



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201700492 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：105116518

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*C07H19/10 (2006.01)**C07H19/11 (2006.01)**A61K31/7068(2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/05/27

歐洲專利局

15305802.9

(71)申請人：伊迪尼克製藥有限公司 (美國) IDENIX PHARMACEUTICALS LLC (US)

美國

(72)發明人：多森 西瑞爾 B DOUSSON, CYRIL (FR)；杜漢 大衛 DUKHAN, DAVID (FR)；

帕西 克里斯多夫 克勞德 PARCY, CHRISTOPHE CLAUDE (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 144 頁

(54)名稱

用於治療癌症之核苷酸

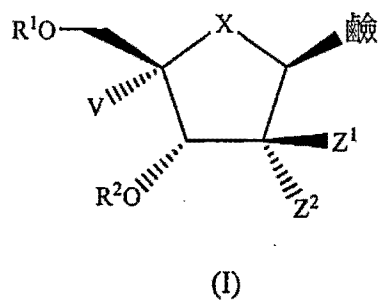
NUCLEOTIDES FOR THE TREATMENT OF CANCER

(57)摘要

本發明係關於新穎核苷衍生物、包含該等化合物之醫藥組合物、製備其之方法及其於治療癌症之使用方法。

The present invention relates to novel nucleoside derivatives, pharmaceutical compositions comprising the compounds, processes of preparation thereof, and methods of use thereof for treating cancer.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號： 105116518

※ 申請日： 105/05/26

※IPC 分類： **C07H 19/10** (2006.01)

C07H 19/11 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療癌症之核苷酸

NUCLEOTIDES FOR THE TREATMENT OF CANCER

【中文】

本發明係關於新穎核苷衍生物、包含該等化合物之醫藥組合物、製備其之方法及其於治療癌症之使用方法。

【英文】

The present invention relates to novel nucleoside derivatives, pharmaceutical compositions comprising the compounds, processes of preparation thereof, and methods of use thereof for treating cancer.

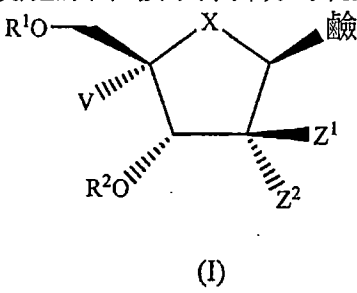
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療癌症之核苷酸

NUCLEOTIDES FOR THE TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

本文提供核苷衍生物、包含該等化合物之醫藥組合物、製備其之製程及其治療癌症之方法。

在某些實施例中，提供可展示顯著效能及生物利用度來治療例如人類肝癌之核苷及核苷酸化合物及前藥。可治療之肝癌包括原發性及繼發性肝癌。在特定實施例中，肝癌係肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。在特定實施例中，肝癌係源自其他癌症(例如結腸癌、胰臟癌等)之肝轉移。在某些實施例中，本文所述化合物可用於治療癌症，例如乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌及白血病癌症。

【先前技術】

癌症係特徵主要在於源自給定正常組織之異常細胞之不受控分裂及該等惡性細胞浸潤毗鄰組織之疾病。血液或淋巴運輸可使癌細胞擴散至身體之其他部分，從而產生局部淋巴結及遠端位點(轉移)。癌症係開始於可在某些條件下進展成贅瘤之較小初期腫瘤變化之複雜的多步驟過程。業內存在100種以上不同類型之癌症，其可分成更寬泛類別。主要類別包括：癌、肉瘤、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤以及中樞神經系統癌症。癌症之發病率隨著一般群體年齡、新癌症形成及易感群體(例如，感染AIDS或過度暴露於日光下之人)生長而持續攀升。因此，業內迫切需要可用於治療癌症患者之新穎方法及組合物。

血液或造血惡性病係血液或骨髓癌症，包括白血病及淋巴瘤。

白血病係一類特徵在於不成熟白血球異常累積之血液癌症。業內存在四類白血病：急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)及慢性骨髓性白血病(CML)。急性白血病係導致不成熟、無功能細胞在骨髓及血液中累積之快速進展疾病。骨髓通常停止產生足夠的正常紅血球、白血球及血小板。另一方面，慢性白血病進展更緩慢且允許製造更大量之較成熟功能細胞。

白血病可侵襲任何年齡之人。大多數白血病病例之病因未知。異常輻射劑量及某些癌症療法為可能的病因。在成人中診斷出約90%之白血病。慢性白血病之病例較急性白血病病例高4.5%。成人中最常見之白血病類型係急性骨髓性白血病(AML)，2013年估計有14,590例新病例，及慢性淋巴球性白血病(CLL)，2013年有約15,680例新病例。在2013年估計慢性骨髓性白血病(CML)侵襲約5,920人(資料來自Leukemia and Lymphoma Society, *Facts 2013*, 2013年8月)。

在20世紀下半葉血癌治療之顯著改良主要歸因於化學療法。另外，業內存在50種以上之個別地用於治療該等病症之藥物，且多種潛在新穎療法正處於臨床試驗之研究中。儘管當前化學療法可引起完全緩解，但白血病、尤其AML係長期無疾病存活率較低。舉例而言，估計自2003年至2009年AML之總相對存活率為約59%。因此，業內明確且迫切需要有效治療劑來治療血癌，包括白血病。

原發性肝癌係世界上最常見之癌症形式之一。肝細胞癌(亦稱為惡性肝細胞瘤)係原發性肝癌之最常見形式，且在肝細胞中形成。肝細胞癌主要發生在男性及患有肝硬化之患者中。其已成為世界範圍內癌症死亡之第三大死因(Block T M等人，2003, *Oncogene* 22:5093-5107)。許多肝細胞癌患者直至該疾病晚期才有症狀，從而導致無效治療及較差預後；大多數不可切除肝細胞癌患者在一年內死亡。

尤其在晚期或復發性肝細胞癌之情形下，肝細胞癌之治療選擇

已受限。手術及輻射療法係早期肝癌之選擇，但對於晚期或復發性肝細胞癌並不十分有效。全身性化學療法並不尤其有效，且可使用之藥物數量非常有限。已顯示最新核準之激酶抑制劑索拉菲尼(sorafenib)可有效地治療肝細胞癌。然而，其可減緩或終止晚期肝癌之進展比不治療僅長幾個月。

核苷之胺基磷酸酯衍生物闡述於 WO2013/177219、WO2006/063149及WO2005/012327中。

業內需要用於治療或預防癌症之新穎療法。

【發明內容】

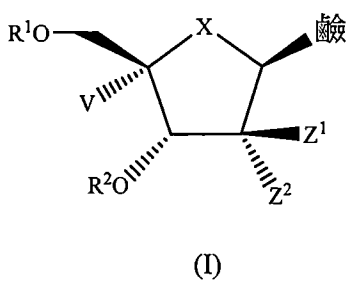
本文提供可用於例如治療癌症(例如肝癌)之化合物。該等化合物係連接至前藥部分之核苷及核苷酸類似物。在某些實施例中，連接至前藥部分之核苷及核苷酸類似物可展示顯著的效能或生物利用度或二者皆有，其用於治療人類之癌症，例如肝癌。可治療之肝癌包括原發性及繼發性肝癌。在特定實施例中，肝癌係肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。在特定實施例中，肝癌係源自其他癌症(例如結腸癌、胰臟癌等)之肝轉移。在某些實施例中，本文所述化合物可用於治療癌症，例如乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌及白血病癌症。

在某些實施例中，本文所提供之化合物可用於預防及治療癌症，例如肝癌，例如肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。該等化合物或調配物亦可用於以預防性方式預防或阻滯具有癌症(例如肝癌，例如肝細胞癌、膽管癌或膽道癌)之症狀之個體的臨床疾病之進展。在某些實施例中，本文所述化合物或調配物可用於治療癌症，例如乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌及白血病癌症。

本文亦提供用於治療個體(例如人類)之癌症(例如肝癌，例如肝細胞癌、膽管癌或膽道癌或源自其他癌症(例如結腸癌、胰臟癌等)之肝轉移)的方法，其包括投與有效量之本文所提供化合物，單獨投與

或與視情況於醫藥上可接受之載劑中之另一抗癌劑組合或交替投與。
在某些實施例中，癌症選自乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌及白血病癌症。

本文提供式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

鹼係核鹼基；

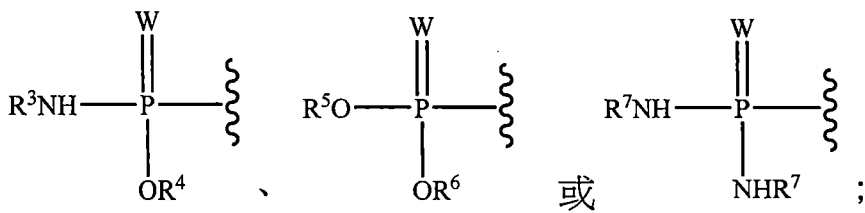
X 係O或S；

V 係氫、鹵素或胺基；

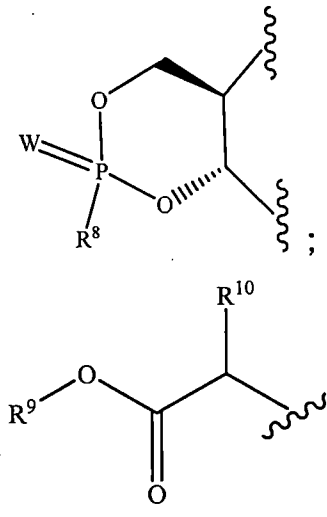
Z^1 係鹵素；

Z^2 係鹵素；

R^1 及 R^2 中之任一者係氫，且另一者係：



或 R^1 及 R^2 與其所附接之兩個氧原子一起形成環：



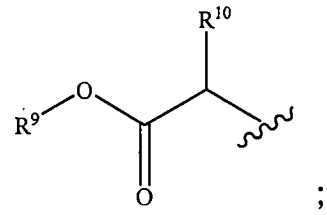
R^3 係芳基 C_{1-10} 烷基或

R^4 係氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-11} 烯基、 C_{2-11} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基羰基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基二硫化物 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基羰基硫基 C_{1-10} 烷基或雜芳基 C_{1-10} 烷基，其中烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，且雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 C_{1-10} 烷基及硝基之取代基取代；

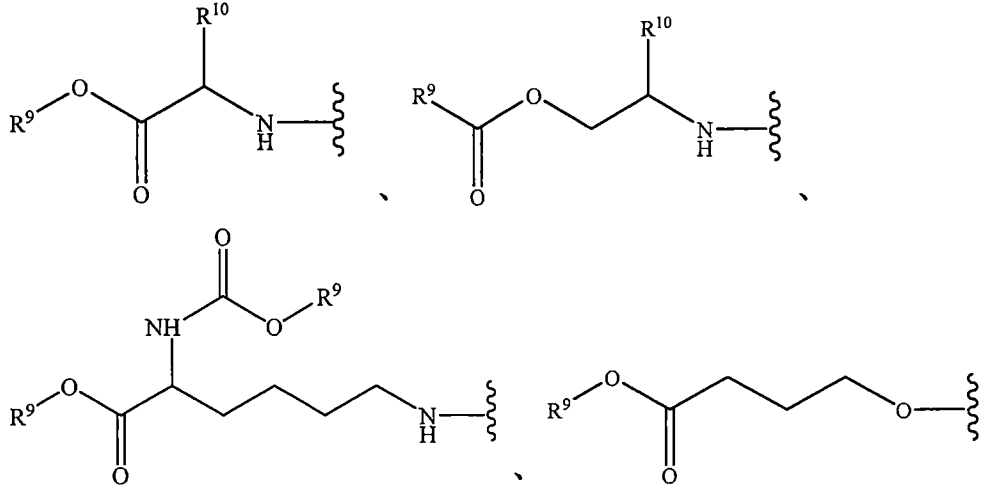
R^5 係 C_{1-10} 烷基、 C_{2-11} 烯基、 C_{2-11} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基羰基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基二硫化物 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基羰基硫基 C_{1-10} 烷基或芳基、雜芳基 C_{1-10} 烷基，其中烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，且雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 C_{1-10} 烷基及硝基之取代基取代；

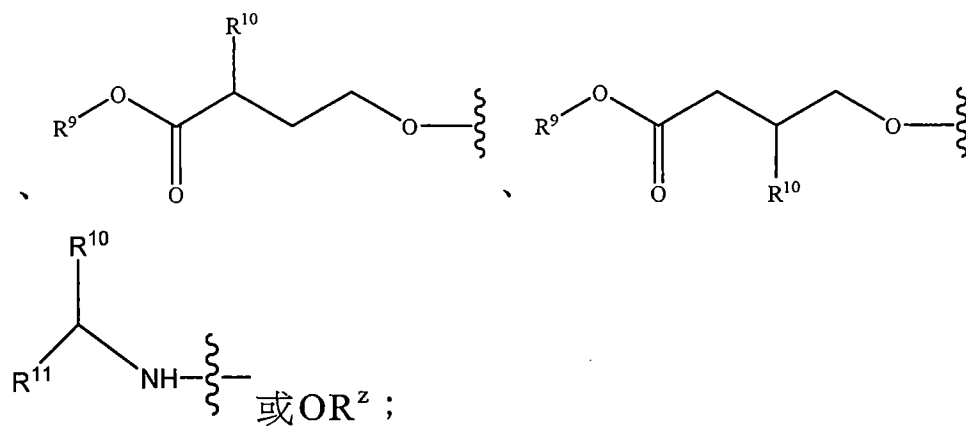
R^6 係氫、 C_{1-10} 烷基或雜芳基 C_{1-10} 烷基，其中雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 C_{1-10} 烷基及硝基之取代基取代；

每一 R^7 獨立地係



R^8 係羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基羰基硫基 C_{1-10} 烷氧基、





R⁹係C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、芳基或芳基C₁₋₆烷基；

R¹⁰係C₁₋₁₀烷基或COOR⁹；

R¹¹係C₁₋₁₀烷基羰基氧基C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基羰基氧基、芳基、芳基氧基、C₁₋₁₀烷基芳基、芳基C₁₋₁₀烷基、雜芳基、雜芳基C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀烷基雜芳基；

R^z係C₂₋₁₁烯基、C₂₋₁₁炔基、C₁₋₁₀烷氧基羰基C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基羰基硫基C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基二硫化物C₁₋₆烷基、芳基或雜芳基C₁₋₁₀烷基，其中烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，且雜芳基經一或兩個選自C₁₋₁₀烷基及硝基之取代基取代；且

W係O或S。

在一個態樣中，本文所提供之化合物係與第二治療劑(例如可用於治療或預防癌症者)組合提供或投與。實例性第二治療劑詳細提供於本文別處。

在另一態樣中，本文提供適用於治療或預防病症(例如癌症，例如肝癌)之醫藥組合物、單一單位劑型及套組，其包含治療或預防有效量之本文所提供例如式I-VI化合物，及治療或預防有效量之第二治療劑(例如可用於治療或預防癌症(例如肝癌)者)。在某些實施例中，癌症選自乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌及白血病癌症。

在某些實施例中，提供治療肝病之方法，其包含向需要治療

之個體投與有效量之本文所述化合物。

可治療之肝癌包括原發性及繼發性肝癌。在特定實施例中，肝癌係肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本文提供可用於治療個體癌症之化合物、組合物及方法。本文進一步提供可用於該等方法之劑型。在某些實施例中，癌症選自肝癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌及白血病癌症。

定義

除非另外指明，否則在提及本文所提供化合物時，下列術語具有以下含義。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習此項技術者通常所理解含義相同之含義。除非另有說明，否則在存在複數個針對本文術語之定義之情形下，以此部分中之定義為準。

除非另外規定，否則如本文所用之術語「烷基」係指飽和直鏈或具支鏈烴。在某些實施例中，烷基係一級、二級或三級烴。烷基包括1至10個碳原子，即C₁至C₁₀烷基。在實施例中，烷基包括1至6個碳原子，即C₁至C₆烷基。在某些實施例中，烷基係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基或2,3-二甲基丁基。

除非另外規定，否則如本文所用之術語「環烷基」係指飽和環烴。在某些實施例中，環烷基可為飽和、及/或橋接、及/或非橋接、及/或稠合雙環基團。環烷基包括3至10個碳原子，即C₃至C₁₀環烷基。在一些實施例中，環烷基具有3至15個(C₃₋₁₅)、3至10個(C₃₋₁₀)或3

至7個(C₃₋₇)碳原子。在某些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己基甲基、環庚基、二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚基、十氫萘基或金剛烷基。

術語「烯基」係指單價烯系不飽和烴基，其具有2至11個碳原子(包括2至8個碳原子或2至6個碳原子)，可為直鏈或具支鏈且具有至少1個(包括1至2個)烯烴不飽和位點。實例性烯基包括乙烯基(ethenyl)(即，乙烯基(vinyl)或-CH=CH₂)、正丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、異丙烯基(-C(CH₃)=CH₂)及諸如此類。

術語「炔基」係指炔不飽和烴基，其具有2至11個碳原子或2至6個碳原子，可為直鏈或具支鏈且具有至少1個或1至2個炔基不飽和位點。炔基之非限制性實例包括炔、乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH₂C≡CH)及諸如此類。

如本文所用且除非另外規定，否則術語「芳基」係指源自芳香族環之取代基。在實施例中，芳基係C₆-C₁₂芳基。在實施例中，芳基係苯基、聯苯或萘基。在實施例中，芳基係苯基。

術語「芳烷基」或「芳基烷基」係指含有一個芳基取代基之烷基，其中芳基及烷基係如本文所定義。

「烷基芳基」係指含有烷基取代基之芳基，其中烷基及芳基係如本文所定義。

「C₁₋₁₀烷氧基(alkoxy)」及「C₁₋₁₀烷氧基(alkoxyl)」係指基團-OR'，其中R'係如本文所定義之烷基。烷氧基(alkoxyl)或烷氧基(alkoxy)係-OR'，其中R'係烷基，且其中烷基係C₁至C₁₀烷基。舉例而言，烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基及諸如此類。

「C₃₋₁₀環烷氧基(cycloalkoxy)」及「C₃₋₁₀環烷氧基

(cycloalkoxyl)」係指基團-OR'，其中R'係如本文所定義之環烷基。烷氧基(alkoxyl)或烷氧基(alkoxy)係-OR'，其中R'係環烷基，且其中環烷基係C₃至C₁₀環烷基。

「烷基羰基氧基」係指基團-O-C(O)-烷基，其中烷基係如本文所定義。

「環烷基羰基氧基」係指基團-O-C(O)-環烷基，其中環烷基係如本文所定義。

「芳基氧基」係指基團-O-芳基，其中芳基係如本文所定義。

「烷基羰基」係指基團-C(O)-烷基，其中烷基係如本文所定義。

「烷氧基羰基」係指基團-C(O)-烷氧基，其中烷氧基係如本文所定義。

「烷氧基羰基烷基」係指基團-烷基-C(O)-烷氧基，其中烷氧基及烷基係如本文所定義。

「環烷氧基羰基」係指基團-C(O)-環烷氧基，其中環烷氧基係如本文所定義。

「芳基氧基羰基」係指基團-C(O)-O-芳基，其中芳基係如本文所定義。

「烷氧基羰基烷氧基」係指基團-烷氧基-C(O)-烷氧基，其中烷氧基及烷基係如本文所定義。

如本文所用之「烷基羰基氧基烷基」係指基團-烷基-O-C(O)-烷基，其中烷基係如本文所定義。

如本文所用之「烷基二硫化物烷基」係指基團-烷基-S-S-烷基，其中烷基係如本文所定義。

如本文所用之「烷基羰基硫代烷基」係指基團-烷基-S-C(O)-烷基，其中烷基係如本文所定義。

「側氧基」係指基團=O。

「羧基(carboxyl)」或「羧基(carboxy)」係指基團-C(O)OH。

「羰基」係指基團-C(O)。

「鹵素」或「鹵基」係指氯、溴、氟或碘。

「胺基」係指基團-NR^{1'}R^{2'}或-NR^{1'}，其中R^{1'}及R^{2'}獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環、芳基或雜芳基，其各自係如本文所定義。在實施例中，R^{1'}及R^{2'}各自獨立地係氫或烷基。在實施例中，R^{1'}及R^{2'}各自為氫。

術語「雜環」或「雜環狀」係指含有至少一個非芳香族環之單價單環非芳香族環系統及/或多環系統，其中非芳香族環原子中之一或多者係獨立地選自O、S或N之雜原子；且其餘環原子係碳原子。在某些實施例中，雜環或雜環狀基團具有3至20個、3至15個、3至10個、3至8個、4至7個或5至6個環原子。雜環基經由非芳香族環鍵結至分子之其餘部分。在某些實施例中，雜環係單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠合或橋接環系統，且其中氮或硫原子可視情況經氧化，氮原子可視情況經四級銨化，且一些環可為部分或完全飽和或芳香族環。雜環可在任一雜原子或碳原子處附接至主結構，此產生穩定化合物。該等雜環狀基團之實例包括(但不限於)氮呋基、苯并二噁烷基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氫呋喃基、苯并四氫噻吩基、苯并硫吡喃基、苯并噁嗪基、β-噁啉基、吡嗪基、色酮基、吡啶基、香豆素基、十氫異喹啉基、二氫苯并異噻嗪基、二氫苯并異噁嗪基、二氫呋喃基、二氫異吡啶基、二氫吡喃基、二氫吡啶基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氧戊環基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑啉基、二氫吡啶基、異苯并四氫呋喃基、異苯并四氫噻吩基、異吡嗪基、異香豆素基、異二氫吡啶基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、噁唑啉酮基、噁唑啉基、

環氧乙烷基、哌嗪基、六氫吡啶基、4-六氫吡啶酮基、吡啶基、吡啶啉基、吡咯啶基、吡咯啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、硫嗎啉基、噻啶基、四氫喹啉基及1,3,5-三噻烷基。

術語「雜芳基」係指含有至少一個芳香族環之單價單環芳香族基團及/或多環芳香族基團，其中至少一個芳香族環在環中含有一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子。雜芳基經由芳香族環鍵結至分子之其餘部分。雜芳基之每一環可含有一或兩個O原子、一或兩個S原子、及/或1至4個N原子，前提係每一環中之雜原子之總數為4或更小且每一環含有至少一個碳原子。在某些實施例中，雜芳基具有5至20個、5至15個或5至10個環原子。在一個實施例中，雜芳基具有5個環原子。單環雜芳基之實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡啶基、嗒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基及三唑基。雙環雜芳基之實例包括(但不限於)苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲嗪基、吲哚基、吲唑基、異苯并呋喃基、異苯并噻吩基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、蔡啶基、噁唑并吡啶基、吡嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基及噻吩并吡啶基。三環雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、苯并吲哚基、呋喃基、二苯并呋喃基、蔡嵌間二氮雜苯基、菲咯啉基、菲啶基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基及吡嗪基。在實施例中，雜芳基選自咪唑基、噻唑基、噻吩基及呋喃基。在實施例中，雜芳基係N-甲基咪唑基。在某些實施例中，雜芳基亦可視情況如本文所述經取代。在實施例中，雜芳基經一

個硝基及一個甲基取代。在實施例中，雜芳基經一個硝基取代。

術語「雜芳基烷基」係指含有雜芳基取代基之烷基。

術語「烷基雜芳基」係指含有烷基取代基之雜芳基。

如本文所用且除非另外定義，否則術語「保護基團」係指添加至氧、氮或磷原子以防止其進一步反應或用於其他目的之基團。眾多個氧及氮保護基團為熟習有機合成技術者所熟知。

「醫藥上可接受之鹽」係指本文所提供化合物之保留其生物性質且無毒或在其他方面為醫藥用途期望之任何鹽。該等鹽可源自多種業內所熟知之有機及無機相對離子。該等鹽包括(但不限於)：(1) 與有機或無機酸形成之酸加成鹽，該等有機或無機酸係例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、胺基磺酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、丙酸、己酸、環戊基丙酸、羥乙酸、戊二酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、山梨酸、抗壞血酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、苦味酸、肉桂酸、扁桃酸、苯二甲酸、月桂酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦酸、樟腦磺酸、4-甲基二環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、苯甲酸、麩胺酸、羥基萘酸、柳酸、硬脂酸、環己基胺基磺酸、奎尼酸、黏康酸及類似酸；或(2) 當存在於母體化合物中之酸性質子(a) 經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子)或鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物(例如鈉、鉀、鈣、鎂、鋁、鋰、鋅及鋇氫氧化物)、氮替代或(b) 與有機鹼(例如脂肪族、脂環族或芳香族有機胺，例如氨、甲胺、二甲胺、二乙胺、甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、二乙醇胺、普魯卡因、N-苄基苯乙胺、N-甲基

葡萄糖胺六氫吡嗪、參(羥基甲基)-胺基甲烷、四甲基氫氧化銨及諸如此類)配位時形成之鹼加成鹽。

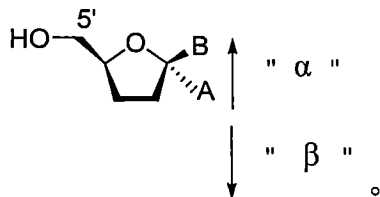
醫藥上可接受之鹽進一步包括(僅舉例而言但不限於)鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨及諸如此類，及(當化合物含有鹼性官能基時)無毒有機或無機酸之鹽，例如氫鹵化物(例如鹽酸鹽及氫溴化物)、硫酸鹽、磷酸鹽、胺基磺酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、三氯乙酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、環戊基丙酸鹽、羥乙酸鹽、戊二酸鹽、丙酮酸鹽、乳酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、山梨酸鹽、抗壞血酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽、苦味酸鹽、肉桂酸鹽、扁桃酸鹽、苯二甲酸鹽、月桂酸鹽、甲烷磺酸鹽(甲磺酸鹽)、乙烷磺酸鹽、1,2-乙烷-二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate) (苯磺酸鹽(besylate))、4-氯苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、4-甲苯磺酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、4-甲基二環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸鹽、葡庚糖酸鹽、3-苯基丙酸鹽、三甲基乙酸鹽、第三丁基乙酸鹽、月桂基硫酸鹽、葡萄糖酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、羥基萘酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、奎尼酸鹽、黏康酸鹽及諸如此類。

除非明確說明相反之情形，否則容許在鏈或環中之任一原子上經已命名取代基取代，前提係該取代在化學上係允許的且產生穩定化合物。「穩定」化合物係可製備並分離之化合物，且其結構及性質在足夠長時間內基本保持不變或可使其基本保持不變，以允許將該化合物用於本文所闡述之目的(例如，治療性或預防性投與個體)。

就取代基及取代基模式提供本文所述化合物中之互變異構體(例如，酮-烯醇互變異構體)之存在而言，該等化合物之所有互變異構體形式無論係個別存在或以混合物形式存在，皆在本發明之範疇內。應理解，在雜芳香族環之碳原子上具有羥基取代基之本發明化合物包括

僅存在羥基之化合物、僅存在互變異構酮形式之化合物(即，側氧基取代基)及酮與烯醇形式皆存在之化合物。

如本文所用，當提及核苷之糖環上之取代基時，術語「 β 」係指在糖環平面之與5'碳同一側之取代基，且術語「 α 」係指在糖環平面之與5'碳相對側之取代基。如下文所顯示，相對於5'碳，取代基「A」處於「 α 」位置，且取代基「B」處於「 β 」位置：



術語「實質上不含」或「實質上不存在」當與物品(包括(但不限於)化合物、其鹽、其溶劑合物、其固體形式及諸如此類)結合使用時係指包括指定物品之至少85重量%或90重量%、在某些實施例中95重量%、98重量%、99重量%或100重量%之物品。舉例而言，關於核苷組合物之術語「實質上不含」或「實質上不存在」可指包括該核苷之指定立體異構物之至少85重量%或90重量%、在某些實施例中95重量%、98重量%、99重量%或100重量%之核苷組合物。在某些實施例中，在本文所提供之方法及化合物中，化合物實質上不含未指定之立體異構物或其他化合物。再舉例而言，關於固體形式之術語「實質上不含」或「實質上不存在」可指包括指定固體形式之至少85重量%或90重量%、在某些實施例中95重量%、98重量%、99重量%或100重量%之固體形式。在某些實施例中，在本文所提供之方法及化合物中，固體形式實質上不含其他固體形式。

類似地，關於核苷組合物之術語「經分離」係指包括核苷之至少85重量%、90重量%、95重量%、98重量%或99重量%至100重量%、其餘部分包含其他化學物質或立體異構物之核苷組合物。類似地，關於化合物之固體形式之術語「經分離」係指包括該化合物之該

固體形式之至少85重量%、90重量%、95重量%、98重量%或99重量%至100重量%、其餘部分包含該化合物之其他固體形式、其他化合物、溶劑及/或其他雜質的固體。

「溶劑合物」係指進一步包括藉由非共價分子間力結合之化學計量量或非化學計量量之溶劑的本文所提供化合物或其鹽。倘若溶劑為水，則溶劑合物為水合物。

「同位素組成」係指對於給定原子存在之每一同位素之量，且「天然同位素組成」係指對於給定原子存在之天然同位素組成或豐度。含有其天然同位素組成之原子在本文中亦可稱為「未經富集的」原子。除非另外指定，否則本文所引用化合物之原子位置意欲代表該原子之任一穩定同位素。例如，除非另有說明，否則在將一位置明確指定為「H」或「氫」時，該位置應理解為具有其天然同位素組成之氫。

「同位素富集」係指在分子中給定原子位置處納入一定量之具體同位素來代替該原子天然同位素豐度的百分比。例如，在給定位置處氘富集度為1%意指給定樣品中1%之分子在指定位置處含有氘。由於氘之天然分佈為約0.0156%，故在使用未經富集起始材料合成之化合物中任一位置處之氘富集度為約0.0156%。本文所提供化合物之同位素富集可使用熟習此項技術者已知之習用分析方法(包括質譜法及核磁共振光譜法)來測定。

「同位素富集的」係指原子具有與該原子之天然同位素組成不同之同位素組成。「同位素富集的」亦可指化合物含有至少一個具有與該原子之天然同位素組成不同之同位素組成的原子。

如本文所用，當存在氫原子時，術語(包括「烷基」、「環烷基」、「烯基」、「炔基」、「芳基」、「芳基烷基」、「烷氧基」、「芳基氧基」、「烷基羰基氧基」、「烷氧基羰基」、「烷氧

基烷基羰基」、「烷氧基羰基烷基」、「烷氧基羰基烷氧基」、「烷基羰基氧基烷基」、「烷基二硫化物烷基」、「烷基羰基硫代烷基」、「羧基」、「羰基」、「雜芳基」、「雜芳基烷基」及「胺基酸」基團)視情況包含一或多個位置處之氘，且其中該(等)原子之氘組成與天然同位素組成不同。

如本文所用，術語(包括「烷基」、「環烷基」、「烯基」、「炔基」、「芳基」、「芳基烷基」、「烷氧基」、「芳基氧基」、「烷氧基羰基」、「烷氧基羰基」、「烷氧基烷基羰基」、「烷氧基羰基烷基」、「烷氧基羰基烷氧基」、「烷基羰基氧基烷基」、「烷基二硫化物烷基」、「烷基羰基硫代烷基」、「羧基」、「羰基」、「雜芳基」、「雜芳基烷基」及「胺基酸」基團)視情況包含與天然同位素組成不同之量之碳-13。

如本文所用，EC₅₀係指特定測試化合物以由該特定測試化合物誘導、引起或加強之特定反應之50%最大表現誘發劑量依賴性反應之劑量、濃度或量。

如本文所用，IC₅₀係指在量測該反應之分析中特定測試化合物之達成最大反應之50%抑制之量、濃度或劑量。

如本文所用之術語「宿主」係指任何單細胞或多細胞生物體，包括細胞系及動物以及(在某些實施例中)人類。或者，宿主可攜載黃病毒科(*Flaviviridae*)病毒基因體之一部分，其複製或功能可被本發明化合物改變。術語宿主明確包括受感染細胞、經黃病毒科基因體之全部或部分轉染之細胞及動物，特定而言靈長類動物(包括黑猩猩)及人類。在本發明之大多數動物應用中，宿主係人類患者。然而，在某些適應症中，本發明明顯適用於獸醫應用(例如黑猩猩)。

如本文所用之術語「個體」與「患者」在本文中可互換使用。術語「個體(subject及subjects)」係指動物，例如哺乳動物，包括非靈

長類動物(例如，牛、豬、馬、貓、狗、大鼠及小鼠)及靈長類動物(例如猴(例如食蟹猴(cynomolgous monkey))、黑猩猩及人類)以及例如人類。在另一實施例中，個體係農場動物(例如，馬、牛、豬等)或寵物(例如，狗或貓)。在某些實施例中，個體係人類。

如本文所用之術語「治療劑(therapeutic agent及therapeutic agents)」係指可用於治療或預防病症或其一或多種症狀之任何藥劑。在某些實施例中，術語「治療劑」包括本文所提供之化合物。在某些實施例中，治療劑係已知可用於或已用於或當前正用於治療或預防病症或其一或多種症狀之藥劑。

「治療有效量」係指當投與個體來治療疾病時化合物或組合物之足以實現該疾病治療之量。「治療有效量」可尤其端視化合物、疾病及其嚴重程度及擬治療個體之年齡、體重等情況而變化。

在某些實施例中，「治療(treating或treatment)」任一疾病或病症係指改善存在於個體中之疾病或病症。在另一實施例中，「治療(treating或treatment)」包括改善個體不能感受到之至少一個物理參數。在另一實施例中，「治療(treating或treatment)」包括在物理方面調節疾病或病症(例如，穩定可感受到之症狀)或在生理學方面調節疾病或病症(例如，穩定物理參數)或二者皆有。在另一實施例中，「治療(treating或treatment)」包括延遲疾病或病症之發作。

如本文所用，如所用術語「預防劑(prophylactic agent及prophylactic agents)」係指可用於預防病症或其一或多種症狀之任何藥劑。在某些實施例中，術語「預防劑」包括本文所提供化合物。在某些其他實施例中，術語「預防劑」並不指本文所提供化合物。舉例而言，預防劑係已知可用於或已用於或當前正用於防止或阻礙病症之發作、發展、進展及/或嚴重程度。

如本文所用之片語「預防有效量」係指療法(例如，預防劑)之足

以防止或減輕與病症相關之一或多種症狀之發展、復發或發作或增強或改良另一療法(例如，另一預防劑)之預防效應的量。

化合物

本文提供可用於治療癌症(例如肝癌，例如肝細胞癌、膽管癌或膽道癌)之核苷化合物。該等核苷化合物可如本文所述形成且用於治療癌症，例如肝癌，例如肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。在某些實施例中，癌症選自乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌及白血病癌症。

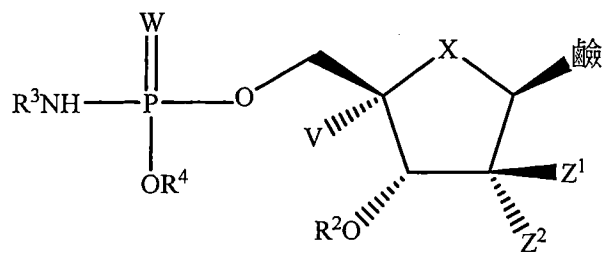
本文所述化合物可視情況以醫藥上可接受之鹽形式來使用。應理解，對化合物或其醫藥鹽之提及將包括呈本發明形式以及不同形式(若適用，例如多形體及溶劑合物(包括水合物))之化合物。

式I包括連接至5'-胺基磷酸酯基團之手性胺基酸殘基。熟習此項技術者將認識到，胺基酸殘基在鍵結至 R^{10} 之碳處具有R立體化學；即其為D-胺基酸殘基。

本文所提供之一些化合物至少部分地基於以下發現：D-胺基酸胺基磷酸酯前藥可提供優異的人類藥物動力學，包括活性核苷及核苷酸類似物在靶細胞(例如肝細胞)中之優勢累積。在某些實施例中，本文所提供之化合物係D-胺基酸 R_P 胺基磷酸酯化合物。在某些實施例中，本文所提供之化合物D-胺基酸 S_P 胺基磷酸酯化合物。本文所提供之任一化合物較佳呈實質上不含該化合物之其他立體異構物之組合物形式，如本文所述。

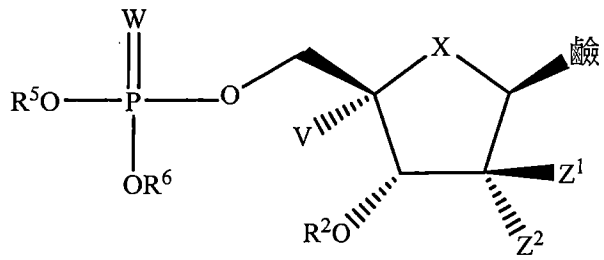
在實施例中，本文所述化合物係化合物吉西他濱(Gemcitabine)之前藥。

在一個實施例中係式II化合物：



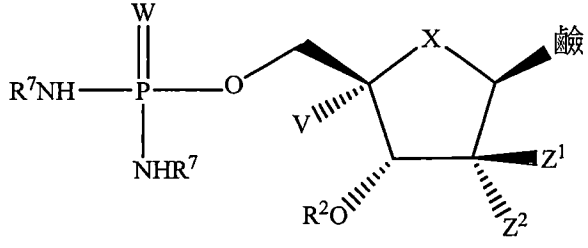
(II)

在一個實施例中係式III化合物：



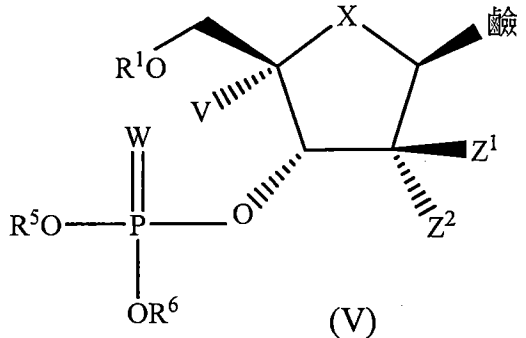
(III)

在一個實施例中係式IV化合物：



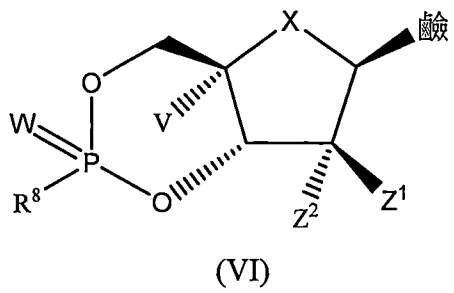
(IV)

在一個實施例中係式V化合物：



(V)

在一個實施例中係式VI化合物：



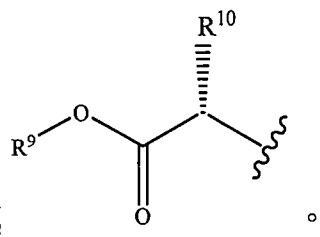
式I、II、III、IV、V及VI中每一者之變量係如針對式I所定義。

以下實施例適用於式I、II、III、IV、V及VI中之每一者。

在實施例中，V係氫，且Z¹及Z²各自為氟。

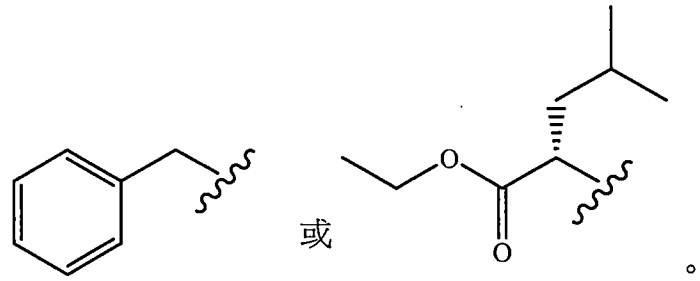
在實施例中，X係O，V係氫，且Z¹及Z²各自為氟。

在實施例中，R²係氫。



在實施例中，R³係芳基C₁₋₆烷基或

在實施例中，R³係



在實施例中，R⁴係氫、C₁₋₁₀烷氧基羰基C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基二硫化物C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基羰基硫基C₁₋₁₀烷基或雜芳基C₁₋₁₀烷基，其中雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自C₁₋₆烷基及硝基之取代基取代。

在實施例中，R⁴係氫、C₁₋₆烷氧基羰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基二硫化物C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基硫基C₁₋₆烷基或雜芳基C₁₋₆烷基，其中雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自C₁₋₁₀烷基及硝基之取代基取代。

