200936603

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：91147977

※ 申請日期：91. 11. 20　　※IPC 分類：~~C07~~A61K 31/7068 (2006.01)

C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

可作為抗病毒劑之2',4'-經取代核苷

2',4'-SUBSTITUTED NUCLEOSIDES AS ANTIVIRAL AGENTS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商法瑪席特股份有限公司

PHARMASSET, INC.

代表人：（中文/英文）

布萊斯　A　羅伯茲

ROBERTS, BRYCE A.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國紐澤西州普林斯頓市大學東路303-A號

303-A COLLEGE ROAD EAST, PRINCETON, NJ 08540, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 2 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 麥可　J　蘇菲亞
   SOFIA, MICHAEL J.
2. 珍法　杜伊
   DU, JINFA

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年11月20日；60/989,296
2. 美國；2008年11月14日；12/271,388

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.
2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明之實施例係針對用於治療病毒感染之化合物、方法及組合物。更特定言之，本發明之實施例為可用於治療病毒感染(諸如HIV、HCV及HBV感染)之2',4'-經取代核苷化合物。

【先前技術】

在估計為全世界人口的2%-15%之大量感染個體中，C型肝炎病毒(HCV)感染為引起慢性肝病(諸如肝硬化及肝細胞癌)之主要健康問題。根據美國疾病控制中心(U.S. Center for Disease Control)，僅在美國即有估計450萬感染人群。根據世界衛生組織(World Health Organization)，全世界存在2億名以上感染個體，其中每年至少300萬至400萬人經感染。一旦感染，約20%的人清除病毒，但其餘人群會終其餘生攜帶HCV。10%至20%之慢性感染個體最終產生損傷肝之肝硬化或癌症。病毒疾病藉由污染之血液及血液產品、污染之針非經腸傳播，或經性途徑傳播及由經感染母親或帶原者母親垂直傳播給其後代。隨著抗藥性迅速發展，侷限於單獨使用重組干擾素-α或使用重組干擾素-α與核苷類似物病毒唑(ribavirin)之免疫療法之當前對於HCV感染的治療僅具有有限臨床益處。此外，無對抗HCV之確定疫苗。因此，迫切需要可有效抗擊慢性HCV感染之改良治療劑。

HCV病毒粒子為具有擁有約9600個鹼基之單一寡核糖核

苷酸基因組序列的包膜正股RNA病毒，該序列編碼具有約3,010個胺基酸之聚合蛋白質。HCV基因之蛋白質產物由結構蛋白C、E1及E2以及非結構蛋白NS2、NS3、NS4A及NS4B以及NS5A及NS5B組成。咸信非結構(NS)蛋白為病毒複製提供催化機制。NS3蛋白酶釋放NS5B，其為來自聚合蛋白質鏈之RNA依賴性RNA聚合酶。HCV NS5B聚合酶為自在HCV複製週期中作為模板之單股病毒RNA合成雙股RNA所需。因此，認為NS5B聚合酶為HCV複製複合物中必不可少之成份(K. Ishi等人，Heptology, 1999, 29: 1227-1235；V. Lohmann等人，Virology, 1998, 249: 108-118)。抑制HCV NS5B聚合酶會阻止雙股HCV RNA的形成且因此為開發HCV特異性抗病毒療法創建吸引人之方法。

HCV屬於共用許多共同特徵之龐大的病毒家族。

黃病毒科病毒(Flaviviridae Virus)

黃病毒科病毒包含至少三個不同屬：瘟疫病毒屬，其在牛及豬中引起疾病；黃病毒屬，其為諸如登革熱及黃熱病之疾病的主要病因；及肝炎病毒屬，其唯一成員為HCV。黃病毒屬包括超過68個成員，基於血清學相關性將其分組(Calisher等人，J. Gen. Virol, 1993, 70, 37-43)。臨床症狀不同且包括發燒、腦炎及出血熱(Fields Virology，編輯：Fields, B.N., Knipe, D. M.及Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996，第31章，931-959)。全球關注的與人類疾病相關之黃病毒屬包括登革出血熱病毒(DHF)、黃熱病病毒、休克症候群及日本腦炎病毒(Halstead, S. B., Rev.

Infect. Dis., 1984, 6,251-264；Halstead, S. B., Science, 239: 476-481, 1988；Monath, T. P., New Eng. J. Med. 1988, 319, 641-643)。

瘟疫病毒屬包括牛病毒性下痢病毒(BVDV)、豬瘟病毒(classical swine fever virus(CSFV)，亦稱作hog cholera virus)及羊邊界病病毒(BDV)(Moennig, V.等人，Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98)。家養牲畜(牛、豬及羊)之瘟疫病毒感染在世界範圍內均造成顯著經濟損失。BVDV造成牛之黏膜病且對於家畜行業具有重大的經濟重要性(Meyers, G. 及Thiel, H. J., Advances in Virus Research, 1996, 47, 53-118；Moennig V.等人，Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98)。人類瘟疫病毒屬尚未如動物瘟疫病毒屬一樣經廣泛地描述特徵。然而，血清學研究表明在人類中存在數目可觀的瘟疫病毒。

瘟疫病毒屬與肝炎病毒屬為黃病毒科中密切相關之病毒群。此科中其他密切相關之病毒包括GB病毒A、類GB病毒A劑、GB病毒-B及GB病毒-C(亦稱作G型肝炎病毒，HGV)。肝炎病毒群(C型肝炎病毒；HCV)由許多密切相關但基因型上可區分之感染人類之病毒組成。存在至少6種HCV基因型及超過50種亞型。由於瘟疫病毒屬與肝炎病毒屬之間的相似性，加上肝炎病毒屬在細胞培養物中有效生長能力差，故牛病毒性下痢病毒(BVDV)常用作研究HCV病毒之替代物。

瘟疫病毒屬與肝炎病毒屬基因組織極為相似。該等正股RNA病毒擁有單個大的開放閱讀框架(ORF)，其編碼所有

對於病毒複製所必需之病毒蛋白。該等蛋白表現為聚合蛋白質，其在轉譯同時及轉譯後經細胞及病毒編碼之蛋白酶處理以產生成熟的病毒蛋白。負責病毒基因組RNA複製之病毒蛋白位於大致羧基末端內。ORF中三分之二被稱為非(NS)蛋白。對於瘟疫病毒屬及肝炎病毒屬而言，ORF之非結構蛋白部分的基因組織及聚合蛋白質處理極為相似。對於瘟疫病毒屬與肝炎病毒屬兩者而言，成熟的非結構(NS)蛋白以自非結構蛋白編碼區之胺基末端至ORF之羧基末端的依次順序由p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B組成。

瘟疫病毒屬及肝炎病毒屬之NS蛋白共用以特異性蛋白功能為特徵之序列域。舉例而言，兩個群中病毒之NS3蛋白均擁有絲胺酸蛋白酶及解螺旋酶之胺基酸序列基元特徵(Gorbalenya等人，Nature, 1988, 333, 22；Bazan及Fletterick, Virology, 1989, 171, 637-639；Gorbalenyl等人，Nucleic Acid Res., 1989, 17, 3889-3897)。類似地，瘟疫病毒屬及肝炎病毒屬之NS5B蛋白具有RNA介導之RNA聚合酶的基元特徵(Koonin, E. V.及Dolja, V. V., Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol., 1993, 28, 375-430)。

瘟疫病毒屬及肝炎病毒屬之NS蛋白在病毒生命週期中的實際作用及功能完全類似。在兩種狀況下，NS3絲胺酸蛋白酶負責在其在ORF中之位置下游之聚合蛋白質前驅物的所有蛋白水解處理(Wiskerchen及Collett, Virology, 1991, 184, 341-350；Bartenschlager等人，J. Virol. 1993, 67,

3835-3844；Eckart等人，Biochem. Biophys. Res. Comm. 1993, 192, 399-406；Grakoui等人，J. Virol. 1993, 67, 2832-2843；Grakoui等人，Proc. Natl. Acad. Aci. USA, 1993, 909, 10583-10587；Hijikata等人，J. Virol. 1993, 67, 4665-4675；Tome等人，J. Virol., 1993, 67, 4017-4026)。在兩種狀況下，NS4A蛋白作為NS3絲胺酸蛋白酶之輔因子(Bartenschlager等人，J. Virol. 1994, 68, 5045-5055；failla等人，J. Virol., 1994, 68, 3753-3760；Xu等人，J. Virol., 1997, 71, 5312-5322)。兩種病毒之NS3蛋白亦作為解螺旋酶(Kim等人，Biochem Biophys. Res. Comm., 1995, 215, 160-166；Jin及Peterson, Arch. Biochem. Biophys., 1995, 323, 47-53；Warrener及Collett, J. Virol., 1995, 69, 1720-1726)。最後，瘟疫病毒屬及肝炎病毒屬之NS5B蛋白具有預測之RNA介導之RNA聚合酶活性(Behrens等人，EMBO, 1996, 15, 12-22；Lechmann等人，J. Virol., 1997, 71, 8416-8428；Yuan等人，Biochem. Biophys. Res. Comm. 1997, 232, 231-235；Hagedorn PCT WO 97/12033；Zhong等人，J. Virol., 1998, 72, 9365-9369)。

當今，對於感染C型肝炎病毒之個體，存在有限的治療選擇。當今認可之治療選擇為使用免疫療法，其單獨使用重組干擾素-α或使用重組干擾素-α與核苷類似物病毒唑。此療法在其臨床效果上受限制且僅有50%之受治療患者對療法有回應。因此，顯著需要更有效且新穎之療法以應對HCV感染造成的未滿足之醫學需要。

如今已鑑別用於抗HCV療法之直接作用抗病毒劑之藥物開發的許多潛在分子標靶，其包括((但不限於))NS2-NS3自體蛋白酶、N3蛋白酶、N3解螺旋酶及NS5B聚合酶。RNA依賴性RNA聚合酶對於單股、正義RNA基因組的複製係絕對必要的且此酶已在醫藥化學家中引起顯著關注。

已評述作為HCV感染之潛在療法之HCV NS5B抑制劑：Tan, S. L.等人，Nature Rev. Drug Discov., 2002, 1, 867-881；Walker, M. P.等人，Exp. Opin. Investigational Drugs, 2003, 12, 1269-1280；Ni, Z-J.等人，Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2004, 7, 446-459；Beaulieu, P. L.等人，Current Opinion in Investigational Drugs, 2004, 5, 838-850；Wu, J.等人，Current Drug Targets-Infectious Disorders, 2003, 3, 207-219；Griffith, R. C.等人，Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2004, 39, 223-237；Carrol, S.等人，Infectious Disorders-Drug Targets, 20-06, 6, 17-29。抗藥性HCV菌株出現的可能性及鑑別具有廣泛基因型覆蓋之試劑的需要支持繼續努力以鑑別新穎且更有效的作為HCV NS5B抑制劑之核苷的需要。NS5b聚合酶之核苷抑制劑可作為導致鏈終止之非天然受質或作為與核苷酸競爭結合聚合酶之競爭抑制劑。為充當鏈終止劑，核苷類似物必須由細胞吸收且在活體內轉化為三磷酸鹽以競爭聚合酶核苷酸結合位點。此向三磷酸鹽之轉化通常係由細胞激酶介導，此賦予潛在核苷聚合酶抑制劑以額外結構要求。

儘管存在有效疫苗，但B型肝炎病毒(HBV)感染仍為世界範圍內之主要公共衛生問題，其有4億名慢性帶原者。該等感染患者經受形成肝硬化及肝細胞癌的風險(Lee, W. M. 1997, N. Eng. J. Med., 337, 1733-1745)。當今，咸信僅在美國即存在約125萬慢性B型肝炎帶原者，其中因接觸血液或體液而每年新增200,000名感染人群。

B型肝炎病毒為繼煙草後之第二大人類癌症的原因。儘管HBV誘發癌症之機制尚未知，但假定其可直接觸發腫瘤形成或經由慢性炎症、肝硬化及與感染相關之細胞再生而間接地觸發腫瘤形成。

B型肝炎病毒已達全世界流行之程度。在2至6個月培育期(其間宿主未覺察到感染)後，HBV感染可導致急性肝炎及肝損傷，此造成腹痛、黃疸及某些酶之血液含量升高。HBV可引起爆發性肝炎，其為快速進行性、常為致命形式的疾病，其中肝之大部分損傷。患者通常自急性病毒性肝炎恢復。然而，在一些患者中，大量病毒抗原在血液中存留較長時期或無限長時期，造成慢性感染。慢性感染會導致慢性持續性肝炎。感染慢性持續性HBV的患者在發展中國家中最為常見。至1991年中期，僅在亞洲即存在約2億2500萬名慢性HBV帶原者，而在全世界有近3億名帶原者。慢性持續性肝炎可造成疲勞、肝硬化及肝細胞癌、原發性肝癌。

在西方工業化國家，HBV感染之高風險群體包括與HBV帶原者或其血液樣品接觸者。HBV之流行病學實際上與

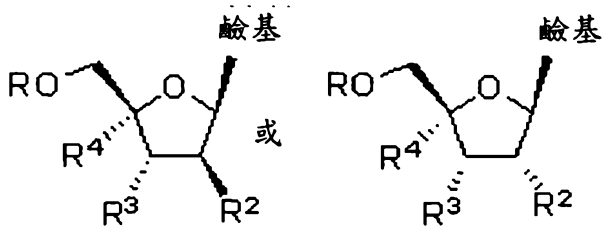
HIV之流行病學極為類似，其解釋為何HBV感染在具有AIDS或HIV相關感染之患者中常見之原因。然而，HBV比HIV傳染性更強。

眾所周知，後天性免疫不全症候群(AIDS)為嚴重損害人類免疫系統且導致死亡之疾病。AIDS的起因已經確定為人類免疫不全病毒(HIV)。為減輕痛苦且為延長受感染宿主之生命，持續尋找用於治療AIDS及攻擊HIV病毒之新穎化合物及方法。

在本說明書中引用之先前文獻及所有其他文獻係以引用的方式併入本文中。

【發明內容】

本發明之實施例係針對用於治療哺乳動物之病毒感染之新穎2',4'-經取代核苷衍生物。因此，在一態樣中，抗病毒有效之核苷為具有以下通式之2',4'-二取代之2'-去氧核苷(β-D或β-L)、其5'-單磷酸鹽、其5',3'-環狀磷酸鹽、其5'-二磷酸鹽及其5'-三磷酸鹽或其醫藥學上可接受之鹽(酸加成鹽或鹼加成鹽)、其水合物、其溶劑合物、其結晶形式或其前藥：



其中：

(a) R^2獨立地為CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、F、CN、C_{2-4}

烯基、C_{2-4}炔基或C_{1-4}烷基，其視情況經胺基、羥基或1至3個氟原子取代；

(b) R為H；磷酸鹽，包括5'-單磷酸鹽、5',3'-環狀磷酸鹽、二磷酸鹽、三磷酸鹽或穩定化磷酸鹽前藥；H-膦酸鹽，包括穩定化H-膦酸鹽；醯基，包括視情況經取代之苯基醯基及低碳醯基；烷基，包括低碳烷基；O-取代之羧基烷基胺基或其肽衍生物；磺酸酯，包括烷基磺醯基或芳基烷基磺醯基，包括甲烷磺醯基及苄基磺醯基，其中苯基視情況經取代；脂質，包括磷脂；L-胺基酸或D-胺基酸；碳水化合物；肽；膽固醇；或在活體內投與時之其他醫藥學上可接受之離去基；

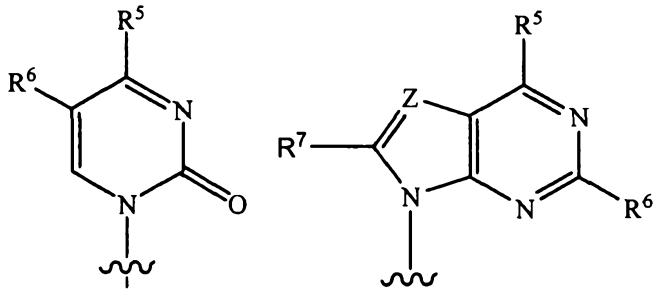
(c) R^3獨立地為OH、H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、乙烯基、N_3、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{2-4}炔基)、C(O)O(C_{2-4}烯基)、O(C_{1-10}醯基)、O(C_{1-4}烷基)、O(C_{2-4}烯基)、SH、S(C_{1-4}醯基)、S(C_{1-4}烷基)、S(C_{2-4}炔基)、S(C_{2-4}烯基)、SO(C_{1-4}醯基)、SO(C_{1-4}烷基)、SO(C_{2-4}炔基)、SO(C_{2-4}烯基)、SO_2(C_{1-4}醯基)、SO_2(C_{1-4}烷基)、SO_2(C_{2-4}炔基)、SO_2(C_{2-4}烯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}醯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、$OS(O)_2$(C_{2-4}烯基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-18}醯基)$_2$，其中烷基、炔基、烯基及乙烯基視情況經N_3、CN、1至3個鹵素(Cl、Br、F、I)、NO_2、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{2-4}炔基)、C(O)O(C_{2-4}烯基)、O(C_{1-4}醯基)、

