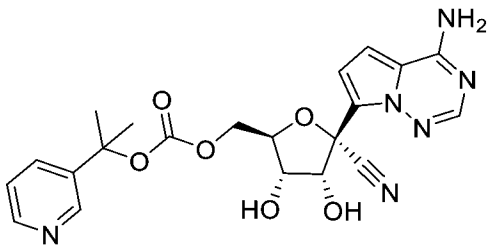
實例77：[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基l]甲基[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]碳酸酯（化合物98）



化合物98

【0780】 以類似於**實例23：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（化合物47）**之方式，用2-(2-吡啶基)丙-2-醇置換1-甲基環己醇，合成**化合物98**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.85 (m, 3H), 7.75 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 3.93 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 6H)。LCMS: MS m/z 455.1 (M+1)。

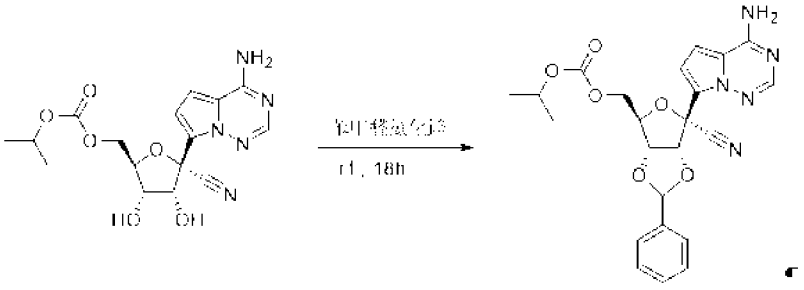
實例78：[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基l]甲基[1-甲基-1-(3-吡啶基)乙基]碳酸酯（化合物99）



化合物**99**

【0781】 以類似於**實例23：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯**（化合物**47**）之方式，用2-(3-吡啶基)丙-2-醇置換1-甲基環己醇，合成**化合物99**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 – 8.46 (m, 1H), 8.03 – 7.82 (m, 3H), 7.80 – 7.65 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.78 – 4.62 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H)。LCMS: MS m/z 455.1 (M+1)。

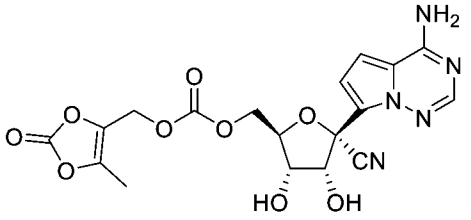
實例79：[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-4-氰基-2-苯基-6,6a-二氫-3aH-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-6-基]甲基異丙基碳酸酯（化合物**100**）



【0782】 向((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）(100 mg, 0.27 mmol)及苯甲醛(84 mg, 0.8 mmol)於乙腈中之溶液中，添加氯化鋅(36 mg, 0.27 mmol)且在r.t下攪拌18 h。接著將混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和NH_3Cl及飽和鹽水洗滌。將有機層以Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮並藉由管柱層析法，用於己烷中之乙酸乙酯（0%至50%）洗提來純化，以給出所欲產物**化合物100**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 3H), 7.69 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 3H), 6.93 (dd, J = 4.6, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 4.69 (qd, J = 7.4, 6.3, 4.3 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 11.8, 4.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.8, 6.2 Hz, 1H), 1.18 (dd, J = 7.7, 6.3 Hz, 6H); LCMS: MS m/z: 466.2 (M+1)

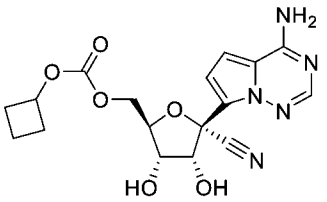
實例80：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧呃-4-基)甲基)碳酸酯（化合物26）



【0783】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合**

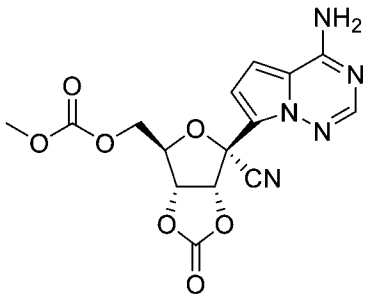
物14）的方式，用4-(羥基甲基)-5-甲基-1,3-二氧呃-2-酮置換環辛醇，合成**化合物26**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.69 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.95 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 448.09 (M+1)。

實例81：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環丁基碳酸酯（化合物37）



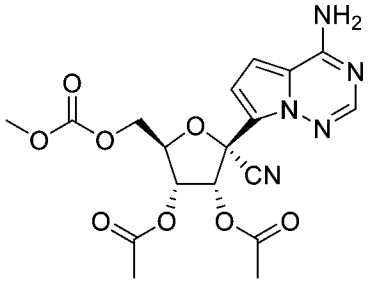
【0784】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用環丁醇置換環辛醇，合成**化合物37**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.73 (ddddd, J = 10.9, 9.9, 7.2, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 1.62 – 1.47 (m, 1H)。LCMS: MS m/z: 390.00 (M+1)

實例82：((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-側氧基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基甲基碳酸酯（化合物127）



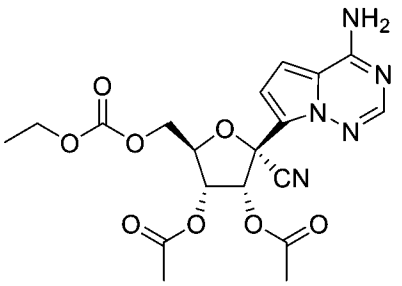
【0785】 以類似於實例44中之((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-側氧基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物66**）的方式，用((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基甲基碳酸酯（**化合物5**）置換((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**），合成**化合物127**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (br, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 4.81 (dt, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 376.04 (M+1)。

實例83：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((甲氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯（化合物128）



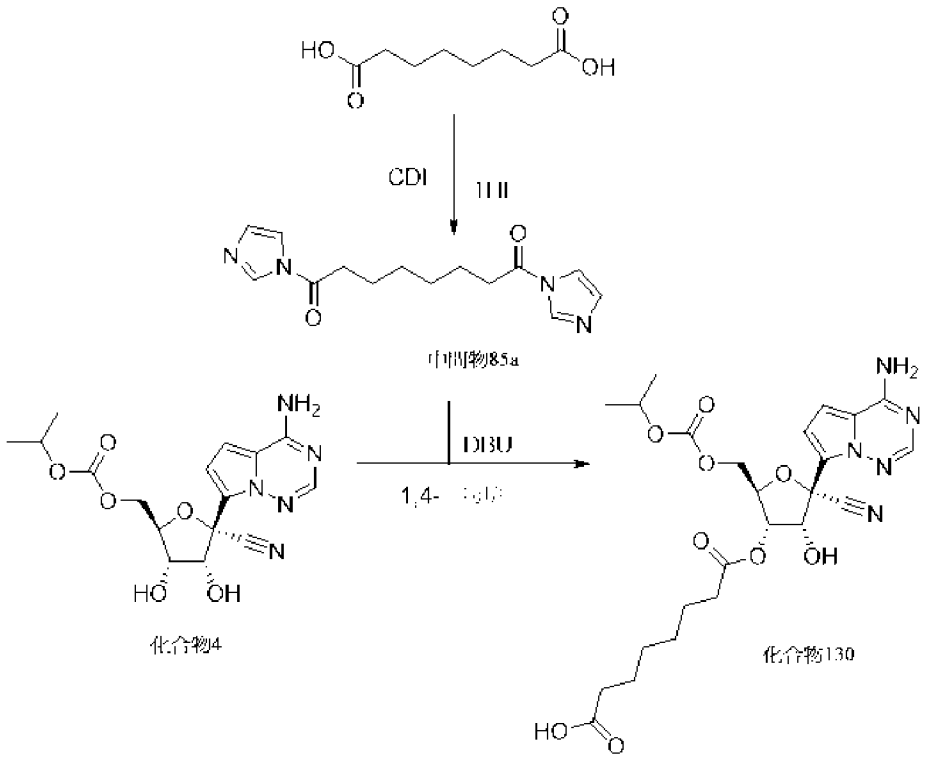
【0786】 以類似於實例43中之(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯（**化合物65**）之方式，用((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基甲基碳酸酯（**化合物5**）置換[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基l]甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**），合成**化合物128**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (br, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.94 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 5.9, 4.5 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 4.7, 3.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 434.02 (M+1)。

實例84：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯（化合物129）



【0787】 以類似於實例43中之(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯（**化合物65**）之方式，用((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基乙基碳酸酯（**化合物6**）置換[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基]甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**），合成**化合物129**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (s, 3H), 6.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 6.0, 4.6 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 2.12 (d, J = 1.5 Hz, 6H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 447.99 (M+1)。

實例85：8-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-4-羥基-2-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3-基)氧基)-8-側氧基辛酸（化合物130）

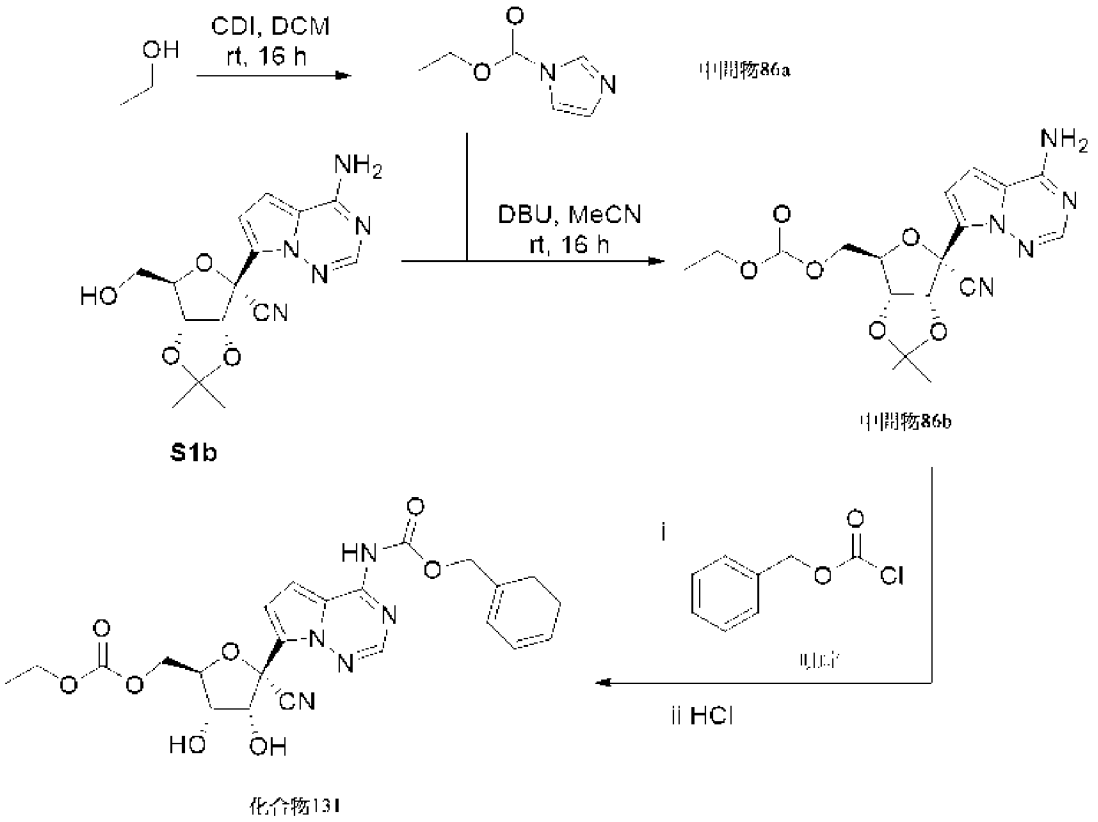


【0788】 在室溫下向辛二酸(2.0 g, 11 mmol)於THF (30 mL)中之攪拌溶液中，添加1,1'-羰基二咪唑(5.0 g, 31 mmol)。將反應混合物攪拌整夜。**中間物85a**將沉澱成白色固體，接著將其過濾且空氣乾燥。

【0789】 在室溫下強烈攪拌下，向**中間物85a** (604 mg, 2.2 mmol)於無水1,4-二噁烷(100 mL)中之懸浮液中添加（**化合物4**）(755 mg, 2.0 mmol)。將1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯（3滴）之催化添加至反應介質中，且將混合物在80℃下反應15至20小時。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並濃縮。將殘餘物藉由高效液相層析法使用水及乙腈作為洗提液來純化，以獲得**化合物130**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (br, 1H), 7.93 (s, 3H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.78 – 4.69 (m, 1H), 4.46 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 4.39

(dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (dq, *J* = 14.2, 8.3, 7.3 Hz, 4H), 1.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z: 534.06 (M+1)。

實例86：(7-((2R,3R,4S,5R)-2-氰基-5-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸苄酯（化合物131）

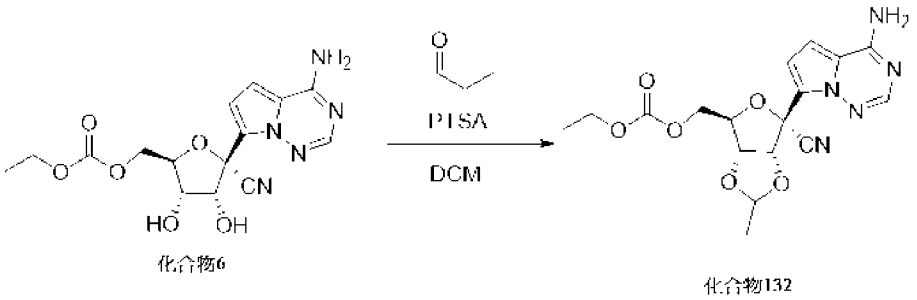


【0790】 在0℃下，將乙醇(1.46 mL, 25 mmol)逐滴添加至1,1'-羰基二咪唑(6.08 g, 37.5 mmol)於DCM (80 mL)中之攪拌溶液中，接著升溫至室溫並攪拌16 h。將反應混合物轉移至分離漏斗中，用水洗滌兩次，以$MgSO_4$乾燥，並濃縮。**中間物86a**未經進一步純化即使用。

【0791】 在室溫下將**中間物86a** (1.40 g, 10.0 mmol)及**S1b** (3.0 g, 9.0 mmol)溶解於MeCN (27 mL)中，接著用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.27 mL, 1.81 mmol)處理。將所得溶液在室溫下攪拌16 h，接著用飽和氯化銨水溶液淬滅。將雙相混合物使用EtOAc萃取三次，且將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥並濃縮。假設定量產率，粗製**中間物86b**未經進一步純化即使用。

【0792】 在0℃下，向**中間物86b** (4.0 g, 10 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中，添加吡啶(2.46 mL, 30 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(6.1 mL, 18 mmol)。將反應混合物在RT下溫熱並攪拌整夜。接著將反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌並將有機層濃縮。接著在RT下將粗製產物用於1,4-二噁烷(24 mL)中之4N HCl直接處理整夜。接著將所得混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液鹼化且用EtOAc萃取三次。將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥接著濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物131**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 497.99 (M+1)。

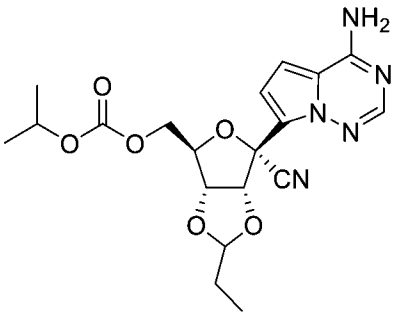
實例87：((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-乙基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基乙基碳酸酯（化合物132）



