



(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 201201815 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100118301

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/675 (2006.01)

A61K31/664 (2006.01)

C07F9/6561 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/05/28 美國

61/349,597

2010/06/10 美國

61/353,351

2010/07/20 美國

61/366,041

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：趙 艾索坡 CHO, AESOP (US)；金正恩 KIM, CHOUNG U. (US)；雷 亞德里恩

RAY, ADRIAN S. (US)；張禮軍 ZHANG, LIJUN (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 170 頁

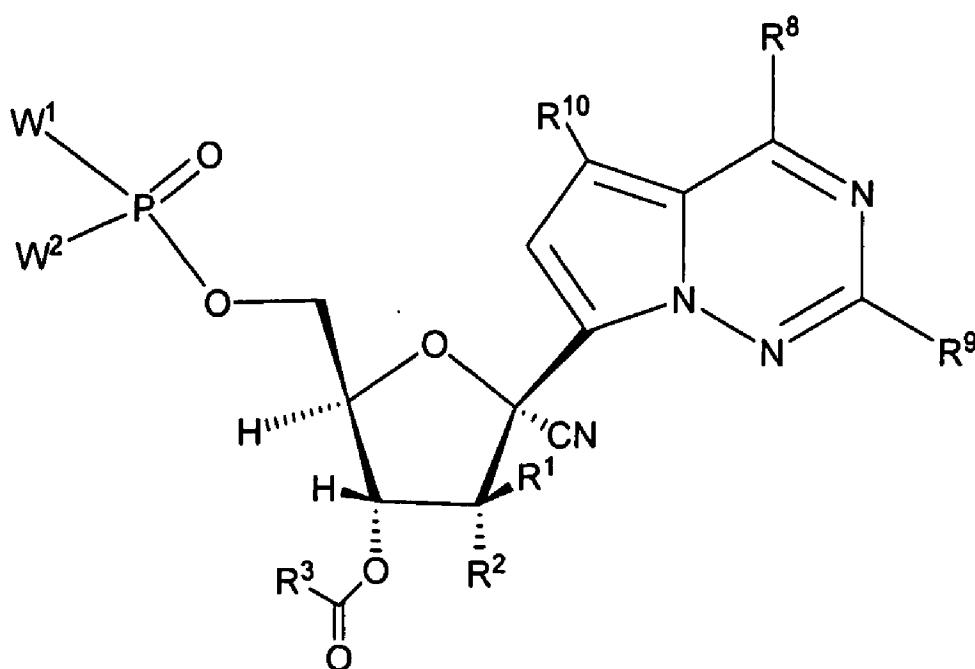
(54)名稱

用於抗病毒治療之 1' - 經取代 - 碳環 - 核苷前藥類

1'-SUBSTITUTED-CARBA-NUCLEOSIDE PRODRUGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT

(57)摘要

本發明提供吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吡-7-基核苷磷酸酯的前藥，其中核苷糖的 1' 位置被 CN 取代。所提供的化合物、組成物及方法可用於治療 C 型肝炎感染。



式 I



(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 201201815 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100118301

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/675 (2006.01)

A61K31/664 (2006.01)

C07F9/6561 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/05/28 美國

61/349,597

2010/06/10 美國

61/353,351

2010/07/20 美國

61/366,041

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：趙 艾索坡 CHO, AESOP (US)；金正恩 KIM, CHOUNG U. (US)；雷 亞德里恩

RAY, ADRIAN S. (US)；張禮軍 ZHANG, LIJUN (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 170 頁

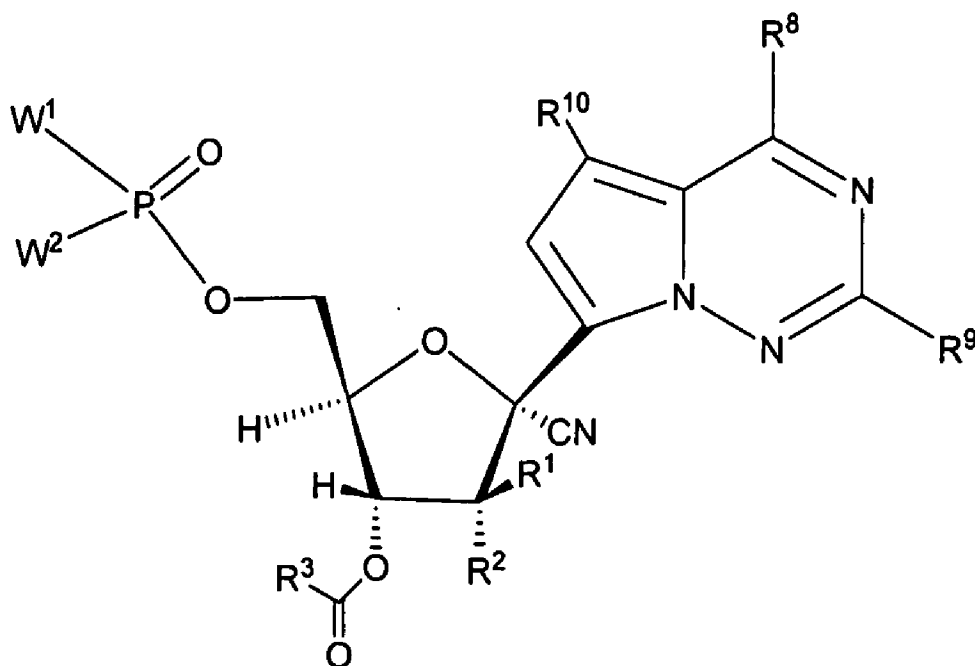
(54)名稱

用於抗病毒治療之 1' - 經取代 - 碳環 - 核苷前藥類

1'-SUBSTITUTED-CARBA-NUCLEOSIDE PRODRUGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT

(57)摘要

本發明提供吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吡-7-基核苷磷酸酯的前藥，其中核苷糖的 1' 位置被 CN 取代。所提供的化合物、組成物及方法可用於治療 C 型肝炎感染。



式 I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大抵關於具有抗病毒活性之化合物類，且最特定地關於 C 型肝炎病毒核糖核酸(RNA)依賴性 RNA 聚合酶抑制劑類之前藥類。

【先前技術】

C 型肝炎病毒(HCV)是全球慢性肝病的主要原因(Boyer, N.等人 J Hepatol. 32: 98-112, 2000)且可能導致肝纖維化、肝硬化及肝細胞癌(Cale, P., Gastroenterology Clin. Biol. 2009, 33, 958)。現今抗病毒研究的主要焦點係針對開發治療人慢性 HCV 感染的改良方法(Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P.等人, J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.等人, Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463)。Dymock 等人在文獻 Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11: 2; 79-95 (2000) 中回顧多種 HCV 之治療方法。

目前，用於治療人慢性 HCV 感染主要有兩種抗病毒化合物：三氮唑核苷(ribavirin，即一種核苷類似物)和干擾素- α (IFN α)。單獨使用三氮唑核苷並未能有效地減少病毒 RNA 量，反而具有顯著的毒性且已知會引起貧血。據報告，IFN 和三氮唑核苷之組合能有效地處置慢性 C 型肝炎 (Scott, L. J.等人 Drugs 2002, 62, 507-556)，但是接

受此處置的患者中不到一半能顯現持續性益處。揭露使用核苷類似物類以治療 C 型肝炎病毒感染之其他專利申請案包括 WO 01/32153、WO 01/60315、WO 02/057425、WO 02/057287、WO 02/032920、WO 02/18404、WO 04/046331、WO 2008/089105 及 WO 2008/141079，但是針對 HCV 感染的其他治療尚未用於治療患者。因此，急迫需要具有下列特性的藥物：具有對抗 HCV 抗性發展之增強活性的改良之抗病毒性和藥物動力學特性、改良的口服生物可利用性、較佳功效、較少不欲之副作用及延長之活體內有效半衰期 (De Francesco, R. 等人 (2003) *Antiviral Research* 58: 1-16)。

RNA 依賴性 RNA 聚合酶 (RdRp) 是供開發新穎 HCV 治療劑的最佳研究標的之一。NS5B 聚合酶是一種用於早期人體臨床試驗的抑制劑之標的 (Sommadossi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1)。此等酶在生物化學及結構上業已被廣泛地特徵界定，且用於篩選分析以鑑別選擇性抑制劑 (De Clercq, E. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297: 1-10; De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22: 73-89)。生物化學標的 (諸如 NS5B) 在發展 HCV 治療上是重要的，因為 HCV 在實驗室中不會複製，且在發展以細胞為基礎的分析及臨床前動物系統上存有困難。

使用核苷以抑制病毒複製已被廣泛地研究 (De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22: 73-89)，該核苷包括抑制 RdRp 的核苷。此等核苷的抗病毒活性通常歸因於轉化成

彼等的核苷三磷酸 (NTP)，此等核苷三磷酸在進入延長的病毒 DNA 或 RNA 鏈後作為 DNA 和 RNA 聚合酶的抑制劑或作為鏈終止劑。然而，相較於對宿主聚合酶，多種核苷三磷酸缺少對病毒聚合酶之適當專一性，因此產生實質之毒性。此種結果導致努力修改核苷的核心結構以期達到更高的選擇性，但是許多結構上的修改業已同時損害核苷三磷酸在細胞內的生成 (Yamanaka, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999: 190-193)。

核苷甚少轉化成核苷三磷酸 (NTP) 通常可歸因於核苷激酶不能將核苷轉化成核苷 5'-單磷酸 (NMP)。業已使用 NMP 前藥以迴避極差之核苷激酶活性 (Schultz, *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 885)。據報告，在此等前藥中，相較於單獨的核苷，NMP 胺基磷酸酯能增加細胞內 NTP 濃度 (McGuigan, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1048-1052)。然而，此等 NMP 前藥於血液和其他身體組織中是酯酶和磷酸二酯酶的受質，該酯酶和磷酸二酯酶分別可將該前藥切割成帶電之分子或該核苷。該帶電之分子隨後不能滲入標的器官或細胞，且該核苷在細胞內甚少經磷酸化。

高度有效且無毒性之 NMP 前藥的開發於大多數情況下是一種不可預測的試驗和嘗試錯誤之過程，其需要平衡 NMP 前藥在血液中的穩定性與該前藥到達標的器官或細胞、被該標的細胞吸收或主動吸納、在細胞內有效地被切割成 NMP 及隨後被轉化成可選擇性抑制病毒聚合酶的 NTP 之能力 (Perrone, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 1840-49;

Gardelli, J. Med. Chem. 2009, 52, 5394-5407)。對用於治療 HCV 感染之口服有效 RdRp 抑制劑而言，該 NMP 前藥需要能：在上腸道環境下呈化學穩定、被腸道有效吸收、在腸道細胞和血液的許多酯酶中存活、被肝細胞有效提取、及在肝細胞中被切割成 NMP 並隨後被轉化成能專一性抑制 HCV NS5B 聚合酶的 NTP。

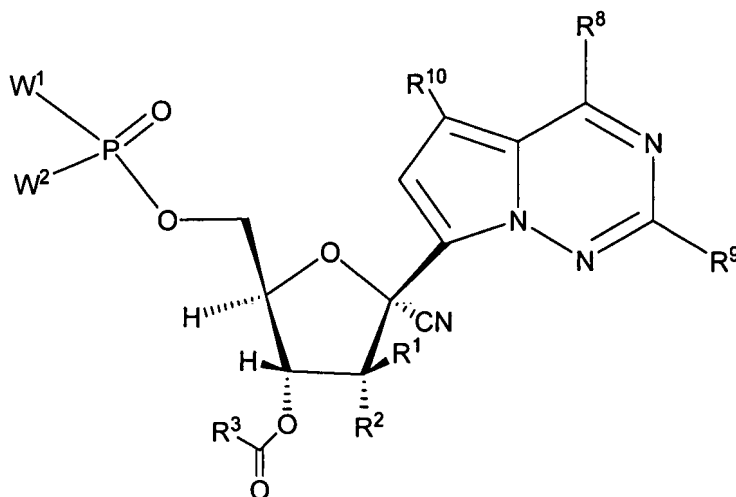
核鹼(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吡啶、咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡啶、咪唑并[1,2-f][1,2,4]三吡啶及[1,2,4]三唑并[4,3-f][1,2,4]三吡啶)的某些糖苷業已揭露於文獻：Carbohydrate Research 2001, 331(1), 77-82；Nucleosides & Nucleotides (1996), 15(1-3), 793-807；Tetrahedron Letters (1994), 35(30), 5339-42；Heterocycles (1992), 34(3), 569-74；J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1985, 3, 621-30；J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1984, 2, 229-38；WO 2000056734；Organic Letters (2001), 3(6), 839-842；J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1999, 20, 2929-2936；及 J. Med. Chem. 1986, 29(11), 2231-5。然而，此等化合物尚未被揭露可用來治療 HCV。文獻 Babu, Y. S., WO 2008/089105 和 WO 2008/141079 揭露具有抗病毒、抗 HCV 及抗 RdRp 活性的吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吡啶核鹼之糖苷類。

Butler 等人之文獻 WO 2009132135 揭露具有抗 HCV 和抗 RdRp 活性之包含吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吡啶核鹼的 1'-經取代之糖苷類和前藥類，但並未揭露此等糖苷類的 3'-O-醯化衍生物類或彼等衍生物的預期特性。

【發明內容】

本發明提出能抑制 C 型肝炎病毒(HCV)的化合物。本發明亦包含可抑制病毒核酸聚合酶(尤其是 HCV RNA 依賴性 RNA 聚合酶(RdRp))而非細胞核酸聚合酶的化合物。此等化合物為核苷單磷酸的前藥，且當投予給動物時，該核苷單磷酸的前藥會被肝臟有效提取並在細胞內被轉化成核苷三磷酸。相較於 Butler 等人之文獻 WO 2009132135 所揭露的化合物，本發明之化合物令人感到意外地更能有效地被肝臟提取並被轉化成核苷三磷酸。肝臟提取之增加進而限制該前藥和核苷單磷酸暴露於非標的組織。因此，本發明之化合物尤其適合於治療人和其他動物的 HCV 感染。

在一較佳體系中，本發明提出式 I 化合物：



式 I

或其藥學上可接受的鹽或酯；

其中：

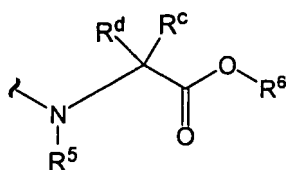
R^1 是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基或 (C_2-C_8) 炔基；

R^2 是 OH 或 $-OC(O)R^3$;

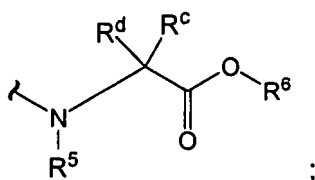
各個 R^3 獨立地是 H、 OR^4 、 $NH(R^4)$ 、 $N(R^4)_2$ 、 SR^4 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、芳基、雜環基或雜芳基；

各個 R^a 、 R^4 或 R^6 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

W^1 或 W^2 中一者是



且 W^1 或 W^2 中另一者是 OR^4 或



各個 R^c 、 R^d 或 R^5 獨立地是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

各個 R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 NO 、 NO_2 、 CHO 、 CN 、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $-CH=NNHR^{11}$ 、 $-CH=N(OR^{11})$ 、 $-CH(OR^{11})_2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯

基、(C₂-C₈)炔基、(C₄-C₈)碳環烷基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基、雜芳基、-C(=O)(C₁-C₈)烷基、-S(O)_n(C₁-C₈)烷基、芳基(C₁-C₈)烷基、OR¹¹或SR¹¹；

各個 n 獨立地是 0、1 或 2；

各個 R⁹ 或 R¹⁰ 獨立地是 H、鹵素、NR¹¹R¹²、N(R¹¹)OR¹¹、NR¹¹NR¹¹R¹²、N₃、NO、NO₂、CHO、CN、-CH(=NR¹¹)、-CH=NHNR¹¹、-CH=N(OR¹¹)、-CH(OR¹¹)₂、-C(=O)NR¹¹R¹²、-C(=S)NR¹¹R¹²、-C(=O)OR¹¹、R¹¹、OR¹¹或SR¹¹；

各個 R¹¹ 或 R¹² 獨立地是 H、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₈)碳環基、(C₄-C₈)碳環烷基、芳基(C₁-C₈)烷基、雜環基(C₁-C₈)烷基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基、雜芳基、-C(=O)(C₁-C₈)烷基、-S(O)_n(C₁-C₈)烷基，或 R¹¹ 和 R¹² 與所連結的氮一起形成 3 至 7 員雜環，其中該雜環的任一碳原子可被 -O-、-S(O)_n-或 -NR^a-任意替換；且

其中 R^c、R^d、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R¹¹ 或 R¹² 的各個 (C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₈)碳環基、(C₄-C₈)碳環烷基、芳基(C₁-C₈)烷基、雜環基(C₁-C₈)烷基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基、雜芳基獨立地被一或多個鹵素、羥基、CN、N₃、N(R^a)₂、NH(R^a)、NH₂、C(O)N(R^a)₂、C(O)NH(R^a)、C(O)NH₂、OC(O)N(R^a)₂、OC(O)NH(R^a)、OC(O)NH₂、C(O)OR^a、OC(O)OR^a、C(O)R^a、OC(O)R^a、S(O)_nR^a、S(O)₂N(R^a)₂、

$S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。

另一方面，本發明包括式 I 化合物及其藥學上可接受的鹽以及彼等之所有外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、多晶形物、假多晶形物及非晶形物。

另一方面，本發明提出具有抗感染性 HCV 之活性的新穎式 I 化合物。不希望受理論的約束，本發明之化合物可抑制病毒 RNA 依賴性 RNA 聚合酶，因此可抑制病毒複製。本發明之化合物可用於治療受人病毒(諸如 HCV)感染的人患者。

另一方面，本發明提供藥學組成物，其包含有效量的式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽或酯以及藥學上可接受的稀釋劑或載體。

在另一較佳體系中，本申請案提出組合式藥劑，其包含：

a) 第一藥學組成物，其包含式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或酯；和

b) 第二藥學組成物，其包含至少一種選自下列所組成的群組之其他治療劑：干擾素類、三氮唑核苷或其類似物類、HCV NS3 蛋白酶抑制劑類、NS5a 抑制劑類、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑類、保肝劑類、甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類、腎素-血管緊張素系統拮抗劑類、其他抗纖維化劑類、HCV NS5B 聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑類、HCV NS5B 聚合酶之非核苷抑制劑類、HCV NS5A 抑制劑類、TLR-7 促效劑類、親環素抑制劑類、HCV IRES 抑制劑類

、藥物動力學增強劑類及其他治療 HCV 的藥劑類。

在另一較佳體系中，本申請案提出一種抑制 HCV 聚合酶的方法，其包含令受 HCV 感染之細胞與有效量的式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯接觸。

在另一較佳體系中，本申請案提出一種抑制 HCV 聚合酶的方法，其包含令受 HCV 感染之細胞與有效量的式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯以及至少一種其他之治療劑接觸。

在另一較佳體系中，本申請案提出一種治療患者體內 HCV 的方法，其包含給予該患者治療有效量的式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯。

在另一較佳體系中，本申請案提出一種治療患者體內 HCV 的方法，其包含給予該患者治療有效量的式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯以及至少一種其他之治療劑。

另一方面，本發明提出一種治療或預防受 HCV 感染之動物 HCV 感染的徵狀或作用的方法，其包含給予(即治療)該動物藥學組合式組成物或調製劑，其包含有效量的式 I 化合物和具有抗 HCV 的活性之第二化合物。

另一方面，本發明亦提出一種抑制 HCV 的方法，其包含給予受 HCV 感染的哺乳動物能抑制 HCV 在該哺乳動物之受感染的細胞內複製的有效量之式 I 化合物。

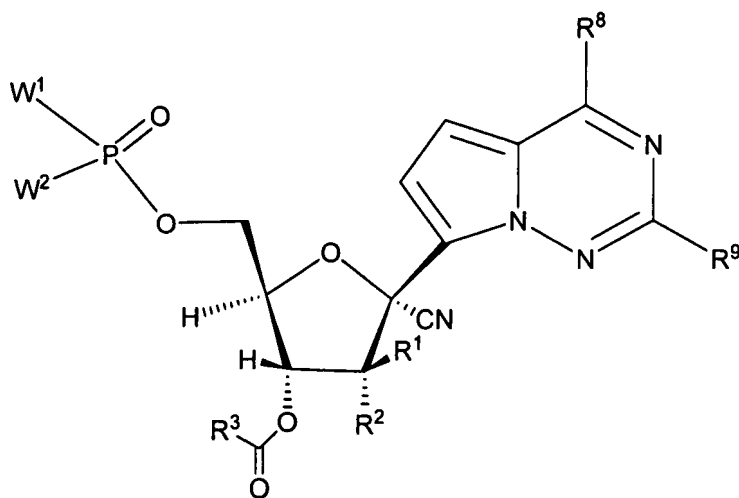
另一方面，本發明亦提出可用於製備本發明的式 I 化合物的方法和新穎中間物。

其他方面，本發明提出用於合成、分析、分離、單離、純化、特徵界定及測試本發明之化合物的新穎方法。

例示性較佳體系的詳細說明

詳細參閱本發明之某些較佳體系且彼等之實例係由附隨之敘述、結構及化學式加以說明。雖然本發明將與列舉之較佳體系同時加以說明，但是當能瞭解的是本發明並不限於該等較佳體系。相反地，本發明欲包括所有可替代者、修改者及等同者，彼等可包括於本發明之範圍內。

另一較佳體系中，式 I 化合物係如式 II 所示：



式 II

或其藥學上可接受的鹽或酯；

其中：

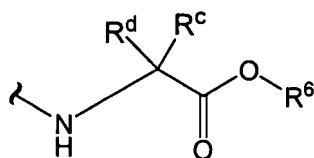
R^1 是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基或 (C_2-C_8) 炔基；

R^2 是 OH 或 $-OC(O)R^3$ ；

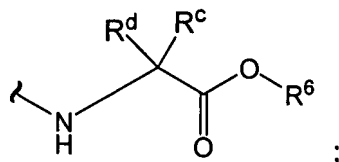
各個 R^3 獨立地是 H、 OR^4 、 $NH(R^4)$ 、 $N(R^4)_2$ 、 SR^4 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、芳基、雜環基或雜芳基；

各個 R^a 、 R^4 或 R^6 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

W^1 或 W^2 中一者是



且 W^1 或 W^2 中另一者是 OR^4 或



各個 R^c 或 R^d 獨立地是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

各個 R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$

、 N_3 、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基、 OR^{11} 或 SR^{11} ；

各個 n 獨立地是 0、1 或 2；

各個 R^9 獨立地是 H、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 OR^{11} 或 SR^{11} ；

各個 R^{11} 或 R^{12} 獨立地是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基、 (C_1-C_8) 烷基、雜環基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基、雜芳基、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 與所連結的氮一起形成 3 至 7 員雜環，其中該雜環的任一碳原子可被 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^a-$ 任意替換；且

其中 R^c 、 R^d 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的各個 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基、 (C_1-C_8) 烷基、雜環基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基獨立地被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。

式 II 的一較佳體系中， R^1 是 H。式 II 的另一較佳體系中， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基。式 II 的另一較佳體系中， R^1 是甲基。式 II 的另一較佳體系中， R^1 是 (C_2-C_8) 烯基。式 II 的另一較佳體系中， R^1 是乙烯基。式 II 的另一較佳體系

中， R^1 是 (C_2-C_8) 炔基。式 II 的另一較佳體系中， R^1 是乙炔基。

式 II 的一較佳體系中， R^2 是 OH。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 H。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_2-C_8) 烯基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是乙烯基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_2-C_8) 炔基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是乙炔基。

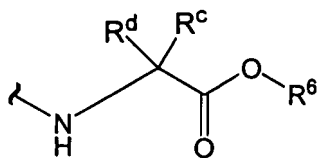
式 II 的一較佳體系中， R^2 是 $-OC(O)R^3$ 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 H。

式 II 的一較佳體系中，各個 R^3 獨立地是 H、 OR^4 、 $NH(R^4)$ 、 $N(R^4)_2$ 或 SR^4 。

式 II 的一較佳體系中，各個 R^3 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、芳基、雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^3 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^3 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基，其中上述 (C_1-C_8) 烷基被 NH_2 任意取代。在此較佳體系之另一方面，各個 R^3 和 R^1 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^3 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基，且 R^1 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基， R^1 是甲基， R^2 是 OH。在此較佳體系之另一方面，各個 R^3 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基， R^1 是 H，

R^2 是 $-\text{OC}(\text{O})R^3$ 。

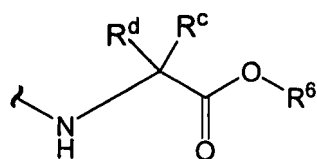
式 II 的一較佳體系中，各個 W^1 和 W^2 獨立地是



。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 或 R^d 獨立地是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H，各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H，各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H，各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H，各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。在此較佳體系之另一方面

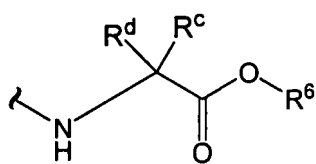
2

R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H ，各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H ，各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H ，各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，各個



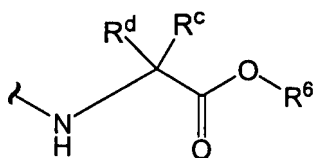
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的一較佳體系中，各個 W^1 和 W^2 獨立地是



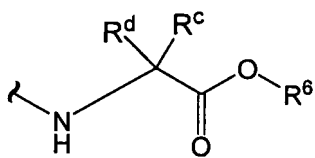
，各個 R^6 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^6 獨立地是二級烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^6 獨立地是 2-丙基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 獨立地是 H ，各個 R^d 是甲基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H ，各個 R^d 是甲基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H ，各個 R^d 是甲基，其中與

該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基， R^2 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基， R^2 是 OH ， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基， R^2 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基， R^2 是 OH ， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個



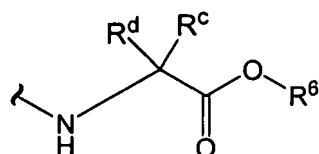
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的一較佳體系中， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 ，且



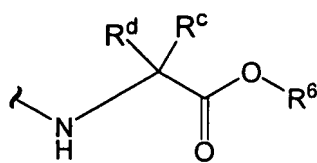
W^1 或 W^2 中另一者是。在此較佳體系之另一方面， R^4 是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面， R^4 是 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面， R^4 是 (C_6-C_{20}) 芳基。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、

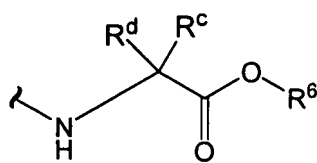
OC(O)OR^a 、 $\text{S(O)}_n\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH(R}^a)$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面，各個



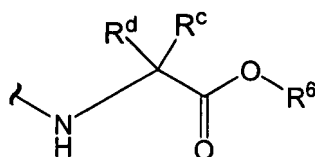
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的一較佳體系中， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 ，且



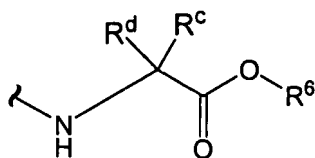
W^1 或 W^2 中另一者是 ，其中 R^4 是未經取代的苯基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 H。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基， R^2 是 OH。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基， R^2 是 OH， R^3 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基， R^2 是 OH。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基， R^2 是 OH， R^3 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 或 R^d 獨立地是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 碳環基、 $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 碳環烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_6\text{-C}_{20})$ 芳基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{20})$ 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 碳環基、 $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 碳環烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷

基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面，R^c或R^d中一者是H，且R^c或R^d中另一者是(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₈)碳環基、(C₄-C₈)碳環烷基、芳基(C₁-C₈)烷基、雜環基(C₁-C₈)烷基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基或雜芳基，其中與該R^c和R^d連接的碳之手性是S。在此較佳體系之另一方面，R^c或R^d中一者是H，且R^c或R^d中另一者獨立地是(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₈)碳環基、(C₄-C₈)碳環烷基、芳基(C₁-C₈)烷基、雜環基(C₁-C₈)烷基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基或雜芳基，其中與該R^c和R^d連接的碳之手性是R。在此較佳體系之另一方面，R^c或R^d中一者是H，且R^c或R^d中另一者是(C₁-C₈)烷基。在此較佳體系之另一方面，R^c或R^d中一者是H，且R^c或R^d中另一者是(C₁-C₈)烷基，其中與該R^c和R^d連接的碳之手性是S。在此較佳體系之另一方面，R^c或R^d中一者是H，且R^c或R^d中另一者是(C₁-C₈)烷基，其中與該R^c和R^d連接的碳之手性是R。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是S。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是R。在此較佳體系之另一方面，各個

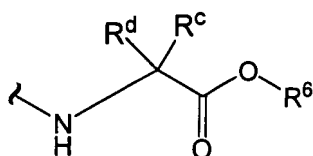


包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式II的一較佳體系中，W¹或W²中一者是OR⁴，且

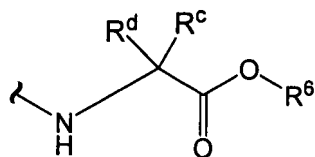


W^1 或 W^2 中另一者是
 ，其中 R^c 或 R^d 中一
 者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基。在此較佳體系之另
 一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是甲
 基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體
 系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一
 者是甲基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此
 較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或
 多個鹵素、羥基、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、
 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、
 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、
 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或
 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 H。在此
 較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系
 之另一方面， R^1 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^1
 是 (C_1-C_8) 烷基， R^2 是 OH。在此較佳體系之另一方面， R^1
 是 (C_1-C_8) 烷基， R^2 是 OH， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳
 體系之另一方面， R^1 是甲基， R^2 是 OH。在此較佳體系之
 另一方面， R^1 是甲基， R^2 是 OH， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在
 此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之
 另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，各
 個



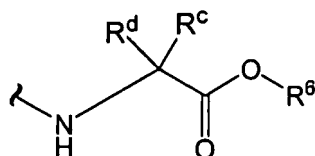
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的一較佳體系中， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 ，且



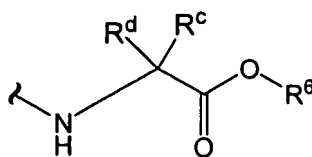
W^1 或 W^2 中另一者是 OR^4 ，其中 R^4 是未經取代的苯基， R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，連接上述 R^c 和 R^d 的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，連接上述 R^c 和 R^d 的碳之手性是 S ，且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，連接上述 R^c 和 R^d 的碳之手性是 S ，且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，連接上述 R^c 和 R^d 的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，連接上述 R^c 和 R^d 的碳之手性是 R ，且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，連接上述 R^c 和 R^d 的碳之手性是 R ，且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 H。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基，且 R^2 是 OH。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基， R^2 是 OH，且 R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基，且 R^2 是 OH。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基，

R^2 是 OH，且 R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個



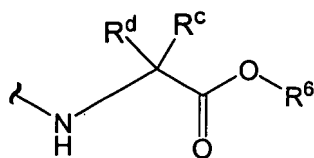
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的一較佳體系中， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 ，且



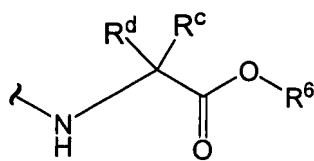
W^1 或 W^2 中另一者是 $\cdot$ ，其中 R^4 是未經取代的苯基，且 R^6 是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基或 (C_4-C_8) 碳環烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷

基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C₁-C₈)烷基。在此較佳體系之另一方面，R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C₁-C₈)烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C₁-C₈)烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，各個



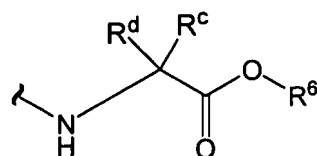
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的一較佳體系中，W¹ 或 W² 中一者是 OR⁴，且



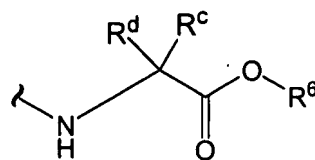
W¹ 或 W² 中另一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基且 R⁶ 是 (C₁-C₈)烷基。在此較佳體系之另一方面，R⁶ 是二級烷基。在此較佳體系之另一方面，R⁶ 是 2-丙基。在此較佳體系之另一方面，與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，R⁴ 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、CN、N₃、N(R^a)₂、NH(R^a)、NH₂、

$C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、
 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、
 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或
 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 H。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基且 R^2 是 OH。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基， R^2 是 OH，且 R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基，且 R^2 是 OH。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基， R^2 是 OH，且 R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，各個



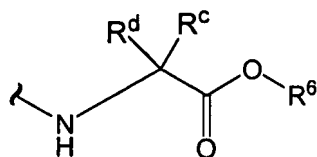
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的一較佳體系中， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 ，且



W^1 或 W^2 中另一者是 OR^4 ，其中 R^4 是未經取代的苯基， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基，且 R^6 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是二級烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是 2-丙基。在此較佳體系之另一方面，與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性

是 S 。在此較佳體系之另一方面，與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基，且 R^2 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基， R^2 是 OH ，且 R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基，且 R^2 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是甲基， R^2 是 OH ，且 R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是鹵素。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 SH 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H 、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是鹵素。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 $NR^{11}R^{12}$ 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 SH 。在此較佳體系之另一方面，各個



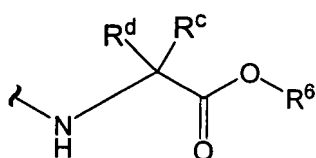
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的另一較佳體系中， R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是鹵素。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 SH 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H 、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是鹵素。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 $NR^{11}R^{12}$ 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 SH 。

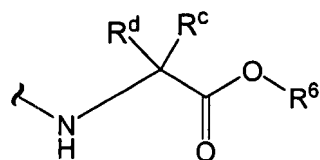
式 II 的另一較佳體系中， R^8 是 NH_2 且 R^9 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_2-C_8) 烯基。在此較佳體系之另一方面， R^1 是 (C_2-C_8) 炔基。在此較佳體系之另一方面， R^2 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^2 是 OH 且 R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 是甲基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 是甲基，其中與

該各個 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 是甲基，其中與該各個 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。

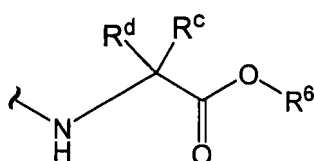
式 II 的另一較佳體系中， R^8 是 NH_2 ， R^9 是 H ，且 R^1 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^2 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^2 是 OH 且 R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^6 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^6 獨立地是二級烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 W^1 和 W^2 獨立地是