在實施例中， R^4 之雜芳基係5員環。

在實施例中， R^4 之雜芳基經兩個獨立地選自 C_{1-10} 烷基及硝基之取代基取代。

在實施例中， R^4 係氫、乙氧基羰基甲基、2-(第三丁基二硫基)乙基、3-甲基-2-硝基-咪唑-4-基或2-(2,2-二甲基丙醯基硫基)乙基。

在實施例中， R^5 係 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基羰基硫基 C_{1-10} 烷基或雜芳基 C_{1-10} 烷基，其中烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，且雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 C_{1-10} 烷基及硝基之取代基取代。

在實施例中， R^5 係 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基硫基 C_{1-6} 烷基或雜芳基 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基羰基硫基 C_{1-6} 烷基視情況經羥基取代，且雜芳基視情況經硝基取代。

在實施例中， R^5 之雜芳基係5員環。

在實施例中， R^5 之雜芳基經一個取代基取代。

在實施例中， R^5 係2-(2,2-二甲基-3-羥基丙醯基硫基)乙基、異丙基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基)。

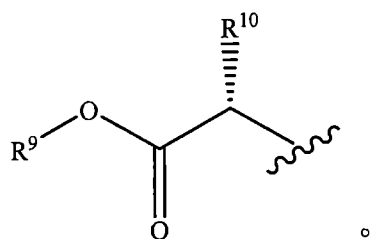
在實施例中， R^6 係氫、 C_{1-6} 烷基或雜芳基 C_{1-6} 烷基，其中雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 C_{1-10} 烷基及硝基之取代基取代。

在實施例中， R^6 之雜芳基係選自 C_{1-10} 烷基及硝基之5員環。

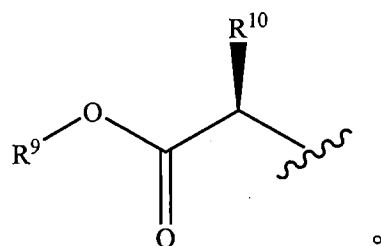
在實施例中， R^6 之雜芳基經一個取代基取代。

在實施例中， R^6 係氫、異丙基及(5-硝基-2-呋喃基)甲基。

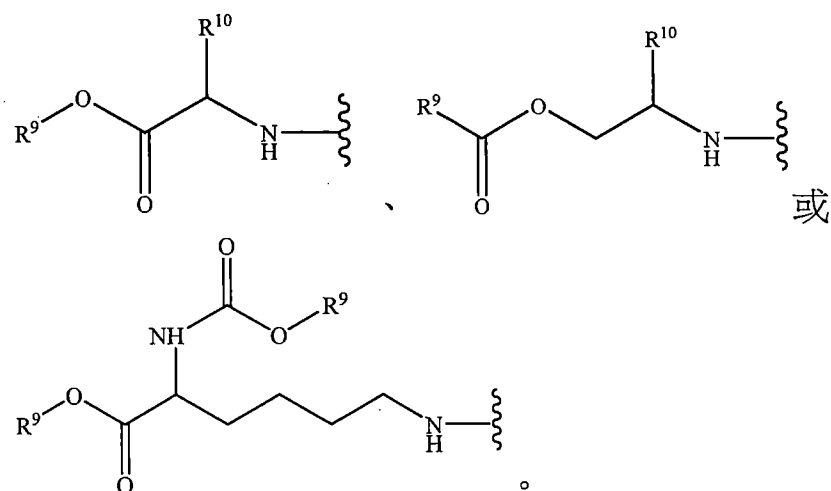
在實施例中， R^7 係



在實施例中，R⁷係



在實施例中，R⁸係羥基、C₁₋₁₀烷氧基、C₁₋₁₀烷基羰基硫基C₁₋₁₀烷氧基、



在實施例中，R⁹係C₁₋₁₀烷基、較佳C₁₋₆烷基。

在實施例中，R⁹係甲基、乙基或丙基(例如異丙基)。

在實施例中，R¹⁰係C₁₋₆烷基。

在實施例中，R¹⁰係甲基或丙基(例如異丙基)。

在實施例中，R¹⁰係甲基。

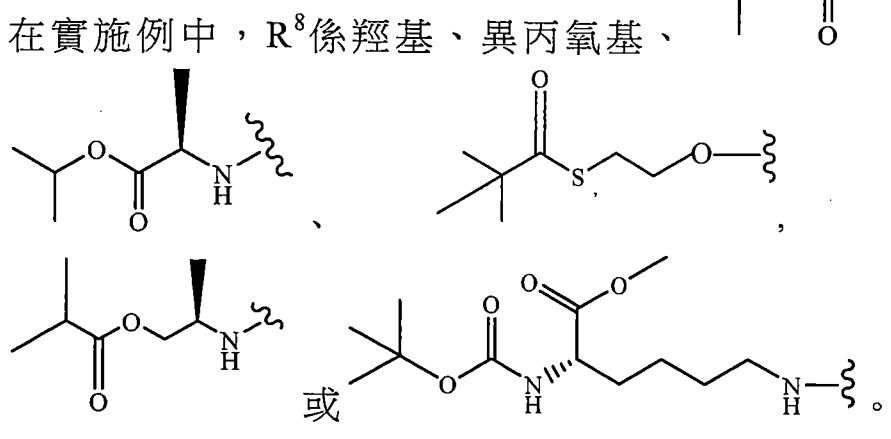
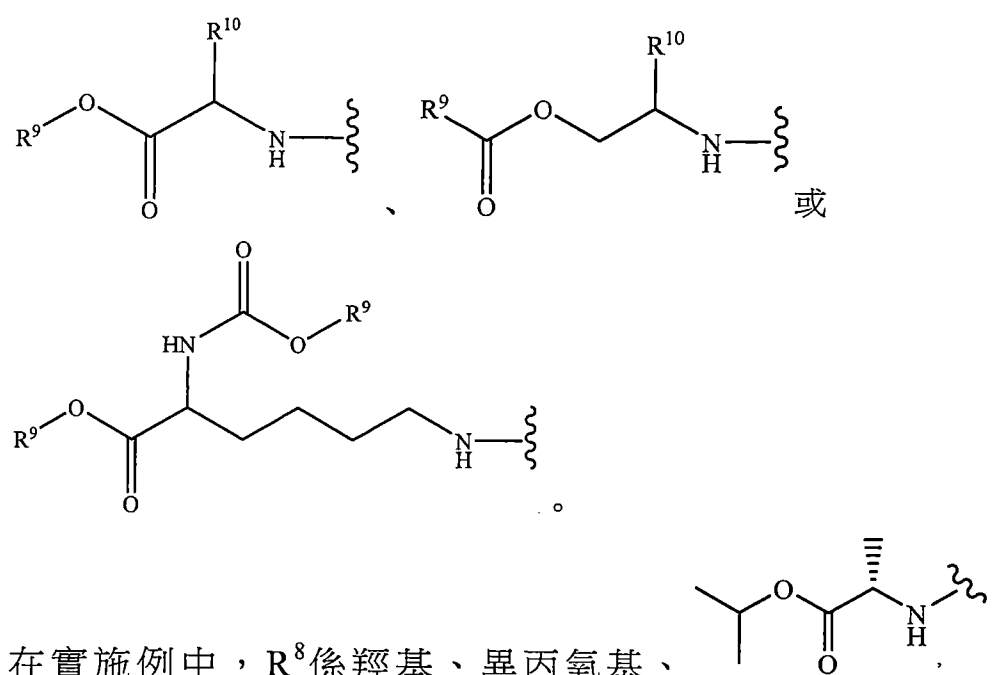
在實施例中，R¹⁰係(S)-異丙基。

在實施例中，R¹⁰係(R)-異丙基。

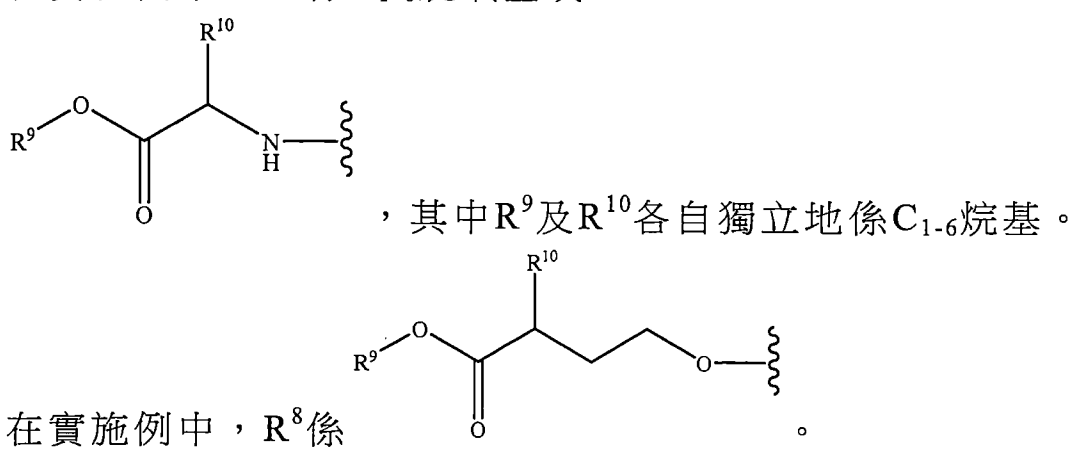
在實施例中，R¹⁰係(S)-甲基。

在實施例中，R¹⁰係(R)-甲基。

在實施例中， R^8 係羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基硫基 C_{1-6} 烷氧基、



在實施例中， R^8 係異丙氧基。
在實施例中， R^8 係 C_{1-6} 烷氧基或



在實施例中， R^8 係
在實施例中， R^9 係 C_{1-10} 烷基、較佳 C_{1-6} 烷基。
在實施例中， R^9 係甲基、乙基或丙基(例如異丙基)。

在實施例中， R^9 係乙基。

在實施例中， R^9 係異丙基。

在實施例中， R^{10} 係 C_{1-6} 烷基。

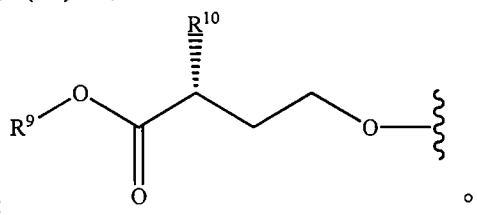
在實施例中， R^{10} 係甲基或丙基(例如異丙基)。

在實施例中， R^{10} 係甲基。

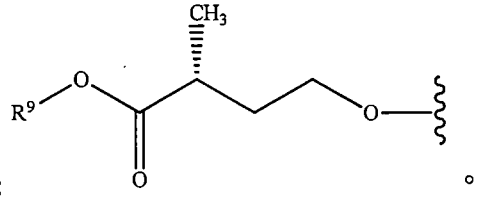
在實施例中， R^{10} 係(S)-甲基。

在實施例中， R^{10} 係(R)-甲基。

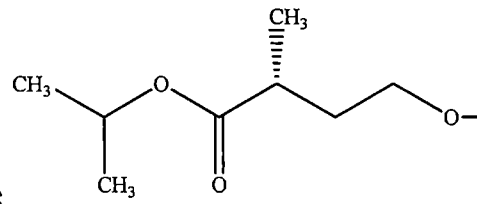
在實施例中， R^8 係



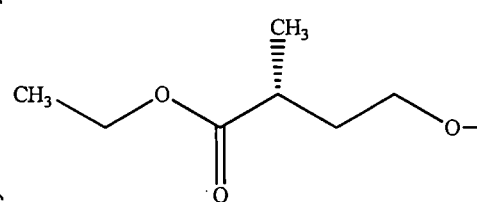
在實施例中， R^8 係



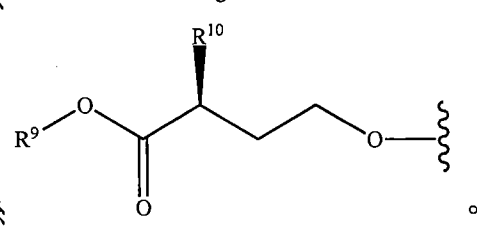
在實施例中， R^8 係



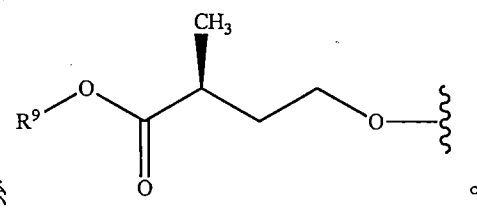
在實施例中， R^8 係



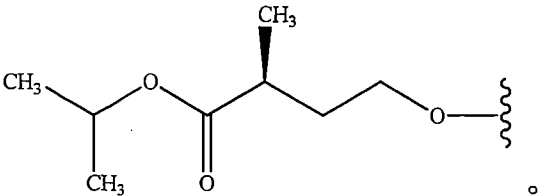
在實施例中， R^8 係



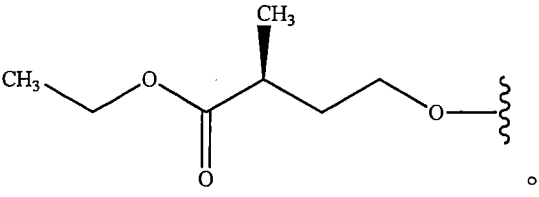
在實施例中， R^8 係



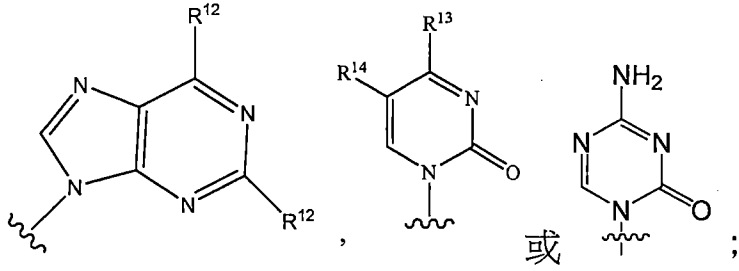
在實施例中， R^8 係



在實施例中， R^8 係



在實施例中，鹼係



其中

R^{12} 獨立地係氫、羥基、 OR^a 、氯、溴、氟、碘、硫基、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 或 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基 NR^bR^c ；

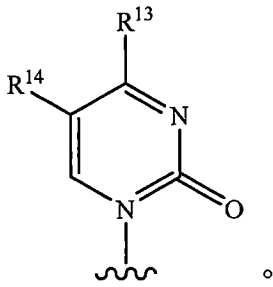
R^{13} 係氫、羥基、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、疊氮基、側氧基或 $-\text{OR}^a$ ；

R^{14} 係氫、羥基、甲基、氯、溴、氟、碘或 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ ；

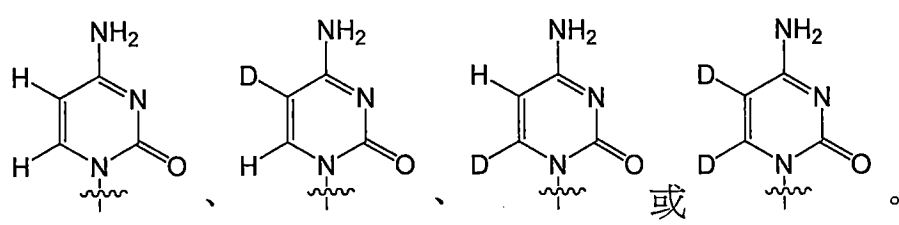
R^a 獨立地係 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 環烷基；且

R^b 及 R^c 各自獨立地係氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基羰基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、芳基、雜環、雜芳基或 $\text{C}(\text{O})\text{Z}$ ，其中 Z 係選自棕櫚油酸、油酸、亞麻油酸或花生油酸之脂肪酸鏈。

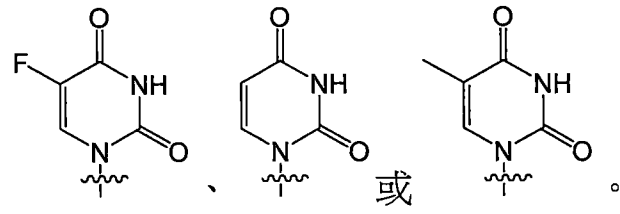
在實施例中，鹼係



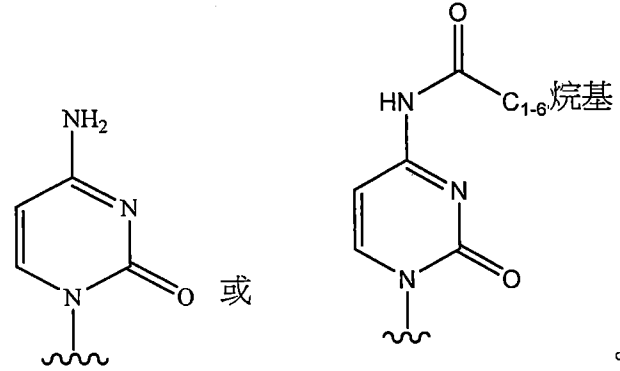
在一個實施例中，鹼係



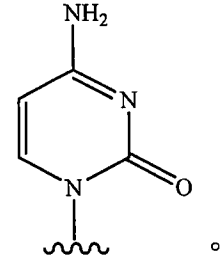
在實施例中，鹼係



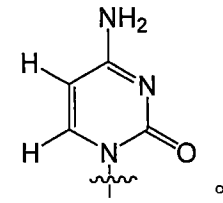
在實施例中，鹼係



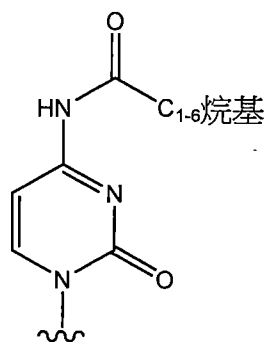
在實施例中，鹼係



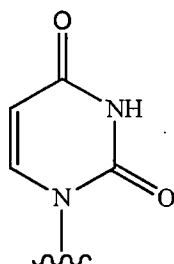
在一個實施例中，鹼係



在實施例中，鹼係



在實施例中，鹼係



在實施例中， R^{13} 係 $-NR^bR^c$ 。

在實施例中， R^{13} 係 $-NR^bR^c$ ，且 R^b 及 R^c 各自獨立地係氫、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基羰基。

在實施例中， R^{13} 係 $-NR^bR^c$ ，且 R^b 及 R^c 各自係氫。

在實施例中， R^{13} 係 $-NR^bR^c$ ，且 R^b 及 R^c 中之一者係氫且另一者係 C_{1-10} 烷基羰基。

在實施例中， R^{14} 係氫。

在實施例中， R^b 及 R^c 各自係氫、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基羰基。

在實施例中， R^b 及 R^c 各自係氫。

在實施例中， Z^1 係氟。

在實施例中， Z^2 係氟。

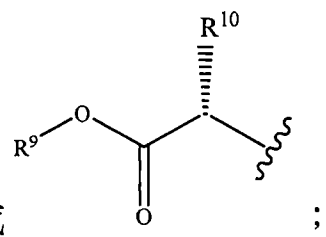
在實施例中， Z^1 及 Z^2 各自係氟。

在實施例中， X 係 O 。

在實施例中， V 係氫。

在實施例中：

W 係 O ；



R³係芳基C₁₋₆烷基或 ;

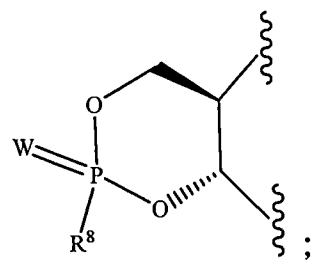
R⁴係氫、C₁₋₆烷氧基羰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基二硫化物C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基硫基C₁₋₆烷基或雜芳基C₁₋₆烷基，其中雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自C₁₋₁₀烷基及硝基之取代基取代；

R⁹係C₁₋₁₀烷基；且

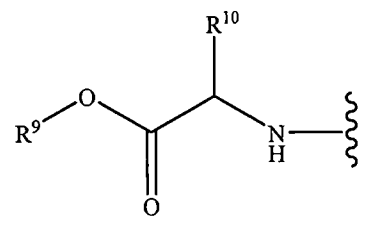
R¹⁰係C₁₋₆烷基。

在實施例中

R¹及R²與其所附接之兩個氧原子一起形成環：



R⁸係C₁₋₆烷氧基或

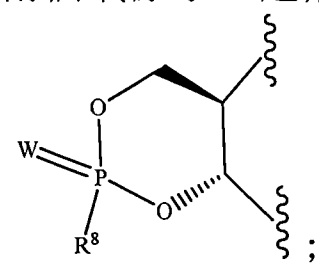


，其中R⁹及R¹⁰各自獨立地係C₁₋₆烷基；且

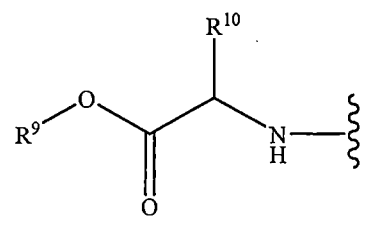
W係O。

在實施例中

R¹及R²與其所附接之兩個氧原子一起形成環：



R⁸係C₁₋₆烷氧基或



，其中R⁹及R¹⁰各自獨立地係C₁₋₆烷基；且

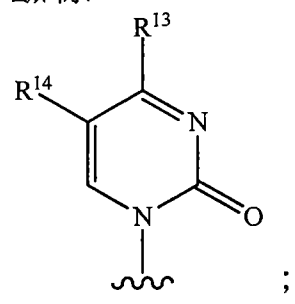
W係O；

X係O；

V係氫；

Z¹及Z²各自係氟；

鹼係

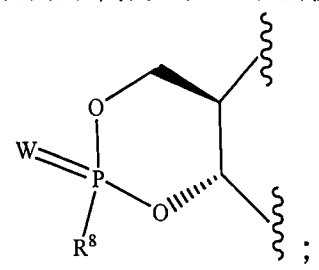


R¹³係-NR^bR^c，且R^b及R^c各自獨立地係氫、C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀烷基羰基；且

R¹⁴係氫。

在實施例中

R¹及R²與其所附接之兩個氧原子一起形成環：



R⁸係異丙氧基；

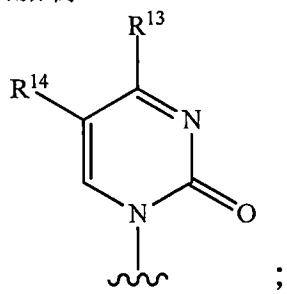
W係O；

X係O；

V係氫；

Z¹及Z²各自係氟；

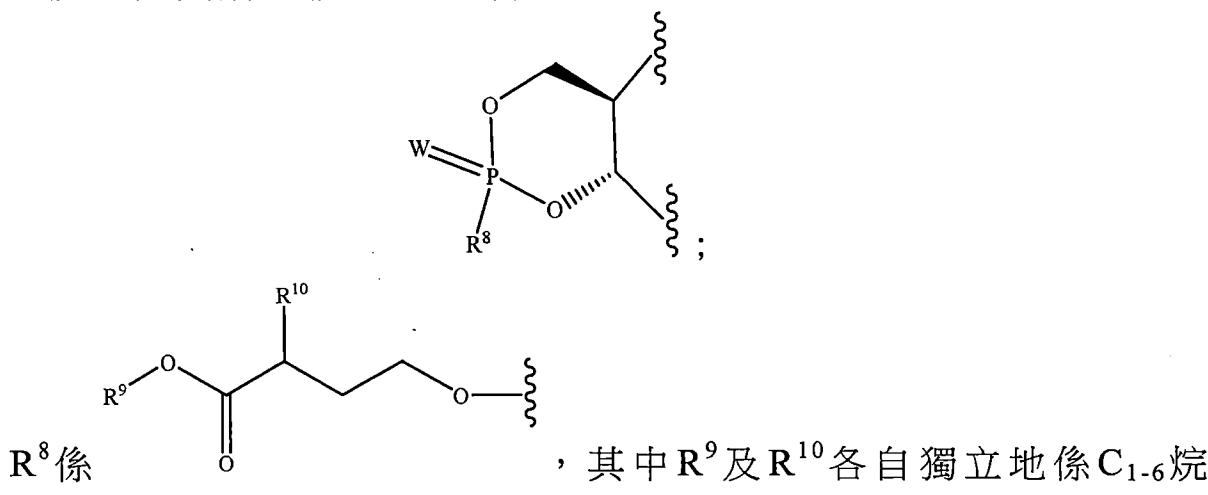
鹼係



R¹³係-NR^bR^c，且R^b及R^c各自獨立地係氫、C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀烷基羰基；且
R¹⁴係氫。

在實施例中

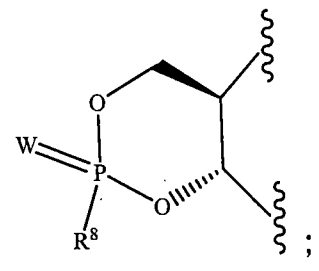
R¹及R²與其所附接之兩個氧原子一起形成環：

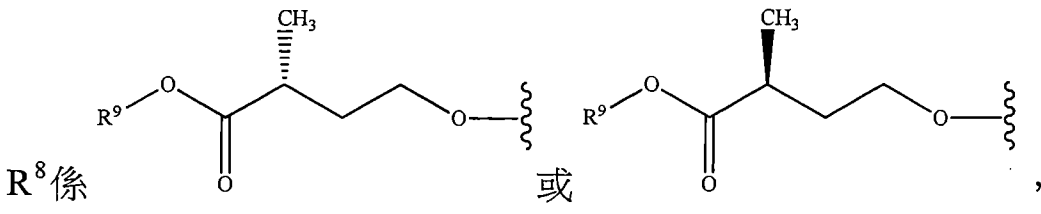


R⁸係，其中R⁹及R¹⁰各自獨立地係C₁₋₆烷基；且
W係O。

在實施例中

R¹及R²與其所附接之兩個氧原子一起形成環：





其中 R^9 係乙基或異丙基；且

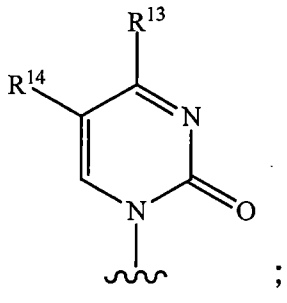
W 係 O ；

X 係 O ；

V 係氫 ；

Z^1 及 Z^2 各自係氟 ；

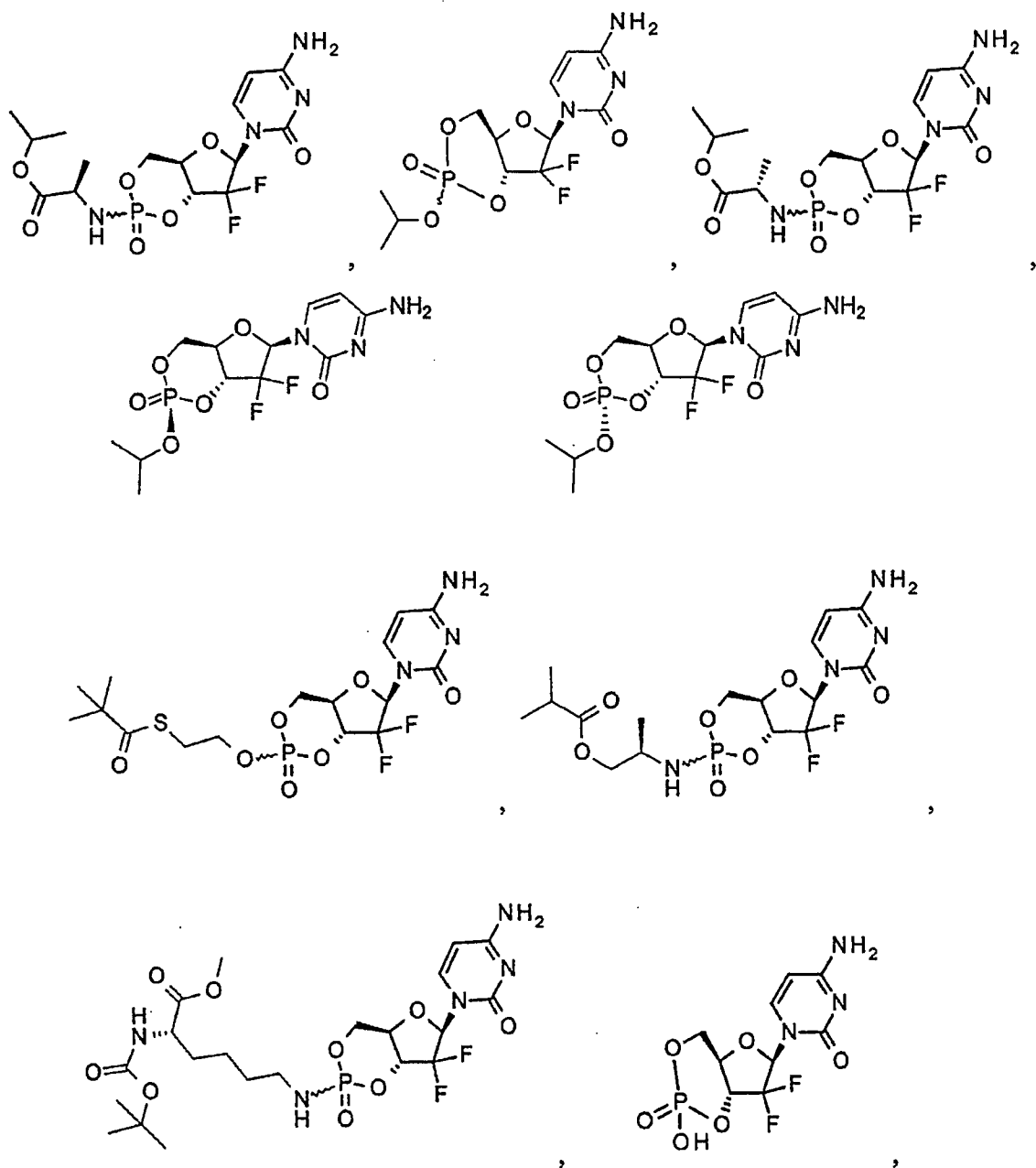
鹼 係

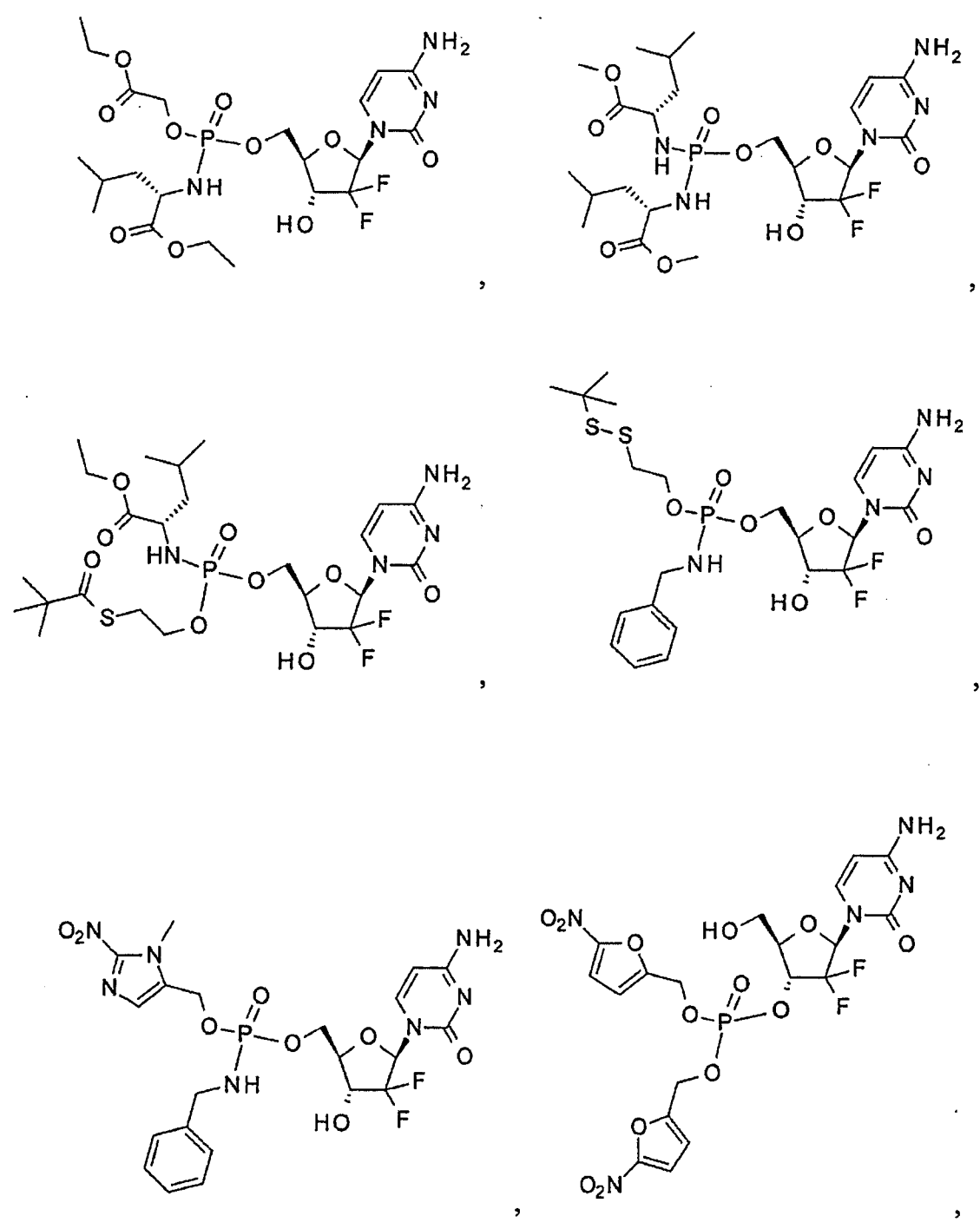


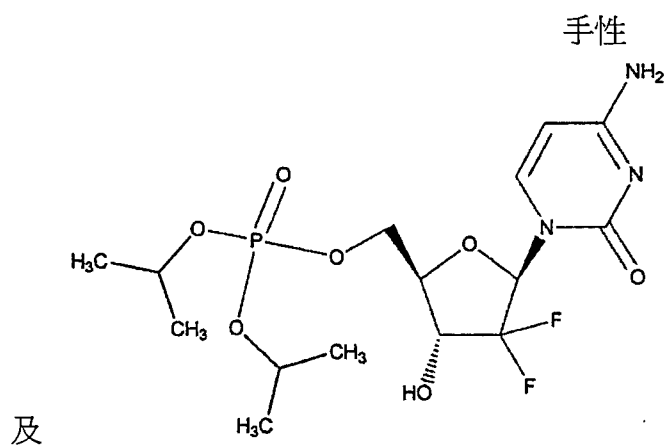
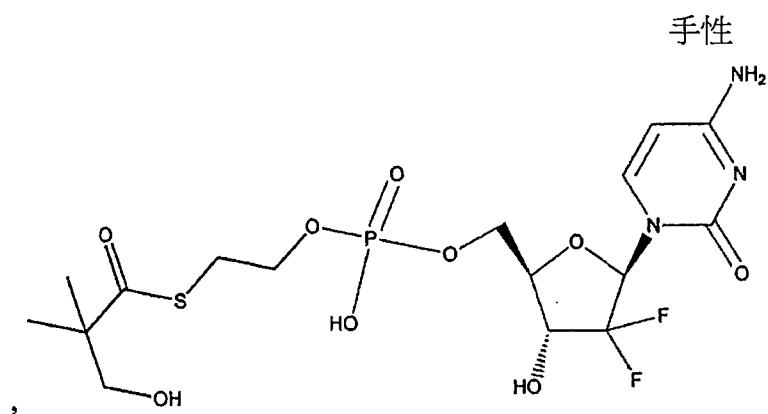
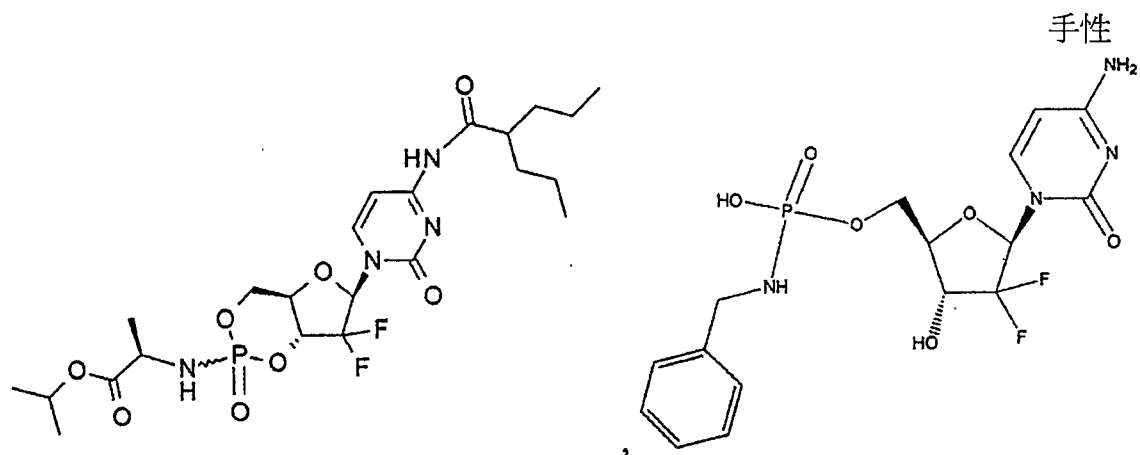
R^{13} 係 $-NR^bR^c$ ， 且 R^b 及 R^c 各自獨立地係氫、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基羰基；且