化合物6　　化合物132

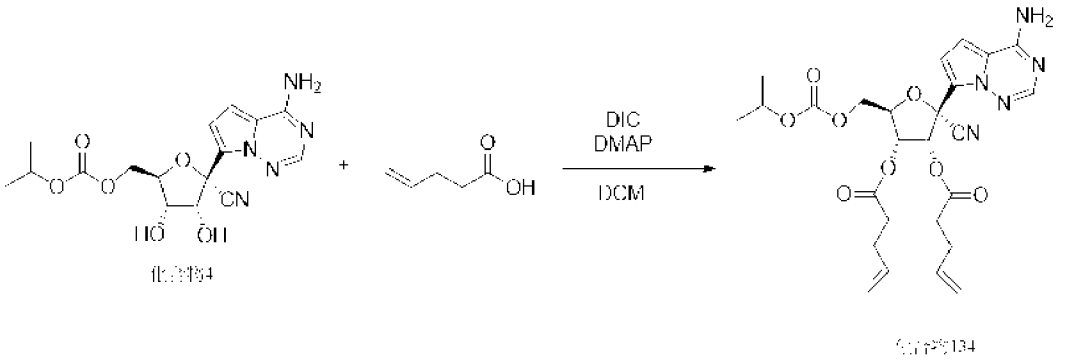
【0793】　將丙醛(1.6 mL, 22 mmol)及**化合物6** (1080 mg, 3.0 mmol)添加至DCM (30 mL)中。在冰浴下，將對甲基苯磺酸(PTSA, 1131 mg, 2.0 mmol)添加至反應混合物中且攪拌10 min。接著將反應混合物溫熱至室溫且攪拌整夜。接著將反應溶液倒入$NaHCO_3$飽和溶液中並用DCM萃取。將氨乙醇溶液添加至有機層且濃縮，得到粗製油狀物。接著將粗製油狀物溶解於乙酸乙酯中並用鹽水洗滌。接著將有機層乾燥並藉由快速層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以獲得**化合物132**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (br, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 6.9, 3.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 11.8, 4.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.8, 5.9 Hz, 1H), 4.06 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 1.86 (qd, J = 7.5, 4.8 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 403.98 (M+1)。

實例88：((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-乙基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基異丙基碳酸酯（化合物133）



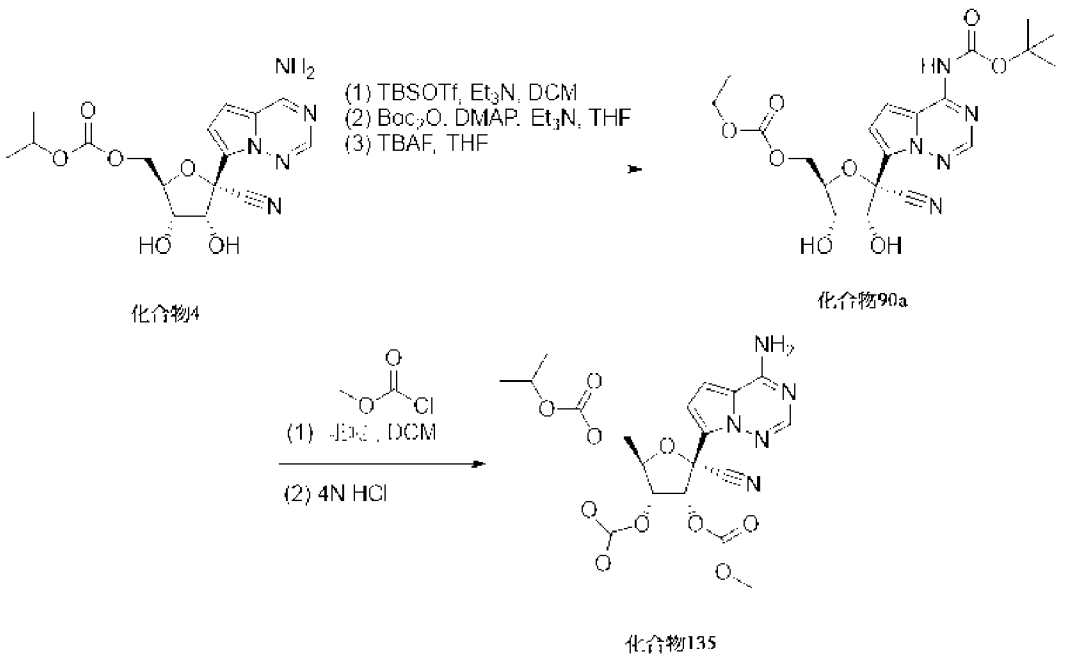
【0794】 以類似於實例87中之((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-乙基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基乙基碳酸酯（**化合物132**）的方式，用((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基乙基碳酸酯（**化合物4**）置換((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物6**），合成**化合物133**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 4.69 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.8, 4.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 11.7, 6.1 Hz, 1H), 1.86 (qd, J = 7.5, 4.8 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 418.02 (M+1)。

實例89：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基雙(戊-4-烯酸酯)（化合物**134**）



【0795】 向((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二氫四氫呋喃-2-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）(377 mg, 1.0 mmol)於DCM (5 mL)中之懸浮液中，添加4-戊烯酸(200 mg, 2.0 mmol)、N,N'-二異丙基碳二亞胺(DIC, 252 mg, 2.0 mmol)、及4-二甲基胺基吡啶(61 mg, 0.5 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。接著將反應溶液倒入$NaHCO_3$飽和溶液且用DCM萃取三次。接著將有機層合併、乾燥、濃縮並藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得**化合物134**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 3H), 6.94 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.82 (dddt, J = 25.0, 16.7, 10.3, 6.3 Hz, 2H), 5.43 (dd, J = 5.9, 4.4 Hz, 1H), 5.14 – 4.91 (m, 4H), 4.73 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 2.50 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.24 (m, 4H), 1.22-1.18 (m, 6H)。LCMS: MS m/z: 542.07 (M+1)。

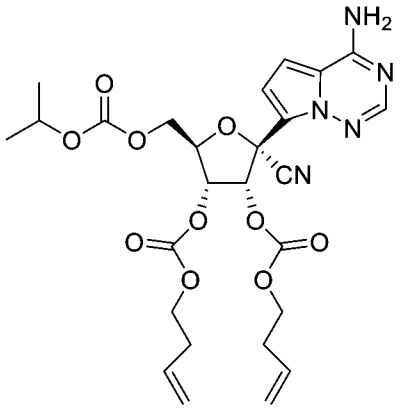
實例90：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二甲基雙(碳酸酯)（化合物135）



【0796】 向((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）(1.1 g, 3.0 mmol)於二氯甲烷(35 mL)中之溶液中，添加三乙胺(4.2 mL, 30 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，之後添加三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽基酯(4.8 mL, 21 mmol)。接著將混合物在rt下攪拌12小時。在反應完成之後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用4N HCl水溶液及鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並濃縮。接著將粗製產物溶解於30 mL THF中，接著添加Boc酸酐(2.0 g, 9 mmol)、三乙胺(2.1 mL, 15 mmol)、及4-二甲基胺基吡啶(367 mg, 3 mmol)。將反應混合物在r.t下攪拌12小時，接著用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。接著將濃縮之殘餘物溶解於THF (30 mL)中，用四正丁基氟化銨（13 mL，1.0M於THF中，13 mmol）處理，並在r.t下攪拌3小時。在反應完成之後，將反應混合物濃縮以獲得**中間物90a**。LCMS: MS m/z: 477.71 (M+1)。

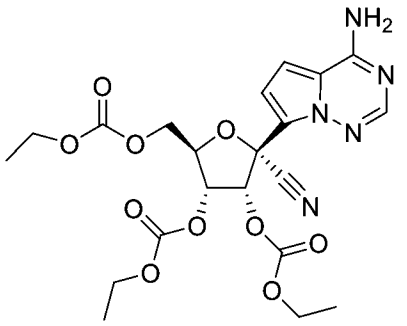
【0797】 向**中間物90a** (111 mg, 0.23 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加吡啶(0.1 mL, 1.2 mmol)。接著向混合物中添加氯甲酸甲酯(0.08 mL, 0.1 mmol)且在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並濃縮。接著向殘餘物中添加於二噁烷中之4N HCl (1 mL, 4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌整夜。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸氫納中和。將有機層分離，用水及鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得**化合物135**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (br, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H) 6.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 6.3, 5.0 Hz, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 4.63 (td, J = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 44.48 (dd, J = 12.3, 3.0 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.28-1.20 (m, 6H)。LCMS: MS m/z: 493.98 (M+1)。

實例91：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二(丁-3-烯-1-基)雙(碳酸酯)（化合物136）



【0798】 以類似於實例90中之(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二甲基雙(碳酸酯)（**化合物135**）的方式，用3-丁烯基氯甲酸酯置換氯甲酸甲酯，合成**化合物136**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (br, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 5.92 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.48 – 5.36 (m, 3H), 4.73 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.56 – 4.44 (m, 4H), 4.28 (dd, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 4.10 (dq, J = 10.9, 5.9 Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 546.02 (M+1)。

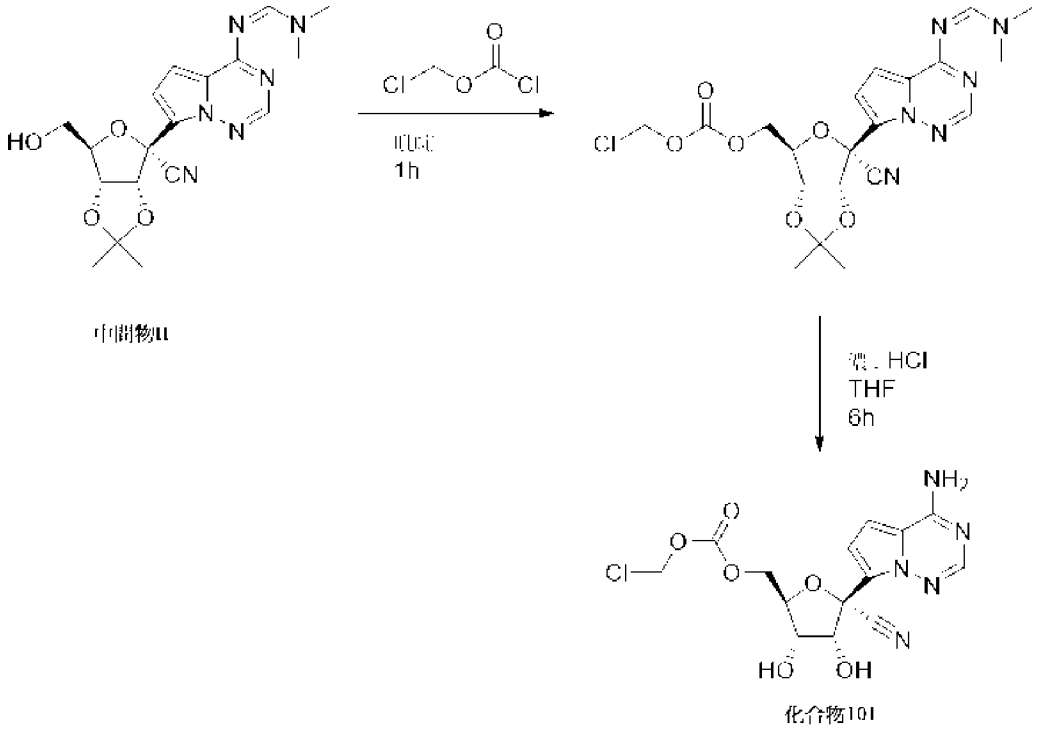
實例92：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-2-氰基-5-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二乙基雙(碳酸酯)（化合物106）



【0799】 以類似於**化合物81之**方式，用氯甲酸乙酯置換氯甲酸異丙酯，合成**化合物106**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (br, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 6.0, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 4.7, 3.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J =

12.2, 3.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 12.2, 5.0 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 5.2 Hz, 4H), 4.10 (qd, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 507.96 (M+1)。

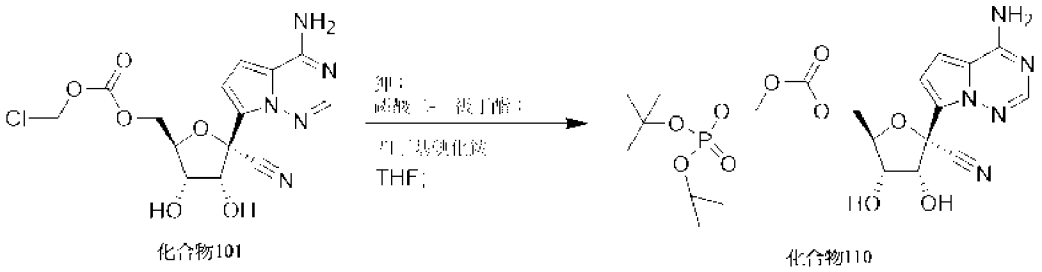
實例93：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(氯甲基)碳酸酯（化合物101）



【0800】 以類似於實例4中之**化合物4**的方式，自氯甲酸氯甲酯代替氯甲酸異丙酯開始，合成**化合物101**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.00 – 5.82 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.69 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H),

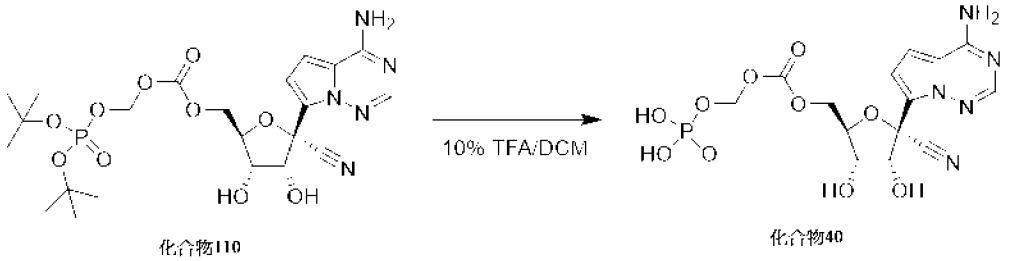
4.36 (dd, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 4.27 (td, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。LCMS: MS m/z = 384.1 (M+1)。

實例94：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(((二-三級丁氧基磷醯基)氧基)甲基)碳酸酯（化合物110）



【0801】 向**化合物101** (200 mg, 0.52 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中，添加四丁基碘化銨(77 mg, 0.21 mmol)，接著添加磷酸二-三級丁酯鉀(259 mg, 1 mmol)且在70℃下加熱整夜。將反應混合物濃縮，用二氯甲烷稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥，並藉由製備型HPLC使用乙腈/水作為洗提液來純化，以給出標題**化合物110**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.20 (m, 2H), 4.03 – 3.89 (m, 1H), 1.43 – 1.35 (m, 18H)。LCMS: MS m/z = 446.0（M-112，去保護）。

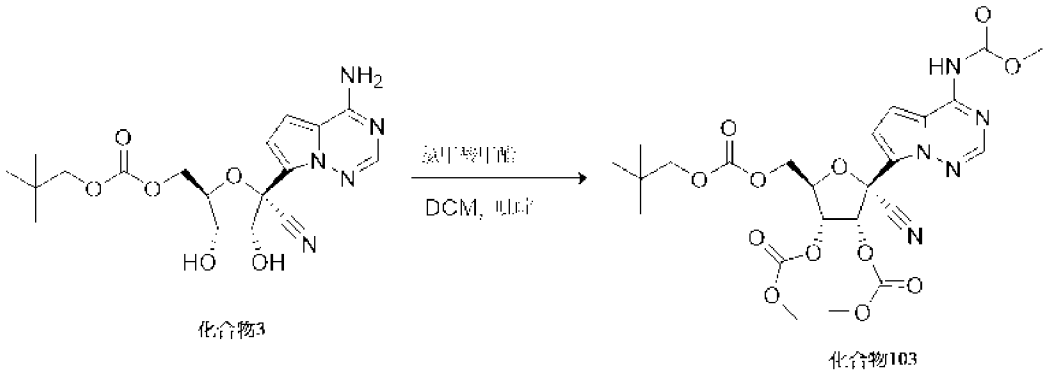
實例95：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((膦醯氧基)甲基)碳酸酯（化合物40）