。在此較佳體系之另一方面， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 ，且 W^1 或 W^2 中另一者是

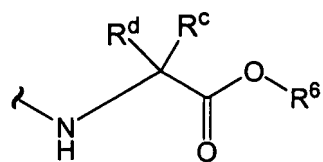


。在此較佳體系之另一方面，各個

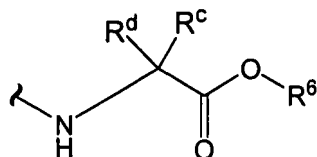


包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的另一較佳體系中， R^8 是 NH_2 ， R^9 是 H ， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 ，且 W^1 或 W^2 中另一者是

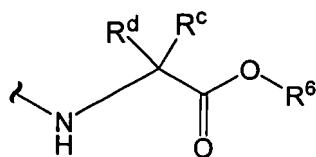


。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H ，且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H ，且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H ，且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，各個

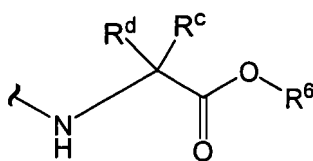


包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的另一較佳體系中， R^8 是 NH_2 ， R^9 是 H ， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 ，且 W^1 或 W^2 中另



一者是。在此較佳體系之另一方面， R^2 是 OH。在此較佳體系之另一方面， R^2 是 OH，且 R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是二級烷基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，各個



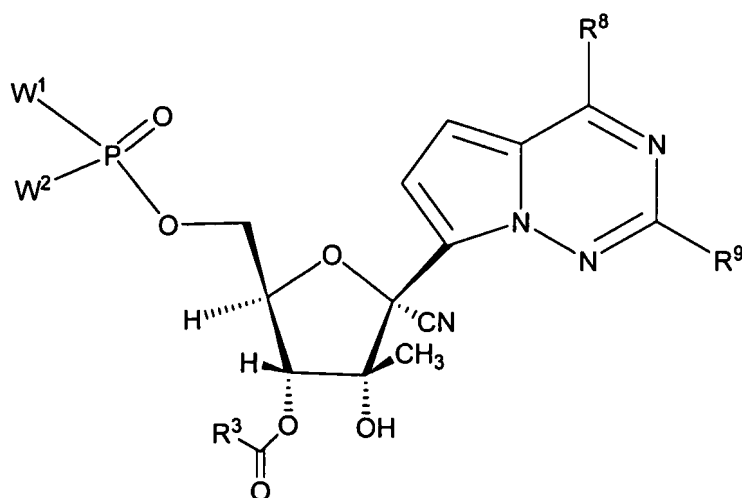
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的另一較佳體系中， R^8 是 NH_2 且 R^9 是 NH_2 。

式 II 的另一較佳體系中， R^8 是 OH 且 R^9 是 NH_2 。

式 II 的另一較佳體系中， R^8 是 OH 且 R^9 是 OH。

另一較佳體系中，式 I 之化合物係如式 III 所示：



式 III

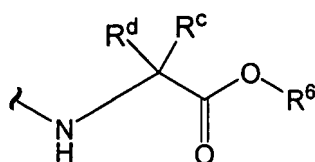
或其藥學上可接受的鹽或酯；

其中：

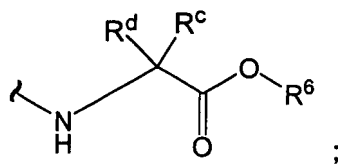
R^3 是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、芳基、雜環基或雜芳基；

各個 R^a 或 R^6 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

W^1 或 W^2 中一者是



且 W^1 或 W^2 中另一者是 OR^4 或



各個 R^c 或 R^d 獨立地是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基、 (C_1-C_8) 烷基、雜環基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

各個 R^4 是 (C_6-C_{20}) 芳基或雜芳基；

各個 R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基、 OR^{11} 或 SR^{11} ；

各個 n 獨立地是 0、1 或 2；

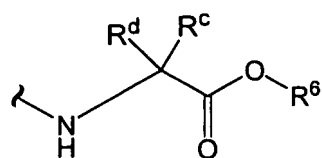
各個 R^9 獨立地是 H、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 OR^{11} 或 SR^{11} ；各個 R^{11} 或 R^{12} 獨立地是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基、 (C_1-C_8) 烷基、雜環基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基、雜芳基、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基或 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 與所連結的氮一起形成 3 至 7 員雜環，其中該雜環的任一碳原子可被 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^a-$ 任意替換；且

其中各個 R^c 、 R^d 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的各個 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基、 (C_1-C_8) 烷基、雜環基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基及雜芳基獨立地被一或多個鹵素、羥基、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、

$\text{OC(O)NH(R}^a\text{)}$ 、 OC(O)NH_2 、 C(O)OR^a 、 OC(O)OR^a 、 C(O)R^a 、 OC(O)R^a 、 $\text{S(O)}_n\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N(R}^a\text{)}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH(R}^a\text{)}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。

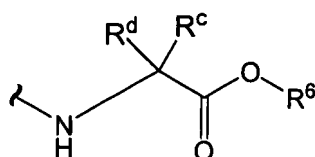
式 III 的一較佳體系中， R^3 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基或 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 碳環基。式 III 的另一較佳體系中， R^3 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。式 III 的另一較佳體系中， R^3 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基，其中上述 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基被 NH_2 任意取代。

式 III 的一較佳體系中，各個 W^1 和 W^2 獨立地是



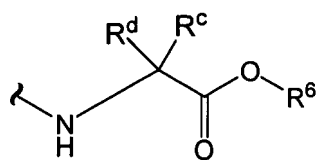
。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 或 R^d 獨立地是 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 碳環基、 $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 碳環烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_6\text{-C}_{20})$ 芳基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{20})$ 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H ，且各個 R^d 獨立地是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 碳環基、 $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 碳環烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_6\text{-C}_{20})$ 芳基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{20})$ 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H ，且各個 R^d 是獨立地 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 碳環基、 $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 碳環烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_6\text{-C}_{20})$ 芳基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{20})$ 雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H ，且各個 R^d 獨立地是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 碳環基、 $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 碳

環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、(C_6-C_{20}) 芳基、(C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，各個



包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

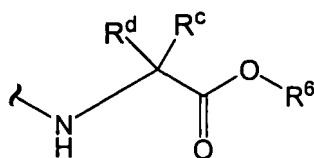
式 III 的另一較佳體系中，各個 W^1 和 W^2 獨立地是



，各個 R^6 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基或 (C_4-C_8) 碳環烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^6 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 或 R^d 獨立地是 H 、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基、(C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、(C_6-C_{20}) 芳基、(C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環

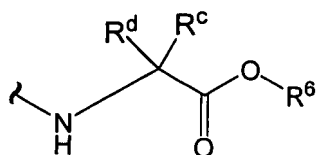
基、(C₄-C₈)碳環烷基、芳基(C₁-C₈)烷基、雜環基(C₁-C₈)烷基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₈)碳環基、(C₄-C₈)碳環烷基、芳基(C₁-C₈)烷基、雜環基(C₁-C₈)烷基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₈)碳環基、(C₄-C₈)碳環烷基、芳基(C₁-C₈)烷基、雜環基(C₁-C₈)烷基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是(C₁-C₈)烷基。在此較佳體系之另一方面，

各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是(C₁-C₈)烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 獨立地是(C₁-C₈)烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，各個



包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 III 的一較佳體系中，各個 W¹ 和 W² 獨立地是



，且各個 R^6 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基。

在此較佳體系之另一方面，各個 R^6 獨立地是二級烷基。

在此較佳體系之另一方面，各個 R^6 獨立地是 2-丙基。

在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 獨立地是 H 且各個 R^d 是

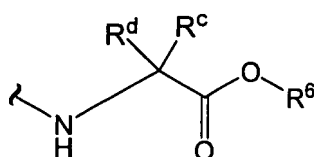
甲基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 是

甲基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。

在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 是甲基，其中

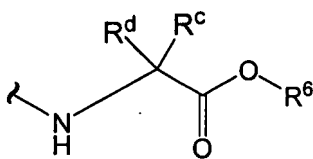
與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R。

在此較佳體系之另一方面，各個



包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 III 的一較佳體系中， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 ，且



W^1 或 W^2 中另一者是

。在此較佳體系之另

一方面， R^4 是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、

(C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜

環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳

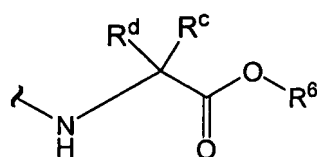
基。在此較佳體系之另一方面， R^4 是 (C_6-C_{20}) 芳基、 $(C_2-$

$C_{20})$ 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面， R^4 是

(C_6-C_{20}) 芳基。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其

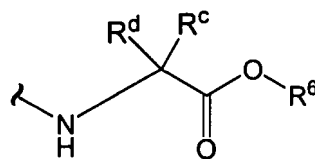
中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、

$\text{NH}(\text{R}^a)$ 、 NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^a)$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^a)$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{R}^a)$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面，各個



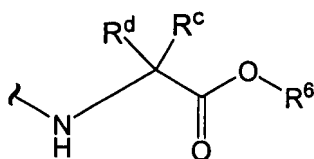
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 III 的一較佳體系中， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 ，且



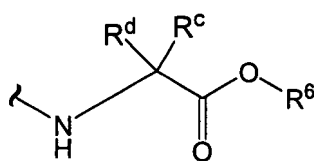
W^1 或 W^2 中另一者是 R^4 ，其中 R^4 是未經取代的苯基。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 或 R^d 獨立地是 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 碳環基、 $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 碳環烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_6\text{-C}_{20})$ 芳基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{20})$ 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H ，且 R^c 或 R^d 中另一者是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 碳環基、 $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 碳環烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_6\text{-C}_{20})$ 芳基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{20})$ 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H ，且 R^c 或 R^d 中另一者是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 碳環基、 $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 碳環烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、雜

環基 (C₁-C₈) 烷基、(C₆-C₂₀) 芳基、(C₂-C₂₀) 雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者獨立地是 (C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₃-C₈) 碳環基、(C₄-C₈) 碳環烷基、芳基 (C₁-C₈) 烷基、雜環基 (C₁-C₈) 烷基、(C₆-C₂₀) 芳基、(C₂-C₂₀) 雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C₁-C₈) 烷基。在此較佳體系之另一方面，R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C₁-C₈) 烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，R^c 或 R^d 中一者是 H，且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C₁-C₈) 烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R。在此較佳體系之另一方面，各個



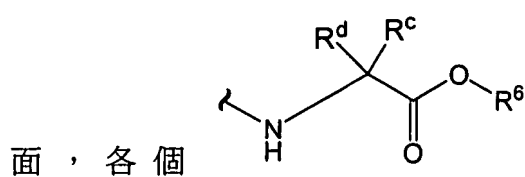
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 III 的一較佳體系中，W¹ 或 W² 中一者是 OR⁴，且



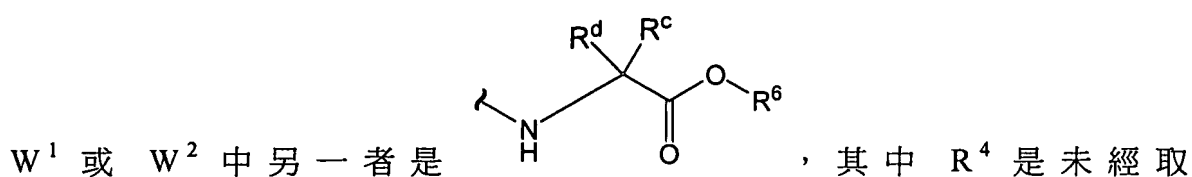
W¹ 或 W² 中另一者是，其中 R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基。在此較佳體系之另一方面，R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基，

其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方



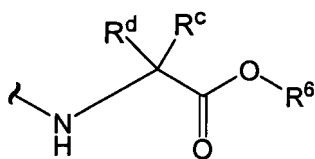
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 III 的一較佳體系中， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 且



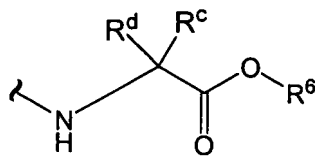
在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，與該 R^c 和 R^d 連接的碳

之手性是 S 且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個



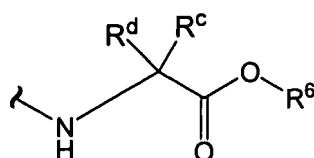
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 III 的一較佳體系中， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 且



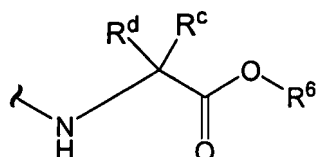
W^1 或 W^2 中另一者是，其中 R^4 是未經取代的苯基且 R^6 是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基或 (C_4-C_8) 碳環烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接

的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C_1-C_8) 烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是 (C_1-C_8) 烷基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，各個



包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 II 的一較佳體系中， W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 且 W^1



或 W^2 中另一者是，其中 R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基，且 R^6 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是二級烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是 2-丙基。在此較佳體系之另一方面

•



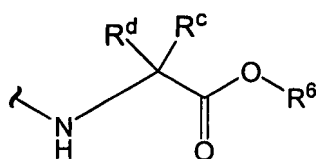
1

1



1

基。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是鹵素。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 SH 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H 、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是鹵素。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 $NR^{11}R^{12}$ 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 SH 。在此較佳體系之另一方面，各個

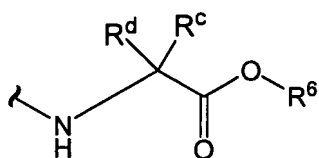


包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 III 的另一較佳體系中， R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是鹵素。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 SH 。在此較佳體系之另一方面， R^9

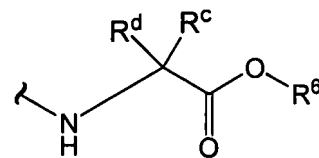
是 H 、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是鹵素。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 $NR^{11}R^{12}$ 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 SH 。

式 III 的另一較佳體系中， R^8 是 NH_2 且 R^9 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 是甲基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 是甲基，其中與該各個 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，各個 R^c 是 H 且各個 R^d 是甲基，其中與該各個 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面，各個 R^6 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 R^6 獨立地是二級烷基。在此較佳體系之另一方面，各個 W^1 和 W^2 獨立地是

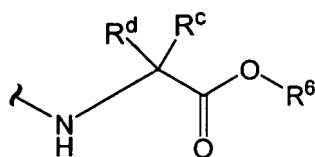


。在此較佳體系之另一方面， W^1 或

W^2 中一者是 OR^4 且 W^1 或 W^2 中另一者是

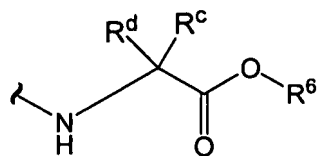


。在此較佳體系之另一方面，各個



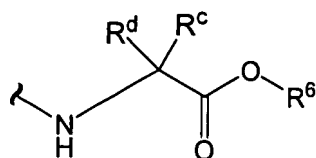
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 III 的另一較佳體系中， R^8 是 NH_2 ， R^9 是 H ，且 W^1 或 W^2 中一者是 OR^4 且 W^1 或 W^2 中另一者是



。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是甲基，其中與該 R^c 和 R^d 連接的碳之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或

R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。
 在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面，各個



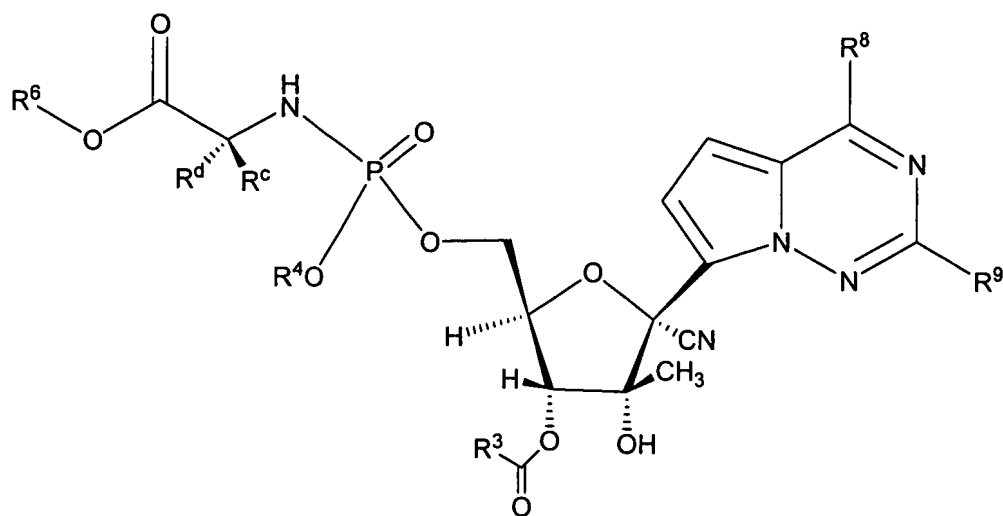
包含一個與氮連接之天然存在的 α 胺基酸脂。

式 III 的另一較佳體系中， R^8 是 NH_2 且 R^9 是 NH_2 。

式 III 的另一較佳體系中， R^8 是 OH 且 R^9 是 NH_2 。

式 III 的另一較佳體系中， R^8 是 OH 且 R^9 是 OH 。

另一較佳體系中，式 I 之化合物係如式 IV 所示：



式 IV

或其藥學上可接受的鹽或酯；

其中：

R^3 是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基或 (C_4-C_8) 碳環烷基；

各個 R^a 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷

基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、(C_6-C_{20}) 芳基、(C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

各個 R^c 或 R^d 獨立地是 H 或甲基；

R^4 是 (C_6-C_{20}) 芳基；

R^6 是 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基或 (C_4-C_8) 碳環烷基；

各個 R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基、 OR^{11} 或 SR^{11} ；

各個 n 獨立地是 0、1 或 2；

各個 R^9 獨立地是 H、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 OR^{11} 或 SR^{11} ；各個 R^{11} 或 R^{12} 獨立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基、(C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、(C_6-C_{20}) 芳基、(C_2-C_{20}) 雜環基、雜芳基、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基或 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 與所連結的氮一起形成 3 至 7 員雜環，其中該雜環的任一碳原子可被 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^a-$ 任意替換；且

其中各個 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的各個 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基、(C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、(C_6-C_{20}) 芳基、(C_2-C_{20}) 雜環基及雜芳基獨立地被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$

、 OC(O)R^a 、 $\text{S(O)}_n\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH(R}^a)$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。

式 IV 的一較佳體系中， R^6 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 2-丙基。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基且 R^d 是 H。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 S。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 R。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H 且 R^d 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H， R^d 是甲基且磷之手性是 S。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H， R^d 是甲基且磷之手性是 R。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、CN、 N_3 、 $\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{NH(R}^a)$ 、 NH_2 、 $\text{C(O)N(R}^a)_2$ 、 $\text{C(O)NH(R}^a)$ 、 C(O)NH_2 、 $\text{OC(O)N(R}^a)_2$ 、 $\text{OC(O)NH(R}^a)$ 、 OC(O)NH_2 、 C(O)OR^a 、 OC(O)OR^a 、 C(O)R^a 、 OC(O)R^a 、 $\text{S(O)}_n\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH(R}^a)$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面， R^4 是未經取代的苯基。在此較佳體系之另一方面， R^8 是鹵素、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OH。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H、鹵素、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H。在此較佳體系之另一方面， R^9 是鹵素。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。在此較佳體系之

另一方面， R^9 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OH 。

式 IV 的一較佳體系中， R^6 是 2-丙基。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 2-丙基。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基且 R^d 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H 且 R^d 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H ， R^d 是甲基且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H ， R^d 是甲基且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面， R^4 是未經取代的苯基。在此較佳體系之另一方面， R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^8 是 OH 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H 、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 或 SR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是鹵素。在此實施例另一方面， R^9 是 $NR^{11}R^{12}$ 。在此較佳體系之另一

方面， R^9 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OR^{11} 。在此較佳體系之另一方面， R^9 是 OH 。

式 IV 的另一較佳體系中， R^8 是 NH_2 且 R^9 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是二級烷基。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基且 R^d 是 H 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H 且 R^d 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H ， R^d 是甲基且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H ， R^d 是甲基且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面， R^4 是未經取代的苯基。在此較佳體系之另一方面， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一

方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^c 是甲基且 R^d 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 R 。

式 IV 的另一較佳體系中， R^8 是 NH_2 且 R^9 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是二級烷基。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基且 R^d 是 H 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H 且 R^d 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H ， R^d 是甲基且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H ， R^d 是甲基且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面， R^4 是未經取代的苯基。在此較佳體系

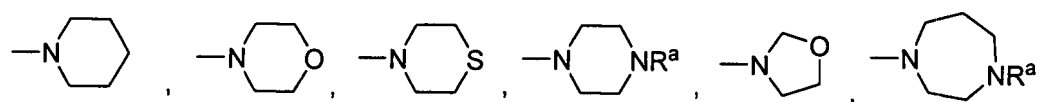
之另一方面， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^c 是甲基且 R^d 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 R 。

式 IV 的另一較佳體系中， R^8 是 OH 且 R^9 是 NH_2 。在此較佳體系之另一方面， R^3 是 (C_1-C_8) 烷基。在此較佳體系之另一方面， R^6 是二級烷基。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基且 R^d 是 H 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面，磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H 且 R^d 是甲基。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H ， R^d 是甲基且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^c 是 H ， R^d 是甲基且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是苯基，其中上述苯基被一或多個鹵素、羥基、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、

$\text{OC(O)N(R}^a)_2$ 、 $\text{OC(O)NH(R}^a)$ 、 OC(O)NH_2 、 C(O)OR^a 、
 OC(O)OR^a 、 C(O)R^a 、 OC(O)R^a 、 $\text{S(O)}_n\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N(R}^a)_2$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{NH(R}^a)$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。在此較佳體系之另一方面， R^4 是未經取代的苯基。在此較佳體系之另一方面， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^4 是未經取代的苯基且磷之手性是 R 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^c 是甲基且 R^d 是 H 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 S 。在此較佳體系之另一方面， R^3 和 R^6 是 2-丙基， R^c 是甲基， R^d 是 H 且磷之手性是 R 。

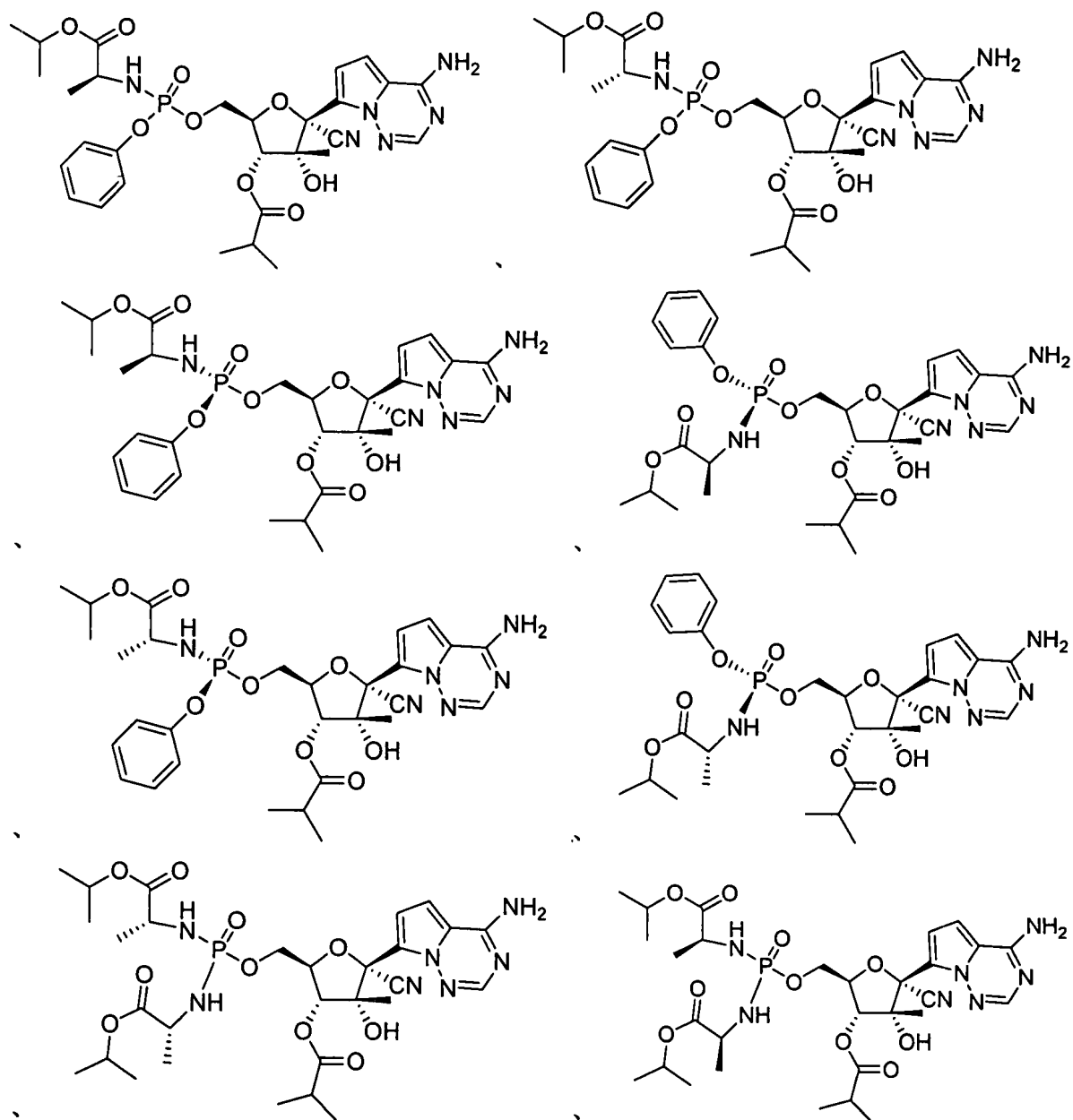
式 IV 的另一較佳體系中， R^8 是 OH 且 R^9 是 OH 。

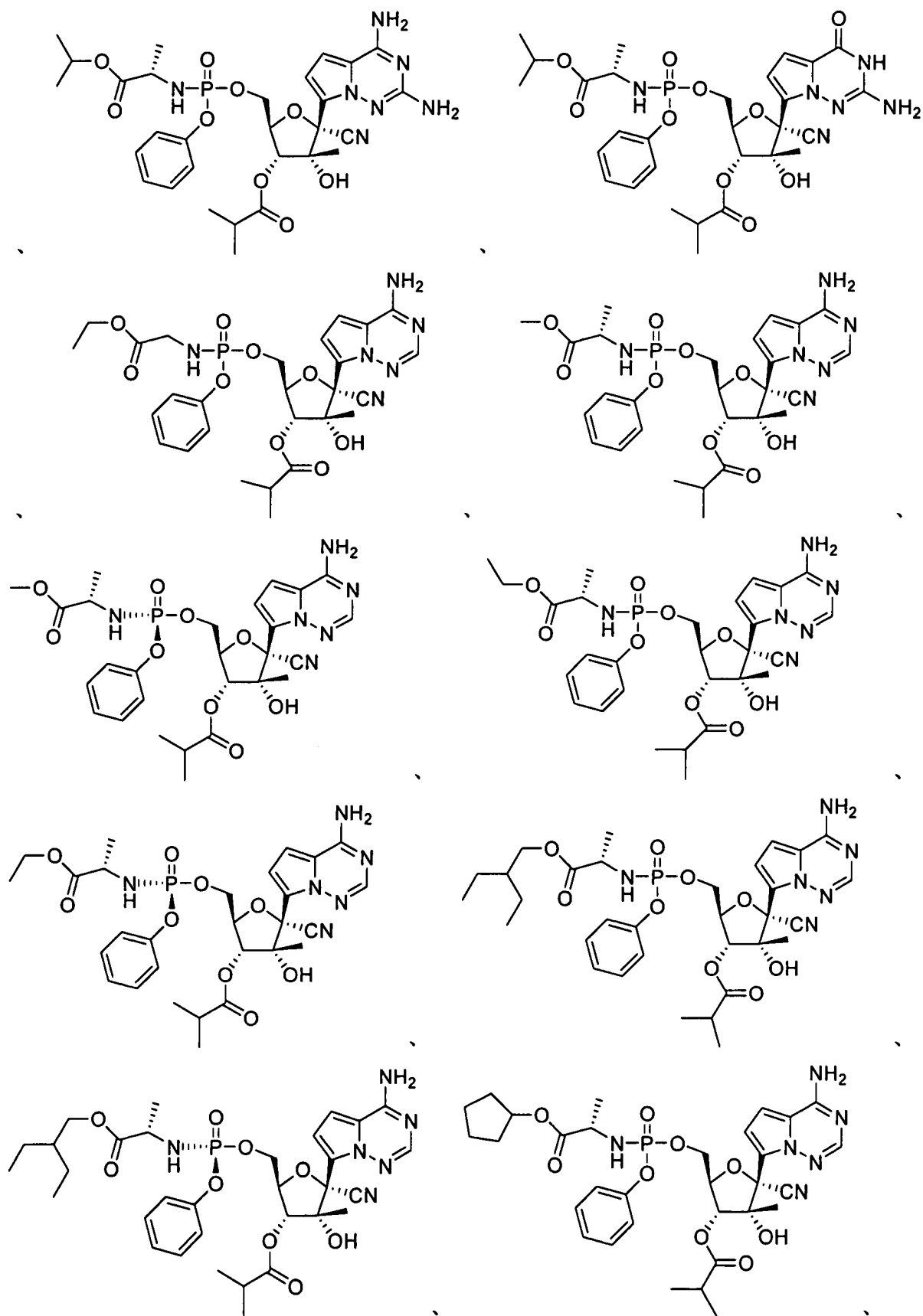
式 I 至 IV 的一較佳體系中， R^{11} 或 R^{12} 獨立地是 H 、
 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 炔基、 $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 碳環烷
 基、經任意取代的芳基、經任意取代的雜芳基、
 $\text{C(=O)(C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $-\text{S(O)}_n(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基或芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。
 在另一較佳體系中， R^{11} 和 R^{12} 與所連結的氮一起形成
 3 至 7 員雜環，其中該雜環的任一碳原子可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或
 $-\text{NR}^a$ - 任意替換。因此，為舉例說明而非作為限制，該
 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 部份可為下列之雜環：