O(C_{1-4}烷基)、O(C_{2-4}烯基)、SH、S(C_{1-4}醯基)、S(C_{1-4}烷基)、S(C_{2-4}炔基)、S(C_{2-4}烯基)、SO(C_{1-4}醯基)、SO(C_{1-4}烷基)、SO(C_{2-4}炔基)、SO(C_{2-4}烯基)、SO_2(C_{1-4}醯基)、SO_2(C_{1-4}烷基)、SO_2(C_{2-4}炔基)、SO_2(C_{2-4}烯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}醯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、$OS(O)_2$(C_{2-4}烯基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-4}醯基)$_2$取代；

(d) R^4獨立地為H、低碳烷基、CN、乙烯基、O-(低碳烷基)、羥基低碳烷基(亦即-$(CH_2)_pOH$，其中p為1-6，包括羥基甲基(CH_2OH))、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、乙炔基炔烴(視情況經取代)或鹵素(包括F、Cl、Br或I)、烯基、炔基、Br-乙烯基、羥基、O-烯基、NO_2、胺基、低碳烷基胺基或二(低碳烷基)胺基；

(e) R與R^3可共同形成5',3'-環狀磷酸鹽，包括其穩定化前藥；

(f) 鹼基(B)為由以下結構表示之天然存在或經修飾的嘌呤或嘧啶鹼基：



a　　b

其中，對於a及b而言，

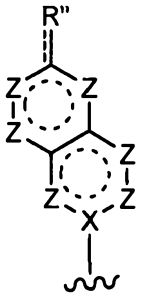
Z為N或CR^8；

R^5、R^6及R^7獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基(諸如C≡CH)、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括(但不限於)視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括(但不限於)C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；

R^8獨立地為H、鹵素(包括F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、NO_2、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵

(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、$CONHR'$、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括(但不限於)視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括(但不限於)C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；或

鹼基(B)可選自式c之群：



c

其中，對於結構c而言，

若Z為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自N或C-G；或者，若Z不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自

O、S、Se、NR、NOR、NNR_2、CO、CS、CNR、SO、$S(O)_2$、SeO、$Se(O)_2$或$C(G)_2$；

各G獨立地選自由H、鹵素、OR、SR、NR_2、NROR、N_3、COOR、CN、$CONR_2$、$C(S)NR_2$、$C(=NR)NR_2$及R組成之群；且其中任何兩個相鄰之Z不皆選自O、S及Se，或不皆選自CO、CS、CNNR、SO、$S(O)_2$、SeO及$Se(O)_2$；

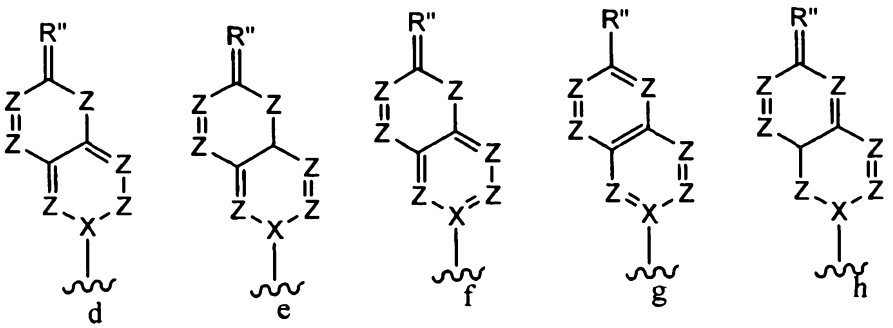
其中，若X為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為C；或者若X不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為CR或N；

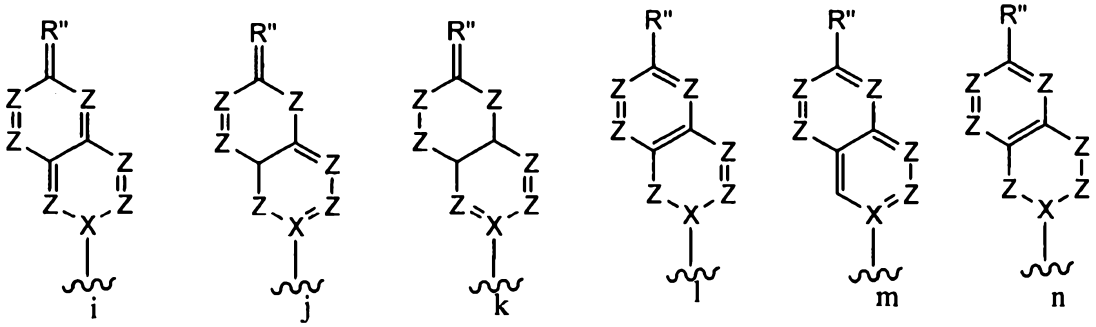
其中，若R''為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為O、S、Se、NR、NOR或NNR_2；或若R''不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為OR、SR、F、Cl、R或SeR；且

虛線(---)表示可能的pi鍵或雙鍵；

各R獨立地選自由H、CF_3、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之芳基烷基組成之群；或

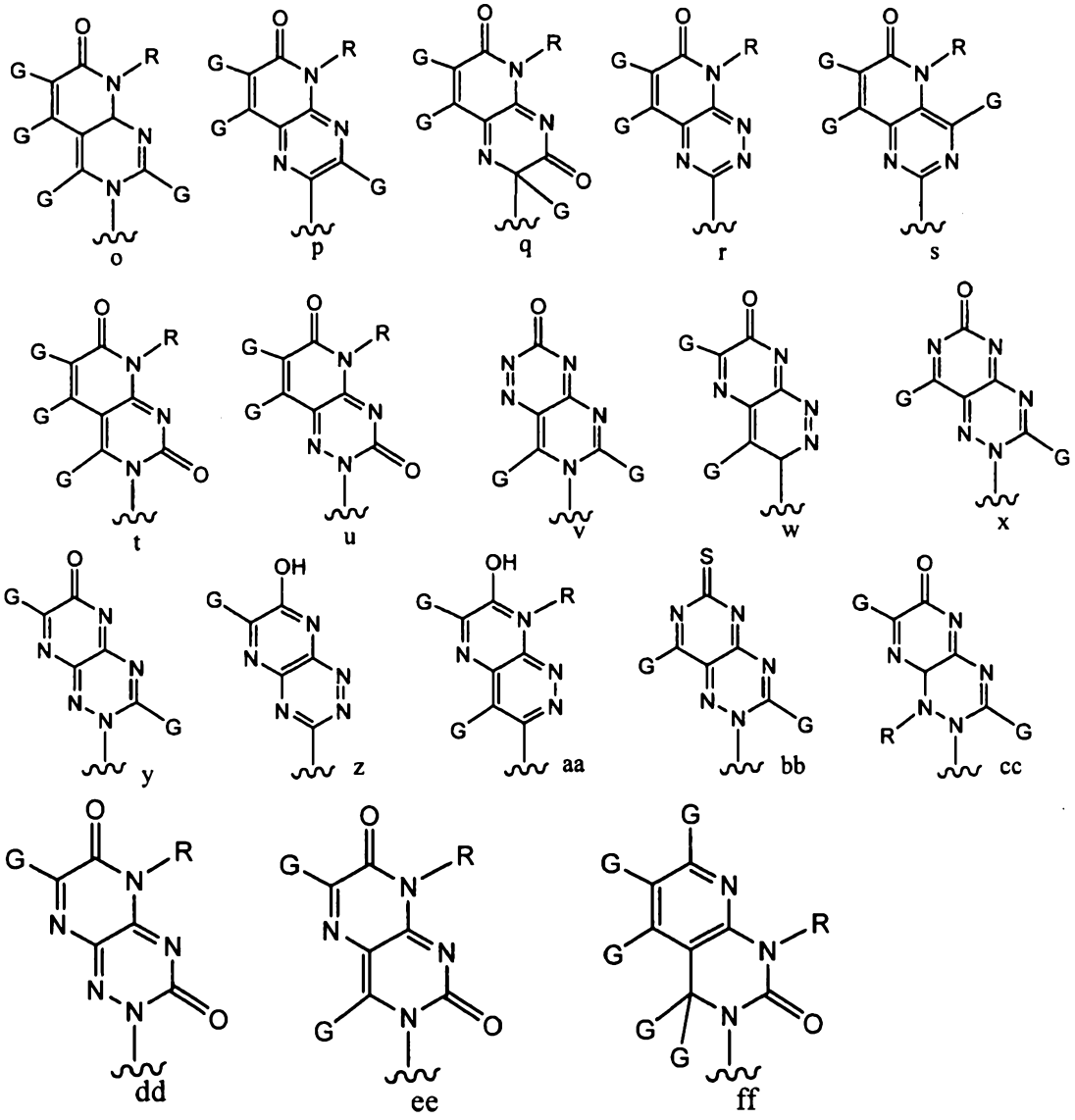
鹼基(B)可為選自由結構d-結構n組成之群的結構：





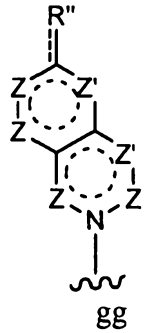
其中Z、X及R''如在結構c中所定義；

鹼基可為選自由結構o-結構ff組成之群的結構：



其中G及R如在結構c中所定義；

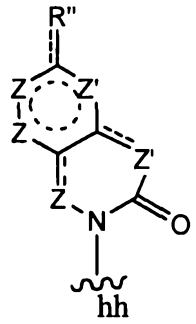
鹼基(B)可為結構gg：



gg

其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)且R"、R及Z如在結構c中所定義；

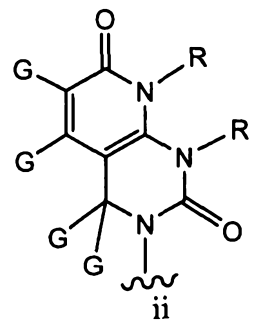
鹼基(B)可為結構hh：



hh

其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)，且各Z獨立地為CG(若為pi鍵中之參與者)或>C(G)2(若非pi鍵中之參與者)，其中R"及G如在結構c中所定義；

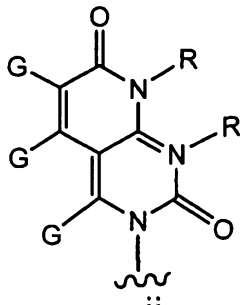
鹼基(B)可為結構ii：



ii

其中R及G如在結構c中所定義；

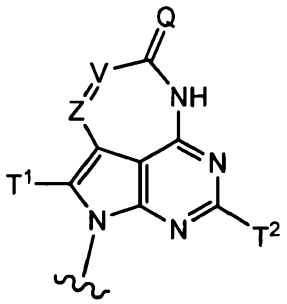
鹼基可為結構jj：



jj

其中R及G如在結構c中所定義；或

鹼基可為結構kk：



kk

其中，對於結構kk而言：

R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；

Q不存在或選自由O、S及NH組成之群，其限制條件為當Q不存在時，V及NH皆連接至CH_2基團；

V選自由N及C-G組成之群；

Z選自由N及C-G'組成之群；

G及G'獨立地選自由氫、胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、烷氧基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮

基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；

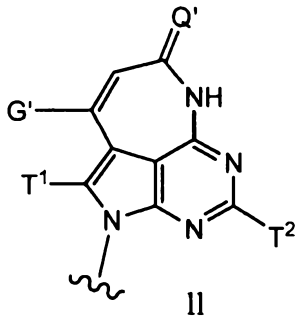
其限制條件為V與Z不相同；

其限制條件為當V為C-H時，Z為N；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；且

W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構II：



II

其中，對於結構II而言：

R為C_1-C_3烷基；

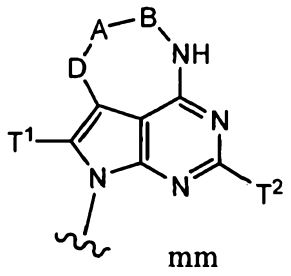
X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Q'選自由NH、O及S組成之群；

G'選自由胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、-SO_3H、-SO_2NH_2、烷氧基胺基、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為

胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構mm：



mm

其中，對於結構mm而言：

Q如對於結構kk所定義，

A及B獨立地選自由C=Q、NH及視情況經1至2個鹵基取代的亞甲基組成之群，其限制條件為A及B不皆為NH；

D為NH，或-D-A-B-共同形成-N=CH-NH-、-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-、-(C=Q)-NH-(C=Q)-、-(CX')=(CX')-(C=Q)-或-CH=CH-NH-基團，其中X'為鹵基；

各Q獨立地選自由O、S及NH組成之群；R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；

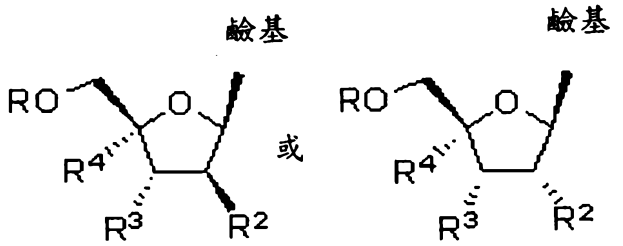
及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、互變異構體之醫藥學上可接受之鹽、其鹽(酸加成鹽或鹼加成鹽)、其水合物、其溶劑合物、其結晶形式；

視情況組合一或多種抗病毒劑、抗菌劑或抗增殖劑。

本發明之實施例之目的在於提供用於治療或預防宿主之HIV、HBV或HCV感染的化合物、方法及組合物。本發明之實施例之另一目的在於提供當宿主為人類或當宿主為動物時用於治療或預防HIV、HBV或HCV的化合物、方法及組合物。

【實施方式】

本發明之實施例係針對用於治療哺乳動物之病毒感染之新穎2',4'-經取代核苷衍生物，其包含一或多種下式化合物：



其中：

(a) R^2獨立地為CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、F、CN、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基或C_{1-4}烷基，其視情況經胺基、羥基或1至3個氟原子取代；

(b) R為H；磷酸鹽，包括5'-單磷酸鹽、5',3'-環狀磷酸鹽、二磷酸鹽、三磷酸鹽或穩定化磷酸鹽前藥；H-膦酸鹽，包括穩定化H-膦酸鹽；醯基，包括視情況經取代之苯

基醯基及低碳醯基；烷基，包括低碳烷基；O-取代之羧基烷基胺基或其肽衍生物；磺酸酯，包括烷基磺醯基或芳基烷基磺醯基，包括甲烷磺醯基及苄基磺醯基，其中苯基視情況經取代；脂質，包括磷脂；L-胺基酸或D-胺基酸；碳水化合物；肽；膽固醇；或在活體內投與時之其他醫藥學上可接受之離去基；

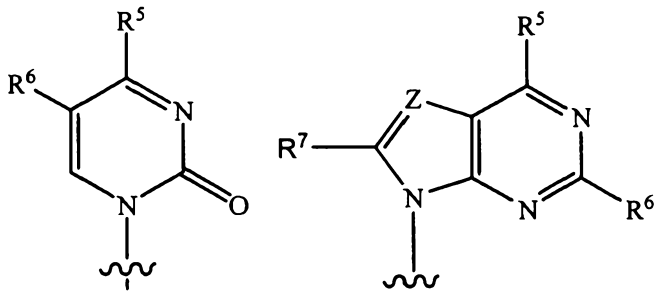
(c) R^3獨立地為OH、H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、乙烯基、N_3、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{2-4}$炔基)、$C(O)O(C_{2-4}$烯基)、$O(C_{1-10}$醯基)、$O(C_{1-4}$烷基)、$O(C_{2-4}$烯基)、SH、$S(C_{1-4}$醯基)、$S(C_{1-4}$烷基)、$S(C_{2-4}$炔基)、$S(C_{2-4}$烯基)、$SO(C_{1-4}$醯基)、$SO(C_{1-4}$烷基)、$SO(C_{2-4}$炔基)、$SO(C_{2-4}$烯基)、$SO_2(C_{1-4}$醯基)、$SO_2(C_{1-4}$烷基)、$SO_2(C_{2-4}$炔基)、$SO_2(C_{2-4}$烯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$醯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$OS(O)_2(C_{2-4}$烯基)、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)、$NH(C_{2-4}$烯基)、$NH(C_{2-4}$炔基)、$NH(C_{1-4}$醯基)、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$N(C_{1-18}$醯基$)_2$，其中烷基、炔基、烯基及乙烯基視情況經N_3、CN、1至3個鹵素(Cl、Br、F、I)、NO_2、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{2-4}$炔基)、$C(O)O(C_{2-4}$烯基)、$O(C_{1-4}$醯基)、$O(C_{1-4}$烷基)、$O(C_{2-4}$烯基)、SH、$S(C_{1-4}$醯基)、$S(C_{1-4}$烷基)、$S(C_{2-4}$炔基)、$S(C_{2-4}$烯基)、$SO(C_{1-4}$醯基)、$SO(C_{1-4}$烷基)、$SO(C_{2-4}$炔基)、$SO(C_{2-4}$烯基)、$SO_2(C_{1-4}$醯基)、$SO_2(C_{1-4}$烷基)、$SO_2(C_{2-4}$炔基)、$SO_2(C_{2-4}$烯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$醯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$OS(O)_2(C_{2-4}$烯基)、

NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-4}醯基)$_2$取代；

(d) R^4獨立地為H、低碳烷基、CN、乙烯基、O-(低碳烷基)、羥基低碳烷基(亦即-$(CH_2)_pOH$，其中p為1-6，包括羥基甲基(CH_2OH))、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、乙炔基炔烴(視情況經取代)或鹵素(包括F、Cl、Br或I)、烯基、炔基、Br-乙烯基、羥基、O-烯基、NO_2、胺基、低碳烷基胺基或二(低碳烷基)胺基；

(e) R及R^3可共同形成5',3'-環狀磷酸鹽，包括其穩定化前藥；

(f) 鹼基為由以下結構表示之天然存在或經修飾的嘌呤或嘧啶鹼基：



a　　b

其中，對於a及b而言：

Z為N或CR^8；

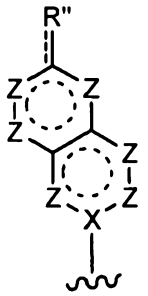
R^5、R^6及R^7獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'$_2$(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、

Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基(諸如C≡CH)、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、$CONHR'$、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括(但不限於)視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括(但不限於)C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；

R^8獨立地為H、鹵素(包括F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、NO_2、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括(但不限於)視情況

經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括(但不限於)C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；或

鹼基可選自式c之群：



c

其中，對於結構c而言，

若Z為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自N或C-G；或者，若Z不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自O、S、Se、NR、NOR、NNR_2、CO、CS、CNR、SO、$S(O)_2$、SeO、$Se(O)_2$或$C(G)_2$；

各G獨立地選自由H、鹵素、OR、SR、NR_2、NROR、N_3、COOR、CN、$CONR_2$、$C(S)NR_2$、$C(=NR)NR_2$及R組成之群；且其中任何兩個相鄰之Z不皆選自O、S及Se，或不

皆選自CO、CS、CNNR、SO、$S(O)_2$、SeO及$Se(O)_2$；

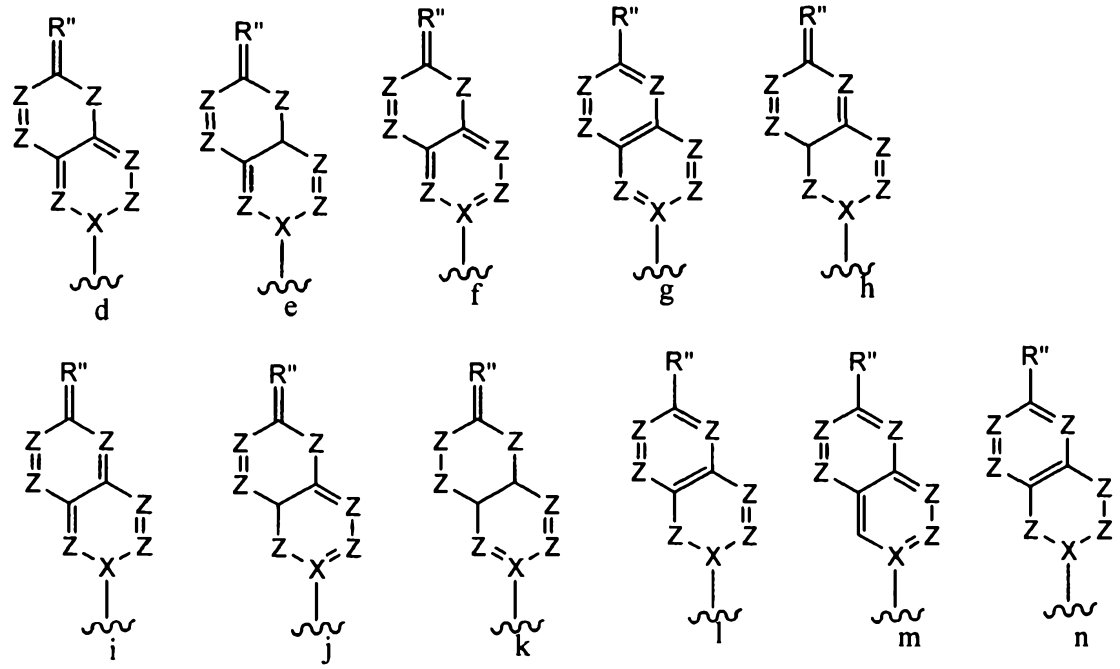
其中，若X為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為C；或若X不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為CR或N；

其中，若R''為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為O、S、Se、NR、NOR或NNR_2；或若R''不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為OR、SR、F、Cl、R或SeR；且

虛線(---)表示可能的pi鍵或雙鍵；

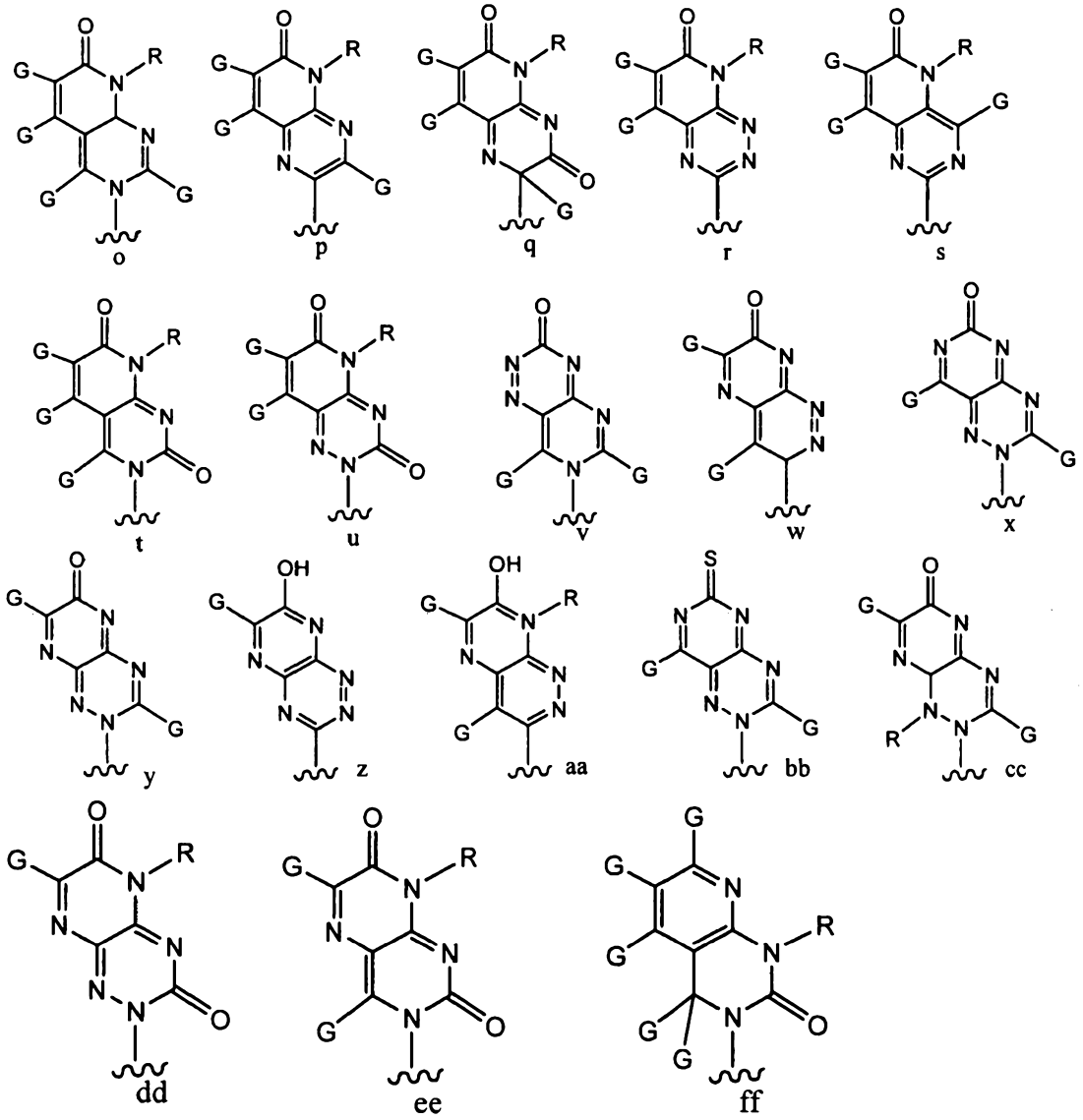
各R獨立地選自由H、CF_3、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之芳基烷基組成之群；或

鹼基可為選自由結構d-結構n組成之群的結構：



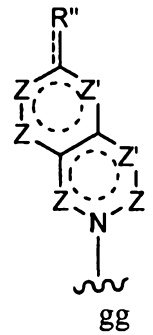
其中Z、X及R''如在結構c中所定義；

鹼基可為選自由結構o-結構ff組成之群的結構：



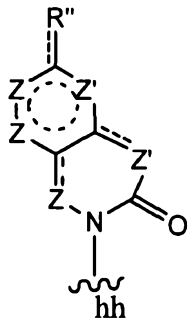
其中G及R如在結構c中所定義；

鹼基可為結構gg：



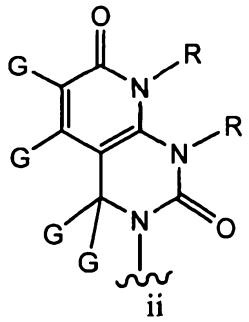
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)且R"、R及Z如在結構c中所定義；

鹼基可為結構hh：



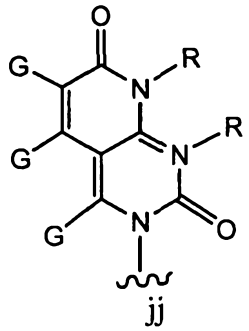
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非在pi鍵中之參與者)，且各Z獨立地為CG(若為pi鍵中之參與者)或>C(G)2(若非pi鍵中之參與者)，其中R''及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構ii：



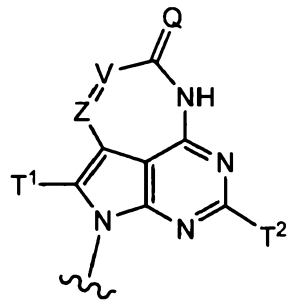
其中R及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構jj：



其中R及G如在結構c中所定義；或

鹼基可為結構kk：



kk

其中，對於結構kk而言：

R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；

Q不存在或選自由O、S及NH組成之群，其限制條件為當Q不存在時，V及NH皆連接至CH_2基團；

V選自由N及C-G組成之群；

Z選自由N及C-G'組成之群；

G及G'獨立地選自由氫、胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、烷氧基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；

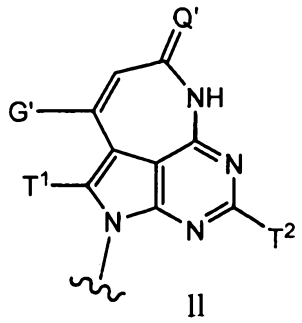
其限制條件為V與Z不相同；

其限制條件為當V為C-H時，Z為N；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；且

W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構ll：



ll

其中，對於結構ll而言：

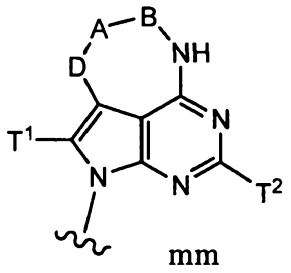
R為C_1-C_3烷基；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Q'選自由NH、O及S組成之群；

G'選自由胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、烷氧基胺基、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構mm：



mm

其中，對於結構mm而言：

Q如對於結構kk所定義，

A及B獨立地選自由C=Q、NH及視情況經1至2個鹵基取代的亞甲基組成之群，其限制條件為A及B不皆為NH；

D為NH，或-D-A-B-共同形成-N=CH-NH-、-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-、-(C=Q)-NH-(C=Q)-、-(CX')=(CX')-(C=Q)-或-CH=CH-NH-基團，其中X'為鹵基；

各Q獨立地選自由O、S及NH組成之群；R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；

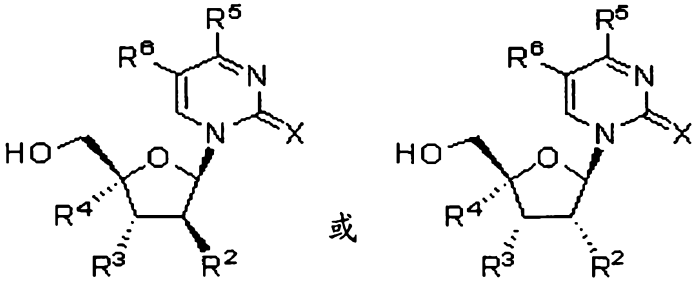
Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、互變異構體之醫藥學上可接受之鹽、其鹽(酸加成鹽或鹼加成鹽)、其水合物、其溶劑合物、其結晶形式；

視情況組合一或多種抗病毒劑、抗菌劑或抗增殖劑。

本發明之尤其較佳實施例列於(但不限於)下文表I及表II中。

表 I



R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
CH_3	OH	N_3	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	C≡CH	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	$CH=CH_2$	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	CN	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	OMe	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	F	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH

R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
CH_3	OH	Me	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
$CH=CH_2$	OH	CN	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
$CH=CH_2$	OH	F	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
$CH=CH_2$	OH	Me	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
C≡CH	OH	CN	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH

R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
C≡CH	OH	N_3	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
C≡CH	OH	OMe	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CH_2F	OH	CN	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CH_2F	OH	N_3	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CN	OH	C≡CH	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CN	OH	CN	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH

R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
CN	OH	N_3	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH
CF_3	OH	N_3	NH_2、NH-NH_2、NH-OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、CH=CHCl、C≡CH、CN、NH_2、CH_2OH

其中，更佳實施例為具有以下結構、但取代基模式與表I中所述相同的實施例。

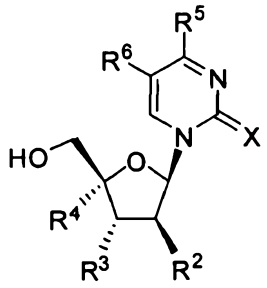
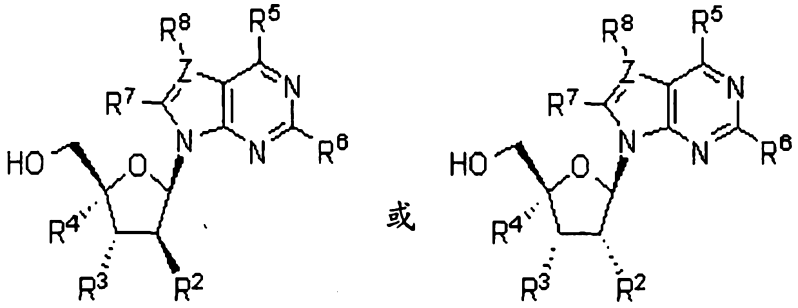