R^{14} 係氫。

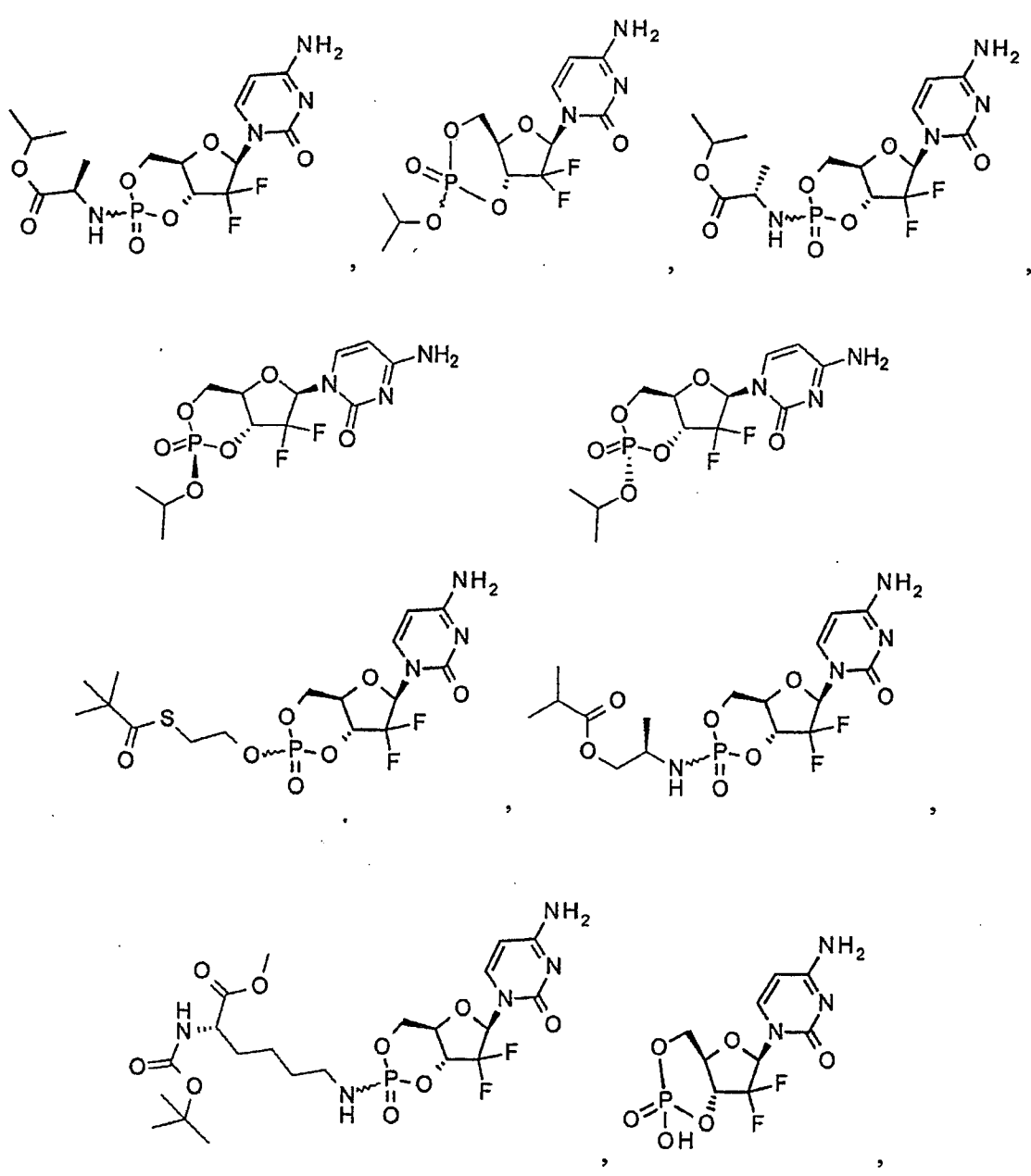
在某些實施例中，本文提供以下化合物中之任一者：

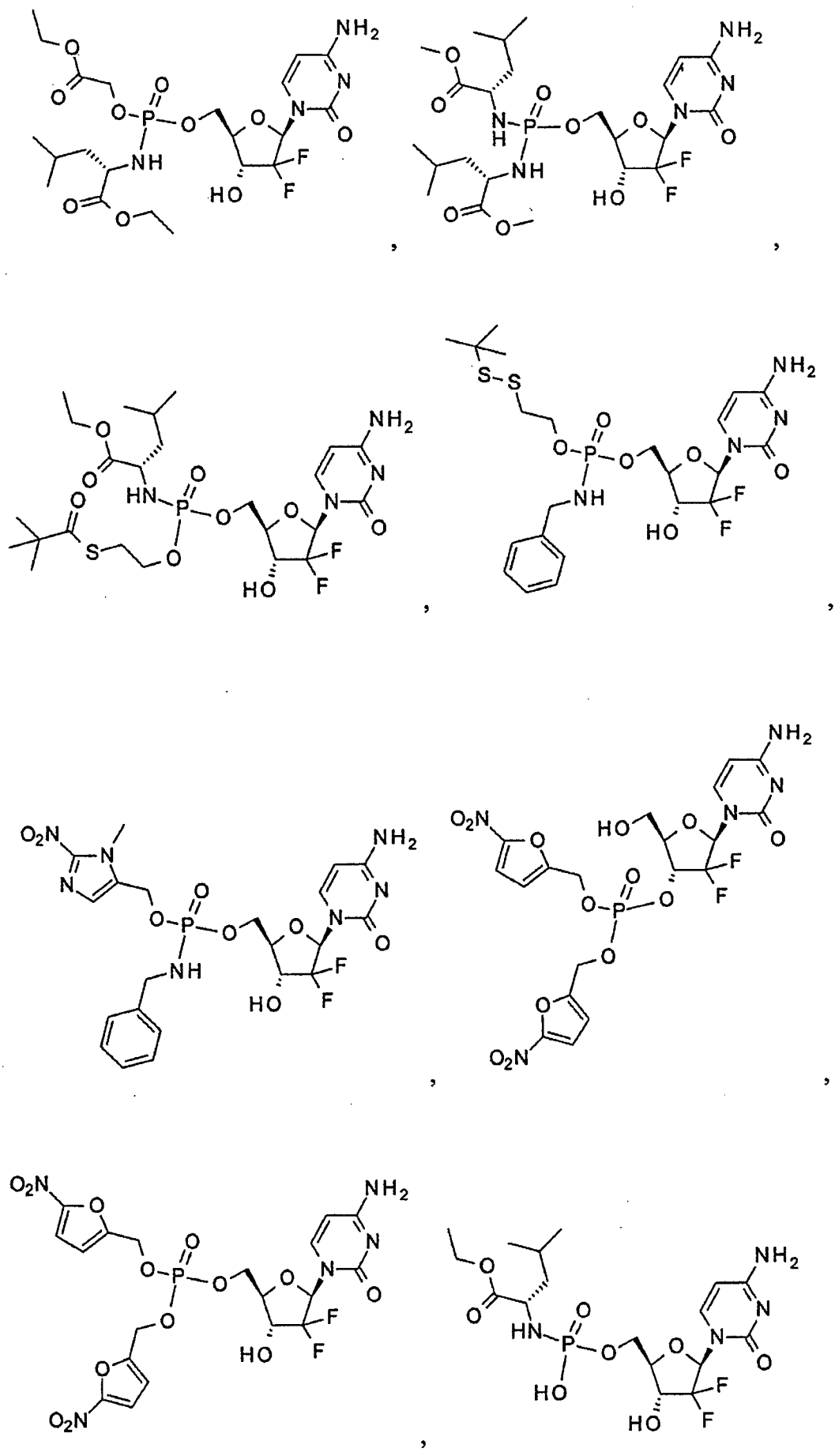


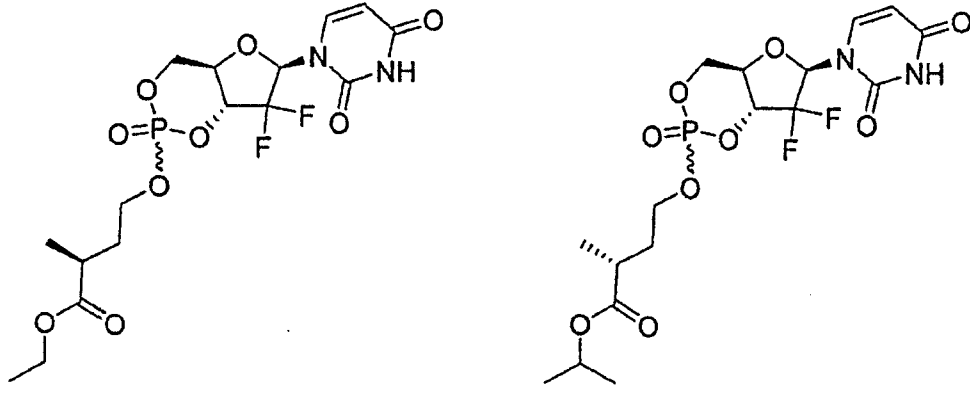
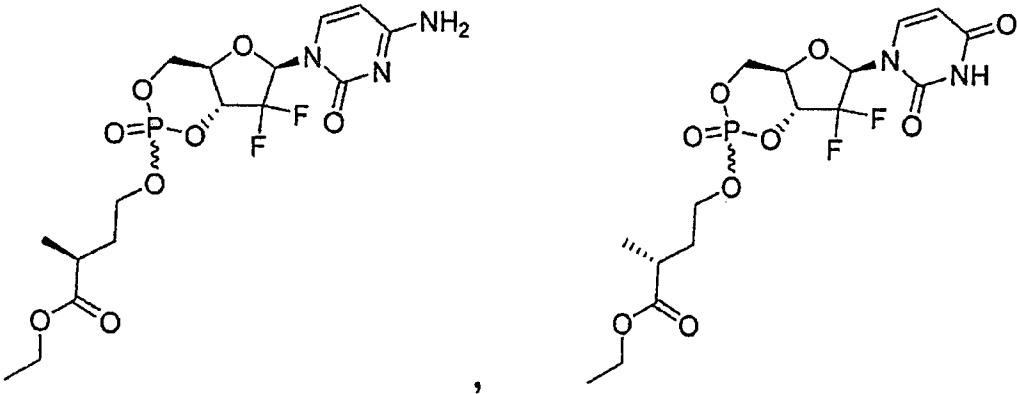
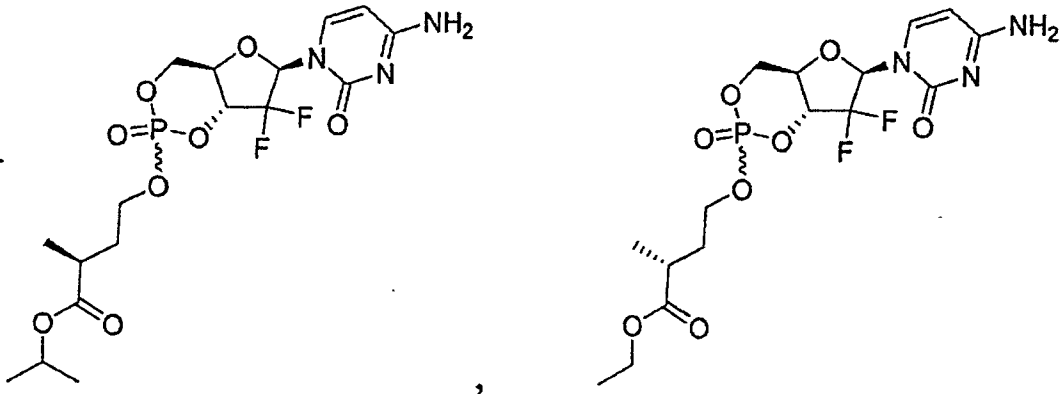
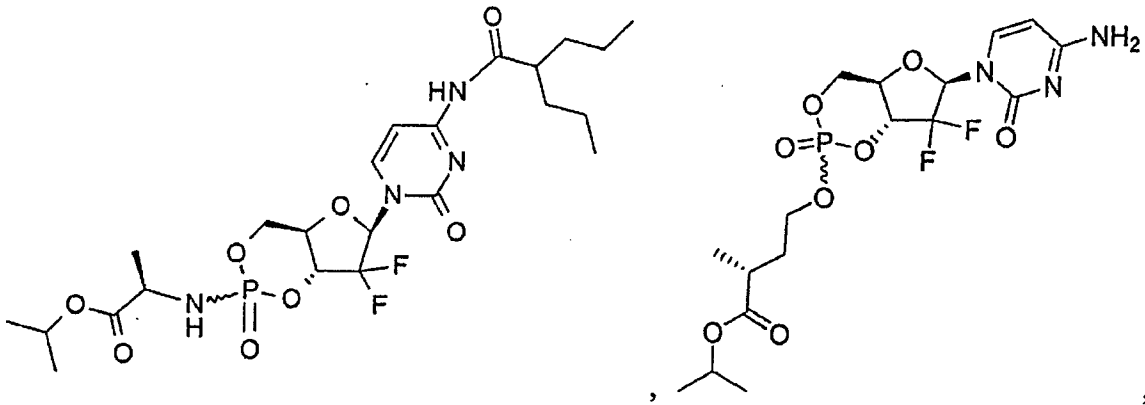




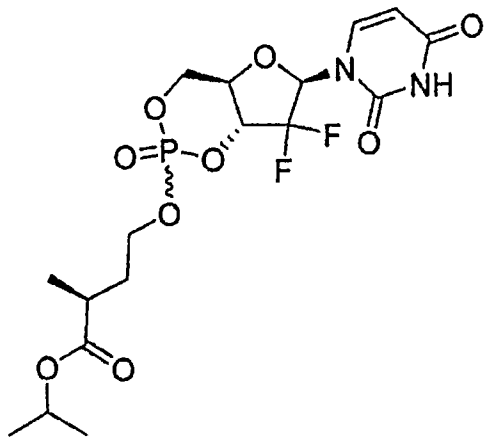
在某些實施例中，本文提供以下化合物中之任一者：





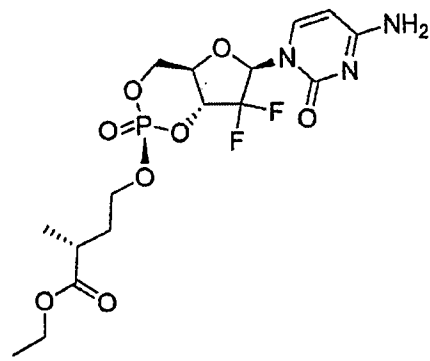
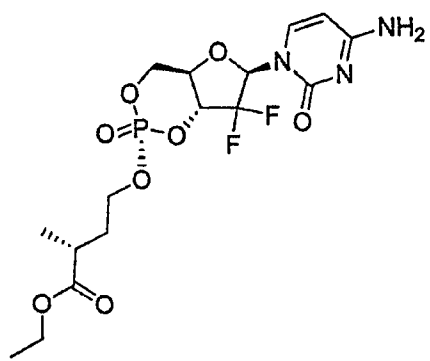
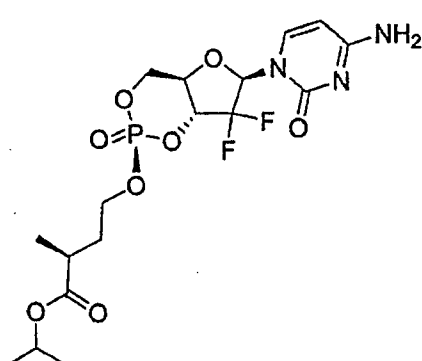
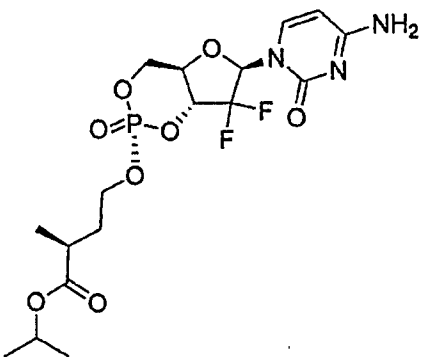
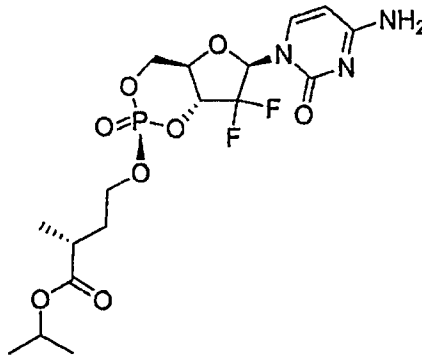
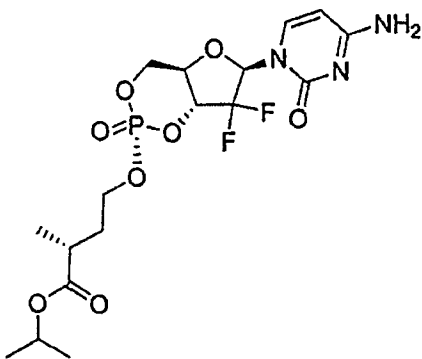


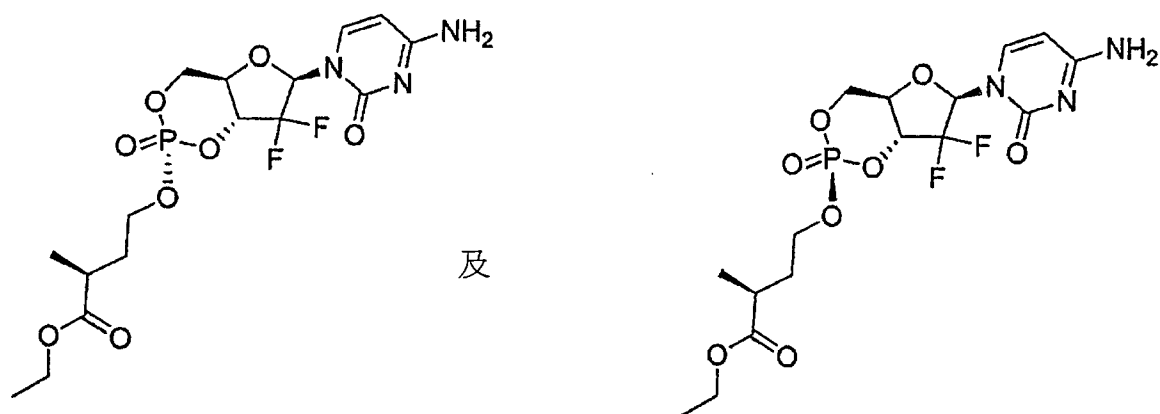
及



及其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，本文提供以下化合物中之任一者：





及其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，本文提供：

(a) 例如式I-VI之如本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽及組合物；

(b) 例如式I-VI之如本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽及組合物，其用於療法中；

(c) 例如式I-VI之如本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽及組合物，其用於治療及/或預防癌症，例如肝癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌或白血病癌症；

(d) 製備例如式I-VI之如本文所述化合物之製程，如在本文別處更詳細闡述；

(e) 醫藥組合物，其包含例如式I-VI之如本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑；

(f) 醫藥調配物，其包含例如式I-VI之如本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽以及一或多種視情況於醫藥上可接受之載劑或稀釋劑中之其他有效治療劑(例如抗癌劑)；

(g) 治療及/或預防患有癌症(例如肝癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌或白血病癌症)之宿主之方法，其包括投與有效量之例如式I-VI之如本文所述化合物、其醫藥上可接受之鹽或組合物；

(h) 治療及/或預防患有癌症(例如肝癌、乳癌、卵巢癌、肺

癌、胰臟癌或白血病癌症)之宿主之方法，其包括組合及/或交替投與有效量之例如式I-VI之如本文所述化合物、其醫藥上可接受之鹽或組合物與一或多種其他有效治療劑(例如抗癌劑)；或

(i) 組合，其包含例如式I-VI之如本文所述化合物或醫藥上可接受之鹽及一種、兩種、三種或更多種其他治療劑(例如抗癌劑)。

光學活性化合物

應瞭解，本文所提供化合物具有若干手性中心且可以光學活性及外消旋形式存在及分離。一些化合物可展現多形現象。應理解，具有本文所述有用性質之本文所提供化合物之任何外消旋、光活性、非鏡像異構、多形體或立體異構形式或其混合物在本發明之範疇內。業內熟知如何製備光學活性形式(例如，藉由重結晶技術拆分外消旋形式、藉由自光學活性起始材料合成、藉由手性合成或藉由使用手性固定相之層析分離)。

本文所述化合物(即式I-VI中任一者之化合物)可具有一或多個手性(不對稱)中心。本發明涵蓋本文所述化合物之所有立體異構形式。存在於本文所述化合物中之不對稱中心皆可彼此獨立地具有(R)或(S)構形。當至手性原子(例如碳或磷)之鍵在本文所述化合物之結構式中繪示為直線時，或在手性原子無(R)或(S)手性指定下列舉化合物名稱時，應理解每一該等手性原子之(R)及(S)構形二者及因此每一鏡像異構物或非鏡像異構物及其混合物皆涵蓋在結構式或名稱內。可在獲得該等立體異構物或混合物之實例中鑑別具體立體異構物或其混合物之產生，但此決不限制所有立體異構物及其混合物納入本發明之範疇內。

由於核苷之1'及4'碳為手性，故其非氫取代基(分別為鹼及CHOR基團)可為相對於糖環系統之順式(在同一側)或反式(在相對側)。因此，四種光學異構物表示為以下構形(當定向水平面中之糖部分使得

氧原子處於背側時)：順式(其中兩個基團「向上」，其對應於天然 β -D核苷之構形)、順式(其中兩個基團「向下」，其為非天然 β -L構形)、反式(其中C2'取代基「向上」且C4'取代基「向下」)及反式(其中C2'取代基「向下」且C4'取代基「向上」)。「D-核苷」為呈天然構形之順式核苷，且「L-核苷」為呈非天然構形之順式核苷。

同樣，大部分胺基酸為手性(指定為L或D，其中L鏡像異構物為天然構形)且可以單獨鏡像異構物形式存在。

獲得光學活性材料之方法之實例為業內已知，且包括至少以下各項。

i) 晶體之物理分離 - 一種人工分離個別鏡像異構物之宏觀晶體之技術。若存在單獨鏡像異構物之晶體，即材料為密集物，且晶體在視覺上不同，則可使用此技術；

ii) 同時結晶 - 一種使個別鏡像異構物自外消旋物之溶液單獨結晶之技術，可能僅在後者為固態密集物時；

iii) 酶促拆分 - 一種藉助用酶使鏡像異構物之反應速率不同來部分或完全分離外消旋物之技術；

iv) 酶促不對稱合成 - 一種至少一個合成步驟使用酶促反應以獲得期望鏡像異構物之鏡像異構純或富集成前體之合成技術；

v) 化學不對稱合成 - 一種在產物中產生不對稱(即，手性)之條件下自手性前體合成期望鏡像異構物之合成技術，該不對稱可使用手性觸媒或手性助劑來達成；

vi) 非鏡像異構物分離 - 一種使外消旋化合物與使個別鏡像異構物轉化成非鏡像異構物之鏡像異構純試劑(手性助劑)反應之技術。然後藉由層析或結晶藉助其現在更不同之結構差異分離所得非鏡像異構物，且隨後去除手性助劑以獲得期望鏡像異構物；

vii) 一級及二級不對稱轉變 - 一種使來自外消旋物之非鏡像異

構物平衡以在非鏡像異構物之溶液中產生優於期望鏡像異構物的優勢或非鏡像異構物比期望鏡像異構物優先結晶擾亂平衡、使得最終在原則上所有材料皆自期望鏡像異構物轉化成結晶非鏡像異構物的技術。然後自非鏡像異構物釋放期望鏡像異構物；

viii) 動力學拆分 - 此技術係指在動力學條件下使用手性非外消旋試劑或觸媒藉助鏡像異構物之不等反應速率達成外消旋物之部分或完全拆分(或經部分拆分化合物之進一步拆分)；

ix) 自非外消旋前體之鏡像特異性合成 - 一種自非手性起始材料獲得期望鏡像異構物且在合成過程期間立體化學完整性不受損或僅在最小程度上受損的合成技術；

x) 手性液相層析 - 一種藉助外消旋物之鏡像異構物與固定相之不同相互作用在液體移動相中分離外消旋物之鏡像異構物的技術。固定相可由手性材料製造或移動相可含有另一手性材料以引起不同的相互作用；

xi) 手性氣相層析 - 一種使外消旋物揮發且用含有固定非外消旋手性吸附劑相之管柱藉助鏡像異構物在氣態移動相中之不同相互作用分離鏡像異構物的技術；

xii) 用手性溶劑萃取 - 一種藉助一種鏡像異構物優先溶解於特定手性溶劑中來分離鏡像異構物之技術；

a) 運輸穿過手性膜 - 一種使外消旋物與薄膜障壁接觸之技術。障壁通常分離兩種可混溶流體，一種含有外消旋物，且驅動力(例如濃度差或壓差)使得優先運輸穿過膜障壁。因膜之非外消旋手性性質而發生分離，該膜僅允許外消旋物之一種鏡像異構物通過。

在一些實施例中，提供包含本文所述化合物之實質上純的指定鏡像異構物之組合物。在某些實施例中，在本發明之方法及化合物中，化合物實質上不含其他鏡像異構物。在一些實施例中，組合物包

括化合物之至少85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%或100重量%、其餘部分包含其他化學物質或鏡像異構物的化合物。

在實施例中，鏡像異構物係呈鏡像異構純形式、呈左旋及右旋鏡像體形式二者、呈外消旋物形式及呈所有比率之兩種鏡像異構物之混合物形式的本發明標的物。在順式/反式異構現象之情形下，本發明包括順式形式及反式形式二者以及所有比率之該等形式之混合物。若需要，可藉由常用方法、例如藉由層析或結晶、藉由使用立體化學均一之起始材料來合成或藉由立體選擇性合成分離混合物來製備個別立體異構物。視情況，可在分離立體異構物之前實施衍生。立體異構物之混合物之分離可在合成本文所述化合物(例如，式I-VI中任一者之化合物)期間之中間步驟處實施，或其可在最終外消旋產物上進行。可藉由結晶產物或(若需要)用含有已知構形之立體源中心之試劑衍生之結晶中間體的X射線結晶學來確定絕對立體化學。或者，可藉由振動圓二色性(VCD)光譜分析來確定絕對立體化學。本發明包括所有該等異構物以及該等外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物及互變異構物之鹽、溶劑合物(其包括水合物)及溶合鹽及其混合物。

同位素富集之化合物

本文亦提供同位素富集之化合物，包括(但不限於)同位素富集之5'-D-胺基酸胺基磷酸酯化合物。

先前已利用一些種類之藥物證實，醫藥物之同位素富集(例如氘化)可改良藥物動力學(「PK」)、藥效動力學(「PD」)及毒性特徵。例如，參見Lijinsky等人，Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982)；Lijinsky等人，J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982)；Mangold等人，Mutation Res. 308: 33 (1994)；Gordon等人，Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987)；Zello等人，Metabolism, 43: 487 (1994)；Gately等人，J. Nucl. Med., 27: 388 (1986)；Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191

(1999)。

藥物之同位素富集可用於例如：(1) 減少或消除不期望代謝物；(2) 延長母體藥物之半衰期；(3) 降低達成期望效應所需之投藥次數；(4) 降低達成期望效應所需劑量之量；(5) 增加活性代謝物之形成(若形成)；及/或(6) 減少具體組織中有害代謝物之產生及/或產生用於組合療法之更有效藥物及/或更安全藥物，無論是否有意使用組合療法。

用原子替代其一種同位素通常將導致化學反應之反應速率變化。此現象稱為動力學同位素效應(「KIE」)。舉例而言，若在化學反應之速率決定步驟(即具有最高過渡態能量之步驟)期間C-H鍵斷裂，則用氘取代該氫將引起反應速率下降且該過程將減慢。此現象稱為氘動力學同位素效應(「DKIE」)。(例如，參見Foster等人，*Adv. Drug Res.*，第14卷，第1-36頁(1985)；Kushner等人，*Can. J. Physiol. Pharmacol.*，第77卷，第79-88頁(1999))。

DKIE之量值可表示為給定反應(其中C-H鍵斷裂)與相同反應(其中氘取代氫)之速率間之比率。DKIE可介於約1 (無同位素效應)至極大數值(例如50或更大)範圍內，此意味著當氘取代氫時該反應可減慢50倍或更多。高DKIE值可部分歸因於稱為透納之現象，其係不確定性原理之結果。透納歸於氫原子之較小質量，且因有時可在所需活化能不存在下形成涉及質子之過渡態而發生。由於氘之質量大於氫，故其在統計學上具有低得多之經歷此現象之機率。

氚(「T」)係氫之放射性同位素，其用於研究、融合反應器、中子產生器及放射性醫藥物中。氚係在核中具有2個中子且具有接近3之原子重量之氫原子。其通常以極低濃度在環境中出現，最常見以T₂O形式發現。氚緩慢衰變(半衰期 = 12.3年)且發射不可穿透人類皮膚外層之低能β粒子。內部暴露係與此同位素相關之主要危險，但其必須

大量消解以引起明顯健康風險。與氘相比，在達到危險程度之前，必須消耗較少量之氘。用氘(「T」)取代氫仍產生較氘強之鍵且給出在數值上較大之同位素效應。類似地，用同位素取代其他元素(包括(但不限於)對於碳為 ^{13}C 或 ^{14}C ，對於硫為 ^{33}S 、 ^{34}S 或 ^{36}S ，對於氮為 ^{15}N ，且對於氧為 ^{17}O 或 ^{18}O)可產生類似動力學同位素效應。

舉例而言，DKIE用於可能藉由限制反應性物質(例如三氟乙醯氯)之產生來降低鹵神之肝毒性。然而，此方法可能並不適用於所有藥物類別。舉例而言，氘納入可引起代謝轉換。代謝轉換之概念主張 *xenogens* 在經第I期酶鉗合時可短暫結合且在化學反應(例如氧化)之前以多種構象再結合。許多第I期酶中相對較大尺寸之結合囊袋及許多代謝反應之雜亂性質支持此假說。代謝轉換可潛在地產生不同比例之已知代謝物以及全新的代謝物。此新穎代謝特徵可賦予或多或少的毒性。

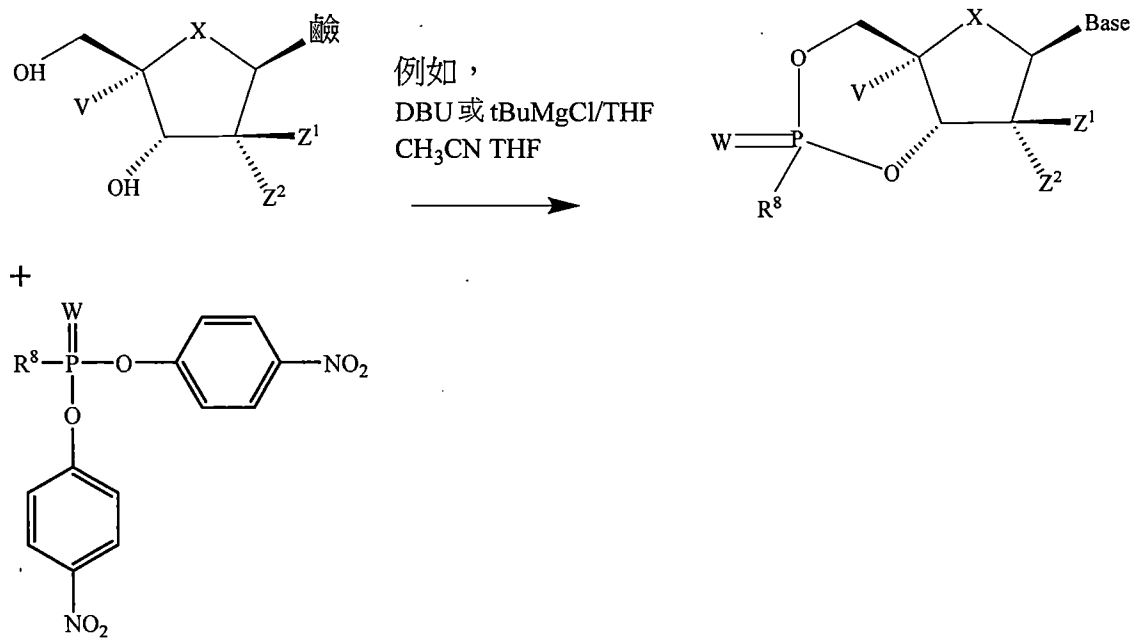
動物體表現多種酶用於消除來自其循環系統之外源物質(例如治療劑)之目的。該等酶之實例包括細胞色素P450酶(「CYP」)、酯酶、蛋白酶、還原酶、去氫酶及單胺氧化酶，以與該等外源物質反應且將其轉化成更具極性之中間體或代謝物用於腎排泄。醫藥化合物之一些最常見代謝反應涉及將碳-氫(C-H)鍵氧化成碳-氧(C-O)或碳-碳(C-C) π 鍵。所得代謝物在生理條件下可為穩定或不穩定的，且可具有相對於母體化合物實質上不同之藥物動力學、藥效學以及急性及長期毒性特徵。對於許多藥物，該等氧化較為快速。因此，該等藥物通常需要投與多個或較高日劑量。

因此，在本文所提供化合物之某些位置之同位素富集將產生可檢測到之KIE，此與具有天然同位素組成之類似化合物相比將影響本文所提供化合物之藥物動力學、藥理學及/或毒物學特徵。

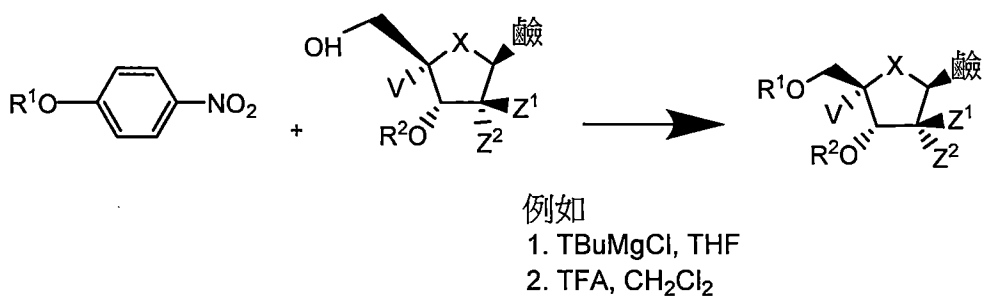
化合物之製備

本文所提供之化合物可藉由熟習此項技術者所明瞭之任何方法來製備、分離或獲得。本文所提供之化合物可根據下文所提供之實例性製備方案來製備。熟習此項技術者將明瞭且知曉實例性製備方案中未提供之反應條件、步驟及反應物。

方案A

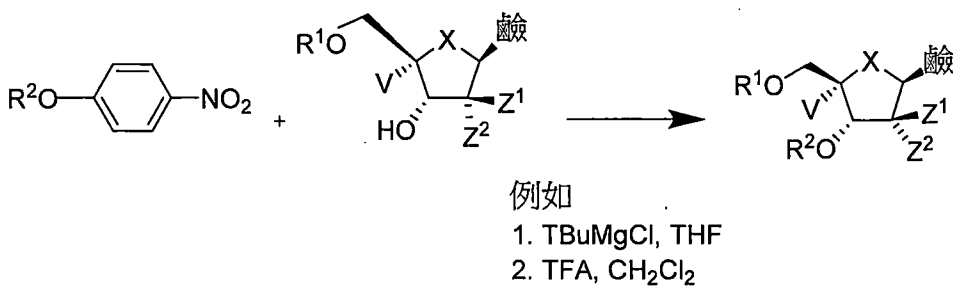


方案B



其中R¹及R²中之一者或兩者係氫。

方案C



在實例性製備方案中，變量係如式I至VI之上下文中所闡述。核

皆可根據業內知識來製備或獲得。熟習此項技術者將知曉實例性製備方案中未提供之其他步驟及試劑。實例性製備方法詳細闡述於本文實例中。

醫藥組合物及投與方法

可使用業內可用之方法及本文所揭示之彼等將本文所述化合物調配成醫藥組合物。本文所揭示之任一化合物可提供於適宜醫藥組合物中且藉由適宜投與途徑來投與。

本文所提供之方法涵蓋投與醫藥組合物，其含有至少一種如本文所述化合物(包括通式I-VI之化合物)、(若適宜)呈鹽形式、單獨使用或呈與一或多種相容及醫藥上可接受之載劑(例如稀釋劑或佐劑)或與另一抗癌劑之組合形式。

在某些實施例中，第二藥劑可與本文所提供之化合物一起調配或包裝。當然，根據熟習此項技術者之判斷，當該共調配物不應干擾任一藥劑之活性或投與方法時，第二藥劑將僅與本文所提供化合物一起調配。在某些實施例中，單獨調配本文所提供化合物與第二藥劑。為方便業內技術實踐者，其可包裝在一起或單獨包裝。

在臨床實踐中，本文所提供之活性劑可藉由任一習用途徑、特定而言經口、非經腸、經直腸或藉由吸入(例如以氣溶膠形式)來投與。在某些實施例中，本文所提供之化合物係經口投與。

作為用於經口投與之固體組合物，可使用錠劑、丸劑、硬明膠膠囊、粉末或顆粒。在該等組合物中，混合活性產物與一或多種惰性稀釋劑或佐劑，例如蔗糖、乳糖或澱粉。

該等組合物可包含除稀釋劑外之物質，例如潤滑劑(例如硬脂酸鎂)或意欲用於受控釋放之包衣。

作為用於經口投與之液體組合物，可使用含有惰性稀釋劑(例如水或液體石蠟)之醫藥上可接受之溶液、懸浮液、乳液、糖漿及酏

劑。該等組合物亦可包含除稀釋劑外之物質，例如潤濕、甜味或矯味產品。

用於非經腸投與之組合物可為乳液或無菌溶液。作為溶劑或媒劑，可使用丙二醇、聚乙二醇、植物油(特定而言橄欖油)或可注射有機酯(例如油酸乙酯)。該等組合物亦可含有佐劑，特定而言潤濕劑、等滲劑、乳化劑、分散劑及穩定劑。可以若干方式實施滅菌，例如使用細菌過濾器、藉由輻射或藉由加熱。其亦可以可在使用時溶解於無菌水或任何其他可注射無菌介質中之無菌固體組合物形式來製備。

用於直腸投與之組合物係除活性成份外含有賦形劑(例如可可脂、半合成甘油酯或聚乙二醇)之栓劑或直腸膠囊。

組合物亦可為氣溶膠。為以液體氣溶膠形式來使用，組合物可為在使用時溶解於無熱原無菌水、鹽水或任何其他醫藥上可接受之媒劑中之穩定無菌溶液或固體組合物。為以欲直接吸入之乾燥氣溶膠形式來使用，將活性成份細分且與水溶性固體稀釋劑或媒劑(例如聚葡萄糖、甘露醇或乳糖)組合。

在某些實施例中，本文所提供之組合物係醫藥組合物或單一單位劑型。本文所提供之醫藥組合物及單一單位劑型包含預防或治療有效量之一或多種預防或治療劑(例如，本文所提供之化合物或其他預防或治療劑)及通常一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。在具體實施例中及在此上下文中，術語「醫藥上可接受」意指經聯邦或州政府管理機構核準或列示於美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他公認藥典中用於動物、且更特定而言用於人類中。術語「載劑」包括與治療劑一起投與之稀釋劑、佐劑(例如，弗氏佐劑(Freund's adjuvant) (完全及不完全))、賦形劑或媒劑。該等醫藥載劑可為無菌液體，例如水及油，包括彼等石油、動物、植物或合成來源，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及諸如此類。當靜脈內投與醫藥組合物時，可使用水

作為載劑。亦可採用鹽水溶液以及水性右旋糖及甘油溶液作為液體載劑、特定而言用於可注射溶液。適宜醫藥載劑之實例闡述於E.W. Martin之「Remington's Pharmaceutical Sciences」中。

典型醫藥組合物及劑型包含一或多種賦形劑。適宜賦形劑為熟習藥學技術者所熟知，且適宜賦形劑之非限制性實例包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、水稻、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇及諸如此類。特定賦形劑是否適於納入醫藥組合物或劑型中取決於業內所熟知之多種要素，包括(但不限於)劑型將投與個體之方式及劑型中之具體活性成份。若需要，組合物或單一單位劑型亦可含有少量潤濕劑或乳化劑或pH緩衝劑。

本文所提供之無乳糖組合物可包含業內所熟知且列示於例如美國藥典(USP) SP (XXI)/NF (XVI)中之賦形劑。一般而言，無乳糖組合物包含醫藥上相容及醫藥上可接受量之活性成份、黏合劑/填充劑及潤滑劑。實例性無乳糖之劑型包含活性成份、微晶纖維素、預膠凝澱粉及硬脂酸鎂。

本文進一步涵蓋包含活性成份之無水醫藥組合物及劑型，此乃因水可促進一些化合物降解。舉例而言，添加水(例如，5%)在醫藥領域中公認為模擬長期儲存之方式以確定諸如儲放壽命或調配物隨時間之穩定性等特徵。例如，參見Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*，第2d.版，Marcel Dekker, New York, 1995，第379-80頁。實際上，水及熱會加速一些化合物之分解。因此，水對調配物之效應可具有較大顯著性，此乃因在調配物之製造、處置、包裝、儲存、裝運及使用期間通常會遇到水分及/或濕氣。

可使用無水或含低水分之成份及低水分或低濕氣條件下製備本文所提供之無水醫藥組合物及劑型。若預期在製造、包裝及/或儲存

期間與水分及/或濕氣實質性接觸，則包含乳糖及至少一種包含一級或二級胺之活性成份之醫藥組合物及劑型可為無水的。

無水醫藥組合物應經製備並儲存，使得維持其無水性質。因此，可使用已知材料包裝無水組合物以防止暴露於水中使得其可納入適宜配方套組中。適宜包裝之實例包括(但不限於)氣密性密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如，小瓶)、泡罩包裝及條帶包裝。

進一步提供醫藥組合物及劑型，其包含一或多種降低速率、藉此活性成份將分解之化合物。該等化合物在本文中稱為「穩定劑」，其包括(但不限於)抗氧化劑(例如抗壞血酸)、pH緩衝劑或鹽緩衝劑。

醫藥組合物及單一單位劑型可採用溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊、粉末、持續釋放調配物及類似形式。經口調配物可包括標準載劑例如醫藥級甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。該等組合物及劑型將含有預防或治療有效量之預防或治療劑(在某些實施例中呈經純化形式)以及適宜量之載劑以提供正確投與個體之形式。調配物應適合投與模式。在某一實施例中，醫藥組合物或單一單位劑型係無菌的且呈適於投與個體(例如動物個體，例如哺乳動物個體，例如人類個體)之形式。

醫藥組合物經調配與其預期投與途徑相容。投與途徑之實例包括(但不限於)非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下、肌內、皮下、經口、經頰側、舌下、吸入、鼻內、經皮、局部、經黏膜、腫瘤內、滑液內及直腸投與。在具體實施例中，根據常規程序將組合物調配成適於靜脈內、皮下、肌內、經口、鼻內或局部投與人類之醫藥組合物。在實施例中，根據常規程序調配醫藥組合物用於皮下投與人類。通常，用於靜脈內投與之組合物係無菌等滲水性緩衝劑中之溶液。若需要，組合物亦可包括增溶劑及局部麻醉劑(例如利多卡因(lignocaine))以減輕注射位點處之疼痛。