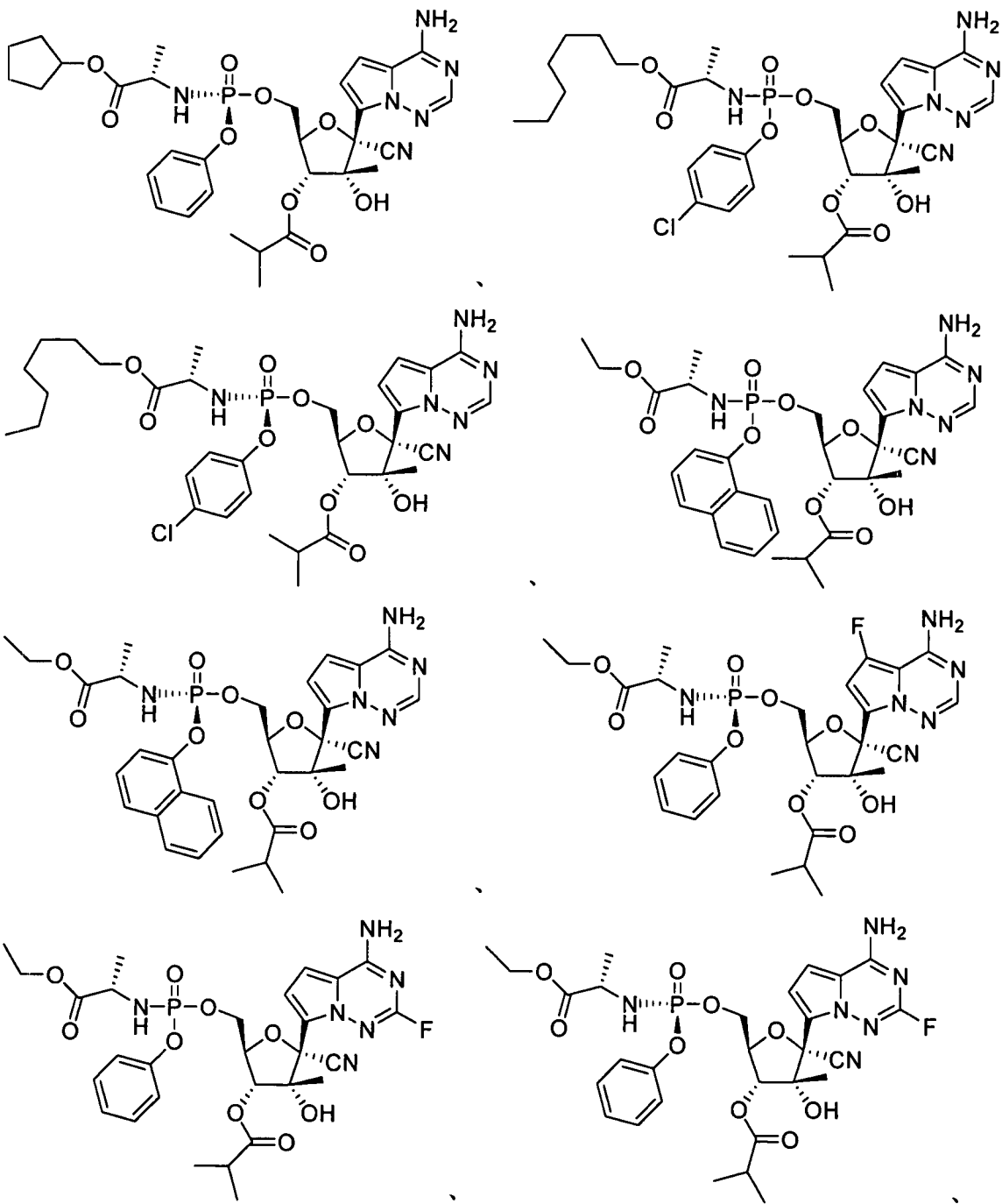


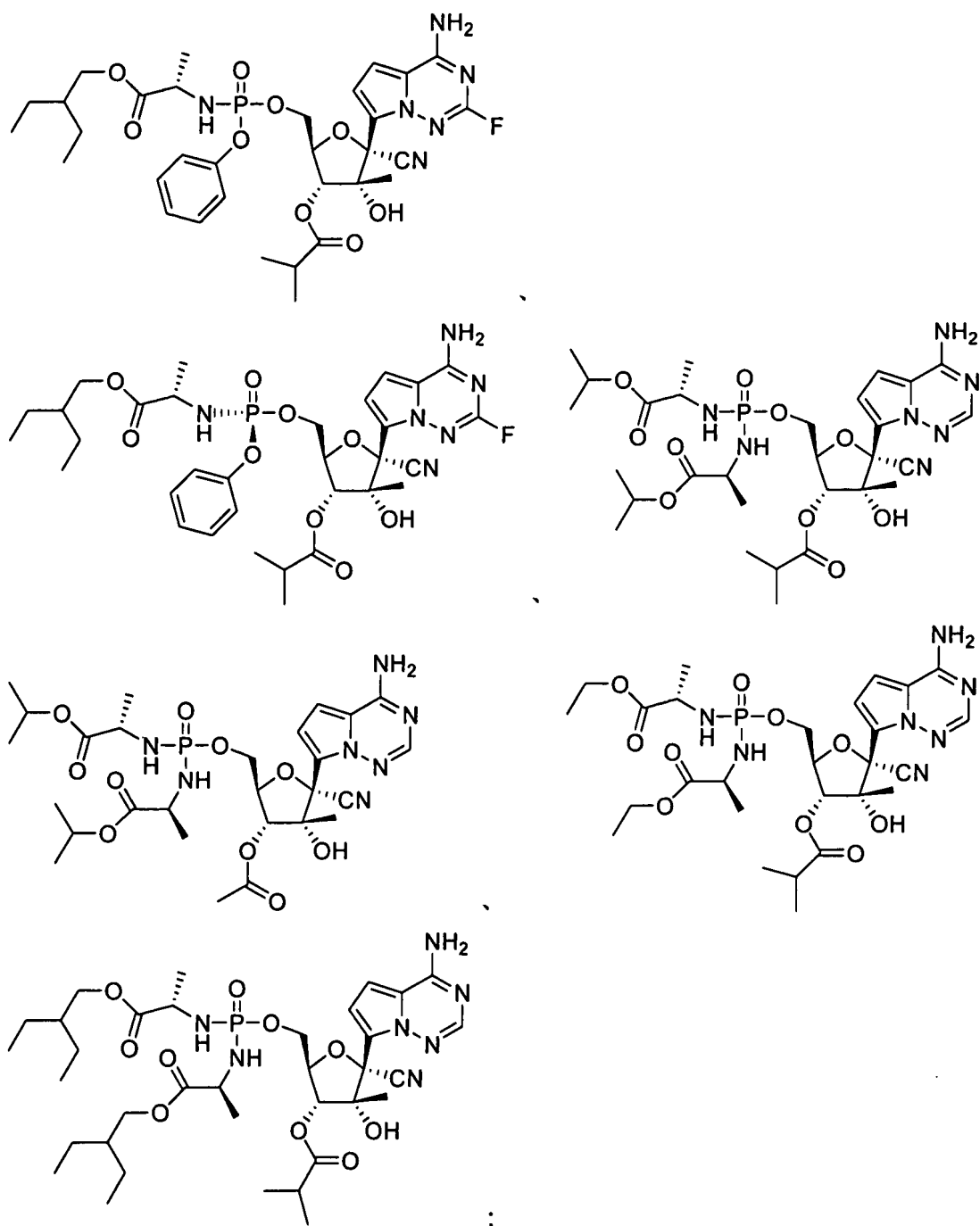
及類似者。

另一較佳體系中，式 I 至 IV 是選自下列所組成的群組之化合物：





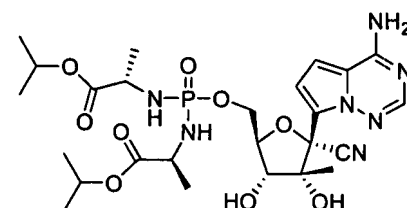
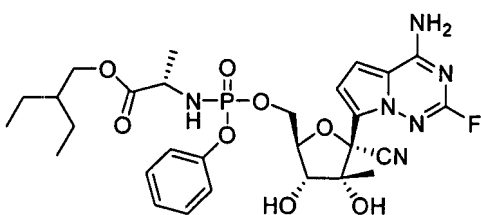
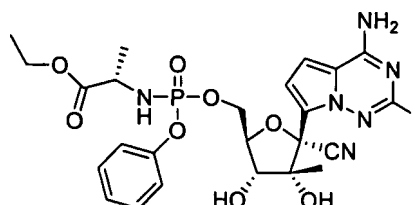
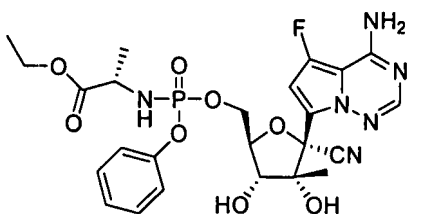
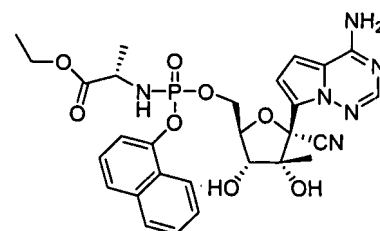
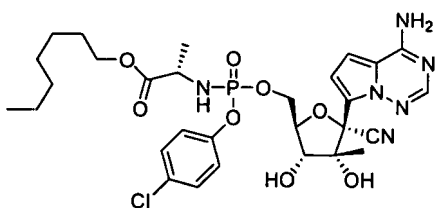
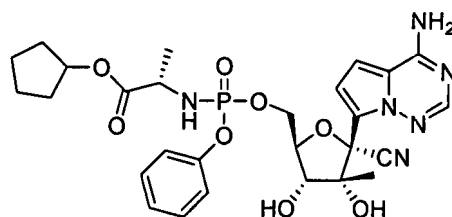
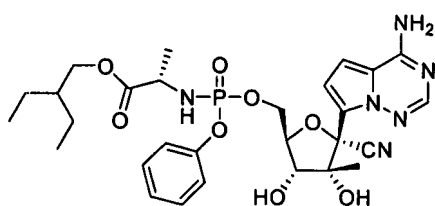
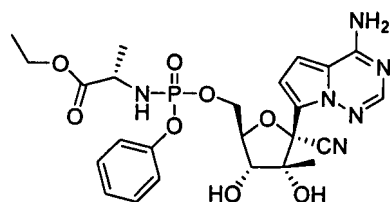
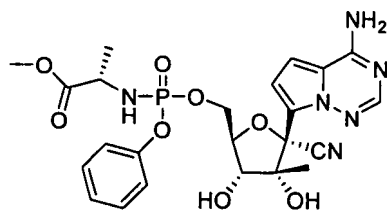
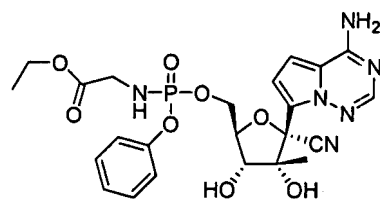
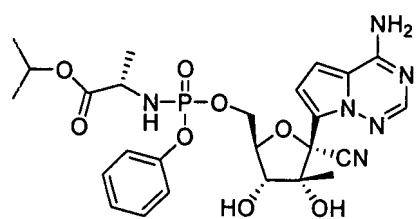


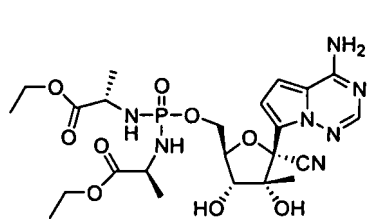


及

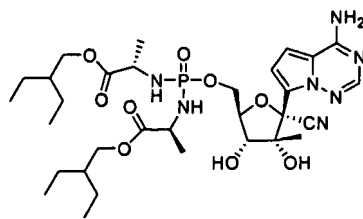
或其藥學上可接受的鹽或酯。

另一較佳體系中，可用於合成該式 I 之化合物的化合物是選自下列所組成的群組之化合物：





及



或其鹽或酯。

定義

除非另有說明，本發明所使用的下列術語及詞組欲具有下述之意義。

當本發明使用商品名時，申請人欲獨立地包括商品名產品與該商品名產品之活性藥物成分。

本發明所使用的「本發明之化合物」或「式 I 之化合物」表示式 I 之化合物或其藥學上可接受的鹽。同樣地，對於可經分離的中間物，「式（數字）之化合物」表示該式所示之化合物與其藥學上可接受的鹽。

「治療」與其文法等同語，當在治療疾病的情況下使用時，表示減緩或阻止疾病之進展、或至少改善疾病的一個徵狀，較佳地改善疾病的多個徵狀。例如，HCV 感染的治療可包括減少感染 HCV 的人體內的 HCV 的病毒載量及/或降低感染 HCV 的人體內黃疸的嚴重程度。

「烷基」是含有一級(正)、二級、三級或環狀碳原子的烴。例如，烷基可含有 1 至 20 個碳原子（即 C₁-C₂₀ 烷基）、1 至 8 個碳原子（即 C₁-C₈ 烷基）或 1 至 6 個碳原子（即 C₁-C₆ 烷基）。適當的烷基實例包括但不限於甲基 (Me, -CH₃)、乙基 (Et, -CH₂CH₃)、1-丙基 (n-Pr, n-丙基, -CH₂CH₂CH₃)、2-丙基 (i-Pr, i-丙基, CH(CH₃)₂)、1-丁基 (n-Bu, n-丁基, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基 (i-Bu, i-丁

基， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-丁基 (s-Bu, s-丁基, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-2-丙基 (t-Bu, t-丁基, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-戊基 (n-戊基, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-戊基 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-戊基 ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-2-丁基 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-丁基 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-1-丁基 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)及辛基 ($(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$)。

「烷氧基」表示具式 $-\text{O}-$ 烷基的基團，其中如前述定義的烷基經由一個氧原子連結母分子。烷氧基的烷基部份可具有 1 至 20 個碳原子（即 C_1-C_{20} 烷氧基）、1 至 12 個碳原子（即 C_1-C_{12} 烷氧基）或 1 至 6 個碳原子（即 C_1-C_6 烷氧基）。適當的烷氧基實例包括但不限於甲氧基 (OCH_3 或 $-\text{OMe}$)、乙氧基 (OCH_2CH_3 或 OEt)、三級丁氧基 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{OtBu}$) 及類似基。

「鹵烷基」是如前述定義的烷基，其中該烷基的一或多個氫原子被鹵素原子替換。鹵烷基的烷基部份可含有 1 至 20 個碳原子（即 C_1-C_{20} 鹵烷基）、1 至 12 個碳原子（

即 C_1 - C_{12} 鹵烷基) 或 1 至 6 個碳原子 (即 C_1 - C_6 鹵烷基)。
 適當的鹵烷基實例包括但不限於 CF_3 、 CHF_2 、 CFH_2 、 CH_2CF_3 及類似基。

「烯基」是含有至少一個不飽和位置 (即碳-碳 sp^2 雙鍵) 的一級、二級、三級或環狀碳原子的烴。例如，烯基可含有 2 至 20 個碳原子 (即 C_2 - C_{20} 烯基)、2 至 8 個碳原子 (即 C_2 - C_8 烯基) 或 2 至 6 個碳原子 (即 C_2 - C_6 烯基)。適當的烯基實例包括但不限於乙烯基 ($CH=CH_2$)、丙烯基 ($CH_2CH=CH_2$)、環戊烯基 (C_5H_7) 及 5-己烯基 ($CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)。

「炔基」是含有至少一個不飽和位置 (即碳-碳 sp 三鍵) 的一級、二級、三級或環狀碳原子的烴。例如，炔基可含有 2 至 20 個碳原子 (即 C_2 - C_{20} 炔基)、2 至 8 個碳原子 (即 C_2 - C_8 炔基) 或 2 至 6 個碳原子 (即 C_2 - C_6 炔基)。適當的炔基實例包括但不限於乙炔基 ($C\equiv CH$)、丙炔基 ($CH_2C\equiv CH$) 及類似基。

「伸烷基」意指飽和的支鏈或直鏈或環狀烴基，其具有自母烷的相同的碳原子或兩個不同的碳原子移走兩個氫原子所形成的兩個單價的基團中心。例如，伸烷基可含有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子或 1 至 6 個碳原子。典型的伸烷基包括但不限於伸甲基 (CH_2)、1,1-乙基 ($CH(CH_3)$)、1,2-乙基 (CH_2CH_2)、1,1-丙基 ($CH(CH_2CH_3)$)、1,2-丙基 ($CH_2CH(CH_3)$)、1,3-丙基 ($CH_2CH_2CH_2$)、1,4-丁基 ($CH_2CH_2CH_2CH_2$) 及類似基。

「伸烯基」意指不飽和的支鏈或直鏈或環狀烴基，其具有自母烯的相同的碳原子或兩個不同的碳原子移走兩個氫原子所形成的兩個單價的基團中心。例如，伸烯基可含有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子或 1 至 6 個碳原子。典型的伸烯基包括但不限於 1,2-伸乙烯基 ($\text{CH}=\text{CH}$)。

「伸炔基」意指不飽和的支鏈或直鏈或環狀烴基，其具有自母炔的相同的碳原子或兩個不同的碳原子移走兩個氫原子所形成的兩個單價的基團中心。例如，伸炔基可含有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子或 1 至 6 個碳原子。典型的伸炔基包括但不限於伸乙炔基 ($\text{C}\equiv\text{C}$)、炔丙基 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$) 及 4-戊炔基 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$)。

通常，「胺基」意指氮基，其可被認為是氨的衍生物且具有式 $-\text{N}(\text{X})_2$ ，其中各個「X」獨立地是 H、經取代或未經取代的烷基、經取代或未經取代的碳環基、經取代或未經取代的雜環基等。氮的混成作用約為 sp^3 。胺基的非限制性類型包括 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{碳環基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{碳環基})$ 、 $-\text{N}(\text{雜環基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{碳環基})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{雜芳基})$ 等。「烷胺基」意指被至少一個烷基取代的胺基。胺基的非限制性實例包括 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{苯基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{苯甲基})$ 、 $-\text{N}(\text{苯甲基})_2$ 等。通常，經取代之烷胺基意指如前述定義的烷胺基，其中如本發明定義的至少一種經

取代之烷基連結胺基的氮原子上。經取代之烷胺基的非限制性實例包括 -NH(伸烷基 -C(O)-OH)、-NH(伸烷基 -C(O)-O-烷基)、-N(伸烷基 -C(O)-OH)₂、-N(伸烷基 -C(O)-O-烷基)₂ 等。

「芳基」意指自母芳香族芳香族環系統的一個碳原子去除一個氫原子所形成的芳香族烴基。例如，芳基可含有 6 至 20 個碳原子、6 至 14 個碳原子或 6 至 10 個碳原子。典型的芳基包括但不限於源自苯（如苯基）、經取代之苯、萘、蒽、聯苯等的基。

「芳烷基」意指非環之烷基，其中連結碳原子（通常情況下是末端碳原子或 sp^3 碳原子）的氫原子中一者被芳基替換。典型的芳烷基包括但不限於苯甲基、2-苯基乙-1-基、萘甲基、2-萘基乙-1-基、萘並苯甲基、2-萘並苯基乙-1-基及類似基。該芳烷基可含有 7 至 20 個碳原子，例如該烷基部份是 1 至 6 個碳原子且該芳基部份是 6 至 14 個碳原子。

「芳烯基」意指非環之烯基，其中連結碳原子（通常情況下是末端碳原子或 sp^3 碳原子，抑或是 sp^2 碳原子）的氫原子中一者被芳基替換。該芳烯基的芳基部份可包括例如本發明所揭露的芳基中任一者，且該芳烯基的烯基部份可包括例如本發明所揭露的烯基中任一者。該芳烯基可含有 8 至 20 個碳原子，例如該烯基部份是 2 至 6 個碳原子且該芳基部份是 6 至 14 個碳原子。

「芳炔基」意指非環之炔基，其中連結碳原子（通常

情況下是末端碳原子或 sp^3 碳原子，抑或是 sp 碳原子) 的氫原子中一者被芳基替換。該芳炔基的芳基部份可包括例如本發明所揭露的芳基中任一者，且該芳炔基的炔基部份可包括例如本發明所揭露的炔基中任一者。該芳炔基可含有 8 至 20 個碳原子，例如該炔基部份是 2 至 6 個碳原子且該芳基部份是 6 至 14 個碳原子。

有關烷基、伸烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、雜環基、雜芳基、碳環基等的「經取代」，例如「經取代之烷基」、「經取代之伸烷基」、「經取代之芳基」、「經取代之芳烷基」、「經取代之雜環基」及「經取代之碳環基」，除非另有說明，分別意指烷基、伸烷基、芳基、芳烷基、雜環基及碳環基，其中一或多個氫原子各自獨立地被非氫的取代基替換。典型的取代基包括但不限於 X 、 R^b 、 O 、 $=O$ 、 OR^b 、 SR^b 、 S^- 、 NR^b_2 、 $N^+R^b_3$ 、 $=NR^b$ 、 CX_3 、 CN 、 OCN 、 SCN 、 $N=C=O$ 、 NCS 、 NO 、 NO_2 、 $=N_2$ 、 N_3 、 $NHC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $NHC(=O)NR^b_2$ 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2OH$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $OS(=O)_2OR^b$ 、 $S(=O)_2NR^b_2$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $OP(=O)(OR^b)_2$ 、 $P(=O)(OR^b)_2$ 、 $P(=O)(O)_2$ 、 $P(=O)(OH)_2$ 、 $P(O)(OR^b)(O)$ 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)X$ 、 $C(S)R^b$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $C(O)O$ 、 $C(S)OR^b$ 、 $C(O)SR^b$ 、 $C(S)SR^b$ 、 $C(O)NR^b_2$ 、 $C(S)NR^b_2$ 及 $C(=NR^b)NR^b_2$ ，其中各個 X 獨立地是鹵素(氟、氯、溴或碘)且各個 R^b 獨立地是 H 、烷基、芳基、芳烷基、雜環、保護基或前藥部份。伸烷基、伸烯基及伸炔基亦可類似地經取代。除非另有指明，當「經取

代」連同例如芳烷基的基團被使用時，該基團具有兩個或多個能夠取代的部份，該等取代基可連結芳基部份、烷基部份或該二者。

本發明所使用的「前藥」意指當給生物系統投服時由於自發性化學反應、酶催化性化學反應、光分解作用及/或代謝性化學反應之結果能產生藥物（即活性成分）的任一化合物。因此，前藥是具有療效的活性化合物經共價修飾的類似物或潛在形式。

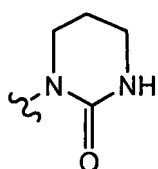
熟習此技藝之人士當能理解式 I 至 IV 之化合物的取代基和其他部份應經選擇，藉以提供充分安定之化合物以提供藥學上可使用的化合物，該藥學上可使用的化合物可經配製成可接受之安定藥學組成物。前述具有安定性的式 I 至 IV 之化合物因屬於本發明的範疇而被考量。

式 I 至 IV 之化合物亦包括併有特定分子中指定原子的同位素的分子。該等同位素的非限制性實例包括 D、T、 ^{14}C 、 ^{13}C 及 ^{15}N 。本發明提供上述分子所有同位素變異體。

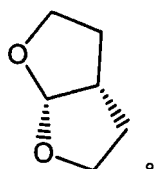
「雜烷基」意指烷基，其中一或多個碳原子係被雜原子（例如氧、氮或硫）替換。例如，如果連結母分子的烷基的碳原子被雜原子（例如氧、氮或硫）替換，則所形成的雜烷基分別是烷氧基（例如 $-\text{OCH}_3$ 等）、胺（例如 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等）或硫烷基（例如 $-\text{SCH}_3$ ）。如果未連結母分子的烷基的非末端碳原子被雜原子（例如氧、氮或硫）替換，則所形成的雜烷基分別是烷基醚（例如 -

CH₂CH₂OCH₃ 等) 、 烷 基 胺 (例 如 -CH₂NHCH₃ 、 -CH₂N(CH₃)₂ 等) 或 硫 烷 基 醚 (例 如 -CH₂SCH₃) 。 如 果 烷 基 的 末 端 碳 原 子 被 雜 原 子 (例 如 氧 、 氮 或 硫) 替 換 , 則 所 形 成 的 雜 烷 基 分 別 是 羥 基 烷 基 (例 如 -CH₂CH₂OH) 、 胺 基 烷 基 (例 如 -CH₂NH₂) 或 硫 基 烷 基 (例 如 -CH₂CH₂SH) 。 雜 烷 基 可 具 有 例 如 1 至 20 個 碳 原 子 、 1 至 10 個 碳 原 子 或 1 至 6 個 碳 原 子 。 C₁-C₆ 雜 烷 基 表 示 具 有 1 至 6 個 碳 原 子 的 雜 烷 基 。

本發明所使用的「雜環」或「雜環基」包括作為實例但不為限制之於下列文獻中所描述之雜環：Paquette, Leo A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, 紐約, 1968 年), 特別是第 1、3、4、6、7 及 9 章；The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, 紐約, 1950 年迄今), 特別是第 13、14、16、19 及 28 卷；及 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566。在本發明之一特定較佳體系中, 「雜環」包括本發明所定義的「碳環」, 其中一或多個 (例如 1、2、3 或 4) 碳原子已被雜原子 (例如氧、氮或硫) 替換。「雜環」或「雜環基」包括飽和環、部份不飽和環及芳香族環 (即雜芳香族環) 。經取代之雜環基包括例如經本發明所揭露的任一取代基 (其包括羰基) 取代的雜環。經羰基取代之雜環基的非限制性實例是：



作為實例而非限制之雜環的實例包括吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基（哌啶基）、噻唑基、四氫噻吩基、經硫氧化之四氫噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噁吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫蔡基、吲哚基、吲哚烯基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、𪔐啞基、三吡基、6H-1,2,5-噁二吡基、2H,6H-1,5,2-二噁吡基、噁吩基、噁蒽基、哌喃基、異苯并呋喃基、苯并哌喃基、二苯并哌喃基、吩噁吡基、2H-吡咯基、異噻唑基、異噁唑基、吡嗪基、噻嗪基、吲哚基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹吡基、酚吡基、蔡啶基、喹噁啉基、喹唑啉基、噯啉基、喋啶基、4aH-卟啉基、卟啉基、β-卟啉基、啡啶基、𪔐啶基、嘧啶基、啡啉基、吩吡基、酚噻吡基、呋咕基、吩噁吡基、異吡啶基、吡啶基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌吡基、吲哚啉基、異吲哚啉基、𦰩啶基、嗎啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、羥吲哚基、苯并噁唑啉基、醴紅醯基及雙四氫呋喃基



作為實例而非限制，連結碳的雜環在下列位置連結：

吡啶的 2、3、4、5 或 6 位置；噻吩的 3、4、5 或 6 位置；
嘧啶的 2、4、5 或 6 位置；吡咯的 2、3、5 或 6 位置；

呋喃、四氫呋喃、硫呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯的 2、3、4 或 5 位置；噁唑、咪唑或噻唑的 2、4 或 5 位置；異噁唑、吡唑或異噻唑的 3、4 或 5 位置；氮丙啶的 2 或 3 位置；吡丁啶的 2、3 或 4 位置；喹啉的 2、3、4、5、6、7 或 8 位置；或異喹啉的 1、3、4、5、6、7 或 8 位置。更為典型地，連結碳的雜環包括 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-噻吡基、4-噻吡基、5-噻吡基、6-噻吡基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或 5-噻唑基。

作為實例而非限制，連結氮的雜環是在下列位置連結：氮丙啶、吡丁啶、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌啶、吡啶、吡啶啉、1H-吡啶的 1 位置；異吡啶或異吡啶啉的 2 位置；嗎啉的 4 位置；呋唑或 β -呋啉的 9 位置。更為典型地，連結氮的雜環包括 1-氮丙啶基、1-吡丁啶基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基及 1-哌啶基。

「雜環基烷基」意指非環之烷基，其中連結碳原子（典型地末端碳原子或 sp^3 碳原子）的氫原子中一者被雜環基替換（即雜環基-伸烷基-部份）。典型的雜環基烷基包括但不限於雜環基- CH_2 、2-（雜環基）乙-1-基及類似基，其中該「雜環基」部份包括前述雜環基中任一者，其包括文獻 Principles of Modern Heterocyclic Chemistry 所描

述者。熟習此技藝之人士亦當能理解雜環基可藉由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連結該雜環基烷基的烷基部份，唯所生成的基團係化學上安定者。該雜環基烷基包含 3 至 20 個碳原子，例如該芳基烷基的烷基部份含有 1 至 6 個碳原子且該雜環基部份含有 2 至 14 個碳原子。作為實例而非限制，雜環基烷基的實例包括 5 員的含硫、氧及/或氮的雜環，諸如噻唑基甲基、2-噻唑基乙-1-基、咪唑基甲基、噁唑基甲基、噁二唑基甲基等；6 員的含硫、氧及/或氮的雜環，諸如哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、吡啶基甲基、嗒嗪基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基等。

「雜環基烯基」意指非環之烯基，其中連結碳原子（典型地末端碳原子或 sp^3 碳原子，抑或是 sp^2 碳原子）的氫原子中一者被雜環基替換（即雜環基-伸烯基-部份）。雜環基烯基的雜環基部份包括本發明所描述的雜環基中任一者，其包括文獻 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 所描述者，且該雜環基烯基的烯基部份包括本發明所描述的烯基中任一者。熟習此技藝之人士亦當能理解該雜環基可藉由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連結該雜環基烯基的烯基部份，唯所生成的基團係化學上安定者。該雜環基烯基包含 4 至 20 個碳原子，例如該雜環基烯基的烯基部份含有 2 至 6 個碳原子且該雜環基部份含有 2 至 14 個碳原子。

「雜環基炔基」意指非環之炔基，其中連結碳原子（典型地末端碳原子或 sp^3 碳原子，抑或是 sp 碳原子）的

氫原子中一者被雜環基替換（即雜環基-伸炔基-部份）。雜環基炔基的雜環基部份包括本發明所描述的雜環基中任一者，其包括文獻 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 所描述者，且該雜環基炔基的炔基部份包括本發明所描述的炔基中任一者。熟習此技藝之人士亦當能理解該雜環基可藉由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連結該雜環基炔基的炔基部份，唯所生成的基團係化學上安定者。該雜環基炔基包含 4 至 20 個碳原子，例如該雜環基炔基的炔基部份含有 2 至 6 個碳原子且該雜環基部份含有 2 至 14 個碳原子。

「雜芳基」意指環中具有至少一個雜原子的芳香族雜環基。可包括在該芳香族環中的適當雜原子的非限制性實例包括氧、硫及氮。雜芳基環的非限制性實例包括在「雜環基」的定義中所列出的所有芳香族環，其包括吡啶基、吡咯基、噁唑基、吡啶基、異吡啶基、嘌呤基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、噻吩基、噻吩基等。

「碳環」或「碳環基」意指飽和碳環（即環烷基）、部份不飽和碳環（例如環烯基、環二烯基等）或芳香族環，其為具有 3 至 7 個碳原子的單環、具有 7 至 12 個碳原子的雙環及具有最多大約 20 個碳原子的多環。單環碳環具有 3 至 7 個環原子，更典型地具有 5 或 6 個環原子。雙環碳環具有 7 至 12 個環原子，例如排列成雙環 [4,5]、

[5,5]、[5,6]或[6,6]系統、或具有 9 或 10 個環原子排列成雙環 [5,6]或[6,6]系統，或螺-稠環。單環碳環的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基及苯基。雙環碳環的非限制性實例包括萘基、四氫萘和十氫萘。

「碳環基烷基」意指非環之烷基，其中連結碳原子的氫原子中一者被本發明所描述的碳環基替換。碳環基烷基的典型但非限制性實例包括環丙基甲基、環丙基乙基、環丁基甲基、環戊基甲基及環己基甲基。

「芳基雜烷基」意指本發明所定義的雜烷基，其中可連結碳原子或雜原子的氫原子已被本發明所定義的芳基替換。該芳基可連結雜烷基的碳原子或雜烷基的雜原子，唯所生成的芳基雜烷基係化學上安定者。例如，芳基雜烷基可具有下列通式：-伸烷基-O-芳基、-伸烷基-O-伸烷基-芳基、-伸烷基-NH-芳基、-伸烷基-NH-伸烷基-芳基、-伸烷基-S-芳基、-伸烷基-S-伸烷基-芳基等。此外，前述通式中伸烷基部份中任一者可進一步被本發明所定義或例示的取代基中任一者取代。

「雜芳基烷基」意指本發明所定義的烷基，其中氫原子已被本發明所定義的雜芳基替換。雜芳基烷基的非限制性實例包括-CH₂-吡啶基、-CH₂-吡咯基、-CH₂-噁唑基、-CH₂-呋喃基、-CH₂-異呋喃基、-CH₂-噻吩基、-CH₂-呋喃基、-CH₂-噻吩基、-CH₂-苯并呋喃基、-CH₂-苯并噻吩基

、 $-\text{CH}_2$ -呋唑基、 $-\text{CH}_2$ -咪唑基、 $-\text{CH}_2$ -噻唑基、 $-\text{CH}_2$ -異噻唑基、 $-\text{CH}_2$ -吡唑基、 $-\text{CH}_2$ -異噻唑基、 $-\text{CH}_2$ -喹啉基、 $-\text{CH}_2$ -異喹啉基、 $-\text{CH}_2$ -噻吩基、 $-\text{CH}_2$ -吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡咯基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噻唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噻吩基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -呋喃基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噻吩基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -苯并呋喃基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -苯并噻吩基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -呋唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -咪唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噻唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異噻唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異噻唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -喹啉基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異喹啉基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噻吩基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡啶基等。

式 I 至 IV 所示之化合物的特定部份「經任意取代」(例如經任意取代之芳基)意指該特定部份中所有取代基是氫，或該部份的氫中一或多者被諸如在「經取代」的定義下所列出的取代基替換。

式 I 至 IV 所示之化合物的特定部份「經任意替換」(例如上述 (C_1-C_8) 烷基的碳原子可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}^a$ - 任意替換)意指該 (C_1-C_8) 烷基的伸甲基中一或多者可被指定的基團(例如 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}^a$ -)中 0、1、2 或多者替換。

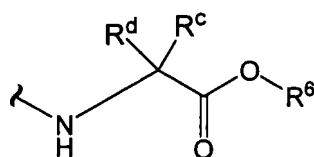
烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基或伸炔基部份的「非末端碳原子」意指介於該部份的第一個碳原子和最後一個碳原子之間的該部份中的碳原子。因此，作為實例而

非限制，烷基部份 $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_3$ 或伸烷基部份 $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_2-$ 中該 C^* 原子會被認為是非末端碳原子。

「連結子」或「連結」意指包含共價鍵或原子鍵的化學部份。連結子包括烷氧基重複單元（例如聚伸乙基氧、聚乙二醇 (PEG)、聚伸甲基氧）和烷胺基重複單元（例如聚伸乙基胺基、Jeffamine™）；二元酸酯或醯胺類（其包括丁二酸酯、丁二醯胺、雙乙二醇酯、丙二酸酯及己醯胺）。

「連結氧」、「連結氮」、「連結碳」、「連結硫」或「連結磷」意指若可在一個部份中藉由使用一種以上的原子在兩個部份之間形成鍵，則在該等部份之間形成的鍵係經由所指定的原子。例如，連結氮的胺基酸將經由該胺基酸的氮原子而非該胺基酸的氧或碳原子進行連結。

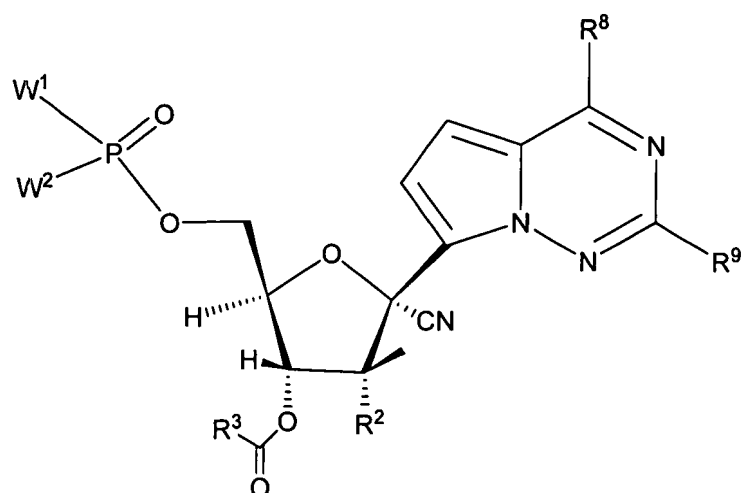
式 I 至 IV 所示之化合物的某些較佳體系包含



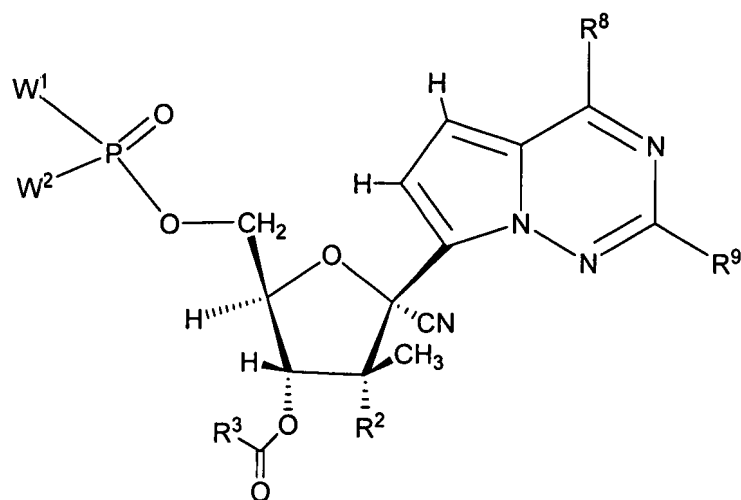
部份，其可包含一個連結氮之天然存在的 α -胺基酸酯的基團。天然存在的胺基酸的實例包括異亮胺酸、亮胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩胺醯胺、甘胺酸、脯胺酸、硒代半胱胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、鳥胺酸及牛磺酸。此等胺基酸之酯包含取代基 R^6 所描述的酯中任一者，特別是 R^6 是經任意