表 II



R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基		COOMe	
CH_3	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、$N,N-Me_2$、$N,N-Et_2$、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、$N,N-Me_2$、$N,N-Et_2$、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、$N,N-Me_2$、$N,N-Et_2$、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、$N,N-Me_2$、$N,N-Et_2$、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、$N,N-Me_2$、$N,N-Et_2$、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基			
CH_3	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	OMe	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	OMe	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	OMe	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	OMe	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基		COOH、$CONH_2$、COOMe	
CH_3	OH	F	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	F	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	F	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	F	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	Me	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基			
CH_3	OH	Me	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	Me	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	Me	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基		$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	
$CH=CH_2$	OH	F	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	F	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	F	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	F	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	Me	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基			
$CH=CH_2$	OH	Me	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	Me	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	Me	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基		COOMe	
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基			
C≡CH	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	OMe	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	OMe	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基		COOH、$CONH_2$、COOMe	
C≡CH	OH	OMe	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	OMe	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基			
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_2F	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基		$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基			
CN	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、	H

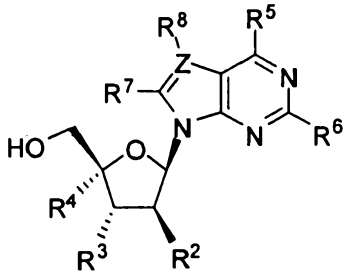
R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基		COOMe	
CN	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CN	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2CH_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2CH_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基			
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CF_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CF_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CF_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CF_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
				啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基		COOH、$CONH_2$、COOMe	

其中，更佳實施例為具有以下結構、但取代基模式與表II中所述相同的實施例。



定義

如本文中所用之片語"一"實體係指一或多個彼實體；舉例而言，一化合物係指一或多種化合物或至少一種化合物。因而，術語"一"、"一或多"及"至少一"在本文中可互換使用。

片語"如上文所定義"係指在[發明內容]中提供的第一定義。

如本文中所使用之術語"可選"或"視情況"意謂隨後描述的事件或情形可能發生但不必須發生，且意謂該描述包括事件或情形發生之情況及事件或情形不發生之情況。舉例而言，"可選鍵"意謂鍵可能存在或可能不存在，且意謂該描述包括單鍵、雙鍵或參鍵。

術語"獨立地"在本文中用於表明變數應用於任何一種情況下而無需考慮存在或不存在在同一化合物中具有相同或

不同定義之變數。因此，在R出現兩次且經定義為"獨立地為碳或氮"之化合物中，兩個R皆可為碳、兩個R皆可為氮或一個R可為碳且另一個R為氮。

術語"烯基"係指具有2至10個碳原子的未經取代烴鏈基，其具有一或兩個烯烴雙鍵、較佳一個烯烴雙鍵。術語"C_{2-N}烯基"係指包含2至N個碳原子之烯基，其中N為具有以下值之整數：3、4、5、6、7、8、9或10。術語"C_{2-10}烯基"係指包括2至10個碳原子之烯基。實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、(烯丙基)或2-丁烯基(巴豆基)。

術語"鹵化烯基"係指包含F、Cl、Br及I中至少一者之烯基。

術語"烷基"係指含有1至30個碳原子之未分支或分支鏈、飽和的單價烴殘基。術語"C_{1-N}烷基"係指包含1至N個碳原子之烷基，其中N為具有以下值之整數：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30。術語"C_{1-4}"烷基係指含有1至4個碳原子之烷基。術語"低碳烷基"表示包含1至8個碳原子之直鏈或分支鏈鏈烴殘基。如本文中所用之"C_{1-20}烷基"係指包含1至20個碳原子之烷基。如本文中所用之"C_{1-10}烷基"係指包含1至10個碳原子之烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基及辛基。術語(芳)烷基或(雜芳

基)烷基表示烷基分別視情況經芳基或雜芳基取代。

術語"鹵化烷基"(或"鹵烷基")係指包含F、Cl、Br及I中至少一者的未分支或分支鏈烷基。術語"C_{1-3}鹵烷基"係指包含1至3個碳及F、Cl、Br及I中至少一者的鹵烷基。術語"鹵化低碳烷基"係指包含1至8個碳原子及F、Cl、Br及I中至少一者的鹵烷基。實例包括(但不限於)氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、二碘甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、三碘甲基、1-氟乙基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-碘乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氯乙基、2,2-二溴乙基、2,2-二碘乙基、3-氟丙基、3-氯丙基、3-溴丙基、3-碘丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、1-氟-1-氯乙基或1-氟-1-氯-1-溴乙基。

術語"炔基"係指具有2至10個碳原子、較佳2至5個碳原子且具有一個參鍵之未分支或分支鏈烴基。術語"C_{2-N}炔基"係指包含2至N個碳原子之炔基，其中N為具有以下值之整數：2、3、4、5、6、7、8、9或10。術語"C_{2-4}炔基"係指包含2至4個碳原子之炔基。術語"C_{2-10}炔基"係指包含2至10個碳原子之炔基。實例包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或3-丁炔基。

術語"鹵化炔基"係指具有2至10個碳原子、較佳2至5個碳原子且具有一個參鍵及F、Cl、Br及I中至少一者之未分支或分支鏈烴基。

術語"環烷基"係指包含3至8個碳原子之飽和碳環，亦即

環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。如本文中所用之術語"C_{3-7}環烷基"係指在碳環中包含3至7個碳之環烷基。

術語"烷氧基"係指-O-烷基，其中烷基在上文經定義。實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、異丙基氧基、正丁基氧基、異丁基氧基、第三丁基氧基。如本文中所用之"低碳烷氧基"表示具有如先前定義之"低碳烷基"的烷氧基。"C_{1-10}烷氧基"係指其中烷基為C_{1-10}之-O-烷基。

術語"鹵化烷氧基"係指-O-烷基，其中烷基包含F、Cl、Br及I中至少一者。

術語"鹵化低碳烷氧基"係指-O-(低碳烷基)，其中低碳烷基包含F、Cl、Br及I中至少一者。

如本文中所用之術語"經取代"意謂指定原子上之一或多個氫經選自指示群之基團置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價態且取代產生穩定化合物。

如本文中所用且除非另外定義，否則術語"經保護"係指為防止原子進一步反應或出於其他目的而添加至氧、氮或磷原子上的基團。熟習有機合成之技術者已知多種氧及氮保護基。非限制性實例包括：C(O)-烷基、C(O)Ph、C(O)芳基、CH_3、CH_2-烷基、CH_2-烯基、CH_2Ph、CH_2-芳基、CH_2O-烷基、CH_2O-芳基、SO_2-烷基、SO_2-芳基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基及1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)。

如本文中所用之術語"鹵基"包括氟、氯、溴及碘。

術語"嘌呤"或"嘧啶"鹼基包括(但不限於)腺嘌呤、N^6-烷基嘌呤、N^6-醯基嘌呤(其中醯基為C(O)(烷基、芳基、烷基芳基或芳基烷基)、N^6-苄基嘌呤、N^6-鹵基嘌呤、N^6-乙烯基嘌呤、N^6-乙炔基嘌呤、N^6-醯基嘌呤、N^6-羥基烷基嘌呤、N^6-烯丙基胺基嘌呤、N^6-硫基烯丙基嘌呤、N^2-烷基嘌呤、N^2-烷基-6-硫基嘌呤、胸嘧啶、胞嘧啶、5-氟胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、6-氮雜嘧啶(包括6-氮雜胞嘧啶)、2-巯基嘧啶及4-巯基嘧啶、尿嘧啶、5-鹵基尿嘧啶(包括5-氟尿嘧啶)、C^5-烷基嘧啶、C^5-苄基嘧啶、C^5-鹵基嘧啶、C^5-乙烯基嘧啶、C^5-乙炔基嘧啶、C^5-醯基嘧啶、C^5-羥基烷基嘌呤、C^5-胺基嘧啶、C^5-氰基嘧啶、C^5-碘嘧啶、C^6-碘-嘧啶、C^5-Br-乙烯基嘧啶、C^6-Br-乙烯基嘧啶、C^5-硝基嘧啶、C^5-胺基-嘧啶、N^2-烷基嘌呤、N^2-烷基-6-硫基嘌呤、5-氮雜胞苷基、5-氮雜尿嘧啶基、三唑幷吡啶基、咪唑幷吡啶基、吡咯幷嘧啶基及吡唑幷嘧啶基。嘌呤鹼基包括(但不限於)鳥嘌呤、腺嘌呤、次黃嘌呤、2,6-二胺基嘌呤及6-氯嘌呤。須要或必要時，鹼基上之氧及氮官能基可經保護。合適保護基為熟習此項技術者所熟知，且其包括三甲基矽烷基、二甲基己基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及第三丁基二苯基矽烷基、三苯甲基、烷基及醯基(諸如乙醯基及丙醯基、甲烷磺醯基及對甲苯磺醯基)。

術語"互變異構"及"互變異構體"具有其公認含義。

術語"醫藥學上可接受之鹽或前藥"在說明書各處使用以

描述化合物的任何醫藥學上可接受之形式(諸如酯、磷酸酯、酯之鹽或相關群)，其在投與至哺乳動物後提供活性化合物。醫藥學上可接受之鹽包括彼等衍生自醫藥學上可接受之無機或有機鹼及酸的鹽。醫藥學上可接受之前藥係指在宿主中代謝(例如水解或氧化)以形成本發明化合物的化合物。前藥之典型實例包括在所選化合物之功能部分上具有生物學不穩定保護基的化合物。前藥包括可經氧化、還原、胺化、去胺化、羥基化、去羥基化、水解、脫水、烷基化、去烷基化、醯化、去醯化、磷酸化、去磷酸化以產生活性化合物的化合物。本發明化合物擁有針對HIV、HBV及HCV病毒之抗病毒活性或可代謝為展現此活性之化合物。

在化合物有足夠鹼性或酸性以形成穩定的無毒酸式鹽或鹼式鹽的情況下，以醫藥學上可接受之鹽形式投與化合物可為適當的。醫藥學上可接受之鹽的實例為與形成生理學上可接受之陰離子之酸形成的有機酸加成鹽，例如，甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、丙二酸鹽、酒石酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、α-酮戊二酸鹽及α-甘油磷酸鹽。亦可形成合適的無機鹽，包括硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽。

或者，舉例而言，可藉由使足夠鹼性之化合物(諸如胺)與合適的提供生理學上可接受之陰離子的酸反應來獲得醫藥學上可接受之鹽。亦可製得(例如)羧酸之鹼金屬(例如鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(例如，鈣及鎂)鹽。

任何本文中所述之化合物可以前藥形式投與以增加活性、生物可用性、穩定性或以其他方式改變所選化合物之特性。許多前藥配位體為已知的。

如本文中所用之術語"宿主"係指病毒可在其中複製的單細胞或多細胞生物體，包括(但不限於)細胞系及動物，且較佳為人類。或者，宿主可攜帶病毒基因組之部分，其複製或功能可由本發明化合物改變。術語宿主特別指經感染細胞、經病毒基因組之全部或部分轉染之細胞及動物。

本發明化合物可經調配為多種口服投與劑型及載劑。口服投與可為錠劑、包衣錠劑、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液、糖漿或懸浮液之形式。在其他投藥途徑中，當藉由栓劑投與來投藥時，本發明化合物為有效的。最適宜投藥方式一般為使用適宜每日給藥方案來口服投藥，該給藥方案可根據疾病之嚴重性及患者對抗病毒藥物療法之反應而調整。

可將一或多種本發明化合物以及其醫藥學上可接受之鹽與一或多種習知賦形劑、載劑或稀釋劑置於醫藥組合物形式及單位劑量形式中。醫藥組合物及單位劑型可包含習知比例之習知成份，其中具有或不具有額外活性化合物，且單位劑型可含有與待使用之預期每日劑量範圍相當之任何合適有效量之活性成份。醫藥組合物可以以下形式使用以用於口服使用：固體，諸如錠劑或填充膠囊、半固體、散劑、持續釋放調配物；或液體，諸如懸浮液、乳液或填充膠囊；或以栓劑形式使用以用於直腸或陰道投與。典型製

劑將含有約5%至約95% (w/w)之一或多種活性化合物。術語"製劑"或"劑型"意欲包括活性化合物之固體調配物與液體調配物兩者且熟習此項技術者將瞭解到活性成份可視所需劑量及藥物動力學參數而定存在於不同製劑中。

如本文中所用之術語"賦形劑"係指用於製備醫藥組合物且一般安全、無毒且在生物學上或其他方面未不合需要之化合物，且其包括可為獸醫用途以及人類醫藥用途所接受之賦形劑。本發明化合物可單獨投與，但一般將以與關於預期投藥途徑及標準醫藥操作而選擇之一或多種合適的醫藥賦形劑、稀釋劑或載劑的混合物形式投與。

活性成份之"醫藥學上可接受之鹽"形式最初亦可對活性成份賦予在非鹽形式中不存在之理想藥物動力學特性，且甚至可積極地影響活性成份關於其在體內之治療活性的藥效學。如本文中所用之片語化合物之"醫藥學上可接受之鹽"意謂醫藥學上可接受且擁有所需之母體化合物之藥理學活性的鹽。該等鹽包括：(1)酸加成鹽，其係與以下無機酸形成：諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；或與以下有機酸形成：諸如乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷胺酸、水楊酸、黏康酸及其類似酸；或(2)鹼加成鹽，其係與任何上文列出之無機酸之共軛鹼形成，其中該等共軛鹼包含選自Na^+、K^+、

Mg^{+2}、Ca^{+2}、$NHgR'''_{4-g+}$之陽離子組份，其中R'''為C_{1-3}烷基且g為選自0、1、2、3或4之數字。應瞭解，所有對醫藥學上可接受之鹽的提及包括相同酸加成鹽之如本文中所定義的溶劑加成形式(溶劑合物)、水加成形式(水合物)或晶體形式(多晶型物)。

固體形式製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、栓劑及可分散顆粒劑。固體載劑可為一或多種物質，其亦可作為稀釋劑、調味劑、穩定劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封物質。在散劑中，載劑一般為細粉狀固體，其為與細粉狀活性組份之混合物。在錠劑中，活性組份一般係與合適比例之具有必要黏合能力之載劑混合且經壓製為所需形狀及尺寸。合適的載劑包括(但不限於)碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其類似物。除含有活性組份之外，固體形式製劑亦可含有著色劑、香料、穩定劑、緩衝劑、人造及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑及其類似物。

液體調配物亦適於口服投與，液體調配物包括乳液、糖漿、酏劑及水性懸浮液。該等調配物包括預期在使用前不久轉化為液體形式製劑之固體形式製劑。乳液可於溶液(例如丙二醇水溶液)中製備，或可含有諸如卵磷脂、脫水山梨糖醇單油酸酯或阿拉伯膠之乳化劑。亦可藉由用諸如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他熟知懸浮劑之黏性物質將細粉狀活性組份分散於水中來

製備水性懸浮液。

本發明化合物可經調配為栓劑形式以用於投與。首先使低熔點蠟(諸如脂肪酸甘油酯或可可脂之混合物)熔融且例如藉由攪拌使活性組份均勻分散。隨後將熔融之均勻混合物傾入適宜尺寸之模具中，使其冷卻及固化。

本發明化合物可經調配以用於陰道投與。子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫劑或噴霧劑除含有活性成份之外，亦含有如此項技術中已知適當之此等載劑。

合適的調配物與醫藥載劑、稀釋劑及賦形劑描述於Remington：The Science and Practice of Pharmacy 1995, E. W. Martin編輯，Mack Publishing Company第19版，Easton, Pennsylvania中，其係以引用的方式併入本文中。熟練的調配物科學工作者可在本說明書之教示中改質調配物以提供多種用於特定投藥途徑之調配物，而不使本發明組合物不穩定或降低其治療活性。

例如藉由完全在一般技術者技能範圍內之較小改質(例如鹽調配物)可容易地實現使本發明化合物更可溶於水或其他媒劑中之改質。改變特定化合物之投藥途徑及劑量方案以控制本發明化合物之藥物動力學以致在患者中達到最大有益作用亦完全在一般技術者之技能範圍內。

術語"藥物"意謂在有需要之個體之治療及/或預防方法中使用的物質，其中該物質包括(但不限於)包含式I化合物之組合物、調配物、劑型及其類似物。預期在製造用於治療本文中所揭示之任何抗病毒病狀之藥物中使用式I所表示