化合物110　　化合物40

【0802】　將**化合物110** (100 mg, 0.18 mmol)於10 mL的10% TFA/DCM中之溶液在r.t下攪拌2h。在起始材料完成之後，將溶劑蒸餾，並將殘餘物藉由製備型HPLC使用乙腈(0.1% TFA)及水(0.1% TFA)作為洗提液來純化，以給出呈TFA鹽之標題**化合物40**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 – 9.10 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 5.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.67 – 5.57 (m, 1H), 5.55 – 5.40 (m, 2H), 5.21 – 5.09 (m, 1H)。LCMS: MS m/z = 446.0 (M+1)

實例96：(7-((2R,3R,4R,5R)-2-氰基-3,4-雙((甲氧基羰基)氧基)-5-(((新戊基氧基)羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸甲酯（化合物103）

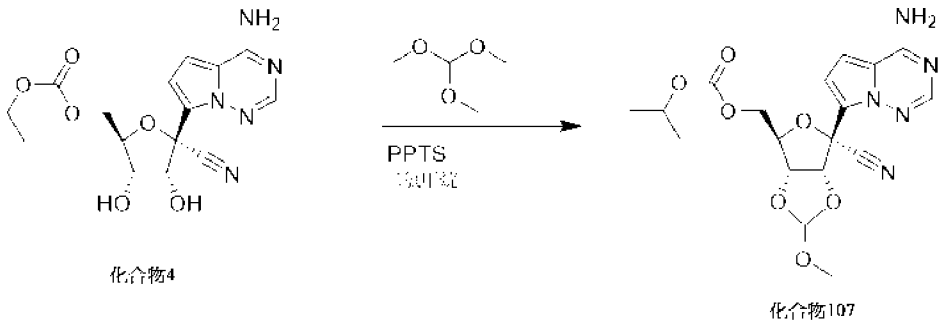


化合物3　　化合物103

【0803】　向**化合物3** (100 mg, 0.25 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中，添加氯甲酸甲酯(250 mg, 1.25 mml)，接著添加吡啶(0.1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。在起始材料完成之後，將混合物用DCM稀釋，用水、鹽水洗滌，並藉由快速層析法使用EtOAc/DCM作為洗提液來純化，以給出標題**化合物103**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 5.8, 4.2 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 4.6, 3.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 2.8 Hz, 9H), 3.75 (s, 2H), 0.86 (s, 9H)。LCMS: MS m/z = 522.1 (M+1)。

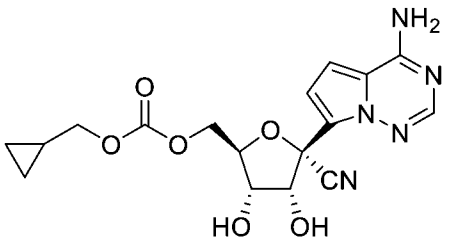
實例97：((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-甲氧基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧呃-4-基)甲基異丙基碳酸酯（化合物107）



化合物4　　化合物107

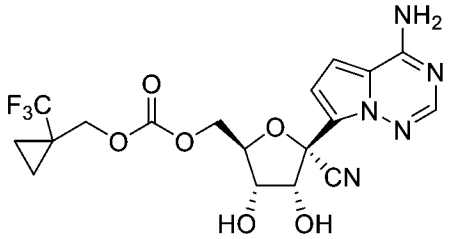
【0804】　向**化合物**4 (100 mg, 0.27 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中，添加原甲酸三甲酯(84 mg, 0.87 mmol)，接著添加PPTS (67 mg, 0.27 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌整夜。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用碳酸氫鹽、水、及鹽水洗滌，乾燥，並藉由快速層析法使用乙酸乙酯及二氯甲烷作為洗提液來純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (s, 4H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 7.0, 4.8 Hz, 1H), 4.72 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.65 (dt, J = 6.9, 4.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.8, 4.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 11.8, 6.9 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.20 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 6H)。LCMS: MS m/z = 420.1 (M+1)

實例98：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(環丙基甲基)碳酸酯（化合物125）



【0805】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用環丙基甲醇置換環辛醇，合成**化合物125**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 3H), 1.18 – 1.03 (m, 1H), 0.57 – 0.48 (m, 2H), 0.33 – 0.23 (m, 2H)。LCMS: MS m/z: 390.0 (M+1)。

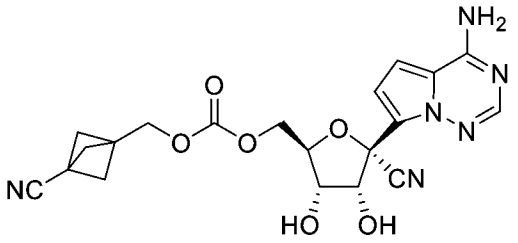
實例99：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((1-(三氟甲基)環丙基)甲基)碳酸酯（化合物120）



【0806】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用(1-(三氟甲基)環丙基)甲醇置換環辛醇，合成**化合物120**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 4H), 3.93 (q, J = 5.7 Hz, 1H),

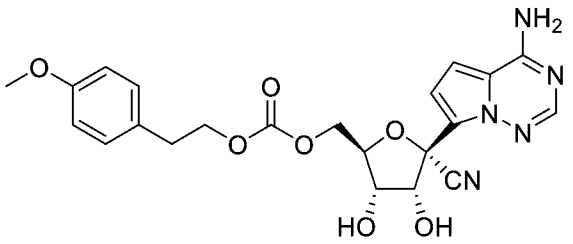
1.10 – 1.04 (m, 2H), 1.04 – 0.96 (m, 2H)。19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -68.66。LCMS: MS m/z: 457.90 (M+1)。

實例100.((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)碳酸酯（化合物121）



【0807】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，用3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈置換環辛醇，合成**化合物121**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H)。MS m/z: 440.97 (M+1)

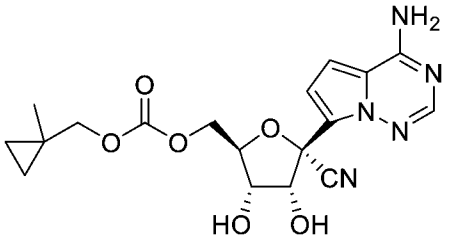
實例101：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(4-甲氧基苯乙基)碳酸酯（化合物112）



【0808】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用2-(4-甲氧基苯基)乙-1-醇置換環辛醇，合成**化合物112**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 7.56 – 7.03 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 4.23 (td, *J* = 6.0, 5.0, 3.5 Hz, 4H), 3.93 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)。LCMS: MS m/z: 470.04 (M+1)。

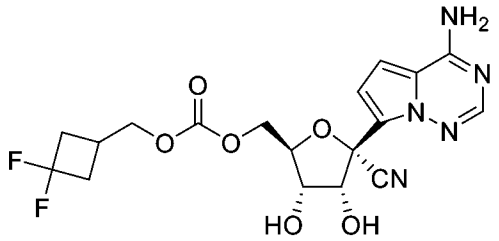
實例102：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((1-甲基環丙基)甲基)碳酸酯（化合物114）



【0809】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合**

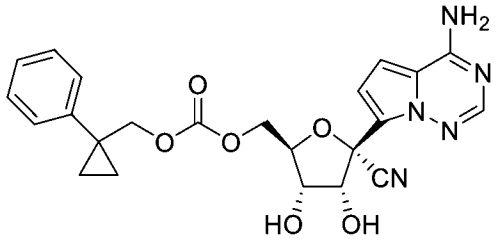
物14）的方式，並用(1-甲基環丙基)甲醇置換環辛醇，合成**化合物114**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.55 – 0.43 (m, 2H), 0.43 – 0.26 (m, 2H)。LCMS: MS m/z: 403.97 (M+1)。

實例103：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((3,3-二氟環丁基)甲基)碳酸酯（化合物115）



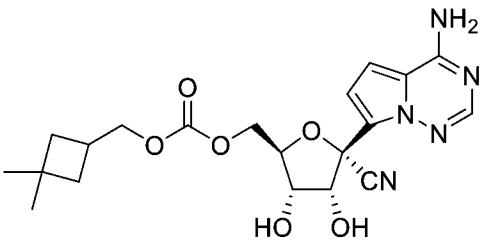
【0810】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用(3,3-二氟環丁基)甲醇置換環辛醇，合成**化合物115**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 4.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.49 – 2.32 (m, 3H)。LCMS: MS m/z: 440.06 (M+1)。

實例104：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((1-苯基環丙基)甲基)碳酸酯（化合物116）



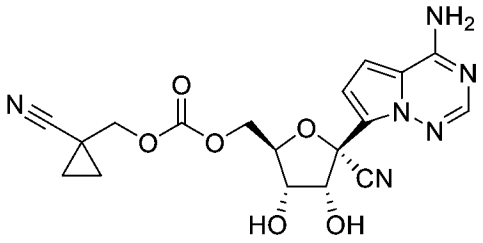
【0811】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用(1-苯基環丙基)甲醇置換環辛醇，合成**化合物116**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 3H), 7.30 (d, *J* = 4.3 Hz, 4H), 7.20 (dt, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 4H), 3.91 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.03 – 0.94 (m, 2H), 0.94 – 0.83 (m, 2H)。LCMS: MS m/z: 466.01 (M+1)。

實例105：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((3,3-二甲基環丁基)甲基)碳酸酯（化合物117）



【0812】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用(3,3-二甲基環丁基)甲醇置換環辛醇，合成**化合物117**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.50 – 2.44 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 432.02 (M+1)。

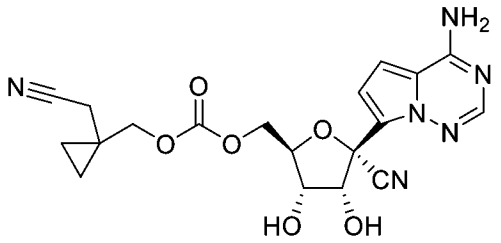
實例106：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((1-氰基環丙基)甲基)碳酸酯（化合物118）



【0813】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，用1-(羥基甲基)環丙烷-1-甲腈置換環辛醇，合成**化合物118**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 6.1, 4.9 Hz,

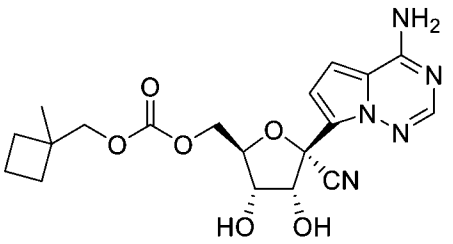
1H), 4.45 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 2H)。LCMS: MS m/z: 415.11 (M+1)。

實例107：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((1-(氰基甲基)環丙基)甲基)碳酸酯（化合物119）



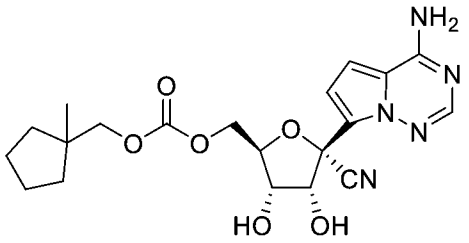
【0814】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，用2-(1-(羥基甲基)環丙基)乙腈置換環辛醇，合成**化合物119**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 2H), 0.73 – 0.66 (m, 2H), 0.66 – 0.59 (m, 2H)。LCMS: MS m/z: 429.15 (M+1)。

實例108：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((1-甲基環丁基)甲基)碳酸酯（化合物122）



【0815】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用(1-甲基環丁基)甲醇置換環辛醇，合成**化合物122**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 4.03 – 3.90 (m, 3H), 1.94 – 1.76 (m, 4H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.11 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 418.04 (M+1)。

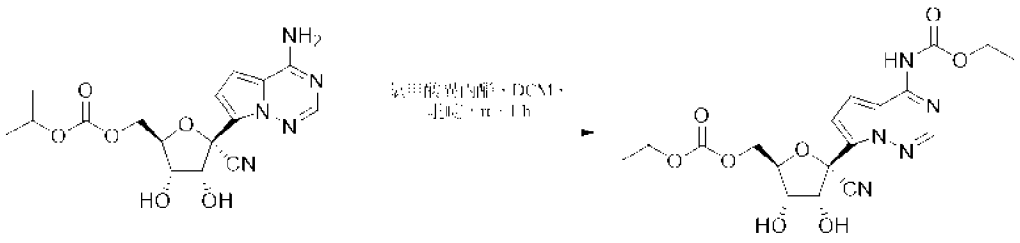
實例109：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((1-甲基環戊基)甲基)碳酸酯（化合物123）



【0816】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用(1-甲基環戊基)甲醇置換環辛醇，合成**化合物123**。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 4.00 – 3.84 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 2H), 0.98 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 432.06 (M+1)。

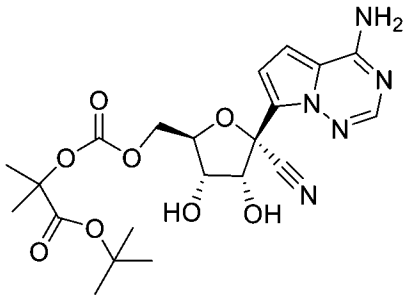
實例110：(7-((2R,3R,4S,5R)-2-氰基-3,4-二羥基-5-(((異丙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-4-基)胺甲酸異丙酯（化合物137）



【0817】 向((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）(1300 mg, 3.4 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中，添加吡啶(0.4 mL, 5.0 mmol)。向混合物中添加氯甲酸異丙酯（3.4 mL，1.0 M於甲苯中，3.4 mmol）。將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水及鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得**化合物137**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.67 (dd, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J*

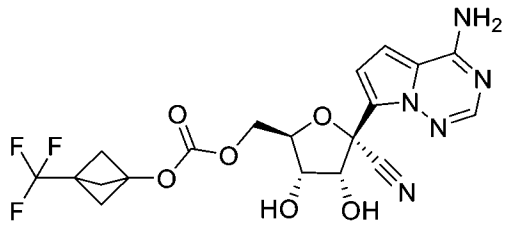
= 11.8, 2.6 Hz, 1H), 4.27 (td, *J* = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.32-1.21 (m, 12H)。LCMS: MS m/z: 464.02 (M+1)。

實例111：2-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-甲基-丙酸三級丁酯（化合物138）



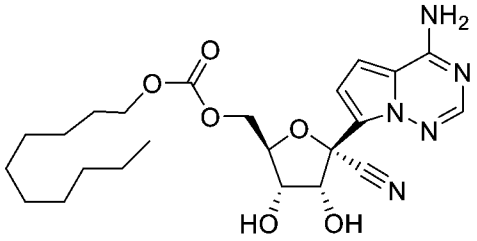
【0818】 以類似於實例23中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（**化合物47**）的方式，用2-羥基-2-甲基-丙酸三級丁酯置換1-甲基環己醇，且藉由快速管柱層析法使用C18管柱及水及含有0.1%三氟乙酸的乙腈來純化，合成**化合物138**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 – 8.30 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 6.96 – 6.83 (m, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 4.34 – 4.19 (m, 2H), 4.00 – 3.82 (m, 1H), 3.45 – 3.28 (m, 1H), 1.55 – 1.29 (m, 15H)。LCMS: MS m/z: 478.1 (M+1)。

實例112：[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基l]甲基[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]碳酸酯（化合物139）



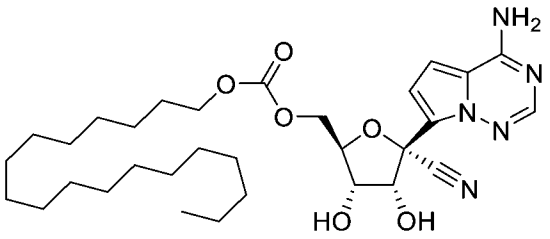
【0819】 以類似於實例23中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯（**化合物47**）的方式，用3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-醇置換1-甲基環己醇，且藉由快速管柱層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，合成**化合物139**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 – 7.78 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 3.96 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 6H)。LCMS: MS m/z: 470.0 (M+1)。