取代的 (C_1-C_8) 烷基的酯。

除非另有指定，欲使式 I 至 IV 所示之化合物的碳原子具有四價。在某些化學結構表示中，碳原子不具有足以經連結以形成四價的變數數目，因此需要提供四價的其餘的碳取代基應該被認為是氫。例如，



具有和



相同的意義。

「保護基」意指將化合物之一官能基的性質或整個化合物的性質遮蔽或改變的化合物之部份。保護基的化學結構變化很大。保護基的一個功能是作為合成母藥的中間物。用於保護/去保護的化學保護基和策略係為此技藝所習知。參閱文獻「Protective Groups in Organic Chemistry」，Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., 紐約

， 1991 年）。保護基常被用於遮蔽某些官能基之反應性，藉以促進所欲的化學反應的功效，例如以順序和計劃的方式形成和破壞化學鍵。保護化合物的官能基除了改變被保護的官能基的反應性之外，亦改變其他的物理性質，諸如極性、親油性（疏水性）及其他可被一般分析工具量測的性質。經化學保護的中間物本身可能具有生物活性或係呈生物惰性。

被保護之化合物亦可在玻管內和活體內展現被改變的和在某些情形下呈最佳化的性質，諸如穿透細胞膜和抗酶催化降解作用或抗螯合作用。在此作用中，具有所欲療效的被保護之化合物可被稱為前藥。保護基的另一功能是將母藥轉變成前藥，藉以在活體內的前藥經轉化而釋出母藥。由於活性前藥相較於母藥可能更有效地被吸收，因此在活體內前藥可擁有比母藥更大的效力。保護基可在玻管內（在化學中間物的情形下）或在活體內（在前藥的情形下）被去除。對化學中間物而言，去保護後所形成的產物（例如醇類），若屬藥理上無害者，雖然通常較為吾人所欲者，是否為生理上可接受者並不特別重要。

「前藥部份」意指不安定的官能基，其能在細胞內於全身性代謝期間因水解作用、酶催化裂解或某些其他過程與活性抑制性化合物分離（Bundgaard, Hans, 「Design and Application of Prodrugs」, Textbook of Drug Design and Development (1991 年), P. Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-

191)。能夠和本發明之磷酸酯前藥化合物進行酶催化活化機制的酶包括但不限於醯胺酶、酯酶、微生物酶、磷脂酶、膽鹼酯酶及磷酸酶。前藥部份可提高溶解性、吸收性和親油性以使藥物輸送、生物可利用率和效力最佳化。

前藥部份可包括活性代謝產物或藥物本身。

該磷酸酯基團可為磷酸酯前藥部份。該前藥部份可能呈水解敏感性。可替代地，該前藥部份可能呈是酶催化增強裂解敏感性，例如乳酸酯或磷醯胺酯基團。

要注意的是，本發明含括式 I 至 IV 的化合物及其藥學上可接受的鹽的所有鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋混合物、互變異構物、多晶形物及假多晶形物。該鏡像異構物與非鏡像異構物的所有混合物均在本發明之範圍內。

式 I 至 IV 之化合物及其藥學上可接受的鹽可不同的多晶形物或假多晶形物之形式存在。本發明所使用的結晶多晶形現象意指結晶化合物以不同的結晶構造存在的能力。該結晶多晶形現象可能起因於結晶堆疊差異（堆疊多晶形現象）或相同分子的不同構形異構體之間的堆疊差異（構形多晶形現象）。本發明所使用的結晶假多晶形現象意指化合物之水合物或溶劑合物以不同的結晶構造存在的能力。本發明之假多晶形物可因結晶堆疊差異（堆疊假多晶形現象）或因相同分子的不同構形異構體之間的堆疊差異（構形假多晶形現象）而存在。本發明包含式 I 至 IV 所示之化合物及其藥學上可接受的鹽的所有多晶形物和假多

晶形物。

式 I 至 IV 所示之化合物及其藥學上可接受的鹽亦可以非晶形固體之形式存在。本發明所使用的非晶形固體是指固體內的原子位置無長範圍秩序的固體。當結晶大小是 2 nm 或更小時，此定義亦適用。可使用添加劑（其包括溶劑）以生成本發明之非晶形形式。本發明包含式 I 至 IV 所示之化合物及其藥學上可接受的鹽的所有非晶形形式。

包含式 I 至 IV 所示之化合物的經選擇之取代基係呈遞歸 (recursive) 度。本發明中，「遞歸性取代基」意指取代基可述及本身為另一取代基。由於該等取代基的遞歸特性，理論上任一給予之較佳體系中可存有眾多化合物。熟習藥物化學技藝之人士理解該等取代基的總數會被欲含括的化合物的所欲性質合理地限制。作為實例而非限制，該等性質包括物理性質，諸如分子量、溶解性或 log P；應用性質，諸如抗預期的標的之活性；及，實用性質，諸如易合成性。遞歸性取代基是屬本發明預期的一方面。熟習藥物化學技藝之人士理解該等遞歸性取代基的變化性。為達到本發明之較佳體系中遞歸性取代基呈現的程度，可述及本身為另一取代基達 0、1、2、3 或 4 次。

被使用與數量有關的修飾詞「約」包括所敘述的數值且具有本發明所指的意義（例如包括與特定數量量測有關的誤差程度）。

任何提及所描述之本發明的化合物亦包括提及其生理

上可接受的鹽。本發明的化合物之生理上可接受的鹽之實例包括源自適當之鹼（諸如鹼金屬或鹼土金屬（例如 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{+2} 和 Mg^{+2} ）、銨和 $\text{NR}^{\text{a}}_4^+$ （其中 R^{a} 係如本發明所定義者））的鹽。氮原子或胺基的生理上可接受的鹽包括 (a) 與無機酸（例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磺胺酸、磷酸、硝酸及類似酸）形成的酸加成鹽；(b) 與有機酸（諸如例如乙酸、草酸、酒石酸、丁二酸、順式丁烯二酸、反式丁烯二酸、葡萄糖酸、檸檬酸、羥基丁二酸、抗壞血酸、苯甲酸、羥乙磺酸、乳糖醛酸、單寧酸、棕櫚酸、藻酸、多羧胺酸、萘磺酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、多半乳糖醛酸、丙二酸、磺基水楊酸、羥基乙酸、2-羥基-3-萘甲酸、雙羥萘酸、水楊酸、硬脂酸、苯二甲酸、苦杏仁酸、乳酸、乙磺酸、離胺酸、精胺酸、羧胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、異亮胺酸、亮胺酸及類似酸）形成的酸加成鹽；和 (c) 與元素陰離子（例如氯、溴和碘）形成的鹽。羥基化合物的生理上可接受的鹽包括上述化合物之陰離子與適當陽離子（諸如 Na^+ 和 $\text{NR}^{\text{a}}_4^+$ ）的結合。

為治療用途，本發明之化合物的活性成分之鹽是生理上可接受者，即該鹽係源自於生理上可接受的酸或鹼。然而，生理上不可接受的酸或鹼的鹽亦可用於例如製備或純化生理上可接受的化合物。所有鹽（不論是否源自於生理上可接受的酸或鹼）均屬於本發明的範圍。

最後，可理解的是本發明之組成物包含本發明之化合

物（呈非離子化形式及兩性離子形式）及與化學計量的水結合（如水合物）。

式 I 至 IV 所例示的本發明之化合物具有手性中心，例如手性碳原子或磷原子。例如，式 I 至 IV 之磷原子可能具有手性，因為該磷原子具有四個不同的取代基。因此，本發明之化合物包括所有立體異構物（其包括鏡像異構物、非鏡像異構物和限制構形異構物）的外消旋混合物。此外，本發明之化合物包括在任何或所有不對稱手性原子上富含或離析的旋光異構物。換言之，從描述中明顯為手性中心者係呈手性異構物或外消旋混合物。外消旋混合物和非鏡像異構混合物二者及經分離或合成的個別旋光異構物（其實質上不含有彼之鏡像異構或非鏡像異構伴）均屬本發明的範圍。經由習知之技術，諸如例如使與旋光活性添加劑（例如酸或鹼）形成的非鏡像異構鹽分離並隨後轉化回旋光性物，將該外消旋混合物分離成個別實質之旋光純異構物。在大多數情形下，藉由立體特異性反應以合成所欲的旋光異構物，其中起始於所欲的起始物的適當立體異構物。

「手性」意指具有與鏡像伴不可重疊性之分子，而「非手性」意指可與鏡像伴重疊之分子。

「立體異構物」意指具有相同化學組成但原子或基團之空間排列不同之化合物。

「非鏡像異構物」意指具有兩個或多個手性中心且分子不是另一者之鏡像的立體異構物。非鏡像異構物具有不

同的物理性質，例如熔點、沸點、光譜特性、反應性及生物學特性。例如，式 I 至 IV 之化合物可含有手性磷原子，此時磷含有四個不同的取代基，例如在式 IV(其中手性為 R 或 S)。在式 IV 之胺基磷酸酯中，當胺基酸的 R^c 與 R^d 不同時，分子會有兩個手性中心，因而產生化合物的潛在非鏡像異構物混合物，例如 R,S；S,R；S,S 及 R,R 異構物。非鏡像異構物之混合物可經高解析分析步驟（例如電泳、結晶及/或層析）分離。非鏡像異構物可具有不同的物理屬性，諸如但不限於溶解度、化學安定性及結晶性，且亦可具有不同的生物學特性，諸如但不限於酶催化安定性、吸收及代謝安定性。

「鏡像異構物」意指化合物的兩種立體異構物，其中一立體異構物與另一者係呈鏡像不可重疊。

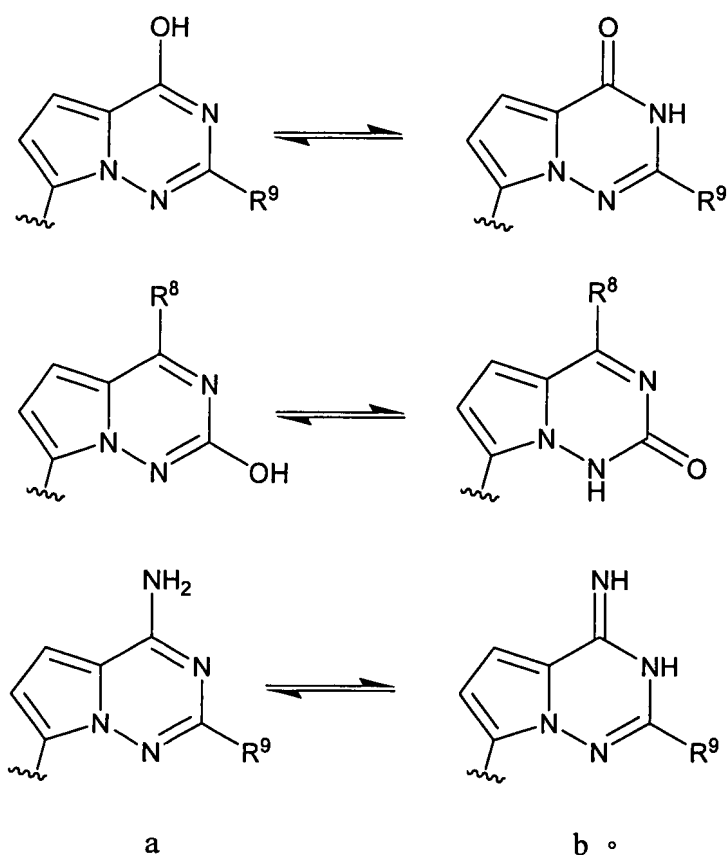
本發明所使用的立體化學之定義及慣例普遍遵循 S. P. Parker 主編的《麥格勞-希爾化學術語詞典》(McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms) (1984) McGraw-Hill Book Company, New York 及 Eliel, E. 與 Wilen, S. 合著的 Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。許多有機化合物係以旋光活性形式存在，即該有機化合物具有旋轉平面偏極光平面的能力。在描述旋光活性化合物時，字首 D 及 L 或 R 及 S 係用於表示分子之手性中心的絕對組態。字首 d 及 l、D 及 L 或 (+) 及 (-) 係用於指明平面偏極光被化合物旋轉的信號，其中字首 S、(-) 或 l 的化合物係指該化合物是呈左旋，而

字首 R、(+)或 d 的化合物則表示該化合物係右旋。對一化學結構而言，除了此等立體異構物是彼此呈鏡像外，該等立體異構物是相同的。一種特定立體異構物亦可被稱作鏡像異構物，且該等異構物的混合物通常被稱作鏡像異構混合物。按 50:50 比例混合的鏡像異構物之混合物被稱作外消旋混合物或外消旋物，在化學反應或製程中無任何立體選擇性或立體專一性時，可生成外消旋混合物或外消旋物。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」意指兩種鏡像異構物的等莫耳混合物，其缺乏旋光活性。

每當本發明所描述的化合物被一個以上相同的標記基團（例如「R^a」或「R¹」）取代時，當能理解該等基團可能相同或不同，即各個基團均被獨立地選擇。波形線 ~~~~~ 指出連結鄰接結構、基團、部份或原子的共價鍵位置。

在某些情況下，本發明的化合物亦可以互變異構物之形式存在。雖然可能僅描述一種非定域化之共振結構，然而預期所有該等形式皆包含在本發明的範圍內。例如，烯-胺互變異構物可存在於嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒及四唑系統，且所有彼等之可能的互變異構形式皆包含在本發明的範圍內。

熟習此技藝之人士當能確認該吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嘧核苷可以互變異構形式存在。例如，但不作為限制，結構(a)及(b)可具有下列所示的相等的互變異構形式：



本發明所揭露之所有較佳體系中，雜環的所有可能的互變異構形式皆包含在本發明的範圍內。

式 I 至 IV 之化合物亦包括於特定分子中併有指定原子的同位素的分子。該等同位素的非限制性實例包括 D、T、 ^{14}C 、 ^{13}C 及 ^{15}N 。本發明提供此等分子之所有同位素化變異體。

抑制 HCV 聚合酶的方法

本發明之另一方面關於抑制 HCV 聚合酶活性的方法，該方法包含使用本發明之組成物以處理被懷疑含有 HCV 之樣本的步驟。

本發明之組成物可作為 HCV 聚合酶之抑制劑，作為該抑制劑的中間物，或具有下述的其他用途。該抑制劑將

結合 HCV 聚合酶的表面或凹室位置，該位置具有 HCV 聚合酶之呈唯一的幾何結構。結合 HCV 聚合酶的組成物可以可變之可逆程度結合。實質上呈不可逆結合的該等化合物是用於本發明之方法的理想候選者。一旦被標記，該實質上呈不可逆結合的組成物係被作為用於偵測 HCV 聚合酶的探針。因此，本發明關於偵測在被懷疑含有 HCV 聚合酶之樣本中 HCV 聚合酶的方法，該方法包含下列步驟：使用包含經與標記結合的本發明之化合物的組成物處理被懷疑含有 HCV 聚合酶的樣本；及，觀察該樣本在標記活性上的效力。適當的標記在診斷領域中係屬習知且包括安定的自由基、螢光團、放射性同位素、酶、化學發光基團及色原體。本發明之化合物可使用官能基（諸如羥基、羧基、氫硫基或胺基）經慣用之方式加以標記。

於本發明中，被懷疑含有 HCV 聚合酶的樣本包括天然材料或人造材料（諸如活有機體）；組織或細胞培養物；生物樣本（諸如生物材料樣本：血液、血清、尿液、腦脊髓液、淚液、痰液、唾液、組織樣本及類似者）；實驗室樣本；食物、水或空氣樣本；生物產物樣本（諸如細胞萃取物，特別是合成所欲的糖蛋白之重組細胞的萃取物）；及類似者。典型上，該樣本將被懷疑含有能產生 HCV 聚合酶的有機體（其通常是一種致病性有機體，諸如 HCV）。樣本可被置於任一媒質（其包括水和有機溶劑/水混合物）中。樣本包括活有機體（諸如人）和人造材料（諸如細胞培養物）。

本發明之處理步驟包含將本發明之組成物加至樣本中，或包含將本發明之組成物的前驅物加至樣本中。該加入步驟包含任一前述的投藥方法。

在施予本發明之組成物後，可視需要地經由任一方法（其包括直接或間接偵測 HCV 聚合酶活性的方法），觀察 HCV 聚合酶的活性。測定 HCV 聚合酶活性的定量、定性及半定量之方法皆包括在內。典型上，可使用前述篩選方法中之一者，但是亦可使用任何其他方法，諸如觀察活有機體的生理特性。

含有 HCV 聚合酶的有機體包括 HCV。本發明之化合物可用於治療或預防動物或人的 HCV 感染。

然而，在篩選能抑制人免疫缺失病毒的化合物中，應謹記酶分析之結果可能與細胞培養物分析沒有關係。因此，細胞基礎所進行的分析應該是首要的篩選工具。

篩選 HCV 聚合酶抑制劑

藉由使用評估酶活性的任一慣用之技術，篩選具有 HCV 聚合酶的抑制活性之本發明的組成物。在本發明中，通常情況下，首先在玻管內篩選能抑制 HCV 聚合酶的組成物並隨後在活體內篩選能顯現抑制活性的組成物。在玻管內，本發明的組成物較佳地顯現活體外 K_i （抑制常數）小於約 5×10^{-6} M，通常少於約 1×10^{-7} M 且較佳地小於約 5×10^{-8} M。

已對在玻管內進行的有用篩選詳細描述，因此將不再

細述。然而，實施例描述適合之玻管內分析。

醫藥調製劑

本發明之化合物係經慣用的載體及賦形劑調製，該等載體及賦形劑之選用係依據一般實務。錠劑將含有賦形劑、滑動劑、填料、黏合劑及類似者。含水調製劑被製成無菌形式，且當欲以口服以外的形式投服時，一般是呈等張性。所有調製劑將任意地含有賦形劑，諸如「藥用賦形劑手冊」（「Handbook of Pharmaceutical Excipients」）（1986 年版）所列之賦形劑。賦形劑包括抗壞血酸和其他抗氧化劑、螯合劑（諸如乙二胺四乙酸(EDTA)）、碳水化合物（諸如葡聚糖、羥基烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸及類似者）。調製劑的 pH 範圍是介於約 3 至約 11，但一般是約 7 至 10。

當可單獨給予活性成分時，較佳地可以醫藥調製劑之形式呈現。本發明之調製劑（無論供獸用及人用）包含至少一種上述的活性成分及一或多種可接受的載體及任意地其他治療成分。該載體必須是「可接受的」，其意義係可與該調製劑的其他成分相容且對接受者為生理上無害。

該調製劑包括適合前述投藥途徑的調製劑。該調製劑可方便地以單位劑量形式呈現，且可以製藥技藝所習知的任何方法加以製備。技術及調製劑一般可見於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)。該等方法包括使該活性成分與構成一

或多種輔助成分之載體結合的步驟。通常，可藉由下述方式製備該調製劑：均勻且緊密地使該活性成分與液體載體或精細粉碎的固體載體或該二者結合，及隨後視需要地使產品成型。

適合口服的本發明之調製劑可以下列形式呈現：個別含有預定劑量的活性成分的離散單元（諸如膠囊、扁囊或錠劑）；粉劑或粒劑；水性或非水性液體的溶液或懸浮液；或水包油型液體乳化液或油包水型液體乳化液。該活性成分亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投藥。

可任意地與一或多種輔助成分壓製或模製成錠劑。可在適當的機器中壓製呈自由流動形式（例如呈粉劑或粒劑）的活性成分與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、界面活性劑或分散劑任意地混合的混合物以製備壓製錠劑。可在適當的機器中模製被惰性液體稀釋劑潤濕的活性成分之混合物以製備模製的錠劑。可任意地使錠劑經包覆或刻痕，且可任意地使錠劑經調製以使該活性成分緩慢釋出或控制釋出。

對眼睛或其他外部組織（例如口及皮膚）的感染，該調製劑較佳地係以含有該活性成分的局部用軟膏或乳膏施用，該活性成分的量是例如 0.075 至 20% w/w（包括介於 0.1%至 20%之間，以 0.1%w/w 的量增加，諸如 0.6% w/w、0.7% w/w 等），較適宜地 0.2 至 15%w/w，且最適宜地 0.5 至 10% w/w。當以軟膏形式調製時，該活性成分可與石蠟或水溶性軟膏基劑一同使用。可替代地，可將該活性

成分調製成以水包油型乳膏為基底的乳膏。

視需要地，該乳膏基底的水相可包括例如至少 30% w/w 的多元醇，即具有兩個或多個羥基的醇，諸如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油、聚乙二醇（其包括 PEG 400）及彼等的混合物。該局部用調製劑可所欲地包括能加強皮膚或其他受影響部位對該活性成分的吸收或穿透的化合物。該皮膚穿透增進劑的實例包括二甲亞碲和相關類似物。

本發明之乳化液的油相可由習知成分經習知方式構成。雖然該油相可僅包含乳化劑（另稱作利尿劑），但是該油相所欲地包含至少一種乳化劑與脂或油或與脂和油二者的混合物。較佳地，包括親水性乳化劑與作為安定劑的親油性乳化劑。亦較佳地包括油和脂二者。同時，該（等）乳化劑連同或不連同安定劑可組成所謂的乳化蠟，且該乳化蠟連同油和脂可組成所謂的乳化軟膏基底，該乳化軟膏基底形成該乳膏調製劑的油分散相。

適合在本發明之調製劑中使用的乳化劑和乳化安定劑包括 Tween[®] 60、Span[®] 80、十八烷基十六醇、苯甲醇、十四醯醇、單硬脂酸甘油酯及十二烷基硫酸鈉。

用於本發明之調製劑的適當油或脂的選擇係基於能達到所欲的化妝品性質。該乳膏應較佳地是非油脂、未染色且可清洗的產物且具有適當的濃稠度以避免從管子或其他容器漏出。可使用直鏈或支鏈、一價或二價的烷酯類，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異十六酯、椰子油脂肪酸之丙二

醇酯、十四酸異丙酯、油酸癸酯、十六酸異丙酯、硬脂酸丁酯、十六酸 2-乙基己酯，或稱作 Crodamol CAP 的支鏈脂類之摻和物，其中後三者為較佳之酯類。依據所需的性質，該酯類可單獨使用或併用。可替代地，亦可使用高熔點脂質，諸如凡士林及/或液體石蠟或其他礦物油。

本發明之醫藥調製劑包含本發明之化合物與一或多種藥學上可接受的載體或賦形劑及任意地其他治療劑之組合。含有該活性成分的醫藥調製劑可呈適合供預計的投藥方式的任何形式。當用於口服時，可製成例如錠劑、片劑、菱形錠劑、水性或油性懸浮液、分散性粉劑或粒劑、乳化液、硬質或軟質膠囊、糖漿或酏劑。可依據醫藥組成物之製造技藝所習知的任何方法製備用於口服的組成物，該醫藥組成物可含有一或多種藥劑，該藥劑包括甜味劑、芳香劑、著色劑及防腐劑以提供可口的製劑。可接受的是含有該活性成分與適合製備錠劑之藥學上可接受的無毒性賦形劑相混合的錠劑。此等賦形劑可能是例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑或崩解劑，諸如玉米澱粉或藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯樹膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑可不經包覆，或可藉由使用習知技術（其包括微膠囊封裝）加以包覆以在胃腸道中延遲崩解和吸收並因而提供較長期之持續作用。例如，可單獨使用時間延遲材料（諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯）或與蠟一起併用。

用於口服的調製劑亦可呈硬質明膠膠囊之形式，其中該活性成分係與惰性固體稀釋劑（例如磷酸鈣或高嶺土）混合，或可呈軟質明膠膠囊之形式，其中該活性成分係與水或油媒質（例如花生油、液體石蠟或橄欖油）混合。

本發明的水性懸浮液含有與適合製備水性懸浮液的賦形劑混合的活性成分。該賦形劑包括懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮、黃耆樹膠和阿拉伯樹膠；及，分散劑或潤滑劑，例如天然存在之磷脂（例如卵磷脂）；環氧伸烷與脂肪酸的縮合產物（例如硬脂酸聚乙二醇酯）、環氧乙烷與長鏈脂族醇的縮合產物（例如十七伸乙基氧鯨蠟醇）、環氧乙烷與源自脂肪酸和己糖醇酐的偏脂的縮合產物（例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯）。該水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑（諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯）、一或多種著色劑、一或多種芳香劑及一或多種甜味劑（諸如蔗糖或糖精）。

油性懸浮液可以下列方式調製：使活性成分懸浮在植物油（諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油）中或礦物油（諸如液體石蠟）中。該等口服懸浮液可含有增稠劑（諸如蜂蠟、固體石蠟或十六醇）。可加入甜味劑（諸如前文所述的甜味劑）和芳香劑以提供可口的口服製劑。可對此等組成物加入抗氧化劑（諸如抗壞血酸）以防腐。

適合加入水以製備水性懸浮液的本發明之分散性粉劑和粒劑提供該活性成分與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或

多種防腐劑混合。適當之分散劑或潤濕劑及懸浮劑係如上述所例示者。亦可存在其他之賦形劑，例如甜味劑、芳香劑及著色劑。

本發明之醫藥組成物亦可呈水包油型乳化液之形式。該油相可為植物油（諸如橄欖油或花生油）、礦物油（例如液體石蠟）或彼等的混合物。適當的乳化劑包括天然存在之樹膠（例如阿拉伯樹膠和黃耆樹膠）、天然存在之磷脂（例如大豆卵磷脂）、源自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯（諸如山梨糖醇酐單油酸酯）及此等偏酯與環氧乙烷的縮合產物（諸如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯）。該乳化液亦可含有甜味劑和芳香劑。糖漿和酞劑可經甜味劑（諸如甘油、山梨糖醇或蔗糖）調製。該等調製劑亦可含有緩和劑、防腐劑、芳香劑或著色劑。

本發明之醫藥組成物可呈無菌注射製劑（諸如無菌注射水性或油性懸浮液）之形式。可依據習知技藝並使用前述的適當分散劑或潤濕劑和懸浮劑以調製該懸浮液。該無菌注射製劑亦可為非經腸之可接受的無毒性稀釋劑或溶劑之無菌注射溶液或懸浮液（諸如 1,3-丁二醇溶液）或可經製備成冷凍乾燥的粉劑。在可接受的載體和溶劑中，可使用的是水、林格(Ringer)氏溶液和等張性氯化鈉溶液。此外，無菌固定油通常可作為溶劑或懸浮媒質。為此目的，可使用任何無刺激性固定油，其包括人造單甘油酯或雙甘油酯。此外，脂肪酸（諸如油酸）同樣地可用於製備注射劑。

可與載體材料結合以製成單位劑量形式的活性成分的量將依據接受治療的宿主和特定投藥的模式而有所不同。例如，欲供人口服之時間延遲型調製劑可含有約 1 至 1000 mg 的活性成分，其係與適當且方便用量（其可佔總組成物重量的約 5%至約 95% w/w）的載體材料混合。可將該醫藥組成物製成容易測定的投藥劑量者。例如，用於靜脈輸液的水溶液可含有約 3 至 500 μg 的活性成分/ml，藉此可以約 30 ml/小時的速率輸注適當體積的輸液。

適合對眼睛局部投藥的調製劑亦包括眼滴劑，其中該活性成分溶解於或懸浮於適當的載體（特別是用於該活性成分的水性溶劑）中。該活性成分存在於該調製劑中的較佳濃度範圍是介於 0.5 至 20%，較有利地 0.5 至 10%且尤其是約 1.5% w/w。

適合對口局部投藥的調製劑包括於芳香底質（通常是蔗糖和阿拉伯樹膠或黃耆樹膠）中包含該活性成分的菱形錠劑；於惰性底質（諸如明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯樹膠）中包含該活性成分的錠劑；及，於適當液體載體中包含該活性成分的漱口藥。

供直腸投藥之調製劑可呈含有適當底質（其包含例如可可油或水楊酸酯）的栓劑。

適合肺內或鼻內投藥的調製劑具有例如介於 0.1 至 500 微米（諸如 0.5、1、30、35 微米等）的粒徑，其係藉由通過鼻腔迅速吸入給藥或藉由通過口吸入給藥而輸送至肺泡囊。適當之調製劑包括該活性成分的水性或油性溶液

。依據慣用的方法可製備適合氣溶膠或乾粉劑投藥的調製劑，且可同其他治療劑（諸如迄今供治療或預防 HCV 感染所使用之如下述的化合物）輸送該調製劑。

適合陰道投藥的調製劑可呈陰道栓劑、填塞物、乳膏、凝膠、糊劑、泡體或噴霧調製劑，彼等除含有該活性成分外亦含有此技藝習知的適當載體。

適合非經腸投藥的調製劑包括水性和非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑和使該調製劑與所欲接受者的血液等滲之溶質；及，水性和非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑和增稠劑。

該等調製劑係存於單位劑量或多劑量容器（例如密封的針劑和管形瓶）中，且可於冷凍乾燥之條件下儲存，只需要在使用前立即加入供注射之無菌液體載體（例如水）即可。即時注射溶液和懸浮液係由前述類型的無菌粉劑、粒劑和錠劑製成。合宜的單位劑量調製劑是含有該活性成分之前述每日劑量或單位每日次劑量或彼等之適當部分者。

應該理解的是，除了上述特別提及的成分外，本發明之調製劑可包括與所述類型之調製劑有關的此技藝所慣用的其他藥劑，例如適合口服的調製劑可包括芳香劑。

本發明進一步提供獸用組成物，其包含至少一種上述定義的活性成分和可使用的獸用載體。

獸用載體是用於投服獸用組成物的材料且可為固體、液體或氣體材料，該等材料於獸醫技藝之其他方面是呈惰性或可接受的且可與該活性成分相容。此等獸用組成物可

經口服、非經腸或任何其他所欲的途徑投藥。

本發明之化合物係用於提供控制釋外型醫藥調製劑，其含有作為活性成分的本發明之一或多種化合物（即「控制釋外型調製劑」），其中該活性成分之釋出經控制和調節以便較不頻繁的投藥或改善給定活性成分的藥物動力學或毒性輪廓。

活性成分的有效劑量至少取決於被治療徵狀的特性、毒性、是否本發明之化合物係用於預防性治療（較低劑量）或對抗活性病毒感染、給藥方法及醫藥調製劑，且將由臨床醫師使用慣用的劑量升高研究加以決定。預期之劑量係每公斤體重每日約 0.0001 至約 100 mg；典型上每公斤體重每日約 0.01 至約 10 mg；更典型地每公斤體重每日約 0.01 至約 5 mg；最典型地每公斤體重每日約 0.05 至約 0.5 mg。例如，體重約 70 kg 的成人的每日候選劑量係介於 1 mg 至 1000 mg，較佳地介於 5 mg 至 500 mg，且可呈單劑量或多劑量的形式。

投藥途徑

本發明之一或多種化合物（被稱為活性成分）可經由適合被治療之徵狀的任何途徑投藥。適當之途徑包括口服、直腸、鼻內、局部（其包括經頰和舌下）、陰道及非經腸（其包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、椎管內及硬腦脊膜上）及類似者。當能理解的是，較佳的途徑可能會因例如接受者的徵狀而有所改變。本發明之化合物的優點在於

是口服可生物利用性化合物且可經口服投藥。

組合治療

本發明之組成物亦可與其他活性成分組合併用。該等其他活性治療成分或治療劑較佳地係干擾素類、三氮唑核苷或其類似物類、HCV NS3 蛋白酶抑制劑類、NS5a 抑制劑類、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑類、保肝劑類、甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類、腎素-血管緊張素系統之拮抗劑類、其他抗纖維化劑類、HCV NS5B 聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑類、HCV NS5B 聚合酶之非核苷抑制劑類、HCV NS5A 抑制劑類、TLR-7 促效劑類、親環素抑制劑類、HCV IRES 抑制劑類、藥物動力學增強劑、及其他治療 HCV 的藥劑類。

典型上，基於被治療的徵狀、成分的交叉反應及該組合的藥物特性，選擇式 I 至 IV 之化合物的組合。例如，當治療感染（例如 HCV 感染）時，本發明之組成物係與一或多種其他活性治療劑（諸如但不限於本發明所描述者）組合。

可與式 I 至 IV 之化合物組合的適當活性治療劑或成分可包括干擾素類，例如聚乙二醇化 rIFN- α 2b、聚乙二醇化 rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、IFN- α 2b XL、rIFN- α 2a、一致性 IFN- α 、infergen、rebif、locteron、AVI-005、PEG-infergen、聚乙二醇化 IFN- β 、口服 α 干擾素、酶蛋白、reaferon、intermax α 、r-IFN- β 、infergen + actimmune、

具 DUROS 的 IFN- Ω 及 albuferon；三氮唑核苷類似物類，例如瑞比達 (rebetol)、copegus、VX-497 及韋拉米啉 (taribavirin)；NS5a 抑制劑類，例如 A-831、A-689 及 BMS-790052；NS5b 聚合酶抑制劑類，例如 NM-283、瓦洛他濱 (valopicitabine)、R1626、PSI-6130 (R1656)、IDX184、PSI-7851、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433 及 XTL-2125；NS3 蛋白酶抑制劑類，例如 SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (Telaprevir)、ITMN-191 及 BILN-2065； α 葡萄糖苷酶 1 抑制劑類，例如 MX-3253 (celgosivir) 及 UT-231B；保肝劑類，例如 IDN-6556、ME 3738、MitoQ 及 LB-84451；藥物動力學增強劑類，例如 BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350、GS-9585 及羅紅黴素；TLR-7 促效劑類，例如咪喹莫特、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848 (DSP-3025)、PF-04878691 及 SM-360320；甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類，例如他汀類 (statins)、HMGCoA 合成酶抑制劑類（例如 hymeglusin）、角鯊烯合成抑制劑類（例如薩拉哥酸）；血管緊張素 II 受體拮抗劑類，例如洛沙坦 (losartan)、依貝沙坦 (irbesartan)、奧美沙坦 (olmesartan)、坎地沙坦 (candesartan)、戊沙坦 (valsartan)、替米沙坦 (telmisartan) 及依普沙坦 (eprosartan)；血管緊張素轉化酶抑制劑類，例如卡托普利 (captopril)、佐分普利 (zofenopril)、依那普利 (enalapril)、雷米普利 (ramipril)、