劑型之實例包括(但不限於)：錠劑；囊片；膠囊，例如軟彈性明膠膠囊；扁囊劑；糖錠劑；菱形錠劑；分散液；栓劑；軟膏劑；泥罨劑(糊藥)；糊劑；粉末；敷料；乳霜；硬膏劑；溶液；貼片；氣溶膠(例如，鼻噴霧劑或吸入器)；凝膠；適於經口或黏膜投與個體之液體劑型，包括懸浮液(例如，水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酏劑；適於非經腸投與個體之液體劑型；及可經重構以提供適於非經腸投與個體之液體劑型之無菌固體(例如，結晶或非晶形固體)。

本文所提供劑型之組成、形狀及類型通常將端視其用途而變化。舉例而言，用於肝癌之初始治療中之劑型與用於同一癌症之維護治療中之劑型相比可含有較大量之其所包含活性成份中之一或多者。類似地，非經腸劑型與用於治療同一疾病或病症之經口劑型相比可含有較少量之其所包含活性成份中之一或多者。熟習此項技術者將容易地明瞭本文所涵蓋之具體劑型彼此發生變化之該等及其他方式。例如，參見 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 20 版，Mack Publishing, Easton PA (2000)。

一般而言，組合物之成份可單獨地或混合在一起以單位劑型提供，例如，作為無水凍乾粉末或不含水之濃縮物，在諸如安瓿或藥囊等指示活性劑之量的氣密性密封容器中。倘若組合物欲藉由輸注來投與，則可將其分配至含有無菌醫藥級水或鹽水之輸注瓶中。倘若組合物係藉由注射來投與，則可提供注射用無菌水或鹽水之安瓿，使得可在投與之前混合各成份。

典型劑型包含本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其介於約 0.1 mg 至約 1000 mg/天範圍內，在早上以單一每天一次劑量給予或以分開劑量全天與食物一起給予。特定劑型可具有約 0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、1.0 mg、2.0

mg、2.5 mg、5.0 mg、10.0 mg、15.0 mg、20.0 mg、25.0 mg、50.0 mg、100 mg、200 mg、250 mg、500 mg或1000 mg活性化合物。或者，可如*British Journal of Cancer*, 2002, **86**, 1297-1302中所述使用其他劑量。

經口劑型

適於經口投與之醫藥組合物可以離散劑型呈現，例如(但不限於)錠劑(例如可咀嚼錠劑)、囊片、膠囊及液體(例如，矯味糖漿)。該等劑型含有預定量之活性成份，且可藉由熟習此項技術者所熟知之藥學方法來製備。通常，參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第20版，Mack Publishing, Easton PA (2000)。

在某些實施例中，經口劑型為固體且係在無水條件下用無水成份製備，如本文詳細闡述。然而，本文所提供組合物之範疇延伸超出無水固體經口劑型。因此，本文闡述其他形式。

典型經口劑型係根據習用醫藥複合技術藉由將活性成份與至少一種賦形劑組合成緊密混合物來製備。端視期望投與之製劑形式，賦形劑可採用眾多種形式。舉例而言，適用於經口液體或氣溶膠劑型中之賦形劑包括(但不限於)水、甘油、油、醇、矯味劑、防腐劑及著色劑。適用於固體經口劑型(例如，粉末、錠劑、膠囊及囊片)中之賦形劑之實例包括(但不限於)澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。

由於錠劑及膠囊易於投與，故其代表最有利的口服劑量單位形式，在該情形下採用固體賦形劑。若需要，錠劑可藉由標準水性或非水性技術來包衣。該等劑型可藉由任一藥學方法來製備。通常，醫藥組合物及劑型係藉由以下方式來製備：使活性成份與液體載劑、精細固體載劑或二者均勻且充分混合，且然後(若需要)使產物成形為期望呈遞形式。

舉例而言，可藉由壓縮或模製來製備錠劑。可藉由在適宜機器中壓縮呈自由流動形式之活性成份(例如粉末或顆粒)、視情況與賦形劑混合來製備壓縮錠劑。可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物來製備模製錠劑。

可用於經口劑型中之賦形劑之實例包括(但不限於)黏合劑、填充劑、崩解劑及潤滑劑。適用於醫藥組合物及劑型中之黏合劑包括(但不限於)玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然及合成樹膠(例如阿拉伯樹膠(acacia))、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀黃蓍膠、瓜爾膠、纖維素及其衍生物(例如，乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、預膠凝澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如，第2208號、第2906號、第2910號)、微晶纖維素及其混合物。

適用於本文所揭示醫藥組合物及劑型中之填充劑之實例包括(但不限於)滑石、碳酸鈣(例如，顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、右旋糖、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預膠凝澱粉及其混合物。醫藥組合物中之黏合劑或填充劑通常係以醫藥組合物或劑型之約50重量%至約99重量%存在。

微晶纖維素之適宜形式包括(但不限於)以AVICEL PH 101、AVICEL PH 103 AVICEL RC 581、AVICEL PH 105 (自FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA購得)銷售之材料及其混合物。具體黏合劑係以AVICEL RC 581銷售之微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉之混合物。適宜無水或低水分賦形劑或添加劑包括AVICEL PH 103™及澱粉1500 LM。

在組合物中使用崩解劑來提供當暴露於水性環境時崩解之錠劑。含有過多崩解劑之錠劑可在儲存中崩解，但含有過少崩解劑之錠劑在期望速率或在期望條件下可能無法崩解。因此，應使用既不過多

亦不過少之足量崩解劑來有害地改變活性成份之釋放以形成固體經口劑型。所用崩解劑之量基於調配物之類型而變化，且熟習此項技術者容易地感受到。典型醫藥組合物包含約0.5重量%至約15重量%之崩解劑、具體而言約1重量%至約5重量%之崩解劑。

可用於醫藥組合物及劑型中之崩解劑包括(但不限於)瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、羥乙酸澱粉鈉、馬鈴薯或樹薯澱粉、預膠凝澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻膠、其他纖維素、樹膠及其混合物。

可用於醫藥組合物及劑型中之潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如，花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂及其混合物。其他潤滑劑包括例如syloid矽膠(AEROSIL 200，由Baltimore, MD之W.R. Grace Co.製造)、合成二氧化矽之凝聚型氣溶膠(由Plano, TX之Degussa Co.出售)、CAB O SIL (熱原二氧化矽產品，由Boston, MA之Cabot Co.銷售)及其混合物。若使用，潤滑劑通常係以小於納入其之醫藥組合物或劑型之約1重量%之量來使用。

延遲釋放劑型

諸如本文所提供化合物等活性成份可藉由受控釋放方式或藉由熟習此項技術者所熟知之遞送裝置來投與。實例包括(但不限於)以下美國專利中所闡述之彼等：第3,845,770號；第3,916,899號；第3,536,809號；第3,598,123號；及第4,008,719號；第5,674,533號；第5,059,595號；第5,591,767號；第5,120,548號；第5,073,543號；第5,639,476號；第5,354,556號；第5,639,480號；第5,733,566號；第

5,739,108 號；第 5,891,474 號；第 5,922,356 號；第 5,972,891 號；第 5,980,945 號；第 5,993,855 號；第 6,045,830 號；第 6,087,324 號；第 6,113,943 號；第 6,197,350 號；第 6,248,363 號；第 6,264,970 號；第 6,267,981 號；第 6,376,461 號；第 6,419,961 號；第 6,589,548 號；第 6,613,358 號；及第 6,699,500 號；其各自係全文以引用方式併入本文中。以不同比例使用例如羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、可滲透膜、滲透系統、多層包衣、微粒、脂質體、微球體或其組合來提供期望釋放特徵，該等劑型可用於提供一或多種活性成份之緩慢或受控釋放。可容易地選擇與本文所提供之活性成份一起使用之熟習此項技術者已知的適宜受控釋放調配物，包括本文所闡述之彼等。因此，本文涵蓋適於經口投與之單一單位劑型，例如(但不限於)適於受控釋放之錠劑、膠囊、膠囊錠及囊片。

所有受控釋放醫藥產品皆具有優於藉由其非受控對應物所達成者之改良藥物療法的常見目標。理想地，最佳設計之受控釋放製劑在醫學治療中之用途之特徵在於利用最少的藥物物質在最短時間內治癒或控制病況。受控釋放調配物之優點包括藥物活性延長、投藥頻率降低及患者順從性提高。另外，受控釋放調配物可用於影響作用或其他特徵(例如，藥物之血液含量)之開始時間，且因此可影響副作用(例如不利作用)之發生。

大多數受控釋放調配物經設計，以最初釋放迅速產生期望治療效應之量之藥物(活性成份)，並逐漸且連續地釋放其他量之藥物以在延長時間段內維持此程度之治療或預防效應。為在身體內維持此恆定含量之藥物，必須以將替代所代謝及自身體排泄之藥物之量的速率自劑型釋放藥物。可藉由各種條件(包括(但不限於) pH、溫度、酶、水或其他生理條件)或化合物來刺激活性成份之受控釋放。

在某些實施例中，藥物可使用靜脈內輸注、可植入滲透幫浦、

經皮貼片、脂質體或其他投與模式投與。在某些實施例中，可使用幫浦(例如，參見Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987)；Buchwald等人，*Surgery* 88:507 (1980)；Saudek等人，*N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989))。在另一實施例中，可使用聚合材料。在另一實施例中，受控釋放系統可置於由技術實踐者確定之個體之適宜位點，即因此僅需要全身劑量的一部分(例如，參見Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*，第2卷，第115-138頁(1984))。其他受控釋放系統論述於Langer之綜述(*Science* 249:1527-1533 (1990))中。可將活性成份分散於固體內部基質中，該等固體內部基質係例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁基酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化耐綸(nylon)、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水聚合物(例如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原、交聯聚乙烯基醇及交聯部分水解之聚乙酸乙烯酯，該固體內部基質圍繞有外部聚合膜，例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯、二氯亞乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、離子聚合物聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠環氧氯丙烷橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元聚合物及乙烯/乙烯基氧基乙醇共聚物，該外部聚合膜不溶於體液中。在釋放速率控制步驟中，活性成份隨後擴散穿過外部聚合膜。該等非經腸組合物中之活性成份之百分比高度取決於其具體性質以及個體之需要。

非經腸劑型

在某些實施例中，提供非經腸劑型。非經腸劑型可藉由多種途徑(包括(但不限於)皮下、靜脈內(包括濃注)、肌內及動脈內)投與患

者。由於其投與通常繞過個體對抗污染物之天然防禦，故非經腸劑型通常係無菌的或能夠在投與個體之前進行滅菌。非經腸劑型之實例包括(但不限於)即注射型溶液、欲溶解或懸浮於醫藥上可接受之媒劑中之即注射型無水產品、即注射型懸浮液及乳液。

可用於提供非經腸劑型之適宜媒劑為熟習此項技術者所熟知。實例包括(但不限於)：USP注射用水；水性媒劑，例如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液以及乳酸化林格氏注射液；水可混溶媒劑，例如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，例如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苄基酯。

增加一或多種本文所揭示活性成份之溶解度之化合物亦可納入非經腸劑型中。

經皮、局部及黏膜劑型

本文亦提供經皮、局部及黏膜劑型。經皮、局部及黏膜劑型包括(但不限於)眼用溶液、噴霧劑、氣溶膠、乳霜、洗劑、軟膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液或熟習此項技術者已知之其他形式。例如，參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第16、第18及第20版，Mack Publishing, Easton PA (1980、1990及2000)；及Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms，第4版，Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。適於治療口腔內之黏膜組織之劑型可調配成漱口水或經口凝膠。另外，經皮劑型包括「儲層型」或「基質型」貼片，其可施用至皮膚且佩戴具體時間段以容許期望量之活性成份滲透。

可用於提供本文所涵蓋之經皮、局部及黏膜劑型之適宜賦形劑(例如，載劑及稀釋劑)及其他材料為熟習醫藥技術者所熟知，且端視將施加給定醫藥組合物或劑型之特定組織而定。應理解，典型賦形劑

包括(但不限於)水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷1,3二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油及其混合物以形成洗劑、酏劑、乳霜、乳液、凝膠或軟膏劑，其為無毒且醫藥上可接受的。若需要，亦可向醫藥組合物及劑型中添加增濕劑或保濕劑。該等其他成份之實例為業內所熟知。例如，參見 Remington's Pharmaceutical Sciences，第16、第18及第20版，Mack Publishing, Easton PA (1980、1990及2000)。

端視欲治療之具體組織，可在用所提供之活性成份治療之前、同時或之後使用其他組份。舉例而言，可使用滲透促進劑幫助將活性成份遞送至組織。適宜滲透促進劑包括(但不限於)：丙酮；各種醇，例如乙醇、油烯基及四氫呋喃基；烷基亞砷，例如二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮，例如聚乙烷基吡咯啉酮；Kollidon級(帕維酮(Povidone)、聚維酮(Polyvidone))；尿素；及各種水溶性或不溶性糖酯，例如Tween 80 (聚山梨醇酯80)及Span 60 (去水山梨醇單硬脂酸酯)。

亦可調節醫藥組合物或劑型或施用醫藥組合物或劑型之組織之pH以改良一或多種活性成份之遞送。類似地，可調節溶劑載劑之極性、其離子強度或張度以改良遞送。亦可將諸如硬脂酸鹽等化合物添加至醫藥組合物或劑型中以有利地改變一或多種活性成份之親水性或親脂性來改良遞送。就此而言，硬脂酸鹽可用作調配物之脂質媒劑、乳化劑或表面活性劑及遞送增強劑或滲透增強劑。可使用活性成份之不同鹽、水合物或溶劑合物來進一步調節所得組合物之性質。

劑量及單位劑型

在人類治療學中，醫師將根據預防性或治癒性治療並根據欲治療個體所特有之年齡、體重、癌症時期及其他要素來確定其認為最合適之劑量學。在某些實施例中，對於成人之劑量為約1 mg/天至約

1000 mg/天、或對於成人約5 mg/天至約250 mg/天或約10 mg/天至50 mg/天。在某些實施例中，劑量為約5 mg/天/成人至約400 mg/天/成人或25 mg/天/成人至200 mg/天/成人。在某些實施例中，亦涵蓋約50 mg/天至約500 mg/天之劑量率。

在其他態樣中，提供治療或預防個體肝癌之方法，其係藉由向有需要之個體投與有效量之本文所提供化合物或其醫藥上可接受之鹽來實施。可有效地預防或治療病症或其一或多種症狀之化合物或組合物之量將隨疾病或病況之性質及嚴重程度以及投與活性成份之途徑而變化。頻率及劑量亦將根據每一個體所特有之要素而變化，此端視所投與具體療法(例如治療或預防劑)、病症、疾病或病況之嚴重程度、投與途徑以及個體之年齡、體重、反應及既往病史而定。可根據得自活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線來推斷有效劑量。

在某些實施例中，組合物之實例性劑量包括毫克或微克量之活性化合物/公斤個體或樣品重量(例如，約10微克/公斤至約50毫克/公斤、約100微克/公斤至約25毫克/公斤或約100微克/公斤至約10毫克/公斤)。在某些實施例中，對於本文所提供之組合物，基於活性化合物之重量，投與個體之劑量為0.140 mg/kg至3 mg/kg個體體重。在某些實施例中，投與個體之劑量介於0.20 mg/kg與2.00 mg/kg之間或介於0.30 mg/kg與1.50 mg/kg個體體重之間。

在某些實施例中，針對本文所述病況之本文所提供組合物之推薦日劑量範圍介於約0.1 mg/天至約1000 mg/天範圍內，以單一每天一次劑量或全天分開劑量給予。在某些實施例中，日劑量係以每天兩次以等分開劑量投與。在某些實施例中，日劑量範圍應為約10 mg/天至約200 mg/天，在其他實施例中介於約10 mg/天與約150 mg/天之間，在其他實施例中介於約25 mg/天與約100 mg/天之間。在一些情形下可能需要使用超出本文所揭示範圍之活性成份之劑量，如熟習此項技

術者將明瞭。另外，應注意，臨床醫師或治療醫師將結合個體反應知曉如何及何時中斷、調節或終止療法。

不同的治療有效量可適用於不同的疾病及病況，如熟習此項技術者容易地知曉。類似地，本文所述劑量及劑量頻率時間表亦涵蓋足以預防、管控、治療或改善該等病症、但不足以引起或足以減輕與本文所提供組合物相關之不利作用的量。另外，當投與個體本文所提供組合物之多個劑量時，所有劑量無需相同。舉例而言，可增加投與個體之劑量以改良組合物之預防或治療效應或其可減小以減輕特定個體正經歷之一或多種副作用。

在某些實施例中，基於活性化合物之重量，個體中經投與來預防、治療、管控或改善病症或其一或多種症狀之本文所提供組合物之劑量為0.1 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、10 mg/kg或15 mg/kg個體體重或更大。在另一實施例中，個體中經投與來預防、治療、管控或改善病症或其一或多種症狀之本文所提供組合物之劑量為以下之單位劑量：0.1 mg至200 mg、0.1 mg至100 mg、0.1 mg至50 mg、0.1 mg至25 mg、0.1 mg至20 mg、0.1 mg至15 mg、0.1 mg至10 mg、0.1 mg至7.5 mg、0.1 mg至5 mg、0.1至2.5 mg、0.25 mg至20 mg、0.25至15 mg、0.25至12 mg、0.25至10 mg、0.25 mg至7.5 mg、0.25 mg至5 mg、0.5 mg至2.5 mg、1 mg至20 mg、1 mg至15 mg、1 mg至12 mg、1 mg至10 mg、1 mg至7.5 mg、1 mg至5 mg或1 mg至2.5 mg。

在某些實施例中，治療或預防可開始於本文所提供化合物或組合物之一或多個荷劑量，隨後為一或多個維持劑量。在該等實施例中，負荷劑量可為例如約60 mg/天至約400 mg/天或約100 mg/天至約200 mg/天持續1天至5週。負荷劑量之後可為一或多個維持劑量。在某些實施例中，每一維持劑量獨立地為約10 mg/天至約200 mg/天、

介於約25 mg/天與約150 mg/天之間、或介於約25 mg/天與約80 mg/天之間。維持劑量可每天投與且可以單一劑量或以分開劑量投與。

在某些實施例中，可投與本文所提供化合物或組合物之劑量以達成個體血液或血清中活性成份之穩態濃度。穩態濃度可藉由根據熟習此項技術者可獲得之技術量測來確定或可基於個體之身體特徵，例如身高、體重及年齡。在某些實施例中，投與足量本文所提供之化合物或組合物以達成個體血液或血清中約300 ng/mL至約4000 ng/mL、約400 ng/mL至約1600 ng/mL或約600 ng/mL至約1200 ng/mL之穩態濃度。在一些實施例中，可投與負荷劑量以達成約1200 ng/mL至約8000 ng/mL或約2000 ng/mL至約4000 ng/mL之穩態血液或血清濃度達1至5天。在某些實施例中，可投與維持劑量以達成個體血液或血清中約300 ng/mL至約4000 ng/mL、約400 ng/mL至約1600 ng/mL或約600 ng/mL至約1200 ng/mL之穩態濃度。

在某些實施例中，可重複投與同一組合物且投與可間隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2個月、75天、3個月或6個月。在其他實施例中，可重複投與同一預防或治療劑且投與可間隔至少至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2個月、75天、3個月或6個月。

在某些態樣中，本文提供呈適於投與形式之包含化合物或其醫藥上可接受之鹽之單位劑量。該等形式詳細闡述於本文中。在某些實施例中，單位劑量包含1 mg至1000 mg、5 mg至250 mg或10 mg至50 mg活性成份。在特定實施例中，單位劑量包含約1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、125 mg、250 mg、500 mg或1000 mg活性成份。該等單位劑量可根據熟習此項技術者所熟悉之技術來製備。

在本文所提供之組合療法中欲使用第二藥劑之劑量。在某些實施例中，在本文所提供之組合療法中使用低於已用於或當前正用於預

防或治療肝癌之劑量之劑量。可根據熟習此項技術者之知識獲得第二藥劑之推薦劑量。對於經核準用於臨床用途之彼等第二藥劑，推薦劑量闡述於例如 Hardman 等人編輯，1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics第9版，Mc-Graw-Hill, New York；Physician's Desk Reference (PDR)第57版，2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ中，其係全文以引用方式併入本文中。

在各個實施例中，按照以下方式投與療法(例如，本文所提供化合物及第二藥劑)：間隔小於5分鐘、間隔小於30分鐘、間隔1小時、間隔約1小時、間隔約1小時至約2小時、間隔約2小時至約3小時、間隔約3小時至約4小時、間隔約4小時至約5小時、間隔約5小時至約6小時、間隔約6小時至約7小時、間隔約7小時至約8小時、間隔約8小時至約9小時、間隔約9小時至約10小時、間隔約10小時至約11小時、間隔約11小時至約12小時、間隔約12小時至18小時、間隔18小時至24小時、間隔24小時至36小時、間隔36小時至48小時、間隔48小時至52小時、間隔52小時至60小時、間隔60小時至72小時、間隔72小時至84小時、間隔84小時至96小時或間隔96小時至120小時。在各個實施例中，間隔不超過24小時或間隔不超過48小時投與療法。在某些實施例中，在同一患者訪視內投與兩種或更多種療法。在其他實施例中，同時投與本文所提供之化合物與第二藥劑。

在其他實施例中，本文所提供化合物及第二藥劑係以間隔約2至4天、間隔約4至6天、間隔約1週、間隔約1至2週或間隔2週以上來投與。

在某些實施例中，可重複投與同一藥劑且投與可間隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2個月、75天、3個月或6個月。在其他實施例中，可重複投與同一藥劑且投與可間隔至少1

天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2個月、75天、3個月或6個月。

在某些實施例中，本文所提供化合物及第二藥劑係以一定序列且在一定時間間隔內投與患者(例如哺乳動物，例如人類)，使得本文所提供化合物可與另一藥劑一起用於提供比其以其他方式投與增加的益處。例如，第二活性劑可在相同時間或以任一順序在不同時間點依序投與；然而，若不在相同時間投與，則其應在時間上充分靠近投與以提供期望治療或預防效應。在某些實施例中，本文所提供化合物及第二活性劑在重疊時間下發揮其效應。每一第二活性劑可單獨、以任一適宜形式及藉由任何適宜途徑投與。在其他實施例中，本文所提供化合物係在投與第二活性劑之前、同時或之後投與。

在某些實施例中，本文所提供化合物及第二藥劑係以週期方式投與患者。週期療法涉及在一段時間內投與第一藥劑(例如，第一預防或治療劑)，之後在一段時間內投與第二藥劑及/或第三藥劑(例如，第二及/或第三預防或治療劑)且重複此依序投與。週期療法可降低對一或多種療法之抗性之發生，避免或降低一種療法之副作用及/或改良治療之效能。

在某些實施例中，本文所提供化合物及第二活性劑係以小於約3週、約每兩週一次、約每10天一次或約每週一次之週期來投與。一個週期可包含在約90分鐘/週期、約1小時/週期、約45分鐘/週期內藉由輸注來投與本文所提供化合物及第二藥劑。每一週期可包含停藥至少1週、停藥至少2週、停藥至少3週。所投與週期之次數為約1個至約12個週期，更通常而言約2個至約10個週期，且更通常而言約2個至約8個週期。

在其他實施例中，向患者同時投與多個療程，即仍在一定時間間隔內單獨投與第二藥劑之個別劑量，使得本文所提供之化合物可與

第二活性劑一起發揮作用。舉例而言，一種組份可每週一次與可每兩週一次或每三週一次投與之其他組份組合投與。換言之，即使治療劑並非同時或在同一天期間投與，仍同時實施投藥方案。

第二藥劑可與本文所提供化合物加和或協同作用。在某些實施例中，本文所提供化合物係與一或多種第二藥劑於同一醫藥組合物中同時投與。在另一實施例中，本文所提供化合物係與一或多種第二藥劑於單獨醫藥組合物中同時投與。在另一實施例中，本文所提供化合物係在投與第二藥劑之前或之後投與。本文亦涵蓋藉由相同或不同的投與途徑(例如經口及非經腸)投與本文所提供化合物及第二藥劑。在某些實施例中，當同時投與本文所提供化合物與可能產生不利副作用(包括(但不限於)毒性)之第二藥劑時，第二活性劑可有利地以低於引發不利副作用之臨限值之劑量來投與。

套組

本文亦提供用於治療癌症(例如肝癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌或白血病癌症，例如肝細胞癌、膽管癌或膽道癌)之方法中之套組。在某些實施例中，癌症係乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌或白血病癌症。套組可包括本文所提供之化合物或組合物、第二藥劑或組合物及向健康照護提供者提供關於治療病症之用法之資訊的說明書。說明書可以印刷形式或以電子媒體(例如軟磁碟、CD或DVD)形式或以可獲得該等說明書之網址形式提供。本文所提供之化合物或組合物或第二藥劑或組合物之單位劑量可包括使得當投與個體時可在個體中維持至少1天之治療或預防有效血漿含量之化合物或組合物的劑量。在一些實施例中，化合物或組合物可以無菌水性醫藥組合物或乾燥粉末(例如凍乾)組合物形式納入。

在一些實施例中，提供適宜包裝。如本文所用之「包裝」包括常用於系統中且能夠將本文所提供化合物及/或適於投與個體之第二

藥劑固持在固定限制內的固體基質或材料。該等材料包括玻璃及塑膠(例如，聚乙烯、聚丙烯及聚碳酸酯)瓶、小瓶、紙、塑膠及塑膠-箔層壓包封及諸如此類。若採用電子束滅菌技術，則包裝應具有足夠低的密度以容許對內容物滅菌。

使用方法

在一個實施例中係化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構形式、互變異構形式或多形體形式用於療法中。

本文提供治療個體癌症之方法，其包含使個體與治療有效量之本文所揭示之核苷酸類似物(例如式I-VI之化合物，包括單一鏡像異構物、鏡像異構物對之混合物、個別非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物或其互變異構形式；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、磷酸鹽或活性代謝物)接觸。在某些實施例中，癌症選自肝癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌或白血病癌症。在實施例中，癌症係肝癌。可治療之肝癌包括原發性及繼發性肝癌。在特定實施例中，肝癌係肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。在特定實施例中，肝癌係源自其他癌症(例如結腸癌、胰臟癌等)之肝轉移。

本文提供抑制癌細胞生長之方法，其包含使細胞與治療有效量之本文所揭示化合物(例如式I-VI之化合物，包括單一鏡像異構物、鏡像異構物對之混合物、個別非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物或其互變異構形式；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、磷酸鹽或活性代謝物)接觸。在某些實施例中，癌症選自肝癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌或白血病癌症。在實施例中，癌症係肝癌。在某些實施例中，肝癌係肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。在特定實施例中，癌症係肝細胞癌。

本文提供抑制癌細胞複製之方法，其包含使細胞與治療有效量之本文所揭示化合物(例如式I-VI之化合物，包括單一鏡像異構物、鏡

像異構物對之混合物、個別非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物或其互變異構形式；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、磷酸鹽或活性代謝物)接觸。在某些實施例中，癌症選自肝癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌或白血病癌症。在實施例中，癌症係肝癌。在某些實施例中，肝癌係肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。在特定實施例中，癌症係肝細胞癌。

本文提供抑制腫瘤生長之方法，其包含使腫瘤與本文所揭示之化合物(例如式I-VI之化合物，包括單一鏡像異構物、鏡像異構物對之混合物、個別非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物或其互變異構形式；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、磷酸鹽或活性代謝物)接觸。在某些實施例中，腫瘤選自肝腫瘤、乳房腫瘤、卵巢腫瘤、肺腫瘤、胰臟腫瘤或白血病腫瘤。在實施例中，腫瘤係肝腫瘤。在某些實施例中，肝腫瘤係肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。在特定實施例中，腫瘤係肝細胞癌。

在某些實施例中，本文提供治療及/或預防患有癌症之個體之方法，其包括投與有效量之本文所揭示之核苷化合物，例如式I-VI之核苷化合物，包括單一鏡像異構物、鏡像異構物對之混合物、個別非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物或其互變異構形式；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、磷酸鹽或活性代謝物。在某些實施例中，癌症選自肝癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌或白血病癌症。在實施例中，癌症係肝癌。在某些實施例中，肝癌係肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。在特定實施例中，癌症係肝細胞癌。

在某些實施例中，本文提供治療個體之癌症之方法。在某些實施例中，該等方法涵蓋以下步驟：向有需要之個體投與一定量之可有效地治療或預防癌症之化合物與可有效地治療或預防該癌症之第二藥劑的組合。化合物可為如本文所述之任一化合物，且第二藥劑可為業

內或本文所述之任一第二藥劑。在某些實施例中，化合物呈醫藥組合物或劑型形式，如本文別處所述。在某些實施例中，癌症選自肝癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌或白血病癌症。在實施例中，癌症係肝癌。在某些實施例中，肝癌係肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。在特定實施例中，癌症係肝細胞癌。

在某些實施例中，本文提供治療及/或預防患有癌症之個體之方法，其包括投與有效量之本文所提供化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，本文提供治療個體之癌症之方法。在某些實施例中，該等方法涵蓋以下步驟：向有需要之個體投與一定量之可有效地治療或預防癌症之化合物與可有效地治療或預防該癌症之第二藥劑的組合。化合物可為如本文所述之任一化合物，且第二藥劑可為業內或本文所述之任一第二藥劑。在某些實施例中，化合物呈醫藥組合物或劑型形式，如本文別處所述。在某些實施例中，癌症選自肝癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌或白血病癌症。在實施例中，癌症係肝癌。在某些實施例中，肝癌係肝細胞癌、膽管癌或膽道癌。在特定實施例中，癌症係肝細胞癌。

在實施例中，可藉由本文所述化合物治療之癌症包括(但不限於)急性淋巴母細胞性白血病；急性類骨髓性白血病；腎上腺皮質癌；AIDS相關淋巴瘤；AIDS相關惡性病；肛門癌；星細胞瘤；膽管癌；膀胱癌；骨癌、骨肉瘤/惡性纖維性組織細胞瘤；腦幹膠質瘤；腦瘤、小腦星細胞瘤；腦瘤、大腦星細胞瘤/惡性膠質瘤；腦瘤、室管膜瘤；腦瘤、髓母細胞瘤；腦瘤、小腦幕上原始神經外胚層瘤；腦瘤、視通路及下視丘膠質瘤；乳癌；支氣管腺瘤/類癌；類癌腫瘤；類癌腫瘤、胃腸；癌、腎上腺皮質；癌、胰島細胞；原發性中樞神經系統淋巴瘤；大腦星細胞瘤/惡性膠質瘤；子宮頸癌；慢性淋巴球性白血病；慢性骨髓性白血病；慢性骨髓增生性病；髓鞘之明亮細胞

肉瘤；結腸癌；結腸直腸癌；皮膚T細胞淋巴瘤；子宮內膜癌；室管膜瘤；卵巢上皮癌；食管癌；食管癌；尤文氏腫瘤家族(Ewing's Family of Tumors)；顱外生殖細胞瘤；肝外膽管癌；眼癌、眼內黑色素瘤；眼癌、視網膜母細胞瘤；膽囊癌；胃(Gastric、Stomach)癌；胃腸類癌腫瘤；兒童顱外生殖細胞瘤；性腺外生殖細胞瘤；卵巢生殖細胞瘤；妊娠滋養細胞腫瘤；兒童腦幹膠質瘤；兒童視通路及下視丘膠質瘤；毛細胞白血病；頭頸癌；肝細胞(肝)癌；霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's Lymphoma)；下嚥癌；下視丘及視通路膠質瘤；眼內黑色素瘤；胰島細胞癌(內分泌胰臟)；卡波西氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma)；腎癌；喉癌；急性淋巴母細胞性白血病；急性類骨髓性白血病；慢性淋巴球性白血病；慢性骨髓性白血病；毛細胞白血病；唇及口腔癌；肝癌；非小細胞肺癌；小細胞肺癌；淋巴母細胞性白血病；AIDS相關淋巴瘤；中樞神經系統(原發性)淋巴瘤；皮膚T細胞淋巴瘤；霍奇金氏淋巴瘤；妊娠期霍奇金氏淋巴瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；原發性中樞神經系統淋巴瘤；瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Macroglobulinemia, Waldenstrom's)；男性乳癌；惡性間皮瘤；惡性胸腺瘤；兒童髓母細胞瘤；黑色素瘤；眼內黑色素瘤；默克爾細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)；惡性間皮瘤；原因不明性轉移性鱗片狀頸癌；兒童多發性內分泌贅瘤症候群；多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤；蕈狀肉芽腫；骨髓發育不良症候群；慢性骨髓性白血病；類骨髓性白血病；多發性骨髓瘤；慢性骨髓增生性病變；鼻腔及副鼻竇癌；鼻咽癌；神經胚細胞瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；非小細胞肺癌；口腔癌；口腔及唇癌；口咽癌；骨肉瘤/骨惡性纖維性組織細胞瘤；卵巢上皮癌；卵巢生殖細胞瘤；卵巢低度惡性腫瘤；胰臟癌；副鼻竇及鼻腔癌；副甲狀腺癌；陰莖癌；嗜鉻細胞瘤；松果體及小腦幕上原始神經外胚層瘤；垂體瘤；漿細胞贅瘤/多發性骨髓瘤；胸膜肺胚細胞瘤；妊娠期乳癌；妊娠期

霍奇金氏淋巴瘤；妊娠期非霍奇金氏淋巴瘤；原發性中樞神經系統淋巴瘤；原發性肝癌；前列腺癌；直腸癌；腎細胞(腎)癌；腎盂及輸尿管移行細胞癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；唾液腺癌；尤文氏腫瘤家族肉瘤；卡波西氏肉瘤；肉瘤(骨肉瘤)/骨惡性纖維性組織細胞瘤；軟組織肉瘤；塞紮裡症候群(Sezary Syndrome)；皮膚癌；皮膚癌(黑色素瘤)；默克爾細胞皮膚癌；小細胞肺癌；小腸癌；軟組織肉瘤；原因不明性轉移性鱗片狀頸癌；胃(Stomach、Gastric)癌；小腦幕上原始神經外胚層瘤；皮膚T細胞淋巴瘤；睪丸癌；惡性胸腺瘤；甲狀腺癌；腎盂及輸尿管移行細胞癌；妊娠滋養細胞腫瘤；輸尿管及腎盂移行細胞癌；尿道癌；子宮肉瘤；陰道癌；視通路及下視丘膠質瘤；外陰癌；瓦登斯特隆巨球蛋白血症；及威爾姆氏腫瘤(Wilms' Tumor)。

在一個實施例中，可能與突變體IDH酶活性相關之癌症係腦癌，例如星細胞腫瘤(例如，毛狀細胞星細胞瘤、腦室管膜下巨細胞星細胞瘤、瀰漫性星細胞瘤、多形性黃色星細胞瘤、退行性星細胞瘤、星細胞瘤、巨細胞神經膠母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、繼發性神經膠母細胞瘤、原發性成人神經膠母細胞瘤及原發性小兒神經膠母細胞瘤)；少突膠質細胞腫瘤(例如，少突神經膠質瘤及退行性少突神經膠質瘤)；少突星細胞腫瘤(例如，少突星細胞瘤及退行性少突星細胞瘤)；室管膜瘤(例如，黏液乳頭狀室管膜瘤及退行性室管膜瘤)；髓母細胞瘤；原始神經外胚層瘤、神經鞘瘤、腦脊髓膜瘤、非典型腦脊髓膜瘤、退行性腦脊髓膜瘤；及垂體腺瘤。在另一實施例中，腦癌係神經膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤、副神經節瘤或小腦幕上原始神經外胚層瘤(sPNET)。

在另一實施例中，可能與突變體IDH酶活性相關之癌症係白血病，例如急性類骨髓性白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、

慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生性贅瘤(MPN)、MPN後AML、MDS後AML、del(5q)相關之高風險MDS或AML、急性期慢性骨髓性白血病、血管免疫母細胞性淋巴瘤及急性淋巴母細胞性白血病。

在一個實施例中，可能與突變體IDH酶活性相關之癌症係皮膚癌，包括黑色素瘤。在另一實施例中，可能與突變體IDH酶活性相關之癌症係前列腺癌、乳癌、甲狀腺癌、結腸癌或肺癌。在另一實施例中，可能與突變體IDH酶活性相關之癌症係肉瘤，包括中心性軟骨肉瘤、中心性及骨膜軟骨瘤及纖維肉瘤。在另一實施例中，可能與突變體IDH酶活性相關之癌症係膽道癌。

在某些實施例中，本文所述之化合物可用於治療增生性疾病，例如癌，包括(但不限於) Kit介導之癌、腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗狀癌、畸形癌、頭頸癌、腦癌、顱內癌、神經膠母細胞瘤(包括PDGFR介導之神經膠母細胞瘤)、多形性神經膠母細胞瘤(包括PDGFR介導之多形性神經膠母細胞瘤)、神經胚細胞瘤、喉癌、多發性內分泌贅瘤2A及2B (MENS 2A及MENS 2B) (包括RET介導之MENS)、甲狀腺癌(包括突發性及家族性髓質型甲狀腺癌)、乳頭狀甲狀腺癌、副甲狀腺癌(包括任一RET介導之甲狀腺癌)、甲狀腺濾泡癌、甲狀腺未分化癌、支氣管類癌、燕麥細胞癌、肺癌、小細胞肺癌(包括FLT3及/或Kit介導之小細胞肺癌)、非小細胞肺癌、胃(stomach)/胃(gastric)癌、胃腸癌、胃腸基質瘤(GIST) (包括Kit介導之GIST及PDGFR α 介導之GIST)、結腸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胰島細胞癌、肝(hepatic)/肝(liver)癌、肝轉移、膀胱癌、腎細胞癌(包括PDGFR介導之腎細胞癌)、泌尿生殖道癌、卵巢癌(包括Kit介導及/或PDGFR介導之卵巢癌)、子宮內膜癌(包括CSF-1R介導之子宮內膜癌)、子宮頸癌、乳癌(包括FLT3介導及/或PDGFR介導之乳癌)、前列腺癌(包括Kit介導之前列腺癌)、生殖細胞瘤(包括Kit介導之生殖細胞瘤)、精原細胞瘤(包括

Kit介導之精原細胞瘤)、惡性胚胎瘤(包括Kit介導之惡性胚胎瘤)、黑色素瘤(包括PDGFR介導之黑色素瘤)、骨轉移(包括CSF-1R介導之骨轉移)、轉移性腫瘤(包括VEGFR介導之腫瘤)、基質瘤、神經內分泌腫瘤、腫瘤血管生成(包括VEGFR介導之腫瘤血管生成)及混合中胚層腫瘤。

在某些實施例中，增生性疾病係肉瘤，包括(但不限於) PDGFR介導之肉瘤、骨肉瘤、骨原肉瘤、骨癌、神經膠質瘤(包括PDGFR介導及/或CSF-1R介導之神經膠質瘤)、星細胞瘤、血管腫瘤(包括VEGFR介導之血管腫瘤)、卡波西氏肉瘤、癌肉瘤、血管肉瘤(包括VEGFR3介導之血管肉瘤)及淋巴管肉瘤(包括VEGFR3介導之淋巴管肉瘤)。

在某些實施例中，增生性疾病係血液惡性病。在某些實施例中，增生性疾病係復發性血液惡性病。在某些實施例中，增生性疾病係難治性血液惡性病。在某些實施例中，增生性疾病係抗藥性血液惡性病。在某些實施例中，增生性疾病係多重抗藥性血液惡性病。在某些實施例中，增生性疾病係Bcr-Abl激酶抑制劑抗性血液惡性病。在某些實施例中，增生性疾病係伊馬替尼(imatinib)抗性血液惡性病。在某些實施例中，增生性疾病係達沙替尼(dasatinib)抗性血液惡性病。在某些實施例中，增生性疾病係尼拉替尼(nilatinib)抗性血液惡性病。在某些實施例中，增生性疾病係伯舒替尼(bosutinib)抗性血液惡性病。在某些實施例中，增生性疾病係阿糖胞苷(cytarabine)抗性血液惡性病。

在某些實施例中，血液惡性病係骨髓瘤、白血病、骨髓增生性疾病、急性類骨髓性白血病(AML) (包括FLT3介導及/或KIT介導及/或CSF1R介導之急性類骨髓性白血病)、慢性類骨髓性白血病(CML) (包括FLT3介導及/或PDGFR介導之慢性類骨髓性白血病)、骨髓發育不良