實例113：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基癸基碳酸酯（化合物124）



【0820】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用1-癸醇置換環辛醇，合成**化合物124**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.25 (m, 16H), 0.97 – 0.73 (m, 3H)。LCMS: MS m/z 476.20 (M + 1)。

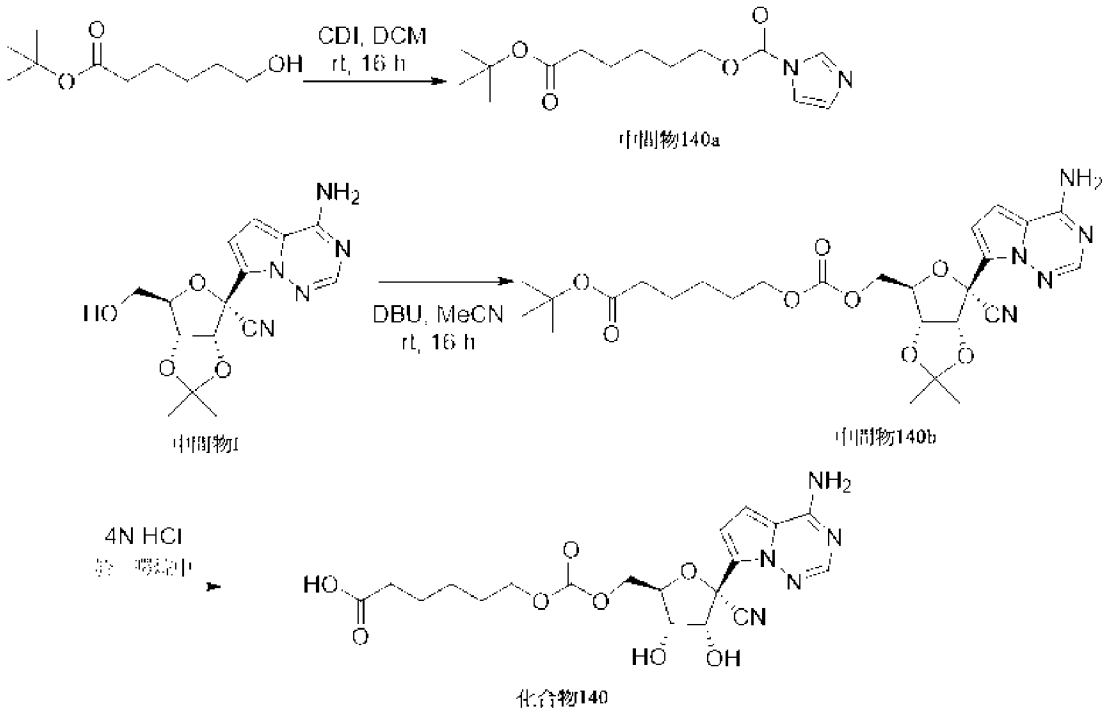
實例114：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基十八基碳酸酯（化合物126）



【0821】 以類似於實例41中之((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基環辛基碳酸酯（**化合物14**）的方式，並用1-十八醇置換環辛醇，合成**化合物126**。^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d6) δ 8.04 – 7.74 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 1.66 – 1.49 (m, 2H), 1.32 – 1.14 (m, 32H), 0.91 – 0.78 (m, 3H)。

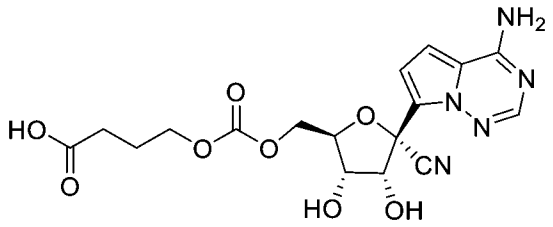
實例115：6-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)氧基)己酸（化合物140）



【0822】 在rt下將6-羥基己酸三級丁酯(584 mg, 3.1 mmol)添加至1,1'-羰基二咪唑(0.754 g, 4.65 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中，且將反應混合物攪拌16 h。接著將反應混合物轉移至分離漏斗中，用水洗滌兩次，以$MgSO_4$乾燥，並濃縮，得到**中間物140a**，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0823】 在室溫下向**中間物140a** (870 mg, 3.1 mmol)於MeCN (8 mL)中之溶液中，添加**中間物I** (928 mg, 2.8 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(85.3 mg, 0.56 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌16 h，接著用飽和氯化銨水溶液淬滅。將雙相混合物使用EtOAc萃取三次，且將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥，濃縮，得到**中間物140b**，將其用於二噁烷(14 mL)中之4N HCl直接處理整夜。接著將反應混合物濃縮且藉由HPLC使用（ACN+0.1%TFA/水+0.1%TFA）來純化，得到呈TFA鹽之**化合物140**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.99 (br, 1H), 8.49 (br, 1H), 8.27 (br, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.34 (br, 2H), 4.67 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.63-48 (m, 4H), 1.37 – 1.27 (m, 2H)。LCMS: MS m/z：449.98（游離鹼，M+1）。

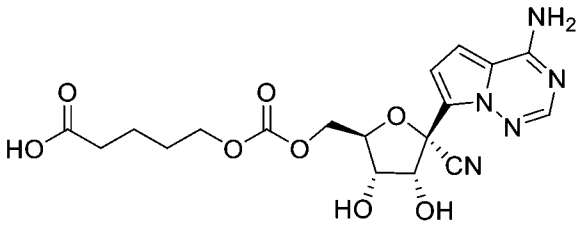
實例116：4-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)氧基)丁酸（化合物141）



【0824】 以類似於實例115中之6-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)氧基)己酸（**化合物140**）的方式，用4-羥基丁酸三級丁酯置換6-羥基己酸三級丁酯，合

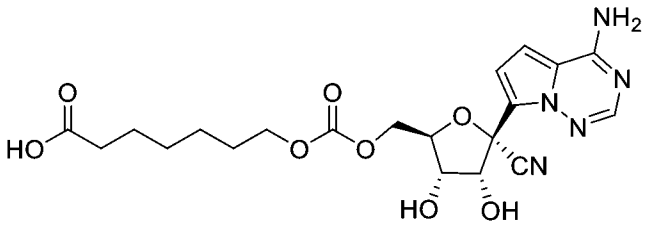
成呈TFA鹽之**化合物141**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (br, 3H), 9.09 (br, 1H), 8.84 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J* = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.83 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H)。LCMS: MS m/z: 421.99 (M+1)。

實例117：5-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)氧基)戊酸（化合物142）



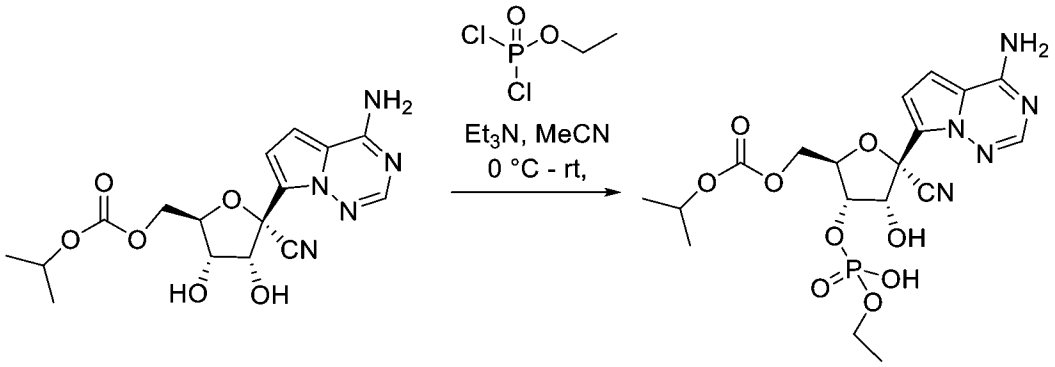
【0825】 以類似於實例115中之6-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)氧基)己酸（**化合物140**）的方式，用5-羥基戊酸三級丁酯置換6-羥基己酸三級丁酯，合成呈TFA鹽之**化合物142**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (br, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.33 (br, 2H), 4.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.65-1.50 (m, 4H)。LCMS: MS m/z: 435.99 (M+1)。

實例118：7-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)氧基)庚酸（化合物143）



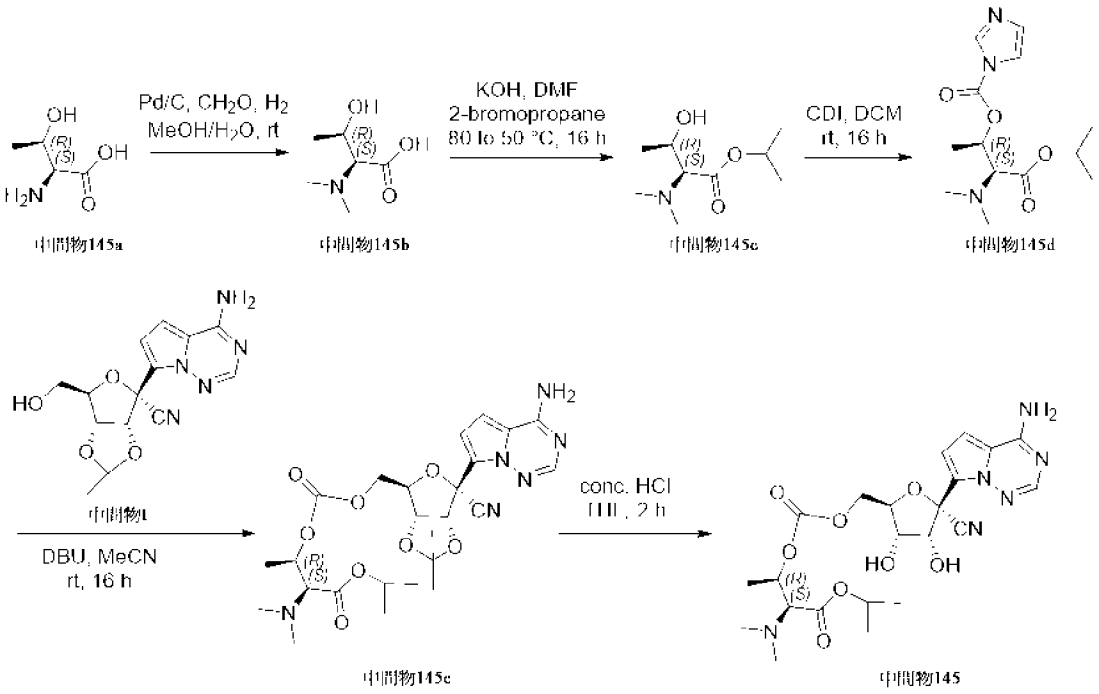
【0826】 以類似於實例115中之6-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)氧基)己酸（**化合物140**）的方式，用7-羥基庚酸三級丁酯置換6-羥基己酸三級丁酯，合成呈TFA鹽之**化合物143**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (br, 1H), 8.38 (br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.26 (br, 3H), 4.66 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.62 – 1.44 (m, 4H), 1.29 (h, J = 3.2 Hz, 4H)。LCMS: MS m/z: 464.02 (M+1)。

實例119：[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3-[乙氧基(羥基)磷醯基]氧基-4-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基異丙基碳酸酯（化合物144）



【0827】 在0℃下，將[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）(100 mg, 0.265 mmol)及三乙胺(0.2 mL, 1.46 mmol)於MeCN (2.6 mL)中之攪拌溶液，用二氯磷酸乙酯(0.04 mL, 0.32 mmol)處理並在2小時內溫熱至室溫。將反應混合物用氯化銨飽和水溶液(3 mL)淬滅，並用EtOAc (5 mL × 3)萃取。將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥並濃縮，且將粗製殘餘物藉由快速管柱層析法使用C18管柱使用乙腈及水作為洗提液來純化，得到**化合物144**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 – 7.79 (m, 3H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 6.87 – 6.74 (m, 1H), 4.83 – 4.68 (m, 2H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 4.25 – 4.13 (m, 1H), 3.88 – 3.68 (m, 2H), 1.15 – 1.03 (m, 3H)。LCMS: MS: m/z 486.0 (M+1)。

實例120：(2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-(二甲基胺基)丁酸異丙酯（化合物145）



【0828】 將L-蘇胺酸（**中間物145a**，5 g，42 mmol）於MeOH (70 mL)中之溶液，用甲醛（37 wt%於水中，18.7 mL，252 mmol）及Pd/C（5 wt%鈀碳，10.7 g，5.04 mmol）處理。將反應設備用H_2回填，接著將反應混合物劇烈攪拌72小時。將所得混合物以Celite®過濾，且將濾液濃縮至乾燥，以給出所欲的N-甲基化L-蘇胺酸（**中間物145b**）。

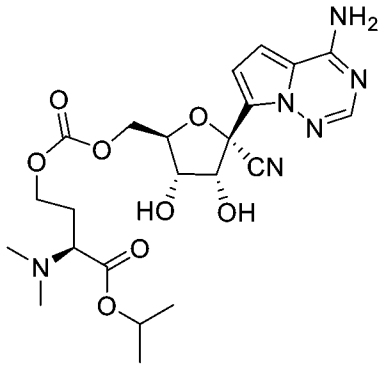
【0829】 將**中間物145b** (2 g, 13.6 mmol)於DMF (136 mL)中之溶液用KOH (762 mg, 13.6 mmol)處理，接著將反應混合物加熱至80℃且攪拌4小時。將所得溶液冷卻至50℃，接著添加2-溴丙烷(1.4 mL, 14.9 mmol)，且將反應混合物攪拌16小時。將所得白色懸浮液冷卻至室溫並添加H_2O (150 mL)，接著用乙醚(100 mL × 3)萃取。將合併之有機層用H_2O (100 mL × 3)洗滌，以$MgSO_4$乾燥，且輕緩地濃縮，以給出N-二甲基-O-iPr-L-蘇胺酸（**中間物145c**）。此未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0830】 將1,1'-羰基二咪唑(2.4 g, 14.7 mmol)於DCM (35 mL)中之溶液用**中間物145c** (1.86 g, 9.82 mmol)處理，接著攪拌16小時。將所得溶液用H_2O (50 mL × 2)洗滌，且有機層以$MgSO_4$乾燥，接著濃縮至乾燥，以給出所欲的胺甲酸酯。此未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0831】 將**中間物I** (1.5 g, 4.53 mmol)及**中間物145d**於MeCN (16 mL)中之溶液用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(138 mg, 0.905 mmol)處理，接著攪拌16小時。將所得黃色溶液用氯化銨飽和水溶液(20 mL)淬滅，並用EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥並濃縮至乾燥。假設定量產率，則所得粗製**中間物145e**未經進一步純化即可用於下一步驟中。

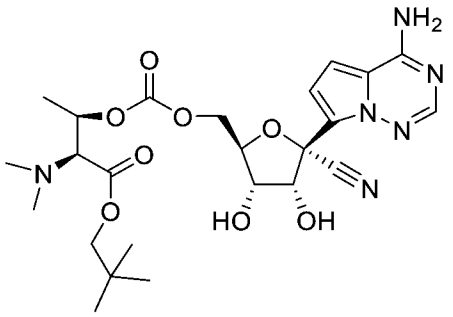
【0832】 將粗製**中間物145e** (2.48 g, 4.53 mmol)於THF (45 mL)中之溶液用濃HCl (3.74 mL, 45.3 mmol)處理，接著攪拌2小時，之後用碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅直到呈鹼性。將混合物用EtOAc (50 mL × 3)萃取，並將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥，接著濃縮至乾燥。將所得粗製殘餘物藉由快速管柱層析法使用二氯甲烷及甲醇作為洗提液來純化，以給出**化合物145**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 – 7.75 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.97 (dp, J = 12.6, 6.5 Hz, 2H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 4.02 – 3.84 (m, 1H), 3.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.34 – 1.02 (m, 9H)。LCMS: MS m/z: 507.2 (M+1)。