奎那普利 (quinapril)、培哚普利 (perindopril)、賴諾普利 (lisinopril)、貝那普利 (benazepril) 及福辛普利 (fosinopril)；其他抗纖維化劑類，例如阿米洛利及內皮素拮抗劑類，例如波生坦 (bosentan) 及安貝生坦 (ambrisentan)；HCV 之非核苷抑制劑類，例如苯并咪唑衍生物、苯并-1,2,4-噻二吡衍生物類及苯丙胺酸衍生物類；及用於治療 HCV 之其他藥劑，例如日達仙 (zadaxin)、硝噻醋柳胺 (nitazoxanide；alinea)、BIVN-401 (virostat)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、ABT-450、AVI 4065、bavituximab、BMS650032、VX-813、GS-9256、ABT-072、BMS791325、MK-3281、VCH-222、AZD7295、SCY-635、BMS-824393、MK-1220、MK-5172、BI201335、MK-7009、SCH 900518、TMC435、ABT-333、ANA-598、BI207127、GS-9190、PF-00868554、BMS790052、oglu fanide、PYN-17、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、ANA-773、ANA-975、PF-04878691、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18 及 NIM811。一種較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和三氮唑核苷。另一較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 telaprevir。另一較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 boceprevir。另一較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 INX-08189。另一較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 PSI-

7851 或 PSI-7977。另一較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 RG7128。另一較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 R7227。另一較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 locteron、albuferon、佩樂能 (Peg-Intron)、派羅欣 (Pegasys) 或 Copegus。另一較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 DEBIO-025。另一較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 GS-9190。另一較佳的組合包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 RG7348。

在另一較佳體系中，本發明揭露醫藥組成物，其包含本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯及至少一種其他治療劑以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

根據本發明，當治療劑與包含本發明之化合物的醫藥組成物組合使用時，該治療劑可為與本發明之化合物組合使用時具有治療功效的任何藥劑。例如，與本發明之化合物結合使用的治療劑可為干擾素類、三氮唑核苷或其類似物類、HCV NS3 蛋白酶抑制劑類、NS5a 抑制劑類、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑類、保肝劑類、甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類、腎素-血管緊張素系統之拮抗劑類、其他抗纖維化劑類、HCV NS5B 聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑類、HCV NS5B 聚合酶之非核苷抑制劑類、HCV NS5A 抑制劑類、TLR-7 促效劑類、親環素抑制劑類、HCV IRES 抑制劑類

、藥物動力學增強劑及治療 HCV 的其他藥劑類。

在另一較佳體系中，本發明提出醫藥組成物，其包含本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯及至少一種其他治療劑以及藥學上可接受的載體或賦形劑，該至少一種其他治療劑係選自：聚乙二醇化 rIFN- α 2b、聚乙二醇化 rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、IFN- α 2b XL、rIFN- α 2a、一致性 IFN- α 、infergen、rebit、locteron、AVI-005、PEG-infergen、聚乙二醇化 IFN- β 、口服 α 干擾素、酶蛋白、reaferon、intermax α 、r-IFN- β 、infergen + actimmune、具 DUROS 的 IFN- Ω 、albuferon、瑞比達 (rebetol)、copegus、VX-497、韋拉米啉 (taribavirin)、A-831、A-689、NM-283、瓦洛他濱 (valopicitabine)、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、XTL-2125、SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (Telaprevir)、ITMN-191、BILN-2065、MX-3253 (celgosivir)、UT-231B、IDN-6556、ME 3738、MitoQ、LB-84451、BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350、GS-9585、羅紅黴素、咪喹莫特、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848 (DSP-3025)、PF-04878691、SM-360320、苯并咪唑衍生物類、苯并-1,2,4-噻二吡衍生物類、苯丙胺酸衍生物類、日達仙 (zadaxin)、硝噻醋柳胺 (nitazoxanide; alinea)、BIVN-401 (virostat)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、ABT-450、AVI 4065、

bavituximab、BMS650032、VX-813、GS-9256、ABT-072、BMS791325、MK-3281、VCH-222、AZD7295、SCY-635、BMS-824393、MK-1220、MK-5172、BI201335、MK-7009、SCH 900518、TMC435、ABT-333、ANA-598、BI207127、GS-9190、PF-00868554、BMS790052、ogluganide、PYN-17、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、ANA-773、ANA-975、PF-04878691、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、他汀類(statins)、hymeglusin、薩拉哥酸、血管緊張素 II 受體拮抗劑類、血管緊張素轉化酶抑制劑類、阿米洛利、內皮素拮抗劑類及 NIM811。一種較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和三氮唑核苷。另一較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 telaprevir。另一較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 boceprevir。另一較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 INX-08189。另一較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 PSI-7851 或 PSI-7977。另一較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 RG7128。另一較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 R7227。另一較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 locteron、albuferon、佩樂能(Peg-Intron)、派羅欣(Pegasys)或

Copegus。另一較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 DEBIO-025。另一較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 GS-9190。另一較佳的醫藥組成物包含式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽和 RG7348。

在另一較佳體系中，本發明提出組合式藥劑，其包含：

a) 第一醫藥組成物，其包含本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或酯；及

b) 第二醫藥組成物，其包含至少一種選自下列所組成的組群之其他治療劑：HIV 蛋白酶抑制化合物類、HIV 逆轉錄酶之非核苷抑制劑類、HIV 逆轉錄酶之核苷抑制劑類、HIV 逆轉錄酶之核苷酸抑制劑類、HIV 整合酶抑制劑類、gp41 抑制劑類、CXCR4 抑制劑類、gp120 抑制劑類、CCR5 抑制劑類、干擾素類、三氮唑核苷或其類似物類、HCV NS3 蛋白酶抑制劑類、NS5a 抑制劑類、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑類、保肝劑類、甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類、腎素-血管緊張素系統拮抗劑類、其他抗纖維化劑類、HCV NS5B 聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑類、HCV NS5B 聚合酶之非核苷抑制劑類、HCV NS5A 抑制劑類、TLR-7 促效劑類、親環素抑制劑類、HCV IRES 抑制劑類、藥物動力學增強劑、及治療 HCV 的其他藥劑類以及上述藥劑的組合。

可選擇式 I 至式 IV 之化合物與其他活性治療劑的組

合以治療感染 HCV 及其他徵狀（諸如 HIV 感染）的患者。因此，式 I 至式 IV 之化合物可與一或多種用於治療 HIV 的化合物組合，該用於治療 HIV 的化合物係例如 HIV 蛋白酶抑制化合物類、HIV 逆轉錄酶之非核苷抑制劑類、HIV 逆轉錄酶之核苷抑制劑類、HIV 逆轉錄酶之核苷酸抑制劑類、HIV 整合酶抑制劑類、gp41 抑制劑類、CXCR4 抑制劑類、gp120 抑制劑類、CCR5 抑制劑類、干擾素類、三氮唑核苷或其類似物類、HCV NS3 蛋白酶抑制劑類、NS5a 抑制劑類、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑類、保肝劑類、甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類、腎素-血管緊張素系統拮抗劑類、其他抗纖維化劑類、HCV NS5B 聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑類、HCV NS5B 聚合酶之非核苷抑制劑類、HCV NS5A 抑制劑類、TLR-7 促效劑類、親環素抑制劑類、HCV IRES 抑制劑類、藥物動力學增強劑及治療 HCV 的其他藥劑類。

更確切地，本發明之一或多種化合物可與一或多種選自下列所組成的群組之化合物組合：1) HIV 蛋白酶抑制劑類，例如安普那韋 (amprenavir)、阿扎那韋 (atazanavir)、福沙普利那韋 (fosamprenavir)、茚地那韋 (indinavir)、洛匹那韋 (lopinavir)、利托那韋 (ritonavir)、洛匹那韋 + 利托那韋 (lopinavir + ritonavir)、奈非那韋 (nelfinavir)、沙奎那韋 (saquinavir)、替拉那韋 (tipranavir)、貝卡那韋 (brecanavir)、地瑞那韋 (darunavir)、TMC-126、TMC-114、莫折那韋 (mozenavir ; DMP-450)、JE-2147

(AG1776)、AG1859、DG35、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17 及 PPL-100；2) HIV 逆轉錄酶之非核苷抑制劑類，例如 capravirine、emivirine、delaviridine、efavirenz、nevirapine、(+) calanolide A、etravirine、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278 (rilpivirine)、efavirenz、BILR 355 BS、VRX 840773、UK-453,061 及 RDEA806；3) HIV 逆轉錄酶之核苷抑制劑類，例如齊多夫定 (zidovudine)、恩曲他濱 (emtricitabine)、去羥肌苷 (didanosine)、司他夫定 (stavudine)、扎西他濱 (zalcitabine)、拉米夫定 (lamivudine)、阿巴卡韋 (abacavir)、氨多索韋 (amdoxovir)、elvucitabine、阿洛夫定 (alovudine)、MIV-210、racivir (±-FTC)、D-d4FC、恩曲他濱 (emtricitabine)、疊氮磷 (phosphazide)、福齊夫定替酯 (fozivudine tidoxil)、fosalvudine tidoxil、apricitibine (AVX 754)、胺多索韋 (amdoxovir)、KP-1461、阿巴卡韋 (abacavir) + 拉米夫定 (lamivudine)、阿巴卡韋 (abacavir) + 拉米夫定 (lamivudine) + 齊多夫定 (zidovudine)、及齊多夫定 (zidovudine) + 拉米夫定 (lamivudine)；4) HIV 逆轉錄酶之核苷酸抑制劑類，例如泰諾福韋 (tenofovir)、泰諾福韋酯 (tenofovir disoproxil fumarate) + 恩曲他濱 (emtricitabine)、泰諾福韋酯 (tenofovir disoproxil fumarate) + 恩曲他濱 (emtricitabine) + 依法韋侖

(efavirenz)、及阿德福韋 (adefovir)；5) HIV 整合酶抑制劑類，例如薑黃素、薑黃素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸衍生物類、金紅三甲酸、金紅三甲酸衍生物類、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物類、酪胺酸磷酸化抑制劑、酪胺酸磷酸化抑制劑衍生物類、槲黃素、槲黃素衍生物類、S-1360、zintevir (AR-177)、L-870812、L-870810、MK-0518 (raltegravir)、BMS-707035、MK-2048、BA-011、BMS-538158 及 GSK364735C；6) gp41 抑制劑類，例如恩夫韋地 (enfuvirtide)、西夫韋肽 (sifuvirtide)、FB006M、TRI-1144、SPC3、DES6、Locus gp41、CovX 及 REP 9；7) CXCR4 抑制劑類，例如 AMD-070；8) 進入抑制劑類，例如 SP01A 及 TNX-355；9) gp120 抑制劑類，例如 BMS-488043 及 BlockAide/CR；10) G6PD 及 NADH 氧化酶抑制劑，例如 immunitin；10) CCR5 抑制劑類，例如 aplaviroc、vicriviroc、INCB9471、PRO-140、INCB15050、PF-232798、CCR5mAb004 及 maraviroc；11) 干擾素類，例如聚乙二醇化 rIFN- α 2b、聚乙二醇化 rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、IFN α -2b XL、rIFN- α 2a、一致性 IFN- α 、infergen、rebif、locteron、AVI-005、PEG-infergen、聚乙二醇化 IFN- β 、口服 α 干擾素、酶蛋白、reaferon、intermax α 、r-IFN- β 、infergen + actimmune、具 DUROS 的 IFN- Ω 、及 albuferon；12) 三氮唑核苷類似物類，例如瑞比達 (rebetol)、copegus、VX-497 及韋拉米啉 (taribavirin)；

13) NS5a 抑制劑類，例如 A-831、A-689 及 BMS-790052；14) NS5b 聚合酶抑制劑類，例如 NM-283、瓦洛他濱 (valopicitabine)、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433 及 XTL-2125；15) NS3 蛋白酶抑制劑類，例如 SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (Telaprevir)、ITMN-191 及 BILN-2065；16) α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑類，例如 MX-3253 (celgosivir) 及 UT-231B；17) 保肝劑類，例如 IDN-6556、ME 3738、MitoQ 及 LB-84451；18) 甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類，例如他汀類 (statins)、HMGCoA 合成酶抑制劑類 (例如 hymeglusin)、角鯊烯合成抑制劑類 (例如薩拉哥酸)；19) 血管緊張素 II 受體拮抗劑類，例如洛沙坦 (losartan)、依貝沙坦 (irbesartan)、奧美沙坦 (olmesartan)、坎地沙坦 (candesartan)、戊沙坦 (valsartan)、替米沙坦 (telmisartan) 及依普沙坦 (eprosartan)；20) 血管緊張素轉化酶抑制劑類，例如卡托普利 (captopril)、佐分普利 (zofenopril)、依那普利 (enalapril)、雷米普利 (ramipril)、奎那普利 (quinapril)、培哚普利 (perindopril)、賴諾普利 (lisinopril)、貝那普利 (benazepril) 及福辛普利 (fosinopril)；21) 其他抗纖維化劑類，例如阿米洛利及內皮素拮抗劑類，例如波生坦 (bosentan) 及安貝生坦 (ambrisentan)；22) HCV 之非核苷抑制劑類，例如苯并咪唑衍生物類、苯并-1,2,4-噻二吡衍生物類及苯丙胺酸衍生物類；23) 治療 HCV 之其他藥劑

類，例如日達仙(zadaxin)、硝噻醋柳胺(nitazoxanide；alineia)、BIVN-401(virostat)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、bavituximab、oglufanide、PYN-17、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18 及 NIM811；24) 藥物動力學加強劑類，例如 BAS-100、cobicistat 及 SPI452；25) 核糖核酸酶(RNase) H 抑制劑類，例如 ODN-93 及 ODN-112；26) 其他抗 HIV 劑類，例如 VGV-1、PA-457 (bevirimat)、ampligen、HRG214、cytolin、polymun、VGX-410、KD247、AMZ 0026、CYT 99007、A-221 HIV、BAY 50-4798、MDX010 (iplimumab)、PBS119、ALG889 及 PA-1050040。

亦可將本發明之任一化合物與一或多種其他活性治療劑組合成對病患同時或相繼給藥的單一劑型。該組合治療可以同時攝取或相繼攝取之方式投藥。當為相繼投藥時，該組合治療可以兩種或多種投藥形式投藥。

本發明之化合物與一或多種其他活性治療劑的共同投藥通常意指同時或相繼給予本發明之化合物和一或多種其他活性治療劑，使得治療有效劑量的本發明之化合物和一或多種其他活性治療劑皆能存在患者體內。

共同投藥包括在給予一或多種其他活性治療劑的單劑之前或之後方才給予本發明之化合物的單劑，例如在給予一或多種其他活性治療劑後數秒鐘、數分鐘或數小時內給

予本發明之化合物。例如，可先給予本發明之化合物的單劑，隨後於數秒鐘或數分鐘內給予一或多種其他活性治療劑的單劑。可替代地，可先給予一或多種其他治療劑的單劑，隨後於數秒鐘或數分鐘內給予本發明之化合物的單劑。在某些情形下，所欲的是先給予本發明之化合物的單劑，隨後經數小時（例如 1 至 12 小時）後給予一或多種其他活性治療劑的單劑。在其他情形下，所欲的是先給予一或多種其他活性治療劑的單劑，隨後經數小時（例如 1 至 12 小時）後給予本發明之化合物的單劑。

組合治療可提供「綜效」和「加乘作用」，即當一起使用該等活性成分時所達到的效果係大於彼等個別使用時所能達到的效果的總和。當該等活性成分經下述方式處理及/或給予時可達到加乘效果：(1)共同經調製並以組合型調製劑之方式經同時投藥或輸送；(2)以個別調製劑之方式經交替或平行輸送；或(3)某些其他攝取法。當經交替治療輸送時且當化合物經相繼投藥或輸送時，例如藉由個別的錠劑、丸劑或膠囊或藉由個別注射器施予不同的注射，可達到加乘效果。通常，在交替治療期間，有效劑量的各別活性成分係經相繼投藥（即連續投藥），而在組合治療期間，有效劑量的兩種或多種活性成分係經同時投藥。加乘抗病毒效果意指抗病毒效果係大於該組合的個別化合物之預計的純粹相加效果。

再於另一較佳體系中，本發明提出抑制細胞內 HCV 聚合酶的方法，該方法包含：使感染 HCV 的細胞接觸有

效劑量的式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯，藉以抑制 HCV 聚合酶。在此較佳體系的優選方面，式 I 至 IV 之化合物係至少 70%的單一非鏡像異構物、80%的單一非鏡像異構物、90%的單一非鏡像異構物或最佳地 95%的單一非鏡像異構物。

在另一較佳體系中，本發明提出抑制細胞內 HCV 聚合酶的方法，該方法包含：使感染 HCV 的細胞接觸有效劑量的式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯及至少一種其他活性治療劑，藉以抑制 HCV 聚合酶。在此較佳體系的優選方面，式 I 至 IV 之化合物係至少 70%的單一非鏡像異構物、80%的單一非鏡像異構物、90%的單一非鏡像異構物或最佳地 95%的單一非鏡像異構物。

在另一較佳體系中，本發明提出抑制細胞內 HCV 聚合酶的方法，該方法包含：使感染 HCV 的細胞接觸有效劑量的式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯及至少一種選自下列所組成的群組之其他活性治療劑：干擾素類、三氮唑核苷或其類似物類、HCV NS3 蛋白酶抑制劑類、NS5a 抑制劑類、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑類、保肝劑類、甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類、腎素-血管緊張素系統拮抗劑類、其他抗纖維化劑類、HCV NS5B 聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑類、HCV NS5B 聚合酶之非核苷抑制劑類、HCV NS5A 抑制劑類、TLR-7 促效劑類、親環素抑制劑類、HCV IRES 抑制劑類、藥物動力

學增強劑及治療 HCV 的其他藥劑類。在此較佳體系的優選方面，式 I 至 IV 之化合物係至少 70% 的單一非鏡像異構物、80% 的單一非鏡像異構物、90% 的單一非鏡像異構物或最佳地 95% 的單一非鏡像異構物。

在另一較佳體系中，本發明提出治療患者體內 HCV 的方法，該方法包含：對該患者給予治療有效劑量的式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯。在此較佳體系的優選方面，式 I 至 IV 之化合物係至少 70% 的單一非鏡像異構物、80% 的單一非鏡像異構物、90% 的單一非鏡像異構物或最佳地 95% 的單一非鏡像異構物。

在另一較佳體系中，本發明提出治療患者體內 HCV 的方法，該方法包含：對該患者給予治療有效劑量的式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯及至少一種其他活性治療劑，藉以抑制 HCV 聚合酶。在此較佳體系的優選方面，式 I 至 IV 之化合物係至少 70% 的單一非鏡像異構物、80% 的單一非鏡像異構物、90% 的單一非鏡像異構物或最佳地 95% 的單一非鏡像異構物。

在另一較佳體系中，本發明提出治療患者體內 HCV 的方法，該方法包含：對該患者給予治療有效劑量的式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯及至少一種選自下列所組成的群組之其他活性治療劑：干擾素類、三氮唑核苷或其類似物類、HCV NS3 蛋白酶抑制劑類、NS5a 抑制劑類、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑類、保

肝劑類、甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類、腎素-血管緊張素系統拮抗劑類、其他抗纖維化劑類、HCV NS5B 聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑類、HCV NS5B 聚合酶之非核苷抑制劑類、HCV NS5A 抑制劑類、TLR-7 促效劑類、親環素抑制劑類、HCV IRES 抑制劑類、藥物動力學增強劑及治療 HCV 的其他藥劑類。在此較佳體系的優選方面，式 I 至 IV 之化合物係至少 70% 的單一非鏡像異構物、80% 的單一非鏡像異構物、90% 的單一非鏡像異構物或最佳地 95% 的單一非鏡像異構物。

在另一較佳體系中，本發明提出式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯於製備供治療病患 HCV 感染的藥物之用途。在此較佳體系的優選方面，式 I 至 IV 之化合物係至少 70% 的單一非鏡像異構物、80% 的單一非鏡像異構物、90% 的單一非鏡像異構物或最佳地 95% 的單一非鏡像異構物。

在另一較佳體系中，本發明提出式 I 至 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物及/或酯於治療 HCV 感染之用途。在此較佳體系的優選方面，式 I 至 IV 之化合物係至少 70% 的單一非鏡像異構物、80% 的單一非鏡像異構物、90% 的單一非鏡像異構物或最佳地 95% 的單一非鏡像異構物。

本發明之化合物的代謝物

亦落入本發明之範圍內的是本發明所描述之化合物的

活體內代謝產物，且該等代謝產物相對於先前技藝具有新穎性和非顯而易知性。該等代謝產物可能起因於例如被給予的化合物的氧化作用、還原作用、水解作用、醯胺化作用、酯化作用及類似者，且主要是由於酶催化作用。因此，本發明包括藉由包含使本發明之化合物接觸哺乳動物達充分之時間以生成本發明之化合物的代謝產物之過程所生成的新穎且非顯而易知的化合物。典型上，鑑定該等代謝產物係藉由：製備經放射線標記（例如 ^{14}C 或 ^3H ）的本發明之化合物，將彼以可偵測之劑量（例如大於約 0.5 mg/kg ）非經腸地給予動物（例如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴或人），經充分之時間（典型上約 30 秒至 30 小時）以進行代謝，及自尿液、血液或其他生物樣本中分離該經放射線標記的本發明之化合物的轉化產物。該等產物易被分離的原因在於其經標記（其他則藉由使用能夠與該代謝物中殘留的抗原決定基結合的抗體予以分離）。藉由慣用的方式（例如 MS 或 NMR 分析）測定該代謝物結構。通常，代謝物係如熟習此技藝之人士所習知的慣用藥物代謝研究之相同方式進行分析。即使該等轉化產物本身不具有 HCV 聚合酶抑制活性，然而只要另一方面在活體內未被發現，該等轉化產物仍可用於本發明之化合物的治療劑量之診斷性試驗。

用於測定化合物在胃腸分泌物替代物中的安定性之處方和方法係屬習知。本發明之化合物在胃腸道中呈安定，其中當於 37°C 下於腸液或胃液替代物中經培育 1 小時

後，低於約 50 莫耳 % 的受保護基被去保護。僅因本發明之化合物在胃腸道中呈安定並不表示本發明之化合物在活體內不會被水解。典型地，本發明之前藥在消化系統中呈安定，然而實質上可能在消化腔、肝或其他代謝器官或通常細胞內被水解成母藥。

【實施方式】

某些簡稱和首字語被用於描述實驗細節。儘管大多數此等簡稱和首字語能被熟習此技藝之人士理解，但願表 1 仍載列許多該等簡稱和首字語。

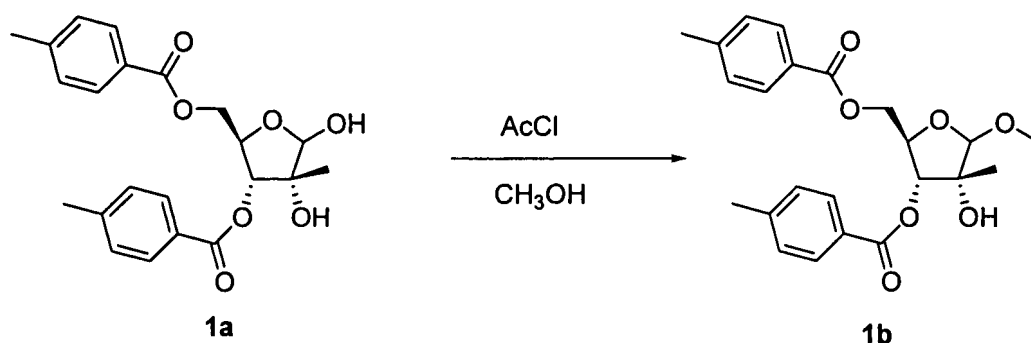
表 1. 簡稱和首字語

簡稱	意義
Ac ₂ O	醋酸酐
AIBN	2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)
Bn	苯甲基/苄基
BnBr	苯甲基溴
BSA	雙(三甲基矽烷基)乙醯胺
BzCl	苯甲醯氯
CDI	羰基二咪唑
DABCO	1,4-重氮雙環[2.2.2]辛烷
DBN	1,5-重氮雙環[4.3.0]壬烯-5
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DBU	1,5-重氮雙環[5.4.0]十一烯-5
DCA	二氯乙醯胺
DCC	二氯己基碳二醯亞胺
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-二甲苯胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMTCI	二甲氧基三苯甲基氯

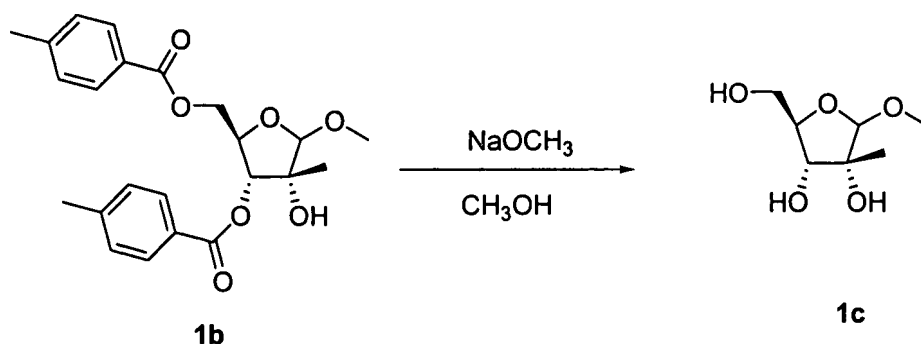
DMSO	二甲亞砜
DMTr	4, 4'-二甲氧基三苯甲基
DMF	二甲基甲醯胺
EtOAc	乙酸乙酯
ESI	電噴灑離子化
HMDS	六甲基二矽氮烷
HPLC	高壓液相層析法
LDA	二異丙胺化鋰
LRMS	低解析度質譜
MCPBA	間氯過氧苯甲酸
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MMTC	單甲氧基三苯甲基氯
m/z 或 m/e	質量電荷比
MH ⁺	質量加 1 個氫
MH ⁻	質量減 1 個氫
MsOH	甲磺酸
MS 或 ms	質譜
MTBE	甲基三級丁基醚
NBS	N-溴丁二醯亞胺
rt 或 r.t.	室溫
TBAF	四丁基氟化銨
TMSCl	氯三甲矽烷
TMSBr	溴三甲矽烷
TMSI	碘三甲矽烷
TEA	三乙胺
TBA	三丁胺
TBAP	四丁基焦磷酸銨
TBSCl	氯化三級丁基二甲基矽
TEAB	碳酸氫三乙銨
TFA	三氟乙酸
TLC 或 tlc	薄層層析法
Tr	三苯基甲基
Tol	4-甲基苯甲醯基
δ	四甲基矽烷左方的百萬分之一

化合物之製備

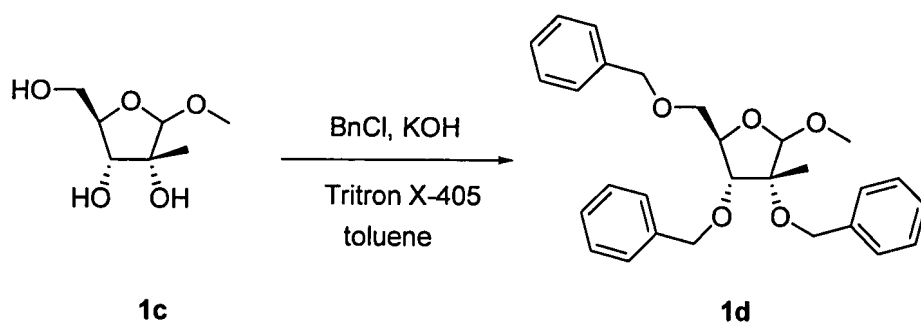
化合物 1a-1f



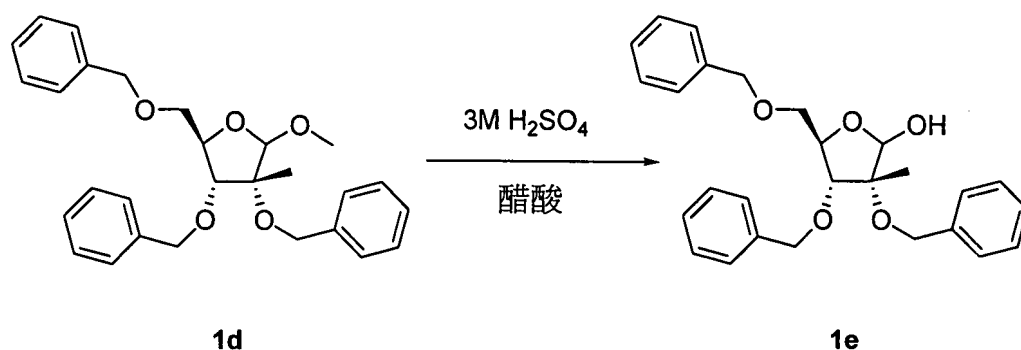
於 0 °C 下，使用滴液漏斗經 30 分鐘將乙酐氯 (22 ml) 逐滴加入至化合物 1a (22.0 g, 54.9 毫莫耳，根據在 J.O.C., 2004, 6257 所描述的步驟製備) 之甲醇 (300 ml) 溶液中，隨後於室溫下經攪拌 16 小時。濃縮該混合物，經乙酸乙酯 (400 ml) 再次溶解，經冰冷 2N 氫氧化鈉溶液清洗，濃縮至乾燥狀態，得到油體的粗製甲醚 1b。MS = 437.2 (M + Na⁺)。



於化合物 1b (從前述的步驟得到) 之甲醇 (300 ml) 溶液中加入 0.5M 甲醇鈉之甲醇溶液 (20 ml, 10 毫莫耳)，並於室溫下經攪拌 16 小時。經 4.0N 氫氯酸之二噁烷溶液 (2.5 ml, 10 毫莫耳) 驟冷。隨後濃縮該混合物以得到粗製的化合物 1c。MS = 201.0 (M + Na⁺)。

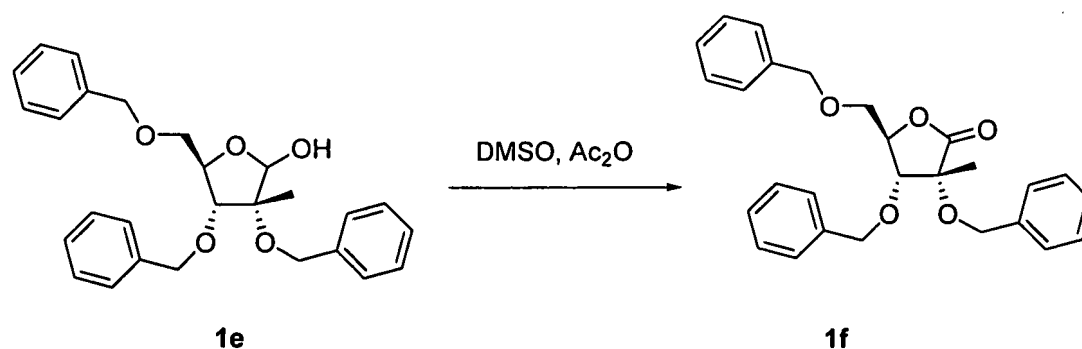


將化合物 1c (從前述的步驟得到)、Triton X-405 (70%水溶液, 6.0 g)、50%氫氧化鉀 (水溶液, 85 g) 於甲苯 (500 ml) 中的混合物經加熱至回流 (使用 Dean-Stark 分水器)。經收集 1 小時 (~25 ml 水) 後, 加入苄基氯 (33 g, 260 毫莫耳) 並持續回流並攪拌 16 小時。隨後冷卻該混合物並分配於乙酸乙酯 (400 ml) 和水 (300 ml) 中。使用水 (300 ml) 清洗有機層並進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (~20% 乙酸乙酯 / 己烷) 提純該殘餘物, 得到油體的甲醚 1d (22.0 g, 在三個步驟中產率為 89%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.3 (m, 15H), 4.5 - 4.9 (m, 7H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。



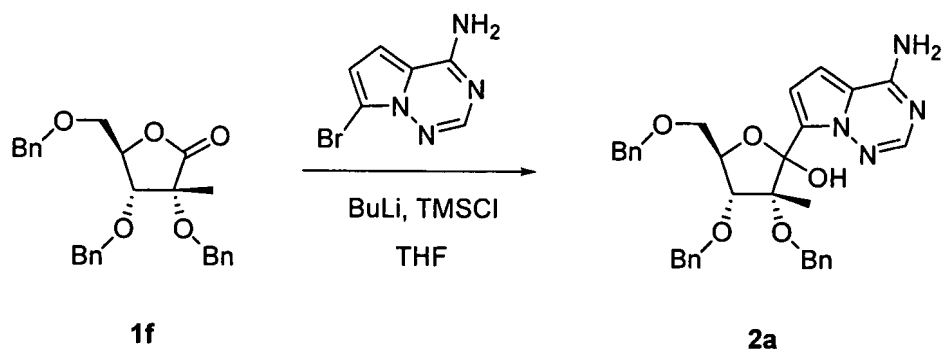
於化合物 1d (22.0 g, 49.0 毫莫耳) 之乙酸 (110 ml) 溶液中加入約 3M 硫酸 (將 4.8 g 濃硫酸與 24 ml 水混合製成), 並於 70°C 下經攪拌 8 小時。濃縮該混合物至體積

約 20 ml 並分配於乙酸乙酯和冰冷 2N 氫氧化鈉中。濃縮該乙酸乙酯層並藉由矽膠管柱層析法（~35% 乙酸乙酯 / 己烷）提純該殘餘物，得到油體的化合物 1e（17.0 g，產率為 80%）。MS = 457.2 ($M + Na^+$)。



於室溫和氬氣下，將乙酸酐（90 ml，815 毫莫耳）逐滴加入至化合物 1e（45 g，104 毫莫耳）之 DMSO（135 ml）溶液中。於室溫下攪拌該混合物 16 小時並隨後於攪拌下倒入至冰-水（1 L）中。待冰完全融化（~30 分鐘）後，加入乙酸乙酯（~500 ml）。分離有機層。重複此萃取程序 3 次（3 x 500 ml）。合併該有機萃取物並經濃縮。藉由矽膠管柱層析法（~20% 乙酸乙酯 / 己烷）提純該殘餘物，得到油體的化合物 1f（39 g，產率為 88%）。¹H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 7.3 (m, 15H), 4.4 - 4.8 (m, 7H), 4.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 2, 4, 11.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 5.4, 11.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H)。

