

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

英國

2001年06月12日

0114286.8

☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

寄存日期：

，寄存號碼：

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明有關一種作為HCV複製子RNA複製作用之抑制劑之核苷衍生物。尤其，本發明有關嘌呤及嘧啶核苷衍生物作為亞基因組(subgenomic) C型肝炎病毒(HCV) RNA複製之抑制劑之用途及含此化合物之醫藥組合物。

C型肝炎為全世界慢性肝疾病之肇因。受HCV感染之病患患有發展成肝臟硬化之危險且隨後發展成肝細胞癌瘤且因此HCV為肝移植之主要指標。目前治療HCV感染僅有兩種治療法(R.G. Gish, Sem. Liver. Dis., 1999, 19, 35)。有干擾素- α 單一療法且更最近有核苷類似物、利巴凝(ribavirin)(維拉唑(Virazole))與干擾素- α 之組合療法。

許多被認可可治療病毒感染之藥物為核苷或核苷類似物且大部分該等核苷類似物藥物可抑制病毒複製，接著經由抑制病毒聚合酶酵素而轉化成對應三磷酸酯。轉化成三磷酸酯之作用係由細胞激酶所調節且因此核苷作為HCV複製作用抑制劑之直接評估僅使用細胞為主之分析進行。對HCV而言，缺乏提供真實細胞為主之病毒複製分析或動物感染模型。

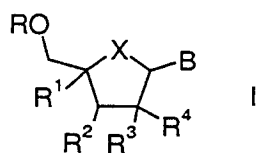
C型肝炎屬於Flaviridae家族。其為RNA病毒，編碼大的聚蛋白質之該RNA基因組加工後產生必要之複製結構以確使孕生(progeny) RNA合成。相信由該HCV RNA基因組編碼之非結構蛋白質大部分與RNA複製有關。Lohmann等人[V. Lohmann等人, Science, 1999, 285, 110-113]已描述架構人類肝細胞瘤(Huh7)細胞株，其中導入亞基因組HCV RNA分子且顯示以高效率複製。相信該等細胞株中RNA複製機

五、發明說明(2)

制與受感染之肝細胞中全長HCV RNA基因組複製相同。用以單離該等細胞株之亞基因組HCV cDNA純種系已形成發展可供鑑定HCV複製之核苷類似物抑制劑之細胞為主之分析基礎。

式I化合物已顯示為肝細胞瘤細胞株中亞基因組C型肝炎病毒複製之抑制劑。該等化合物具有有效作為人類中治療HCV感染之抗病毒藥物之潛力。

本發明有關式I化合物之用途：



其中

R 為氫或 $-[P(O)(OH)-O]_nH$ 及 n 為 1、2 或 3；

R^1 為烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷羰基、烷氧羰基、羥烷基、烷氧基烷基、烷氧基、氰基、疊氮基、羥基亞胺基甲基、烷氧基亞胺基甲基、鹵素、烷羰基胺基、烷胺基羰基、疊氮基烷基、胺基甲基、烷胺基甲基、二烷胺基甲基或雜環基；

R^2 為氫、羥基、胺基、烷基、羥烷基、烷氧基、鹵素、氰基或疊氮基；

R^3 及 R^4 為氫、羥基、烷氧基、鹵素或羥烷基，但 R^3 及 R^4 至少一個為氫；或

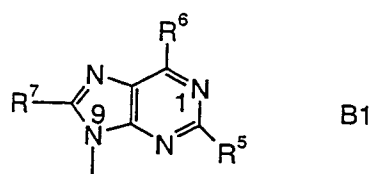
五、發明說明(3)

R^3 及 R^4 一起代表 $=CH_2$ 或 $=N-OH$ ，或

R^3 及 R^4 均代表氟；

X 為O、S或 CH_2 ；

B代表下式之9-嘌呤基B1：



其中

R^5 為氫、羥基、烷基、烷氧基、烷硫基、 NHR^8 、鹵素或SH；

R^6 為羥基、 NHR^8 、 $NHOR^9$ 、 $NHNR^8$ 、 $-NHC(O)OR^{9'}$ 或SH；

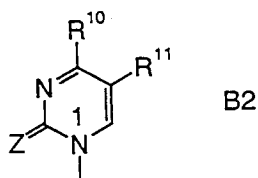
R^7 為氫、羥基、烷基、烷氧基、烷硫基、 NHR^8 、鹵素、SH或氰基；

R^8 為氫、烷基、羥烷基、芳基羰基或烷羰基；

R^9 為氫或烷基；

$R^{9'}$ 為烷基；及

B 代表下式之1-嘧啶基B2：



其中

五、發明說明(4)

Z 為 O 或 S；

R^{10} 為羥基、 NHR^8 、 $NHOR^9$ 、 $NHNR^8$ 、 $-NHC(O)OR^9$ 或 SH；

R^{11} 為氫、烷基、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基或鹵素；

R^8 、 R^9 及 $R^{9'}$ 如前述定義；

及其醫藥可接受性鹽；

係用以治療受 C 型肝炎病毒(HCV)所調節之疾病或用以製備此治療之醫藥。

化合物中，其中 R 為磷酸酯基 $-[P(O)(OH)-O]_nH$ ，n 較好為 1。該磷酸酯基可成安定之單磷酸酯態前藥或其他醫藥可接受性離去基，其在體內投藥時可提供其中 R 為單磷酸酯之化合物。該等"原核苷"可改善母化合物之例如活性、生物利用性或安定性之性質。

可置換磷酸酯基中一或多個氫之取代基實例述於 C.R. Wagner 等人，醫藥研究回顧，2000，20(6)，417 或 R. Jones 及 N. Bischofberger，抗病毒研究 1995，27，1。此原核苷包含烷基及芳基磷酸二酯、固醇磷酸二酯、烷基及芳基磷酸三酯、環狀烷基磷酸三酯、環狀水楊醇基(環 Sal)磷酸三酯、S-醯基-2-硫乙基(SATE)衍生物、二硫乙基(DTE)衍生物、三甲基乙醯氧基甲基磷酸酯、對-醯氧基苄基(PAOB)磷酸酯、甘油脂質磷酸二酯、甘油醯基脂質磷酸三酯、二核苷基磷酸二酯、二核苷磷酸三酯、磷二醯胺酸酯、環狀磷醯胺酯、磷醯胺酯單酯及磷醯胺酯二酯。

五、發明說明(5)

本發明亦包含母核苷之前藥或生物前驅物，其在體內可轉化成其中R為氫，或 R^2 、 R^3 及 R^4 至少一個為羥基之式I化合物。較佳之前藥衍生物包含羧酸其中酯基之非羰基部分係選自直鏈或分支烷基(如甲基、正丙基、正丁基或第三丁基)、烷氧基烷基(如甲氧基甲基)、芳烷基(如苄基)、芳氧基烷基(如苯氧基甲基)、芳基(如視情況經鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基或胺基取代之苯基)；磺酸酯如烷磺醯基或芳磺醯基(如甲烷磺醯基)；胺基酸酯(如L-纈胺基或L-異白胺基)或其醫藥可接受性鹽。該製備較好依據本技藝已知方法進行，例如自有機化學教科書之已知方法(如J. March (1992)"高等有機化學：反應、機制結構"，第4版，John Wiley & Sons)。

本文所用之"烷基"代表含1至12個碳原子之直鏈或分支烴基。較好，"烷基"一詞代表含1至7個碳原子之直鏈或分支烴基。最佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基或戊基。該烷基可為未取代或經取代。該取代基係選自環烷基、硝基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷基羰基及環烷基羰基之一或多種。

本文所用之"環烷基"代表含3至7個碳原子之視情況經取代之環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

本文所用之"烷氧基"代表視情況經取代之直鏈或分支鏈烷氧基其中"烷基"部分如前述定義如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、正丁氧基、異丁氧基、第

五、發明說明(6)

三丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基，包含其異構基。

本文所用之"烷氧基烷基"代表鍵結至上述定義之烷基之上述定義之烷氧基。實例為甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基丁基、丙氧基丁基、丁氧基丁基、第三丁氧基丁基、甲氧基戊基、乙氧基戊基、丙氧基戊基，包含其異構基。

本文所用之"烯基"代表含2至7個碳原子，較好2至4個碳原子且具有一或兩個雙鍵，較好一個烯烴雙鍵之未取代或經取代烴基。實例為乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)或2-丁烯基(巴豆基)。

本文所用之"炔基"代表含2至7個碳原子，較好2至4個碳原子且具有一或若可能兩個參鍵，較好一個參鍵之未取代或經取代烴基。實例為乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或3-丁炔基。

本文所用之"羧烷基"代表上述定義之直鏈或分支烷基其中1、2、3或更多氫原子經羧基取代。實例為羧基甲基、1-羧基乙基、2-羧基乙基、1-羧基丙基、2-羧基丙基、3-羧基丙基、羧基異丙基、羧基丁基等。

本文所用之"鹵烷基"代表上述定義之直鏈或分支烷基其中1、2、3或更多氫原子經鹵素取代。實例為1-氟甲基、1-氯甲基、1-溴甲基、1-碘甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、三碘甲基、1-氟乙基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-碘乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-

五、發明說明(7)

二氯乙基、3-溴丙基或2,2,2-三氟乙基等。

本文所用之"烷基"代表直鏈或分支(烷基)S-基，其中"烷基"部分如上述定義。實例為甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基或第三丁硫基。

本文所用之"芳基"代表視情況經取代之苯基及萘基(如1-萘基、2-萘基或3-萘基)。芳基之適當取代基可選自烷基所述者，此外鹵素、羥基及視情況取代烷基、鹵烷基、烯基、炔基及芳氧基可加入選擇。

本文所用之"雜環基"代表視情況經取代之飽和、部分不飽和或芳族單環、雙環或三環雜環系統其含有基或多個選自氮、氧及硫之雜原子，其亦可稠合至視情況取代之飽和、部分不飽和或芳族單環碳環或雜環。

適當雜環實例為呋唑基、異呋唑基、咪唑基、四氫咪唑基、1,3-二氧雜環戊基、二氫吡喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、吡啶基、異噻唑基、二氫呋唑基、噻啉基、四唑基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯啉酮基、(N-氧化物)-吡啶基、1-吡咯基、2-吡咯基、三唑基如1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基、1-吡唑基、2-吡唑基、4-吡唑基、哌啶基、嗎啉基(如4-嗎啉基)、硫嗎啉基(如4-硫嗎啉基)、噻唑基、吡啶基、二氫噻唑基、咪唑啉基、吡唑啉基、哌啶基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、噻二唑基如1,2,3-噻二唑基、4-甲基哌啶基、4-羥基哌啶-1-基。

雜環之適當取代基可選自上述烷基，此外視情況取代之烷基、烯基、炔基、氧代基(=O)或胺基磺醯基為可加入選

五、發明說明(8)

擇之取代基。

本文所用之"醯基(烷羰基)"代表式 $C(=O)R$ ，其中R為氫、含1至7個碳原子之未取代或經取代直鏈或分支烴基或苯基。最佳之醯基為其中R為氫、含1至4個碳原子之未取代直鏈或分支烴基或苯基者。

鹵素一詞代表氟、氯、溴或碘，較好為氟、氯、溴。

本發明中"X"代表O、S或 CH_2 ，較好為O或 CH_2 。最好"X"代表O。

本發明中"Z"代表O或S，較好為O。

本申請案中既定化合物之圖示中，實心漸尖線(►)代表位於環平面上方屬於不對稱碳之取代基及虛線(◐)代表位於環平面下方屬於不對稱碳之取代基。

式I化合物展現立體異構物。該等化合物可為式I化合物之任何異構物或該等異構物之混合物。本發明具有一或多個不對稱碳原子之該化合物及中間物可以立體異構物之消旋混合物獲得，其為可解析者。

式I化合物展現互變體，其意指本發明化合物可以兩種或多種化學化合物呈現，且可互相轉換者。許多例中，其僅代表形成共價鍵之兩個不同原子間氫原子交換。互變體化合物彼此展現移動平衡，因此嚐試製備該個別物質通常形成混合物，其顯示依據成分結構所預期之所有化學及物理性質。

最普遍類型之互變體包含羰基或酮基化合物及不飽和羥基化合物或烯醇。該結構改變為氫原子在碳及氧原子間移

五、發明說明(9)

動，且鍵重排。例如，許多脂族醛及酮中，如乙醛，該酮態為主要者；於酚中，烯醇態為主要成分。

為鹼性之式I化合物可與無機酸如氫鹵酸(如鹽酸及氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸等及與有機酸(如乙酸、酒石酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、水楊酸、檸檬酸、甲烷磺酸及對-甲苯磺酸等)形成醫藥可接受性鹽。此鹽之形成及單離可依據本技藝已知方法進行。

較好使用式I化合物，其中

R 為氫；

R¹ 為烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷羰基、烷氧基、羥基甲基、氰基、疊氮基、烷氧基亞胺基甲基、烷羰基胺基、烷胺基甲基或二烷胺基甲基；

R² 為氫、羥基、烷氧基或鹵素；

R³及R⁴ 為氫、羥基、烷氧基、鹵素或羥基烷基，但R³及R⁴至少一個為氫；或

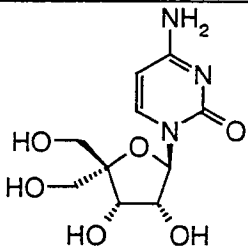
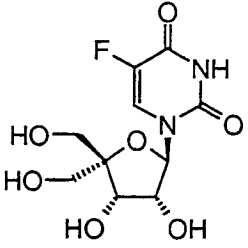
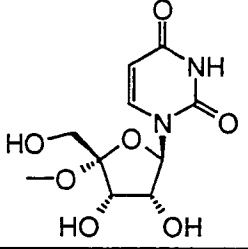
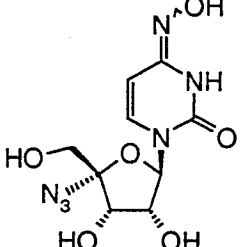
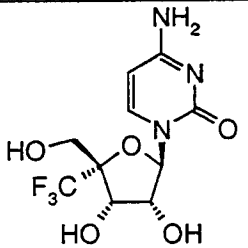
R³及R⁴ 代表氟；