實例121：(2R)-4-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-(二甲基胺基)丁酸異丙酯（化合物146）



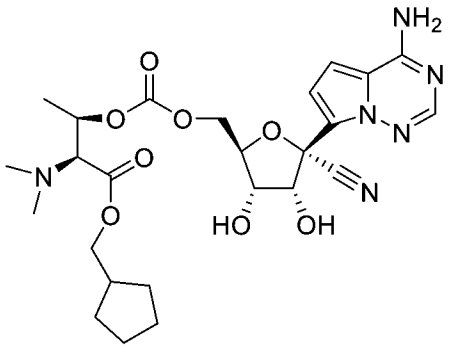
【0833】 以類似於實例120中之(2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-(二甲基胺基)丁酸異丙酯（**化合物145**）的方式，用L-高絲胺酸置換L-蘇胺酸，合成**化合物146**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 – 7.78 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.94 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 2H), 4.12 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.25 – 3.19 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 6H)。LCMS: MS m/z: 507.1 (M+1)。

實例122：新戊基O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)-N,N-二甲基-L-蘇胺酸（化合物147）



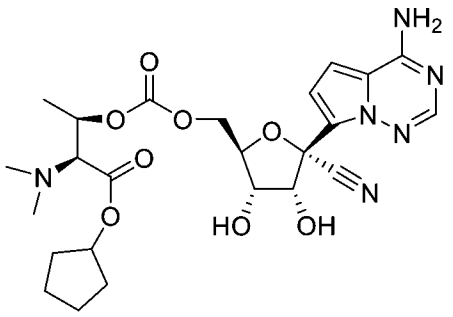
【0834】 以類似於實例120中之(2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-(二甲基胺基)丁酸異丙酯（**化合物145**）的方式，用1-溴-2,2-二甲基丙烷置換2-溴丙烷，且藉由HPLC使用10 mM甲酸銨水溶液及乙腈作為洗提液來純化，合成**化合物147**。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.97 – 7.80 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 4.65 (dd, *J* = 5.8, 5.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 3.76 (q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 13.0 Hz, 9H)。LCMS: MS m/z: 535.5 (M+1)。

【0835】 **實例123：(2S,3R)-環戊基甲基3-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2基)甲氧基)羰基)氧基)-2-(二甲基胺基)丁酸酯（化合物148）**



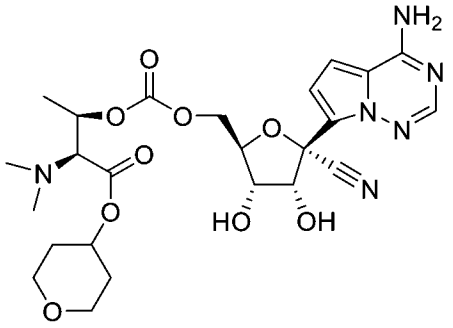
【0836】 以類似於實例120中之(2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-(二甲基胺基)丁酸異丙酯（**化合物145**）的方式，用(溴甲基)環戊烷置換2-溴丙烷，且藉由HPLC使用10 mM甲酸銨水溶液及乙腈作為洗提液來純化，合成**化合物148**。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 3H), 6.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.55 – 6.40 (m, 1H), 5.60 – 5.45 (m, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 1H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.95 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.08 (s, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.20 – 1.13 (m, 2H)。LCMS: MS m/z: 547.4 (M+1)。

實例124：環戊基O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)-N,N-二甲基-L-蘇胺酸（化合物149）



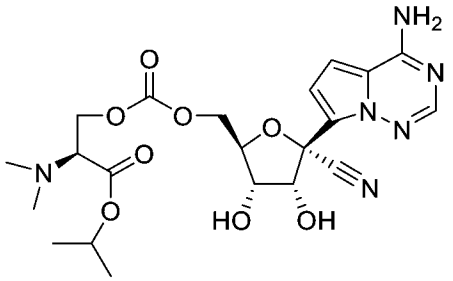
【0837】 以類似於實例120中之(2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-(二甲基胺基)丁酸異丙酯（**化合物145**）的方式，用溴環戊烷置換2-溴丙烷，且藉由HPLC使用10 mM甲酸銨水溶液及乙腈作為洗提液來純化，合成**化合物149**。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.99 – 7.80 (m, 3H), 6.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.98 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 5.6, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, >99.5% 4H), 1.56 – 1.48 (m 2H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 533.4 (M+1)。

實例125：四氫-2H-哌喃-4-基O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)-N,N-二甲基-L-蘇胺酸（化合物150）



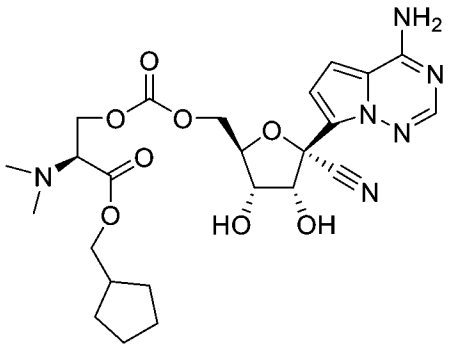
【0838】 以類似於實例120中之(2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-(二甲基胺基)丁酸異丙酯（**化合物145**）的方式，用4-溴四氫哌喃置換2-溴丙烷，且藉由HPLC使用10 mM甲酸銨水溶液及乙腈作為洗提液來純化，合成**化合物150**。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.99 – 7.82 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.06 – 4.99 (m, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 3.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 2H), 3.49 – 3.37 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.90 – 1.74 (m, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 549.4 (M+1)。

實例126：異丙基O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)-N,N-二甲基-L-絲胺酸（化合物151）



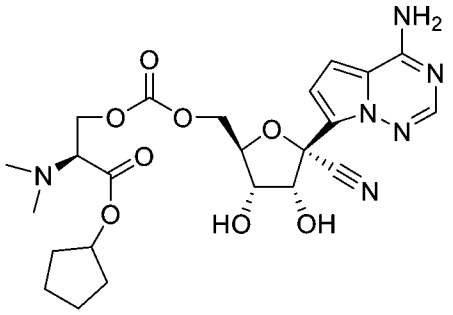
【0839】 以類似於實例120中之(2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-(二甲基胺基)丁酸異丙酯（**化合物145**）的方式，用L-絲胺酸置換L-蘇胺酸，且藉由HPLC使用於水及乙腈中之0.1% v/v三氟乙酸作為洗提液來純化，以得到對應的TFA鹽，合成**化合物151**。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 – 8.01 (m, *J* = 61.2 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.39 (br. s, 1H), 5.58 – 5.36 (m, 1H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 4.72 – 4.63 (m, 3H), 4.59 (br.s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 4.25 (td, *J* = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 6.6, 5.0 Hz, 1H), 2.83 (s, *J* = 29.0 Hz, 6H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 493.4 (M+1)。

實例127：環戊基甲基O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)-N,N-二甲基-L-絲胺酸（化合物152）



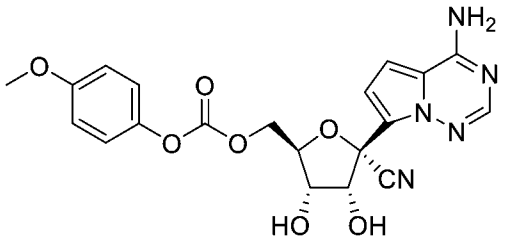
【0840】 以類似於實例120中之(2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-(二甲基胺基)丁酸異丙酯（**化合物145**）的方式，用L-絲胺酸置換L-蘇胺酸、及用(溴甲基)環戊烷置換2-溴丙烷，且藉由HPLC使用於水及乙腈中之0.1% v/v三氟乙酸作為洗提液來純化，以得到對應的TFA鹽，合成**化合物152**。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.21 – 7.98 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 5.40 (br. s, 1H), 4.72 – 4.57 (m, 4H), 4.43 (dd, *J* = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.6, 7.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 6.6, 5.0 Hz, 1H), 2.83 (s, *J* = 15.1 Hz, 6H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, *J* = 13.0, 8.1 Hz, 2H), 1.53 – 1.36 (m, 4H), 1.21 – 1.10 (m, 2H)。LCMS: MS m/z: 533.5 (M+1)。

實例128：環戊基O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)羰基)-N,N-二甲基-L-絲胺酸（化合物153）



【0841】 以類似於實例120中之(2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]-2-(二甲基胺基)丁酸異丙酯（**化合物145**）的方式，用L-絲胺酸置換L-蘇胺酸、及用溴環戊烷置換2-溴丙烷，且藉由HPLC使用於水及乙腈中之0.1% v/v三氟乙酸作為洗提液來純化，以得到對應的TFA鹽，合成**化合物153**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 – 8.04 (m, *J* = 54.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.42 (br. s, 1H), 5.42 (br. s, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 4.74 – 4.56 (m, 4H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.91 (dd, *J* = 6.1, 5.2 Hz, 1H), 2.84 (s, *J* = 13.1 Hz, 6H), 1.90 – 1.41 (m, 8H)。LCMS: MS m/z: 519.3 (M+1)。

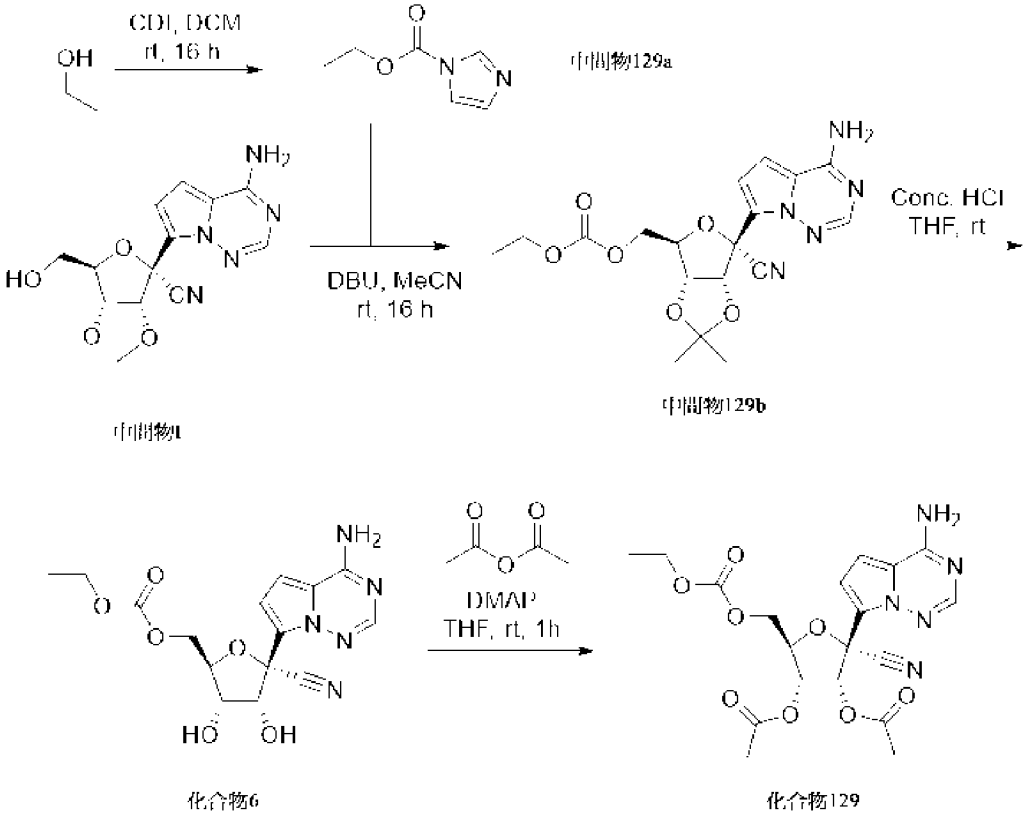
實例129：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(4-甲氧基苯基)碳酸酯（化合物111）



【0842】 以類似於實例4中之[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基-四氫呋喃-2-基]甲基異丙基碳酸酯（**化合物4**）的方式，用4-甲氧基苯基碳氯酸酯置換氯甲酸異丙酯，合成**化合物111**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 3H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.97 – 6.89 (m, 3H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.56 – 4.46 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 2H), 4.00 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H)。LCMS: MS m/z: 441.93 (M+1)

實例130：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-2-氰基-5-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯（化合物129）



【0843】 在rt下將乙醇（1當量）添加至1,1'-羰基二咪唑（1.5當量）於DCM（1 M相對於1,1'-羰基二咪唑）中之攪拌溶液，且將反應混合物攪拌16 h。接著將反應混合物轉移至分離漏斗中，用水洗滌兩次，以$MgSO_4$乾燥，並濃縮，得到**中間物129a**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

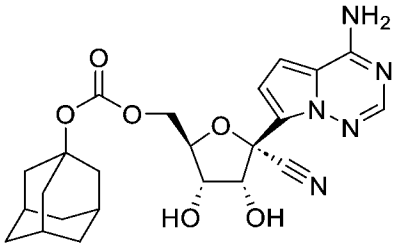
【0844】 在室溫下向**中間物129a**（1.1當量）於MeCN（0.4 M相對於中間物129a）中之溶液中，添加**中間物I**（1當量），接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯（0.2當量）。將所得溶液在室溫下攪拌16 h，且接著用飽和氯化銨水溶液淬滅。將雙相混合物使用EtOAc萃取三次，且將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥並濃縮，得到**中間物129b**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0845】 在rt下向**中間物129b**（1當量）於THF（1.2 M相對於中間物129b）中之溶液中，在十分鐘內緩慢添加濃HCl（5當量）。接著將反應攪拌6.5 h。將所得混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液鹼化且用EtOAc萃取三次，且將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥接著濃縮。將粗製產物再溶解於乙醇中，並將總體積調節至大約7 mL/g。在rt下觀測到漿料形成，且接著緩慢添加庚烷(7 mL/g)。將漿料攪拌整夜且接著將固體過濾並用乙醇(1.5 mL/g)及庚烷(1.5 mL/g)之混合物潤洗。將固體在真空下乾燥以得到**化合物6**（產率73%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (br, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 363.9 (M+23)。

【0846】 向**化合物6**（1當量）及乙酸酐（2當量）於THF（0.5 M相對於化合物6）中之混合物中，添加4-二甲基胺基吡啶（0.15當量）。將混合物在rt

下攪拌1 hr。在反應完成之後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為洗提液來純化，以獲得**化合物129**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (br, 3H), 6.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 6.0, 4.6 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 2.12 (d, J = 1.5 Hz, 6H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS: MS m/z: 447.99 (M+1)。

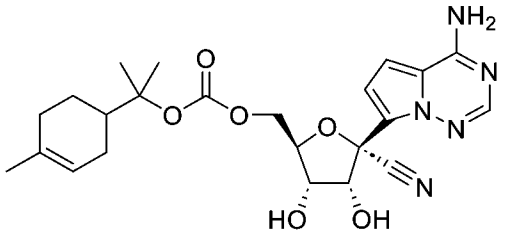
實例131：(3S,5S,7S)-金剛烷-1-基(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基)碳酸酯（化合物154）



【0847】 以類似於實例23中之**化合物47** (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯的方式，用1-金剛醇置換1-甲基環己醇，合成**化合物154**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 – 7.63 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.19 (td, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.96 –