化合物 2

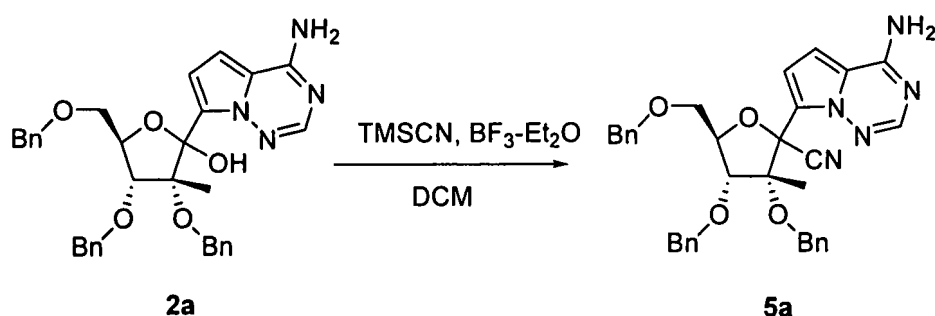


於經氫氣淨化的乾燥圓底燒瓶(100 ml)中加入 7-溴 - 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-4-基胺(234 mg, 1.10 毫莫耳)(根據 WO2007056170 製備)和無水四氫呋喃(1.5 ml)。隨後加入 TMSCl (276 μ l, 2.2 毫莫耳)並攪拌反應混合物 2 小時。將該燒瓶置於乾冰/丙酮浴($\sim -78^{\circ}\text{C}$)中並逐滴加入 BuLi (2.5 ml, 4.0 毫莫耳, 1.6M 己烷溶液)。經 1 小時後, 將化合物 1f (432.5 mg, 1.0 毫莫耳)之四氫呋喃溶液冷卻至 0°C 並隨後逐滴加入至該反應燒瓶中。於 -78°C 下經攪拌 1 小時後, 加溫該燒瓶至 0°C 並加入飽和 NH_4Cl (5 ml)使反應驟冷。使用乙酸乙酯(3 x 10 ml)萃取有機物並使用 MgSO_4 乾燥經合併的有機層。減壓下去除溶劑並使用閃爍層析法(己烷/乙酸乙酯)純化粗製物。化合物 2a (560 mg, 產率為 90 %)經分離成兩種變旋異構物的混合物。LC/MS = 567.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.85 (m, 1H), 7.27 (m, 15H), 7.01 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.66 (m, 8H), 4.40 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 1.62 (s, 2'- CH_3 源自一種變旋異構體), 1.18 (s, 2'- CH_3 源自另一種變旋異構體)。

製備化合物 2a 的替代步驟

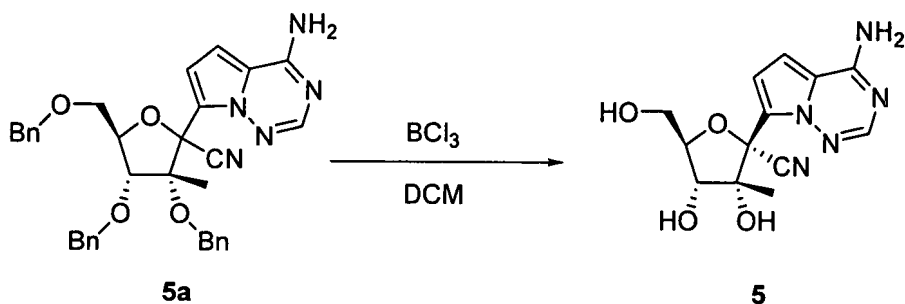
於經氫氣淨化的乾燥圓底燒瓶中加入 7-溴-吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三吡啶-4-基胺 (9.6 g, 45 毫莫耳) 和無水四氫呋喃 (60 ml)。隨後加入 TMSCl (12.4 ml, 99 毫莫耳) 並攪拌反應混合物 2 小時。將該燒瓶置於乾冰/丙酮浴 ($\sim -78^{\circ}\text{C}$) 中並逐滴加入 BuLi (98 ml, 158 毫莫耳, 1.6M 己烷溶液)。經 1 小時後, 將該反應混合物經由套管加入至化合物 1f (13.0 g, 30 毫莫耳) 之四氫呋喃溶液 (-78°C) 中。於 -78°C 下經攪拌 2 小時後, 加溫該燒瓶至 0°C 。加入飽和 NH_4Cl (150 ml) 使反應驟冷。使用乙酸乙酯 (3 x 100 ml) 萃取有機物並使用 MgSO_4 乾燥經合併的有機層。減壓下去除溶劑並使用閃爍矽膠層析法 (己烷/乙酸乙酯) 純化粗製物。分離所欲之化合物 2a (7.5 g, 產率為 44%)。LC/MS = 567.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

化合物 5



於 0°C 下對化合物 2a (1 g, 1.77 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (20 ml) 溶液加入 TMSCN (1.4 ml, 10.5 毫莫耳) 和 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1 ml, 8.1 毫莫耳)。於 0°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時並隨後於室溫下再進行攪拌 0.5 小時。該反應於 0°C 下

經 NaHCO_3 驟冷並經 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ 稀釋。分離有機相，經鹽水清洗，經 Na_2SO_4 乾燥，再經過濾和濃縮。藉由矽膠層析法（經 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ /己烷 = 1:1 至 2:1 洗提）純化殘餘物，得到異構體混合物的所欲化合物 **5a**（620 mg，產率為 61%）。 $\text{MS} = 576.1 (\text{M} + \text{H}^+)$ 。

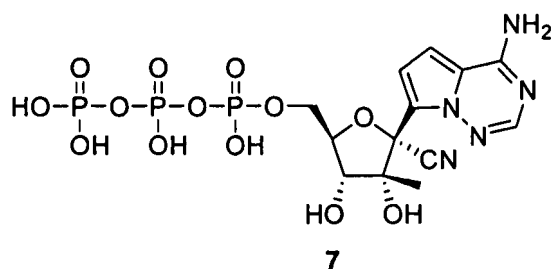


於 -78°C 下對化合物 **5a**（150 mg，0.26 毫莫耳）之 CH_2Cl_2 （4 ml）溶液加入 BCl_3 （2 ml，1M CH_2Cl_2 溶液）。於 -78°C 下攪拌反應混合物 1 小時。於 -78°C 下藉由逐滴加入 TEA（2 ml）和 MeOH（5 ml）使該反應驟冷。加溫該混合物至室溫，經蒸發及與 MeOH 共蒸發數次。使用 NaHCO_3 （1 g，10 ml H_2O ）處理殘餘物，經濃縮及高壓液相層析純化，得到所欲之產物化合物 **5**（48 mg，產率為 60%）。 ^1H NMR（300 MHz， D_2O ）： δ 7.74（s 1H），6.76（d， $J = 5$ Hz，1H），6.73（d， $J = 5$ Hz，1H），4.1（m，1H），3.9（m，1H），3.8（m，2H），0.84（s，3H）。 $\text{MS} = 305.9 (\text{M} + \text{H}^+)$ 。亦得到其他 α -變旋異構物（9 mg，產率為 11%）： ^1H NMR（300 MHz， D_2O ）： δ 7.70（s 1H），6.8（d， $J = 5$ Hz，1H），6.7（d， $J = 5$ Hz，1H），4.25（d， $J = 9$ Hz，1H），4.07（m，1H），3.85（m，1H），3.7（m，1H），1.6（s，3H）。 $\text{MS} = 306.1 (\text{M} + \text{H}^+)$ 。

製備核苷三磷酸的一般步驟

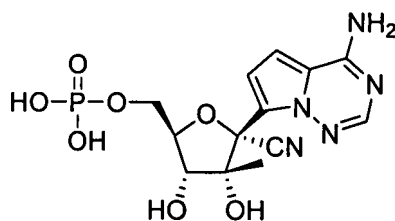
對梨型燒瓶 (5-15 ml) 載入核苷 (~20 mg)。加入磷酸三甲酯 (0.5-1.0 ml)。使用冰-水浴冷卻該溶液。加入 POCl_3 (40-45 mg) 並於 0°C 下進行攪拌直至該反應完成 (1 至 4 小時；該反應進展係經由離子交換高壓液相層析法監控；分析樣本之製備方式為：取約 3 μl 該反應混合物並經 1.0 M $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (30-50 μl) 稀釋)。隨後加入焦磷酸酯- Bu_3N (250 mg) 和 Bu_3N (90-105 mg) 之乙腈或 DMF (1-1.5 ml) 溶液。於 0°C 下攪拌該混合物 0.3 至 2.5 小時並隨後使用 1.0 M $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (~5 ml) 溶液使該反應驟冷。將所形成的混合物再經攪拌 0.5 至 1 小時且同時回溫至室溫。濃縮該混合物至乾燥狀態，再溶解於水 (4 ml) 中並經離子交換高壓液相層析純化。含有所欲產物的分級液經濃縮至乾燥狀態，再溶解於水 (~5 ml) 中，經濃縮至乾燥狀態且再次溶解於水 (~5 ml) 中。加入 NaHCO_3 (30-50 mg) 並濃縮至乾燥狀態。令殘餘物溶解於水中並再次濃縮至乾燥狀態。重複此程序 2 至 5 次。隨後使用 C-18 高壓液相層析純化該殘餘物，得到鈉鹽形式的所欲產物。

化合物 7



化合物 7 係藉由一般方法且使用化合物 5 作為起始物加以製備。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.76 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.8 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.25 (m, 3H), 4.0 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H). ^{31}P NMR (300 MHz, D_2O): δ -5.6, -10.7, -21.4. MS = 545.8 ($\text{M} + \text{H}^+$), 544.0 ($\text{M} - \text{H}^-$).

化合物 17



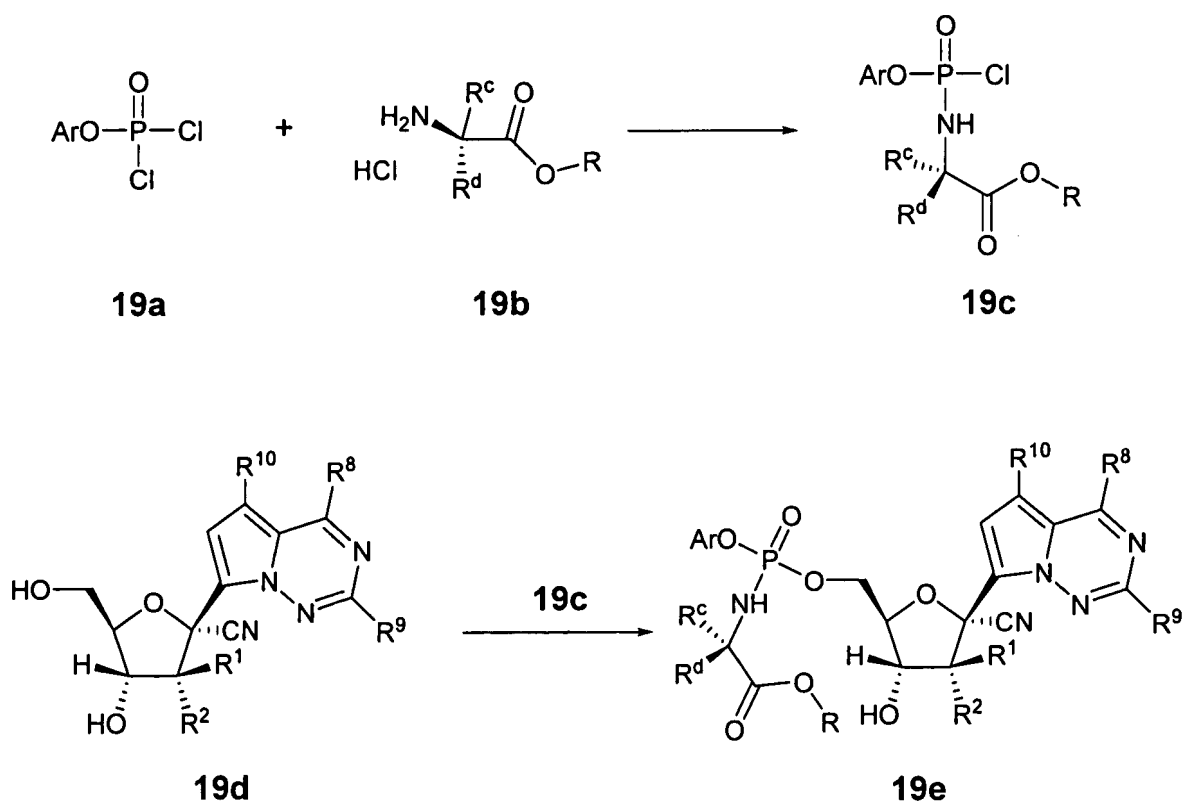
17

將化合物 5 (約 0.05 毫莫耳) 和磷酸三甲酯 (約 0.5 ml) 的混合物密封於容器中約 1 至 48 小時。冷卻該混合物至約 -10 至約 10^0C 並加入氧氯化磷 (約 0.075 毫莫耳)。經約 1 至 24 小時後，使用 1M 碳酸氫四乙基銨 (約 0.5 ml) 使反應驟冷，並藉由陰離子交換層析法分離所欲的分級液。隨後藉由逆相層析使適當的分級液脫鹽，得到化合物 17。

單胺基磷酸酯前藥類

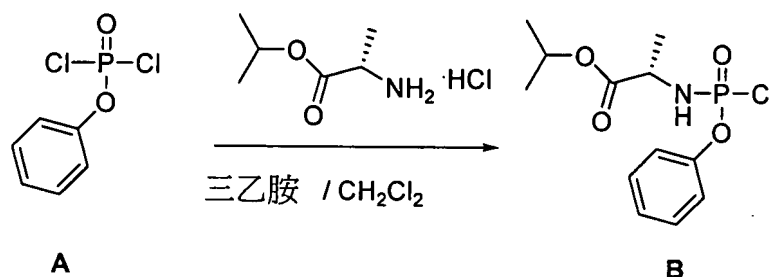
本發明所包含之單胺基磷酸酯前藥的非限制性實例可根據一般反應圖 1 進行製備。

反應圖 1



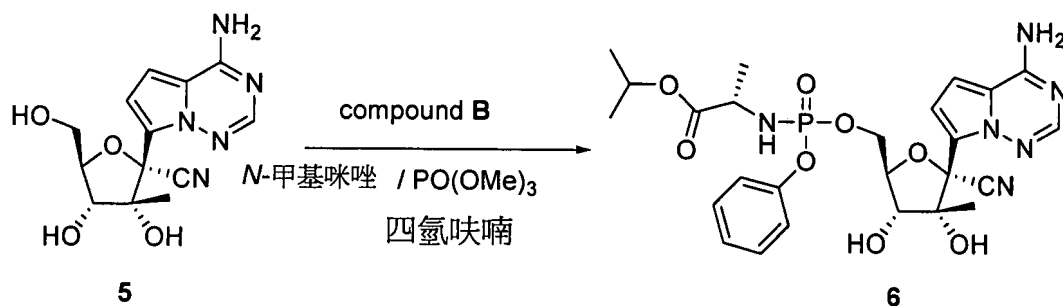
一般步驟包含在約 2 至 10 當量的適當鹼之存在下，使胺基酸酯鹽 19b（例如鹽酸鹽）與二氯磷酸芳酯 19a 反應以得到胺基磷酸酯 19c。適當的鹼包括但不限於咪唑類、吡啶類（諸如二甲基吡啶和 DMAP）、三級胺類（諸如三乙胺和 DABCO）和經取代之脒類（諸如 DBN 和 DBU）。三級胺類尤其適合。較佳地，各步驟的產物無需再結晶或層析而直接用於隨後的步驟中。化合物 19a、19b 及 19c 的特定但非限制性實例可見於文獻 WO 2006/121820，其係併入本發明以供參考。在適當的鹼之存在下，核苷鹼 19d 與胺基磷酸酯 19c 反應。適當的鹼包括但不限於咪唑類、吡啶類（諸如二甲基吡啶和 DMAP）、三級胺類（諸如三乙胺和 DABCO）和經取代之脒類（諸如 DBN 和 DBU）。藉由再結晶及/或層析可分離產物 19e。

製備胺基磷酸酯氯化物



在二氯甲烷(100 ml)中溶解化合物 A (市場上可購買, 4.99 g, 23.8 毫莫耳) 並加入丙胺酸異丙酯鹽酸鹽(3.98 g, 23.8 毫莫耳)。令所形成的澄清溶液於 -78°C 下經冷卻 30 分鐘。經 15 分鐘逐滴加入三乙胺(6.63 ml, 47.5 毫莫耳)。隨後使混合物加溫至室溫。經 16 小時後, 藉由氬氣流去除溶劑。使用 MTBE (25 ml) 再次溶解殘餘物並於氬氣下藉由過濾以去除不溶物。隨後藉由氬氣流使濾液冷凝並令粗製產物 B 未經進一步純化而用於下一個反應中。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.1-7.4 (m, 5H), 5.1 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 1.5 (d, 3H), 1.2 (m, 6H)。 ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3): δ 7.8 和 8.4 (2s)。

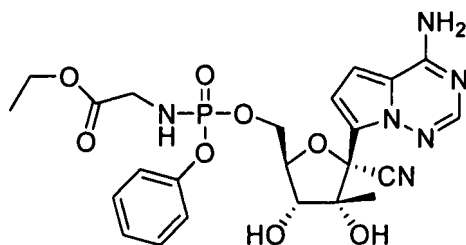
製備化合物 6



對化合物 5 (1.03 g, 3.37 毫莫耳) 之磷酸三甲酯(2.0 ml)和 THF (20 ml) 溶液, 在 0°C 下加入 N-甲基咪唑(1.5 g,

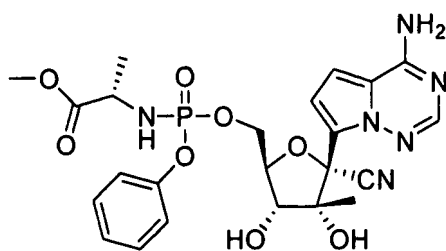
18.3 毫莫耳)。逐滴加入化合物 B (2.5 g, 8.18 毫莫耳)之四氫呋喃(3 ml)溶液。經 1.5 小時使所形成的混合物加溫至室溫。將混合物分配於乙酸乙酯和水中。濃縮乙酸乙酯層並藉由矽膠層析法(乙酸乙酯至 10%乙醇/乙酸乙酯)純化殘餘物,得到化合物 6 (1.15 g, 產率為 59%),其係於磷位置呈 1:1 之非鏡像異構混合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H), 6.8 (2d, 1H), 6.7 (2d, 1H), 6.08 (brs, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.2 (m, 6H), 0.83 (s, 3H)。³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃): δ 2.78 (s)。MS = 575.1 (M + H⁺)。

使用製備化合物 6 所描述的一般方法,製備化合物 20-29。



化合物 20

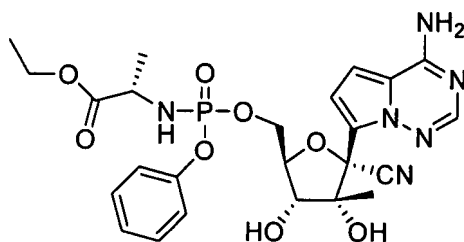
化合物 20: ³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃): δ 3.76, 3.80。
MS = 547.0 (M + H⁺)。



化合物 21

化合物 21 : ^{31}P NMR (162.1 MHz, CDCl_3) : δ 2.64, 2.68

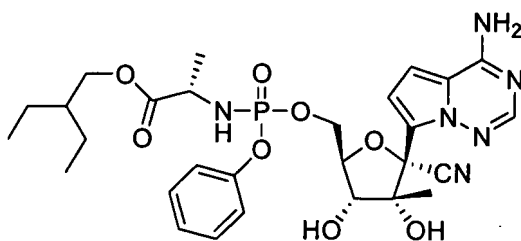
• MS = 547.1 ($\text{M} + \text{H}^+$) •



化合物 22

化合物 22 : ^{31}P NMR (162.1 MHz, CDCl_3) : δ 3.81, 3.94

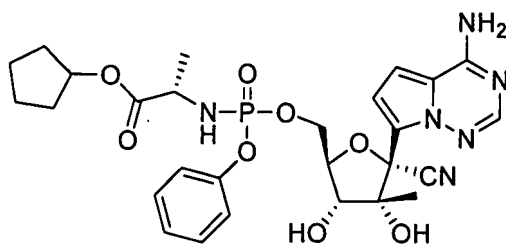
• MS = 561.1 ($\text{M} + \text{H}^+$) •



化合物 23

化合物 23 : ^{31}P NMR (162.1 MHz, CDCl_3) : δ 2.72, 2.72

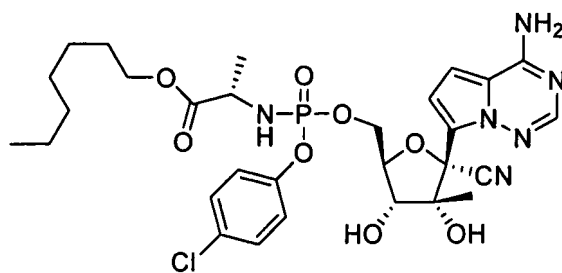
• MS = 617.2 ($\text{M} + \text{H}^+$) •



化合物 24

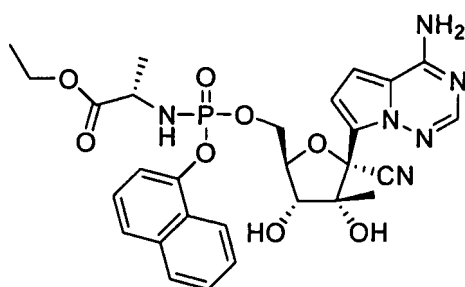
化合物 24 : ^{31}P NMR (162.1 MHz, CDCl_3) : δ 2.92 • MS =

601.2 ($\text{M} + \text{H}^+$) •



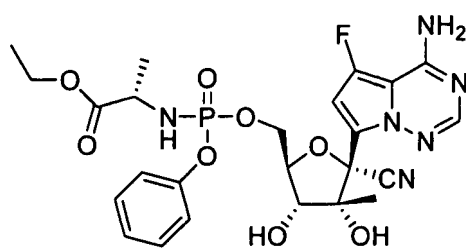
化合物 25

化合物 25 : ^{31}P NMR (162.1 MHz, CDCl_3) : δ 2.82 . MS = 665.4 ($\text{M} + \text{H}^+$) .



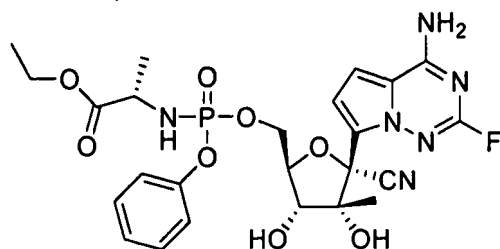
化合物 26

化合物 26 : ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) : δ 3.04 . MS = 611.1 ($\text{M} + \text{H}^+$) .



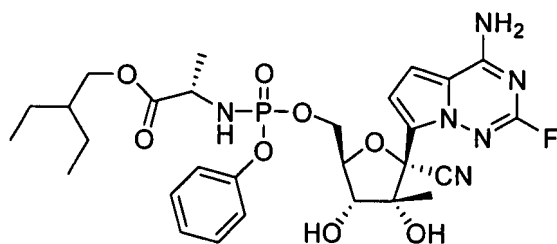
化合物 27

化合物 27 : ^{31}P NMR (162.1 MHz, CDCl_3) : δ 2.75, 2.83 . MS = 579.0 ($\text{M} + \text{H}^+$) .



化合物 28

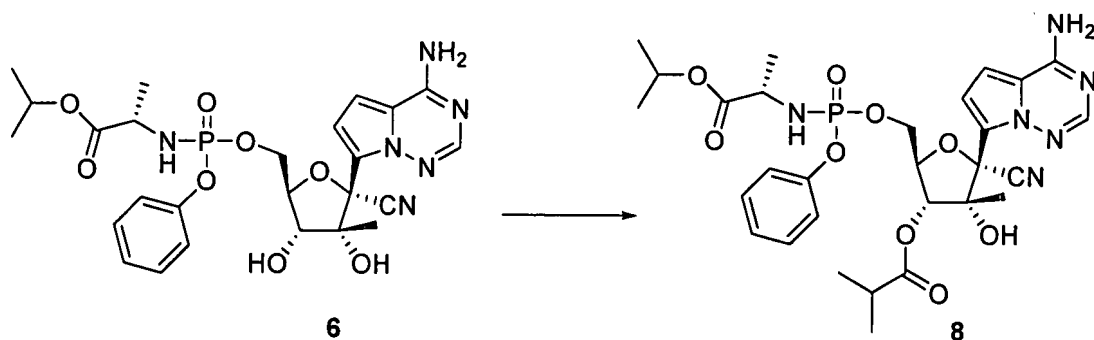
化合物 28 : ^{31}P NMR (162.1 MHz, CD_3OD) : δ 3.83。MS = 579.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)。



化合物 29

化合物 29 : ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) : δ 3.71, 2.75。
MS = 633.3 ($\text{M} - \text{H}^+$)。

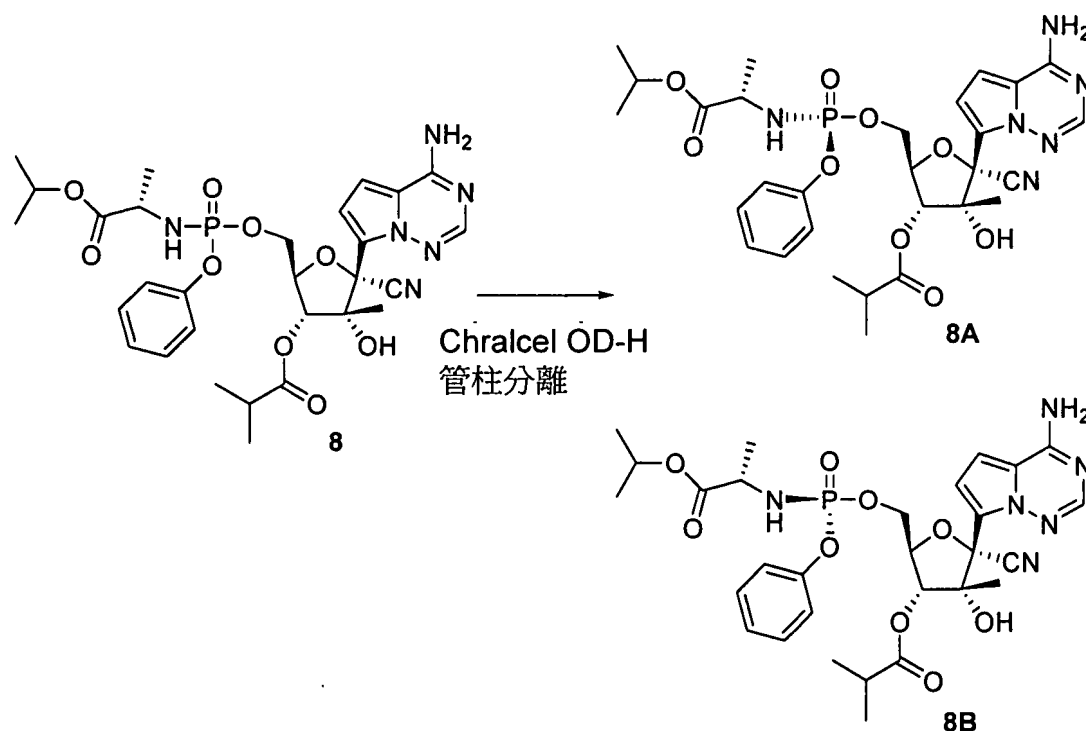
製備化合物 8



對化合物 6 (175 mg, 0.305 毫莫耳) 之乙腈 (2 ml) 溶液，加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (41 μl , 0.34 毫莫耳, 1.1 當量) 並在室溫下經攪拌 1 小時。該反應完全 (藉由 LCMS 監測)。隨後令混合物經濃縮至乾燥狀態。對殘餘物加入 DCC (250 mg, 1.21 毫莫耳, 4 當量)、乙腈 (5 ml) 和異丁酸 (55 mg, 58 μl , 2 當量)。隨後在室溫下攪拌該混合物 48 小時。於 0°C 下加入水 (0.2 ml) 和三氟乙酸 (0.1 ml) 並在室溫下經攪拌 64 小時。於 0°C 下加入碳酸氫鈉 (500 mg)。在室溫下攪拌該混合物 0.5 小時並進行過濾。濃縮

濾液並藉由矽膠管柱層析法（5%甲醇/二氯甲烷）純化殘餘物，得到化合物 8（144 mg，產率為 73%），其係於磷位置呈 1:1 之非鏡像異構混合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H), 6.83 (d, 1H), 6.71 (2d, 1H), 5.97 (brs, 2H), 5.94 (d, 1H), 5.07 (2d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.4 (2d, 3H), 1.2-1.3 (12H), 0.98 和 0.99 (2s, 3H)。 ³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃): δ 2.56 和 2.65 (2s)。 MS = 645.1 (M + H⁺)。

手性管柱分離化合物 8 的兩個非鏡像立體異構物



令化合物 8 溶解於庚烷和異丙醇 (70%:30%) 中 (230 mg 溶於 4.5 ml 混合溶劑中) 並依下列條件經手性管柱分離，得到化合物 8A 和 8B；

管柱：Chiralcel OD-H, 2 x 25 cm

溶劑系統：70%庚烷及30%異丙醇

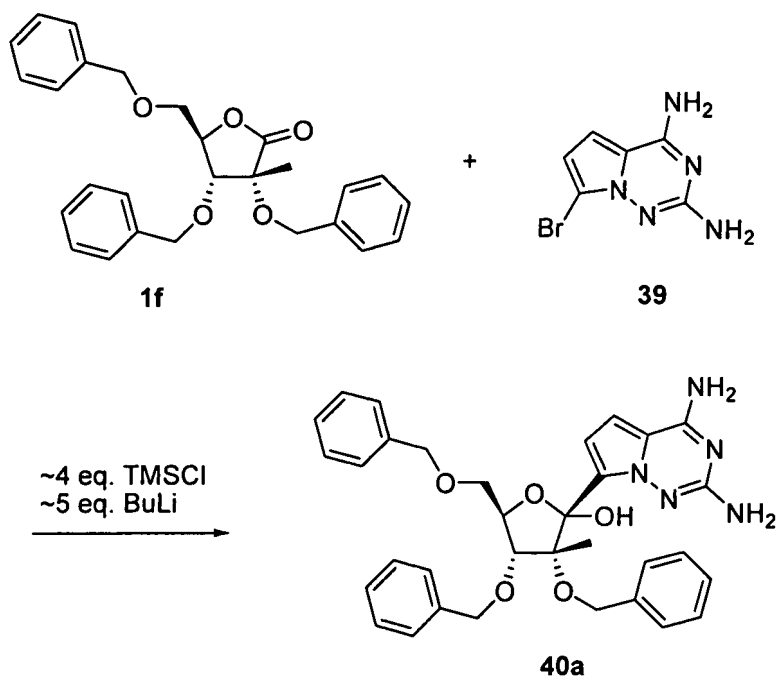
流速：6 ml/min

每次運轉裝載體積：2.5 ml

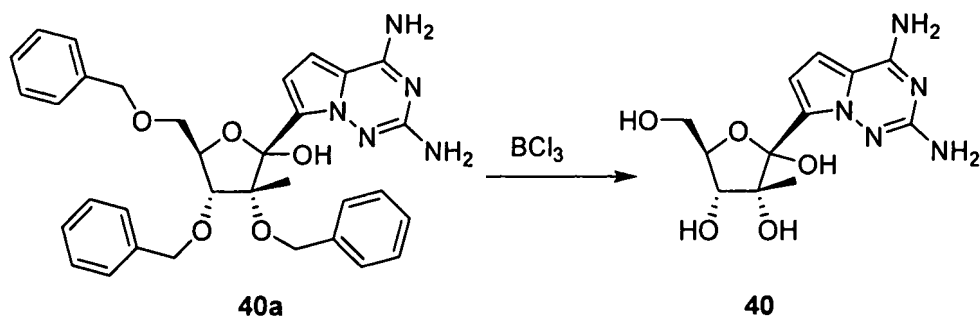
化合物 8A：滯留時間 20 分鐘。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H), 6.83 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.09 (brs, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.67 (q, 1H), 4.35-4.52 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.2-1.3 (12H), 0.98 (s, 3H)。 ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3): δ 2.72 (s)。化合物 8A 隨後自 MTBE 中再結晶析出以用於 X 射線定性晶體。

化合物 8B：滯留時間 50 分鐘。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H), 6.83 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.02 (brs, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.68 (q, 1H), 4.38-4.56 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.2-1.3 (12H), 0.99 (s, 3H)。 ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3): δ 2.61 (s)。

化合物 40



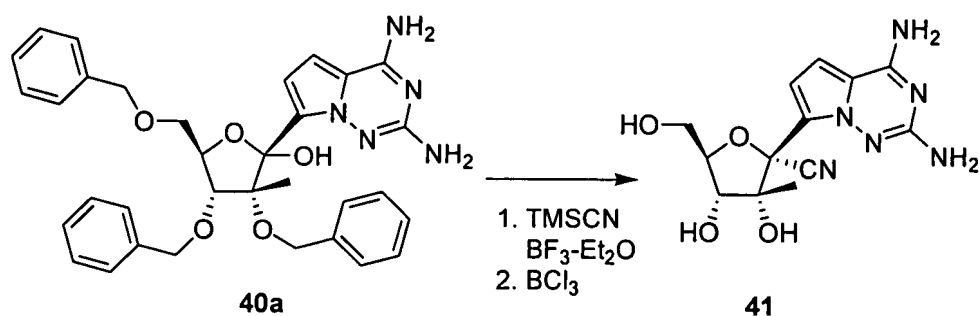
令化合物 39 (約 1 份) 和氯三甲基矽烷 (約 4 份) 之四氫呋喃溶液在約 20 至約 60°C 下經攪拌約 30 分鐘至約 6 小時。冷卻該溶液至約 -70 至約 -100°C 並加入丁基鋰 (約 5 份) 之乙烷溶液。經約 30 分鐘至約 3 小時後，令該反應物回溫至 0°C 達約 3 小時。令反應物經飽和 NaHCO₃ 驟冷並經乙醚萃取。令乙醚萃取物經鹽水清洗，經乾燥並蒸發溶劑，得到化合物 40a，其可藉由層析進一步純化。