X 為O或CH₂；及

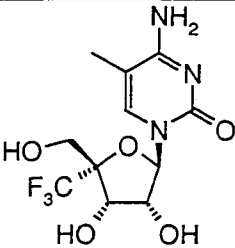
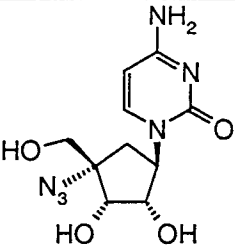
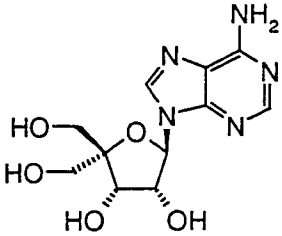
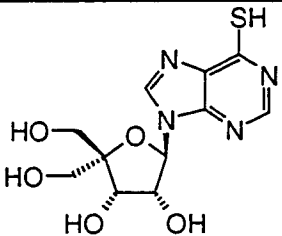
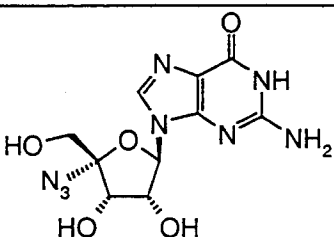
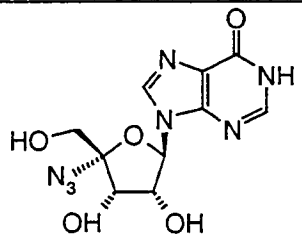
B代表上述定義之9-嘌呤基B1或1-嘧啶基B2。

較佳化合物實例如下：

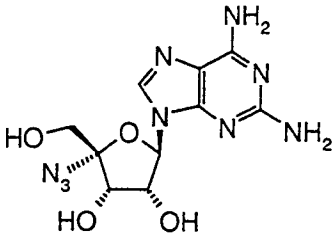
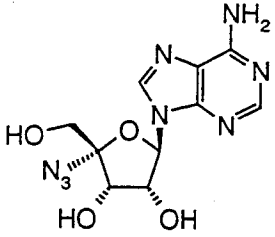
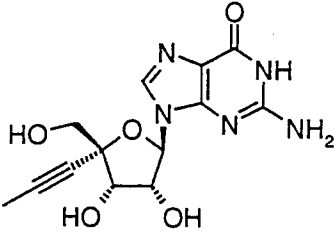
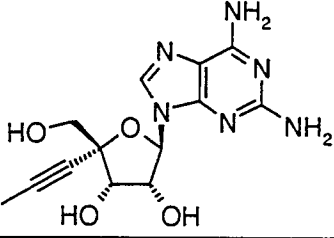
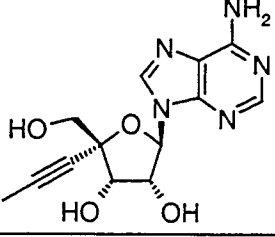
五、發明說明(10)

化合物編號	結構	名稱
化合物6		4'-C-(羥基甲基)胞苷
化合物7		5-氟-4'-C-(羥基甲基)尿苷
化合物8		4'-C-甲氧基尿苷
化合物10		(E及/或Z)-4'-C-疊氮基尿苷-4-脲
化合物11		4'-C-(三氟甲基)胞苷

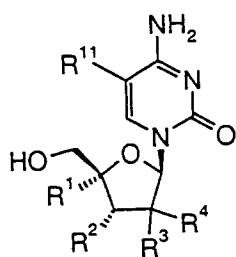
五、發明說明 (11)

化合物12		4'-C-(三氟甲基)-5-甲基胞 苷
化合物13		1-[4(S)-疊氮基-2(S),3(R)- 二羥基-4-(羥基甲基)- 1(R)-環戊基]胞苷
化合物14		4'-C-(羥基甲基)腺苷
化合物15		9-[4-C-(羥基甲基)-β-D- 呋喃核糖基]-6-氫硫基嘧啶
化合物16		4'-C-疊氮基鳥苷
化合物16-1		4'-C-疊氮基肌苷(9-(5-疊 氮基-3,4-二羥基-5-羥基甲 基四氫呋喃-2-基)-1,9-二 氫嘧啶-6-酮)

五、發明說明 (12)

化合物17		2-胺基-4'-C-疊氮基腺苷
化合物18		4'-C-疊氮基腺苷
化合物19		4'-C-(1-環丙基)鳥苷
化合物20		2-胺基-4'-C-(1-丙炔基) 腺苷
化合物21		4'-C-(1-丙炔基)腺苷

治療 HCV 之特佳類化合物為式 I-a 之化合物



I-a

五、發明說明 (13)

其中

R^1 為烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷羰基、烷氧基、羥基甲基、氰基、疊氮基、烷氧基亞胺基甲基、烷羰基胺基、烷胺基甲基或二烷胺基甲基；

R^2 為氫、羥基、烷氧基或鹵素；

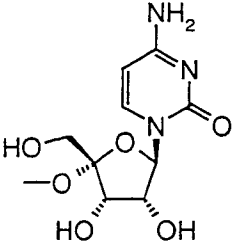
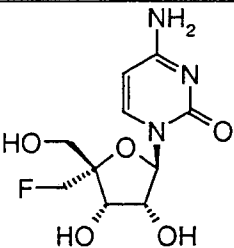
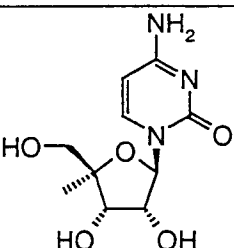
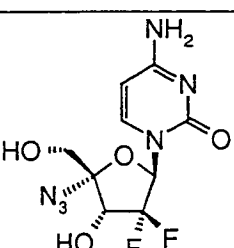
R^3 及 R^4 為氫、羥基、烷氧基、鹵素或羥基烷基，但 R^3 及 R^4 至少一個為氫；或

R^3 及 R^4 代表氟。

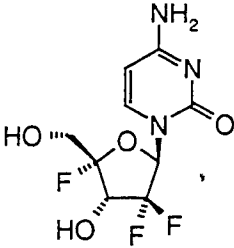
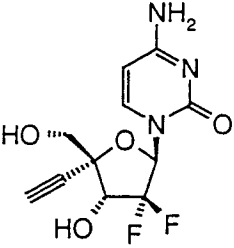
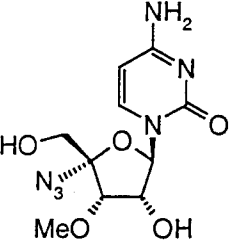
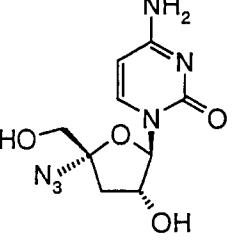
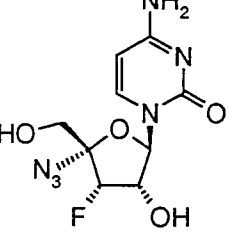
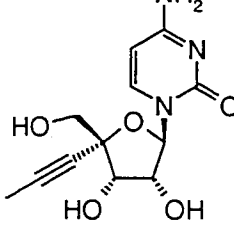
及醫藥可接受性鹽。

此特佳化合物實例如下：

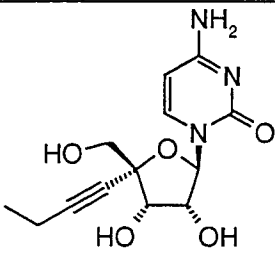
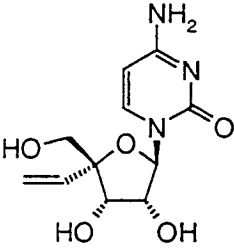
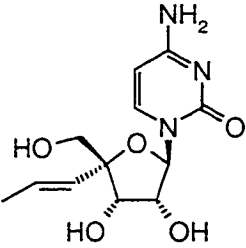
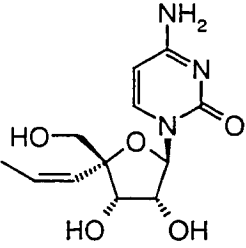
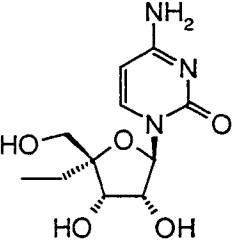
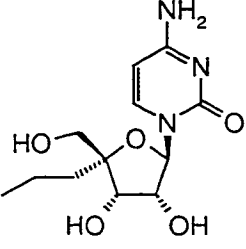
五、發明說明 (14)

化合物編號	結構	名稱
化合物9		4'-C-甲氧基胞苷
化合物22		4'-C-(氟甲基)胞苷
化合物23		4'-C-甲基胞苷
化合物24		4'-C-疊氮基-2'-去氧-2',2'- 二氟胞苷

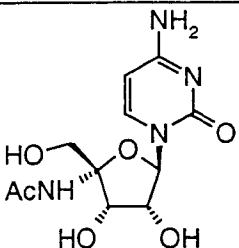
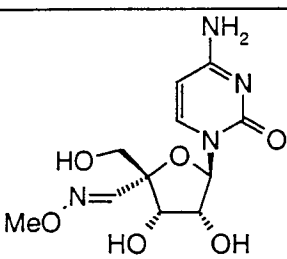
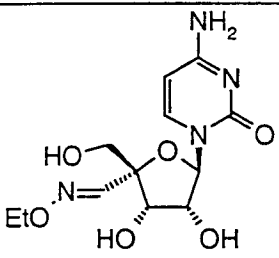
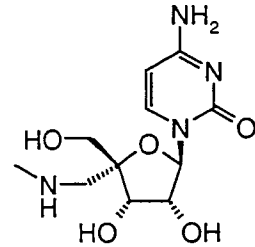
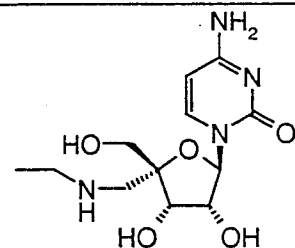
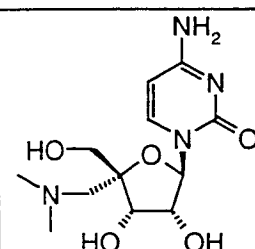
五、發明說明 (15)

化合物25		2'-去氧-4'-C-氟-2',2'-二氟胞苷
化合物26		2'-去氧-4'-C-乙炔基-2',2'-二氟胞苷
化合物27		4'-C-疊氮基-3'-O-甲基胞苷
化合物28		4'-C-疊氮基-3'-去氧胞苷
化合物29		4'-C-疊氮基-3'-去氧-3'-氟胞苷
化合物30		4'-C-(1-丙炔基)胞苷

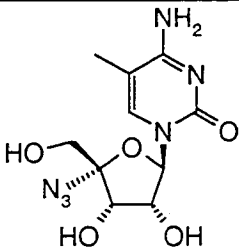
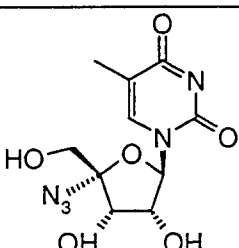
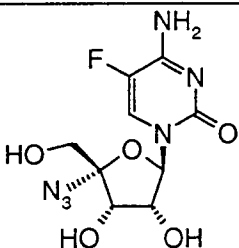
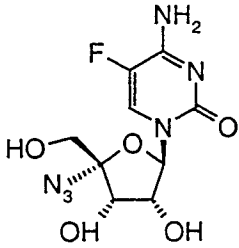
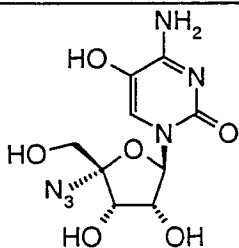
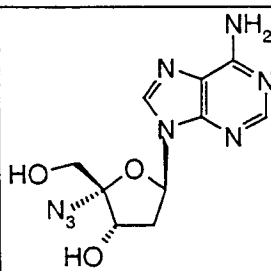
五、發明說明 (16)

化合物31		4'-C-(1-丁炔基)胞苷
化合物32		4'-C-乙炔基胞苷
化合物33		(E)-4'-C-(1-丙炔基)胞苷
化合物34		(Z)-4'-C-(1-丙炔基)胞苷
化合物35		4'-C-乙基胞苷
化合物36		4'-C-丙基胞苷

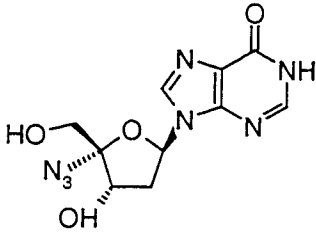
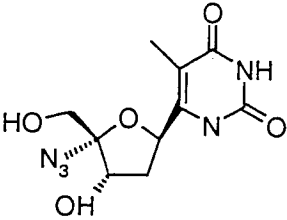
五、發明說明 (17)

化合物37		4'-C-乙醯胺基胞苷
化合物38		(E)-4'-C-(甲氧基亞胺基)胞苷
化合物39		(E)-4'-C-(乙氧基亞胺基)胞苷
化合物40		4'-C-[(甲胺基)甲基]胞苷
化合物41		4'-C-[(乙胺基)甲基]胞苷
化合物42		4'-C-[(二甲胺基)甲基]胞苷

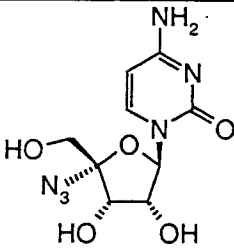
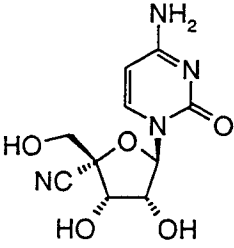
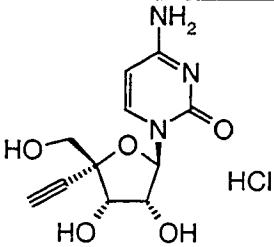
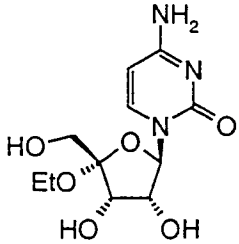
五、發明說明 (18)

化合物43		4'-C-疊氮基-5-甲基胞苷
化合物43-1		4'-C-疊氮基-5-甲基尿苷
化合物44		4'-C-疊氮基-5-氟胞苷
化合物44-1		4'-C-疊氮基-5-氟尿苷
化合物45		4'-C-疊氮基-5-羥基胞苷
化合物46		4'-疊氮基-2'-去氧腺苷

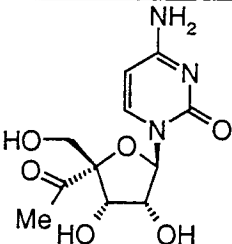
五、發明說明 (19)

化合物47		4'-C-疊氮基-2'-去氧肌苷
化合物48		4'-C-疊氮基-5-甲基尿苷

治療 HCV 之最佳化合物如下：

化合物編號	結構	名稱
化合物1(實例1)		4'-C-疊氮基胞苷
化合物2(實例2)		4'-C-氟基胞苷
化合物3(實例3)		4'-C-乙炔基胞苷鹽酸鹽(1:1)
化合物4		4'-C-乙氧基胞苷

五、發明說明 (20)

化合物5		4'-C-乙硫基胞苷
------	---	------------

式I化合物可藉一般有機化學領域且尤其核苷類似物合成之已知方法製備。合成之起始物可由商業獲得或為已知或本身可藉本技藝已知技術製備。製備核苷類似物之一般回顧包含於下列公報：