之化合物可為在本發明之任何態樣中涵蓋之任何化合物，其單獨或組合其他本發明化合物。

術語"個體"意謂哺乳動物，其包括(但不限於)牛、豬、羊、雞、火雞、水牛、美洲駝、鴕鳥、犬、貓及人類，個體較佳為人類。

如本文中所用之術語"治療有效量"意謂減輕個體之疾病症狀所需之量。在各特定狀況下，將根據個體需要而調整劑量。劑量可在寬泛範圍內視眾多因素而改變，該等因素如待治療之疾病的嚴重性、患者之年齡及一般健康狀況、患者治療所用之其他藥物、投藥途徑及形式以及有關醫學從業者的偏好及經驗。對於口服投藥而言，介於約0.1 g與約10 g之間的日劑量(包括其間所有值，諸如每天0.25 g、0.5 g、0.75 g、1 g、1.5 g、2 g、2.5 g、3 g、3.5 g、4 g、4.5 g、5 g、5.5 g、6 g、6.5 g、7 g、7.5 g、8 g、8.5 g、9 g及9.5 g)在單一療法及/或組合療法中應為適當的。較佳日劑量在約每天0.5 g與每天約7.5 g之間，更佳劑量在每天1.5 g與每天約6.0 g之間。一般而言，以大的初始"負載劑量"開始治療以迅速減少或消除病毒，接著將劑量降至足以阻止感染復發的水準。治療本文所描述疾病的一般技術者無需不當實驗過程而是依賴個人知識、經驗及本申請案之揭示內容，將能夠確定用於特定疾病及患者之本發明化合物的治療有效量。

在HBV及HCV治療中的治療功效可根據肝功能測試及肝代謝功能測試來確定，該等肝功能測試包括(但不限於)蛋

白質含量(諸如血清蛋白(例如白蛋白、凝血因子、鹼性磷酸酶、轉胺酶(例如丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶)、5'-核苷酶、C-麩醯胺醯基轉肽酶等))、膽紅素合成、膽固醇合成及膽汁酸合成，該等肝代謝功能測試包括(但不限於)碳水化合物代謝、胺基酸及氨代謝。或者，可藉由量測HBV或HCV-RNA來監控治療效果，該等測試之結果將使劑量最佳化。對於HIV，可藉由自血漿樣品量測HIV-RNA含量且量測CD4細胞之含量來確定在HIV感染中的治療功效。

所揭示化合物或其醫藥學上可接受之衍生物或鹽或含有該等化合物之醫藥學上可接受之調配物可用於預防及治療HIV感染及其他相關病狀，諸如AIDS相關複合症(ARC)、持續性全身淋巴腺病(PGL)、AIDS相關神經病狀、抗HIV抗體陽性及HIV陽性病狀、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、血小板減少性紫斑及機會性感染。另外，該等化合物或調配物可預防性地使用以預防或阻止抗HIV抗體陽性或HIV抗原陽性之個體或已接觸HIV之個體中臨床疾病的進程。

本發明之另一態樣包含投與治療有效量的由式I表示之化合物及治療有效量的另一抗病毒劑；其中投與為並行或交替或相繼進行。應瞭解，交替(或相繼)投與之間的時間可在1-24小時的範圍內，其包括在包括2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22及23小時之間的任何子範圍。

涵蓋另一抗病毒劑包括(但不限於)：干擾素-α；干擾素-B；聚乙二醇化干擾素-α；病毒唑；利巴韋林(levovirin)；維拉米定(viramidine)；另一核苷HIV、HBV或HCV聚合酶抑制劑；HIV、HBV或HCV非核苷聚合酶抑制劑；HIV、HBV或HCV蛋白酶抑制劑；HIV、HBV或HCV解螺旋酶抑制劑或HIV、HBV或HCV融合抑制劑。當活性化合物或其衍生物或鹽與另一抗病毒劑組合投與時，活性可提高至超過母體化合物。當治療為組合療法時，此投與相對於核苷衍生物之投與可為並行或相繼進行。如本文中所用之"並行投與"因此包括在同一時間或在不同時間投與藥劑。可藉由含有兩種或兩種以上活性成份之單一調配物或藉由大體上同時投與兩種或兩種以上具有單一活性劑之劑型來達成在同一時間投與兩種或兩種以上藥劑。

在用於治療HIV感染的另一實施例中，活性化合物或其前藥或醫藥學上可接受之鹽可與另一抗病毒劑組合或交替投與，該另一抗病毒劑為諸如另一活性抗HIV劑，包括(但不限於)上式彼等藥劑、下文列出或此項技術中已知的其他藥劑。一般而言，在組合療法中，有效劑量之兩種或兩種以上藥劑經一起投與，而在交替療法中，有效劑量之各藥劑係連續投與。劑量將視藥物之吸收、失活及排泄速率以及熟習此項技術者已知的其他因素而定。應注意，劑量值亦將隨著待減輕之病狀的嚴重性而改變。應進一步瞭解，對於任何特定個體而言，應根據個體需要及投與或監督組合物投與之人員的專業判斷隨時間調整特定劑量方案

及時程。

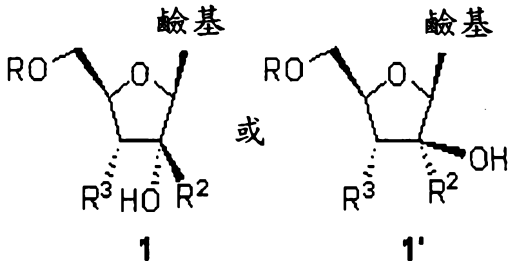
可與本文中所揭示之化合物組合使用之抗病毒劑的非限制性實例包括以下藥劑：Invirase®、Fortovase®、Norvir®、Crixivan®、Viracept®、Agenerase®、Kaletra®、Retrovir®、Epivir®、Combivir®、Triazivir®、Ziagen®、Hivid®、Videx®、Didex® EC、Zerit®、Viread®、Covincil^{tm}、Viramune®、Rescriptor®、Sustiva®、Droxia®、Fuzeon®、Atazanavir®、Proleukin®、Remune®、Procrit®、Darunavir®及Serostim®。

實驗結果

將瞭解，本文中用於治療的提及擴展至預防以及現有病狀的治療。此外，如本文中所用之術語病毒感染之"治療"亦包括與病毒感染相關或由病毒感染介導之疾病或病狀或其臨床症狀的治療或預防。

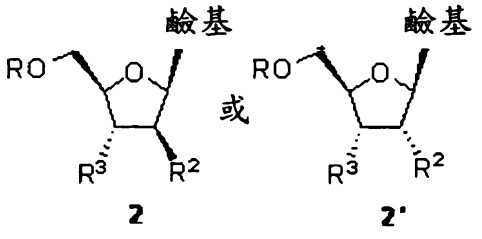
另一實施例係針對製備由A或A'表示之化合物的方法、由該方法獲得之化合物A或A'及包含由該方法獲得之A或A'的組合物，該方法包含：

(1) 使由**1**或**1'**表示之化合物的2'-C位去氧：



1 **1'**

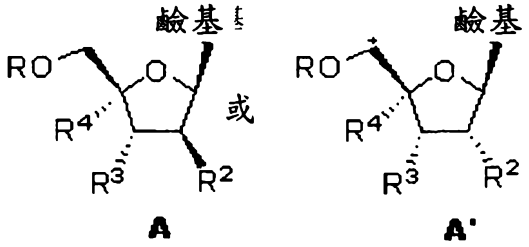
得到由**2**或**2'**表示之化合物：



2 2' ;

及

(2) 使由2或2'表示之化合物衍生，得到由A或A'表示之化合物：



A A'

其中，對於結構1、1'、2、2'、A及A'而言，

(a) R^2獨立地為CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、F、CN、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基或C_{1-4}烷基，其視情況經胺基、羥基或1至3個氟原子取代；

(b) R為H；磷酸鹽，包括5'-單磷酸鹽、5',3'-環狀磷酸鹽、二磷酸鹽、三磷酸鹽或穩定化磷酸鹽前藥；H-膦酸鹽，包括穩定化H-膦酸鹽；醯基，包括視情況經取代之苯基醯基及低碳醯基；烷基，包括低碳烷基；O-取代之羧基烷基胺基或其肽衍生物；磺酸酯，包括烷基磺醯基或芳基烷基磺醯基，包括甲烷磺醯基及苄基磺醯基，其中苯基視情況經取代；脂質，包括磷脂；L-胺基酸或D-胺基酸；碳水化合物；肽；膽固醇；或在活體內投與時之其他醫藥學上可接受之離去基；

(c) R^3獨立地為OH、H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔

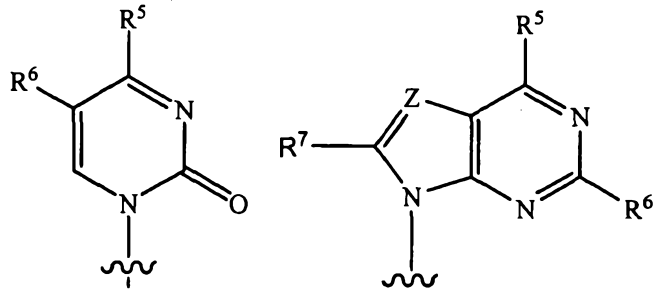
基、乙烯基、N_3、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{2-4}炔基)、C(O)O(C_{2-4}烯基)、O(C_{1-10}醯基)、O(C_{1-4}烷基)、O(C_{2-4}烯基)、SH、S(C_{1-4}醯基)、S(C_{1-4}烷基)、S(C_{2-4}炔基)、S(C_{2-4}烯基)、SO(C_{1-4}醯基)、SO(C_{1-4}烷基)、SO(C_{2-4}炔基)、SO(C_{2-4}烯基)、SO_2(C_{1-4}醯基)、SO_2(C_{1-4}烷基)、SO_2(C_{2-4}炔基)、SO_2(C_{2-4}烯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}醯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、$OS(O)_2$(C_{2-4}烯基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-18}醯基)$_2$，其中烷基、炔基、烯基及乙烯基視情況經N_3、CN、1至3個鹵素(Cl、Br、F、I)、NO_2、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{2-4}炔基)、C(O)O(C_{2-4}烯基)、O(C_{1-4}醯基)、O(C_{1-4}烷基)、O(C_{2-4}烯基)、SH、S(C_{1-4}醯基)、S(C_{1-4}烷基)、S(C_{2-4}炔基)、S(C_{2-4}烯基)、SO(C_{1-4}醯基)、SO(C_{1-4}烷基)、SO(C_{2-4}炔基)、SO(C_{2-4}烯基)、SO_2(C_{1-4}醯基)、SO_2(C_{1-4}烷基)、SO_2(C_{2-4}炔基)、SO_2(C_{2-4}烯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}醯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、$OS(O)_2$(C_{2-4}烯基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-4}醯基)$_2$取代；

(d) R^4獨立地為H、低碳烷基、CN、乙烯基、O-(低碳烷基)、羥基低碳烷基(亦即-$(CH_2)_p$OH，其中p為1-6，包括羥基甲基(CH_2OH))、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、乙炔基炔烴(視情況經取代)或鹵素(包括F、Cl、Br或I)、烯基、炔基、Br-乙烯基、羥

基、O-烯基、NO_2、胺基、低碳烷基胺基或二(低碳烷基)胺基；

(e) R及R3可共同形成5',3'-環狀磷酸鹽，包括其穩定化前藥；

(f) 鹼基為由以下結構表示之天然存在或經修飾的嘌呤或嘧啶鹼基：



a b

其中，對於a及b而言：

Z為N或CR^8；

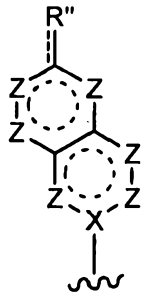
R^5、R^6及R^7獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基(諸如C≡CH)、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括(但不限於)視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}

烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括(但不限於)C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；

R^8獨立地為H、鹵素(包括F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'$_2$(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、NO_2、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、CONR'$_2$、CH=CHCO_2H或CH=CHCO_2R'，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括(但不限於)視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括(但不限於)C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基

C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；或

鹼基可選自式c之群：



c

其中，對於結構c而言，

若Z為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自N或C-G；或者，若Z不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自O、S、Se、NR、NOR、NNR_2、CO、CS、CNR、SO、$S(O)_2$、SeO、$Se(O)_2$或$C(G)_2$；

各G獨立地選自由H、鹵素、OR、SR、NR_2、NROR、N_3、COOR、CN、$CONR_2$、$C(S)NR_2$、$C(=NR)NR_2$及R組成之群；且其中任何兩個相鄰之Z不皆選自O、S及Se，或不皆選自CO、CS、CNNR、SO、$S(O)_2$、SeO及$Se(O)_2$；

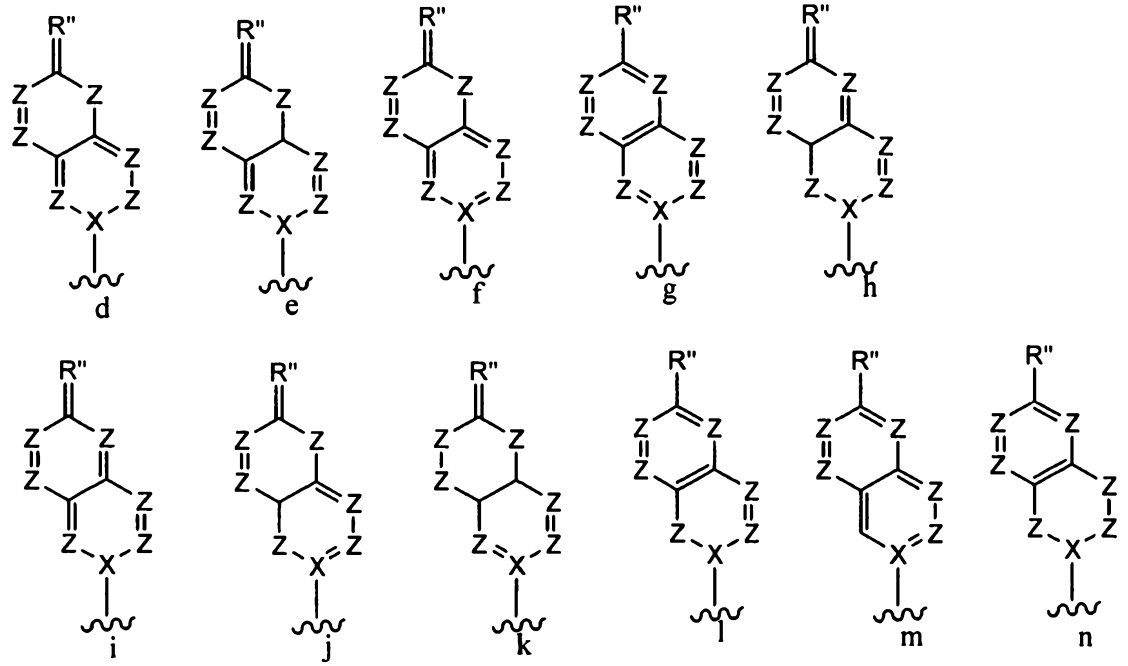
其中，若X為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為C；或若X不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為CR或N；

其中，若R''為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為O、S、Se、NR、NOR或NNR_2；或若R''不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為OR、SR、F、Cl、R或SeR；且

虛線(---)表示可能的pi鍵或雙鍵；

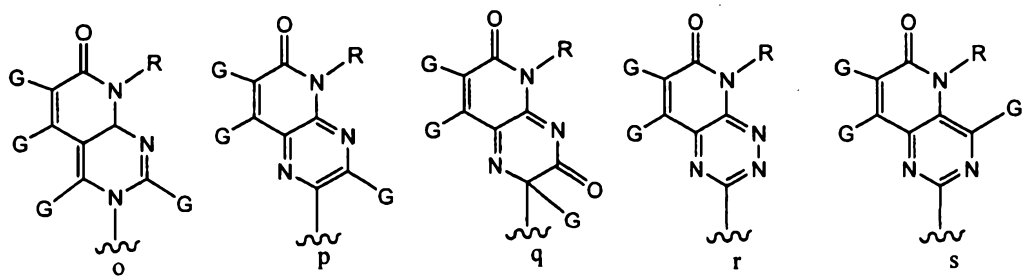
各R獨立地選自由H、CF_3、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之芳基烷基組成之群；或