性白血病(包括FLT3介導之骨髓發育不良性白血病)、骨髓發育不良症候群(包括FLT3介導及/或Kit介導之骨髓發育不良症候群)、特發性嗜酸性球性白血球增多症候群(HES) (包括PDGFR介導之HES)、慢性嗜酸性球性白血病(CEL) (包括PDGFR介導之CEL)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、肥大細胞白血病(包括Kit介導之肥大細胞白血病)或全身性肥大細胞增生症(包括Kit介導之全身性肥大細胞增生症)。

在某些實施例中，血液惡性病係淋巴瘤、淋巴組織增生性疾病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、B細胞急性淋巴母細胞性白血病、T細胞急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)、自然殺手(NK)細胞白血病、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤或自然殺手(NK)細胞淋巴瘤。

在實施例中，血液惡性病係骨髓發育不良症候群(MDS)。

在某些實施例中，血液惡性病係蘭格罕細胞組織球增生症(Langerhans cell histiocytosis，包括CSF-1R介導及/或FLT3介導之蘭格罕細胞組織球增生症)、肥大細胞腫瘤或肥大細胞增生症。

在某些實施例中，血液惡性病係白血病。在某些實施例中，血液惡性病係復發性白血病。在某些實施例中，血液惡性病係難治性白血病。在某些實施例中，血液惡性病係抗藥性白血病。在某些實施例中，血液惡性病係多重抗藥性白血病。在某些實施例中，血液惡性病係Bcr-Abl激酶抑制劑抗性白血病。在某些實施例中，血液惡性病係伊馬替尼抗性白血病。在某些實施例中，血液惡性病係達沙替尼抗性白血病。在某些實施例中，血液惡性病係尼拉替尼抗性白血病。在某些實施例中，血液惡性病係伯舒替尼抗性白血病。

在某些實施例中，血液惡性病係阿糖胞苷抗性白血病。

在某些實施例中，白血病係急性白血病。在某些實施例中，白血病係復發性急性白血病。在某些實施例中，白血病係難治性急性白

血病。在某些實施例中，白血病係抗藥性急性白血病。在某些實施例中，白血病係多重抗藥性急性白血病。在某些實施例中，白血病係Bcr-Abl激酶抑制劑抗性急性白血病。在某些實施例中，白血病係伊馬替尼抗性急性白血病。在某些實施例中，白血病係達沙替尼抗性急性白血病。在某些實施例中，白血病係尼拉替尼抗性急性白血病。在某些實施例中，白血病係伯舒替尼抗性急性白血病。在某些實施例中，白血病係阿糖胞苷抗性急性白血病。在某些實施例中，白血病係遺傳性白血病。在某些實施例中，遺傳性白血病係重度先天性嗜中性球減少症(SCN)。在某些實施例中，遺傳性白血病係具有急性骨髓性白血病傾向之家族性血小板病症(FDP/AML)。在某些實施例中，白血病係由LEF1引起。在某些實施例中，白血病係由LEF1調介。在某些實施例中，白血病係由GSK3引起。

在某些實施例中，白血病係ALL。在某些實施例中，白血病係復發性ALL。在某些實施例中，白血病係難治性ALL。在某些實施例中，白血病係抗藥性ALL。在某些實施例中，白血病係多重抗藥性ALL。在某些實施例中，白血病係Bcr-Abl激酶抑制劑抗性ALL。在某些實施例中，白血病係伊馬替尼抗性ALL。在某些實施例中，白血病係達沙替尼抗性ALL。在某些實施例中，白血病係尼拉替尼抗性ALL。在某些實施例中，白血病係伯舒替尼抗性ALL。在某些實施例中，白血病係阿糖胞苷抗性ALL。

在一個實施例中，ALL係起源於骨髓之母細胞(B細胞)、胸腺(T細胞)或淋巴結中的白血病。ALL根據法美英(French-American-British) (FAB)形態分類方案分類為L1 - 成熟出現之淋巴母細胞(T細胞或前B細胞)、L2 - 不成熟且多形(各種形狀)之淋巴母細胞(T細胞或前B細胞)及L3 - 淋巴母細胞(B細胞；伯基特氏細胞(Burkitt's cell))。在另一實施例中，ALL起源於骨髓之母細胞(B細胞)中。在另一實施

例中，ALL起源於胸腺(T細胞)中。在另一實施例中，ALL起源於淋巴結中。在另一實施例中，ALL係特徵在於成熟出現之淋巴母細胞(T細胞或前B細胞)之L1型。在另一實施例中，ALL係特徵在於不成熟且多形(各種形狀)之淋巴母細胞(T細胞或前B細胞)之L2型。在另一實施例中，ALL係特徵在於淋巴母細胞(B細胞；伯基特氏細胞)之L3型。

在某些實施例中，白血病係AML。在某些實施例中，白血病係復發性AML。在某些實施例中，白血病係難治性AML。在某些實施例中，白血病係抗藥性AML。在某些實施例中，白血病係多重抗藥性AML。在某些實施例中，白血病係Bcr-Abl激酶抑制劑抗性AML。在某些實施例中，白血病係伊馬替尼抗性AML。在某些實施例中，白血病係達沙替尼抗性AML。在某些實施例中，白血病係尼拉替尼抗性AML。在某些實施例中，白血病係伯舒替尼抗性AML。在某些實施例中，白血病係阿糖胞苷抗性AML。在某些實施例中，AML具有RAS突變。在某些實施例中，RAS突變為NRAS、KRAS或HRAS。在某些實施例中，RAS突變為NRAS。在某些實施例中，RAS突變為KRAS。在某些實施例中，RAS突變為HRAS。

在某些實施例中，AML係未分化之AML (M0)、骨髓母細胞性白血病(M1)、骨髓母細胞性白血病(M2)、前髓細胞性白血病(M3或M3變體[M3V])、骨髓單核球性白血病(M4或具有嗜酸性球增多症之M4變體[M4E])、單核球性白血病(M5)、紅白血病(M6)或巨核母細胞性白血病(M7)。在一個實施例中，AML係未分化之AML (M0)。在另一實施例中，AML係骨髓母細胞性白血病(M1)。在另一實施例中，AML係骨髓母細胞性白血病(M2)。在另一實施例中，AML係前髓細胞性白血病(M3或M3變體[M3V])。在另一實施例中，AML係骨髓單核球性白血病(M4或具有嗜酸性球增多症之M4變體[M4E])。在另一實施例中，AML係單核球性白血病(M5)。在另一實施例中，AML係紅白血

病(M6)。在另一實施例中，AML係巨核母細胞性白血病(M7)。在某些實施例中，白血病係慢性白血病。在某些實施例中，白血病係復發性慢性白血病。在某些實施例中，白血病係難治性慢性白血病。在某些實施例中，白血病係抗藥性慢性白血病。在某些實施例中，白血病係多重抗藥性慢性白血病。在某些實施例中，白血病係Bcr-Abl激酶抑制劑抗性慢性白血病。在某些實施例中，白血病係伊馬替尼抗性慢性白血病。在某些實施例中，白血病係達沙替尼抗性慢性白血病。在某些實施例中，白血病係尼拉替尼抗性慢性白血病。在某些實施例中，白血病係伯舒替尼抗性慢性白血病。在某些實施例中，白血病係阿糖胞苷抗性慢性白血病。

在某些實施例中，白血病係CLL。在某些實施例中，白血病係復發性CLL。在某些實施例中，白血病係難治性CLL。在某些實施例中，白血病係抗藥性CLL。在某些實施例中，白血病係多重抗藥性CLL。在某些實施例中，白血病係Bcr-Abl激酶抑制劑抗性CLL。在某些實施例中，白血病係伊馬替尼抗性CLL。在某些實施例中，白血病係達沙替尼抗性CLL。在某些實施例中，白血病係尼拉替尼抗性CLL。在某些實施例中，白血病係伯舒替尼抗性CLL。在某些實施例中，白血病係阿糖胞苷抗性CLL。

在某些實施例中，白血病係CML。在某些實施例中，白血病係復發性CML。在某些實施例中，白血病係難治性CML。在某些實施例中，白血病係抗藥性CML。在某些實施例中，白血病係多重抗藥性CML。在某些實施例中，白血病係Bcr-Abl激酶抑制劑抗性CML。在某些實施例中，白血病係伊馬替尼抗性CML。在某些實施例中，白血病係達沙替尼抗性CML。在某些實施例中，白血病係尼拉替尼抗性CML。在某些實施例中，白血病係伯舒替尼抗性CML。在某些實施例中，白血病係阿糖胞苷抗性CML。在某些實施例中，白血病係青少

年CML。在某些實施例中，白血病係具有一或多個NF-1突變之青少年CML。

在某些實施例中，白血病係T細胞白血病。在一個實施例中，T細胞白血病係外周T細胞白血病、T細胞淋巴母細胞性白血病、皮膚T細胞白血病及成人T細胞白血病。在另一實施例中，T細胞白血病係外周T細胞白血病。在另一實施例中，T細胞白血病係T細胞淋巴母細胞性白血病。在另一實施例中，T細胞白血病係皮膚T細胞白血病。在另一實施例中，T細胞白血病係成人T細胞白血病。

在某些實施例中，白血病係費城(Philadelphia)陽性白血病。在一個實施例中，費城陽性白血病係費城陽性AML，包括(但不限於)未分化之AML (M0)、骨髓母細胞性白血病(M1)、骨髓母細胞性白血病(M2)、前髓細胞性白血病(M3或M3變體[M3V])、骨髓單核球性白血病(M4或具有嗜酸性球增多症之M4變體[M4E])、單核球性白血病(M5)、紅白血病(M6)或巨核母細胞性白血病(M7)。在另一實施例中，費城陽性白血病係費城陽性ALL。

在某些實施例中，增生性疾病係癌症，包括(但不限於)頭頸癌(起源於唇、口腔、咽、下嚥、喉、鼻咽、鼻腔、副鼻竇或唾液腺)、肺癌(包括小細胞肺癌及非小細胞肺癌)、胃腸道癌(包括食管癌)、胃癌、結腸直腸癌、肛門癌、胰臟癌、肝癌、膽囊癌、肝外膽管癌、vater氏管壺腹癌、乳癌、婦科癌(包括子宮頸癌)、子宮體癌、陰道癌、外陰癌、卵巢癌、妊娠滋養細胞癌贅瘤、睪丸癌、尿路癌(包括腎癌)、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、尿道癌、神經腫瘤、內分泌贅瘤(包括類癌及胰島細胞腫瘤)、嗜鉻細胞瘤、腎上腺皮質癌、副甲狀腺癌及至內分泌腺之轉移。

癌症之其他實例係基底細胞癌、鱗狀細胞癌、軟骨肉瘤(軟骨細胞中產生之癌症)、間質-軟骨肉瘤、軟組織肉瘤(包括可在中胚層組織

(肌肉、腱、攜載血液或淋巴之血管、關節及脂肪)中之任一者中產生之惡性腫瘤)、軟組織肉瘤(包括肺泡軟部分肉瘤)、血管肉瘤、纖維肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、血管外皮細胞瘤、間葉瘤、神經鞘瘤、外周神經外胚層腫瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤、妊娠滋養細胞腫瘤(受孕後子宮中形成之組織變得具有癌性之惡性病); 霍奇金氏淋巴瘤及喉癌。

在某些實施例中, 增生性疾病係非惡性增生疾病, 包括(但不限於)動脈粥樣硬化(包括PDGFR介導之動脈粥樣硬化)、血管成形術後再狹窄(包括PDGFR介導之再狹窄)及纖維增生性病征(包括閉塞性細支氣管炎及特發性骨髓纖維化)。

在某些實施例中, 增生性疾病係與免疫功能障礙、免疫缺陷或免疫調節相關之發炎性疾病或病症, 包括(但不限於)自體免疫疾病、組織移植排斥、移植物抗宿主病、傷口癒合、腎病、多發性硬化、甲狀腺炎、1型糖尿病、結節病、過敏性鼻炎、發炎性腸病(包括克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎(UC))、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、關節炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD)。

在某些實施例中, 增生性疾病係傳染病。在某些實施例中, 傳染病係真菌感染。在某些實施例中, 傳染病係表皮性黴菌症(例如, 花斑癬)。在某些實施例中, 傳染病係皮膚黴菌症(例如, 表皮)。在某些實施例中, 傳染病係皮下黴菌症。在某些實施例中, 傳染病係全身性黴菌症。

在某些實施例中, 增生性疾病係白血病、成人T細胞白血病、前髓細胞性白血病、前B細胞白血病、淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、乳癌、胰臟癌、前列腺癌、頭頸癌、卵巢癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、肝癌、腎癌、結腸直腸癌、橫紋肌肉瘤、舌癌、胃癌、多發性骨髓

瘤、膀胱癌、甲狀腺癌、表皮樣癌、肺癌、NSC肺癌或大細胞肺癌。

在某些實施例中，增生性疾病係成人T細胞白血病、前髓細胞性白血病、前B細胞白血病、淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、頭頸癌、卵巢癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、肝癌、腎癌、結腸直腸癌、橫紋肌肉瘤、舌癌、胃癌、多發性骨髓瘤、膀胱癌、甲狀腺癌、表皮樣癌、NSC肺癌或大細胞肺癌。

在某些實施例中，增生性疾病係白血病、成人T細胞白血病、前髓細胞性白血病、前B細胞白血病、淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、乳癌、頭頸癌、卵巢癌、結腸直腸癌、舌癌、多發性骨髓瘤或大細胞肺癌。

本文亦提供本文所述化合物，其用於本文所述之治療中。

本文亦提供本文所述化合物之用途，其用於製造用於本文所述治療之藥劑。

分析方法

可根據熟習此項技術者已知之任一分析來分析化合物之肝癌活性。

另外，可根據熟習此項技術者已知之任一分析來分析化合物在個體肝細胞中之累積。在某些實施例中，可將化合物投與個體，且可分析個體肝細胞之化合物或其衍生物，例如核苷、核苷磷酸鹽或其核苷三磷酸衍生物。

在某些實施例中，將核苷化合物在活體內或活體外投與細胞(例如肝細胞)，且量測細胞內遞送之核苷三磷酸含量，以指示細胞中該化合物之遞送及三磷酸化。細胞內核苷三磷酸之含量可使用業內已知之分析技術來量測。檢測ddATP之方法以實例方式闡述於下文中，但使用適宜對照、校正樣品及分析技術可容易地檢測其他核苷三磷酸。

在某些實施例中，樣品中之ddATP濃度係藉由與自對照樣品製造

之校正標準物比較來量測。樣品中之ddATP濃度可使用諸如HPLC LC MS等分析方法來量測。在某些實施例中，比較測試樣品與用已知濃度之ddATP產生之校正曲線，由此獲得該樣品之濃度。

在某些實施例中，操縱樣品以在分析之前去除諸如鹽(Na^+ 、 K^+ 等)等雜質。在某些實施例中，特定而言對於存在低鹽之肝細胞細胞提取物，定量之下限為約0.2 pmol / mL。

在某些實施例中，該等方法允許成功地量測在例如經培養肝細胞及HepG2細胞中在每百萬細胞1 - 10,000 pmol之量下形成之三磷酸核苷酸。

與其他治療劑組合

在一個實施例中係包含例如式I-VI之如本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽、及一種、兩種、三種或更多種其他治療劑(例如抗癌劑)之組合。

在某些實施例中，本文所提供之化合物及組合物可用於治療肝癌之方法中，該等方法包含進一步投與可有效地治療有需要之個體之肝癌的第二藥劑。第二藥劑可為熟習此項技術者已知可有效地治療肝癌之任一藥劑，包括當前經FDA核準之彼等。

在某些實施例中，本文所提供之化合物係與一種第二藥劑組合投與。在其他實施例中，本文所提供係化合物係與兩種第二藥劑組合投與。在其他實施例中，本文所提供之化合物係與兩種或更多種第二藥劑組合投與。

如本文所用之術語「組合」包括使用一種以上之療法(例如，一或多種預防及/或治療劑)。術語「以組合」之使用並不限制向患有病症之個體投與療法(例如，預防及/或治療劑)之順序。第一療法(例如，預防或治療劑，例如本文所提供之化合物)可在向患有病症之個體投與第二療法(例如，預防或治療劑)之前(例如，5分鐘、15分鐘、

30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)、與其同時、或之後(例如, 5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後)投與。

如本文所用之術語「協同」包括本文所提供化合物與另一療法(例如, 預防或治療劑)之組合, 該另一療法已用於或當前正用於預防、管控或治療病症, 此比療法之加和效應更有效。療法之組合(例如, 預防或治療劑之組合)的協同效應容許使用較低劑量之一或多種療法及/或以較低頻率向患有病症之個體投與該等療法。利用較低劑量之療法(例如, 預防或治療劑)及/或以較低頻率投與該療法之能力可減小與向個體投與該療法相關之毒性, 且不會降低該療法在預防或治療病症方面之效能。另外, 協同效應可改良藥劑在預防或治療病症方面之效能。最後, 療法之組合(例如, 預防或治療劑之組合)的協同效應可避免或減少與單獨使用任一療法相關之不利或不期望副作用。

本文所提供之活性化合物可與另一治療劑(特定而言抗癌劑)組合或交替投與。在組合療法中, 一起投與有效劑量之兩種或更多種藥劑, 而在交替或依序步驟療法中, 連續或依序投與有效劑量之每一藥劑。給予劑量將端視藥物之吸收、滅活及排泄速率以及熟習此項技術者已知之其他要素而定。應注意, 劑量值亦隨著欲緩解病況之嚴重程度而變化。應進一步理解, 對於任一特定個體而言, 具體劑量方案及時間表應根據個體需要及組合物投與者或組合物投與監督者之專業判斷隨時間進行調整。

在某些實施例中, 第二藥劑選自由以下組成之群: 甲苯磺酸索拉菲尼(Nexavar)、輻射療法、選擇性內部輻射療法(例如, SIR-Spheres 及 TheraSphere)、乙碘油(Lipidol)、派克斯-威克

(pexastimogene devacirepvec) (Pexa-Vec、JX-594、Jennarex)、奎納克林(Quinacrine) (Cleveland BioLabs)、CC-223 (Celgene)、CF102 (Can-Fite)、SGI-110 (Astex)及G-202 (Genspera)。

在一個實施例中，另一抗癌劑選自由以下組成之群：血管內皮生長因子(VEGF)受體抑制劑、拓撲異構酶II抑制劑、平滑抑制劑、烷基化劑、抗腫瘤抗生素、抗代謝物、類視色素、免疫調節劑(包括(但不限於)抗癌疫苗、CTLA-4、LAG-3、PD-1拮抗劑及BET溴結構域抑制劑)。

血管內皮生長因子(VEGF)受體抑制劑之實例包括(但不限於)貝伐珠單抗(bevacizumab) (以商標AVASTIN由Genentech/Roche銷售)、阿昔替尼(axitinib) (N-甲基-2-[[3-[(E)-2-吡啶-2-基乙烯基]-1 H-吡啶-6-基]硫基]苯甲醯胺，亦稱為AG013736，且闡述於PCT公開案第WO 01/002369號中)、丙胺酸布立尼布(Brivanib Alaninate) ((S)-((R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基)丙-2-基)2-胺基丙酸酯，亦稱為BMS-582664)、莫替沙尼(motesanib) (N-(2,3-二氫-3,3-二甲基-1 H-吡啶-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)胺基]-3-吡啶甲醯胺，且闡述於PCT公開案第WO 02/068470號中)、帕瑞肽(pasireotide) (亦稱為SO 230，且闡述於PCT公開案第WO 02/010192號中)及索拉菲尼(以商標名NEXAVAR銷售)。

拓撲異構酶II抑制劑之實例包括(但不限於)依託泊苷(etoposide) (亦稱為VP-16及磷酸依託泊苷，以商標名TOPOSAR、VEPESID及ETOPOPHOS銷售)及替尼泊苷(teniposide) (亦稱為VM-26，以商標名VUMON銷售)。

烷基化劑之實例包括(但不限於)5-氮胞苷(以商標名VIDAZA銷售)、地西他濱(decitabine) (以商標名DECOGEN銷售)、替莫唑胺(temozolomide) (以商標名TEMODAR及TEMODAL由Schering-

Plough/Merck銷售)、放線菌素(dactinomycin) (亦稱為放線菌素-D且以商標名COSMEGEN銷售)、美法侖(melphalan) (亦稱為L-PAM、L-沙可來新(sarcolysin)及苯丙胺酸氮芥(phenylalanine mustard), 以商標名ALKERAN銷售)、六甲蜜胺(altretamine) (亦稱為六甲基三聚氰胺(HMM), 以商標名HEXALEN銷售)、卡莫司汀(carmustine) (以商標名BCNU銷售)、苯達莫斯汀(bendamustine) (以商標名TREANDA銷售)、白消安(busulfan) (以商標名Busulfex(R)及Myleran(R)銷售)、卡鉑(以商標名Paraplatin(R)銷售)、洛莫司汀(lomustine) (亦稱為CCNU, 以商標名CeeNU(R)銷售)、順鉑(亦稱為CDDP, 以商標名Platinol(R)及Platinol(R)-AQ銷售)、氮芥苯丁酸(chlorambucil) (以商標名Leukeran(R)銷售)、環磷醯胺(以商標名Cytosan(R)及Neosar(R)銷售)、達卡巴嗪(dacarbazine) (亦稱為DTIC、DIC及咪唑甲醯胺, 以商標名DTIC-Dome(R)銷售)、六甲蜜胺(亦稱為六甲基三聚氰胺(HMM), 以商標名Hexalen(R)銷售)、異環磷醯胺(ifosfamide) (以商標名Ifex(R)銷售)、丙卡巴肼(procarbazine) (以商標名Matulane(R)銷售)、甲基二氯乙胺(亦稱為氮芥、莫斯汀(mustine)及甲基二氯乙胺鹽酸鹽, 以商標名Mustargen(R)銷售)、鏈脲黴素(streptozocin) (以商標名Zanosar(R)銷售)、噻替派(thiotepa) (亦稱為硫代磷醯胺、TESPA及TSPA, 且以商標名賽普Thioplex(R)銷售)。

抗腫瘤抗生素之實例包括(但不限於)多柔比星(doxorubicin) (以商標名Adriamycin(R)及Rubex(R)銷售)、博萊黴素(bleomycin) (以商標名lenoxane(R)銷售)、柔紅黴素(daunorubicin) (亦稱為鹽酸柔紅黴素、道諾黴素(daunomycin)及鹽酸紅比黴素(rubidomycin hydrochloride), 以商標名Cerubidine(R)銷售)、柔紅黴素脂質體(檸檬酸柔紅黴素脂質體, 以商標名DaunoXome(R)銷售)、米托蒽醌(mitoxantrone) (亦稱為DHAD, 以商標名Novantrone(R)銷售)、表柔比星(epirubicin) (以商標

名Ellence(TM)銷售)、伊達比星(idarubicin) (以商標名Idamycin(R)、Idamycin PFS(R)銷售)及絲裂黴素C (mitomycin C) (以商標名Mutamycin(R)銷售)。

抗代謝物之實例包括(但不限於)克拉屈濱(claribine) (2-氯去氧腺苷, 以商標名leustatin(R)銷售)、5-氟尿嘧啶(以商標名Aducil(R)銷售)、6-硫鳥嘌呤(以商標名Aducil(R)銷售)、培美曲塞(pemetrexed) (以商標名Alimta(R)銷售)、阿糖胞苷(cytarabine) (亦稱為阿拉伯糖胞嘧啶(Ara-C), 以商標名Cytosar-U(R)銷售)、阿糖胞苷脂質體(亦稱為脂質體Ara-C, 以商標名DepoCyt(TM)銷售)、地西他濱(decitabine) (以商標名Dacogen(R)銷售)、羥基脲(以商標名Hydrea(R)、Droxia(TM)及Mylocel(TM)銷售)、氟達拉濱(fludarabine) (以商標名FUDR(R)銷售)、氟尿苷(以商標名FUDR(R)銷售)、克拉屈濱(亦稱為2-氯去氧腺苷(2-CdA), 以商標名Leustatin(TM)銷售)、胺甲喋呤(methotrexate) (亦稱為氨甲蝶呤(amethopterin)、胺甲喋呤鈉(MTX), 以商標名Rheumatrex(R)及Trexall(TM)銷售)及噴司他汀(以商標名Nipent(R)銷售)。

類視色素之實例包括(但不限於)阿利維A酸(alitretinoin) (以商標名Panretin(R)銷售)、維A酸(全反式視黃酸, 亦稱為ATRA, 以商標名Vesanoid(R)銷售)、異維A酸(13-c/s-視黃酸, 以商標名Accutane(R)、Amnesteem(R)、Claravis(R)、Clarus(R)、Decutan(R)、Isotane(R)、Izotech(R)、Oratane(R)、Isotret(R)及Sotret(R)銷售)及貝沙羅汀(bexarotene) (以商標名Targretin(R)銷售)。

「PD-1拮抗劑」意指阻斷表現於癌細胞上之PD-L1與表現於免疫細胞(T細胞、B細胞或NKT細胞)上之PD-1的結合且較佳亦阻斷表現於癌細胞上之PD-L2與免疫細胞表現之PD-1的結合的任何化學化合物或生物分子。PD-1及其配體之替代名稱或同義詞包括：對於PD-1而言

PDCD1、PD1、CD279及SLEB2；對於PD-L1而言PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274及B7-H；且對於PD-L2而言PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc及CD273。在治療人類個體之本發明治療方法、藥劑及用途中之任一者中，PD-1拮抗劑阻斷人類PD-L1與人類PD-1之結合，且較佳阻斷人類PD-L1及PD-L2二者與人類PD-1之結合。人類PD-1胺基酸序列可在NCBI位點編號：NP_005009中發現。人類PD-L1及PD-L2胺基酸序列可分別在NCBI位點編號：NP_054862及NP_079515中發現。

可用於本發明治療方法、藥劑及用途中任一者中之PD-1拮抗劑包括特異性結合至PD-1或PD-L1、且較佳特異性結合至人類PD-1或人類PD-L1之單株抗體(mAb)或其抗原結合片段。mAb可為人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體，且可包括人類恆定區。在一些實施例中，人類恆定區選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG3及IgG4恆定區，且在較佳實施例中，人類恆定區為IgG1或IgG4恆定區。在一些實施例中，抗原結合片段選自由以下組成之群：Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv及Fv片段。

結合至人類PD-1且可用於本發明治療方法、藥劑及用途中之mAb之實例闡述於US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、WO2004/004771、WO2004/072286、WO2004/056875及US2011/0271358中。

結合至人類PD-L1且可用於本發明治療方法、藥劑及用途中之mAb之實例闡述於WO2013/019906、W02010/077634 A1及US8383796中。可用作本發明治療方法、藥劑及用途中之PD-1拮抗劑之具體抗人類PD-L1 mAb包括MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718C及分別包含WO2013/019906之SEQ ID NO:24及SEQ ID NO:21之重鏈及輕鏈可變區的抗體。

可用於本發明治療方法、藥劑及用途中任一者中之其他PD-1拮

抗劑包括特異性結合至PD-1或PD-L1、且較佳特異性結合至人類PD-1或人類PD-L1之免疫黏附素，例如含有PD-L1或PD-L2之融合至恆定區(例如免疫球蛋白分子之Fc區)之細胞外或PD-1結合部分的融合蛋白。特異性結合至PD-1之免疫黏附分子之實例闡述於WO2010/027827及WO2011/066342中。可用作本發明治療方法、藥劑及用途中之PD-1拮抗劑之具體融合蛋白包括AMP-224 (亦稱為B7-DCIg)，其為PD-L2-FC融合蛋白且結合至人類PD-1。

其他細胞毒性劑之實例包括(但不限於)三氧化砷(以商標名Trisenox(R)銷售)、天冬醯胺酶(亦稱為L-天冬醯胺酶及伊文氏桿菌屬(Erwinia) L-天冬醯胺酶，以商標名Elspar(R)及Kidrolase(R)銷售)。

在實施例中，另一抗癌劑係BET溴結構域抑制劑。BET溴結構域抑制劑之實例包括美國專利第5712274號、第WO1994006802號、美國專利第8476260號及第WO2009/084693號中所闡述之化合物。

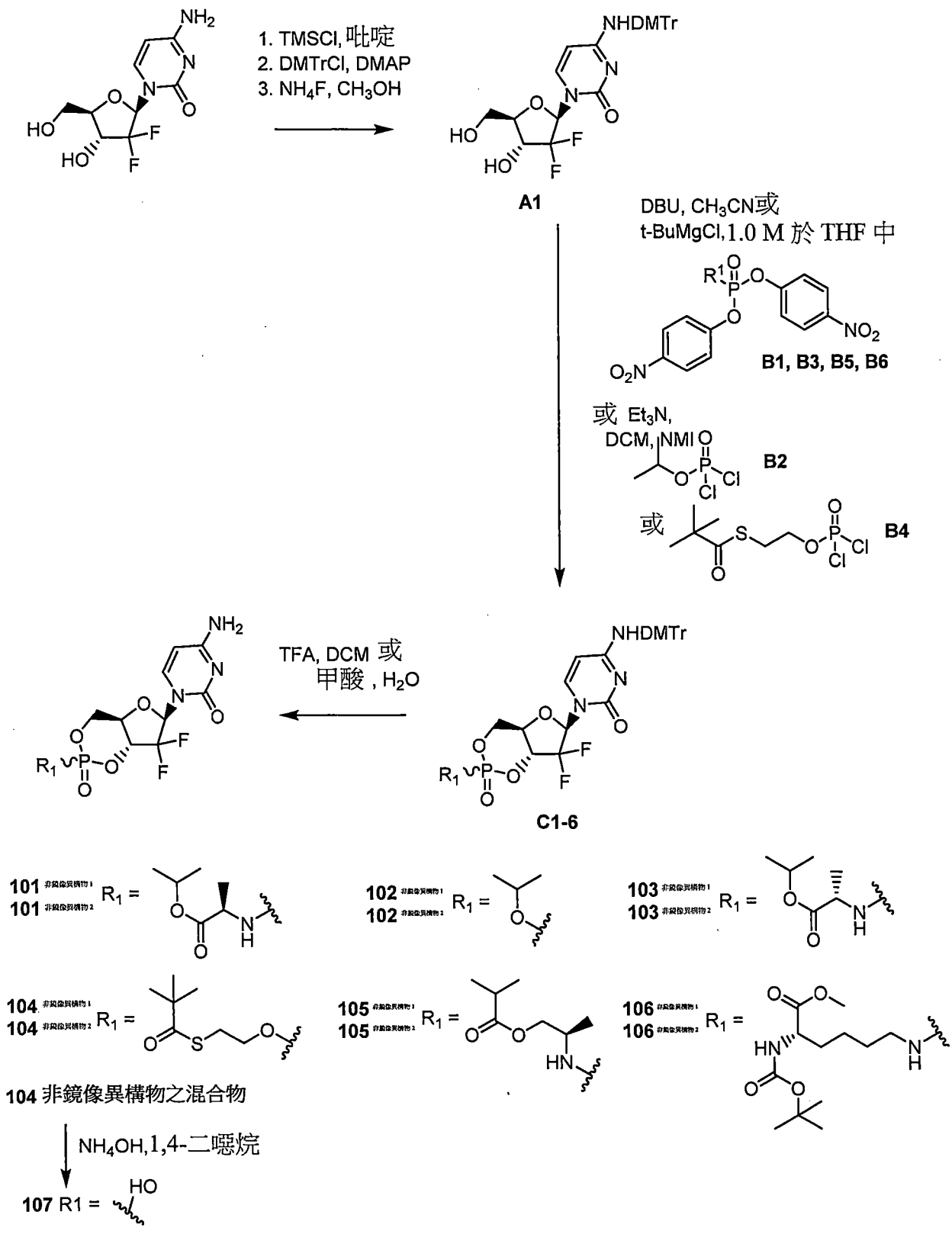
實例

如本文所用，無論是否明確定義特定縮寫，該等方法、方案及實例中所用之符號及慣例應與用於當前科學文獻(例如，Journal of the American Chemical Society或Journal of Biological Chemistry)中之彼等保持一致。具體而言(但並非加以限制)，可在實例及說明書通篇中使用以下縮寫：g (克)；mg (毫克)；mL (毫升)； μ L (微升)；mM (毫莫耳)； μ M (微莫耳)；Hz (赫茲)；MHz (兆赫茲)；mmol (毫莫耳)；hr或hrs (小時)；min (分鐘)；MS (質譜)；ESI (電噴霧電離)；TLC (薄層層析)；HPLC (高壓液相層析)；THF (四氫呋喃)；CDCl₃ (氘化氯仿)；AcOH (乙酸)；DCM (二氯甲烷)；DMSO (二甲基亞砜)；DMSO-*d*₆ (氘化二甲基亞砜)；EtOAc (乙酸乙酯)；MeOH (甲醇)；BOC (第三丁氧基羰基)；及dMTr (4,4'-二甲氧基三苯甲基)。

對於所有以下實例，可利用熟習此項技術者已知之標準處理及純

化方法。除非另外指明，否則所有溫度皆以℃（攝氏度）表示。除非另有註明，否則所有反應皆在室溫下實施。本文所說明之合成方法意欲經由使用具體實例來例示適用化學方法，且不指示本發明之範疇。

方案1：化合物101至104之製備



化合物**A1**係根據文獻中所述之程序自吉西他濱合成。

化合物101係根據方案1及下列一般程序A或B來合成。

一般程序A：

步驟1：在0℃下，向化合物**A1** (1.94 mmol)於THF (25 mL/mmol)中之溶液中添加第三丁基氯化鎂溶液(1M於THF中，5.83 mmol)，然後添加DCM中之適宜試劑**B1** (2.33 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用鹽水驟冷。用乙酸乙酯萃取水層。乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急速層析(DCM/甲醇：0至20%)純化粗殘餘物，以提供預期中間體**C1**；

步驟2：在氮下，向**C1** (0.20 mmol)於DCM (30 mL/mmol)中之溶液中添加三氟乙酸(2.4 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌介於2小時與過夜之間，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急速層析(DCM/甲醇：0至20%)純化粗殘餘物，以提供呈非鏡像異構物之混合物形式之預期化合物。藉由MS製備型HPLC或藉由手性HPLC純化此混合物，以提供2種呈純固體化合物形式之預期非鏡像異構物。

一般程序B：

步驟1：在室溫下，向試劑**B1** (4.7 mmol)於DCM (25 mL/mmol)中之溶液中添加化合物**A1** (3.9 mmol)於THF (12 mL/mmol)及乙腈(25 mL/mmol)之混合物中之攪拌懸浮液，然後添加1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(9.3 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。藉由LC/MS監測反應。在減壓下濃縮反應混合物且藉由矽膠上之急速層析(DCM/甲醇：0至20%)、然後藉由製備型HPLC (H₂O/CH₃CN)純化，以提供呈非鏡像異構物之混合物形式之預期化合物**C1**。

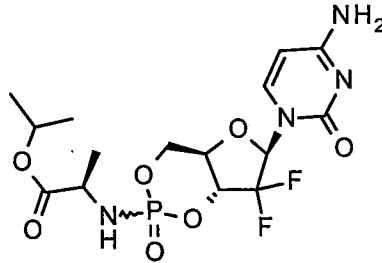
步驟2：按照一般程序A之步驟2。

實例1

(化合物101)

(兩種非鏡像異構物)

(2R)-2-[[[(4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基-嘓啶-1-基)-7,7-二氟-2-側氧基-4,4a,6,7a-四氫呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基]胺基]丙酸異丙基酯



化合物**101** (非鏡像異構物1): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.56-7.48 (m, 3H), 6.36 (brs, 1H), 6.12-6.07 (m, 1H), 5.84 (d, $J=7.05\text{Hz}$, 1H), 4.89 (七重峰, $J=6.26\text{Hz}$, 1H), 4.84 (brs, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.27 (brs, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 1.30 (d, $J=7.24\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.22\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.22\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) 2.43 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -116.70 (brs, 2F); MS (ESI) $m/z = 439.0$ (MH^+)。

化合物**101** (非鏡像異構物2): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.83-7.82 (m, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.37 (brs, 1H), 6.29 (dd, $J=14.00\text{Hz}$, 9.98Hz, 1H), 5.76 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.88 (七重峰, $J=6.28\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.49 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 1.25 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.17 (m, 6H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) 5.11 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -116.64 (d, $J=230\text{Hz}$, 1F), -117.40 (d, $J=230\text{Hz}$, 1F); MS (ESI) $m/z = 439.0$ (MH^+)。

化合物**102**係根據方案1及下列一般程序C來合成。

一般程序C：

步驟1：向化合物**A1** (43.79 mmol)於DCM (5.5 mL/mmol)中之溶

液中添加三乙胺(174.7 mmol)。將反應混合物冷卻至-20℃，且然後在-20℃下逐滴添加二氯磷酸異丙基酯**B2** (87.6 mmol)。在-20℃下將反應混合物攪拌15分鐘，且然後逐滴添加1-甲基咪唑(174.7 mmol)。然後使溫度緩慢升溫至室溫並將反應混合物攪拌15小時。然後在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠上之急速層析(DCM/乙酸乙酯：50%至100%)純化粗殘餘物，以提供固體狀預期化合物**C2**。

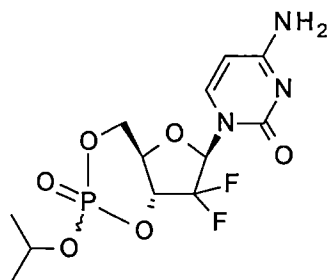
步驟2：按照一般程序A之步驟2。

實例2

(化合物102)

(兩種非鏡像異構物)

1-[(4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-異丙氧基-2-側氧基-4,4a,6,7a-四氫呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-6-基]-4-胺基-嘓啶-2-酮



化合物102係根據方案1及下列一般程序C來合成。

化合物**102** (非鏡像異構物1): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.82 (brs, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.43 (brs, 1H), 5.82 (d, $J=7.15\text{Hz}$, 1H), 4.89 (brs, 1H), 4.73-4.64 (m, 2H), 4.51 (brs, 1H), 4.25 (brs, 1H), 1.39-1.36 (m, 6H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -8.64 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -115.65 (d, $J=232\text{Hz}$, 1F), -116.61 (d, $J=232\text{Hz}$, 1F); MS (ESI) m/z = 368.0 (MH^+)。

化合物**102** (非鏡像異構物2): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ

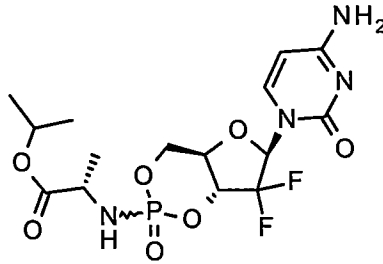
(ppm) 7.77 (d, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.43 (brs, 1H), 5.78 (d, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 5.25 (brs, 1H), 4.73-4.58 (m, 3H), 4.36 (brs, 1H), 1.30 (d, $J=6.15\text{Hz}$, 6H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) - 6.27 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -116.72 (s, 2F); MS (ESI) $m/z = 368.0$ (MH^+)。

實例3

(化合物103)

(兩種非鏡像異構物)

(2S)-2-[[[(4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基-嘓啶-1-基)-7,7-二氟-2-側氧基-4,4a,6,7a-四氫呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基]胺基]丙酸異丙基酯



化合物103係根據方案1及一般程序A或B自B3合成。

化合物103 (非鏡像異構物1): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.61 (d, $J=7.54\text{Hz}$, 1H), 7.50 (brs, 2H), 6.39 (brs, 1H), 6.15-6.08 (m, 1H), 5.84 (d, $J=7.47\text{Hz}$, 1H), 4.91 (七重峰, $J=6.23\text{Hz}$, 1H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.29 (brs, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 1.29 (d, $J=7.18\text{Hz}$, 3H), 1.20 (d, $J=6.19\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J=6.19\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) 2.68 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -116.12- (-117.18) (m, 2F); MS (ESI) $m/z = 439.0$ (MH^+)。

化合物103 (非鏡像異構物2): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.83-7.82 (m, 1H), 7.46 (brs, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.28 (dd,