A M Michelson "核苷及核苷酸之化學性"，紐約學院出版社1963。

L Goodman"核苷酸化學性之基本理論" P O P Ts'O編輯，紐約學院出版社1974，卷1，第2章。

"核苷酸化學性之合成程序" W W Zorbach及R S Tipson編輯，Wiley，紐約，1973，卷1及2。

碳環核苷之合成回顧於L Agrofoglio等人，四面體，1994，50, 10611。

合成式I化合物之可提供策略包含：

1. 預形成核苷之改質或轉化；或
2. 糖化後雜環鹼基之架構；或
3. 經保護呋喃糖、硫呋喃糖或環戊烷衍生物與嘧啶(B2)或嘌呤(B1)鹼基之縮合。

該等方法將進一步說明如下：

1. 預形成核苷之改質或轉化。

五、發明說明(21)

此方法另一方面包含9-嘌呤基或1-嘧啶基之改質或另一方面碳水化合物基之改質。

A. 嘌呤基或嘧啶基之改質：

a) 如 J.R. Tittensor 及 R.T. Walker 歐洲聚合物期刊，1968, 4, 39 及 H. Hayatsu，核酸研究及分子生物學之發展 1976，卷 16，第 75 頁所述之胺基嘌呤或胺基嘧啶核苷之去胺化反應。

b) 4-羥基嘧啶核苷之 4-羥基轉化成離去基及以親核性試劑置換。此離去基包含鹵素如 J. Brokes 及 J. Beranek, Col. Czech. Chem. Comm., 1974, 39, 3100 或 1,2,4-三唑如 K.J. Divakar 及 C.B. Reece, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1982, 1171 所述。

c) 嘧啶核苷之 5-取代作用已藉使用 5-金屬衍生物如 5-汞或 5-鈹而達成，例如 D.E. Bergstrom 及 J.L. Ruth J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 1587 所述。氟導入嘧啶核苷之 5 位置可以如三氟甲基次氟酸鹽之試劑達成，如 M.J. Robins, Ann New York Acad. Sci. 1975, 255, 104 所述。

d) 改質之嘌呤核苷可自對應嘌呤核苷衍生物製備，其中 2, 6 或 8 取代基為適當離去基如鹵素或磺酸根或 1,3,4-三唑。6 取代之嘌呤核苷可藉適當親核性試劑處理適當之 6-鹵嘌呤或 6-(1,2,4-三唑-4-基)-嘌呤核苷衍生物而製備，如 V. Nair 及 A.J. Fassbender 四面體，1993, 49, 2169 及 V. Samano, R. W. Miles 及 M. J. Robins，美國化學協會期刊，1994, 116, 9331 所述。類似之 8-取代之嘌呤核苷可藉適當親核性試劑

五、發明說明(22)

處理對應之8-鹵基嘌呤核苷而製備，如L.Tai-Shun, C. Jia-Chong, I. Kimiko及A.C. Sartorelli, J. Med. Chem., 1985, 28, 1481; Nandanan等人，醫藥化學期刊，1999, 42, 1625; J. Jansons, Y. Maurinsh及M. Lidaks，核苷核苷酸，1995, 14, 1709。導入8-氰基取代基可使用金屬氰化物置換而完成，如L-L, Gundersen, Acta. Chem. Scand. 1996, 50, 58。2-改質之嘌呤核苷可依T. Steinbrecher, C. Wamelung, F. Oesch及A. Seidl, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1993, 32, 404所述類似方式製備。

e)當嘌呤核苷之2或8-位置之取代基經由碳-碳鍵如烷基鍵結時，則可使用金屬催化之交錯偶合程序以適當2-或8-鹵基取代之嘌呤核苷類似物起始，如A.A. Van Aerschott,等人，醫藥化學期刊，1993, 36, 2938; V. Nair及G.S. Buenger，美國化學協會期刊，1989, 111 (22), 8502; C. Tu, C. Keane及B.F. Eaton，核苷核苷酸，1995, 14, 1631。

B. 碳水化合物基團之改質作用：

導入與進一步化學性相容之保護基後：

- 藉碘疊氮化物處理4',5'-二氫核苷在4'-位置導入疊氮基，如H. Maag等人，醫藥化學期刊，1992, 35, 1440所述。藉碘處理4',5'-二氫核苷接著以醇及碳酸鉛處理在4'-位置導入烷氧基，如J.P. Verheyden及J.G. Moffatt，美國化學協會期刊，1975, 97(15), 4386所述。可藉碘處理4',5'-二氫核苷接著以氟化銀(I)處理在4'-位置導入氟，如G.R. Owen等人，有機化學期刊，1976, 41(8), 3010或A. Maguire等人，J.

五、發明說明 (23)

Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1993, 1(15), 1975所述。可導入4'-甲醯基及隨後轉化成廣範圍之取代基，包含(但不限於)4'-鹵烷基、4'-乙炔基、4'-胍基甲基、及4'-氰基，如M. Nomura等人，醫藥化學期刊，1999, 42, 2901所述。

- 於核苷類似物中改質2'-羥基取代基或3'-羥基取代基為可能。

- 藉與例如三苯膦及四鹵烷反應使3-羥基轉化成離去基如鹵基，如L. De Napoli等人，核苷核苷酸，1993, 12, 981所述，接著還原獲得3-去氧糖衍生物，如D.G. Norman及C.B. Reese，合成，1983, 304所述。

- 藉轉化成三氟甲磺酸酯基接著使用硼氫化鈉還原使3-羥基衍生化，如S.A. Surhykov等人，核苷核苷酸，1994, 13(10), 2283所述。直接導入氟取代基可以氟化劑如三氟化二乙胺基硫完成，如P. Herdewijn, A. Van Aerschot及L. Kerremans，核苷核苷酸，1989, 8, 65所述。

- 羥基取代基轉化成離去基如鹵基或磺酸酯基亦可使用親核性試劑如氟化四丁基銨、疊氮化鋰或金屬氰化物置換，如H. Hrebabecky, A. Holy及E. de Clercq, Collect. Czech. Chem. Comm. 1990, 55, 1800; K. E. B. Parkes及K. Taylor, Tet. Lett., 1988, 29, 2995; H. M. Pfundheller等人，Helv. Chim. Acta, 2000, 83, 128。

- 2'-酮基核苷與氟化劑如氟化二甲胺基硫反應可用以製備2',2'-二氟核苷，如D. Bergstrom, E. Romo及P. Shum，核苷核苷酸，1987, 6, 53。

五、發明說明 (24)

2. 糖化後雜環鹼基之架構。

- a) 例如利用呋喃糖胺衍生物者述於 N.J. Cusack, B.J. Hildick, D. H. Robinson, P.W. Rugg 及 G. Shaw J. Chem. Soc. Perkin Trans., I 1973, 1720 或 G. Shaw, R.N. Warrenner, M. H. Maguire 及 R. K. Ralph, 化學協會期刊, 1958, 2294。
- b) 利用例如呋喃糖基尿素供嘧啶核苷合成者述於 J. Smejkal, J. Farkas 及 F. Sorm, Coll. Czech. Chem. Comm., 1966, 31, 291。
- c) 自咪唑核苷製備嘌呤核苷回顧於 L.B. Townsend, Chem. Rev., 1967, 67, 533。
- d) 其中 X 為 CH_2 之式 I 化合物之製備可自 1-羥基甲基-4-胺基環戊烷衍生物完成, 如 Y.F. Shealy 及 J. D. Clayton, 美國化學協會期刊, 1969, 91, 3075; R. Vince 及 S. Daluge, 有機化學期刊, 1980, 45, 531; R. C. Cermak 及 R. Vince, 四面體通訊, 1981, 2331; R. D. Elliott 等人, 醫藥化學期刊, 1994, 37, 739。

3. 經保護呋喃糖、硫呋喃糖或環戊烷衍生物與嘌呤或嘧啶衍生物之縮合。

經保護呋喃糖、硫呋喃糖或環戊烷衍生物與嘌呤或嘧啶衍生物之縮合可使用標準方法進行, 包含使用路易士酸觸媒如溴化汞或氯化錫或三甲基矽烷基三氟化甲烷磺酸鹽於溶劑如乙腈、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿或甲苯中在低溫、常溫或升溫下進行。經保護呋喃糖或硫呋喃糖與下列之縮合反應實例為:

五、發明說明 (25)

- 與嘌呤或嘧啶衍生物之重金屬衍生物(如氯汞衍生物)縮合述於J Davoll及B. A. Lowry, 美國化學協會期刊, 1951, 73, 1650; J. J. Fox, N. Yung, J. Davoll及G.B. Brown, 美國化學協會期刊, 1956, 78, 2117。

- 與烷氧基嘧啶之縮合述於K.A. Watanabe, D.H. Hollenberg及J. J. Fox., 碳水化合物、核苷及核苷酸, 1974, 1, 1。

- 與嘌呤或嘧啶之矽烷基衍生物之縮合述於U. Niedballa及H. Vorbruggen, 有機化學期刊, 1976, 41, 2084; U. Niedballa及H. Vorbruggen, 有機化學期刊, 1974, 39, 3672; A. J. Hubbard, A. S. Jones及R. T. Walker, 核酸回顧, 1984, 12, 6827。

又

- 過醢化糖與嘌呤在真空下於對-甲苯磺酸存在下融合述於T. Simadate, Y. Ishudo及T. Sato, 化學摘要, 1962, 56, 11 692及W. Pfeleiderer, R. K. Robins, Chem. Ber. 1965, 98, 1511。

- 該縮合反應述於K. A. Watanabe, D.H. Hollenberg及J.J. Fox, 碳水化合物、核苷及核苷酸, 1974, 1, 1。

經保護環戊烷與適當嘌呤或嘧啶衍生物之縮合反應實例述於H. Kapeller, H. Baumgartner及H. Griengl, Monatsh Chem., 1997, 128, 191及P. Wang等人, 四面體通訊, 1997, 38, 4207; 或T. Jenny等人, Helv. Chim. Acta, 1992, 25, 1944。

五、發明說明(26)

此方法經常產生anomeric核苷衍生物之混合物，其可藉本技藝已知標準技術分離如再結晶、管柱層析、高性能液體層析或超臨界流體層析。

上述縮合反應之嘌呤衍生物及嘧啶衍生物可商業獲得或可藉本技藝已知程序製備。

嘌呤衍生物之製備回顧於G. Shaw之"綜合雜環化學" pub Pergamon出版社，卷5，第4.09章，第499頁及"綜合雜環化學" publ. Pergamon出版社，卷7，第7.11章，第397頁。

嘧啶衍生物之製備回顧於D.J. Brown之"雜環化合物之化學性-嘧啶" 1962及增補1, 1970, pub John Wiley and Sons, 紐約；D.J. Brown之"綜合雜環化學" pub Pergamon出版社，卷5，第4.09章，第499頁及K. Unheim及T. Benneche於"綜合雜環化學" pub Pergamon出版社，卷6，第6.02章，第93頁。

呋喃糖衍生物可自市售碳水化合物起始物如D態核糖、阿拉伯糖、木糖或來蘇糖接著導入化學性相容之保護基。

具有含鍵結至呋喃糖4-位置之取代基如烷基、烯基、炔基、鹵烷基、醯基、烷氧羰基、羧烷基、烷氧基烷基、氰基、肟基、肟基、烷氧基亞胺基、烷胺基、羰基及醯基之4-取代呋喃糖可自對應之4-甲醯基呋喃糖製備。此4-甲醯基呋喃糖之一製備述於H. Ohruai等人，醫藥化學期刊，2000, 43, 5416。4-鹵烷基呋喃糖可自對應4-羧基呋喃糖製備(如K. Hitano等人，四面體，1997, 53 (39), 13315)。4-甲基呋喃糖可藉T. Waga等人，Biosci. Biotech. Biochem.

五、發明說明(27)

1993, 19(7), 408所述之方法製備。

2,2-二氟呋喃糖衍生物可自D-葡萄糖或D-甘露糖藉R. Fernandez, M.I. Mateu, R. Echarri及S. Castillon, 四面體, 1998, 54, 3523所述般製備。該硫呋喃糖衍生物可藉文獻程序製備, 如L. Bellon, J.L. Barascut, J. L. Imbach, 核苷及核苷酸1992, 11, 1467及依上述呋喃糖類似物之類似方式修正。

環戊烷衍生物可藉有機化學已知方法及藉包含於L. Agrofolio等人, 四面體, 1994, 50, 10611之方法及參考文獻製備。

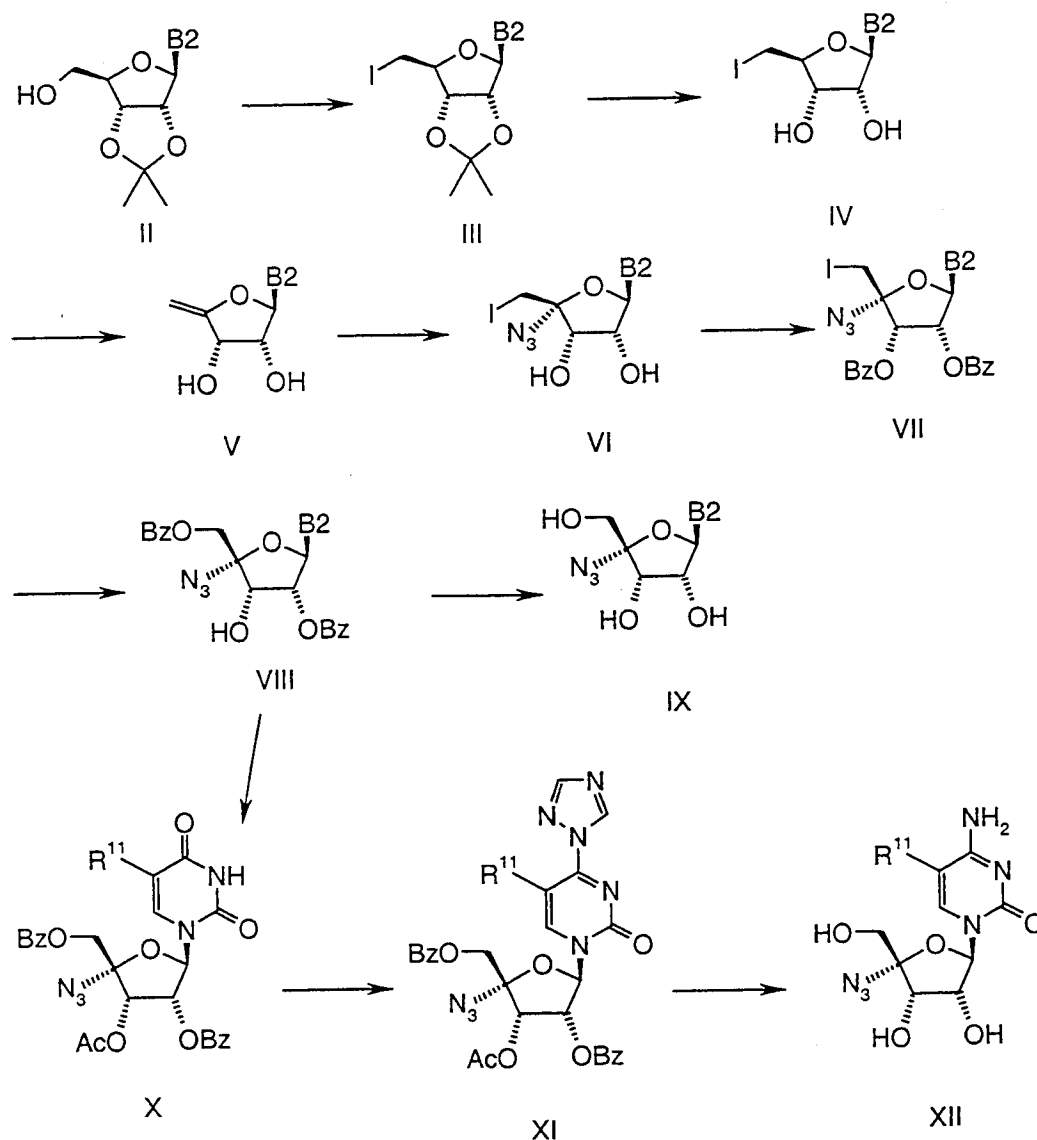
預形成之核苷衍生物為市售或依據上述方法合成。

上述方法更詳述於下:

其中 R^1 為 N_3 , R^2 及 R^3 為羥基及B為B2之式I化合物可依據反應圖A製備:

五、發明說明 (28)

反應圖 A



其中Ac為乙醯基，Bz為苯甲醯基及R¹¹如上述定義。

式II化合物可使用三苯膦、碘及吡啶予以碘化，如H. Maag等人，醫藥化學期刊，1992，35，1440所述。該乙醯替胺保護基可藉酸例如乙酸處理而移除，如J. P. Verheyden等人，有機化學期刊，1970，35(7)，2319所述，獲得式III之

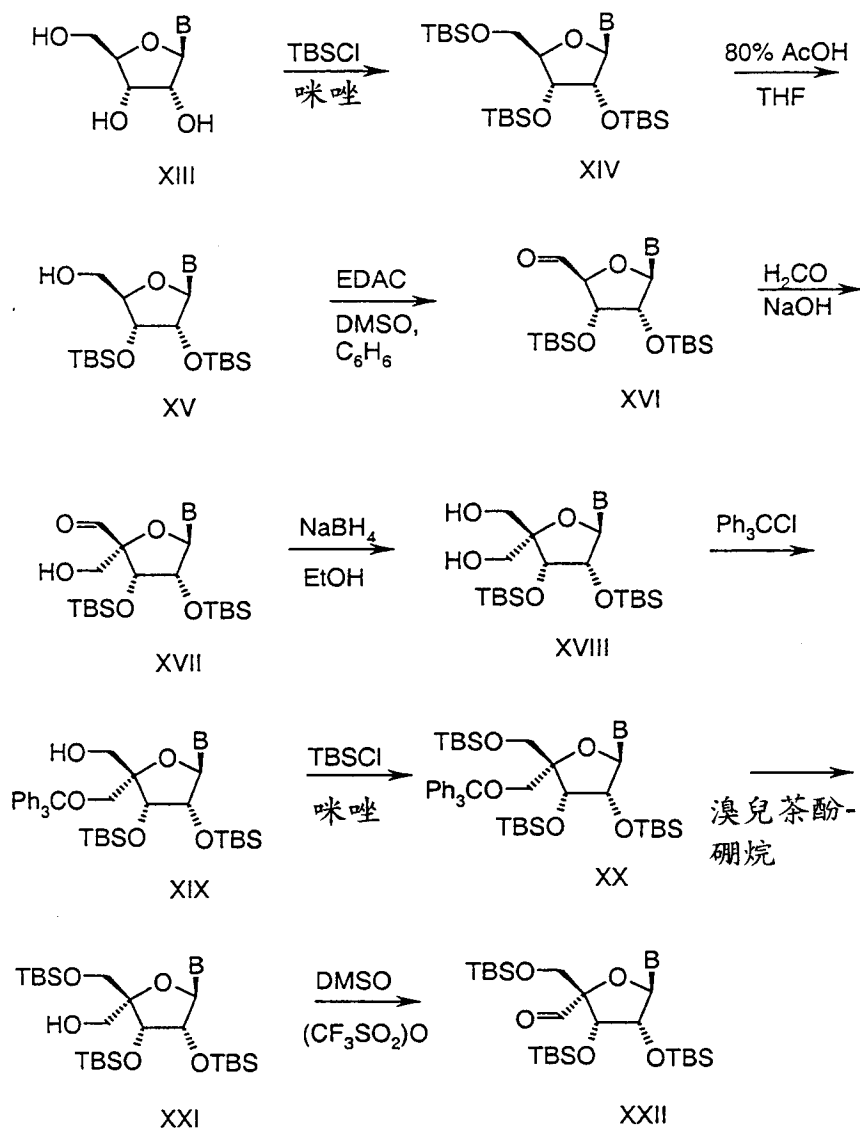
五、發明說明 (29)

核苷。接著以乙酸酐及吡啶保護2'及3'羥基，以例如氟化銀於吡啶中脫除碘化氫及以甲醇氨移除乙醯基保護基(如J. P. Verheyden等人，有機化學期刊，1974, 39(24), 3573所述)獲得式V之4',5'-二脫氫核苷。於雙鍵加入碘疊氮化物可藉氟化碘及疊氮化鈉於N,N-二甲基甲醯胺中處理V而完成，如H. Maag等人，醫藥化學期刊，1992, 35, 1440所述，獲得式VI之核苷。式VI中羥基之保護可藉苯甲醯氯於吡啶中處理VI而完成，獲得式VII之核苷，其接著藉間-氯過氧苯甲酸於二氯甲烷中處理而轉化成5'-苯甲醯基核苷，其接著以鹼如甲醇鈉於甲醇中去保護獲得式IX之核苷，所有均如H. Maag等人，醫藥化學期刊，1992, 35, 1440所述。當式VIII化合物中B2為尿苷或5'-取代之尿嘧啶時，3'-羥基以乙酸酐及吡啶保護後，可藉A.D. Borthwick等人，醫藥化學期刊，1990, 33(1), 179所述方法轉化成對應之式XII胞苷，因而式X之核苷可以4-氯苯基二氯磷酸酯及三唑處理獲得式XI之4-三唑基核苷，接著以氨水處理核苷XI獲得式XII之5-取代之胞苷。

其中R¹為-C≡CH、-CH=CHCl、-CH=N-OH、-CN，R²及R³為羥基及B為B1或B2之式I化合物可依據反應圖B製備。

五、發明說明(30)

反應圖 B



式 XIII 之化合物可以第三丁基二甲基矽烷基氯 (TBSCl) 及咪唑矽化獲得式 XIV 之三-第三丁基二甲基矽烷基化合物。該 5'-第三丁基二甲基矽基醚可使用 80% 乙酸去保護獲得 5-羥基核苷 XV，其接著可使用 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基羰二醯亞胺鹽酸鹽 (EDAC) 及二甲基亞砷 (DMSO) 於適當溶劑

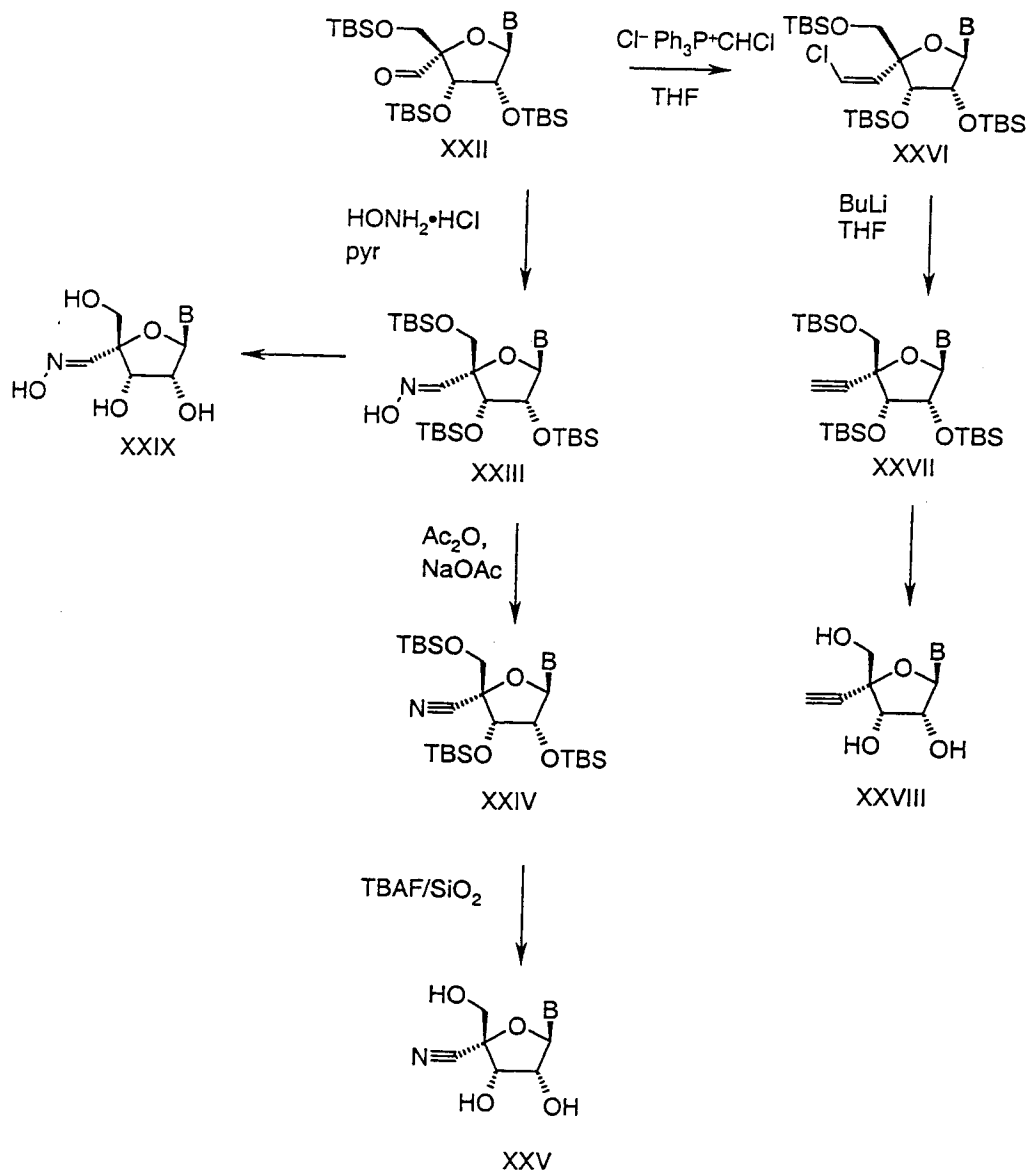
五、發明說明 (31)

如苯中氧化成 5'-甲醯基核苷 XVI。XVI 以甲醛及氫氧化鈉烷化獲得式 XVII 之 4'-羥基甲基化合物，其可還原成 4'-二羥基甲基化合物 XVIII。在核苷之 α 面上之羥甲基以三甲苯基氯於吡啶中選擇性保護，獲得 4'-三甲苯基化合物 XIX，接著以第三丁基二甲醯矽烷基氯 (TBSCl) 及咪唑使核苷 β 面上之羥甲基保護，獲得式 XX 化合物。三甲苯基以溴兒茶酚去保護，獲得 4'-羥基甲基化合物 XXI，其可以三氟甲烷磺酸酐及二甲基亞碲氧化，獲得式 XXII 之 4'-甲醯基化合物。

式 XXII 之醛可作為廣泛類 4'-取代之核苷之起始物，如反應圖 C 所示：

五、發明說明 (32)

反應圖 C



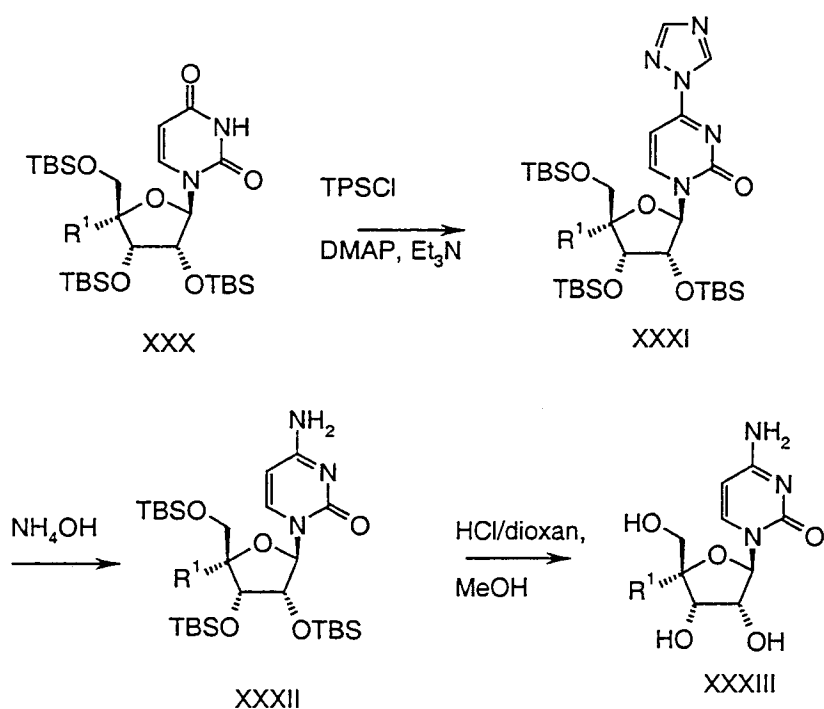
醛 XXII 以羥基胺鹽酸鹽及吡啶處理獲得式 XXIII 之 4'-羥基亞胺。自化合物 XXIII 消去水獲得式 XXIV 之 4'-氰基化合物。式 XXII 之 4'-甲醯基化合物以氯化氯甲基磷及丁基鋰處理獲得 4'-(2-氯乙烯基)化合物 XXVI。化合物 XXVI 以丁基鋰處理消除氯化氫，獲得式 XXVII 之 4'-乙炔基化合物。自

五、發明說明 (33)

三-第三丁基二甲基矽烷基氯保護之化合物 XXIII、XXVII 及 XXIV 移除矽烷基保護基可以氟化物源如氟化銨於甲醇中或吸附於氧化矽之氟化四丁基銨於四氫呋喃中進行，獲得個別之 4'-取代之核苷 XXV、XXVIII 及 XXIX。