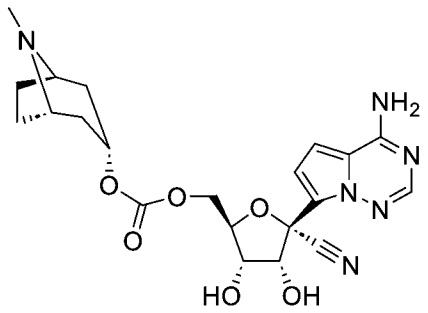
3.87 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 4H), 2.03 – 1.92 (m, 6H), 1.65 – 1.48 (m, 6H)。).LCMS: MS m/z: 492.1 (M+23)。

實例132：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(2-(4-甲基環己-3-烯-1-基)丙-2-基)碳酸酯（化合物155）



【0848】 以類似於實例32中之**化合物55** ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環庚基)碳酸酯的方式，用2-(4-甲基環己-3-烯-1-基)丙-2-醇置換1-甲基環庚烷-1-醇，合成**化合物155**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 6.2, 2.7 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 2.02 – 1.67 (m, 6H), 1.64 – 1.56 (m, 3H), 1.37 (d, J = 11.8 Hz, 6H), 1.28 – 1.13 (m, 1H)。LCMS: MS m/z: 472.1 (M+1)。

實例133：((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基((1R,3r,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)碳酸酯（化合物156）



【0849】 以類似於實例23中之**化合物47** (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基(1-甲基環己基)碳酸酯的方式，用托品鹼置換1-甲基環己醇，且藉由快速層析法使用二氯甲烷、甲醇、及三乙胺來純化，合成**化合物156**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.73 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 3.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H)。LCMS: MS m/z: 459.1 (M+1)。

實例A：HEp-2 RSV-Luc5 384孔檢定

【0850】 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）

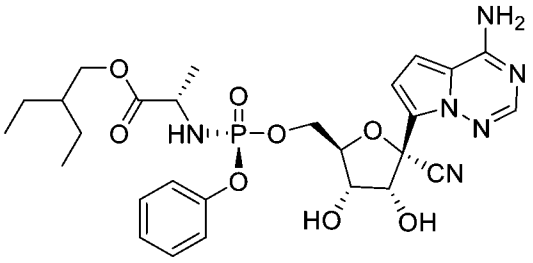
之達爾伯克氏最低必需培養基(Dulbecco's Minimum Essential Medium, DMEM)（Corning, New York, NY，目錄號15-018CM）中。將細胞每週繼代2次以維持次長滿(sub-confluent)密度並在第5至20代時用於實驗。具有螢光素酶之呼吸道融合病毒重組體(RSV-Luc5) (≥ 1 ×107 TCID50/ml)係購自Microbiologics (Saint Cloud, MN)。病毒複製係以下列方式在HEp-2細胞中判定。

【0851】 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。

【0852】 將測試化合物以每孔200nL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 μL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 μL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℃及5% CO_2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 μL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_{50}值係判定為使病毒複製減少50%的濃度。

瑞德西韋：



實例B：A549-hACE2 SARS-CoV2-NLuc 384孔檢定

【0853】 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 μg/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。

【0854】 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。

【0855】 將測試化合物以每孔200nL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 μL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 μL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℃及5% CO_2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 μL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_{50}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

【0856】 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。

【0857】 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$TCID_{50}$判定為> 1×10^7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。

【0858】 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。

【0859】 將測試化合物以每孔200nL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 μL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 μL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℃及5% CO_2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 μL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_{50}值係定義為使病毒複製減少50%的濃度。

實例D：CC50 MT4

【0860】 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 × 103個細胞/孔）及MT-4（2 × 103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℃下培養4至5天。在培養後，使細胞平衡至25℃，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_{50}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

實例	化合物編號	RSV Hep2 EC_{50} (nM)	RSV NHBE EC_{50} (nM)	SARS-CoV2 EC_{50} (nM)	MT4 CC_{50} (μM)
實例 1	1	422	2184	1871	>46443
實例 2	2	6608	9599	>50000	>50000
實例 3	3	545	1597	796	>50000
實例 4	4	606	774	2672	>50000
實例 5	5	2903	3550	13227	>50000
實例 6	6	1115	1008	4416	>50000
實例 7	7	416	1341	915	47440
實例 8	8	301	1838	1014	>50000
實例 9	9	784	1809	2276	>50000
實例 10	10	3965	2990	14065	>50000
實例 11	11	4940	2920	20589	>50000
實例 12	12	659	1584	2349	>50000
實例 13	13	444	1533	1249	39140

實例 14	14	350	380	1557	>50000
實例 15	15	530	900	1236	>50000
實例 16	16	1151	981	2570	27787
實例 17	17	412	1902	814	>50000
實例 18	18	2872	12124	12375	>50000
實例 19	19	1241	5402	7701	>50000
實例 20	20	2019	4354	8985	>50000
實例 21	21	2383	2253	12903	>50000

表D2

實例編號	化合物編號	RSV Hep2 EC_{50} (nM)	RSV NHBE EC_{50} (nM)	SARS-CoV2 EC_{50} (nM)	MT4 CC_{50} (μM)
實例 22	46	2324	1182	4297	>50000
實例 23	47	2331	1476	3358	>50000
實例 24	48	2348	167	14195	25480
實例 25	49	>50000	17653	14251	>50000
實例 26	50	1916	1371	20444	>50000
實例 27	51	2140	727	7834	38296
實例 28	52	100	919	574	38813
實例 29	53	98	833	662	>50000
實例 30	29	109	1305	835	>50000
實例 31	54	587	1015	5691	>50000
實例 32	55		1336	2895	>50000
實例 33	56	1262	1212	2521	>50000
實例 34	57		2451	2291	>50000
實例 35	58	1359	1067	2241	27077
實例 36	59	786	811	4164	>50000
實例 37	60		1582	2685	32945
實例 38	35	650.55	1007	1907.3	>50000
實例 39	62	>50000	5000	5000	>50000
實例 40	63		41618	>50000	>50000
實例 42	64		2656.4	4205.4	>50000

實例 43	65	1080.1	184.94	3639.6	>50000
實例 44	66	847.01	499.24	3207.5	>50000
實例 45	67		1516.4	12832	>50000
實例 46	68		1302.5	3134.8	>50000
實例 47	69	1047	987.97	2830.7	>50000
實例 48	70	1721.9	2183.9	2813.1	>50000
實例 49	71	3014.8	531.5	7821.4	47754
實例 50	72	779.49	1823.9	1125.9	>50000
實例 51	73	206.06	1104.6	1899.7	>50000
實例 52	74		955.83	2401.3	>50000
實例 53	75	1029.6	321.26	5061	>50000
實例 54	76		3398.6	>50000	>50000
實例 55	77		>50000	>50000	>50000
實例 56	78		3599.4	3579.7	>50000
實例 57	79		>50000	>50000	>50000
實例 58	80		2043.8	>50000	>50000
實例 59	81		996.33	24444	48302
實例 60	82		2410.6	1550.3	>50000
實例 61	83		2322.7	24534	20973
實例 62	84	311.46	205.36	1540.3	>50000
實例 63	85	165.82	776.15	416.99	>50000
實例 64	86	371.12	1219.1	623.01	>50000
實例 65	87	344.61	559.34	1052.8	>50000
實例 66	88	381.87	70.228	1627.6	>50000
實例 67	89	664.66	977.86	2689.6	>50000
實例 68	90	248.91	180.43	1842.9	>50000
實例 69	91	3641.3	5837.2	14745	>50000
實例 70	92	1804.2	3044.8	5630.6	>50000
實例 71	93		11095	10611	31711
實例 72	31	321.66	802.6	1083.1	>50000
實例 73	94	1018.6	922.57	3630.3	>50000
實例 74	27	144.96	1007.7	657.85	>50000

實例 75	96		>50000		>50000
實例 76	97		6158		
實例 77	98		8999		
實例 78	99		3153		
實例 79	100	>50000	16023		>50000
實例 81	37		4746	3152	>50000
實例 80	26	942	844	2389	>50000
實例 82	127		5059.8	13659	>50000
實例 83	128		2038.1	7232	>50000
實例 84	129		672.72	5831.3	>50000
實例 85	130		2961.7	9042.9	>50000
實例 86	131		4786.5	8260.1	>50000
實例 87	132		>50000	>50000	>50000
實例 88	133		>50000	>50000	>50000
實例 89	134		1403.6	5134	>50000
實例 90	135		>50000	>50000	>50000
實例 91	136		2033	4695.8	>50000
實例 92	106		1396	4560.4	>50000

表D3

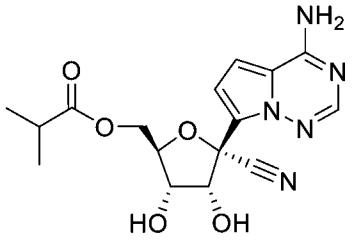
實例編號	化合物編號	EC50 SARS CoV2 NanoLuc A549 384	EC50 RSVFluc-NHBE 384 V2	EC50 RSVFluc-Hep2 384 V2	CC50 MT4 384	DM logD
93	101	3208.9	1961.1	1844.5	>50000	0.9
94	110		20370	10833	>50000	1.7
95	40		3691.5	3552.2	>50000	<0.3
96	103	>50000	17666	20673	>50000	3.2
97	107	>50000	>50000	>50000	>50000	2.5
98	125	1789.8	645.07	219.77	>50000	1.1
99	120	1412.7	1255.6	816.34	>50000	1.6
100	121	7965.6	1556.7	1506	>50000	1.1
101	112	2110.6	453.83	181.13	>50000	1.8

102	114	1116.1	965.54	122.66	>50000	1.5
103	115	1756.1	989.53	227.55	>50000	1.4
104	116	822.27	864.47	320.84	>50000	2.1
105	117	777.79	1376.3	493.91	>50000	2.3
106	118	6803.9	1819.5	1763.4	>50000	0.7
107	119	8824.9	2193.2	2204.4	>50000	0.9
108	122	707.08	1044.3	289.92	>50000	1.9
109	123	1161.1	1805.6	719.86	>50000	2.2
110	137	>50000	9519.7	>50000	>50000	2
111	138	21191	>50000		>50000	2
112	139	808.09	1638.9		>50000	2.2
113	124	1140.4	624.88	723.04	27580.7	3.7
114	126	1608.8	517.37		27659.6	>5.7
115	140	>50000	>50000		>50000	<0.3
116	141	>50000	>50000		>50000	<0.3
117	142	>50000	>50000		>50000	<0.3
118	143	35388	>50000		>50000	<0.3
119	144	>50000	3056.6		>50000	0.4
120	145	3484.7	3148.8		>50000	1.85
121	146	7678.9	8252.4		>50000	1.5
122	147	2849.4	2467.2		>50000	2.5
123	148	2050.9	2104.7		>50000	2.7
124	149	2420.7	2548		>50000	2.2
125	150	2368.9	3075.3		>50000	1.3
126	151	2756.1	2892.3		>50000	1.3
127	152	1280.5	3633.4		>50000	2.2
128	153	2673.9	3237.3		>50000	1.7
129	111	3424.1	1298	220.04	>50000	1.5
131	154	33999	10998	11717	>50000	2.6
133	156	31442	49847		>50000	0.3
132	155	3186.1	1123.3	1566.7	>50000	2.8

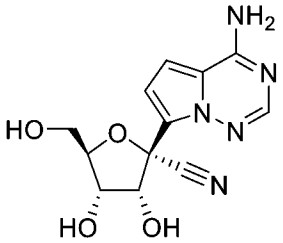
實例E：大鼠藥物動力學檢定

【0861】 將**酯參考化合物**、**化合物1至4**、**化合物6**、及**化合物10**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%二甲基亞碸中；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水，pH 2.5；**化合物1**以6.7 mg/kg，且**化合物3**以7.0 mg/kg於2.5%二甲基亞碸中；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水，pH 5.9；**化合物2**以8.4 mg/kg於10%二甲基亞碸中；40% Kolliphor HS-15；40% Labrasol及10%丙二醇及**第3酯參考化合物**以6.7 mg/kg，**化合物4**以6.5 mg/kg，**化合物6**以6.2 mg/kg，**化合物10**以6.8 mg/kg，且**化合物128**及**化合物129**以75 mg/kg於2.5%二甲基亞碸中；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水，pH 5.8。將血液樣本收集至含有K_2EDTA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**、**第3酯參考化合物**、**化合物1至4**、**化合物6**、**化合物10**、**化合物128**或**化合物129**之濃度。口服投予**酯參考化合物**、**第3酯參考化合物**、**化合物1至4**、**化合物6**、**化合物10**、**化合物128**或**化合物129**後的**參考化合物A**之數據係列於下表中。

酯參考化合物：



參考化合物A：



表E1

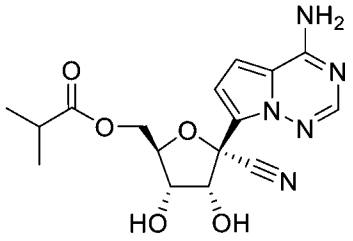
化合物編號	口服劑量 mg/kg	口服劑量（mg-eq 參考化合物 A）/kg	參考化合物 A C_{max} (nM)	參考化合物 A AUC $_{inf.}$(nM.h)	參考化合物 A F%[a]
酯參考化合物	6	4.8	2100	7570	63.6
第 3 酯參考化合物	6.7	5	4910	12000	101
1	6.7	5	2760	9720	77.1
2	8.4	5	2000	8620	68.4
3	7.0	5	5330	12200	96.6
4	6.5	5	5470	10200	81.0
6	6.2	5	2130	7630	60.6
10	6.8	5	1790	6320	50.1
128	75	50.4	37600	136000	107
129	75	48.8	29300	132000	107

[a]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

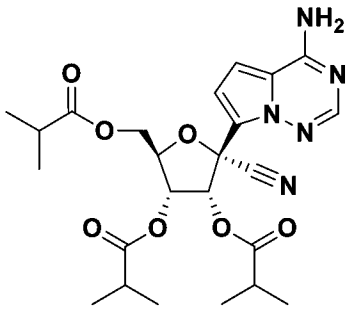
實例F：猴藥物動力學檢定

【0862】 將**酯參考化合物**、**化合物1至4**、**化合物6**、及**化合物10**藉由胃管灌食口服給藥至雄性恆河猴（n=3/組）；酯參考化合物以12.4 mg/kg於2.5% DMSO中；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水，pH 2.2；**化合物1**以13.4 mg/kg且**化合物3**以13.9 mg/kg於2.5% DMSO中；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水；**化合物2**以16.9 mg/kg於10%二甲基亞碸中；40% Kolliphor HS-15；40% Labrasol及10%丙二醇及**化合物4**以13.0 mg/kg，**化合物6**以12.5 mg/kg，且**化合物10**以13.5 mg/kg於2.5%二甲基亞碸中；10% Kolliphor HS-15；10% Labrasol；2.5%丙二醇及75%水，pH 5.8。將血液樣本收集至含有K_2EDTA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1至4**、**化合物6**、或**化合物10**之濃度。口服投予**酯參考化合物**、**化合物1至4**、**化合物6**、或**化合物10**後的**參考化合物A**之數據係列於下表中。

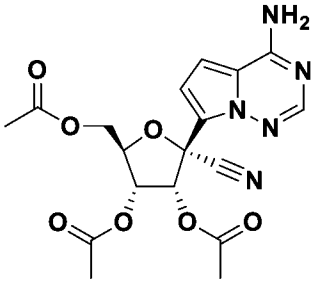
酯參考化合物：



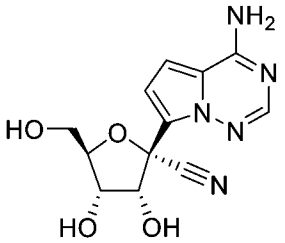
第2酯參考化合物：



第3酯參考化合物：



參考化合物A：



表F1

化合物編號：	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_{max} (nM)	參考化合物 A AUC $_{inf.}$(nM.h)	參考化合物 A F%[a]
酯參考化合物	12.4	10	4100	11300	18.9
1	13.4	10	5770	21900	36.4
2	16.9	10	1600	12500	20.8
3	13.9	10	10500	26400	43.9
4	13.0	10	6650	25700	42.8
6	12.5	10	7790	27300	45.6
10	13.5	10	3300	11600	19.3