冷卻化合物 40a (1 份) 之二氯甲烷溶液至約 -100 至約 -70°C。加入 1.0 M BCl₃ (約 10 至 20 份) 之二氯甲烷

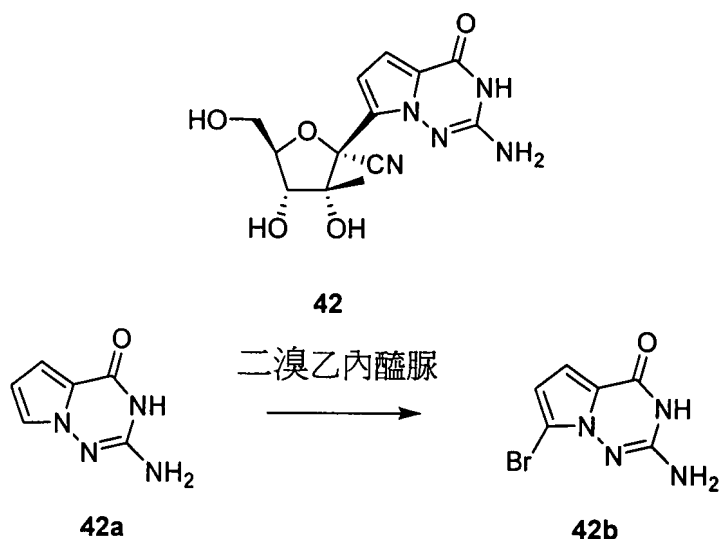
溶液並攪拌該反應物約 30 分鐘至約 3 小時。隨後加入吡啶和甲醇（約 1 : 2）的混合物使反應驟冷。令所形成的混合物緩慢回溫至室溫並經濃縮。將殘餘物懸浮於約 27% 氫氧化銨中並經濃縮。重複此程序二次。令殘餘物再溶解於甲醇中並經濃縮。重複此程序一次。藉由逆相高壓液相層析法純化該殘餘物，得到化合物 40。

化合物 41

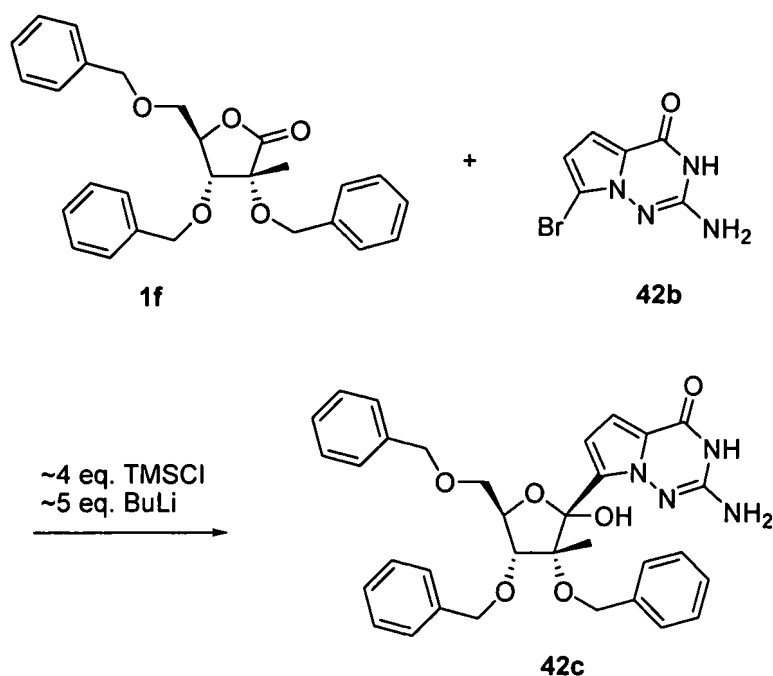


化合物 41 可自化合物 40a 製備，其方式係與化合物 5 自化合物 2a 製備的方式相同。

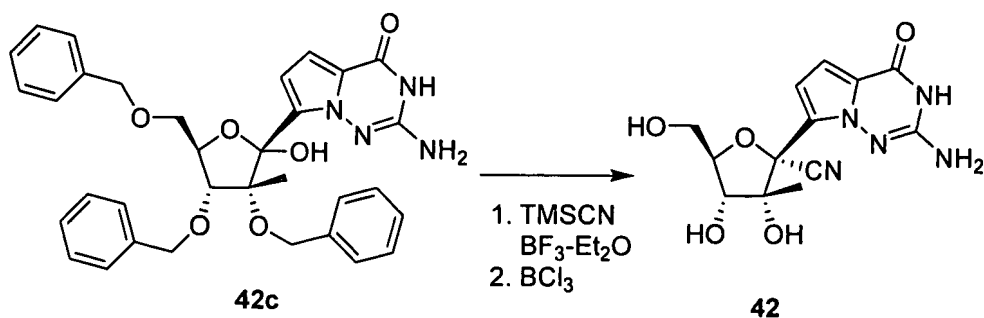
化合物 42



冷卻約 1 份的化合物 42a (Patil, 等人 ; Journal of Heterocyclic Chemistry 1994, 31(4), 781-6)之無水二甲基甲醯胺溶液至約 -20°C 並分批加入 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲 (約 0.5 份) 。經約 1 至約 24 小時後，加入飽和亞硫酸氫鈉水溶液並藉由過濾以收集固體。將該固體分配於乙酸乙酯和稀碳酸鈉水溶液中。使用稀碳酸鈉水溶液清洗有機相並隨後機乾燥和濃縮，得到化合物 42b。

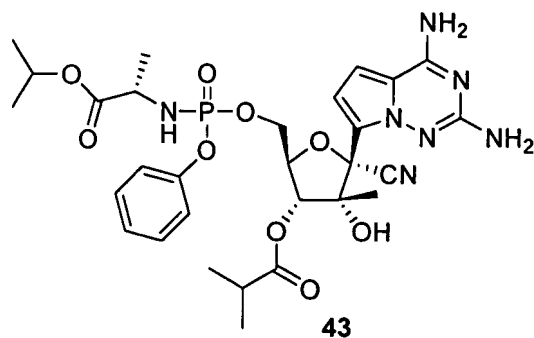


令化合物 42b (約 1 份) 和氯三甲基矽烷 (約 4 份) 之四氫呋喃溶液在約 20 至約 60°C 下經攪拌約 30 分鐘至約 6 小時。冷卻該溶液至約 -70 至約 -100°C 並加入丁基鋰 (約 5 份) 之己烷溶液。經約 30 分鐘至約 3 小時後，令反應物回溫至約 0°C 達約 3 小時。使反應經飽和 NaHCO_3 驟冷並使用乙醚萃取該混合物。令該乙醚萃取物經鹽水清洗，經乾燥並蒸發溶劑，得到化合物 42c，其可藉由層析進一步純化。



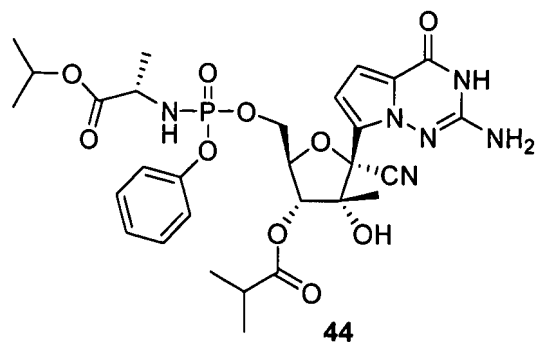
化合物 42 可自化合物 42a 製備，其方式係與化合物 5 自化合物 2a 製備的方式相同。

製備化合物 43



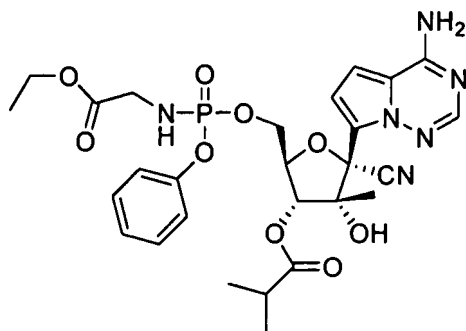
如製備化合物 8 之相同方法，可起始自化合物 41（非化合物 6）製備化合物 43。

製備化合物 44

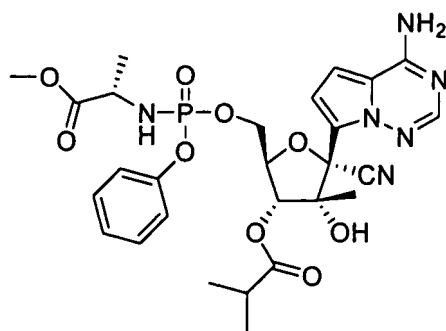


如製備化合物 8 之相同方法，可起始自化合物 42（非化合物 6）製備化合物 44。

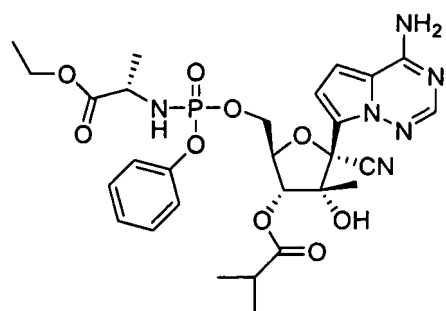
使用自化合物 6 製備化合物 8 的相同方法，可分別自
化合物 20-29 製備化合物 50-59。



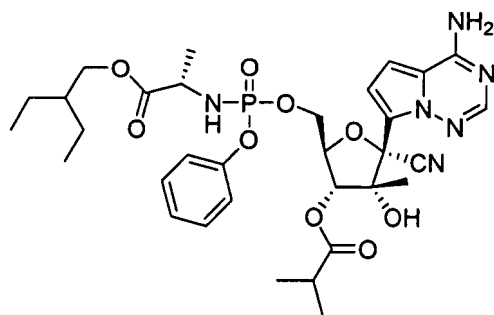
化合物 50



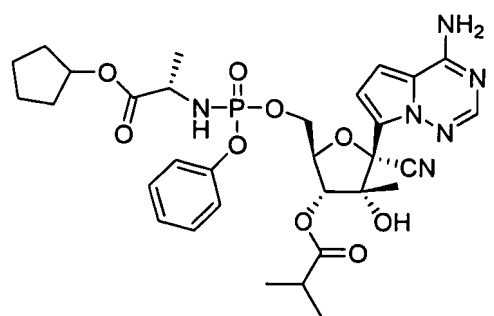
化合物 51



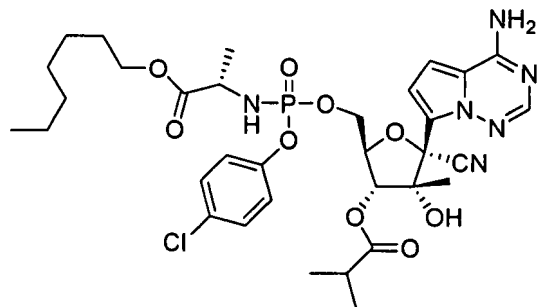
化合物 52



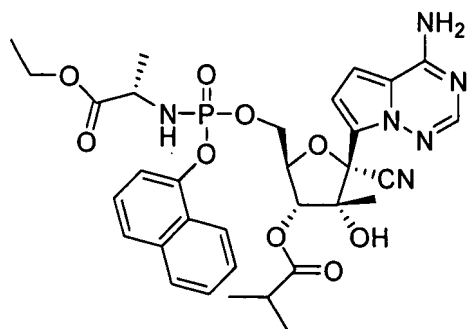
化合物 53



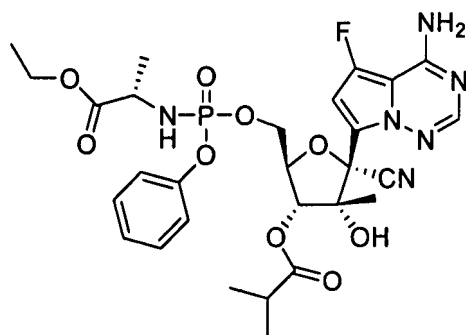
化合物 54



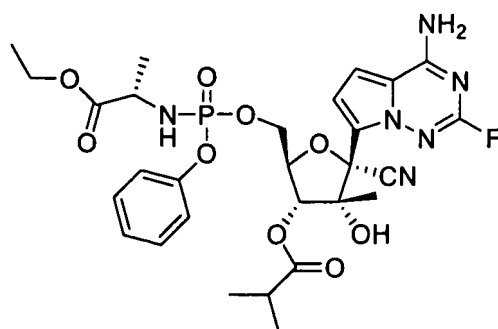
化合物 55



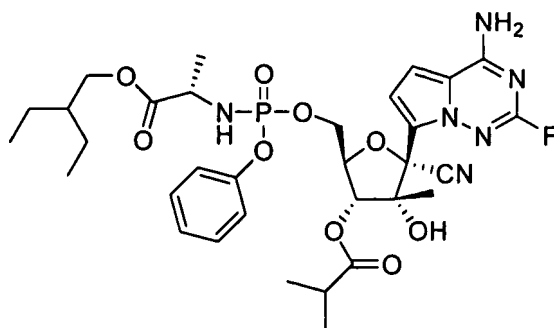
化合物 56



化合物 57

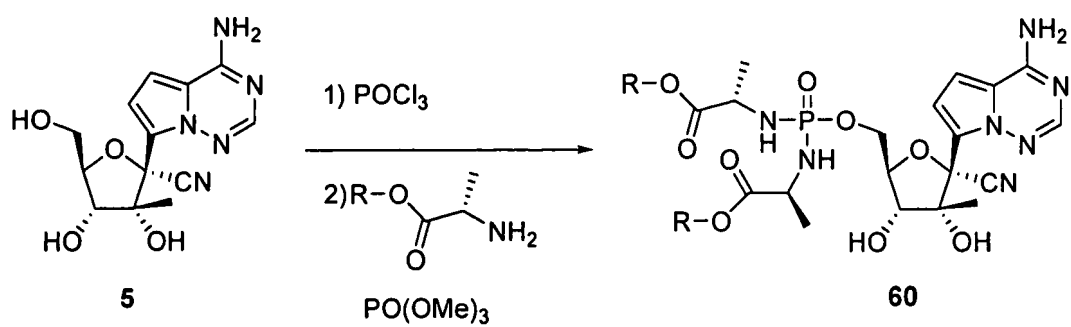


化合物 58



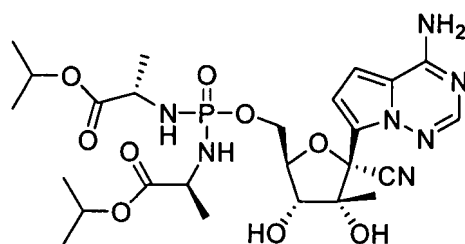
化合物 59

製備雙醯胺化前藥的一般方法



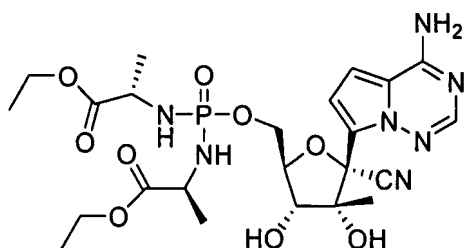
對化合物 5 (0.5 毫莫耳)之三甲氧基磷酸酯 (1 ml)溶液，在 0°C 下加入氧氯化磷 (1.0 毫莫耳)並攪拌該混合物 1 小時。隨後在 0°C 下將該混合物加入至新中和之丙胺酸酯 (5-10 毫莫耳)的四氫呋喃 (~5 ml)溶液中並回溫至室溫達 1 小時。令反應物經水驟冷。使用乙酸乙酯萃取該混合物並令該乙酸乙酯萃取物經濃縮。藉由矽膠層析法或逆相高壓液相層析法純化殘餘物，得到雙醯胺化物 60。

使用用於合成雙醯胺前藥 60 的一般方法，製備化合物 61-63。



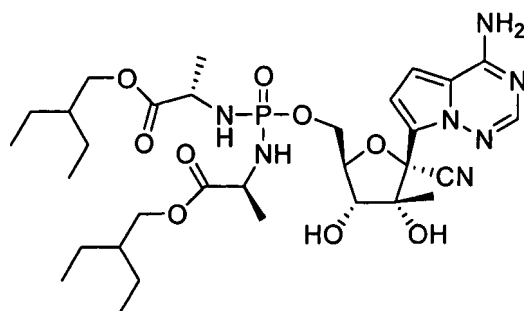
化合物 61

化合物 61 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.03 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.1 (brs, 2H), 5.02 (m, 2H), 4.57 (q, 1H), 4.29 (dd, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 1.49 (d, 6H), 1.25 (t, 12H), 0.95 (s, 3H)。 ^{31}P NMR (162.1 MHz, CDCl_3) : δ 12.59。MS = 610.1 ($\text{M} - \text{H}^+$)。



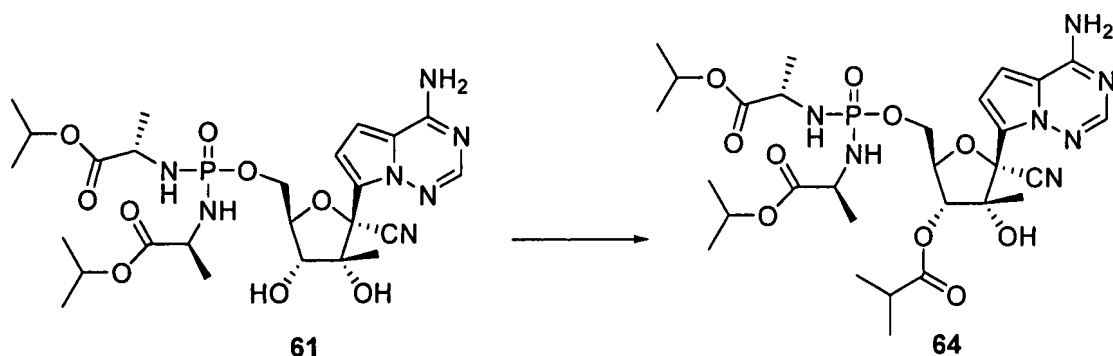
化合物 62

化合物 62 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.88 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.13 (m, 4H), 3.96 (d, 1H), 3.94 (m, 2H), 1.36 (m, 6H), 1.25 (m, 6H), 1.01 (s, 3H) . ^{31}P NMR (162.1 MHz, CD_3OD) : δ 13.93 . MS = 584.0 ($\text{M} + \text{H}^+$), 581.9 ($\text{M} - \text{H}^+$) .



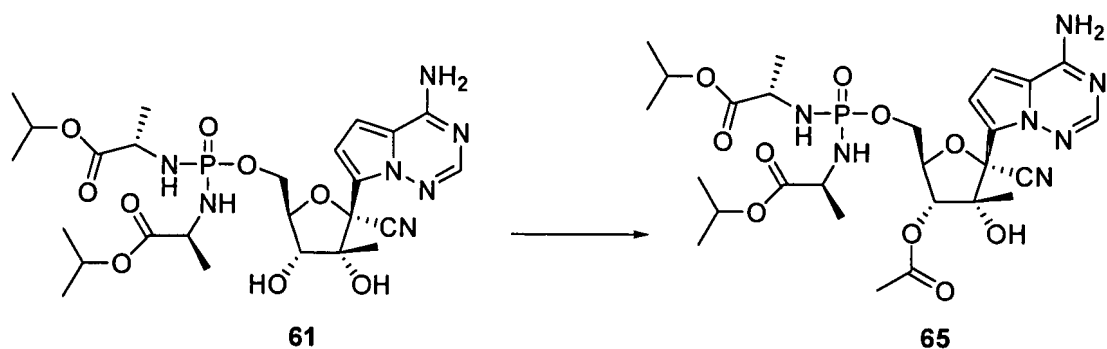
化合物 63

化合物 63 : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.2 (brs, 2H), 4.57 (q, 1H), 4.30 (dd, 2H), 3.9-4.2 (m, 7H), 3.59 (q, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.2-1.5 (m, 14H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (t, 12H) . ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) : δ 12.62 . MS = 696.2 ($\text{M} + \text{H}^+$), 694.1 ($\text{M} - \text{H}^+$) .



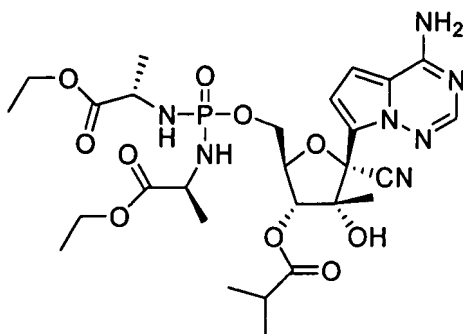
化合物 64 是自化合物 61 製備，其遵循自化合物 6 製備化合物 8 的步驟。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.00 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 4.4$ Hz,

1H), 5.98 (brs, 2H), 5.03 (m, 1H+2H), 4.66 (q, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.39 (d, 6H), 1.2-1.3 (t, 18H), 1.04 (s, 3H)。³¹P NMR (162.1 MHz, CDCl₃): δ 12.41。MS = 682.4 (M + H⁺)。

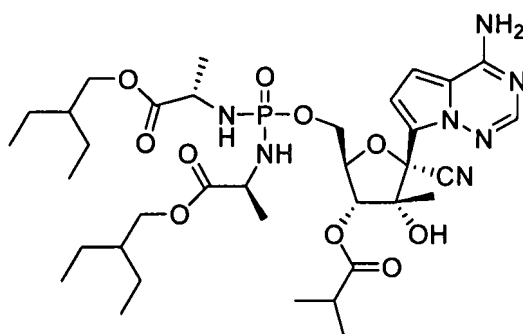


化合物 65 是自化合物 61 製備，其遵循自化合物 6 製備化合物 8 的步驟，唯其中使用乙酸代替異丁酸。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 5.55 (brs, 2H), 5.03 (m, 1H+2H), 4.64 (q, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.39 (2d, 6H), 1.2-1.3 (t, 12H), 1.05 (s, 3H)。³¹P NMR (162.1 MHz, CDCl₃): δ 12.5。MS = 654.3 (M + H⁺)。

使用自化合物 6 製備化合物 8 的相同方法，可分別自化合物 62 和 63 製備化合物 66 和 67。



化 合 物 66



化 合 物 67

抗 病 毒 活 性

本發明之另一方面關於抑制病毒感染的方法，該方法包含使用本發明之組成物處置被懷疑需要抑制該病毒感染的樣本或個體的步驟。

於本發明中，被懷疑含有病毒的樣本包括：天然材料或人造材料（諸如活有機體）；組織或細胞培養物；生物樣本（諸如生物材料樣本：血液、血清、尿液、腦脊髓液、淚液、痰液、唾液、組織樣本及類似者）；實驗室樣本；食物、水或空氣樣本；生物產品樣本（諸如細胞萃取物，特別是合成所欲的糖蛋白的重組細胞）；及類似者。典型上，該樣本會被懷疑含有能引起病毒感染的有機體（通常是病原性有機體，諸如腫瘤病毒）。樣本可置於任何媒質（其包括水和有機溶劑/水混合物）中。樣本包括活有

機體（諸如人）和人造材料（諸如細胞培養物）。

在使用本發明之組成物後，可視需要地，藉由任何包括直接或間接偵測抗病毒活性的方法，觀察本發明之化合物的抗病毒活性。測定該抗病毒活性的定量、定性及半定量方法皆含括在內。典型上，使用前述篩選方法中一者，但亦可使用任何其他方法，諸如觀察活有機體的生理性質之方法。

本發明之化合物的抗病毒活性可經使用習知的標準篩選方法加以測量。例如，化合物的抗病毒活性可藉由使用下述之一般方法加以測量。

HCV IC₅₀ 檢定

試驗方法：對試驗板加入 28 μ l 聚合酶混合物（最終濃度：50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、10 mM KCl、5 mM MgCl₂、1 mM 二硫代蘇糖醇、10 mM 乙二胺四乙酸、4 ng/ μ l 的 RNA 模板及 75 nM HCV Δ 21 NS5b 聚合酶），隨後加入 4 μ l 化合物稀釋液以組合 NS5b 聚合酶試驗 (40 μ l)。
於 35°C 下將該聚合酶及化合物預先培育 10 分鐘，隨後加入 8 μ l 核苷酸受質混合物（於 K_M 下 33P- α -經標記之競爭性核苷酸及 0.5 mM 殘留的三種核苷酸）。覆蓋該試驗板並於 35°C 下經培育 90 分鐘。隨後藉由真空並通過 96 孔 DEAE-81 過濾板過濾反應物。真空下使得多份 0.125 M NaHPO₄、水及乙醇清洗該過濾板以除去未結合的標記。在 TopCount 上計數該試驗板以分析相對對照組的產物合

成量。使用 Prism 擬合程式檢定 IC_{50} 值。

本發明所描述的化合物於抑制 NS5b 聚合酶上具有下述之 IC_{50} 值：較佳地低於 $1000\ \mu M$ ，更佳地低於 $100\ \mu M$ 且最佳地低於 $10\ \mu M$ 。例如，化合物 7 的 IC_{50} 值係低於 $1\ \mu M$ 。

HCV EC_{50} 檢定

以每孔 $100\ \mu l$ 培養基（不包括 Geneticin）之 8×10^3 個細胞的密度將複製子細胞種植於 96 孔培養盤中。化合物經一系列 100%二甲亞砜稀釋並隨後以 1:200 稀釋度加至該細胞中，達到最終濃度 0.5%二甲亞砜且總體積為 $200\ \mu l$ 。於 $37^{\circ}C$ 下，將該培養盤培養 3 日，隨後除去培養基並使用 Promega 螢光素酶檢測系統提供的裂解緩衝劑使細胞裂解。遵循製造商的指示，將 $100\ \mu l$ 螢光素酶受質加至該裂解細胞中並在 TopCount 亮度計上測量螢光素酶活性。本發明所描述的化合物具有下述之 EC_{50} 值：較佳地低於 $100\ \mu M$ ，更佳地低於 $10\ \mu M$ 且最佳地低於 $1\ \mu M$ 。

式 I 至 IV 之化合物的活性的代表性實例係如下表所示：

化 合 物 編 號	EC ₅₀ , μ M
5	> 89
6	0.48 至 1.8
8	0.14 至 0.52
8A	0.096 至 0.36
8B	0.46 至 1.9
61	51
64	5.38
65	8.4

觀察到的特定活性可依據且取決於下述情況而會有所不同：所檢測的特定複製子、所選的活性化合物或是否存在藥物載體，及調製劑類型與所採用的投藥方式，且依據實施本發明，考量結果所示的預期變化或差異。

可使用下述之一般方法檢測本發明之化合物的細胞毒性。

細胞毒性細胞培養分析（CC50 檢定）：

本分析乃基於使用代謝性受質以評估試驗化合物的細胞毒性作用。

CC50 檢定的分析方法：

- 1.將 MT-2 細胞保存於 RPMI-1640 培養基中，該培養基經補充 5%胎牛血清及抗生素。
- 2.將該細胞分配於 96 孔培養盤（每孔 100 μ l 培養基含 20,000 個細胞），且三重複加入不同濃度的試驗化合物（每孔 100 μ l）。包括未處理的對照組。

- 3.於 37°C 下培育該細胞 5 日。
- 4.在黑暗中製備於磷酸鹽緩衝鹽水 (pH 7.4) 中之 XTT 溶液 (每試驗板 6 ml)，該 XTT 溶液之濃度是 2 mg/ml。在 55°C 水浴中加熱該溶液 5 分鐘。對每 6 ml XTT 溶液加入 50 µl N-甲基二甲基苯基吡唑酮鎂甲硫酸鹽 (5 µg/ml)。
- 5.自該試驗板的各孔移除 100 µl 培養基並對各孔加入 100 µl XTT 受質溶液。於 37°C 下且於 CO₂ 培養箱中培育 45 至 60 分鐘。
- 6.對各孔加入 20 µl 2% Triton X-100 以終止 XTT 的代謝性轉化。
- 7.讀取 450 nm 下的吸光率並扣除 650 nm 下的背景值。
- 8.繪製相對於未經處理的對照組的吸光率百分率並估計作為致使抑制 50%細胞生長的藥劑濃度之 CC50 值。該吸光度被視為直接正比於細胞生長。

雄性金倉鼠之肝臟及血漿中核苷一磷酸、核苷二磷酸及核苷三磷酸之濃度檢定

實驗設計

生命體活動乃採用以下所示的實驗設計進行。

實驗設計

組別	劑量 (mg- eq/kg/天)	濃度 (mg/ml)	體積 (ml/kg)	平均重量 (kg)	N
靜脈注射 (iv)	1	0.5	2	0.1	12
口服 (po)	5	2.5	2	0.1	12

調製劑

供靜脈注射的化合物係經 50/50 調劑 (PEG400/水, pH 4 (HCl)))) 。以下溶液調製劑係用於口服製劑。

化合物	溶液調製劑
6	5/30/65 EtOH/PEG ₄₀₀ /水 (pH 4 的 50 mM 檸檬酸鹽緩衝劑)
8	5/55/40 EtOH/PEG ₄₀₀ /水 (pH 4 的 50 mM 檸檬酸鹽緩衝劑)
8B	5/55/40 EtOH/PEG ₄₀₀ /水 (pH 2.2 的 50 mM 檸檬酸鹽緩衝劑)
8A	5/55/40 EtOH/PEG ₄₀₀ /水 (pH 2.2 的 50 mM 檸檬酸鹽緩衝劑)

樣本採集

樣本	時點 (小時)
血漿 (靜脈注射)	給藥前 0.083、0.33、1、4、8 及 24
血漿 (口服)	給藥前 0.5、1、2、4、8 及 24
肝臟	1、4、8 及 24

給藥前，倉鼠經隔夜禁食。在給藥後所有時點，經由頸靜脈穿刺採集血液樣本至含有肝素的 Vacutainer™ 試管 (BD Biosciences) 內。4°C 下離心分離血液樣本以分離血漿。血漿樣本經冷凍並於乾冰上經運送。將收到之樣本貯存於 -80°C 冷凍箱內。

每次最終採集時，使用異氟醚麻醉倉鼠並採集肝臟。所採集的肝臟經鋁箔包裹並於切除後即立即經液態氮快速冷凍。於乾冰上運送肝臟並於處理之前貯存在 -80°C 下。

樣本處理

在內部標準物(300 nM 5-碘管素(5-iodotubericidin))之存在下，藉由對70%最終濃度加入乙腈之蛋白沉澱法製備血漿。樣本經約20分鐘完全乾燥並在0.2%甲酸水溶液中復原。

使用刮刀片將肝臟分割為小片，並添加至預先稱重且保存在乾冰中的15 ml圓錐管中。添加4倍體積之冰冷萃取緩衝劑(0.1%氫氧化鉀及67 mM 乙二胺四乙酸之70%甲醇溶液，其含有0.5 μM Cl-ATP)並立即使用丟棄式硬組織均質機探針(Omni International)及Omni-Tip THTM將樣本均質化。隨後將等份勻漿離心(20,000xg @ 4°C 下10分鐘)，並將等份上清液移入清潔試管中，在加熱的離心蒸發器內經蒸發至乾燥狀態並經等體積之1 mM 磷酸鉍(pH 7)復原以供LC-MS/MS分析。在腺苷、腺苷一磷酸、腺苷二磷酸及腺苷三磷酸之分析中，上清液再於磷酸鉍緩衝劑中經1000倍稀釋。

血漿分析

高壓液相層析條件

管柱：Phenomenex Synergi Max-RP; 150 x 2 x 4 μ

流動相：流動相 A 含有 0.2%甲酸水溶液且流動相 B 含有 0.2%甲酸之 95%乙腈溶液

高壓液相層析泵及自動取樣器：用於洗提和分離的 Shimadzu LC-10AD 三元泵系統，及購自 LEAP Technologies 的 HTC Pal 自動取樣器

高壓液相層析洗提程式：

時間 (min)	流速 (ml/min)	流動相 A (%)	流動相 B (%)
0.00	0.25	96	4
0.80	0.25	96	4
4.00	0.25	0	100
4.70	0.25	0	100
4.80	0.25	96	4

質譜分析

質譜儀：API 4000 三重四極桿質譜儀 (Applied Biosystems/MDS Sciex)

操作模式：多反應監測 (MRM)

質譜分析參數

離子源	探針高度 (mm)	噴霧電壓 (V)	溫度 (°C)	氣簾氣 (psi)	碰撞氣 (psi)
ESI +	4	5500	500	10	4

多反應監測通道

分析物	說明	原始質量 (m/z)	產品質量 (m/z)	去簇電壓 (V)	碰撞能量 (eV)
化合物 5	核苷	306.3	216.2	45	20
化合物 6	代謝物	575.3	288.2	116	31
化合物 8A	前藥	645.3	358.2	121	31
5-碘管素	內部標準物	393.1	206.1	77	30

檢定表現

校準曲線參數

分析物	樣本 矩陣	研究	RT (min)	LOQ (nM)	範圍 (nM)	比重 指數	R ²
化合物 5	血漿	AD-119-2053	3.2	15.4	15.4 – 5,000	1/x	1.0
化合物 6	血漿	AD-119-2053	3.7	15.4	15.4 – 5,000	1/x	1.0
化合物 8A	血漿	AD-119-2053	4.4	15.4	15.4 – 5,000	1/x	0.99

肝臟分析

高壓液相層析條件

管柱：Phenomenex Luna C18 HST 2.5 μ m 2.0 x 50 mm 管柱（零件編號 00B-4446-B0）

流動相：流動相 A 含有 3 mM 甲酸胺 (pH 5) 和 10 mM 二甲基己胺 (DMH) 的水溶液，且流動相 B 含有 3 mM 甲酸胺 (pH 5) 和 10 mM 二甲基己胺之 50% 乙腈溶液

高壓液相層析泵及自動取樣器：用於洗提和分離的 Shimadzu LC-10AD 三元泵系統，及購自 LEAP Technologies 的 HTC Pal 自動取樣器

高壓液相層析洗提程式：

時間 (min)	流速 (ml/min)	流動相 A (%)	流動相 B (%)
0	0.14	80	20
0.30	0.14	80	20
4.00	0.14	40	60
6.00	0.14	0	100
7.50	0.14	0	100
7.60	0.14	80	20

質譜分析

質譜儀：API 4000 三重四極桿質譜儀 (Applied Biosystems/MDS Sciex)

操作模式：多反應監測 (MRM)