適當保護之 4'-取代之尿苷 (例如 XXIV 及 XXVII) 可依據反應圖 D 轉化成對應之 4'-取代之胞苷。

反應圖 D



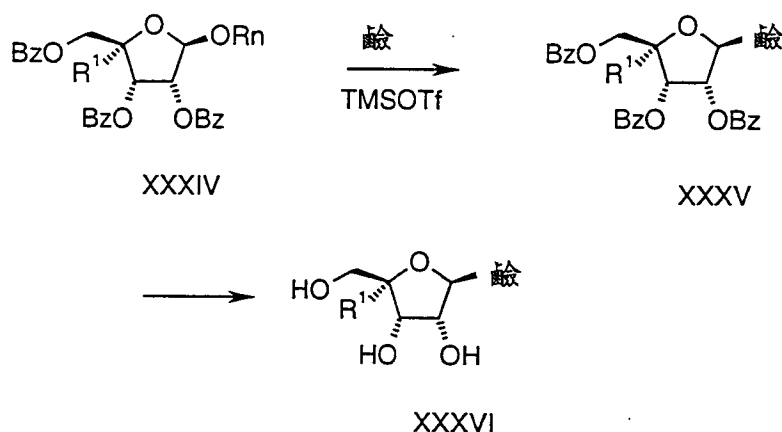
式 XXX 之三-第三丁基二甲基矽烷基 (TBS) 保護之尿苷可以三-異丙基苯磺酰氯、三乙胺及二甲胺基吡啶處理，獲得 4-三唑基核苷 XXXI。4-三唑基化合物 XXXI 可藉胺水轉化成 4-氨基化合物 XXXII。矽烷基以甲醇及鹽酸於二噁烷之混合物去保護獲得胞苷衍生物 XXXIII。

五、發明說明(34)

其中 R^1 為烷氧基， R^2 及 R^3 為羥基及B為9-嘌呤基B1或1-嘧啶基B2之式I化合物可依據J.P. Verheyden等人USP 3,910,885所述程序製備。

其中 R^1 為三氟甲基、甲基或乙炔基之式I化合物可如反應圖E所示般製備：

反應圖E



例如藉適當保護之4'-取代之呋喃核糖苷XXXIV與矽烷化鹼在路易士酸如三甲基矽烷基三氟甲烷磺酸酯(TMSOTf)或四氯化錫在適當溶劑如乙腈或1,2-二氯乙烷中偶合，獲得式XXXV化合物。保護基可藉鹼例如甲醇鈉於可相容溶劑例如甲醇中處理XXXV而移除，獲得式XXXVI化合物。

包含核苷之有機化合物單磷醯化之方法回顧於L A Slotin，合成，1977，737。更近來之其他核苷磷醯化程序述於：M Uchiyama等人，有機化學期刊，1993，58，373；R Caputo等人，Synlett，1997，739及M Taktakishvili及V Nair，四面體通訊，2000，41，7173。可用於核苷之單磷醯

五、發明說明 (35)

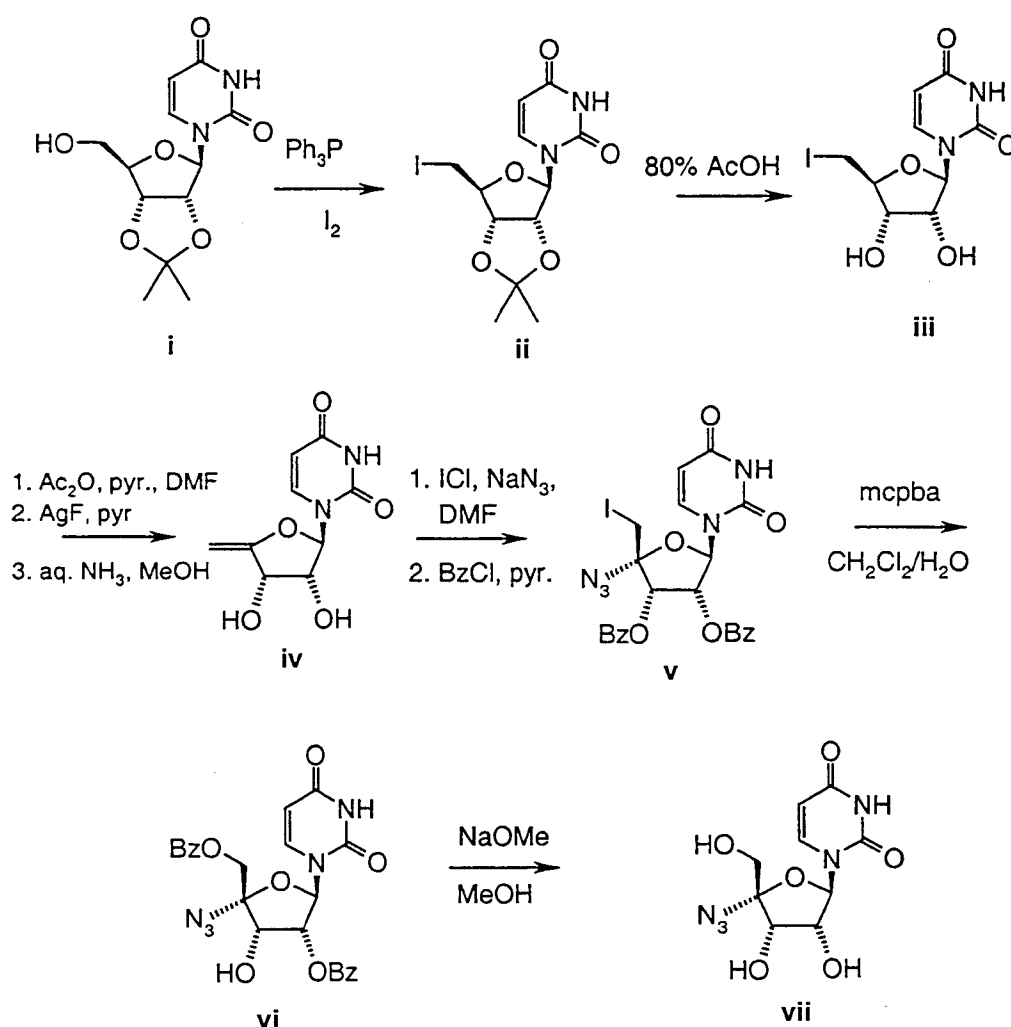
化之其他程序述於C E McKenna及J Schmidhauser, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1979, 739 及 J K Stowell 及 T S Widlanski, 四面體通訊, 1995, 1825。二及三磷酸酯衍生物之合成回顧於K H Scheit, 核苷類似物, 1980, Wiley Interscience 及 K Burgess 及 D Cook, 化學回顧, 2000, 100, 2047。

下列實例說明製備式I化合物之方法：

實例 1

依據反應圖 1 及 1a 製備化合物 1

反應圖 1



五、發明說明 (36)

1.1. 化合物(i)

化合物(i)購自 Lancaster(目錄編號：206-647-7, CAS 362-43-6)。

1.2. 化合物(ii)

三苯膦(1.57克, 6.0毫莫耳)及碘(1.52克, 6.0毫莫耳)添加至含吡啶(0.65毫莫耳, 8.0毫莫耳)之化合物(i)(1.14克, 4.0毫莫耳)之二噁烷(20毫升)中。混合物攪拌隔夜及以甲醇(1毫升)驟冷。真空移除溶劑。殘留物溶於乙酸乙酯(200毫升), 以水(100毫升)、10%硫代硫酸鈉(100毫升)、食鹽水(100毫升)洗滌及以無水硫酸鎂脫水。過濾移除硫酸鎂及濾液真空蒸發。殘留物藉矽膠管柱層析以1:1乙酸乙酯/石油醚純化獲得無色油之化合物(ii), 其緩慢固化為無色蠟質固體(1.5克), 質譜(CI) m/z 395 $[M+H]^+$ 。

1.3 化合物(iii)

如 J.P. Verheyden 等人, 有機化學期刊, 1970, 35(7), 2319 所述般自化合物(ii)製備化合物(iii)。

1.4. 化合物(iv)

如 J.P. Verheyden 等人, 有機化學期刊, 1974, 39(24), 3573 所述般自化合物(iii)製備化合物(iv)。

1.5. 化合物(v)

如 H. Maag 等人, 醫藥化學期刊, 1992, 35, 1440-1451 所述般自化合物(iv)製備化合物(v)。

1.6. 化合物(vi)

於化合物(v)(482毫克, 0.80毫莫耳)之以水(10毫升)飽和

五、發明說明 (37)

之二氯甲烷溶液中添加55%間氯過氧苯甲酸(1.0克, 4.95毫莫耳)。混合物攪拌2小時。再添加間氯過氧苯甲酸(0.50克)及混合物再攪拌3小時。添加乙酸乙酯(100毫升)及溶液以10%偏亞硫酸氫鈉溶液(50毫升)洗滌, 接著以飽和碳酸氫鈉溶液(50毫升)洗滌。乙酸乙酯以無水硫酸鎂脫水。過濾移除硫酸鎂及濾液真空蒸發。殘留物進行快速層析以1:1乙酸乙酯/石油醚溶離, 獲得無色玻璃質之化合物(vi) (200毫克); 質譜(ESI) m/z 535 $[M+H+CH_3CN]^+$ 。

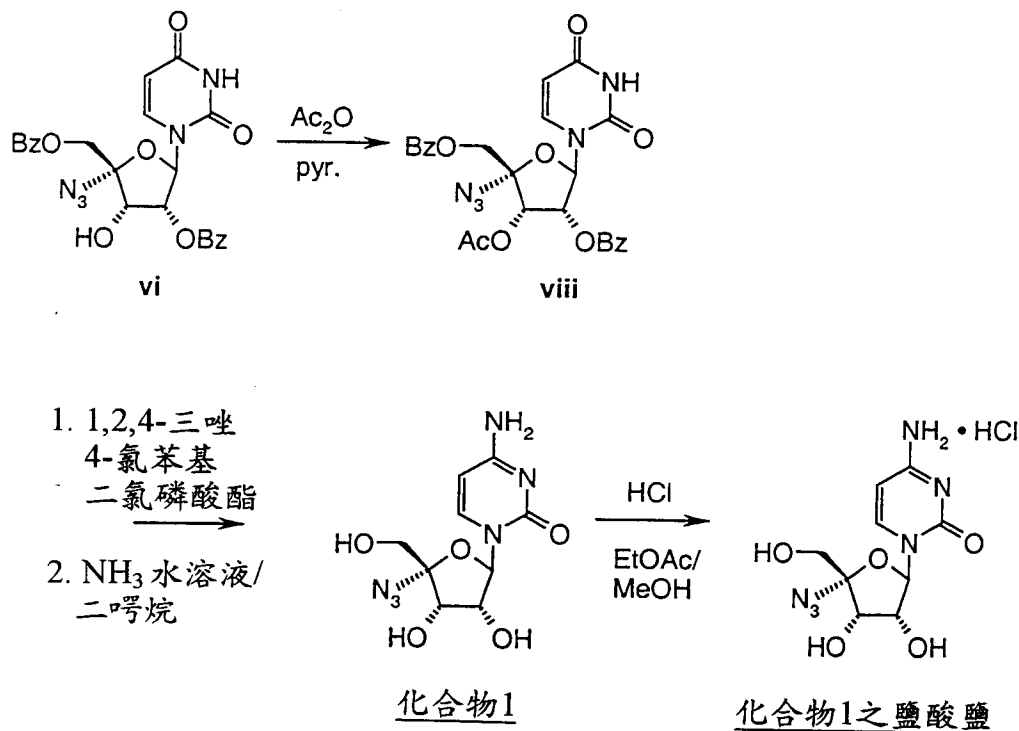
1.7. 化合物(vii)

於化合物(vi)(170毫克, 0.35毫莫耳)之甲醇(2毫升)溶液中添加甲醇鈉之甲醇溶液(0.5 M, 0.5毫升)。溶液在室溫攪拌2小時。溶液以離子交換樹脂(Amberlite IRC 50(H^+), Aldrich目錄編號42,883-3)中和及攪拌10分鐘。濾除樹脂。濾液真空蒸發及殘留物進行快速層析以1:1乙酸乙酯/丙酮溶離, 獲得無色油。以乙酸乙酯分散獲得無色固體之化合物(vii)(35毫克); 質譜(CI) m/z 286 $[M+H]^+$ 。

疊氮基尿苷衍生物轉化成對應疊氮基胞苷衍生物(化合物1)及其鹽酸鹽示於反應圖1a。

五、發明說明 (38)

反應圖 1a



1.8. 化合物(viii)

於化合物(vi)(460毫克, 0.93毫莫耳)之吡啶(3毫升)溶液中添加乙酸酐(1毫升)及混合物攪拌4小時。添加乙酸乙酯及混合物以2 N HCl (50毫升)洗滌, 接著以飽和碳酸氫鈉溶液(50毫升)洗滌。溶液以無水硫酸鎂脫水。過濾移除硫酸鎂及濾液真空濃縮。殘留物進行快速層析以1:1乙酸乙酯/石油醚溶離, 獲得無色膠體之化合物(viii)(350毫克); 質譜(ESI) m/z 536[M+H]⁺。

1.9. 化合物 1

於化合物(viii)(1.5克, 2.8毫莫耳)之吡啶(20毫升)溶液中添加1,2,4-三唑(0.97克, 14毫莫耳)。接著攪拌下滴加4-氯

五、發明說明(39)

苯基二氯磷酸酯(1.36毫升, 8.4毫莫耳)。混合物攪拌16小時。添加乙酸乙酯(300毫升)及混合物以飽和碳酸氫鈉溶液(200毫升)洗滌。溶液以無水硫酸鎂脫水。濾除硫酸鎂及濾液真空蒸發。殘留物進行快速層析以2:1乙酸乙酯/石油醚溶離, 獲得黃色泡沫(850毫克)。泡沫以二噁烷(8毫升)處理接著以氨水溶液(16毫升)處理及攪拌16小時。濾液真空濃縮及殘留物進行快速層析以90:18:3:2二氯甲烷/甲醇/乙酸/水溶離, 獲得淡褐色泡沫之化合物1(350毫克); 質譜(FAB) m/z 285 $[M+H]^+$ 。