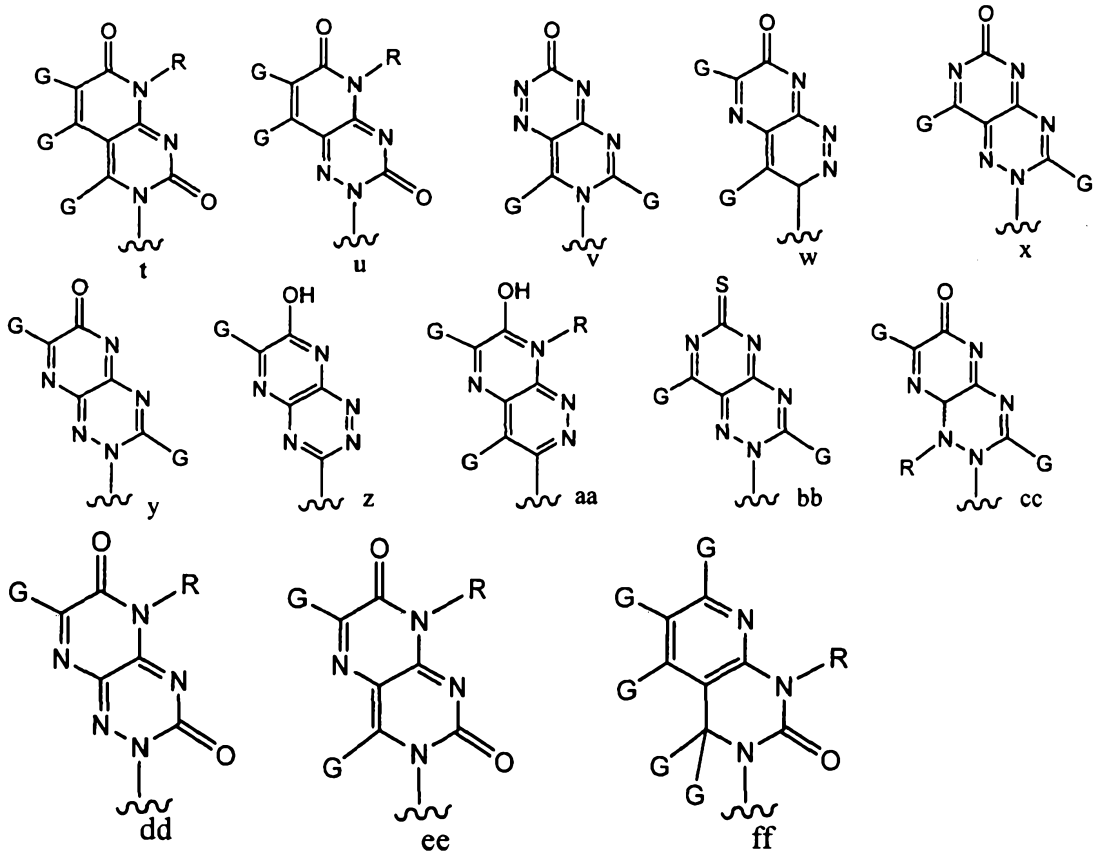
鹼基可為選自由結構d-結構n組成之群的結構：



其中Z、X及R''如在結構c中所定義；

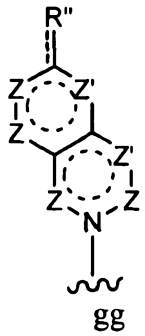
鹼基可為選自由結構o-結構ff組成之群的結構：





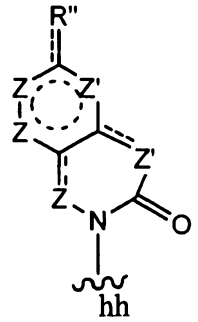
其中G及R如在結構c中所定義；

鹼基可為結構gg：



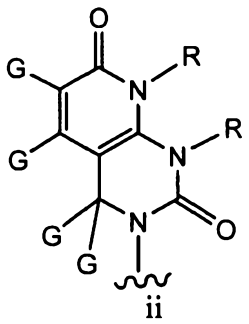
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)且R''、R及Z如在結構c中所定義；

鹼基可為結構hh：



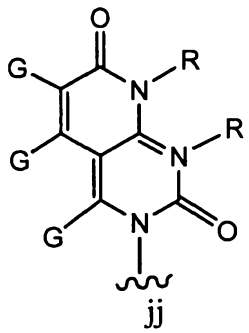
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)，且各Z獨立地為CG(若為pi鍵中之參與者)或>C(G)2(若非pi鍵中之參與者)，其中R"及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構ii：



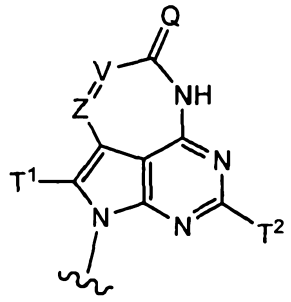
其中R及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構jj：



其中R及G如在結構c中所定義；或

鹼基可為結構kk：



kk

其中，對於結構kk而言：

R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；

Q不存在或選自由O、S及NH組成之群，其限制條件為當Q不存在時，V及NH皆連接至CH_2基團；

V選自由N及C-G組成之群；

Z選自由N及C-G'組成之群；

G及G'獨立地選自由氫、胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、烷氧基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；

其限制條件為V與Z不相同；

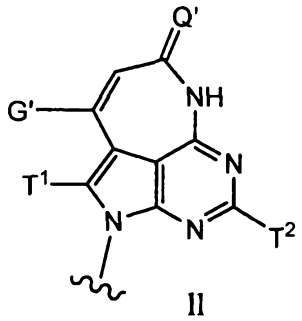
其限制條件為當V為C-H時，Z為N；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；且

W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基

團組成之群；或

鹼基可為結構ll：



ll

其中，對於結構ll而言：

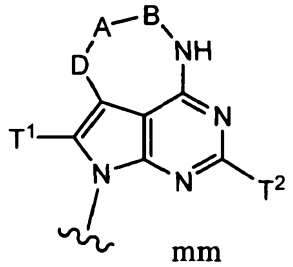
R為C_1-C_3烷基；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Q'選自由NH、O及S組成之群；

G'選自由胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、烷氧基胺基、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構mm：



mm

其中，對於結構mm而言：

Q如對於結構kk所定義，

A及B獨立地選自由C=Q、NH及視情況經1至2個鹵基取代的亞甲基組成之群，其限制條件為A及B不皆為NH；

D為NH，或-D-A-B-共同形成-N=CH-NH-、-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-、-(C=Q)-NH-(C=Q)-、-(CX')=(CX')-(C=Q)-或-CH=CH-NH-基團，其中X'為鹵基；

各Q獨立地選自由O、S及NH組成之群；R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、互變異構體之醫藥學上可接受之鹽、其鹽(酸加成鹽或鹼加成鹽)、其水合物、其溶劑合物、其結晶形式；

視情況組合一或多種抗病毒劑、抗菌劑或抗增殖劑。

並非經由實例進行限制，以下例示性實施例意欲傳達與製造及使用所揭示及主張之化合物之方法相關的資訊。

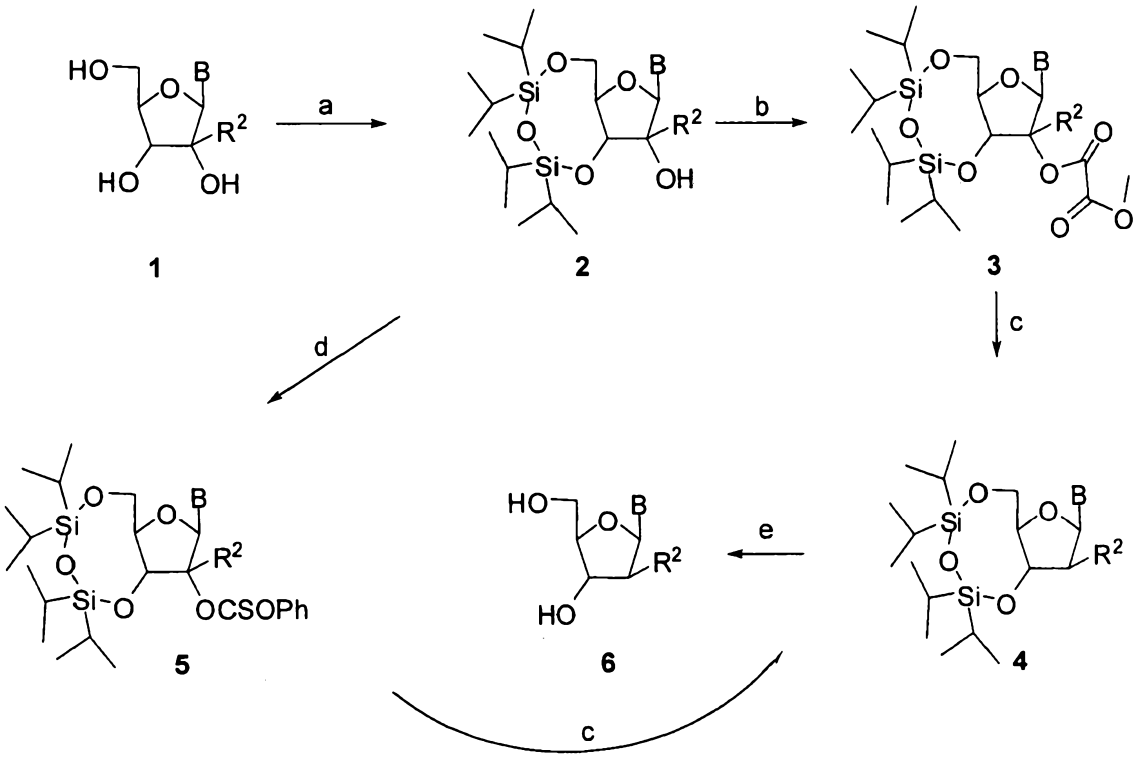
化合物製備

2'-(R)-2'-C-甲基-2'-去氧核苷的一般製備

2'-經取代-2'-去氧核苷的製備闡述於下文**流程1**中。用TIPDSCl處理化合物**1**，接着使所得中間物與單-甲基乙二

醯氯反應，產生化合物**3**。用AIBN/n-$BuSn_3H$處理**3**，接著以TBAF進行去矽基化(desilylation)，得到2'-經取代-2'-去氧核苷**6**。亦可藉由以PhOCSCl處理**2**，接著自**3**進行如用於**4**之還原性去氧來製備中間物**4**。B及$R^{2'}$如上文所定義。

流程1

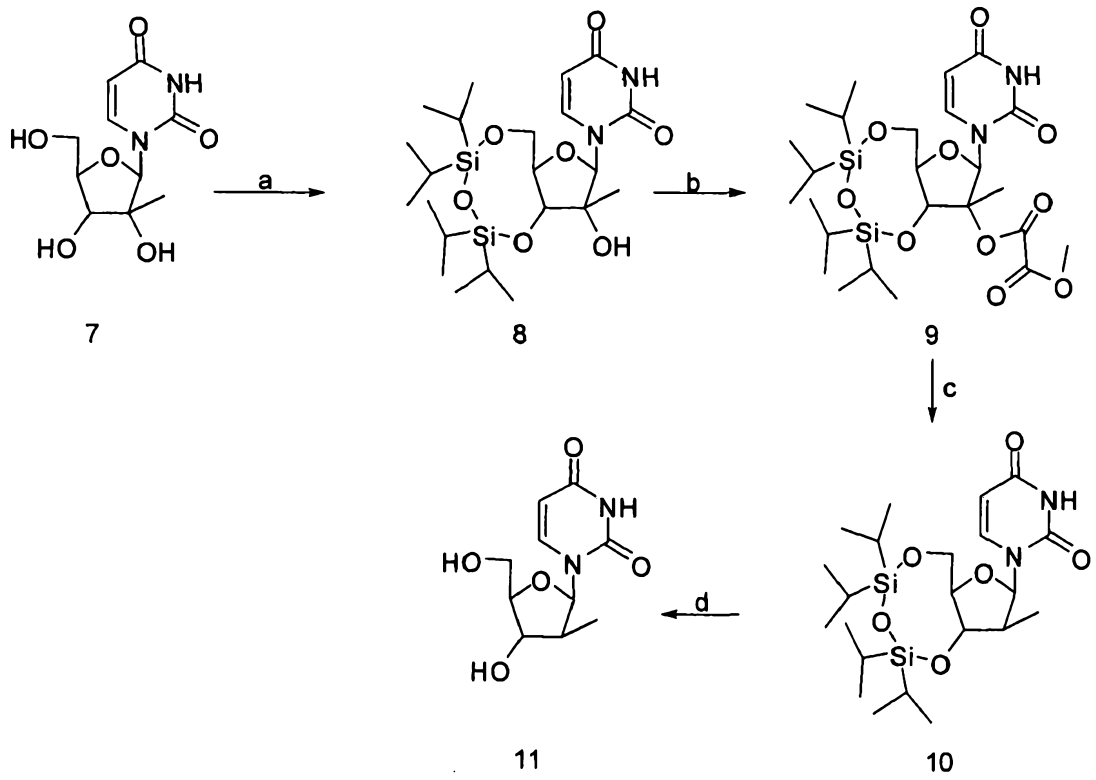


條件：a) TIPDSCl/咪唑；b) 單-甲基乙二醯氯；c) AIBN/n-Bu_3SnH；d) PhOCSCl/DMAP；e) TBAF

2'-(R)-2'-C-甲基-2'-去氧尿苷的製備

用於製備2'-經取代-2'-去氧核苷的上述一般方法例示於用於合成2-(*R*)-2'-C-甲基-2'-去氧尿苷之**流程2**中。在吡啶中或在咪唑存在下用TIPDSCl處理2'-C-甲基-尿苷，接著使所得中間物**8**與單-甲基乙二醯氯反應，以良好產率得到化合物**9**。藉由用AIBN/n-Bu_3SnH處理**9**來實現**9**之去氧，產生**10**，其在去保護後得到2'-(R)-2'-C-甲基-2'-去氧尿苷(**11**)。

流程2



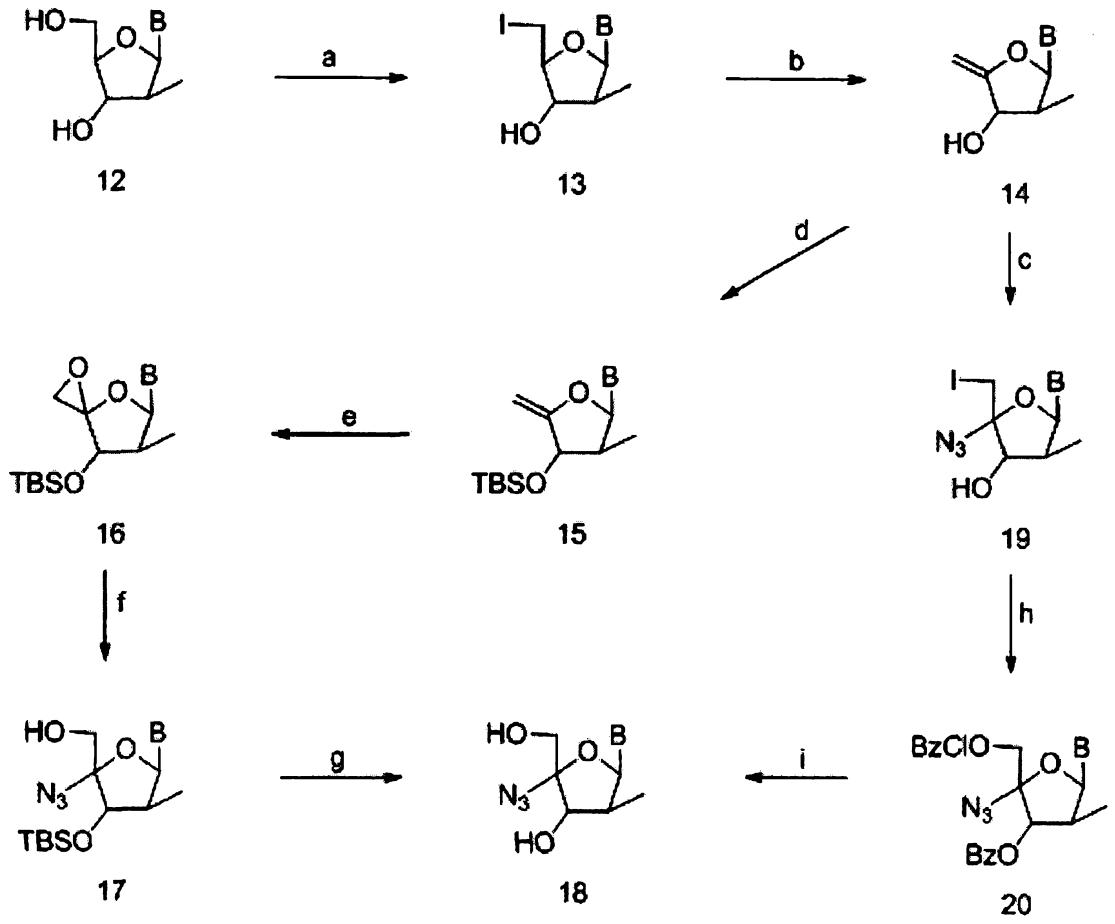
條件：a) TIPDSCl/咪唑；b) 單-甲基乙二醯氯；
c) AIBN/n-Bu_3SnH；d) TBAF；