[a]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。化合物4、化合物48、化合物97、化合物128、化合物129、化合物145、酯參考化合物、第2酯參考化合物、及第3酯參考化合物之PK藉由上述用於恒河猴之類似程序在食蟹獼猴中判定。

化合物編號	實例編號	口服劑量（mg-eq 參考化合物 A）/kg	參考化合物 A C_{max} (nM)	參考化合物 A AUC $_{inf.}$(nM.h)	參考化合物 A F%[a]
4	4	25.5	14900	74800	47
48	24	31.3	8270	44100	23
145	120	31.8	6510	25200	13
97	76	28.2	10900	44500	25
128	83	26.5	20500	78900	48
129	84	25.2	32200	90200	58
參考酯化合物	-	9.43	7570	21800	37
第 2 參考酯化合物	-	11.6	7830	34300	48
第 3 參考酯化合物	-	11.6	10500	37900	53

實例G：GI S9穩定性

【0863】 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 μM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 mL

等分試樣轉移至含有225 ml的IS/Q溶液之盤中。在淬滅之後，將盤以3000 ' g離心30分鐘，且將各上清液之150 µL等分試樣用150 µL水稀釋。將經稀釋上清液之等分試樣(10 mL)在Thermo Q-Exactive質譜儀上如下所述分析。

【0864】 **GI S9穩定性–不含苯基甲基磺醯氟(PMSF)：**類似於上述程序，將測試化合物以2 µM與1 mg/mL不含PMSF腸道S9部分一起培養。在120 min的實驗過程中，在6個時間點移除樣品，且母體化合物差異及參考化合物A形成係藉由質譜法來判定。

【0865】 所選化合物之G1穩定性數據呈現於下表K1及圖1中。

實例H：血漿穩定性

【0866】 將血漿之二重複等分試樣溫熱至37℃，且代謝反應係藉由添加測試化合物（6 mL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 µM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 mL等分試樣轉移至含有225 ml的IS/Q淬滅溶液之盤中。在淬滅之後，將盤以3000 ' g離心30分鐘，且將150 µL上清液用150 µL水稀釋。將經稀釋上清液之等分試樣(10 mL)在Thermo Q-Exactive質譜儀上如下所述分析。

實例I：CES1/2穩定性

【0867】 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℃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 µM之最終濃度以起始反應。最終培養體積係250 mL。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 mL的上清液用等體積的水稀釋。針對普魯卡因，將150 mL的上清液乾燥並用250 mL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

【0868】 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 μM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 mL等分試樣轉移至含有225 ml的IS/Q溶液之盤中。在淬滅之後，將盤以3000 ' g離心30分鐘，且將各上清液之150 μL等分試樣用150 μL水稀釋。將經稀釋上清液之等分試樣(10 mL)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

【0869】 測試化合物、參考化合物A（S9穩定性分析核苷代謝物）、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 HTS PAL自動取樣器之Dionex UltiMate 3000 HPLC耦合之Thermo Q-Exactive質譜儀上測量。用於分析測試化合物及參考化合物A之管柱係Waters Acquity BEH C18（1.7 mm粒徑，2.1 ' 50 mm）。用於對照之管柱(GS-7340)係Thermo Hypersil GOLD（1.9 mm粒徑，2.1 ' 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。

表K1

實例編號	化合物編號	GIS9 人類 T1/2	GIS9-人類-NoPMSF T1/2	STA 人類血漿 37
1	1	112.79		28.434
2	2	156.56		344.3
3	3	81.045	0.8	82.745
4	4	252.67	0.903	107.92
5	5	789	74.831	1388.9
6	6	712.67	4.085	55.852
7	7	53.99		6.563
8	8	159.49		11.698
9	9	311.41		156.68
10	10	789		43.569
11	11	789		135.19
12	12	57.974		35.623
13	13	35.305		3
14	14	56.255	1.067	262.42
15	15	33.113		40.503
16	16	1.007		30.6
17	17			
18	18			
19	19	27.405		1584
20	20			
21	21			
22	46	439.12	144.53	553.13
23	47		151.4	1584
24	48		10.1	1584
25	49		521.7	1584
26	50		15.231	430.4
27	51		10.969	1366.8

28	52		0.655	85
29	53		0.636	13
30	29		0.617	139
31	54	692.28	4.325	108
32	55		0.596	75.665
33	56		16.5	77.644
34	57			317.5
35	58		1.191	1584
36	59	1.435	0.869	84.318
37	60		44.853	1584
38	35		0.593	139.6
39	62	31.066		488.7
40	63		181.47	1584
42	64		0.993	3
43	65		0.621	14.9
44	66		0.491	24.2
45	67		10.467	1177.1
46	68		46.06	266.43
47	69		48.7	294.49
48	70		72.972	1399.3
49	71		25.8	1584
50	72		0.623	31.1
51	73		0.588	70
52	74		30.32	205.11
53	75		0.884	277.1
54	76		38.86	1584
55	77		792	383.67
56	78		72.07	336.23
57	79		0.681	17.837
58	80		0.847	604.23
59	81		0.688	195.87
60	82		2	193.22
61	83		12.1	1584
62	84		0.955	327.2
63	85		0.621	38.6

64	86		0.684	48.6
65	87		1.248	28.7
66	88		4.912	1584
67	89		0.59	188.5
68	90		0.591	169.9
69	91		41.971	285
70	92		237.8	139.9
71	93		1.017	28.444
72	31		0.857	32.4
73	94		1.13	105.4
74	113		0.605	35.4
75	96		789	1584
76	97		3.645	6.669
77	98		789	884.09
78	99		96.647	173.49
79	100			
80	26		0.487	33.7
81	37		0.589	53
82	127		0.957	12.071
83	128		0.59	9.735
84	129		0.623	3
85	130		1.586	409.28
86	131		2.64	150.92
87	132		0.624	12.304
88	133		0.623	73.357
89	134			65.405
90	135		0.653	96.462
91	136		1.013	463.08
92	106		0.66	30.917
98	125		0.582	12.2
99	120		0.605	38.7
100	121		1.583	107.7
101	112		1.774	28.8
102	114		1.212	26.8
103	115		0.581	41.2

104	116		0.63	26.4
105	117		0.616	86
106	118		4.115	59.4
107	119		2.982	40.7
108	122		0.637	34.1
109	123		0.615	96.5
110	137		8.055	676.3
112	139		1.368	150.07
113	124		0.744	192.3
114	126		97.584	79.1
115	140		783.41	1322.1
116	141		789	902.37
117	142		789	1584
118	143		789	800.58
120	145		32.763	299.49
121	146		174.12	497.93
129	111	53.11	3.928	35
131	154		278.9	1584
133	156		789	248.79
132	155		77.5	1584

實例L：CACO-2滲透性

【0870】 預接種之Caco-2細胞（株C2BBe1）獲自Sigma-Aldrich, Inc. (Atlanta, GA)。細胞單層在24孔之轉孔盤中之膠原蛋白塗佈之微孔、聚碳酸酯膜上生長21天以匯合。供體孔中之滲透性分析緩衝液係含有10 mM HEPES及15 mM葡萄糖之Hanks平衡鹽溶液(HBSS)，pH為6.5，含有200 μM BNPP。接收孔使用含有10 mM HEPES及15 mM葡萄糖之HBSS緩衝液，pH為7.4，且補充有1% BSA。在與傳輸緩衝液初始平衡之後，讀取TEER值以測試膜完整性。實驗開始於在頂部及基底腔室中分別添加含有測試化合物之緩衝液，分別為200 μl及

1000 µl。在給藥後0小時及2小時，自供體隔室取樣10 µL且立即以190 µL的20%甲醇稀釋。在給藥後1小時及2小時，自接收隔室取出100 µl溶液且立即以100 µl的20%甲醇稀釋。移除之緩衝液用新鮮的緩衝液置換，並對所有移除材料之計算進行校正。各化合物針對各條件在2個分開的重複孔中進行測試。接著，將所有樣品用400 µl 100%乙腈及內部標準品提取，以沈澱蛋白質。細胞在頂部或基底側上給藥以判定正向（A至B）及反向（B至A）的滲透性。為了測試非特異性結合及化合物不穩定性，在實驗結束時對藥物總量進行定量，且相較於原始給藥溶液中存在之材料，作為回收百分比。在用前藥給藥之分析孔中監測母體化合物（GS-441524；參考化合物A）的形成。藉由LC-MS/MS分析樣品。

表L1

實例編號	化合物編號	DM Caco2 A 至 B	DM Caco2 B 至 A
1	1	0.275	3.853
2	2	1.17	8.69
3	3	1.23	9.8
4	4	0.545	5.29
5	5		
6	6	0.21	2.77
7	7	0.52	8.98
8	8		
9	9	0.39	5.17
10	10	0.08	1.39
11	11		
12	12	1.15	13.73
13	13	0.59	8.8
14	14	1.84	21.7
15	15	1.46	12
16	16		

17	17		
18	18		
19	19		
20	20		
21	21	1.36	8.33
22	46	0.76	10.66
23	47	1.68	11.38
24	48	6.19	12.52
25	49	0.13	3.48
26	50	0.13	2.76
27	51	4.35	17.19
28	52	6.95	13.04
29	53	2.34	10.58
30	29	1.91	12.29
31	54	0.25	3.8
32	55	0.38	1.89
33	56	0.35	1.83
34	57		
35	58	5.67	6.86
36	59	11.61	17.7
37	60	0.12	0.32
38	35	0.95	10.64
39	62	4.19	12.12
40	63	1.18	12.46
42	64	0.39	4.6
43	65	3.07	7.23
44	66		
45	67	0.99	9.76
46	68	0.98	7.09
47	69	1	4.74
48	70	0.88	6.91
49	71	4.02	13.65
50	72	2.52	10.69
51	73	0.48	4.69
52	74	3.25	9.88

53	75		
54	76	2.13	12.17
55	77	0.27	5.58
56	78	0.2	4.2
57	79	0.61	9.26
58	80	1.35	0.95
59	81	7.77	14.74
60	82	2.73	20.67
61	83	5.3	25.42
62	84	0.27	6.99
63	85		
64	86		
65	87	1.79	10.98
66	88	2.72	12.82
67	89		
68	90	0.9	7.41
69	91	0.02	0.5
70	92	0.07	0.48
71	93	1.2	8.3
72	31	0.68	13
73	94	0.13	2.19
74	113	5.21	13.91
75	96	0.09	4.05
76	97	0.04	2.15
77	98	0.02	5.65
78	99	0.11	2.47
79	100	11.73	22.71
80	26	0.07	0.36
81	37	0.5	7.54
82	127		
83	128	3.35	5.69
84	129	3.505	6.635
85	130	0.12	2.54
86	131	2.01	15.52
87	132	12.34	13.86

88	133	17.25	16.82
89	134		
90	135	3.87	18.05
91	136	4.33	5.7
92	106	4.975	9.5
99	120	0.77	8.35
100	121	0.08	4.15
101	112	2.53	15.81
102	114	2.07	11.26
103	115	0.91	8.32
104	116	4.18	17.53
105	117	6.18	10.53
106	118	0.07	1.67
107	119	0.07	1.91
109	123	3.18	9.88
110	137	0.98	11.37
112	139	0.99	12.98
113	124	0.08	7.35
114	126	0.01	0.03
115	140	0.04	0.12
116	141	0.05	0.08
117	142	0.02	0.07
120	145	0.2	8.475
121	146	0.06	7.15
129	111	0.625	11.22
131	154	2.08	14.67
133	156	0.12	0.13
132	155	3.06	10.35
參考酯化合物		0.12	0.62
第 2 參考酯化合物		11.97	6.74
第 3 參考酯化合物		5.07	8.91
參考化合物 A		0.12	1.52

實例M：pH7緩衝溶液中之熱力學溶解度

【0871】 評估化合物在24小時之時間內的水溶解度(aqueous solubility)。溶解度係在環境溫度下於50 mM磷酸鹽緩衝pH7溶液中判定，含150 mM NaCl（以達成等張性）。將固體添加至於1.5-mL艾本德管(Eppendorf tube)中之緩衝溶液中，渦旋1分鐘，然後在Eppendorf ThermoMixer C中攪拌24小時。為了判定溶液中之濃度，將懸浮液以15,000 rpm離心15 min。將上清液用30:70 v/v乙腈：水稀釋至1 mL之體積。藉由UPLC（使用具有PDA UV偵測器之Waters Acquity UPLC）分析所有經稀釋之上清液。

表M1.例示性及參考化合物之溶解度

實例編號	化合物編號	溶膠 pH 7
4	4	1.85
6	6	3.02
13	13	0.12
14	14	0.26
15	15	-
21	21	0.01
36	59	0.1
39	62	0.45
22	46	-
53	75	0.08
27	51	0.13
110	137	-
44	66	0.02
35	58	0.45
43	65	0.1
23	47	2.03
25	49	0.26
24	48	0.19
37	60	-

40	63	0.82
59	81	0.06
57	79	0.26
45	67	-
56	78	0.89
54	76	0.37
55	77	4.64
120	145	2.35
71	93	0.62
75	96	1.25
76	97	6.02
88	133	0.24
83	128	1.42
84	129	0.72
92	106	0.08
N/A	酯參考化合物	0.96
N/A	第 2 酯參考化合物	0.01
N/A	第 3 酯參考化合物	1.38

實例N：pH2及pH7緩衝溶液中之穩定性

【0872】 在40℃下評估化合物在24小時之時間內的水穩定性(aqueous stability)。穩定性係在pH2及pH7之50 mM磷酸鹽緩衝溶液中判定，含150 mM NaCl（以達成等張性）。將3至5 mg的固體化合物添加至7 mL閃爍瓶中。將乙腈添加至各小瓶中以產生1 mg/mL儲備溶液。在pH2或pH7磷酸鹽緩衝液中將儲備溶液稀釋至50 μg/mL，體積為1 mL。對於各化合物及pH條件，以兩重複製備50 μg/mL樣本。將一個樣本在40℃下置放於UPLC托盤上進行分析，並將第二個樣本置放於40℃的烘箱中儲存。各化合物之樣本製備皆偏移40分鐘，以考慮到UPLC之運行時間。

【0873】 藉由UPLC（使用具有PDA UV偵測器之Waters Acquity UPLC）分析UPLC托盤中之樣本。在0、3、6、9、及12小時測量濃度時間點。在24小時之後，取出40℃烘箱中之樣本且藉由UPLC進行分析。

【0874】 例示性化合物之結果概述於下表N1及N2中，且亦呈現於圖2中。在圖2中，%AN代表標準化面積%。亦即，%AN係化合物峰之面積相對於UPLC層析圖中所有峰面積之總和的比值。舉例而言，若存在兩個峰，面積為9之化合物峰及面積為1之另一峰，則化合物峰之%AN將係90%。

表N1.例示性及參考化合物在pH2下之穩定性。

	實例 84 之化合物 129	實例 83 之化合物 128	第 3 酯參考化合物	實例 36 之化合物 59	第 2 酯參考化合物	實例 4 之化合物 4	酯參考化合物
0 hr	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.5	98.5
3 hr	98.4	98.3	96.3	100.0	100.0	98.3	97.8
6 hr	96.9	96.7	93.8	100.0	100.0	98.5	97.3
9 hr	95.5	95.2	91.5	100.0	98.3	98.4	96.7
12 hr	94.0	93.8	88.7	98.9	97.7	98.5	96.1
24 hr	89.4	89.3	82.1	97.9	96.2	98.3	94.4