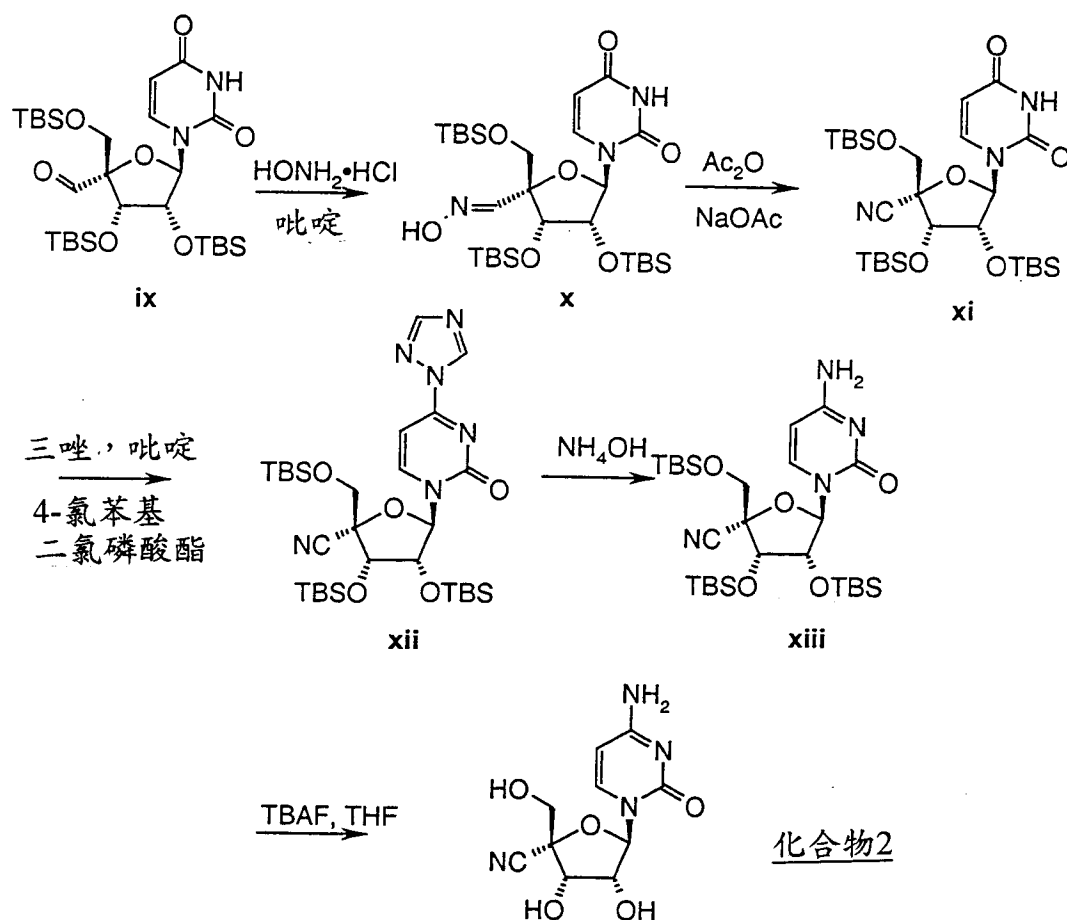
1.10. 化合物1之鹽酸鹽

化合物1 (0.40克)溶於甲醇及以氯化氫之乙酸乙酯溶液處理。產物分離為微晶固體及過濾收集及真空乾燥, 獲得化合物1之鹽酸鹽(0.22克); 質譜(ESI) m/z 285 $[M+H]^+$ 。

實例2

依據反應圖2製備化合物2

五、發明說明(40)



2.1. 化合物(ix)

自化合物(xiv)製備化合物(ix)，參見實例3，如M. Nomura等人，醫藥化學期刊，1999，42，2901-2908所述。

2.2. 化合物(x)

(ix) (600毫克，0.98毫莫耳)及羥基胺鹽酸鹽(140毫克，1.95毫莫耳)之吡啶混合物在室溫攪拌2小時。反應混合物真空蒸發及殘留物分配於乙酸乙酯(30毫升)及水(30毫升)之間。分離乙酸乙酯層及以水硫酸鎂脫水。濾除硫酸鎂及濾液真空濃縮，獲得白色泡沫之化合物(x) (615毫克)；質譜(ESI) m/z 630 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

五、發明說明 (41)

2.3. 化合物(xi)

化合物(x) (550毫克, 0.87毫莫耳)及乙酸鈉(720毫克, 5.25毫莫耳)之混合物懸浮於乙酸酐接著在130°C加熱3小時。反應混合物真空蒸發及殘留物分配於乙酸乙酯(30毫升)及飽和碳酸氫鈉(30毫升)間。分離乙酸乙酯層及以無水硫酸鎂脫水。濾除硫酸鎂及濾液真空濃縮。殘留物藉矽膠快速管柱層析以1:2乙醚/己烷溶離。合併含產物之溶離份及真空蒸發, 獲得無色固體之化合物(xi) (285毫克); 質譜(ESI) m/z 612 $[M+H]^+$ 。

2.4. 化合物(xii)

4-氯苯基二氯磷酸酯(160微升, 0.98毫莫耳)滴加至化合物(xi) (200毫克, 0.33毫莫耳)及1,2,4-三唑(115毫克, 1.63毫莫耳)之無水吡啶(5毫升)溶液中接著在室溫攪拌16小時。反應混合物真空蒸發及殘留物分配於乙酸乙酯(30毫升)及2M鹽酸(30毫升)間。分離乙酸乙酯層, 以飽和碳酸氫鈉溶液(30毫升)洗滌及以無水硫酸鎂脫水。濾除硫酸鎂及濾液真空濃縮。殘留物藉矽膠快速管柱層析以1:1乙醚/己烷接著以2:1乙醚/己烷溶離。合併含產物之溶離份及真空蒸發, 獲得乳白色固體之化合物(xii) (65毫克); 質譜(ESI) m/z 663 $[M+H]^+$ 。

2.5. 化合物(xiii)

化合物(xii) (60毫克, 0.09毫莫耳)及氨水(2毫升)之乙腈溶液在室溫攪拌16小時。反應混合物真空蒸發及殘留物分配於乙酸乙酯(10毫升)及2 M鹽酸(10毫升)間。分離乙酸乙

五、發明說明 (42)

酯層及以無水硫酸鎂脫水。濾除硫酸鎂及濾液真空濃縮，獲得淡黃色固體之化合物(xiii) (45毫克)；質譜(ESI) m/z 611 $[M+H]^+$ 。

2.6. 化合物 2

氟化四丁基銨(1 M之THF溶液，0.3毫升)添加至化合物(xiii) (40毫克，0.06毫莫耳)之無水四氫呋喃(10毫升)溶液中及在室溫攪拌2小時。真空蒸發移除溶劑。殘留物以吡啶(1毫升)處理接著以乙酸酐(0.3毫升)處理及在室溫攪拌4小時。真空蒸發溶劑。殘留物以乙酸乙酯(50毫升)處理及以稀鹽酸(30毫升)洗滌接著以5%碳酸氫鈉水溶液洗滌。乙酸乙酯層以無水硫酸鎂脫水。濾除硫酸鎂及濾液真空濃縮。殘留物進行矽膠快速層析以乙酸乙酯溶離獲得油。該油溶於甲醇(1毫升)及與甲醇鈉(0.5M之甲醇溶液，0.05毫升)反應及在室溫靜置3小時。混合物以離子交換樹脂(Amberlite IRC 50(H^+))中和。濾除樹脂及真空濃縮濾液。殘留物溶於水中及凍乾獲得非晶形固體之化合物 2 (7毫克)。

2.7. 對應之4'-氰基尿苷可藉化合物(xi)去保護而製備

去保護反應如下：

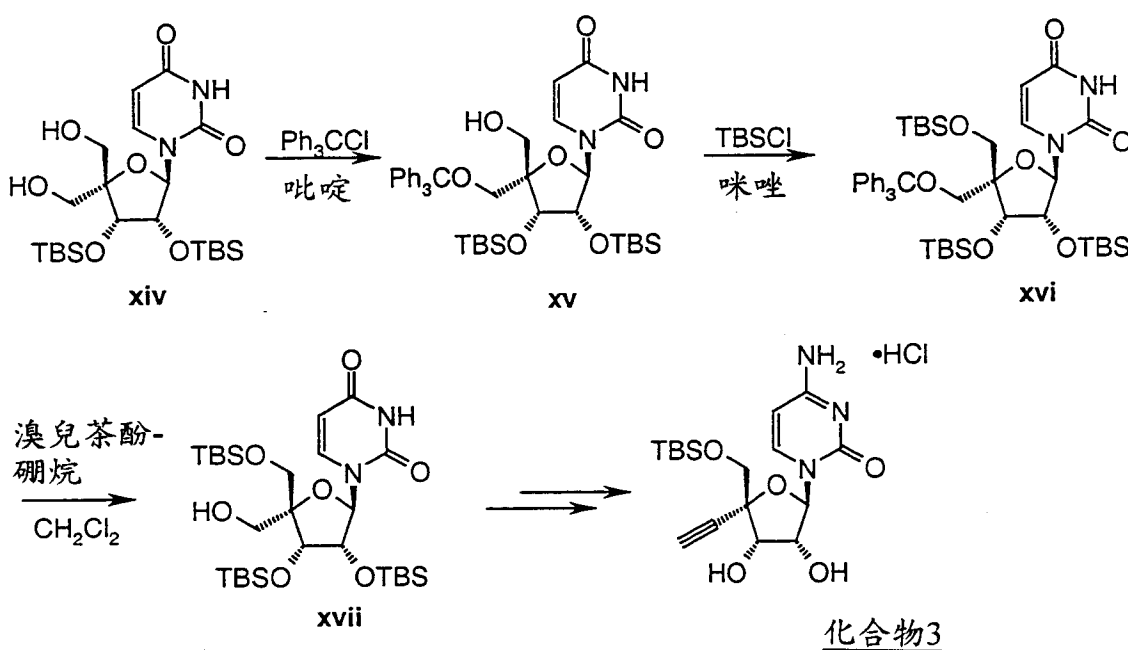
化合物(xi) (50毫克，82微莫耳)溶於四氫呋喃，以氧化矽上之氟化四丁基銨處理接著在室溫攪拌16小時。反應混合物經Hyflo Super Cel (Fluka，目錄編號56678)過濾，真空蒸發接著藉矽膠快速管柱層析，以二氯甲烷/甲醇/乙酸/水(240:24:3:2)溶離接著二氯甲烷/甲醇/乙酸/水(90:18:3:2)溶

五、發明說明 (43)

離。合併含產物之溶離份及蒸發。殘留物溶於甲醇/水 (5:1)，以 Duolite C225 離子交換樹脂 (H^+ 型，BDH 目錄編號 56678) 處理，並攪拌 15 分鐘。濾除樹脂及濾液真空濃縮至小體積。過濾收集產物及真空乾燥獲得白色結晶固體之 4'- 氰基尿苷 (15 毫克)；質譜 m/z (ESI) 270 $[M+H]^+$ 。

實例 3

依據反應圖 3 之方法製備 化合物 3



3.1. 化合物 (xiv)

藉 M. Nomura 等人，醫藥化學期刊，1999，42，2901-2908 所述般製備此化合物。

3.2. 化合物 (xv)

三甲苯基氯 (3.2 克，11.5 毫莫耳) 添加至化合物 (xiv) (3.0 克，6.0 毫莫耳) 之吡啶 (20 毫升) 溶液中及在室溫攪拌 16 小時。

五、發明說明 (44)

真空蒸發溶劑及殘留物分配於乙酸乙酯(50毫升)及2 M鹽酸(50毫升)間。分離乙酸乙酯層，以食鹽水(50毫升)洗滌及以無水硫酸鎂脫水。濾除硫酸鎂及真空蒸發濾液。粗物質藉矽膠快速管柱層析以2:1乙醚/己烷溶離純化。合併含產物之溶離份及真空蒸發獲得白色固體之化合物(xv)(2.75克)；質譜(ESI) m/z 767 $[M+H]^+$ 。

3.3. 化合物(xvi)

第三丁基二甲基矽烷基氯(0.67克，4.4毫莫耳)及咪唑(0.91克，13.3毫莫耳)添加至化合物(xv)(2.75克，3.7毫莫耳)之二甲基甲醯胺(20毫升)攪拌溶液中。反應加熱至45℃歷時16小時。再添加第三丁基二甲基矽烷基氯(0.67克，4.4毫莫耳)及咪唑(0.91克，13.3毫莫耳)及混合物加熱至60℃歷時4小時。真空蒸發溶劑及殘留物分配於乙酸乙酯及食鹽水間。分離乙酸乙酯及以更多食鹽水洗滌及以無水硫酸鎂脫水。濾除硫酸鎂及濾液真空濃縮。殘留之無色泡沫藉矽膠快速管柱層析以1:2乙醚/己烷溶離。合併含產物之溶離份及真空蒸發獲得白色固體之化合物(xvi)(3.1克)。

3.4. 化合物(xvii)

溴兒茶酚硼烷(355毫克，1.77毫莫耳)在氮氣及0℃下，添加至化合物(xvi)(1.5克，1.77毫莫耳)之無水二氯甲烷(50毫升)攪拌溶液中。反應攪拌15分鐘，以二氯甲烷(50毫升)稀釋接著以飽和碳酸氫鈉(100毫升)及食鹽水(100毫升)洗滌。二氯甲烷以無水硫酸鎂脫水。濾除硫酸鎂及濾液真空濃縮。殘留物藉矽膠快速管柱層析，以1:1乙醚/己烷溶

五、發明說明 (45)

離。合併含產物之溶離份及真空蒸發獲得白色固體之化合物(xvii)(930毫克)。

3.5. 化合物 3

如 M. Nomura 等人，醫藥化學期刊，1999, 42, 2901-2908 所述般自化合物(xvii)製備。

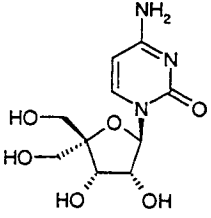
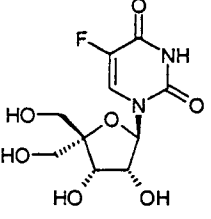
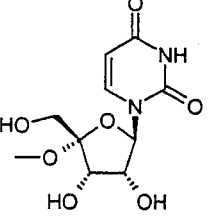
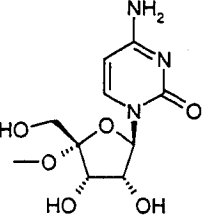
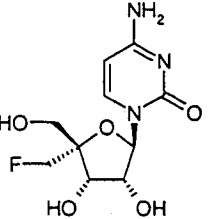
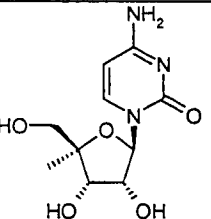
依據本技藝所述方法可製備其他化合物，例如：

裝

訂

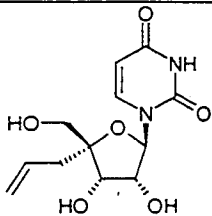
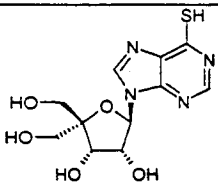
線

五、發明說明 (46)