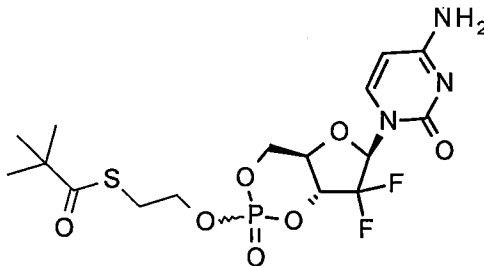
$J=13.12\text{Hz}$ 及 9.95Hz , 1H), 5.76 (d, $J=7.51\text{Hz}$, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.89 (七重峰, $J=6.34\text{Hz}$, 1H), 4.61-4.46 (m, 2H), 4.12 (brs, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 1.25 (d, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 1.195 (d, $J=6.28\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J=6.28\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) 5.32 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -116.19- (-117.58) (m, 2F); MS (ESI) $m/z = 439.0$ (MH^+)。

實例4

(化合物104)

(兩種非鏡像異構物)

2,2-二甲基硫代丙酸S-[2-[(4aR,6R,7aR)-6-(4-氨基-2-側氧基-嘓啶-1-基)-7,7-二氟-2-側氧基-4,4a,6,7a-四氫呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基]氧基]乙基]酯



化合物104係根據方案1及下列一般程序D自試劑B4合成。

一般程序D：

步驟1：在 0°C 下，向化合物A1 (3.54 mmol)於DCM (10 mL/mmol)中之攪拌溶液中添加三乙胺(14.14 mmol)及試劑B4 (5.30 mmol)。在 0°C 下將反應混合物攪拌15分鐘，且然後添加N-甲基咪唑(7.07 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜，然後用DCM稀釋，用水、鹽水及 NH_4Cl 溶液洗滌。乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急速層析(DCM/甲醇：0至10%)純化粗殘餘物，以提供預期中間體。

步驟2：按照一般程序A之步驟2。

化合物104 (非鏡像異構物1): ^1H NMR (MeOD, 400MHz) δ (ppm)

7.70 (d, $J=7.51\text{Hz}$, 1H), 5.96 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 4.62 (t, $J=9.99$, 1H), 4.33-4.22 (m, 3H), 3.27 (t, $J=6.16\text{Hz}$, 2H), 1.26 (s, 9H); ^{31}P NMR (MeOD, 162MHz) δ (ppm) -7.23 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 470.0$ (MH^+)。

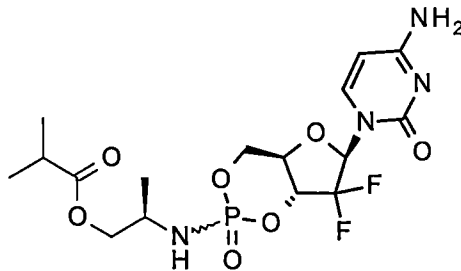
化合物**104** (非鏡像異構物2): ^1H NMR (MeOD, 400MHz) δ (ppm) 7.66 (d, $J=7.68\text{Hz}$, 1H), 5.96 (d, $J=7.68\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.25 (t, $J=6.29\text{Hz}$, 1H), 4.23 (t, $J=6.29\text{Hz}$, 1H), 3.22 (t, $J=6.41\text{Hz}$, 2H), 1.26 (s, 9H); ^{31}P NMR (MeOD, 162MHz) δ (ppm) -5.60 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 470.2$ (MH^+)。

實例5

(化合物105)

(兩種非鏡像異構物)

2-甲基丙酸[(2R)-2-[[[(4aR,6R,7aR)-6-(4-氨基-2-側氧基-嘓啶-1-基)-7,7-二氟-2-側氧基-4,4a,6,7a-四氫呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基]胺基]丙基]酯



化合物105係根據方案1及下列一般程序B自試劑**B5**合成。

化合物**105** (非鏡像異構物1): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ (ppm) 8.21 (brs, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 6.36 (brs, 1H), 5.89 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 5.89-5.83 (m, 1H), 5.08 (brs, 1H), 4.58-4.52 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.94\text{Hz}$, 6H), 1.08-1.06 (m, 2H); ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 162MHz) δ (ppm) 6.24 (s, 1P); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376MHz) δ

(ppm) -116.18- (-117.64) (m, 2F); MS (ESI) m/z = 453.2 (MH^+)。

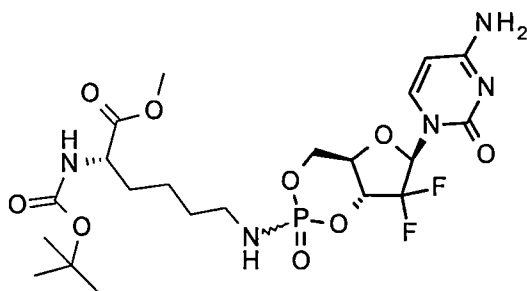
化合物**105** (非鏡像異構物2): 1H NMR (MeOD, 400MHz) δ (ppm) 7.87-7.85 (m, 1H), 6.33 (brs, 1H), 6.12-6.09 (m, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.07 (d, $J=11.19$ Hz及 5.22 Hz, 1H), 3.99 (d, $J=11.11$ Hz及 6.24 Hz, 1H), 3.64-3.48 (m, 1H), 2.62 (七重峰, $J=7.02$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J=6.74$ Hz, 3H), 1.18-1.17 (m, 6H); ^{31}P NMR (MeOD, 162MHz) δ (ppm) 5.09 (s, 1P); ^{19}F NMR (MeOD, 376MHz) δ (ppm) -118.64 (m, 2F); MS (ESI) m/z = 453.0 (MH^+)。

實例6

(化合物106)

(兩種非鏡像異構物)

(2S)-6-[[[(4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基-嘓啶-1-基)-7,7-二氟-2-側氧基-4,4a,6,7a-四氫呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基]胺基]-2-(第三丁氧基羰基胺基)己酸甲酯



化合物106係根據方案1及一般程序B自試劑**B6**合成。在此情形下，在步驟1時分離非鏡像異構物，且根據以下程序實施步驟2：向化合物**C6**之純非鏡像異構物(0.66 mmol)於水(3.5 mL/mmol)中之溶液中添加甲酸(14 mL/mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時，且在減壓下濃縮。相繼藉由矽膠上之急速層析(DCM/甲醇：0至10%)、RP-18層析(H_2O/CH_3CN)及MS製備型HPLC (H_2O/CH_3CN)純化粗殘餘物，以

提供呈純非鏡像異構物形式之預期化合物。

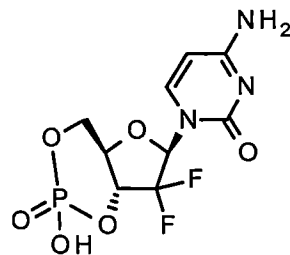
化合物 **106** (非鏡像異構物1): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ (ppm) 7.87-7.85 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.23 (d, $J=7.66\text{Hz}$, 1H), 6.42-6.40 (m, 1H), 5.77 (d, $J=7.56\text{Hz}$, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.62-4.48 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.27 (m, 4H); ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 162MHz) δ (ppm) 7.00 (s, 1P); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376MHz) δ (ppm) -116.16- (-117.63) (m, 2F); MS (ESI) m/z = 568.2 (MH^+)。

化合物 **106** (非鏡像異構物2): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ (ppm) 7.68 (d, $J=7.59\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.24 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 6.41 (brs, 1H), 5.83 (d, $J=7.27\text{Hz}$, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.41 (brs, 1H), 4.30 (brs, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.85-2.77 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 4H), 1.38 (s, 9H); ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 162MHz) δ (ppm) 4.85 (s, 1P); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376MHz) δ (ppm) -116.24 (s, 2F); MS (ESI) m/z = 568.2 (MH^+)。

實例7

(化合物107)

1-[(4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-羥基-2-側氧基-4,4a,6,7a-四氫呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-6-基]-4-胺基-嘧啶-2-酮



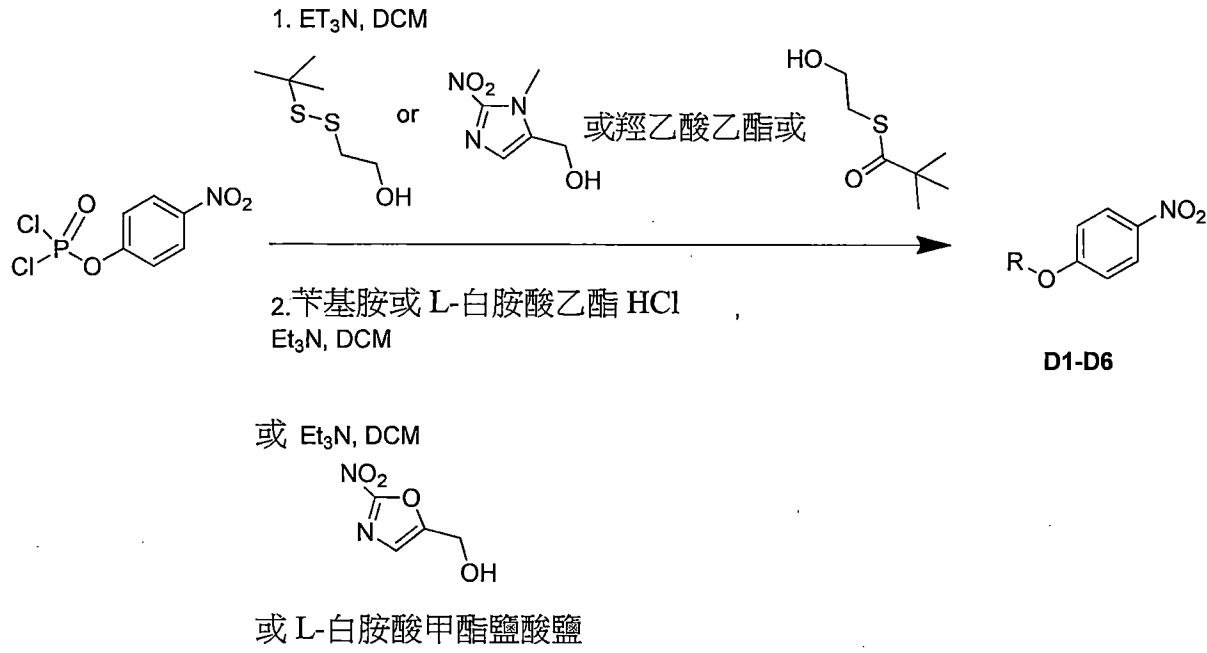
化合物107係根據方案1及下列程序自化合物104 (非鏡像異構物

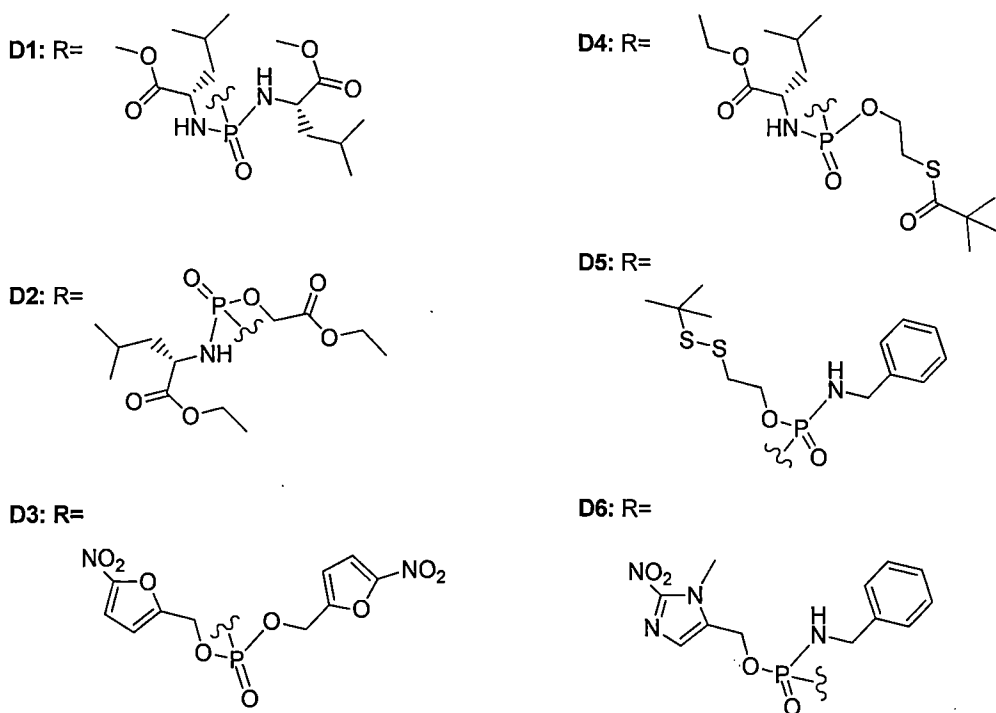
之混合物)合成：

向化合物104之非鏡像異構物之混合物(0.19 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL/mmol)中之攪拌溶液中添加氫氧化銨溶液(6 mL/mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌4小時，用水稀釋且藉由2次連續RP-18層析(H₂O/CH₃CN及H₂O+TEAB/CH₃CN)純化，以提供預期化合物。

化合物 **107**: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ (ppm) 7.65 (d, *J*=7.53Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 6.24 (brs, 1H), 5.79 (d, *J*=7.53Hz, 1H), 4.41 (brs, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H); ³¹P NMR (DMSO-*d*₆, 162MHz) δ (ppm) -4.65 (s, 1P); ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 376MHz) δ (ppm) -116.99 (s, 2F); MS (ESI) *m/z* = 323.8 (MH⁺)。

方案2：試劑D1至D6之製備





試劑D1-6係根據方案2來合成：

試劑D1：(2S)-2-[[[(1S)-1-甲氧基羰基-3-甲基-丁基]胺基]-(4-硝基苯氧基)磷醯基]胺基]-4-甲基-戊酸甲酯：MS (ESI) $m/z = 474.2$ (MH^+)。

試劑D2：(2S)-2-[[2-乙氧基-2-側氧基-乙氧基]-(4-硝基苯氧基)磷醯基]胺基]-4-甲基-戊酸乙酯：MS (ESI) $m/z = 447.1$ (MH^+)。

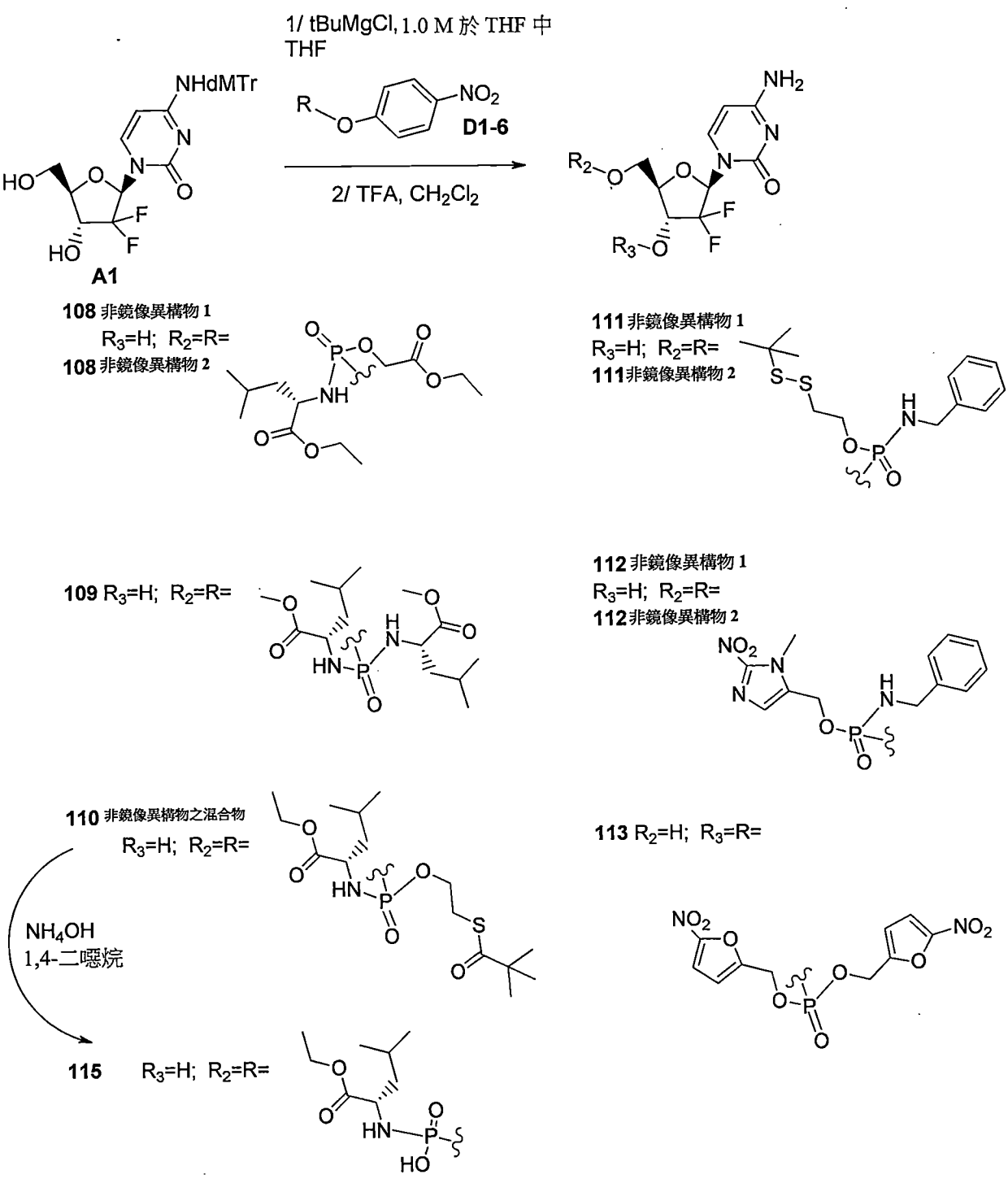
試劑D3：磷酸雙[(5-硝基-2-呋喃基)甲基] (4-硝基苯基)酯：MS (ESI) $m/z = 492.3$ (MNa^+)。

試劑D4：(2S)-2-[[2-(2,2-二甲基丙醯基硫基)乙氧基]-(4-硝基苯氧基)-磷醯基]胺基]-4-甲基-戊酸乙酯：MS (ESI) $m/z = 503.2$ (MH^+)。

試劑D5：N-[2-(第三丁基二硫基)乙氧基]-(4-硝基苯氧基)磷醯基]-1-苯基-甲胺：MS (ESI) $m/z = 457.2$ (MH^+)。

試劑D6：N-[(3-甲基-2-硝基-咪唑-4-基)甲氧基]-(4-硝基苯氧基)磷醯基]-1-苯基-甲胺：MS (ESI) $m/z = 448.0$ (MH^+)。

方案3：化合物108、109、110、111、112及113之製備



化合物108、109、110、111、112及113係根據方案3及一般程序E自化合物A1合成。

一般程序E：

步驟1：在0℃下，向化合物A1 (2.00 mmol)於THF (10 mL/mmol)中之溶液中添加第三丁基氯化鎂溶液(1M於THF中，4.20 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時，然後冷卻至0℃。向此反應混合物中

添加適宜試劑**D1-6** (2.20 mmol)於THF (10 mL/mmol)中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌1小時且在室溫下攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用飽和NH₄Cl溶液(或飽和NaHCO₃溶液)、水及鹽水洗滌。乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急速層析(DCM/乙醇：0至20%)純化粗殘餘物，以提供呈非鏡像異構物之混合物形式之預期中間體；

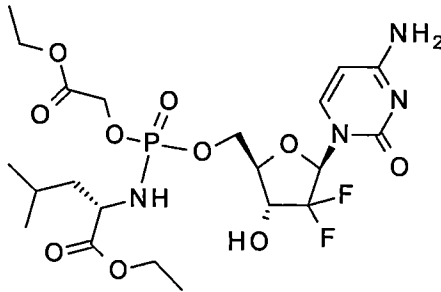
步驟2：按照一般程序A之步驟2。

實例8

(化合物108)

(兩種非鏡像異構物)

(2S)-2-[[[(2R,3R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基-嘓啶-1-基)-4,4-二氟-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基-(2-乙氧基-2-側氧基-乙氧基)磷醯基]胺基]-4-甲基-戊酸乙酯



化合物108係根據方案3及一般程序E自化合物A1及試劑**D2**合成。

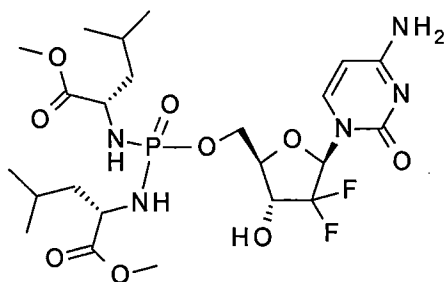
化合物**108** (非鏡像異構物1): ¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ (ppm) 7.71 (d, *J*=7.52Hz, 1H), 6.31-6.27 (m, 1H), 5.99 (d, *J*=7.52Hz, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.30-4.13 (m, 5H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 3H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 6H), 0.96-0.94 (m, 6H); ³¹P NMR (MeOD, 162MHz) δ (ppm) 8.93 (s, 1P); ¹⁹F NMR (MeOD, 376MHz) δ (ppm) -118.05- (-120.51) (m, 2F); MS (ESI) *m/z* = 571.3 (MH⁺)。

化合物**108** (非鏡像異構物2): ^1H NMR (MeOD, 400MHz) δ (ppm) 7.57-7.55 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.88-5.85 (m, 1H), 4.52-4.49 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.24-4.05 (m, 6H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.21-3.20 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 6H), 0.85-0.82 (m, 6H); ^{31}P NMR (MeOD, 162MHz) δ (ppm) 9.11 (s, 1P); ^{19}F NMR (MeOD, 376MHz) δ (ppm) -117.89- (-120.32) (m, 2F); MS (ESI) m/z = 571.4 (MH^+)。

實例9

(化合物109)

(2S)-2-[[[(2R,3R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基-嘓啶-1-基)-4,4-二氟-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基-[(1S)-1-甲氧基羧基-3-甲基-丁基]胺基]磷鹽基]胺基]-4-甲基-戊酸甲酯



化合物109係根據方案3及一般程序E自化合物A1及試劑**D1**合成。

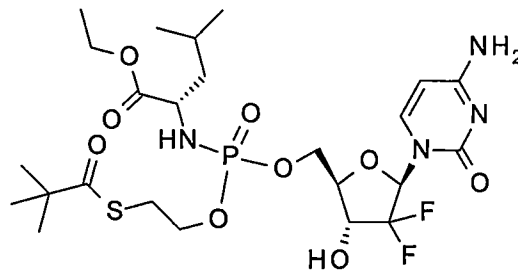
化合物**109**: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ (ppm) 7.52 (d, $J=7.59\text{Hz}$, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.35 (brs, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.15 (t, $J=8.38\text{Hz}$, 1H), 5.78 (d, $J=7.59\text{Hz}$, 1H), 4.86 (t, $J=11.06\text{Hz}$, 1H), 4.80 (t, $J=10.84\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.07 (m, 2H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.60-3.59 (m, 6H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 4H), 0.85-0.83 (m, 12H); ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 162MHz) δ (ppm) 13.17 (s, 1P); MS (ESI) m/z = 598.4 (MH^+)。

實例10

(化合物110)

(非鏡像異構物之混合物)

(2S)-2-[[[(2R,3R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基-嘓啶-1-基)-4,4-二氟-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲氧基-[2-(2,2-二甲基丙基硫基)乙氧基]磷醯基]胺基]-4-甲基-戊酸乙酯



化合物110係根據方案3及一般程序E自化合物A1及試劑D4合成。

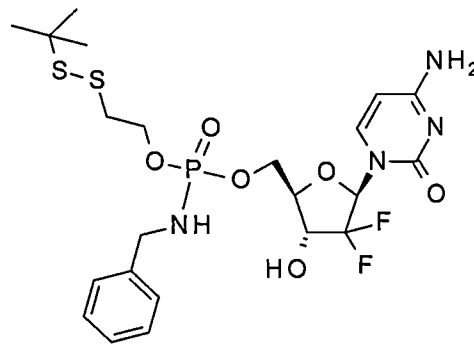
化合物110：MS (ESI) $m/z = 629.4$ (MH^+)。

實例11

(化合物111)

(兩種非鏡像異構物)

4-胺基-1-[(2R,4R,5R)-5-[[[苄基胺基]-[2-(第三丁基二硫基)乙氧基]磷醯基]氧基甲基]-3,3-二氟-4-羥基-四氫呋喃-2-基]嘓啶-2-酮



化合物111係根據方案3及一般程序E自化合物A1及試劑D5合成。

化合物111 (非鏡像異構物1): 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ (ppm) 7.49 (d, $J=7.51Hz$, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.43 (brs, 1H), 6.18-6.14 (m, 1H), 5.75-5.68 (m, 2H), 4.21-3.96 (m, 7H), 2.90 (t, $J=6.56Hz$, 2H), 1.27 (s, 9H); ^{31}P

NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) 10.07 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -115.30- (-116.57) (m, 2F); MS (ESI) m/z = 581.0 (MH^+)。

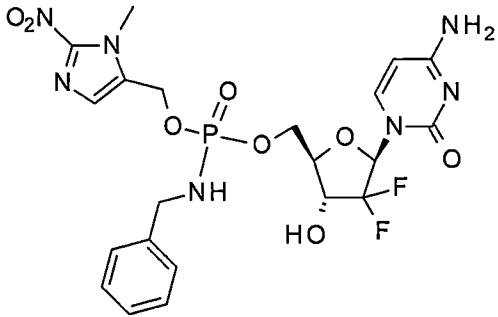
化合物**111** (非鏡像異構物2): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.51 (d, $J=7.50\text{Hz}$, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.32-7.28 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.43 (brs, 1H), 6.16 (t, $J=8.64\text{Hz}$, 1H), 5.77-5.70 (m, 2H), 4.19-3.95 (m, 8H), 2.90 (t, $J=6.52\text{Hz}$, 2H), 1.27 (s, 9H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) 9.90 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -115.47- (-116.65) (m, 2F); MS (ESI) m/z = 581.0 (MH^+)。

實例12

(化合物112)

(兩種非鏡像異構物)

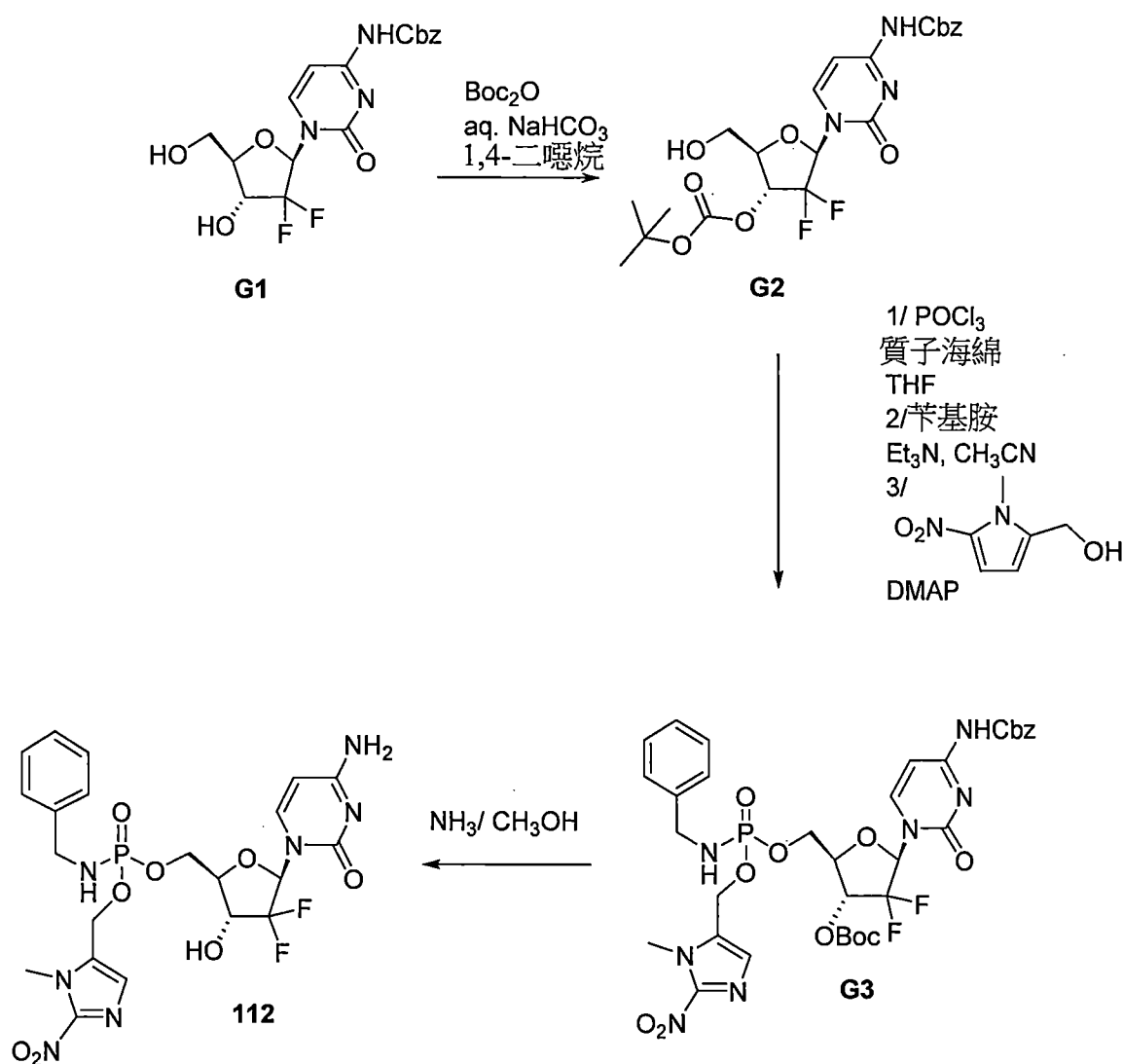
4-胺基-1-[(2R,4R,5R)-5-[[(苄基胺基)-[(3-甲基-2-硝基-咪唑-4-基) 甲氧基]磷醯基]氧基甲基]-3,3-二氟-4-羥基-四氫呋喃-2-基]嘧啶-2-酮



化合物112係用2種方法合成：

方法1：根據方案3及一般程序E自化合物A1及試劑**D6**。

方案3bis：化合物112之製備



方法2：根據方案3bis及下列程序：

步驟1：向化合物G1 (5.76 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(6.34 mmol)於1,4-二噁烷(120 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(28.80 mmol)於水(30 mL)中之溶液。將1,4-二噁烷(150 mL)添加至反應混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌過夜且在40℃下攪拌8小時並在室溫下再攪拌2天。藉由LC/MS監測反應。添加二碳酸二-第三丁基酯(5.76 mmol)且在80℃下將反應混合物攪拌2小時。再添加二碳酸二-第三丁基酯(12.90 mmol)，且在80℃下將反應混合物攪拌2小時並在50℃下攪拌整個週末。再添加二碳酸二-第三丁基酯(22.11 mmol)且在80℃下將反應混合物攪拌2.5小時。在減壓下濃縮反應混合物，並將粗殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。用乙酸乙酯進一步萃取水層。用水及鹽水

洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急速層析(DCM/乙酸乙酯：1/1)純化粗殘餘物，以提供預期中間體G2。

步驟2：向化合物G2 (3.41 mmol)於THF中之冷卻至-12℃之溶液中逐滴添加磷醯氯(5.12 mmol)。在-12℃下將反應混合物攪拌40分鐘，且然後添加質子海綿(13.64 mmol)。在-12℃下將反應混合物攪拌過夜。向此攪拌反應混合物中添加苺基胺(3.75 mmol)及三乙胺(17.05 mmol)於乙腈(7 mL)中之溶液。然後將反應混合物升溫至-5℃。將反應混合物攪拌5小時。藉由LC/MS監測反應。然後向反應混合物中添加(3-甲基-2-硝基-3H-咪唑-4-基)-甲醇(10.23 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(10.23 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌過夜，且然後在減壓下濃縮。將粗殘餘物分配於5%檸檬酸溶液與乙酸乙酯之間。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急速層析(DCM/甲醇：0至3%)純化粗殘餘物，以提供預期化合物G3。

步驟3：將化合物G3之溶液溶解於氨溶液(7M於甲醇中，15 mL)中，且在室溫下在壓力管中攪拌3天。在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠上之急速層析(DCM/甲醇：0至10%)純化粗殘餘物，以提供預期化合物112。

化合物112 (非鏡像異構物1): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.50 (d, $J=7.45\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.44 (brs, 1H), 6.20-6.14 (m, 1H), 5.92-5.85 (m, 1H), 5.73 (d, $J=7.45\text{Hz}$, 1H), 5.10-4.99 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 3H), 4.01-3.96 (m, 3H), 3.86 (s, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) 10.26 (s, 1P); MS (ESI) m/z = 571.7 (MH^+)。

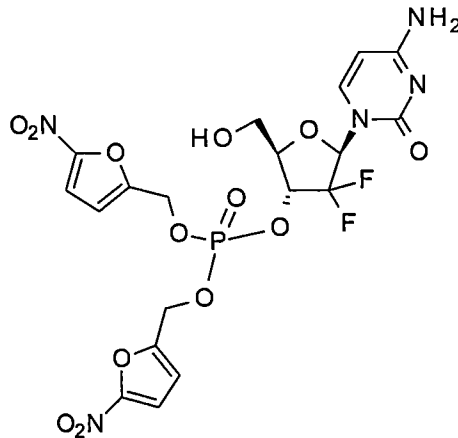
化合物112 (非鏡像異構物2): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ

(ppm) 7.51 (d, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.74 (d, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 5.10-4.99 (m, 2H), 4.23-4.13 (m, 3H), 4.01-3.96 (m, 3H), 3.86 (s, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) 10.09 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 571.7$ (MH^+)。

實例13

(化合物113)

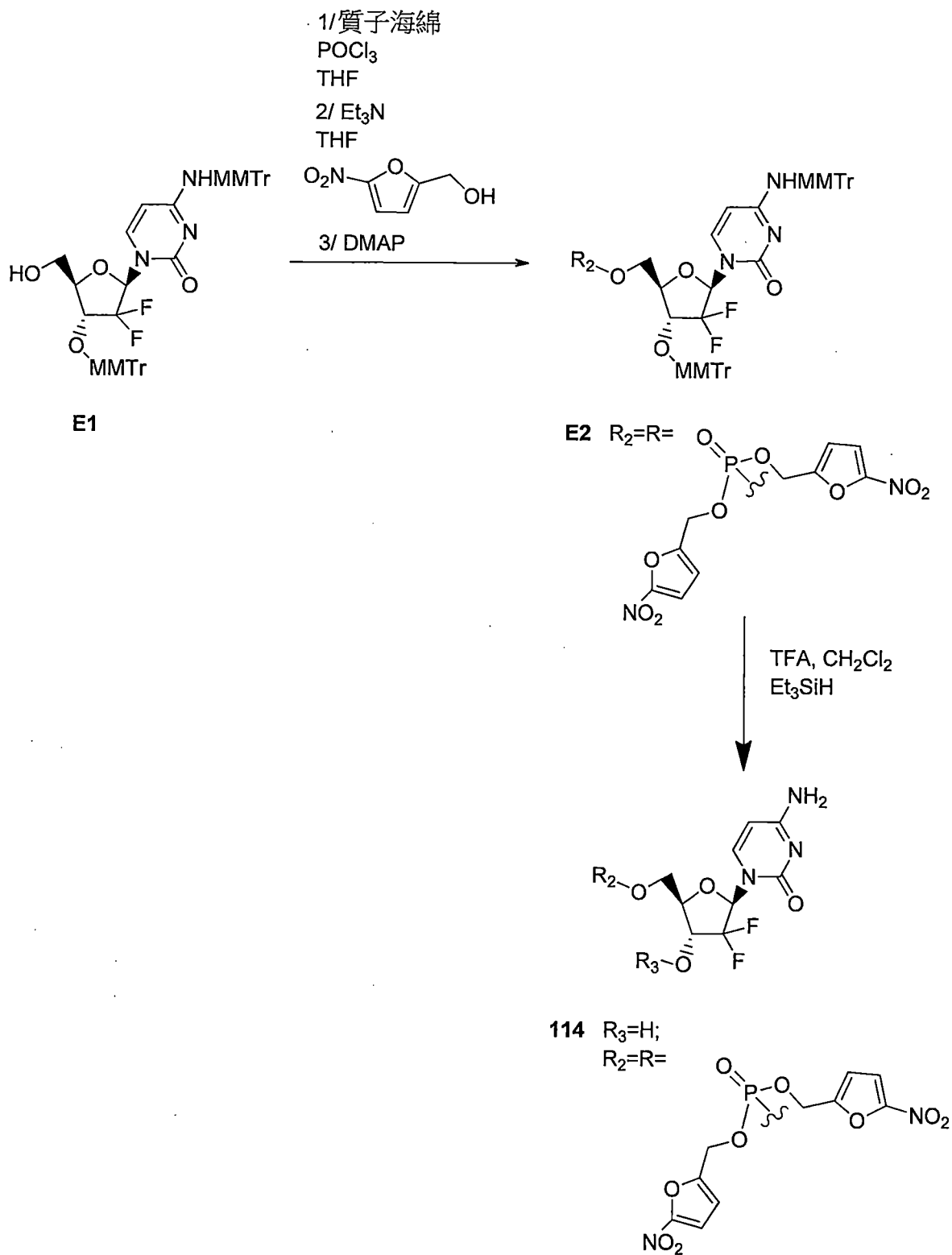
雙[(5-硝基-2-呋喃基)甲基]磷酸[(2R,3R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基-嘓啉-1-基)-4,4-二氟-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]酯



化合物113係根據方案3及一般程序E自化合物A1及試劑**D3**合成。

化合物**113**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.68-7.64 (m, 3H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.23-6.20 (m, 1H), 5.81 (d, $J=7.52\text{Hz}$, 1H), 5.30-5.21 (m, 5H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -2.52 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 594.2$ (MH^+)。

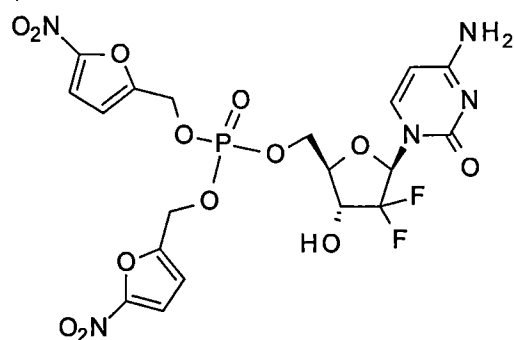
方案4：化合物114之製備



實例 14

(化合物 114)

磷酸[(2R,3R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基-嘓啶-1-基)-4,4-二氟-3-羢基-四氫呋喃-2-基]甲基雙[(5-硝基-2-呋喃基)甲基]酯



化合物114係根據方案4及下列一般程序F自化合物E1合成。

一般程序F：

步驟1：向質子海綿(29.68 mmol)及化合物E1 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-5-(羥基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基-甲氧基)四氫呋喃-2-基)-4-(((4-甲氧基苯基)二苯基-甲基)胺基)嘓啶-2(1*H*)-酮(7.42 mmol)於THF (100 mL)中之冷卻至-10℃之攪拌溶液中添加磷醯氯(35.62 mmol)。在-10℃下將反應混合物攪拌4小時。藉由LC/MS監測反應。將反應混合物分成兩份。將一半混合物冷卻至-10℃，且使其在氮下與(5-硝基呋喃-2-基)甲醇(11.14 mmol)及三乙胺(11.14 mmol)於THF (15 mL)中之混合物反應。在-10℃下將反應混合物攪拌15分鐘，且然後將4-(二甲基胺基)吡啶(11.14 mmol)添加至反應混合物中。將反應混合物攪拌過夜，且然後在減壓下濃縮。將粗殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。用乙酸乙酯再萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急速層析(己烷/丙酮：20%至100%)純化粗殘餘物，以提供預期化合物E2。

步驟2：在0℃下，將三氟乙酸(105.6 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液逐滴添加至化合物E2 (1.76 mmol)及三乙基矽烷(52.70 mmol)於DCM (100 mL)中之冷溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌3小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由矽膠上之急速層析(DCM/甲醇：0至10%)純化粗殘餘物，以提供固體狀預期化合物。

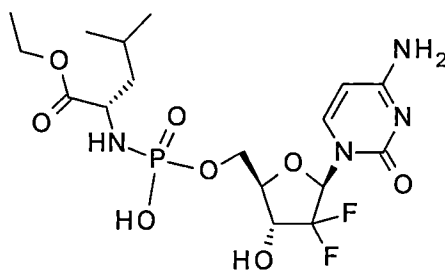
化合物 114: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.64 (t,

$J=3.86\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=7.54\text{Hz}$, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.96 (t, $J=3.86\text{Hz}$, 2H), 6.43 (d, $J=6.18\text{Hz}$, 1H), 6.18-6.13 (m, 1H), 5.75 (d, $J=7.54\text{Hz}$, 1H) 5.21-5.20 (m, 2H), 5.185-5.18 (m, 2H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.16 (brs, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -1.55 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -115.43- (-116.03) (m, 2F); MS (ESI) $m/z = 594.0$ (MH^+) .