2'-(R)-4'-疊氮基-2'-C-甲基-2'-去氧核苷的一般製備

2'-(R)-4'-疊氮基-2'-C-甲基-2'-去氧核苷的一般合成展示於**流程3**中。在三苯基膦存在下用碘處理化合物**12**，接著在諸如NaOMe或DBU或其類似物之鹼存在下進行消除反應，得到4'-亞甲基-核苷**14**。藉由在咪唑存在下用TBSCl處理來保護**14**的3'-OH，得到化合物**15**。使**15**環氧化，接著藉由在$SnCl_4$存在下用$TMSN_3$處理環氧化物而開環，在由TBAF使**17**去保護之後亦得到4'-疊氮基-核苷**18**。亦可藉由**14**之疊氮基碘化來製備化合物**18**。用ICl及NaN_3處理**14**，以良好的產率得到4'-疊氮基-5'-碘-核苷**19**。用BzCl保護3'-OH，接

著在間氯苯甲酸存在下，用間氯過苯甲酸使5'-碘氧化，得到經保護核苷**20**。將**20**去保護，亦得到4'-疊氮基-核苷**18**。

流程3



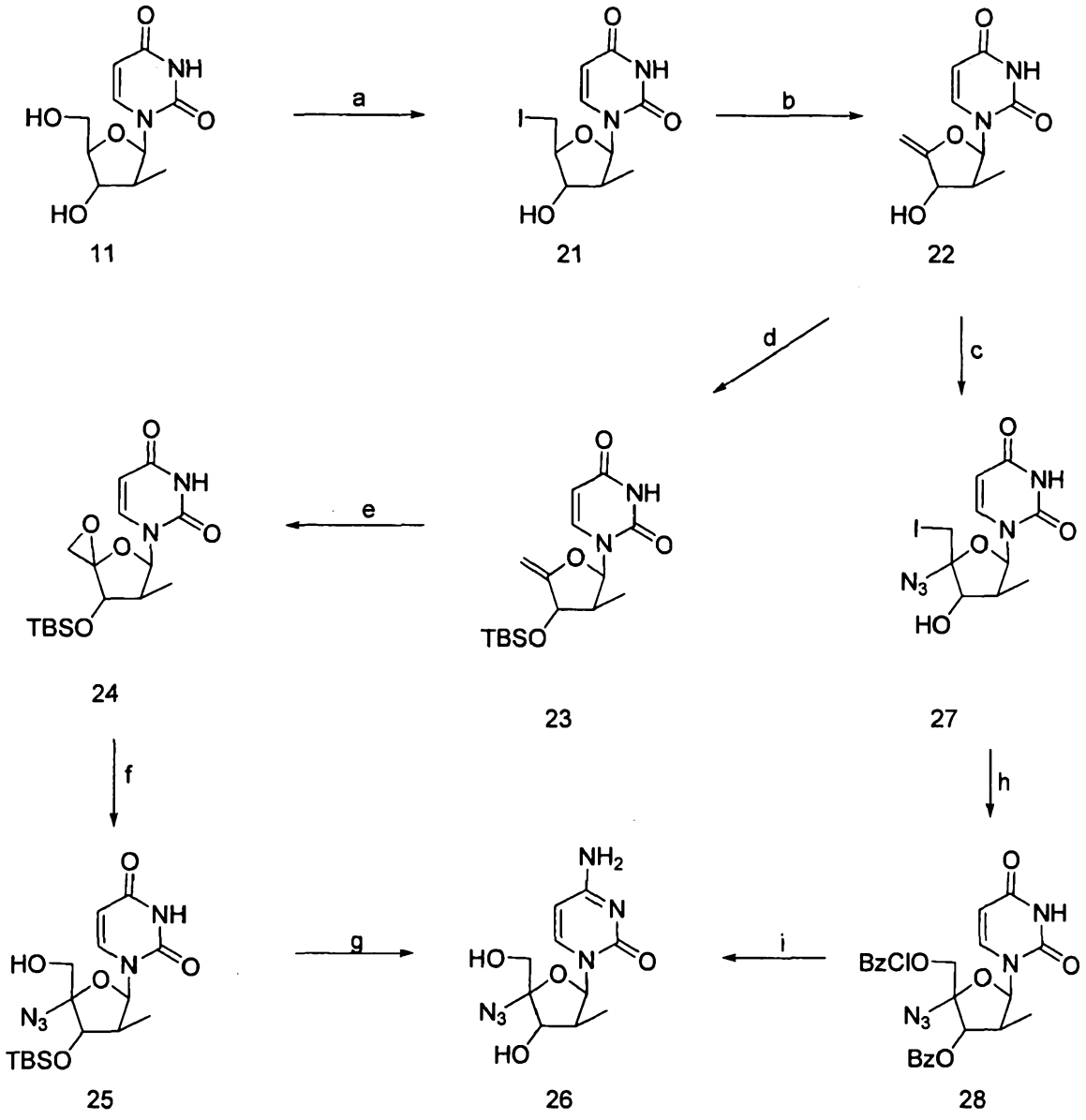
條件：a) I_2/Ph_3P；b) NaOMe 或 DBU；c) ICl/NaN_3；d) TBSCl；e) DMDO/丙酮；f) $TMSN_3/SnCl_4$；g) TBAF；h) 1. BzCl；2. MCPBA/MCBA；i) NH_3

2'-(R)-4'-疊氮基-2'-C-甲基-2'-去氧胞苷的製備(流程4)

流程4闡述2'-(*R*)-4'-疊氮基-2'-C-甲基-2'-去氧胞苷的製備。在三苯基膦存在下用碘處理化合物**11**，接著藉由MeOH中之NaOMe催化消除，以良好產率得到化合物**22**。**22**與IN_3之反應提供中間物**27**。藉由用吡啶中之BzCl處理，將**27**的3'-OH保護，接著在mCBA存在下用mCPBA氧

化5'-碘，得到經保護之尿苷類似物**28**。藉由在DMAP存在下用三異丙基苯磺醯氯處理**28**，接著用氫氧化銨處理，隨後用甲醇/氨處理，製備目標核苷**26**。亦可藉由用DMDO/丙酮處理化合物**23**，接著在$SnCl_4$存在下用$TMSN_3$開環且將尿苷類似物轉化為胞苷衍生物，經由環氧化物中間物**24**製備化合物**26**。

流程4

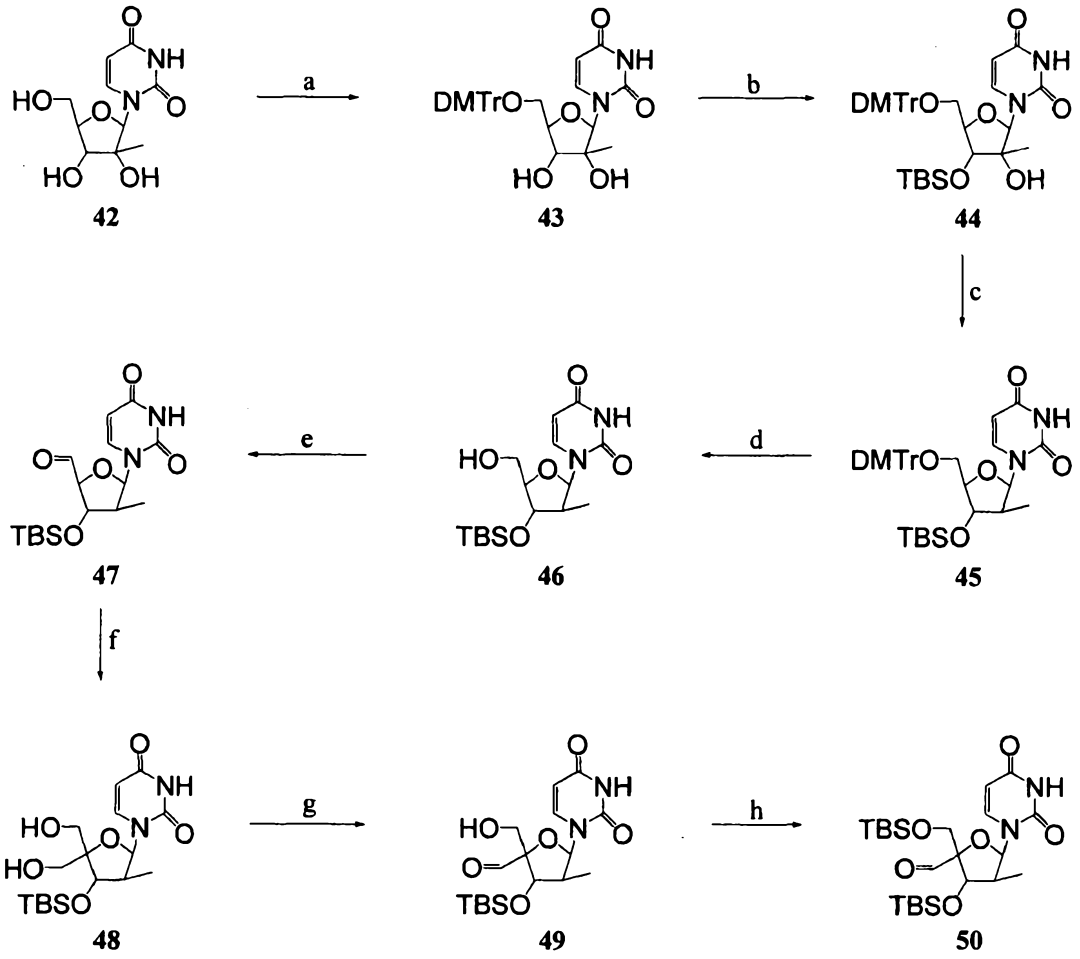


條件：a) I_2/Ph_3P；b) NaOMe；c) ICl/NaN_3；d) TBSCl；e) DMDO/丙酮；f) $TMSN_3/SnCl_4$；g) 1. TBSCl，2. TIPBSCl/DMAP，3. TBAF；h) 1.BzCl；2. mCPBA/mCBA；i) 1. TIPBSCl/DMAP，2.NH_3

醛中間物49及50的製備(流程5)

在DMAP存在下用吡啶中之DMTrCl處理化合物**42**，接著用TBSCl/咪唑處理，以優良的產率選擇性地產生化合物**44**。藉由在DMAP存在下用氯代氧代乙酸甲酯處理，接著以甲苯中之AIBN/$(TMS)_3SiH$處理而實現化合物**44**之去氧，得到2'-去氧核苷中間物**45**。使**45**去三苯甲基化，接著進行戴斯-馬丁氧化(Dess-Martin oxidation)，得到醛**47**。化合物**47**經受醇醛縮合，接著用$NaBH_4$還原，得到二醇**48**。藉由戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin reagent)將**48**選擇性氧化，得到中間物**49**。用矽烷基保護**49**之5'-羥基，得到中間物**50**。

流程5

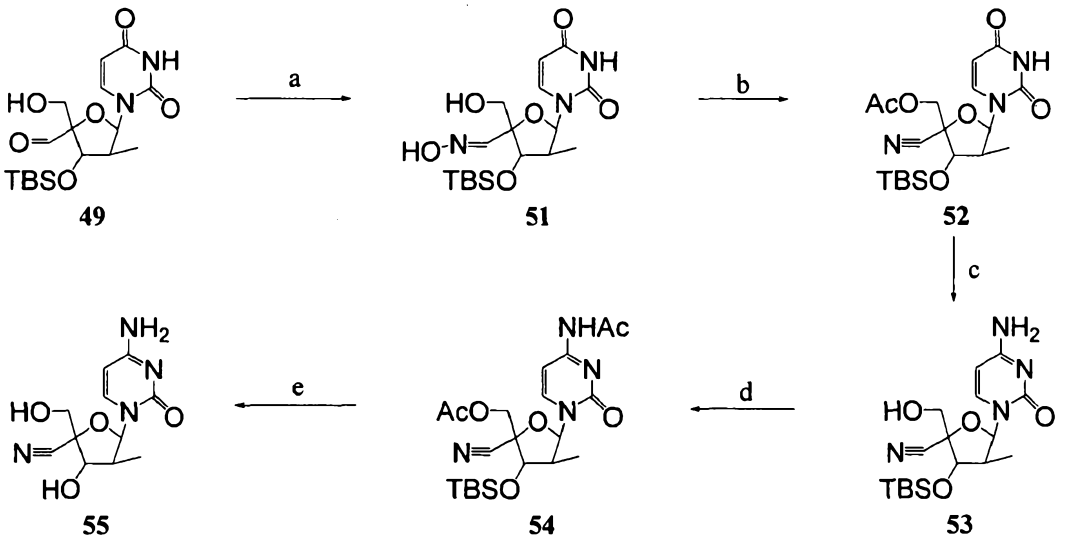


試劑及條件：a) DMTrCl/DMAP/吡啶；b) TBSCl/咪唑；c) i. $ClCOCO_2Me$/DMAP/Et_3N，ii. AIBN/$(TMS)_3SiH$；d) TFA；e) 戴斯-馬丁氧化；f) i. CH_2O/NaOH，ii. $NaBH_4$；g) 戴斯-馬丁氧化；h) TBSCl/咪唑。

4'-C-氰基-2'-甲基-2'-去氧胞苷的製備(流程6)

用吡啶中之鹽酸羥胺處理化合物**49**，接著在乙酸鈉存在下在120℃下與乙酸酐一起加熱，得到化合物**52**。藉由在*N*-甲基哌啶及三乙胺存在下用甲苯磺醯氯處理**52**，接著以氫氧化銨處理，實現化合物**52**之胺化，得到胞苷中間物**53**。用TEAF將**53**去矽基化，且乙醯化，接著用甲醇/氨處理，得到化合物**55**。

流程6

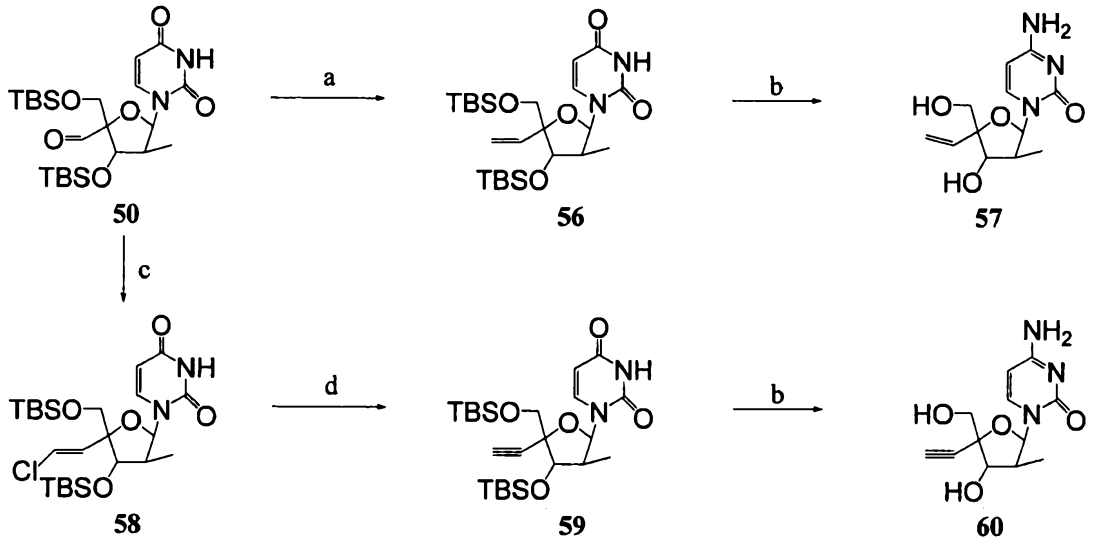


試劑及條件：a) NH_2-HCl/吡啶；b) NaOAc/Ac_2O；c) i. TsCl/N-甲基哌啶/Et_3N，ii. NH_4OH；d) i. TEAF，ii. Ac_2O/吡啶；e) NH_3。

4'-C-乙烯基-2'-甲基-2'-去氧胞苷的製備(流程7)

在LiBu存在下用甲基三氯化鏻(methyltriphosphonium chloride)處理醛**50**，得到4'-*C*-乙烯基中間物**56**。由類似方式製備化合物**58**。藉由用LiBu處理**58**，實現**58**的進一步消除，得到4'-*C*-乙炔基類似物。使用與自**52**製備化合物**53**類似的方法，使化合物**56**及**59**胺化，分別得到化合物**57**及**60**。