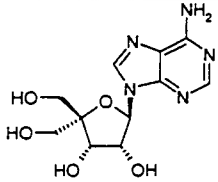
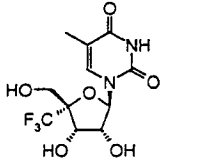
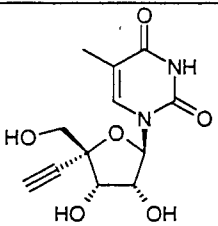
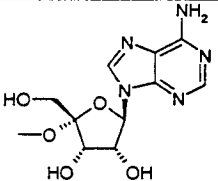
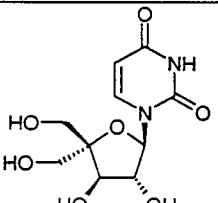
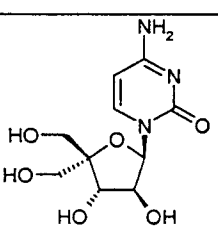
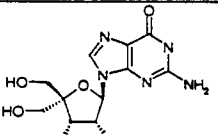
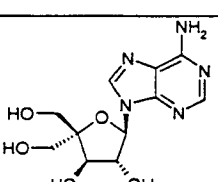
化合物編號	結構	名稱及製備方法
化合物6		4'-C-(羥基甲基)胞苷 G.H. Jones等人，有機化學期刊，1979, 44(8), 1309
化合物7		5-氟-4'-C-(羥基甲基)尿苷 Youssefyeh等人，有機化學期刊，1979, 44, 1301
化合物8		4'-C-甲氧基尿苷 J.A. Cook及J.L. Secrist，美國化學協會期刊，1979, 101, 1554
化合物9		4'-C-甲氧基胞苷 J.G. Moffatt及J.P. Verheyden, USP 3 910 885
化合物22		4'-C-(氟甲基)胞苷 K. Kitano等人，四面體，1997, 53(39), 13315
化合物23		4'-C-甲基胞苷 T. Waga 等人，J. Biosci. Biotechnol. Biochem., 1993, 57(9), 1433

五、發明說明 (47)

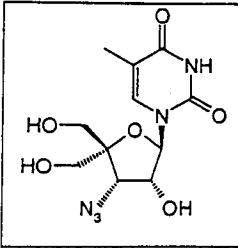
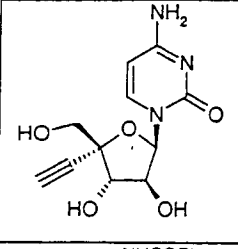
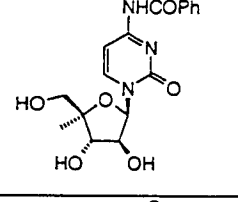
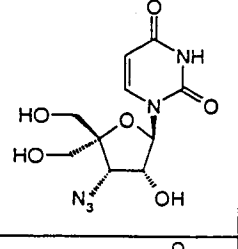
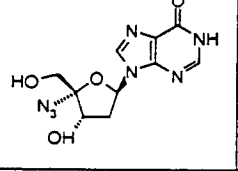
依據類似本技藝所述方法可製備其他式I化合物，例如：

	4'-C-烯丙基尿苷 J. Secrist等人，美國化學協會期刊，1978, 100, 2554
	9-[4-C-(羥基甲基)-β-D-呋喃核糖基]-6-氫硫基 嘧啶 Youssefyeh等人，有機化學期刊，1979, 44, 1301

五、發明說明 (48)

	4'-C-(羥基甲基)腺苷 A. Rosenthal及M. Ratcliffe, Carbohydr. Res., 1977, 54, 61
	4'-C-(三氟甲基)-5-甲基尿苷 J. Kozak及C.R. Johnson 1998, 17(12), 2221
	4'-C-(乙炔基)-5-甲基尿苷 R. Yamaguchi等人J. Biosci. Biotechnol. Biochem., 1999, 63(4), 736
	4'-C-甲氧基腺苷 C.M. Richards等人, Carbohydr. Res., 1982, 100, 315
	1-[4-C-(羥基甲基)-β-D-呋喃木糖基]尿嘧啶 G.H. Jones等人, 有機化學期刊, 1979, 44(8), 1309-1317
	1-[4-C-(羥基甲基)-β-D-呋喃阿拉伯糖基]胞苷 T. Waga等人, 核苷核苷酸, 1996, 15(1-3)287- 304
	4'-C-(羥基甲基)鳥苷 J.C. Martin及J.P. Verheyden, 核苷核苷酸, 1988, 7(3), 365
	9-[4-C-(羥基甲基)-β-D-呋喃木糖基]腺苷 D.L. Leland及M.P. Kotick, Carbohydr. Res., 1974, 38, C9-C11

五、發明說明 (49)

	3'-疊氮基-3'-去氧-4'-C-(羥基甲基)-5-甲基尿苷 A.G. Olsen等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2000, 21, 3610
	1-(4-C-乙炔基-β-D-呋喃阿拉伯糖基)胞苷 H. Ohrui等人, 醫藥化學期刊, 2000, 43(23), 4516或S. Kohgo等人, Biosci. Biotechnol. Biochem., 1999, 63(6), 1146
	N4-苯甲醯基-1-[4-C-甲基-β-呋喃阿拉伯糖基]胞苷 T. Yamaguchi等人, 核苷核苷酸, 1997, 16(7), 1347
	3'-疊氮基-3'-去氧-4'-C-(羥基甲基)尿苷 S.A. Surzhikov及N.B. Dyatkina Russ. J. Biorg. Chem. (Engl. Transl.), 1993, 19(7), 408
	2'-去氧-4'-疊氮基核苷之製備 H. Maag等人, 歐洲專利申請號EP 371366 A1

下列方法證明式I化合物液至HCV RNA複製之能力，且因此證明其治療HCV感染之強效利用性。

蟲螢光素酶分析

此分析係基於使用報導作為胞內HCV複製子RNA量之簡單讀取之理念。基於此目的，蟲螢光素酶基因導入複製子架構物NK5.1之第一開放讀取框架中(Krieger等人，病毒學

五、發明說明 (50)

期刊, 75:4614), 緊接在內部核糖體進入位置(IRES)序列之後, 及經由得自足部及口部疾病病毒之自我斷裂肽2A與新黴素磷酸轉移酶(NPTII)基因融合(Ryan & Drew, EMBO 卷13:928-933)。體內轉錄後, RNA電穿透入人類肝細胞瘤Huh7細胞中, 及單離及擴大G418-抗性菌落。穩定選擇之細胞株2209-23顯示含有複製HCV亞基因組RNA, 及藉該複製子表現之蟲螢光素酶之活性反映其於細胞中RNA量。

就分析程序而言, 於含5%胎牛血清(FCS, GibcoBRL, 目錄編號10106-169)之杜貝克氏(Dulbecco's) MEM (GibcoBRL, 目錄編號31966-021)中培養之蟲螢光酶HCV複製子細胞(2209-23)以每洞5000個細胞鋪入96-洞盤並培育隔夜。24小時後, 於細胞中添加含不同稀釋度化合物之生長培養基, 其接著在37°C培育3天。該分析在雙份盤中進行, 一個為渾濁白色及一個為透明, 以平行測量化學化合物之活性及細胞毒性確使所見之活性並非由於細胞增殖減少之故。

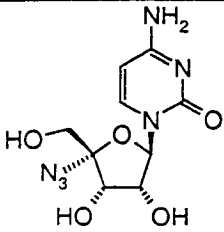
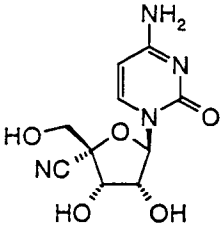
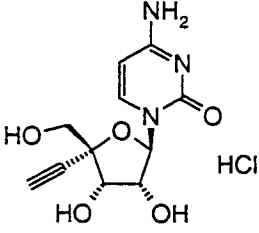
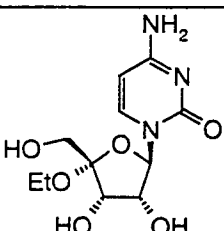
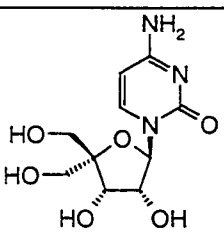
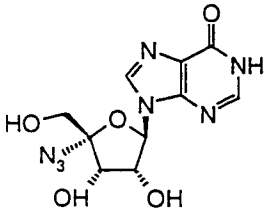
培育結束時, 白色盤中之細胞予以收取及使用雙-螢光素酶受體分析系統(Promega目錄編號E1960)測量螢光酶活性。下列段落所述之所有試劑均包含於製造套組中且附有製造商之指示以製備該試劑。簡言之, 每洞細胞以200微升磷酸鹽緩衝之食鹽水(pH 7.0)(PBS)洗滌2次及以25微升1x被動溶胞緩衝液溶胞後在室溫培育20分鐘。於各洞中添加100微升LAR II試劑。接著盤插入LB 96V微盤發光計(MicroLumatPlus, Berthold)及於各洞中藉機器注射100微

五、發明說明 (51)

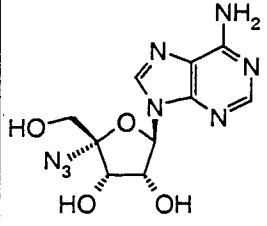
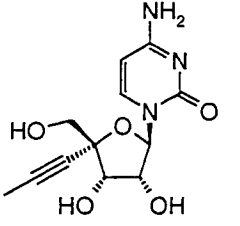
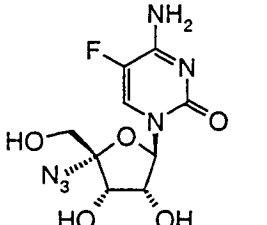
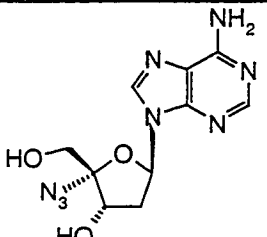
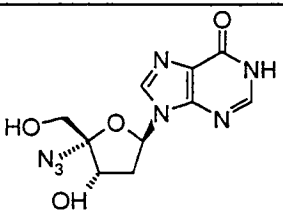
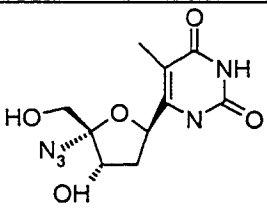
升 Stop & Glo 試劑及使用 2-秒延遲、10-秒測量程式測量訊號。自螢光素酶活性降低百分比對藥物濃度之作圖可計算 IC50(相對於未處理細胞對照組值降低複製子量 50% 所需之藥物濃度)。結果如下。

就細胞毒性分析而言，使用得自 Roche Diagnostic(目錄編號 1644807)之 WST-1 試劑。於各洞中添加 10 微升 WST-1 試劑，包含僅含培養基作為空白組之洞。接著細胞在 37°C 培育 1 至 1.5 小時及藉 96-洞盤讀取計在 450 nm 測量 OD 值(參考濾光在 650 nm)。再者，自 WST-1 值之降低百分比對藥物濃度作圖可計算 CC50(相對於未處理細胞對照組值降低細胞增殖量 50% 所需之藥物濃度)。

五、發明說明 (52)

化合物編號	結構	名稱	IC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M) WST-1
化合物1		4'-C-疊氮基胞 苷	1.2	0% (100 μ M)
化合物2		4'-C-氰基胞 苷	99 (20 μ M)	100% (20 μ M)
化合物3		4'-C-乙炔基胞 苷鹽酸鹽(1:1)	3% (20 μ M)	0% (20 μ M)
化合物4		4'-C-乙氧基胞 苷	11% (20 μ M)	0% (20 μ M)
化合物6		4'-C-(羥基甲 基)胞 苷	13% (20 μ M)	2% (20 μ M)
化合物16-1		4'-C-疊氮基肌 苷	>500 μ M	

五、發明說明 (53)

化合物18		4'-C-疊氮基腺 苷	57	
化合物30		4'-C-(1-丙炔 基)胞苷	15% (20μM)	2% (20μM)
化合物44		4'-C-疊氮基- 5-氟胞苷	108	
化合物46		4'-疊氮基-2'- 去氧腺苷	13	0% (20μM)
化合物47		4'-C-疊氮基- 2'-去氧肌苷	37	12% (20μM)
化合物48		4'-C-疊氮基- 5-甲基尿苷	8	0% (20μM)

五、發明說明 (54)

如上表所示，式I化合物具有有效作為治療人類HCV感染之抗病毒藥物之效力，或代謝成展現此活性之化合物。

本發明一具體例中，該活性化合物或其衍生物或鹽可與另一抗病毒劑組合投藥，如抗肝炎劑包含式I者。當活性化合物或其衍生物或鹽與其他抗病毒劑投藥時，該活性可比母化合物更增加。此易藉製備該衍生物並依據本文所述方法測試其抗-HCV活性而評估。

投與活性化合物可為連續(靜脈內滴入)至每日口服投藥數次(例如Q.I.D)且投藥路徑中，可包含口服、局部非經腸道、肌肉內、靜脈內、皮下、經皮(其可包含滲透促進劑)、頰內及栓劑投藥。

4'-取代之核苷衍生物以及其醫藥可使用鹽以任何醫藥調配物態使用作為醫藥。該醫藥調配物可經腸投藥，例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣錠、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液、糖漿、或懸浮液態口服投藥，或如以栓劑態經直腸投藥。其亦可非經腸道投藥(肌肉內、靜脈內、皮下或胸骨內注射或灌注技術)，如以注射溶液態投藥，如以鼻內噴劑態經鼻投藥，或吸入噴霧、局部等方式。

就製造醫藥製劑而言，該4'-取代之核苷衍生物以及其醫藥可使用鹽可以治療惰性無機或有機賦型劑調配用以製造錠劑、包衣錠劑、糖衣錠、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液、糖漿、或懸浮液。

式I化合物可以醫藥可接受性載體調配成混合物。例如，本發明之化合物可以醫藥可接受性鹽口服投藥。由於

五、發明說明 (55)

本發明化合物大多為水可溶，因此其可以於生理食鹽水中(如緩衝至pH約7.2至7.5)經靜脈內投藥。此目的可使用習知緩衝液如磷酸鹽、碳酸氫鹽或檸檬酸鹽。當然，熟知本技藝者可在說明書教示內修正該調配物而提供數種特定投藥路徑之調配物，而不賦予本發明組合物不安定性或其損及其治療活性。尤其，本發明化合物改質至賦予其於水或其他載體中更可溶性，例如易藉稍微改質(鹽形成、酯化等)而完成，其在本領域悉知範圍內。修正投藥路徑及特定化合物之劑量攝取以管理本發明化合物藥效學以於病患中達最大效益亦在本技藝熟知領域內。

非經腸道調配物而言，載體一般包括殺菌水或氯化鈉水溶液，但可包含輔助分散液之其他成分。當然，當欲使用殺菌水且維持無菌時，該組合物及載體亦需殺菌。亦可製備可注射懸浮液，其中若適當可使用適當液體載體、懸浮劑等。