實例 15

(化合物115)

[(2R,3R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基-嘓啶-1-基)-4,4-二氟-3-羢基-四氫呋喃-2-基]甲氧基-N-[(1S)-1-乙氧基羧基-3-甲基-丁基]膦醯胺酸



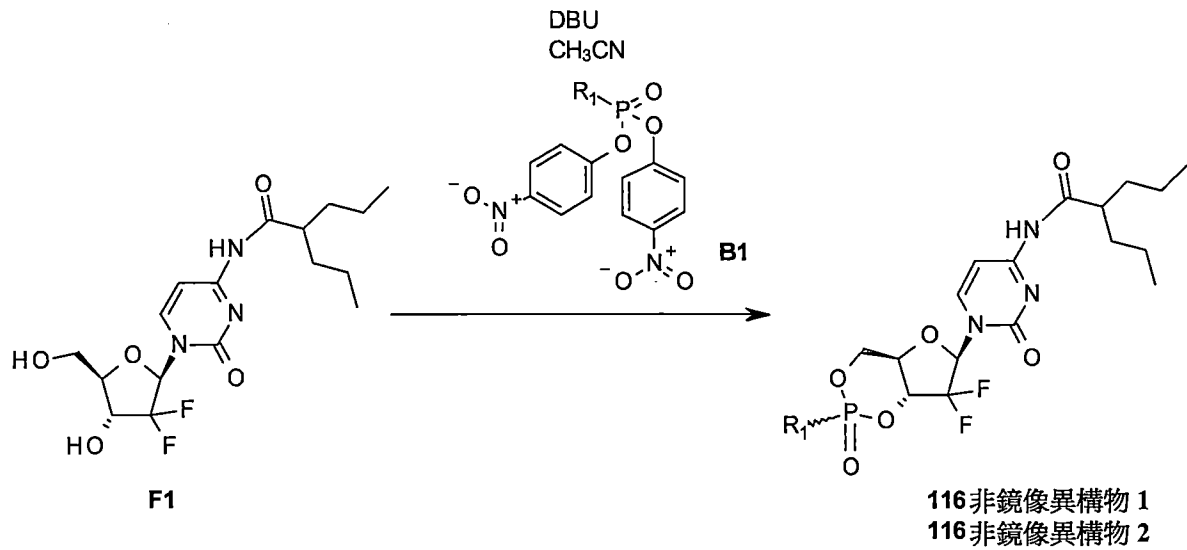
化合物115係根據方案3及下列程序自化合物110合成：

向化合物110之非鏡像異構物之混合物(0.32 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL/mmol)中之攪拌溶液中添加氫氧化銨溶液(2×3 mL/mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜且再攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由RP-18層析(H₂O/CH₃CN)純化粗殘餘物，以提供預期化合物。

化合物 **115**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.60 (d, $J=7.54\text{Hz}$, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.28 (brs, 1H), 7.13 (brs, 1H), 6.08 (t, $J=7.82\text{Hz}$, 1H), 5.79 (d, $J=7.54\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 3H), 3.64-3.56 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.39-1.25 (m, 2H), 1.16 (t, $J=7.18\text{Hz}$, 3H), 0.83 (d, $J=6.65\text{Hz}$, 3H), 0.825 (d, $J=6.65\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) 4.93 (s, 1P); MS

(ESI) $m/z = 485.2$ (MH^+)。

方案5：化合物116之製備

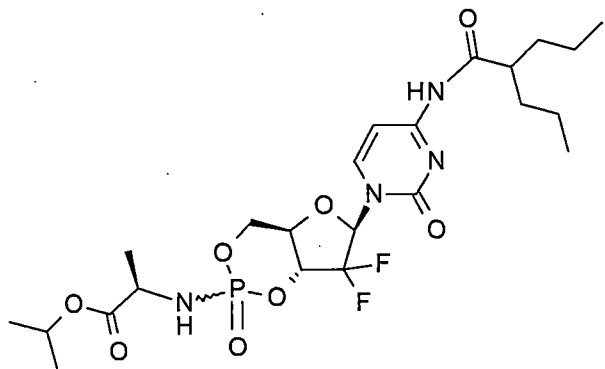


實例16

(化合物116)

(兩種非鏡像異構物)

(2R)-2-[[[(4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-側氧基-6-[2-側氧基-4-(2-丙基戊醯基胺基)嘧啶-1-基]-4,4a,6,7a-四氫呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基]胺基]丙酸異丙基酯



化合物116係根據方案5及一般程序B、步驟1自化合物F1合成，以提供2種呈純固體形式之預期非鏡像異構物。

化合物 **116** (非鏡像異構物1): ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ (ppm) 11.15 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=7.64Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=7.64Hz, 1H), 6.42-6.34 (m, 2H), 5.13 (brs, 1H), 4.90 (七重峰, *J*=6.20Hz, 1H), 4.68

(brs, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 13H), 0.88-0.84 (m, 6H); ³¹P NMR (DMSO-*d*₆, 162MHz) δ (ppm) 5.22 (s, 1P); MS (ESI) *m/z* = 565.2 (MH⁺)。

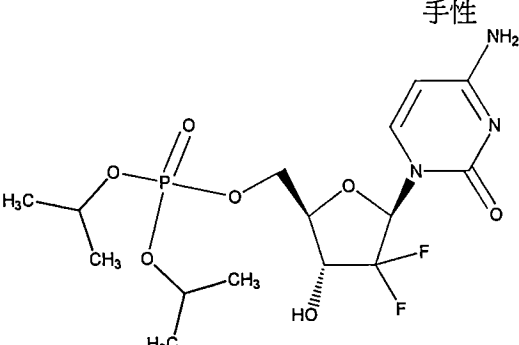
化合物**116** (非鏡像異構物2): ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ (ppm): ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ (ppm) 11.18 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=7.65Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.65Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 1H), 6.20-6.14 (, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.89 (七重峰, *J*=6.20Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.38 (brs, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 5H), 1.28-1.18 (m, 10H), 0.88-0.84 (m, 6H); ³¹P NMR (DMSO-*d*₆, 162MHz) δ (ppm) 2.53 (s, 1P); MS (ESI) *m/z* = 565.2 (MH⁺)。

實例17-19

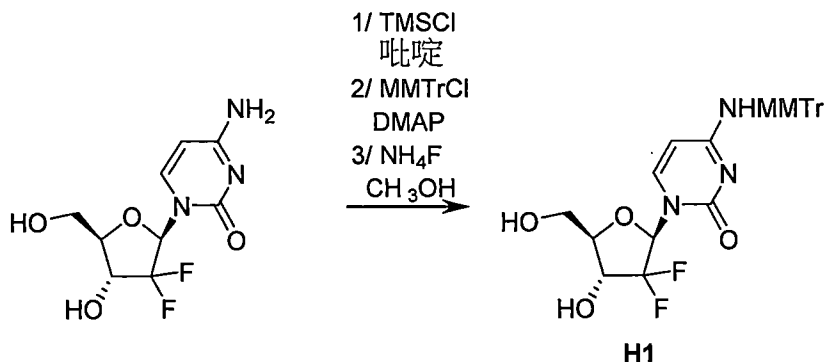
(化合物117-119)

根據上文所述之程序製備以下化合物。

實例	化合物結構	化合物編號	表徵資訊
17		117	MS (ESI) <i>m/z</i> = 433 (MH ⁺)。
18		118	MS (ESI) <i>m/z</i> = 504.2 (MH ⁺)。

19		119	MS (ESI) $m/z = 428 (MH^+)$ 。
----	---	-----	-------------------------------

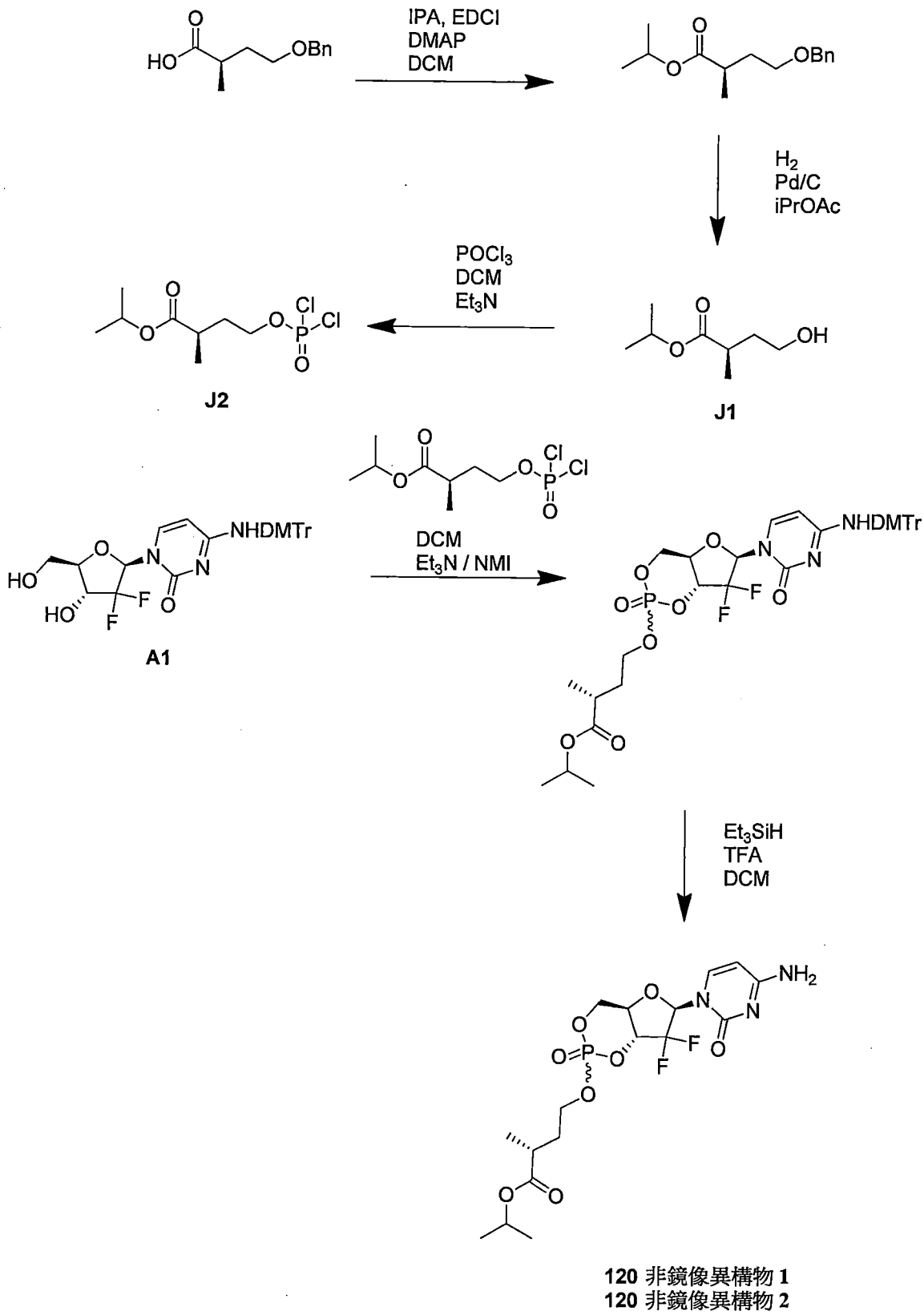
方案6：中間體H1之製備



1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)胺基)嘧啶-2(1H)-酮：在室溫下將二醇 (50.00 g, 0.19 mol)及吡啶(900 mL)攪拌1h，且然後冷卻至-5℃。經20 min之時段逐滴添加三甲基氯矽烷(145 mL, 1.14 mol)。在-5℃下將反應混合物攪拌1h，且然後升溫至室溫。在室溫下將反應混合物攪拌30 min。將4-(二甲基胺基)吡啶(23.20 g, 0.19 mol)及單甲氧基三苯甲基氯 (73.40 g, 0.24 mol)添加至反應混合物中，且將所得反應混合物升溫至 57℃過夜。在真空中去除大部分溶劑，且將殘餘物與甲苯(500 mL)共沸。將殘餘物溶解於DCM (700 mL)中，且將飽和碳酸氫鈉溶液(900 mL)逐滴添加至其中同時攪拌。將反應混合物攪拌30 min。用DCM (450 mL)進一步萃取水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(700 mL)中並添加氟化銨。在60℃下將反應混合物攪拌4h。將水(700 mL)添加至反應混合物中。在50℃下將混合物加熱10 min.，然後將其冷卻至室溫。在真空中部分去除溶劑。將殘餘物與甲醇及甲苯共沸。經由矽膠急速管柱層析(DCM/甲醇

6%)純化粗產物，以提供預期化合物。

方案7：中間體J及化合物120之製備



實例20

中間體J1：(R)-4-羥基-2-甲基丁酸異丙基酯：步驟1：向(R)-4-

(苄基氧基)-2-甲基丁酸(15.00 g, 72.00 mmol)於DCM (220 mL)中之攪拌溶液中添加異丙醇(55.2 mL, 0.72 mol)，然後添加*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(16.60 g, 86.44 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液。攪拌反應混合物，且然後將4-二甲基胺基吡啶(0.88 g, 7.20 mmol)添加至混合物中。在室溫下在氮下將反應混合物攪拌過夜。用水(250 mL)洗滌所得反應混合物。用10%檸檬酸溶液(×2)及鹽水洗滌有機層，然後將其經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供(R)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯。**步驟2**：向碳載鈀(3.30 g, 31.00 mmol)於乙酸異丙基酯(50 mL)中之懸浮液中添加(R)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯(16.50 g, 66.00 mmol)於乙酸異丙基酯(500 mL)中之溶液。用氮將反應混合物脫氣幾次。然後用氮填充燒瓶且將其在氫氣氛下攪拌過夜。經由矽藻土墊過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液(水浴：30℃)且將所得產物在真空烘箱中乾燥4h，以提供預期中間體。

中間體J2：(R)-4-((二氯磷醯基)氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯：將磷(V)醯氯(1.54 mL, 16.50 mmol)於無水DCM (25 mL)中之溶液冷卻至-10℃。在-10℃/-5℃下經2h之時段，將中間體J1 (2.40 g, 15.00 mmol)及三乙胺(2.1 mL, 15.00 mmol)於無水DCM (25 mL)中之溶液逐滴添加至先前溶液中。在-10℃下將反應混合物攪拌過夜。將所得反應混合物升溫至室溫且在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於二乙醚中且過濾。蒸發二乙醚獲得預期中間體，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

(化合物120)

(R)-4-(((2R,4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-7,7-二氟-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯及(R)-4-(((2S,4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基嘧

啖-1(2H)-基)-7,7-二氟-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯：

步驟1：經1.5h之時段，向中間體J2於DCM (25 mL)中之溶液中逐滴添加4-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)胺基)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(6.00 g, 10.60 mmol)及三乙胺(5.1 mL, 36.50 mmol)於無水DCM (25 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌15 min.且添加1-甲基咪唑(5.72 mL, 71.70 mmol)。在室溫下攪拌4h後，在減壓下去除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用水及鹽水洗滌所得溶液。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮。經由矽膠急速管柱層析(DCM/EtOAc：20%-40%)純化粗殘餘物，以提供呈Sp/Rp混合物形式之預期化合物。

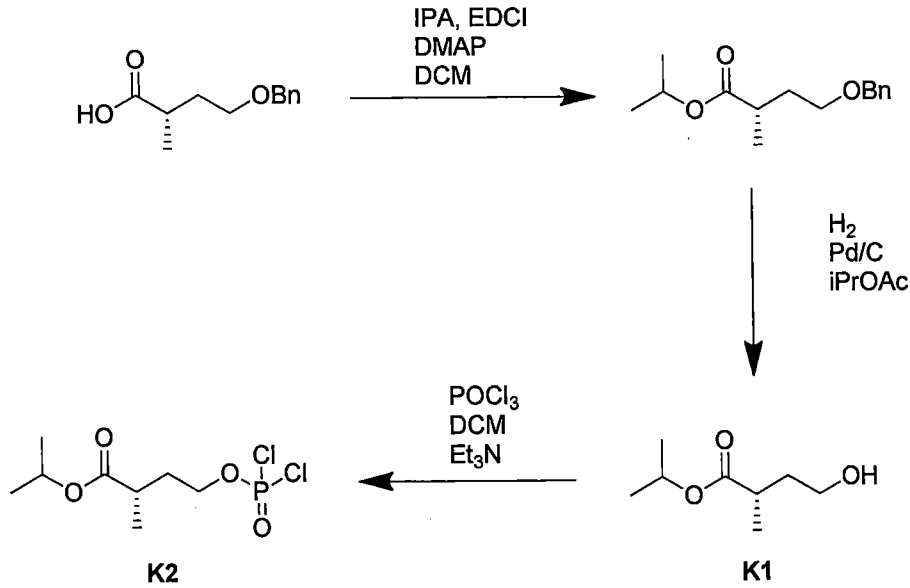
步驟2：將(2R)-4-(((4aR,6R,7aR)-6-(4-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)胺基)-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-7,7-二氟-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯(1.75 g, 2.27 mmol)及三乙基矽烷(2.5 mL, 16.13 mmol)於無水DCM (35 mL)中之溶液冷卻至0℃。經25 min之時段，將三氟乙酸(1.3 mL, 16.98 mmol)逐滴添加至反應混合物中。添加後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌2h，且然後在減壓下濃縮(水浴：30℃)。將粗製物與甲苯(×2)、THF (×2)、乙腈及氯仿共沸，且然後在真空烘箱中乾燥過夜。經由矽膠急速管柱層析(DCM/甲醇1%-5%)純化粗化合物，以提供2種預期異構物Sp及Rp。

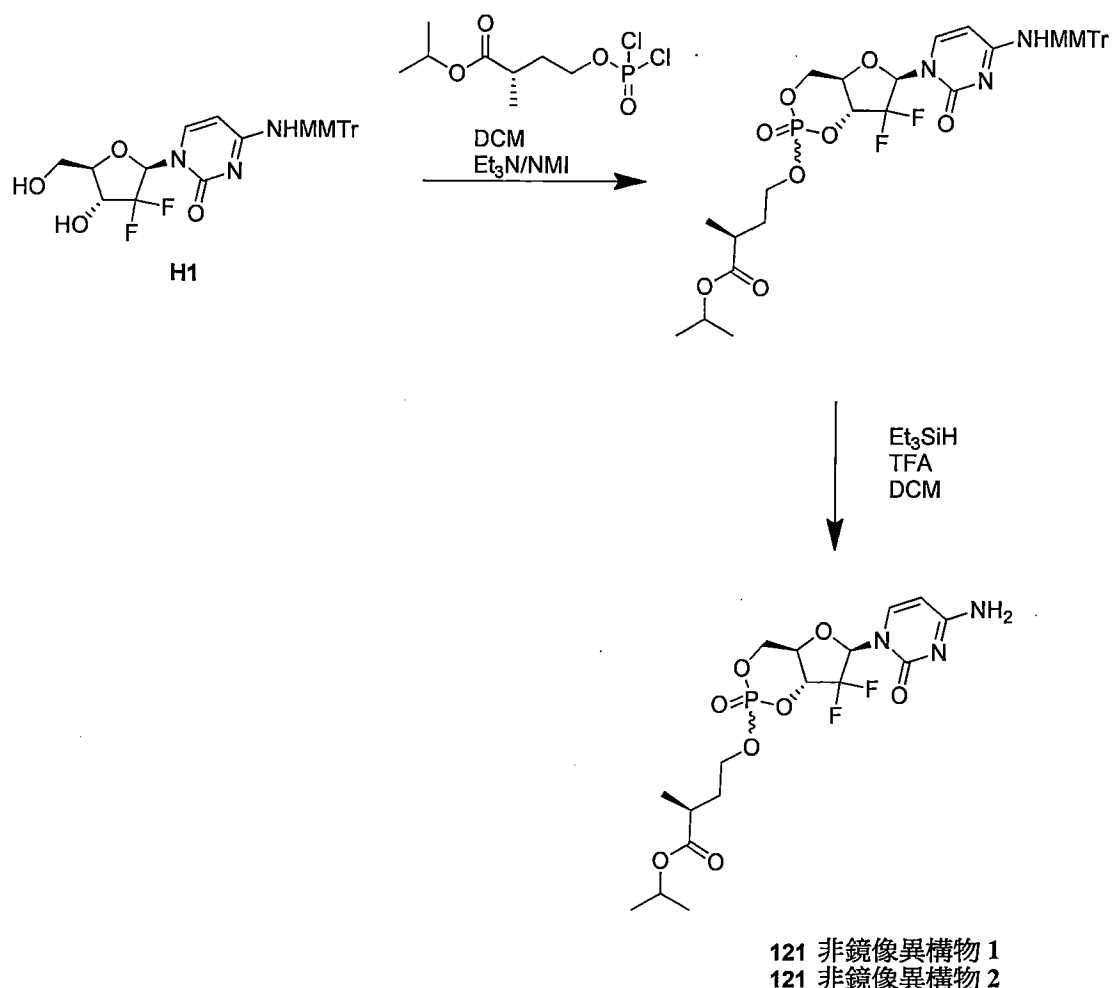
化合物 **120** 非鏡像異構物 1: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.82 (d, $J=7.68\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 6.44 (brs, 1H), 5.84 (d, $J=7.68\text{Hz}$, 1H), 5.33 (brs, 1H), 4.89 (七重峰, $J=6.26\text{Hz}$, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.26\text{Hz}$, 3H), 1.185 (d,

$J=6.26\text{Hz}$, 3H), 1.10 (d, $J=7.10\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -5.74 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -116.75 (s, 2F); MS (ESI) $m/z = 468.4$ (MH^+)。

化合物 **120** 非鏡像異構物 **2**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 8.05 (brs, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.85 (d, $J=7.37\text{Hz}$, 1H), 6.44 (brs, 1H), 5.91 (d, $J=7.60\text{Hz}$, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.89 (七重峰, $J=6.27\text{Hz}$, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.185 (d, $J=6.27\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.27\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -7.48 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -115.48- (-117.01) (m, 2F); MS (ESI) $m/z = 468.2$ (MH^+)。

方案8：中間體K及化合物121之製備





實例21

中間體K1：(S)-4-羥基-2-甲基丁酸異丙基酯：步驟1：向(S)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸(30.00 g, 144.10 mmol)於DCM (400 mL)中之攪拌溶液中添加異丙醇(110.4 mL, 1.44 mol)，然後添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(33.20 g, 172.90 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液。攪拌反應混合物，且然後將4-二甲基胺基吡啶(1.76 g, 14.40 mmol)添加至混合物中。在室溫下在氮下將反應混合物攪拌過夜。用水(700 mL)洗滌所得反應混合物。用10%檸檬酸溶液(×2)及鹽水洗滌有機層，然後將其經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供(S)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯。步驟2：向碳載鈀(4.90 g, 46.04 mmol)於乙酸異丙基酯(700 mL)中之懸浮液中添加(S)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯(29.00 g, 115.84 mmol)於乙酸異丙基酯(200

mL)中之溶液。用氮將反應混合物脫氣幾次。然後用氮填充燒瓶且將其在氮氣氛下攪拌2h。經由矽藻土墊過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液(水浴：30℃)且將所得產物在真空烘箱中乾燥過夜，以提供預期中間體。

中間體K2：(S)-4-((二氯磷醯基)氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯：將磷(V)醯氯(9.6 mL, 103.00 mmol)於無水DCM (320 mL)中之溶液冷卻至-10℃。在-10℃/-5℃下經4h之時段，將中間體K1 (15.00 g, 93.60 mmol)及三乙胺(13 mL, 93.60 mmol)於無水DCM (160 mL)中之溶液逐滴添加至先前溶液中。在-10℃下將反應混合物攪拌過夜。將所得反應混合物升溫至室溫且在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於二乙醚中且過濾。蒸發二乙醚獲得預期中間體，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

(化合物121)

(S)-4-(((2R,4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-7,7-二氟-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯及(S)-4-(((2S,4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-7,7-二氟-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯：

步驟1：將中間體K2於無水DCM (150 mL)中之溶液冷卻至0℃。經2h之時段，將1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)胺基)嘧啶-2(1H)-酮(38.50 g, 71.70 mmol)及三乙胺(32 mL, 0.23 mol)於無水DCM (200 mL)中之溶液逐滴添加至此溶液中，然後添加1-甲基咪唑(5.72 mL, 71.70 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且藉由LCMS跟蹤。在室溫下攪拌4h後，在減壓下去除溶劑且將殘餘物分配於乙酸乙酯(1L)與水(500 mL)之間。用乙酸乙酯(500 mL)進一步萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機

層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。經由矽膠急速管柱層析(DCM/甲醇0-1%)純化粗化合物，以提供呈Sp/Rp混合物形式之預期化合物。

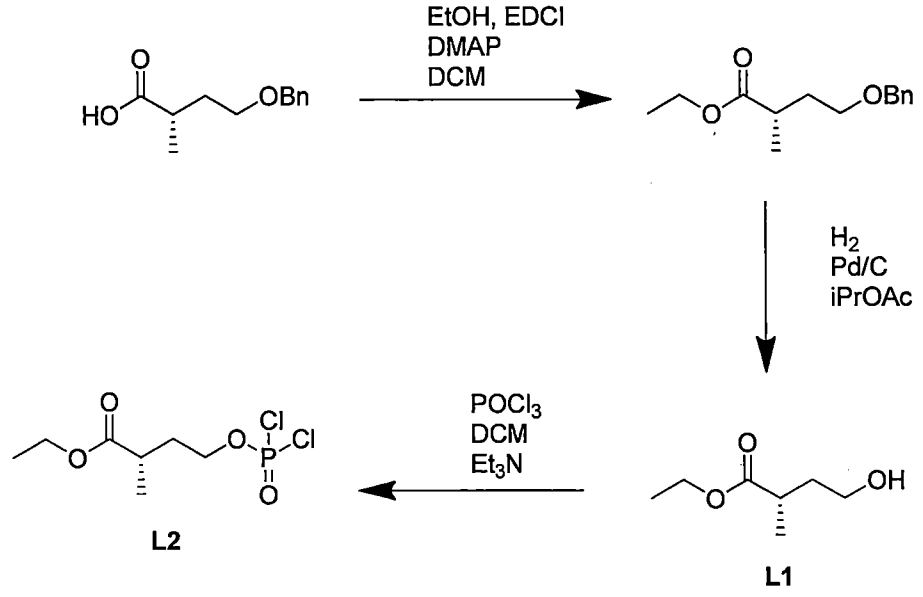
步驟2：將(2S)-4-(((4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-6-(4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)胺基)-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸異丙基酯(19.50 g, 26.40 mmol)及三乙基矽烷(27.9 mL, 0.18 mol)於無水DCM (350 mL)中之溶液冷卻至0℃。然後經1h之時段逐滴添加三氟乙酸(24 mL, 313.40 mmol)。將反應混合物升溫至室溫，攪拌3h，且在減壓下濃縮(水浴：30℃)。將殘餘物與甲苯(×3)、乙腈、THF及DCM共沸，且然後在真空烘箱中在40℃下乾燥過夜。經由矽膠急速管柱層析(DCM/甲醇：0-5%)純化粗化合物，以提供2種預期異構物Sp及Rp。使用MeCN中之30% DCM、且然後使用MeCN作為層析系統進一步純化Sp/Rp異構物之混合物，以提供Sp異構物及Rp異構物。

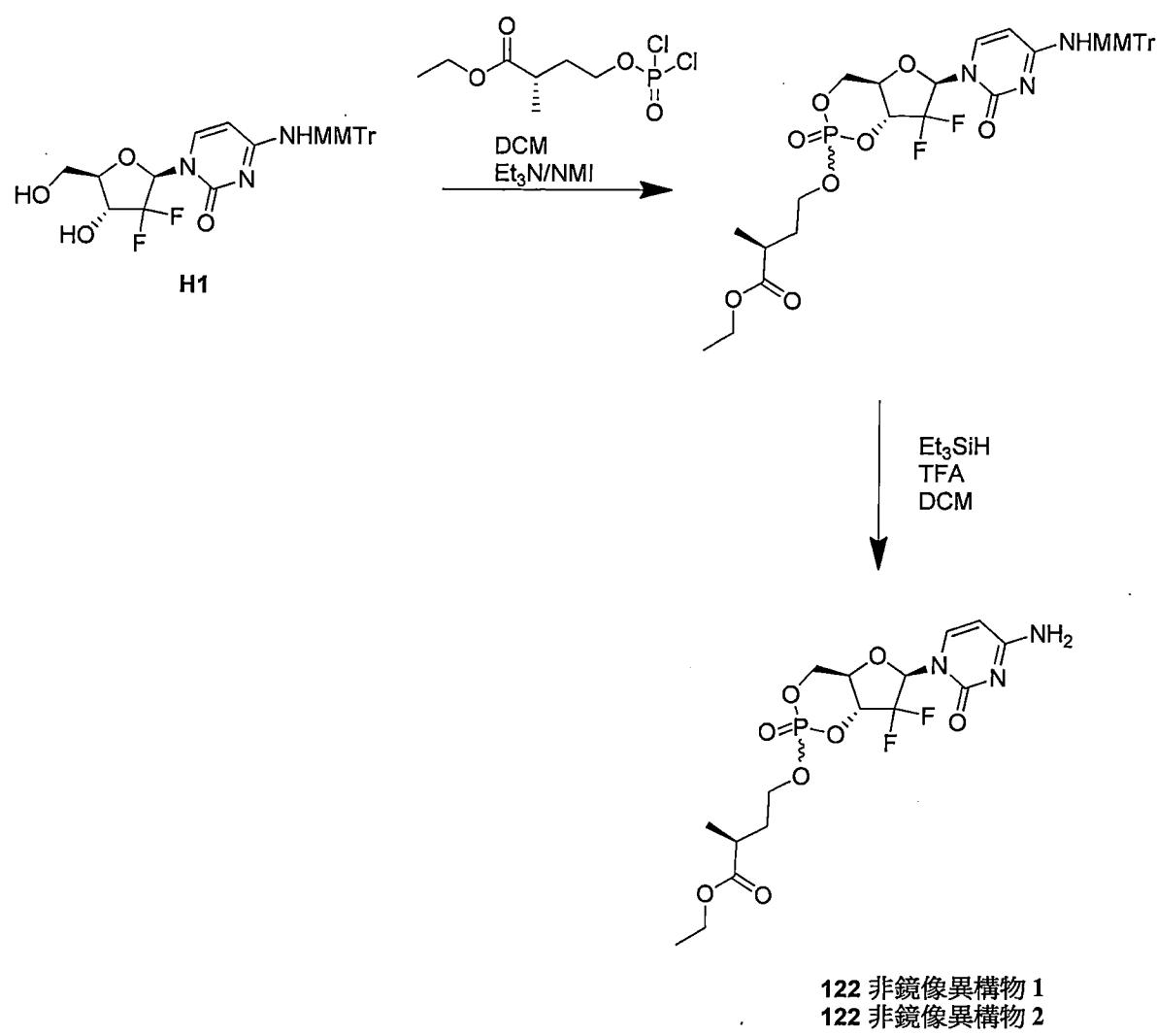
化合物 121 非鏡像異構物 1: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.79 (d, $J=7.38\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 6.45 (brs, 1H), 5.80 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.29 (m, 1H), 4.89 (七重峰, $J=6.27\text{Hz}$, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.27\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.27\text{Hz}$, 3H), 1.10 (d, $J=7.10\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -5.75 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -116.72 (s, 2F); MS (ESI) m/z = 468.5 (MH^+)。

化合物 121 非鏡像異構物 2: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 8.10 (brs, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.86 (d, $J=7.65\text{Hz}$, 1H), 6.43 (brs, 1H), 5.91 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.89 (七重峰, $J=6.29\text{Hz}$, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.15 (dd,

$J=14.37\text{Hz}$, 6.80Hz , 2H), $2.63\text{-}2.54$ (m, 1H), $2.08\text{-}1.99$ (m, 1H), $1.84\text{-}1.75$ (m, 1H), 1.185 (d, $J=6.29\text{Hz}$, 6H), 1.12 (d, $J=7.05\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 162MHz) δ (ppm) -7.47 (s, 1P); ^{19}F NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 376MHz) δ (ppm) $-115.46\text{-}(-117.01)$ (m, 2F); MS (ESI) $m/z = 468.3$ (MH^+)。

方案9：中間體L及化合物122之製備





實例22

中間體L1：(S)-4-羥基-2-甲基丁酸乙酯：步驟1：向(S)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸(14.00 g, 68.29 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(15.60 g, 81.94 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.83 g, 6.82 mmol)及乙醇(39.7 mL, 0.68 mol)。在室溫下在氮下將反應混合物攪拌過夜。用水(100 mL)洗滌所得反應混合物。用10%檸檬酸溶液(100 mL)及鹽水及水之1:1混合物(100 mL)洗滌有機層，然後將其經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供(S)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸乙酯。步驟2：向碳載鈀(1.40 g, 13.15 mmol)於乙酸異丙基酯(350 mL)中之懸浮液中添加(S)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸乙酯(14.2 g, 60.94 mmol)於乙酸異丙基酯(50 mL)中

之溶液。用氮將反應混合物脫氣幾次。然後用氮填充燒瓶且將其在氮氣氛下攪拌7h。經由矽藻土墊過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，以提供預期中間體。

中間體L2：(S)-4-((二氯磷鹽基)氧基)-2-甲基丁酸乙酯：

將磷(V)鹽氮(9.90 g, 64.71 mmol)於無水DCM (70 mL)中之溶液冷卻至-10°C。在-10°C/-5°C下，將中間體L1 (8.59 g, 58.83 mmol)及三乙胺(8.2 mL, 58.83 mmol)於無水DCM (70 mL)中之溶液逐滴添加至先前溶液中。在-10°C下將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物升溫至室溫且在真空中去除溶劑。將二乙醚添加至殘餘物中，過濾且在減壓下濃縮，以提供預期中間體，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

(化合物122)

(S)-4-(((2S,4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-7,7-二氟-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸乙酯及(S)-4-(((2R,4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-7,7-二氟-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸乙酯：

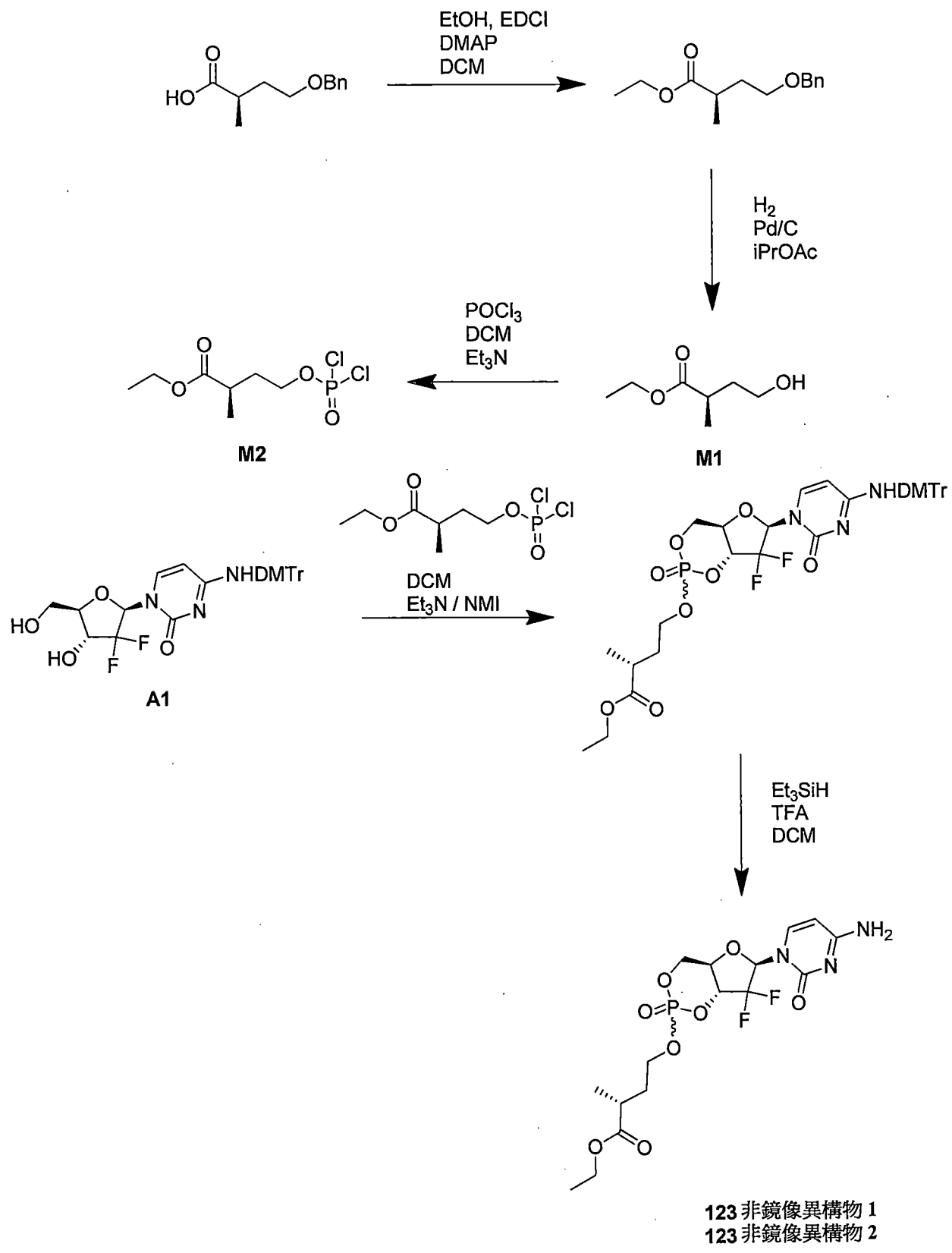
步驟1：向中間體L2於DCM (70 mL)中之溶液中逐滴添加1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)胺基)嘧啶-2(1H)-酮(22.06 g, 41.18 mmol)及三乙胺(19.6 mL, 141.13 mmol)於無水DCM (64 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌30 min，且然後添加1-甲基咪唑(3.3 mL, 41.18 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌4小時並在減壓下濃縮。將粗殘餘物分配於乙酸乙酯與水(350 mL)中。用乙酸乙酯(×2)進一步萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。經由矽膠急速管柱層析(DCM/乙醇2%-3%)純化粗化合物，以提供呈Sp/Rp混合物形式之預期化合物。

步驟2：在0℃下，向(2S)-4-(((4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-6-(4-((4-甲氧基苯基)二苯基-甲基)胺基)-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸乙酯(8.60 g, 11.86 mmol)於無水DCM (250 mL)中之溶液中添加三乙基矽烷(9.5 mL, 61.03 mmol)。經1h之時段，將三氟乙酸(5.1 mL, 66.60 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液逐滴添加至反應混合物中。在0℃下將所得反應混合物攪拌10 min且在室溫下攪拌2.5h。在減壓下去除溶劑且將殘餘物與甲苯(×2)共沸。經由矽膠急速管柱層析(DCM/乙醇4%-12%)純化粗殘餘物，以提供2種預期異構物Sp及Rp。

化合物122 非鏡像異構物1: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.98 (brs, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 6.44 (brs, 1H), 5.89 (d, $J=7.32\text{Hz}$, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.16 (dd, $J=14.71\text{Hz}$, 6.74Hz, 2H), 4.08 (q, $J=7.05\text{Hz}$, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.19 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J=7.05\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -7.48 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -115.46- (-116.99) (m, 2F); MS (ESI) $m/z = 454.0$ (MH^+)。

化合物122 非鏡像異構物2: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.78 (d, $J=7.57\text{Hz}$, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.51 (brs, 1H), 6.46 (brs, 1H), 5.80 (d, $J=7.59\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.08 (q, $J=7.07\text{Hz}$, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.20 (t, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -5.79 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -116.73 (s, 2F); MS (ESI) $m/z = 454.0$ (MH^+)。