質譜分析參數

離子源	探針高度 (mm)	噴霧電壓 (V)	溫度 (°C)	氣簾氣 (psi)	碰撞氣 (psi)
ESI +	4	5500	500	10	4

多反應監測通道

分析物	說明	原始質量 (m/z)	產品質量 (m/z)	去簇電壓 (V)	碰撞能量 (eV)
化合物 5	原始	306.2	216.2	89	18
化合物 17	原始單磷酸	386.2	216.2	110	22
化合物 5-DP	原始二磷酸	466.2	216.2	131	27
化合物 7	原始三磷酸	466.2	216.2	152	31
Cl-ATP	內部標準物	542.2	170.2	125	29
腺苷	天然核苷	268.2	136.2	61	25
腺苷一磷酸	天然核苷酸	348.2	136.2	70	30
腺苷二磷酸	天然核苷酸	428.2	136.2	90	30
腺苷三磷酸	天然核苷酸	508.2	136.2	140	45
^{13}C - ^{15}N -腺苷	穩定同位素	283.2	146.1	61	24
^{13}C - ^{15}N -AMP	穩定同位素	363.2	146.1	70	30
^{13}C - ^{15}N -ADP	穩定同位素	443.2	146.1	90	30
^{13}C - ^{15}N -ATP	穩定同位素	523.2	146.1	140	40

表 12. 雄性金倉鼠口服 5mg-eq/kg 化合物 6、化合物 8、化合物 8B 或化合物 8A 後，化合物 7 在肝臟內的平均濃度

化合物 7 在肝臟內的濃度 (μM) $\pm$ SD				
時間 (hr)	化合物 6	化合物 8	化合物 8B	化合物 8A
	平均值	平均值	平均值	平均值
1	0.179 $\pm$ 0.023	2.99 $\pm$ 0.43	3.29 $\pm$ 0.733	7.9 $\pm$ 2.0
4	0.530 $\pm$ 0.082	3.69 $\pm$ 1.03	3.14 $\pm$ 0.294	9.0 $\pm$ 1.2
8	0.241 $\pm$ 0.026	0.82 $\pm$ 0.27	1.14 $\pm$ 0.579	7.32 $\pm$ 0.61
24	0.058 $\pm$ 0.060	0.309 $\pm$ 0.074	0.896 $\pm$ 0.095	1.82 $\pm$ 0.46

檢定表現

校準曲線參數

分析物	樣本 矩陣	研究	RT (min)	LOQ (μ M)	範圍 (μ M)	比重指數	R ²
化合物 5	肝臟	AD-119-2053	2.6	0.648	0.648 – 17.5	1/x	0.99
化合物 17	肝臟	AD-119-2053	3.9	0.072	0.072 – 17.5	1/x	1.0
化合物 5-DP	肝臟	AD-119-2053	4.7	0.072	0.072 – 17.5	1/x	1.0
化合物 7	肝臟	AD-119-2053	5.2	0.072	0.072 – 17.5	1/x	1.0
腺苷*	肝臟	AD-119-2053	1.9	74.1	74.1 – 2,000	1/x	0.99
腺苷一磷酸*	肝臟	AD-119-2053	3.8	24.7	24.7 – 2,000	1/x	1.0
腺苷二磷酸*	肝臟	AD-119-2053	4.5	24.7	24.7 – 2,000	1/x	1.0
腺苷三磷酸*	肝臟	AD-119-2053	4.8	24.7	24.7 – 2,000	1/x	1.0

* 基於各自穩定同位素的校準曲線 (¹³C-¹⁵N)

使用表 12 的數據，分別口服 5 mg-eq/kg 化合物 6、化合物 8、化合物 8B 及化合物 8A 後，倉鼠肝臟暴露於化合物 7 濃度之曲線下的面積係如表 13 所示。

表 13. 雄性金倉鼠口服 5 mg-eq/kg 化合物 6、化合物 8、化合物 8B 或化合物 8A 後，平均化合物 7 之肝臟內濃度曲線下的面積

口服 @ 5mg-eqv/kg	AUC 0-t (uM*hr)
化合物 6	5.1
化合物 8	29.6
化合物 8B	46.1
化合物 8A	135

此等數據證實，口服相應前藥後，諸如化合物 6 之

1'-氘基-吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吡核苷的 5'-前藥的 3'-羥基之醯化作用可導致肝臟暴露吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吡核苷（化合物 7）的三磷酸鹽出乎意料地提高約 6 至 26 倍。口服這些 3'-O-醯基前藥比口服非-3'-O-醯基前藥更有利於在受 HCV 感染的哺乳動物/人體內生成較高濃度的核苷三磷酸鹽。三磷酸鹽濃度越高，越能藉由選擇性抑制 HCV RdRp 聚合酶以有效地治療 HCV 感染。

上文引述的所有文獻、專利及專利文件均納入本文作為參考，雖然個別地納入。

本發明已藉由不同的特定及合宜的較佳體系及技術加以描述。然而，熟習此技藝的人士當能理解在不維持本發明的精神及範圍下可作出許多的變異及修飾。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100118301

※申請日：100 年 05 月 25 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文／英文)

用於抗病毒治療之 1'-經取代-碳環-核苷前藥類

1'-Substituted-carba-nucleoside prodrugs for antiviral treatment

二、中文發明摘要：

本發明提供吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吡-7-基核苷磷酸酯的前藥，其中核苷糖的 1' 位置被 CN 取代。所提供的化合物、組成物及方法可用於治療 C 型肝炎感染。

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/664 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

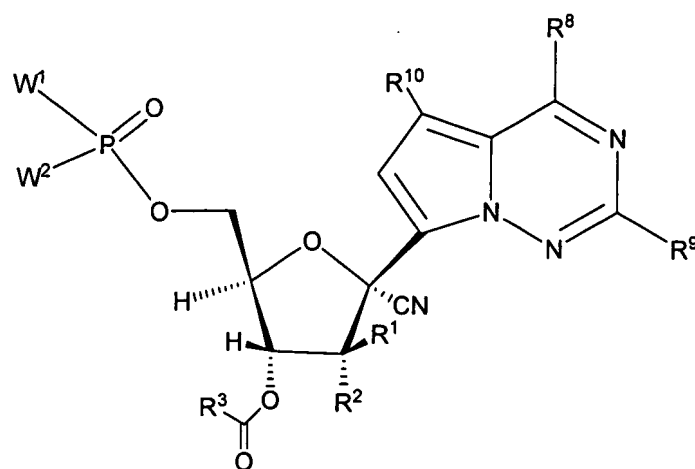
A61P 31/14 (2006.01)

三、英文發明摘要：

Provided are prodrugs of pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl nucleoside phosphates wherein the 1' position of the nucleoside sugar is substituted with CN. The compounds, compositions, and methods provided are useful for the treatment Hepatitis C infections.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 之化合物：



式 I

或其藥學上可接受的鹽或酯；

其中：

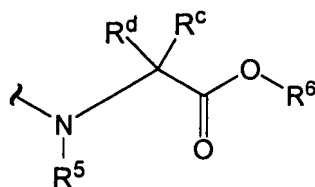
R^1 是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基或 (C_2-C_8) 炔基；

R^2 是 OH 或 $-OC(O)R^3$ ；

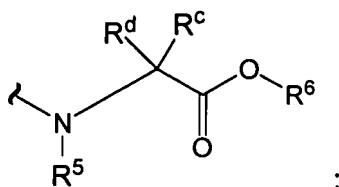
各個 R^3 獨立地是 H、 OR^4 、 $NH(R^4)$ 、 $N(R^4)_2$ 、 SR^4 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基、 (C_1-C_8) 烷基、雜環基、 (C_1-C_8) 烷基、芳基、雜環基或雜芳基；

各個 R^4 、 R^5 或 R^6 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基、 (C_1-C_8) 烷基、雜環基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

W^1 或 W^2 中一者是



且 W^1 或 W^2 中另一者是 OR^4 或



各個 R^c 、 R^d 或 R^5 獨立地是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

各個 R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 NO 、 NO_2 、 CHO 、 CN 、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $CH=NNHR^{11}$ 、 $CH=N(OR^{11})$ 、 $CH(OR^{11})_2$ 、 $C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{11}$ 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基、雜芳基、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 OR^{11} 或 SR^{11} ；

各個 n 獨立地是 0、1 或 2；

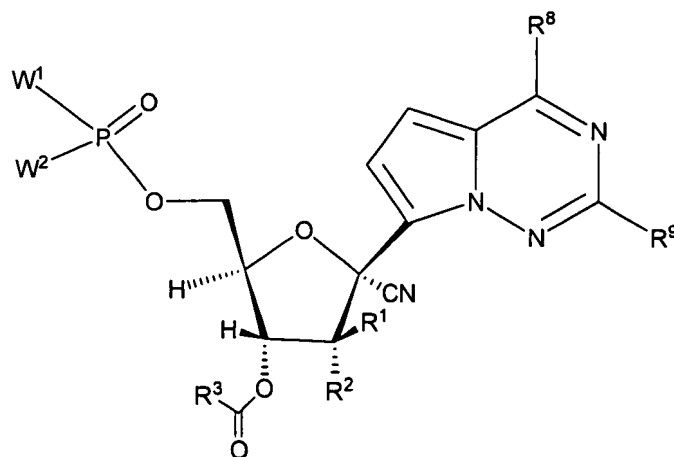
各個 R^9 或 R^{10} 獨立地是 H、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 NO 、 NO_2 、 CHO 、 CN 、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $CH=NHNR^{11}$ 、 $CH=N(OR^{11})$ 、 $CH(OR^{11})_2$ 、 $C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{11}$ 、 R^{11} 、 OR^{11} 或 SR^{11} ；

各個 R^{11} 或 R^{12} 獨立地是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯

基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₈)碳環基、(C₄-C₈)碳環烷基、芳基(C₁-C₈)烷基、雜環基(C₁-C₈)烷基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基、雜芳基、-C(=O)(C₁-C₈)烷基、-S(O)_n(C₁-C₈)烷基，或 R¹¹ 和 R¹² 與彼等所連結的氮一起形成 3 至 7 員雜環，其中該雜環的任一碳原子可被 -O-、-S(O)_n-或 -NR^a- 任意替換；且

其中各個 R^c、R^d、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R¹¹ 或 R¹² 的各個 (C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₈)碳環基、(C₄-C₈)碳環烷基、芳基(C₁-C₈)烷基、雜環基(C₁-C₈)烷基、(C₆-C₂₀)芳基、(C₂-C₂₀)雜環基及雜芳基獨立地被一或多個鹵素、羥基、CN、N₃、N(R^a)₂、NH(R^a)、NH₂、C(O)N(R^a)₂、C(O)NH(R^a)、C(O)NH₂、OC(O)N(R^a)₂、OC(O)NH(R^a)、OC(O)NH₂、C(O)OR^a、OC(O)OR^a、C(O)R^a、OC(O)R^a、S(O)_nR^a、S(O)₂N(R^a)₂、S(O)₂NH(R^a)、S(O)₂NH₂、OR^a 或 R^a 任意取代。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係如式 II 所示：



式 II

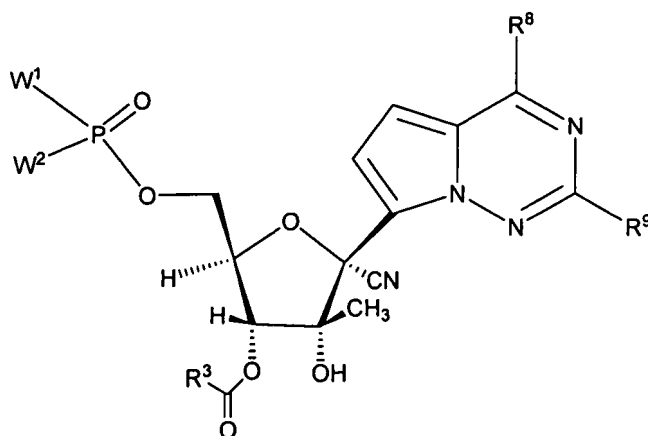
或其藥學上可接受的鹽或酯，

其中各個 R^5 是 H。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 是 (C₁-C₈) 烷基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R^2 是 OH。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其係如式 III 所示：



式 III

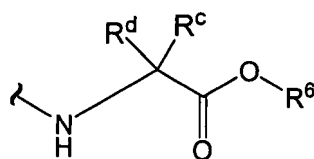
或其藥學上可接受的鹽或酯；

其中：

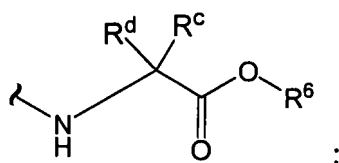
R^3 是 (C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₃-C₈) 碳環基、(C₄-C₈) 碳環烷基、芳基 (C₁-C₈) 烷基、雜環基 (C₁-C₈) 烷基、芳基、雜環基或雜芳基；

各個 R^a 或 R^6 獨立地是 (C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₃-C₈) 碳環基、(C₄-C₈) 碳環烷基、芳基 (C₁-C₈) 烷基、雜環基 (C₁-C₈) 烷基、(C₆-C₂₀) 芳基、(C₂-C₂₀) 雜環基或雜芳基；

W^1 或 W^2 中一者是



且 W^1 或 W^2 中另一者是 OR^4 或



各個 R^c 或 R^d 獨立地是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基、 (C_1-C_8) 烷基、雜環基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

各個 R^4 是 (C_6-C_{20}) 芳基或雜芳基；

各個 R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基、 OR^{11} 或 SR^{11} ；

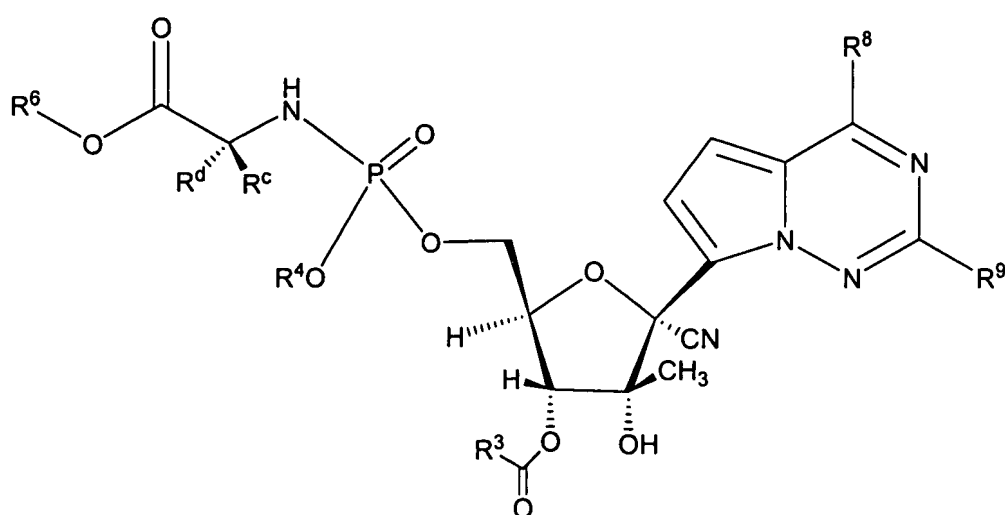
各個 n 獨立地是 0、1 或 2；

各個 R^9 獨立地是 H、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 OR^{11} 或 SR^{11} ；各個 R^{11} 或 R^{12} 獨立地是 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 碳環基、 (C_4-C_8) 碳環烷基、芳基、 (C_1-C_8) 烷基、雜環基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{20}) 芳基、 (C_2-C_{20}) 雜環基、雜芳基、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 與彼等所連結的氮一起形成 3 至 7 員雜環，其中該雜環的任一碳原子可被 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^a-$ 任意替換；且

其中各個 R^c 、 R^d 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的各

個 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基、(C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、(C_6-C_{20}) 芳基、(C_2-C_{20}) 雜環基及雜芳基獨立地被一或多個鹵素、羥基、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。

6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其係如式 IV 所示：



式 IV

或其藥學上可接受的鹽或酯；

其中：

R^3 是 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基或 (C_4-C_8) 碳環烷基；

各個 R^a 獨立地是 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基、(C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷

基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、(C_6-C_{20}) 芳基、(C_2-C_{20}) 雜環基或雜芳基；

各個 R^c 或 R^d 獨立地是 H 或甲基；

R^4 是 (C_6-C_{20}) 芳基；

R^6 是 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基或 (C_4-C_8) 碳環烷基；

各個 R^8 是鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基、 OR^{11} 或 SR^{11} ；

各個 n 獨立地是 0、1 或 2；

各個 R^9 獨立地是 H、鹵素、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 OR^{11} 或 SR^{11} ；

各個 R^{11} 或 R^{12} 獨立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基、(C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、(C_6-C_{20}) 芳基、(C_2-C_{20}) 雜環基、雜芳基、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 與彼等所連結的氮一起形成 3 至 7 員雜環，其中該雜環的任一碳原子可被 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^a$ 任意替換；且

其中各個 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的各個 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_3-C_8) 碳環基、(C_4-C_8) 碳環烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、雜環基 (C_1-C_8) 烷基、(C_6-C_{20}) 芳基、(C_2-C_{20}) 雜環基及雜芳基獨立地被一或多個鹵素、羥基、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、

$\text{OC(O)NH(R}^a\text{)}$ 、 OC(O)NH_2 、 C(O)OR^a 、 OC(O)OR^a 、 C(O)R^a 、 OC(O)R^a 、 $\text{S(O)}_n\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N(R}^a\text{)}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH(R}^a\text{)}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 OR^a 或 R^a 任意取代。

7. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中磷手性是 R。

8. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中磷手性是 S。

9. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 R^3 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。

10. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 R^c 或 R^d 中一者是 H 且 R^c 或 R^d 中另一者是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。

11. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 R^6 是 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基。

12. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 R^8 是 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 或 OR^{11} 。

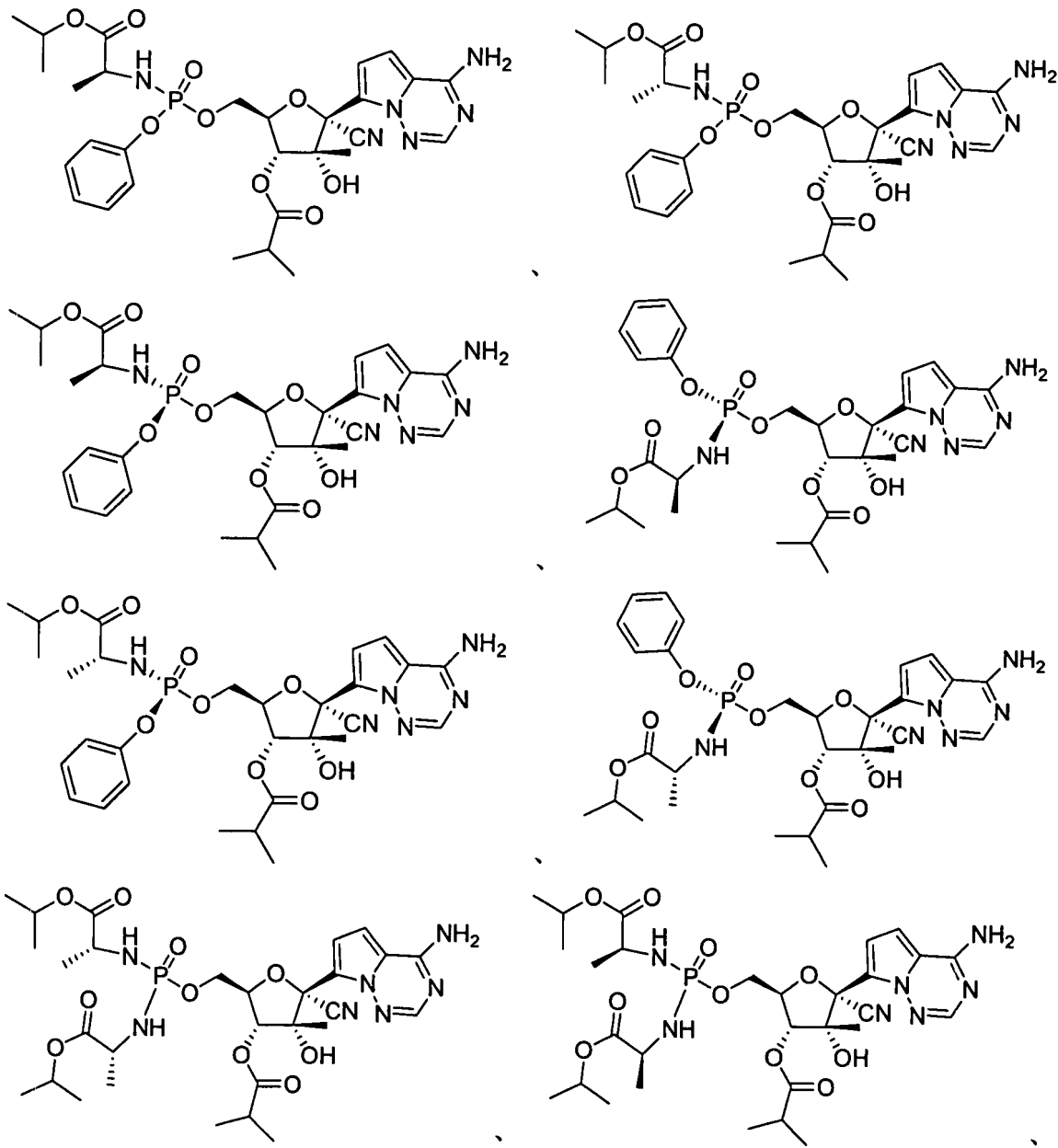
13. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 R^9 是 H 或 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

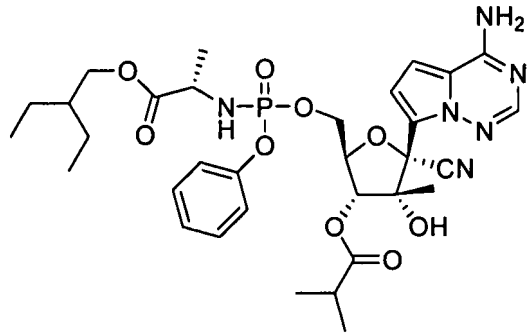
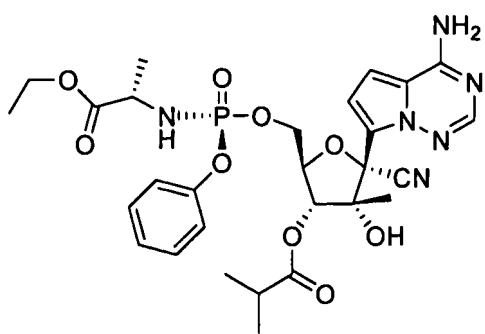
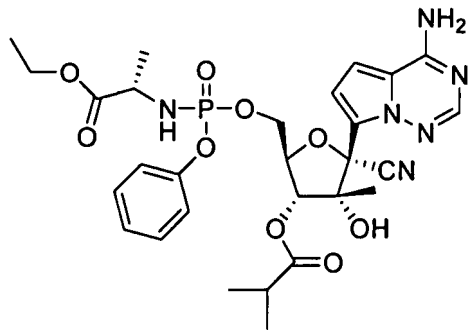
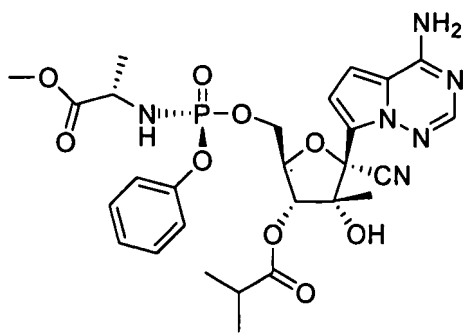
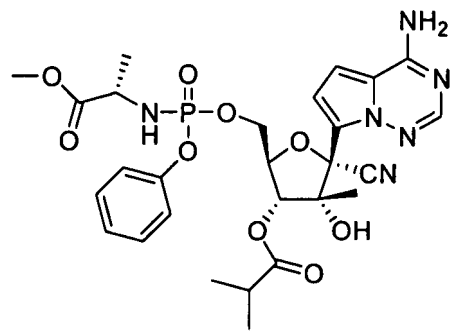
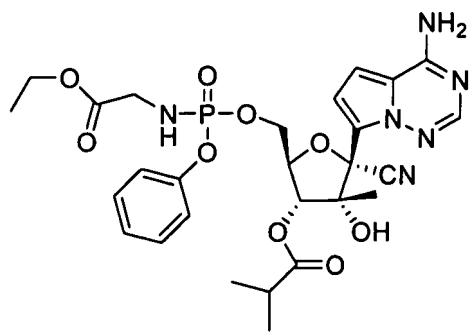
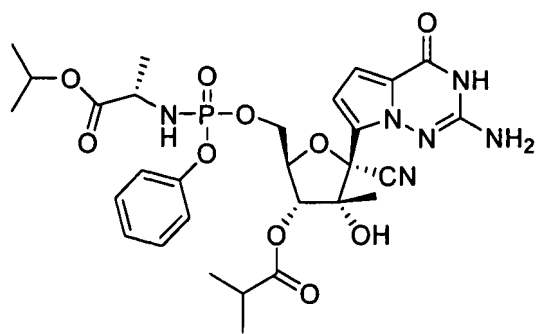
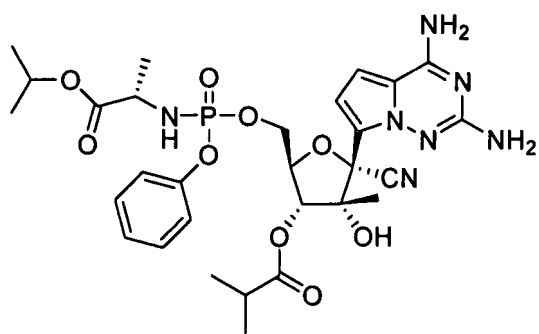
14. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中各個 R^{11} 和 R^{12} 是 H。

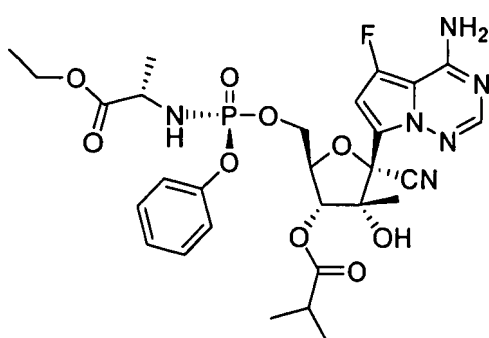
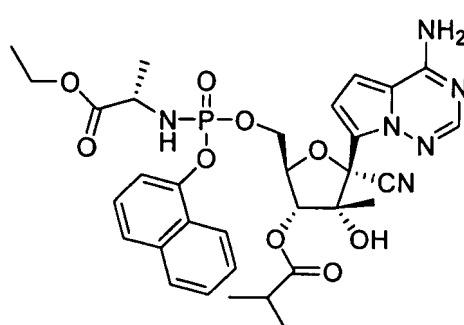
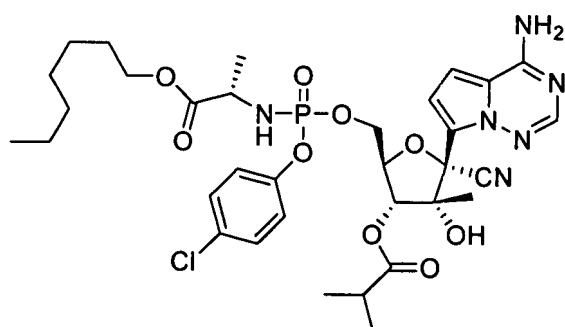
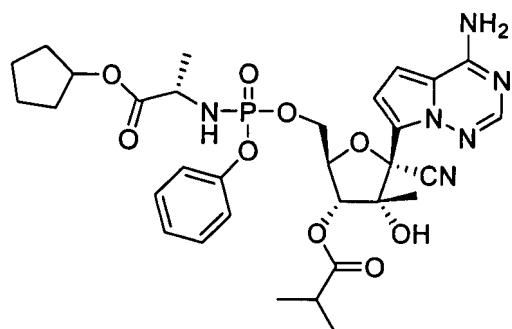
15. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 R^8 是 NH_2 且 R^9 是 H。

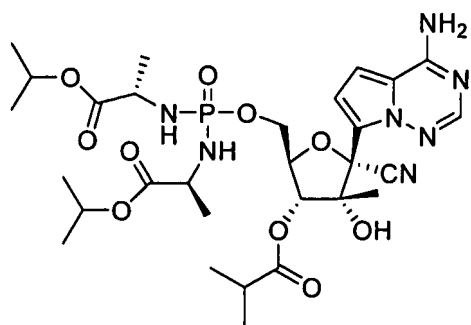
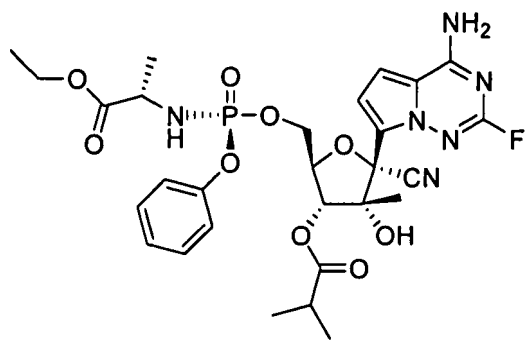
16. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 R^4 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{20})$ 芳基。

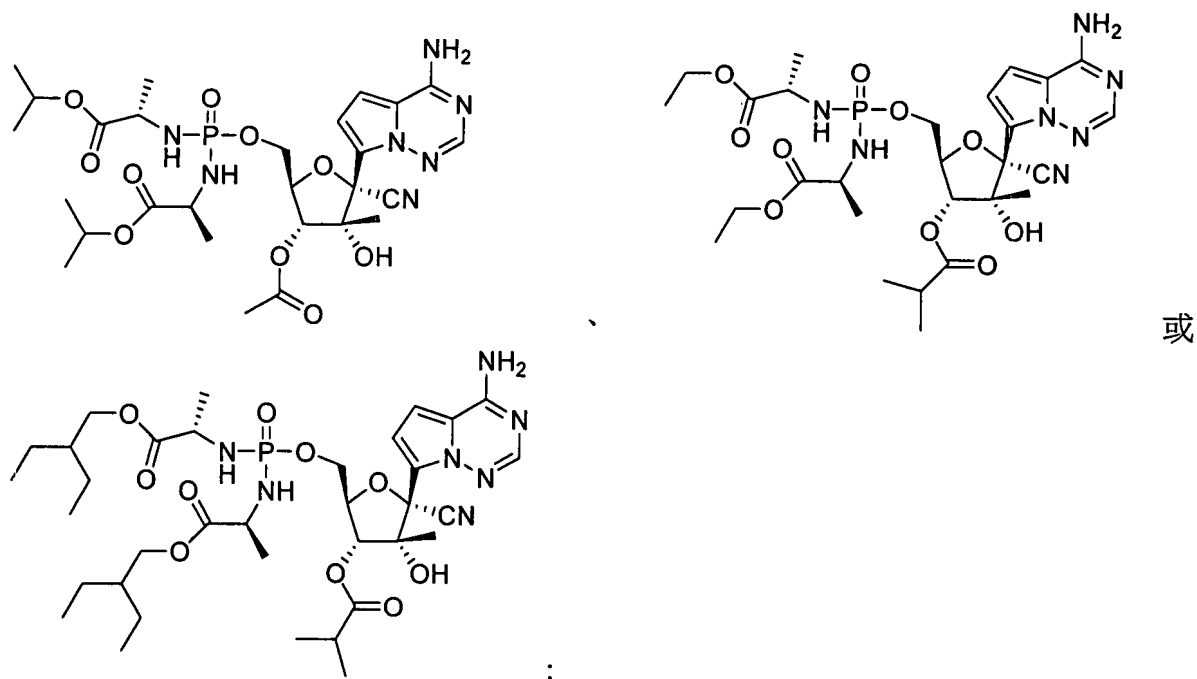
17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，該化合物是











或其藥學上可接受的鹽或酯。

18. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽或酯及藥學上可接受的載體。

19. 如申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物，其進一步包含至少一種選自下列所組成的群組之其他治療劑：干擾素類、三氮唑核苷或其類似物類、HCV NS3 蛋白酶抑制劑類、NS5a 抑制劑類、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑類、保肝劑類、甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類、腎素-血管緊張素系統拮抗劑類、其他抗纖維化劑類、HCV NS5B 聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑類、HCV NS5B 聚合酶之非核苷抑制劑類、HCV NS5A 抑制劑類、TLR-7 促效劑類、親環素抑制劑類、HCV IRES 抑制劑類、藥物動力學增強劑及治療 HCV 的其他藥劑類。

20. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化

合物或其藥學上可接受的鹽或酯於製備供抑制哺乳動物體內 HCV 聚合酶的藥物之用途。

21. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽或酯於製備供治療哺乳動物體因 HCV 引起之病毒感染的藥物之用途。

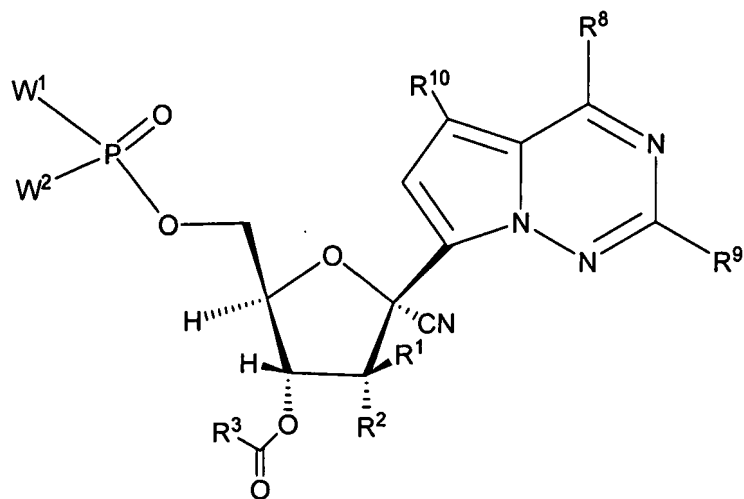
22. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該藥物進一步包含至少一種選自下列所組成的群組之其他治療劑：干擾素類、三氮唑核苷或其類似物類、HCV NS3 蛋白酶抑制劑類、NS5a 抑制劑類、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑類、保肝劑類、甲羥戊酸脫羧酶拮抗劑類、腎素-血管緊張素系統拮抗劑類、其他抗纖維化劑類、HCV NS5B 聚合酶之核苷或核苷酸抑制劑類、HCV NS5B 聚合酶之非核苷抑制劑類、HCV NS5A 抑制劑類、TLR-7 促效劑類、親環素抑制劑類、HCV IRES 抑制劑類、藥物動力學增強劑及治療 HCV 的其他藥劑類。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I