錠劑、包衣錠劑、糖衣錠及硬明膠膠囊之適當賦型劑為例如乳糖、玉米澱粉及其衍生物、滑石及硬脂酸或其鹽。

若需要，錠劑或膠囊可使用標準技術包腸衣或製成持續釋出。

軟明膠膠囊之適當賦型劑為例如植物油、蠟、脂、半固體及液體多元醇。

注射溶液之適當賦型劑為例如水、食鹽水、醇、多元醇、甘油或植物油。

栓劑之適當賦型劑為例如天然及硬化油、蠟、脂、半液

五、發明說明 (56)

體或液體多元醇。

經腸使用之溶液及糖漿之適當賦型劑為例如水、多元醇、糖精、逆轉糖及葡萄糖。

本發明之醫藥製劑亦可提供為持續釋出之調配物或其他適當調配物。

該醫藥製劑亦可含保存劑、溶解劑、安定劑、甜味劑、乳化劑、著色劑、矯味劑、調整等張壓力之鹽、緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。

該醫藥製劑亦可含有其他本技藝已知之治療活性劑。

劑量可在廣範圍限度內變化，且當然可於個別案例中調整至個別需求。就口服投藥而言，於單一療法及/或組合療法中每日劑量宜為約0.01至約100毫克/公斤體重。較佳日劑量為每天約0.1至約500毫克/公斤體重，更好0.1至約100毫克/公斤體重及最好1.0至約100毫克/公斤體重。典型製劑將含有約5%至約95%活性化合物(w/w)。日劑量可以單一劑量或分開劑量投藥，典型上每天為1至5次劑量。

某些醫藥劑型中，以本發明化合物之前藥態，尤其包含醯化(乙醯化或其他)衍生物、吡啶酯及各種鹽態較佳。熟知本技藝者將了解如何改質本化合物成為前藥，以促進活性化合物輸送至宿主有機體或病患內之標的部位。熟知本技藝者亦將可取前藥態之有利藥效性參數之優點，當施用時，輸送本化合物至宿主有機體或病患內之標的部位而使化合物所欲效果達最大。

核苷衍生物或其醫藥可用於單一療法或組合療法，例如

五、發明說明 (57)

治療可聯合投與一或多種額外治療活性物質，例如，免疫系統調節劑如干擾素、介白素、腫瘤壞死因子或選殖刺激因子；抗病毒劑或消炎劑。當以組合療法治療時，此投藥可相對於該4'-取代之核苷衍生物同時或依序投藥。本文所用之同時投藥包含在同一時間或不同時間投藥。

需了解本文所述之治療擴大至預防以及治療既有病況，且動物治療包含人類以及其他哺乳類治療。再者，本文所用之C型肝炎病毒(HCV)感染治療亦包含治療或預防與C型肝炎病毒(HCV)感染有關或受其調節之疾病或病況或其臨床病徵。

本說明書中"包括"意指"包含或由其所構成"。

前述描述所揭示或下列申請專利範圍或附圖之特徵，以其特定形式或進行所揭示功能之方式表示，或達成所揭示結果之方法或製程，可分別或以此特徵之任何組合用以理解本發明各種變化態。

I313176

93年2月24日 修正補充

申請日期	91. 6. 11
案 號	091112635
類 別	Ab1k ^{31/1018} , ^{31/1012} , ^{31/1016} , ^{31/1018} ; C07H ^{19/16} , ^{19/16} ; Ab1P ^{31/14}

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

中文說明書替換頁(93年2月)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明名稱	中 文	用於治療受C型肝炎病毒所調節之疾病之醫藥組合物
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING DISEASES MEDIATED BY THE HEPATITIS VIRUS"
二、發明人	姓 名	1. 鄭文隆 WEN-RONG JIANG 2. 約瑟夫 阿姆斯壯 馬丁 JOSEPH ARMSTRONG MARTIN 3. 真間 信夫 NOBUO SHIMMA
	國 籍	1. 2. 英國 UNITED KINGDOM 3. 日本 JAPAN
	住、居所	1. 美國加州紅木市泰倫多大道602號 602 TEREDO DRIVE, REDWOOD CITY, CALIFORNIA 94065, U.S.A. 2. 美國加州門羅公園市夏隆公園大道350號I-26 350 SHARON PARK DRIVE, ABT. I-26, MENLO PARK, CALIFORNIA 94025, U.S.A. 3. 日本國神奈川縣千崎東海岸南2-11-19 2-11-19 HIGASHIKAIGAN-MINAMI, CHIGASAKI-SHI, KANAGAWA-KEN, 253-0054 JAPAN
三、申請人	姓 名 (名 稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
	國 籍	瑞士 SWITZERLAND
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號 124 GRENZACHERSTRASSE, CH-4070 BASLE, SWITZERLAND
	代 表 人 名 姓	1. 菲杜林·克勞士納 FRIDOLIN KLAUSNER 2. 丹尼斯 史崔柏 DENISE STREBEL

申請日期	
案 號	
類 別	

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明名稱	中 文	
	英 文	
二、發明創作人	姓 名	4. 佃 卓男 TAKUO TSUKUDA 5. 瑞尼 羅伯特 戴渥斯 RENE ROBERT DEVOS 6. 克里斯托夫 約翰 赫伯斯 CHRISTOPHER JOHN HOBBS
	國 籍	4. 日本 JAPAN 5. 比利時 BELGIUM 6. 英國 UNITED KINGDOM
三、申請人	住、居所	4. 日本國神奈川縣小田原市蓮正寺540-22 540-22 RENSYOJI, ODAWARA-SHI, KANAGAWA-KEN, 250-0865 JAPAN 5. 英國哈德福郡威恩花園市夏門區4號 4 SALMON CLOSE, WELWYN GARDEN CITY, HERTFORDSHIRE AL7 1TR, ENGLAND 6. 英國哈德福郡哈德福市木蘭區9號 9 MAGNOLIA CLOSE, HERTFORD, HERTFORDSHIRE SG13 7UR, ENGLAND
	姓 名 (名 稱)	
三、申請人	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
三、申請人	代 表 人 姓 名	

申請日期	
案號	
類別	

A4
C4

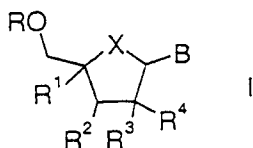
(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書		
一、發明名稱	中文	
	英文	
二、發明人	姓名	7.約翰 赫伯特 梅瑞特 JOHN HERBERT MERRETT 8.伊莎貝爾 納傑拉 ISABEL NAJERA
	國籍	7.8.英國 UNITED KINGDOM
	住、居所	7.英國哈德福郡伯達克市春木區23號 23 BUSH SPRING, BALDOCK, HERTFORDSHIRE SG7 6QT, ENGLAND 8.英國哈德福郡聖奧班斯市莎麗斯貝利大道49號 49 SALISBURY AVENUE, ST. ALBANS, HERTFORDSHIRE AL1 4TZ, ENGLAND
三、申請人	姓名 (名稱)	
	國籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人名 代姓	

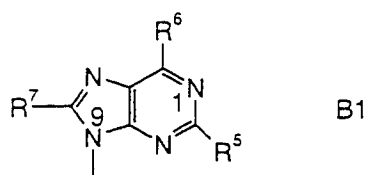
裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 用於治療受C型肝炎病毒所調節之疾病之醫藥組合物)

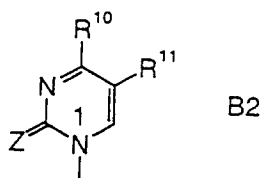
本發明有關式I之核苷衍生物及其醫藥可接受性鹽之用途：



其中B代表下式之9-嘌呤基B1：

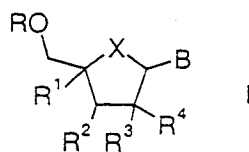


或下式之1-嘧啶基B2：

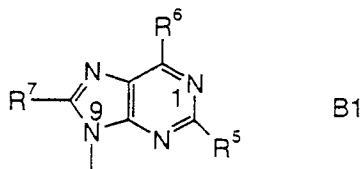


英文發明摘要(發明之名稱： "PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING DISEASES MEDIATED BY THE HEPATITIS VIRUS")

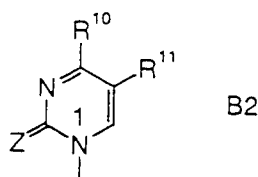
The present invention relates to the use of nucleoside derivatives of formula I



wherein B signifies a 9-puranyl residue B1 of formula



or a 1-pyrimidyl residue B2 of formula



四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

其中該符號如說明書定義；
係用於治療受C型肝炎病毒(HCV)調節之疾病、用以製備此
治療之醫藥；及有關含此化合物之醫藥組合物。

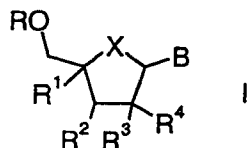
英文發明摘要（發明之名稱：

)

wherein the symbols are as defined in the specification,
and of pharmaceutically acceptable salts thereof;
for the treatment of diseases mediated by the Hepatitis C Virus (HCV), for the
preparation of a medicament for such treatment and to pharmaceutical
compositions containing such compounds.

六、申請專利範圍

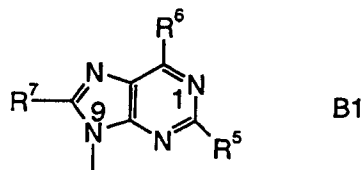
1. 一種用於治療受 C 型肝炎病毒 (HCV) 所調節之疾病之醫藥組合物，其包括醫藥有效量之式 I 化合物，



其中

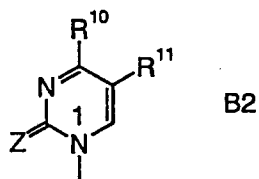
- R 為氫或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})-\text{O}]_n\text{H}$ 及 n 為 1、2 或 3；
- R^1 為 C_1-C_7 -烷基、 C_2-C_7 -烯基、 C_2-C_7 -炔基、鹵- C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷羰基、 C_1-C_7 -烷氧羰基、羥- C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基- C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基、氰基、疊氮基、羥基亞胺基甲基、 C_1-C_7 -烷氧基亞胺基甲基、鹵素、 C_1-C_7 -烷羰基胺基、 C_1-C_7 -烷胺基羰基、疊氮基- C_1-C_7 -烷基、胺基甲基、 C_1-C_7 -烷胺基甲基或二- C_1-C_7 -烷胺基甲基；
- R^2 為氫、羥基、胺基、 C_1-C_7 -烷基、羥- C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基、鹵素、氰基或疊氮基；
- R^3 及 R^4 為氫、羥基、 C_1-C_7 -烷氧基、鹵素或羥- C_1-C_7 -烷基，但 R^3 及 R^4 至少一個為氫；或
- R^3 及 R^4 一起代表 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{N}-\text{OH}$ ，或
- R^3 及 R^4 均代表氟；
- X 為 O、S 或 CH_2 ；
- B 代表下式之 9-嘌呤基 B1：

六、申請專利範圍



其中

- R^5 為氫、羥基、 C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基、 C_1-C_7 -烷硫基、 NHR^8 、鹵素或SH；
- R^6 為羥基、 NHR^8 、 $NHOR^9$ 、 $NHNR^8$ 、 $-NHC(O)OR^{9'}$ 或SH；
- R^7 為氫、羥基、 C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基、 C_1-C_7 -烷硫基、 NHR^8 、鹵素、SH或氰基；
- R^8 為氫、 C_1-C_7 -烷基、羥- C_1-C_7 -烷基、芳基羰基或 C_1-C_7 -烷羰基；
- R^9 為氫或 C_1-C_7 -烷基；
- $R^{9'}$ 為 C_1-C_7 -烷基；及
- B 代表下式之1-嘧啶基B2：



其中

- Z 為O或S；
- R^{10} 為羥基、 NHR^8 、 $NHOR^9$ 、 $NHNR^8$ 、 $-NHC(O)OR^{9'}$

六、申請專利範圍

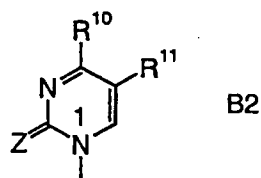
或 SH；

R^{11} 為氫、 C_1-C_7 -烷基、羥基、羥- C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基- C_1-C_7 -烷基、鹵- C_1-C_7 -烷基或鹵素；

R^8 、 R^9 及 $R^{9'}$ 如前述定義；

及其醫藥可接受性鹽。

2. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，



其中

R 為氫；

R^1 為 C_1-C_7 -烷基、 C_2-C_7 -烯基、 C_2-C_7 -炔基、鹵- C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷羰基、 C_1-C_7 -烷氧基、羥基甲基、氰基、疊氮基、 C_1-C_7 -烷氧基亞胺基甲基、 C_1-C_7 -烷羰基胺基、 C_1-C_7 -烷胺基甲基或二- C_1-C_7 -烷胺基甲基；

R^2 為氫、羥基、 C_1-C_7 -烷氧基或鹵素；

R^3 及 R^4 為氫、羥基、 C_1-C_7 -烷氧基、鹵素或羥基- C_1-C_7 -烷基，但 R^3 及 R^4 至少一個為氫；或

R^3 及 R^4 代表氟；

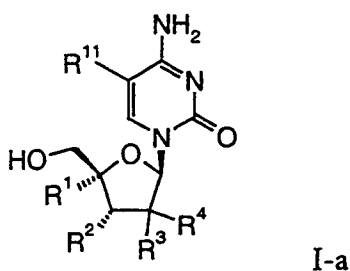
X 為 O 或 CH_2 ；及

B 代表如申請專利範圍第1項定義之9-嘌呤基B1或1-嘧啶

六、申請專利範圍

基 B2。

3. 如申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該化合物為下式



其中

R^1 為 C_1-C_7 -烷基、 C_2-C_7 -烯基、 C_2-C_7 -炔基、鹵- C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷羰基、 C_1-C_7 -烷氧基、羥基甲基、氰基、疊氮基、 C_1-C_7 -烷氧基亞胺基甲基、 C_1-C_7 -烷羰基胺基、 C_1-C_7 -烷胺基甲基或二- C_1-C_7 -烷胺基甲基；

R^2 為氫、羥基、 C_1-C_7 -烷氧基或鹵素；

R^3 及 R^4 為氫、羥基、 C_1-C_7 -烷氧基、鹵素或羥基- C_1-C_7 -烷基，但 R^3 及 R^4 至少一個為氫；或

R^3 及 R^4 代表氟；

及醫藥可接受性鹽。

4. 如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中該化合物為
 4'-C-乙炔基胞苷鹽酸鹽(1:1)
 4'-C-乙氧基胞苷
 4'-C-乙醯基胞苷。

六、申請專利範圍

5. 如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中該化合物為4'-C-疊氮基胞苷。