方案10：中間體M及化合物123之製備



實例23

中間體 M1：(R)-4-羥基-2-甲基丁酸乙酯：步驟1：向(R)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸(11.43 g, 54.95 mmol)於DCM (170 mL)中之溶液中添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(13.40 g, 70.16

mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.69 g, 5.65 mmol)及乙醇(34 mL, 0.58 mol)。在室溫下在氮下將反應混合物攪拌過夜。用水(100 mL)洗滌所得反應混合物。用10%檸檬酸溶液(100 mL)及鹽水及水之1:1混合物(100 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供(R)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸乙酯。步驟2：向碳載鈀(1.64 g, 15.41 mmol)於乙酸異丙基酯(400 mL)中之懸浮液中添加(R)-4-(苄基氧基)-2-甲基丁酸乙酯(15.34 g, 65.00 mmol)於乙酸異丙基酯(50 mL)中之溶液。用氮將反應混合物脫氣幾次。然後用氮填充燒瓶且將其在氮氣氛下攪拌7h。經由矽藻土墊過濾所得反應混合物且用乙酸乙酯(180 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，以提供預期中間體。

中間體M2：(R)-4-((二氯磷鹽基)氧基)-2-甲基丁酸乙酯：

將磷(V)鹽氮(7.56 g, 64.04 mmol)於無水DCM (68 mL)中之溶液冷卻至-10℃。在-10℃/-5℃下，將中間體M1 (8.50 g, 58.22 mmol)及三乙胺(5.88 g, 58.22 mmol)於無水DCM (34 mL)中之溶液逐滴添加至先前溶液中。在-10℃下將反應混合物攪拌過夜。將所得反應混合物升溫至室溫且在真空中去除溶劑。將二乙醚添加至殘餘物中，過濾且在減壓下濃縮，以提供預期中間體，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

(化合物123)

(R)-4-(((2S,4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-7,7-二氟-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸乙酯及(R)-4-(((2R,4aR,6R,7aR)-6-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-7,7-二氟-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸乙酯：

步驟1：向4-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)胺基)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(20.00 g,

35.40 mmol)及三乙胺(14.11 g, 139.73 mmol)於無水DCM (65 mL)中之溶液中添加中間體L2於DCM (80 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌30 min，且然後添加1-甲基咪唑(2.82 mL, 35.40 mmol)。在室溫下攪拌4h後，在減壓下濃縮反應混合物。將粗殘餘物分配於乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)中。用乙酸乙酯進一步萃取水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮。經由矽膠急速管柱層析(DCM/EtOAc 40%-50%)純化粗化合物，以提供呈Sp/Rp混合物形式之預期化合物。

步驟2：在0℃下，向(2R)-4-(((4aR,6R,7aR)-6-(4-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)胺基)-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-7,7-二氟-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)-2-甲基丁酸乙酯(7.50 g, 9.92 mmol)於無水二氯甲烷(200 mL)中之溶液中添加三乙基矽烷(8.25 mL, 53.23 mmol)。經1h之時段，將三氟乙酸(4.5 mL, 58.76 mmol)逐滴添加至反應混合物中。在0℃下將反應混合物攪拌10 min且在室溫下攪拌1.5h。在減壓下去除溶劑且將殘餘物與甲苯(×2)共沸。經由矽膠急速管柱層析(DCM/EtOH 4%-10%)純化粗殘餘物，以提供2種預期異構物Sp及Rp。

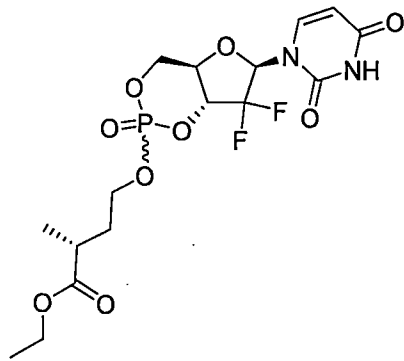
化合物 123 非鏡像異構物 1: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 8.04 (brs, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 6.44 (brs, 1H), 5.90 (d, $J=7.70\text{Hz}$, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 4.07 (q, $J=7.15\text{Hz}$, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.18 (t, $J=7.15\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J=6.97\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -7.50 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -115.49-(-117.02) (m, 2F); MS (ESI) m/z = 454.0 (MH^+)。

化合物 123 非鏡像異構物 2: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ

(ppm) 8.12 (brs, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.88 (d, $J=7.81\text{Hz}$, 1H), 6.43 (brs, 1H), 5.89 (d, $J=7.81\text{Hz}$, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 4.07 (q, $J=7.02\text{Hz}$, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.19 (t, $J=7.02\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J=7.14\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -5.70 (s, 1P); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376MHz) δ (ppm) -116.13- (-117.35) (m, 2F); MS (ESI) $m/z = 454.0$ (MH^+)。

實例24

(化合物124)



化合物124 非鏡像異構物1係根據方案10中所述之類似方法及針對化合物123闡述之程序自1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮及中間體M2合成。

化合物124 非鏡像異構物1: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 11.73 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.05\text{Hz}$, 1H), 6.39 (brs, 1H), 5.80 (d, $J=8.05\text{Hz}$, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 4.07 (q, $J=7.10\text{Hz}$, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.18 (t, $J=7.10\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J=7.10\text{Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 162MHz) δ (ppm) -7.54 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 453.2$ (MH^-)。

活體外抑制

材料

使細胞生長於以下細胞系之補充有L-麩醯胺酸及10% FBS之RPMI-1640中：

CCRF-CEM；HL-60；KG-1；CFPAC-1；MiaPACA-2；BxPC-3；HepG2；MDA-MB-231；HCT-116；A498；及NCI-H69

方法

用每孔最佳化細胞數接種每一細胞系之18、96孔板，總體積為50 μ L/孔。將板靜置過夜。用100 μ L培養基接種板孔用於培養基對照。第二天將細胞暴露於如下文所述之測試化合物。在藥物暴露的同時，在第18板上實施CTG分析用於0 hr計數。

將化合物添加至已在板上之細胞及培養基中以獲得期望最終濃度。將50 μ L培養基添加至細胞對照孔中，且將50 μ L混合物添加至媒劑對照孔中。將10 μ M多柔比星添加至適當孔中作為對照。在37°C下將暴露於測試化合物之細胞培育72 hr，然後進行CTG分析。

CellTiter-Glo (CTG)

在72 hr暴露時段結束時，自37°C、5% CO₂培育器移出各板以供CellTiter-Glo (CTG)分析且將其於室溫下實驗臺上放置30 min。添加100 μ L CellTiter-Glo試劑且混合2 min，然後在室溫下再培育10 min。使用Synergy 4.0記錄發光。

根據此方法測試例示性化合物且發現在每一細胞系上具有小於100 μ M之IC₅₀值。各化合物之結果提供於表1及2中。

表1 - CCRF-CEM ; HL-60 ; KG-1 ; CFPAC-1 ; MiaPACA-2 ;
BxPC-3 ; HepG2之活體外抑制；

化合物	CCRF-CEM	HL-60	KG-1	CFPAC-1	MiaPACA-2	BxPC-3	HepG2
	IC ₅₀ (μ M)						
101 (非鏡像異構物1)				A	A	C	A
101 (非鏡像異構物2)				B	B	C	B
102 (非鏡像異構物1)				B	B	C	B
102 (非鏡像異構物2)			A	B	B	B	A
103 (非鏡像異構物1)	A	A	A	A	B	C	A
103 (非鏡像異構物2)	A	A	A	B	B	B	A
104 (非鏡像異構物1)				A	A	A	A
104 (非鏡像異構物2)				A	A	A	A
105 (非鏡像異構物1)				A	A	A	A
105 (非鏡像異構物2)				B	B	B	A
106 (非鏡像異構物1)				B	B	C	A
106 (非鏡像異構物2)				B	B	B	A
107				A	A	A	A

108 (非鏡像異構物1)	A	A	A	A	A	B	A
108 (非鏡像異構物2)	A	A	A	A	A	A	A
109				B	C	C	B
111 (非鏡像異構物1)				C	C	C	C
111 (非鏡像異構物2)				A	A	B	A
112 (非鏡像異構物1)	C	B	C	C	C	C	C
112 (非鏡像異構物2)	A	A	B	B	C	C	B
114				A	A	A	A
115				A	A	B	A
116 (非鏡像異構物1)				C	C	C	C
116 (非鏡像異構物2)				C	C	C	C
117	A	A	A	A	A	A	A
118				A	A	A	A
119				C	C	C	C

表2 - MDA-MB-231 ; HCT-116 ; A498 ; 及NCI-H69之活體外抑

制

化合物	MDA-MB-231	HCT-116	A498	NCI-H69
	IC ₅₀ (μ M)			
101 (非鏡像異構物1)	C	B	B	C
101 (非鏡像異構物2)	C	C	C	C

102 (非鏡像異構物1)	C	C	C	C
102 (非鏡像異構物2)	C	B	C	C
103 (非鏡像異構物1)	C	B	C	C
103 (非鏡像異構物2)	C	B	C	C
104 (非鏡像異構物1)	B	B	C	B
104 (非鏡像異構物2)	B	B	A	B
105 (非鏡像異構物1)	C	A	C	B
105 (非鏡像異構物2)	C	C	B	C
106 (非鏡像異構物1)	C	C	C	C
106 (非鏡像異構物2)	C	B	C	C
107	C	B	C	B
108 (非鏡像異構物1)	B	B	A	B
108 (非鏡像異構物2)	B	B	C	C
109	C	C	C	C
111 (非鏡像異構物1)	C	C	C	C
111 (非鏡像異構物2)	C	A	C	C

112 (非鏡像異構物1)	C	C	C	C
112 (非鏡像異構物2)	C	C	C	C
114	C	B	A	C
115	C	A	C	B
116 (非鏡像異構物1)	C	C	C	C
116 (非鏡像異構物2)	C	C	C	C
117	B	A	A	A
118	B	A	A	A
119	C	C	C	C

表1及2中之 IC_{50} 值如下：

A = < 1 μ M

B = ≥ 1 且 ≤ 10 μ M

C = > 10 且 ≤ 100 μ M

在HuH-1中進一步測試以下化合物：

HuH-1細胞係購自JCRB且係用以下方法來測試：

第1天：

將細胞以一定比密度懸浮於具體培養基(參見2.細胞系中之表)中。然後，將100 μ l細胞懸浮液平鋪於96孔板之每孔中。

第2天：

將化合物或陰性對照(DMSO)添加至細胞中(100 μ l化合物於其具體培養基中之溶液，最終濃度為0.15% DMSO)。

以一式兩份測試每一化合物濃度(6個濃度/化合物)。

在37°C下將細胞再培育72h且不進行處理。

第4天：

將SDS添加至對照孔(最終濃度為1%)中且在37℃下保持15min。
SDS 1%代表增殖抑制之陽性對照。

去除細胞上清液，且每孔添加100 µl MTT (3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑溴化鎘鹽)於新鮮培養基中之溶液(MTT最終濃度為0.5 mg/ml)並在37℃下培育4h。

終止MTT反應且藉由添加100 µl/孔SDS 10%、0.01M HCl均質化並在37℃下培育2h。

在570 nm下量測吸光度。

表3 - HuH-1之活體外抑制

化合物	HuH-1：相對IC50 (µM)
122 非鏡像異構物1	A
122 非鏡像異構物2	A
123 非鏡像異構物1	A
123 非鏡像異構物2	A
120 非鏡像異構物1	A
120 非鏡像異構物2	A
121 非鏡像異構物1	A
121 非鏡像異構物2	A
102 非鏡像異構物1	B
吉西他濱	A

表3中之IC₅₀值如下：

A = < 0.3 µM

B = ≥ 0.3 µM

活體內小鼠PK

在IP注射後比較化合物101 (非鏡像異構物1及2) (吉西他濱之前藥)與吉西他濱之活體內小鼠PK。

動物：雄性C57BL/6小鼠

投藥途徑：腹膜內

投藥媒劑：60% PEG 200:40% D5W，劑量體積 = 5 mL/kg

每一動物提供肝樣本，且每個樣品時間存在3種動物(對於肝，投藥後1 h、2 h、4 h、24 h)。監測三磷酸吉西他濱(GemCTP)及其三磷酸尿嘧啶代謝物(GemUTP)。

化合物	投藥途徑	劑量	分析物	肝	肝	肝	肝	肝
		mg/kg		Tmax	Cmax	AUC最終	T最終	C最終
				(hr)	(pmol/g)	(hr*pmol/g)	(hr)	(pmol/g)
化合物101 (非鏡像異構物1)	IP	150	GemCTP	1	46000	150000	24	24.6
			GemUTP	2	1370	3710	4	843
化合物101 (非鏡像異構物2)	IP	150	GemCTP	1	11500	26000	4	2900
			GemUTP	2	537	1370	4	259
吉西他濱	IP	90	GemCTP	1	1750	6720	24	48.7
			GemUTP	2	1220	5530	24	137

該等實驗展示與母體核苷相比吉西他濱前藥在肝中遞送三磷酸吉西他濱之優越性(>22倍AUC)。最後，發現磷原子之立體化學影響前藥代謝之速率，如化合物101 非鏡像異構物1之GemCTP AUC比化合物101 非鏡像異構物2之GemCTP AUC高5.7倍所證實。

亦在小鼠CD-1中測試化合物102 非鏡像異構物1：

IV (治療)

劑量：126 mg/kg (化合物102 非鏡像異構物1)；90 mg/kg (吉西他濱)；

劑量體積：5 ml/kg

調配物：25.2 mg/ml經測試藥物於60% PEG200/40% D5W (溶液)中

禁食雌性小鼠CD-1

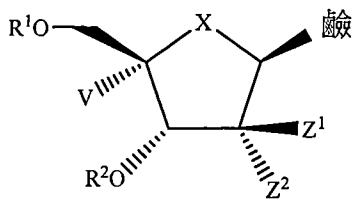
		小鼠CD-1	
		化合物102 (非鏡像異構物1)	吉西他濱
肝	AUC(0-24h) GemC-TP μM*小時	28075	43
	AUC(0-24h) GemU-TP μM*小時	1445	38

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

鹼係核鹼基；

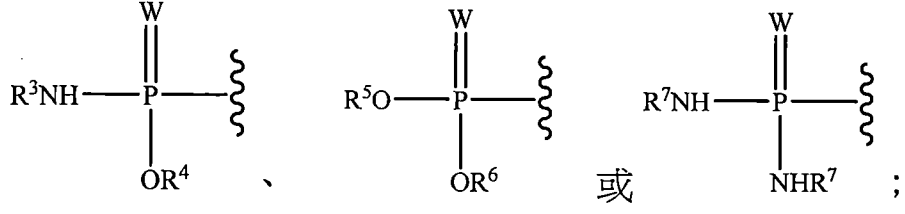
X係O或S；

V係氫、鹵素或胺基；

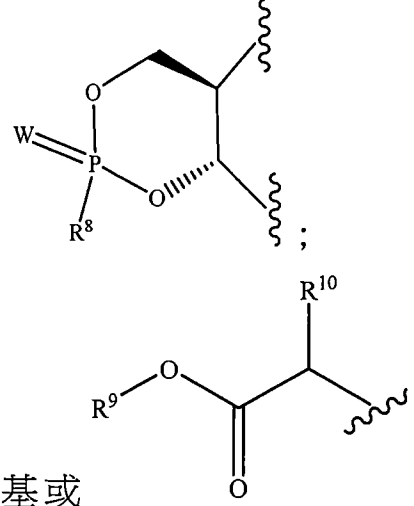
Z¹係鹵素；

Z²係鹵素；

R¹及R²中之任一者係氫，且另一者係：



或R¹及R²與其所附接之兩個氧原子一起形成環：



R³係芳基C₁-₁₀烷基或

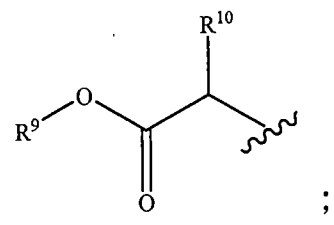
R⁴係氫、C₁-₁₀烷基、C₂-₁₁烯基、C₂-₁₁炔基、C₁-₁₀烷氧基羰基

C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基二硫化物C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基羰基硫基C₁₋₁₀烷基或雜芳基C₁₋₁₀烷基，其中烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，且雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自C₁₋₁₀烷基及硝基之取代基取代；

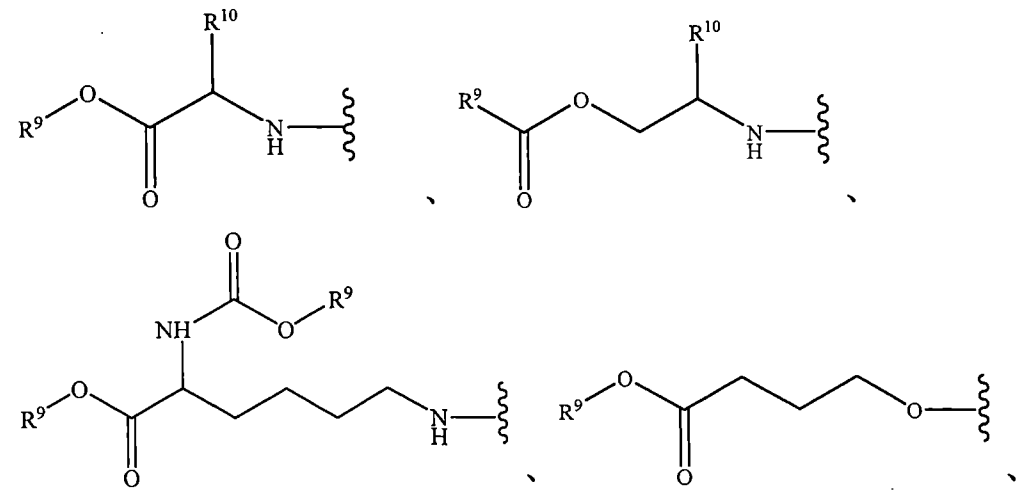
R⁵係C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₁烯基、C₂₋₁₁炔基、C₁₋₁₀烷氧基羰基C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基二硫化物C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基羰基硫基C₁₋₁₀烷基或芳基、雜芳基C₁₋₁₀烷基，其中烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，且該雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自C₁₋₁₀烷基及硝基之取代基取代；

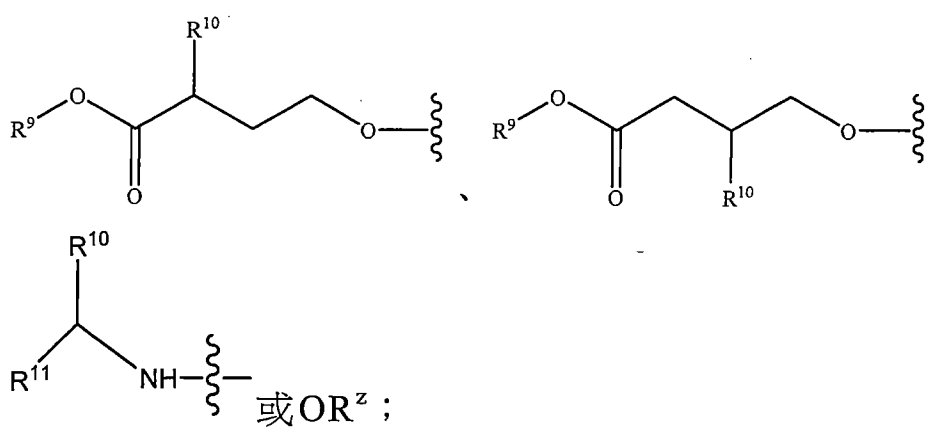
R⁶係氫、C₁₋₁₀烷基或雜芳基C₁₋₁₀烷基，其中該雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自C₁₋₁₀烷基及硝基之取代基取代；

每一R⁷獨立地係



R⁸係羥基、C₁₋₁₀烷氧基、C₁₋₁₀烷基羰基硫基C₁₋₁₀烷氧基、





R^9 係 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或芳基 C_{1-6} 烷基；

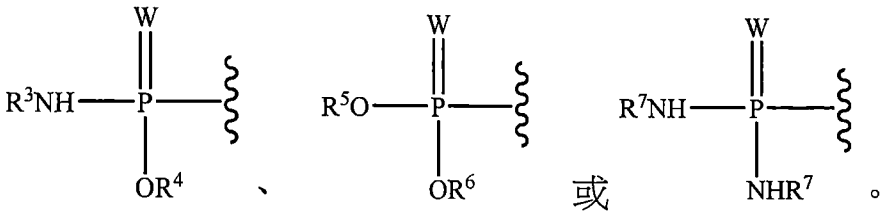
R^{10} 係 C_{1-10} 烷基或 $COOR^9$ ；

R^{11} 係 C_{1-10} 烷基羰基氧基 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基羰基氧基、芳基、芳基氧基、 C_{1-10} 烷基芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基雜芳基；

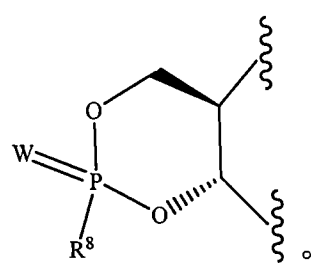
R^Z 係 C_{2-11} 烯基、 C_{2-11} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基羰基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基羰基硫基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基二硫化物 C_{1-6} 烷基、芳基或雜芳基 C_{1-10} 烷基，其中烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，且雜芳基經一或兩個選自 C_{1-10} 烷基及硝基之取代基取代；且

W係O或S。

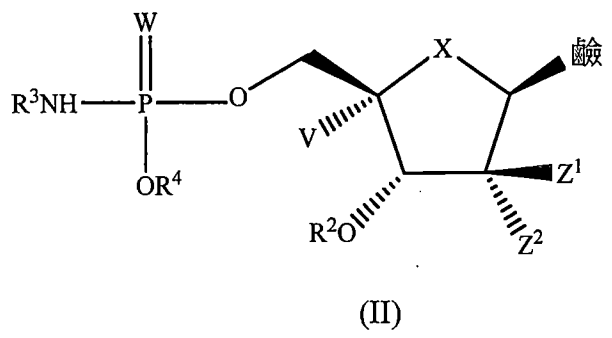
2. 如請求項1之化合物，其中 R^1 及 R^2 中之一者係氫，且另一者係：



3. 如請求項1之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其所附接之兩個氧原子一起形成環：

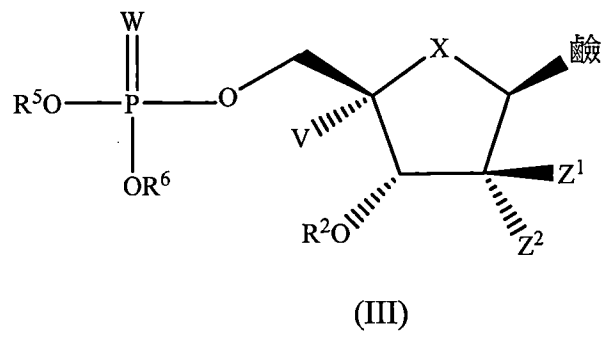


4. 如請求項1之化合物，其具有式II：



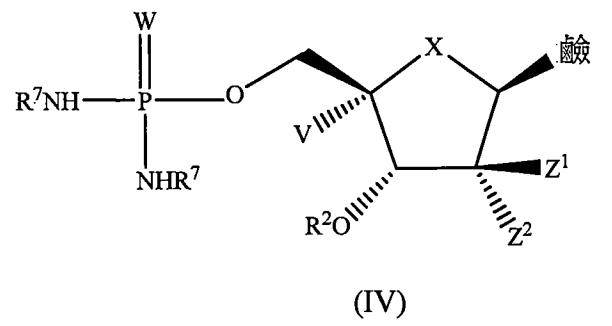
或其醫藥上可接受之鹽。

5. 如請求項1之化合物，其具有式III：



或其醫藥上可接受之鹽。

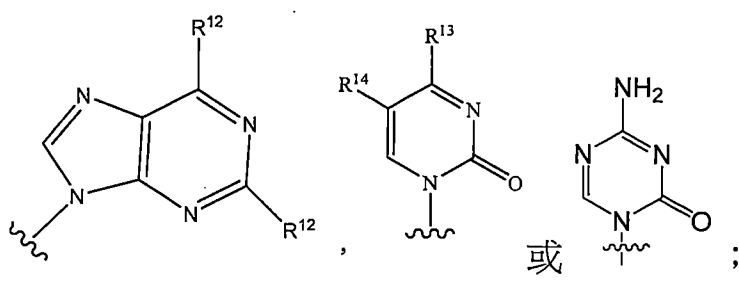
6. 如請求項1之化合物，其具有式IV：



或其醫藥上可接受之鹽。

7. 如前述請求項中任一項之化合物，其中W係O。

8. 如前述請求項中任一項之化合物，其中鹼係



其中

R^{12} 獨立地係氫、羥基、 OR^a 、氯、溴、氟、碘、硫基、 $-NR^bR^c$ 或 $-C_{1-10}$ 烷基 NR^bR^c ；

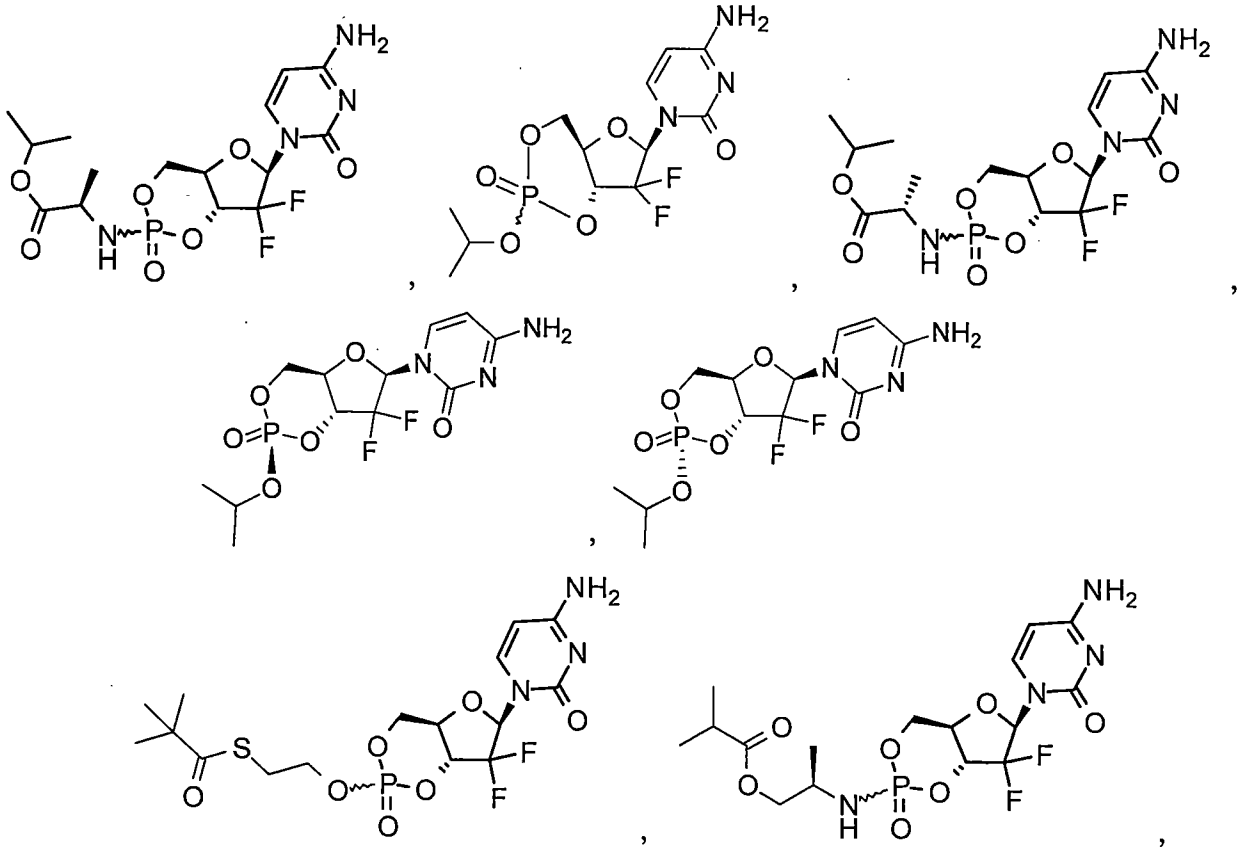
R^{13} 係氫、羥基、 $-NR^bR^c$ 、疊氮基、側氧基或 $-OR^a$ ；

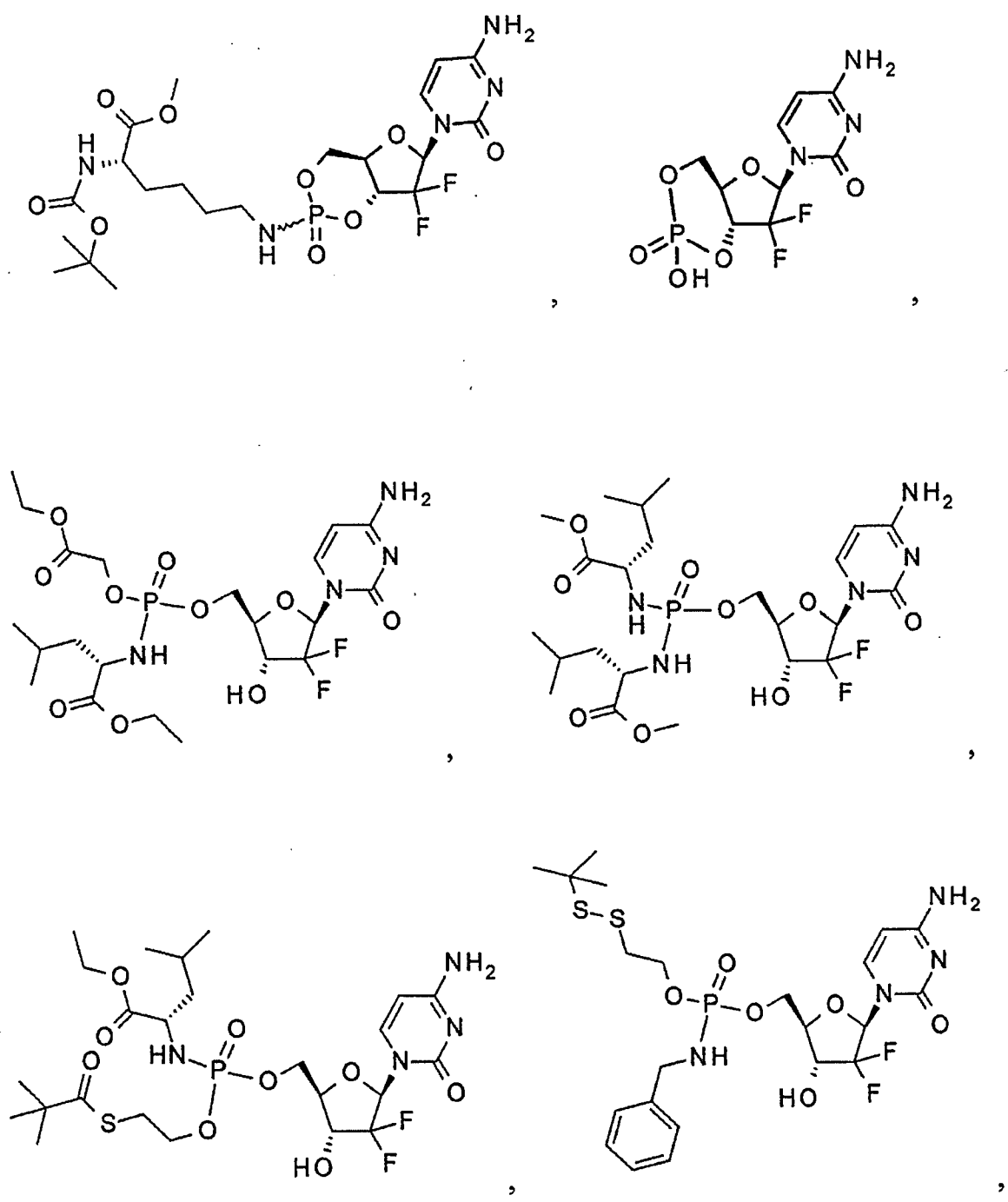
R^{14} 係氫、甲基、羥基、氯、溴、氟、碘或 $-NR^bR^c$ ；

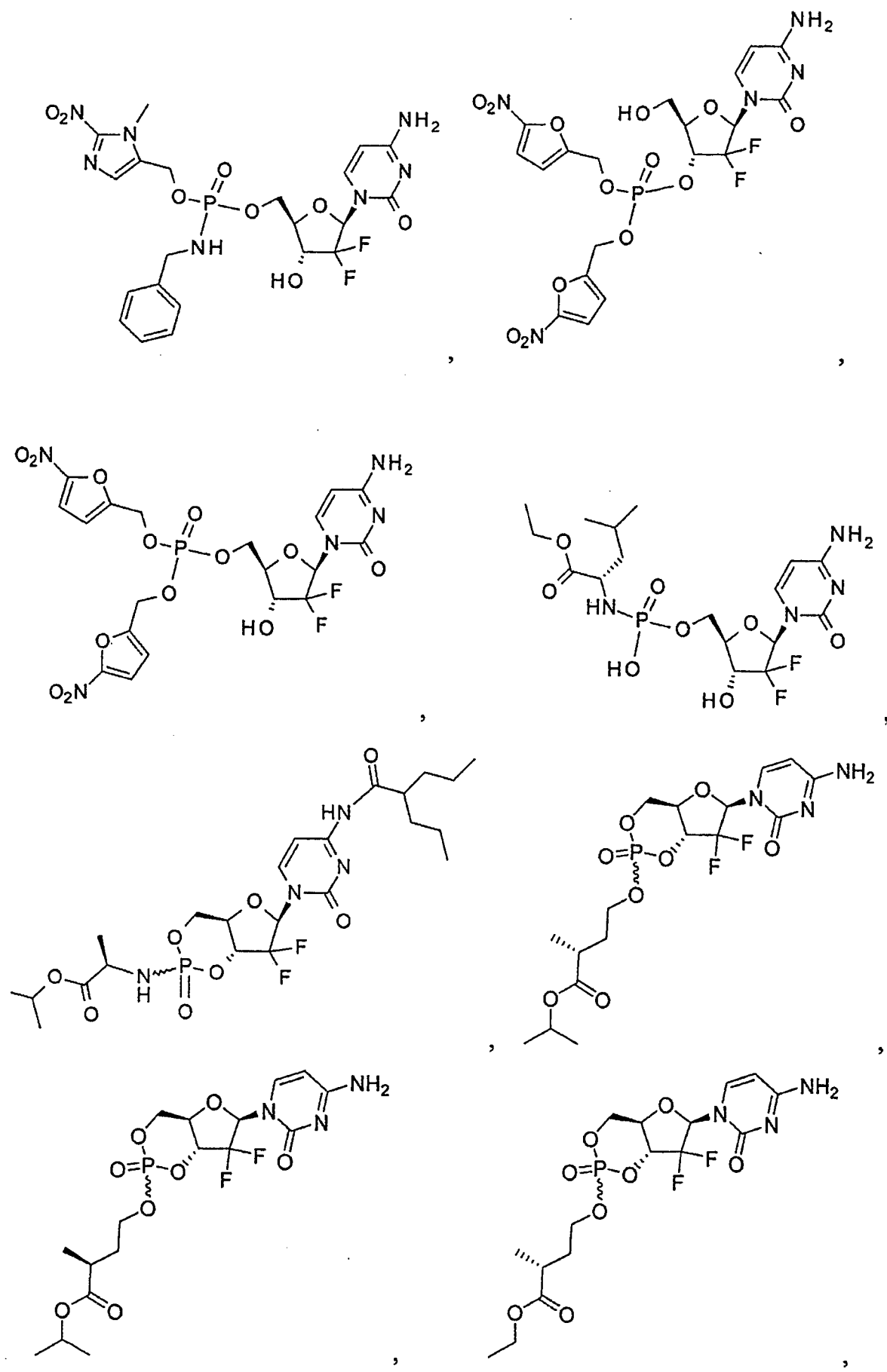
R^a 獨立地係 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 環烷基；且

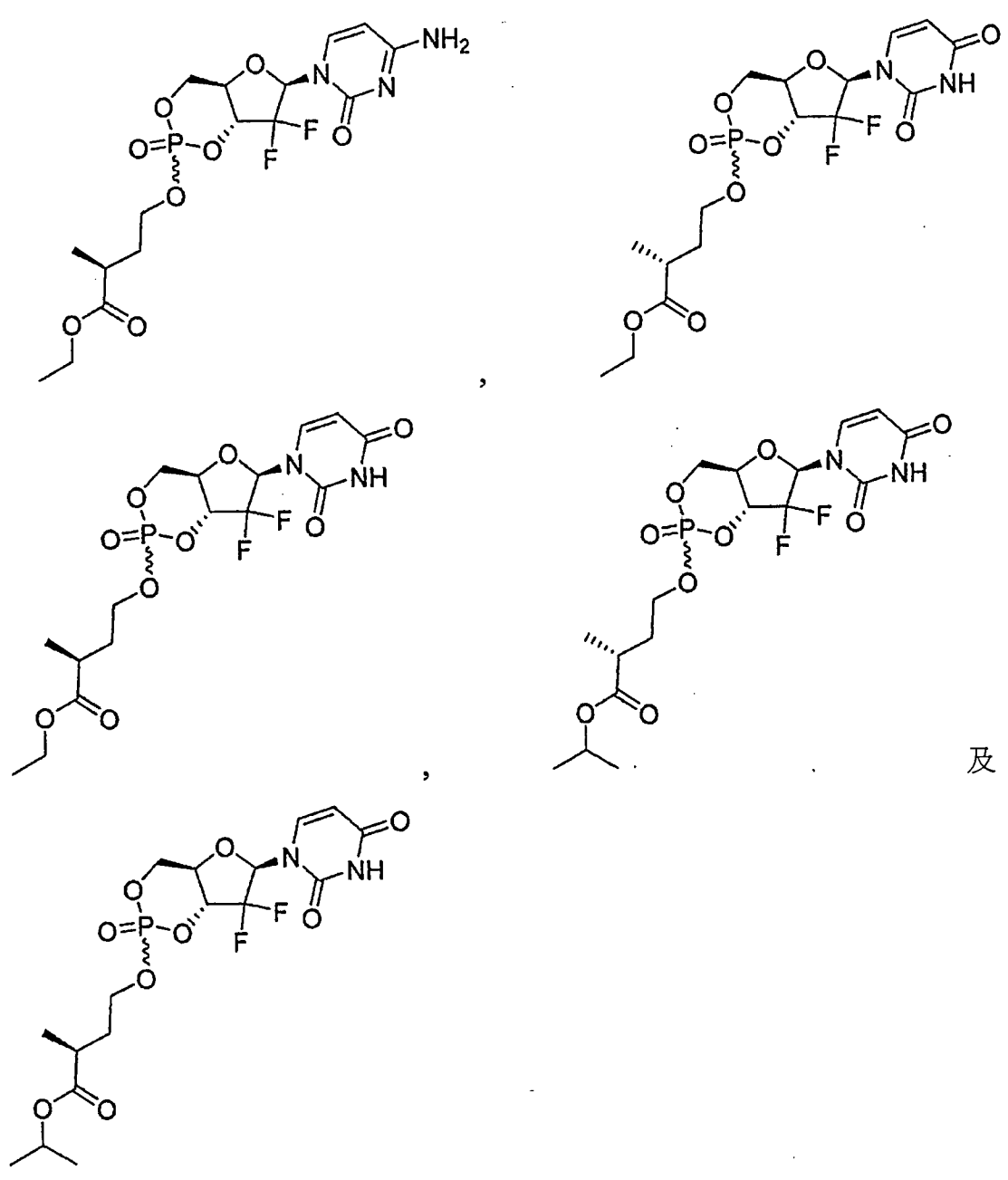
R^b 及 R^c 各自獨立地係氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基羰基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、芳基、雜環或雜芳基。

9. 一種化合物，其選自以下各項：









及其醫藥上可接受之鹽。

- 10. 一種醫藥組合物，其包含如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。
- 11. 如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥鹽，其用於療法中。
- 12. 如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥鹽，其用於治療或預防癌症。
- 13. 一種治療癌症之方法，其包含投與治療有效量之如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項10之組合

物。

14. 如請求項13之方法，其中該化合物或組合物係與一或多種其他治療劑組合投與。
15. 一種組合，其包含如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一種、兩種、三種或更多種其他治療劑。