列出之所有值皆係%AN值。

表N2.例示性及參考化合物在pH2及pH7之穩定性。

化合物編號	pH2 穩定性 24 h %AN	pH7 穩定性 24 h %AN
第 3 酯參考化合物	82	79
4	-	-
6	100	100
13	98	97
14	97	97
15	98	97
21	0	92

46	4	8
47	1	3
48	100	99
49	97	94
51	98	97
58	2	7
59	98	93
60	0	0
62	61	10
63	3	0
65	90	80
66	2	0
67	95	91
75	0	-
76	92	91
77	98	95
78	90	0
79	88	77
81	100	98
93	94	75
96	96	95
97	98	85
106	100	91
128	89	78
129	89	78
133	95	98
137	80	97
145	93	0

實例O：猴藥物動力學檢定（固體/懸浮液）

【0875】 將**酯參考化合物、化合物4、化合物128**、及**化合物129**以固定劑量100 mg-eq（於4%交聚維酮；1%硬脂酸鎂及45%纖維素）作為錠劑口服給

藥至雄性及/或雌性食蟹獼猴（n=3/組）；**第3酯參考化合物**以固定劑量100 mg-eq（於1%泊洛沙姆188；99%水）作為懸浮液藉由胃管灌食口服；**化合物13至15、化合物46、化合物48至49、化合物58至59、化合物62至63、化合物76、化合物79、化合物93、及化合物106**以固定劑量100 mg-eq且**化合物65**以固定劑量20 mg-eq，作為懸浮液（於0.5%甲基纖維素0.1%油酸聚醇山梨酯80；99.4%水）藉由胃管灌食口服。將血液樣本收集至含有K_2EDTA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、第3酯參考化合物、化合物4、化合物13至15、化合物46、化合物48至49、化合物58至59、化合物62至63、化合物65、化合物76、化合物79、化合物93、化合物106、化合物128**、或**化合物129**之濃度。口服投予**酯參考化合物、第3酯參考化合物、化合物4、化合物13至15、化合物46、化合物48至49、化合物58至59、化合物62至63、化合物65、化合物76、化合物79、化合物93、化合物106、化合物128**、或**化合物129**後的**參考化合物A**之數據係列於下表中。

表O1：例示性及參考化合物之PK數據

化合物編號：	口服劑量 mg/kg	口服劑量（mg-eq 參考化合物 A）	參考化合物 A C_{max} (nM)	參考化合物 A $AUC_{inf.}$(nM.h)	參考化合物 A F%[a]
酯參考化合物	29	100	5540	27100	18
第 3 酯參考化合物	33	100	15800	45000	32
4	32	100	10600	29500	19
14	40	100	8640	50000	27
65	8	20	4490	12500	37
128	38	100	13600	65500	41
129	46	100	27400	87400	51

[a]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。

表O2：額外例示性化合物之F%

化合物編號	食蟹獼猴 F%懸浮液（除非另有說明）
13	10
15	18
46	30
48	12
49	6
58	6
59	5
62	18
63	12
76	34
79	8
93	47
106	13

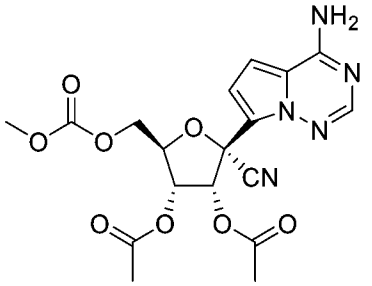
【0876】 所有參考文獻（包括出版物、專利、及專利文件）皆以引用方式併入本文中，如同以引用方式個別併入。本揭露提供對各種實施例及技術的參考。然而，應理解的是，在保持在本揭露之精神及範疇內的同時，可進行許

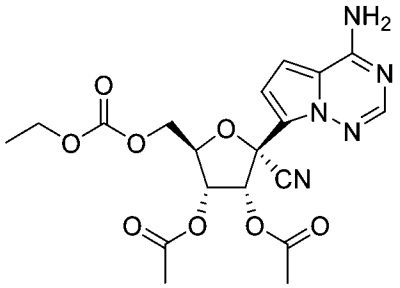
多變化及修改。本說明書係在理解其被視為所請標的之示例下做出的，且不意欲將隨附申請專利範圍限制於所說明之具體實施例。

【符號說明】

【發明申請專利範圍】

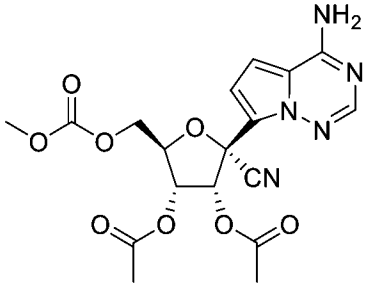
【請求項1】一種選自以下化合物之化合物或其醫藥上可接受之鹽：





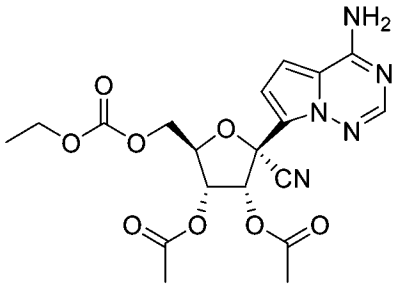
。

【請求項2】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為具有下式之化合物：



。

【請求項3】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為具有下式之化合物：



。

【請求項4】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至3中任一項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5】如請求項4之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係經調配以用於皮下、肌內、靜脈內、口服或吸入投予。

【請求項6】如請求項4之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於口服投予。

【請求項7】一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項4至6中任一項之醫藥組成物之用途，其係用以製備在有需要之人類治療病毒感染的醫藥品。

【請求項8】如請求項7之用途，其中該醫藥品係供口服、肌內、靜脈內、皮下或吸入投予。

【請求項9】如請求項7之用途，其中該醫藥品係與至少一種額外治療劑或疾病預防劑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10】如請求項9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11】如請求項7或8之用途，其中該病毒感染係冠狀病毒感染。

【請求項12】如請求項11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11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11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7或8之用途，其中該病毒感染係肺病毒科病毒感染。

【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或人類間質肺炎病毒感染。

【請求項17】如請求項7或8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18】如請求項17之用途，其中該小核糖核酸病毒科病毒感染係選自由以下組成之群：腸病毒感染、克沙奇(Coxsackie) 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、小兒麻痺病毒感染、鼻病毒感染(HRV)、HRV-A、HRV-B及HRV-C感染。

【請求項19】如請求項7或8之用途，其中該病毒感染係黃病毒科病毒感染。

【請求項20】如請求項19之用途，其中該黃病毒科病毒感染係選自由以下組成之群：登革熱病毒感染、黃熱病病毒感染、西尼羅(West Nile)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(zika)病毒感染及HCV感染。

【請求項21】如請求項7或8之用途，其中該病毒感染係絲狀病毒科病毒感染。

【請求項22】如請求項21之用途，其中該絲狀病毒科病毒感染係伊波拉(ebola)病毒感染或馬堡(Marburg)病毒感染。

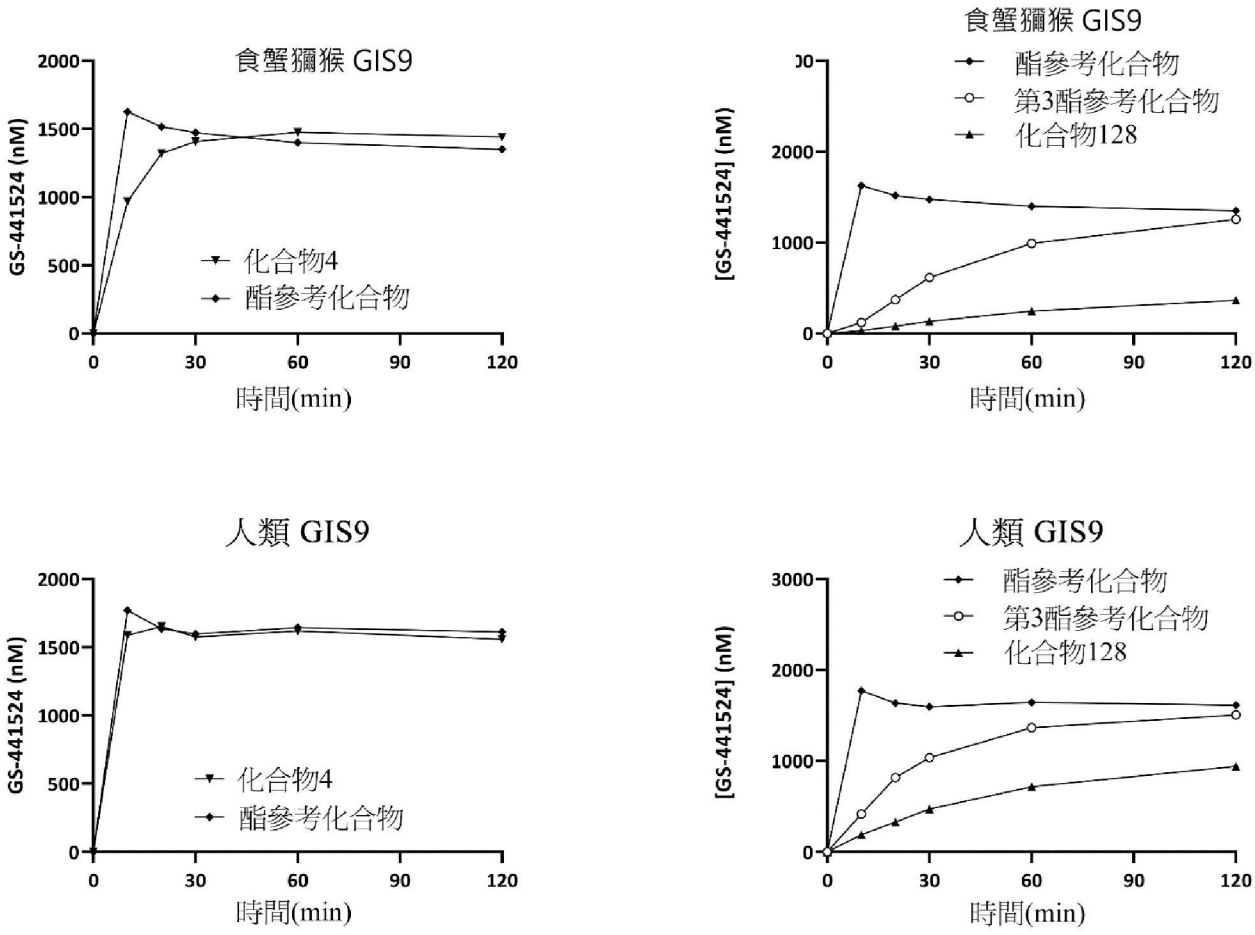
【請求項23】如請求項7或8之用途，其中該病毒感染係正黏液病毒感染。

【請求項24】如請求項23之用途，其中該病毒感染係選自由以下組成之群：流行性感冒病毒感染、A型流行性感冒病毒感染及B型流行性感冒病毒感染。

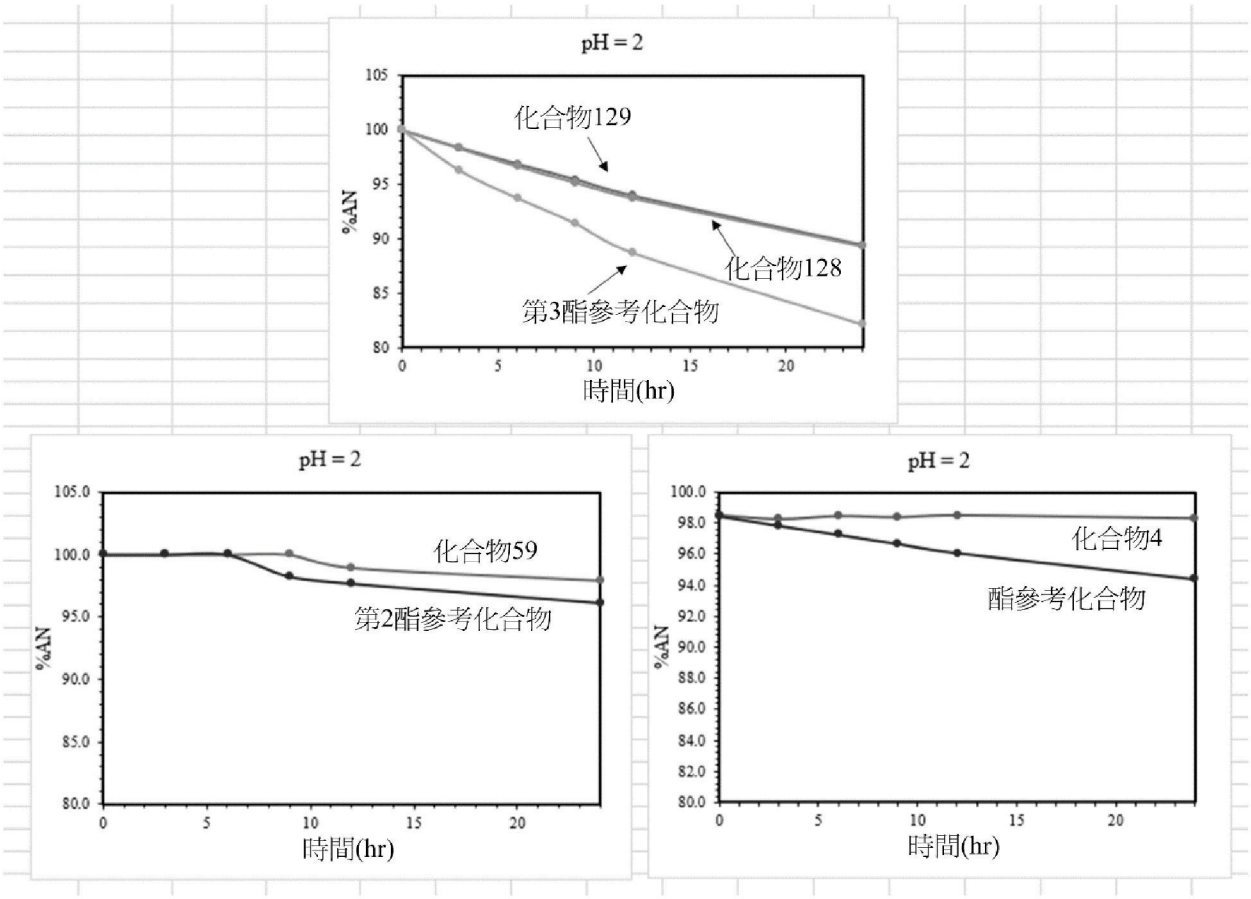
【請求項25】如請求項7或8之用途，其中該病毒感染係副黏液病毒科病毒感染。

【請求項26】如請求項25之用途，其中該病毒感染係選自由以下組成之群：人類副流行性感冒病毒、立百(Nipah)病毒、亨德拉(Hendra)病毒、麻疹及腮腺炎感染。

【發明圖式】


食蟹獼猴 GIS9
GS-441524 (nM)
2000
1500
1000
500
0
化合物4
酯參考化合物
0
30
60
90
120
時間(min)
食蟹獼猴 GIS9
[GS-441524] (nM)
酯參考化合物
第3酯參考化合物
化合物128
人類 GIS9
人類 GIS9
3000

【圖1】


pH = 2
105
100
95
90
85
80
%AN
化合物129
化合物128
第3酯參考化合物
0
5
10
15
20
時間(hr)
pH = 2
105.0
100.0
95.0
90.0
85.0
80.0
%AN
化合物59
第2酯參考化合物
0
5
10
15
20
時間(hr)
pH = 2
100.0
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
82.0
80.0
%AN
化合物4
酯參考化合物
0
5
10
15
20
時間(hr)

【圖2】