流程 7

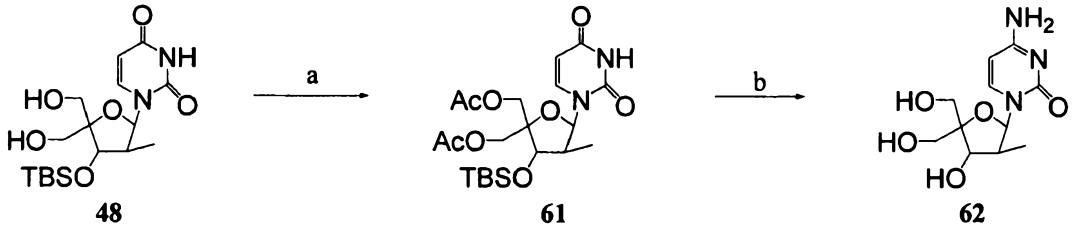


試劑及條件：a) 甲基三氯化鏻/LiBu；b) i. TsCl/N-甲基哌啶/Et_3N，ii. NH_4OH，ii. NH_4F；c) 氯甲基三氯化鏻/LiBu；d) LiBu。

4'-C-羥基甲基-2'-甲基-2'-去氧胞苷的製備(流程8)

用乙酸酐將化合物**48**乙醯化，得到經完全保護之中間物**61**。類似地，**61**經胺化，接著去保護，得到4'-*C*-羥基甲基-2'-甲基-2'-去氧胞苷**62**。

流程 8



試劑及條件：a) Ac_2O/吡啶；b) i. TsCl/N-甲基哌啶/Et_3N，
ii. NH_4OH，ii. NH_4F。

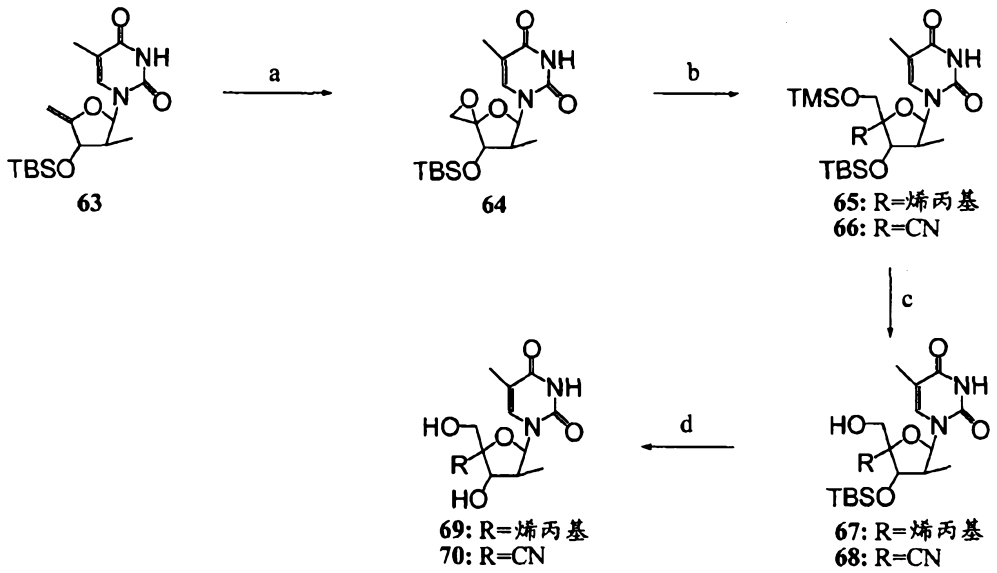
4'-C-烯丙基-2'-甲基胸苷及4'-C-氰基-2'-甲基胸苷的製備

(流程9)

用DMDO將化合物**63**環氧化，接著在$SnCl_4$存在下以烯丙基三甲基矽烷處理所得環氧化物，得到經矽烷基保護之中間物**65**。用甲醇/氨處理**65**，接著用MeOH中之氟化銨處理，得到4'-*C*-烯丙基-核苷**69**。

類似地，當氰化三甲基矽烷用作環氧化物開環之親核試劑時，自中間物**64**製備化合物**70**。

流程9

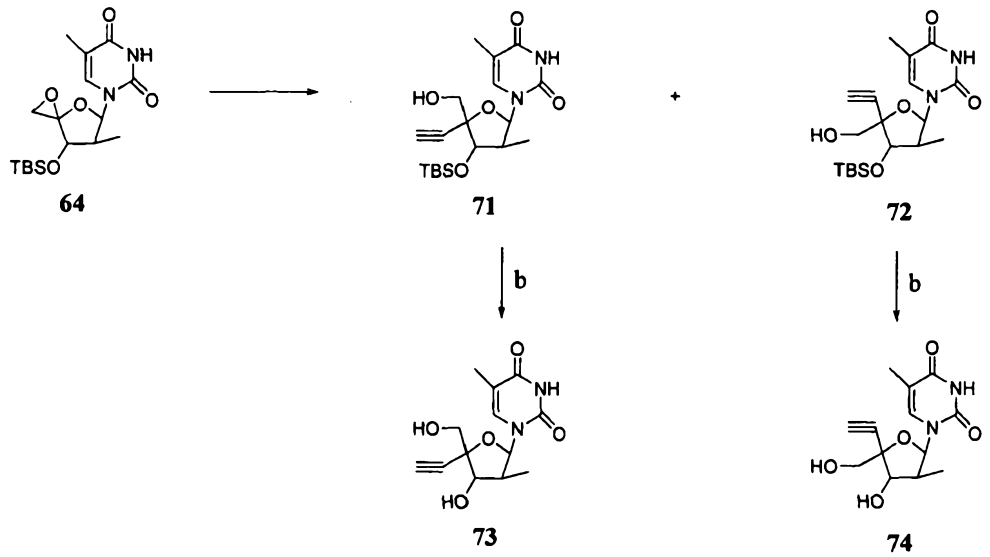


試劑及條件：a) DMDO；b) 對於**65**而言為烯丙基三甲基矽烷/$SnCl_4$，對於**66**，氰化三甲基矽烷/$SnCl_4$；NH_3/MeOH；NH_4F/MeOH

*4'-C-乙炔基-2'-甲基胸苷的製備(**流程10**)*

用三(烯丙基)鋁處理化合物**64**，接著去矽基化，分離後得到產物**73**及**74**。

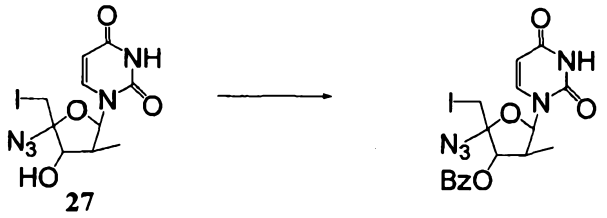
流程10



試劑及條件：a) (烯丙基)$_3$鋁；b) NH_4F。

實驗細節：

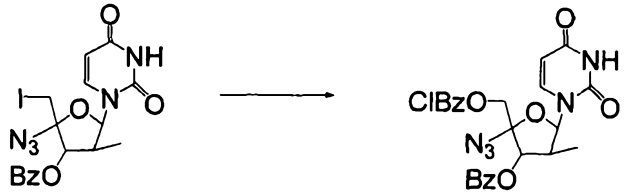
化合物28的合成



自起始核苷(2'-*C*-甲基-2'-去氧尿苷)，藉由用I_2/Ph_3P處理且由NaOMe催化消除，接著用NCl/NaN_3進行疊氮基碘化而製備化合物**27**。

向醇(203.7 mg，0.53 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(DCM)中之溶液中添加三乙胺(TEA)(148 μl，1.06 mmol，2.0當量)及二甲基胺基吡啶(DMAP，催化量)。5分鐘後，添加苯甲醯氯(BzCl，68 μl，-.58 mmol，1.1當量)且藉由LCMS(液相層析-質譜)監控反應。10分鐘後，反應完成。

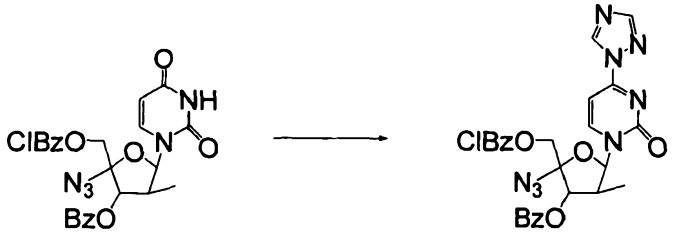
添加水及$NaHCO_3$且用DCM萃取混合物兩次，將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用3:7至6:4之EtOAc-庚烷溶離經矽膠純化，得到呈白色固體狀之產物之經保護碘化物(180 mg，68%)。



28

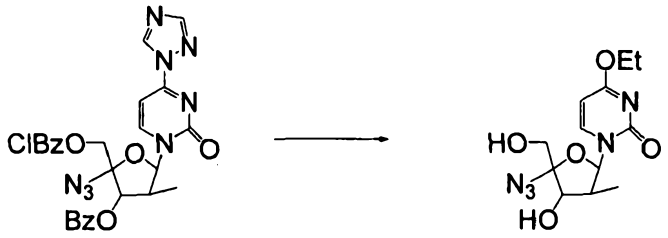
向碘化物(180 mg，0.362 mmol，1.0當量)於DCM(18 ml)及水(9 ml)中之溶液中相繼添加K_2HPO_4(126 mg，0.724 mmol，2.0當量)、nBu_4NHSO_4(135 mg，0.398 mmol，1.1當量)及mCBA(間氯苯甲酸)(72 mg，0.398 mmol，1.1當量)。將反應混合物冷卻至0℃且添加mCPBA(間氯過苯甲酸)77%(243 mg，1.086 mmol，3.0當量)且將反應物靜置以達到室溫。14小時後，LCMS指示反應完成。將飽和$NaHCO_3$及Na_2SO_3水溶液添加至反應混合物中且用EtOAc(100 ml)萃取混合物。將有機層用鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用7:3至5:5之EtOAc-庚烷溶離經矽膠藉由FCC純化殘餘物，得到145 mg(76%)呈白色固體狀之產物**28**。

化合物26的合成

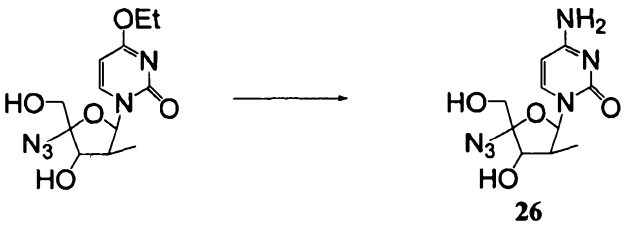


28

將$POCl_3$(94 μl，1.009 mmol，4.0當量)及三唑(331 mg，4.793 mmol，19.0當量)於無水MeCN(5 ml)中之混合物在0℃下攪拌5分鐘，接著緩慢添加TEA(0.74 ml)。將所得混合物在0℃下靜置1小時，且隨後添加尿苷(**28**，163 mg，0.252 mmol，1.0當量)於無水MeCN(5 ml)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌14小時，隨後經由矽藻土墊過濾且以3 ml MeCN洗滌。添加EtOAc(70 ml)且用飽和$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌溶液，且隨後將溶液濃縮。將殘餘物與二噁烷(20 ml)共蒸發。殘餘物無需純化，用於下一步驟中。



向三唑(159 mg)於MeOH(5 ml)中之溶液中添加甲氧化鈉(約240 μl，於MeOH中25重量%，4.0當量)。30分鐘後，LCMS展示反應完成。向反應混合物中添加HCl(1.1 ml，1 N，4.0當量)且濃縮混合物。用1%至6%之DCM-MeOH溶離經矽膠純化殘餘物，得到44 mg(54%)呈油狀之產物。

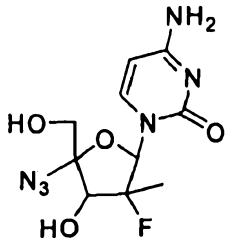
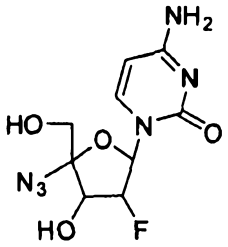
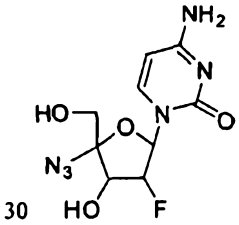
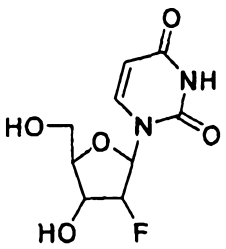
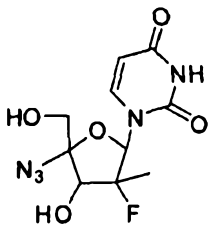
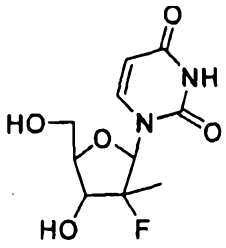
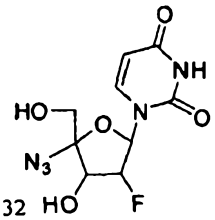
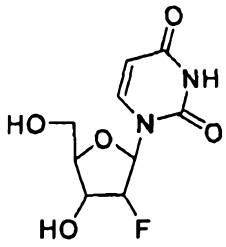


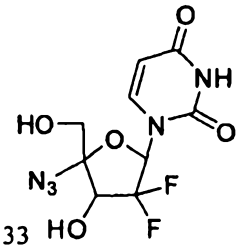
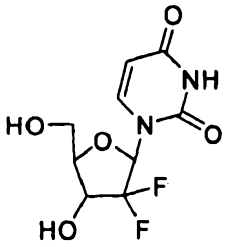
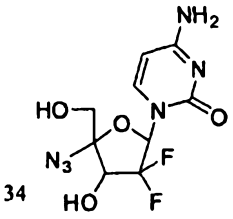
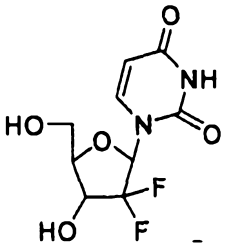
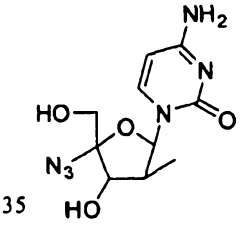
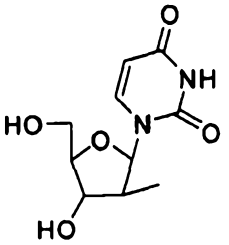
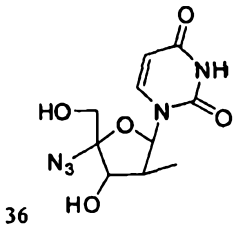
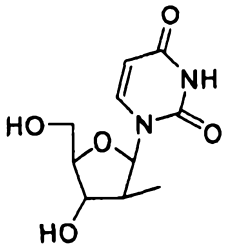
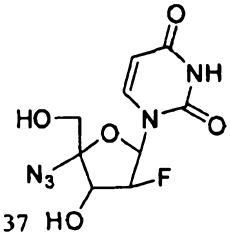
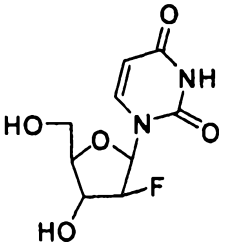
26

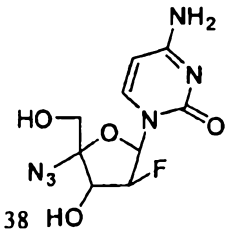
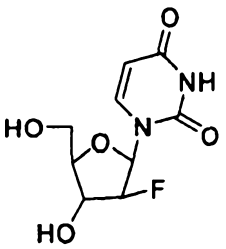
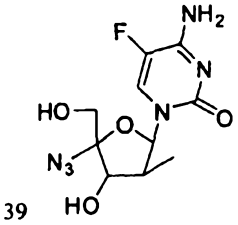
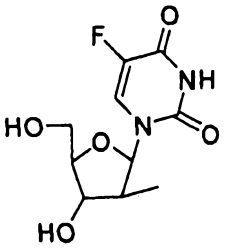
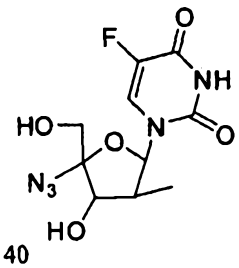
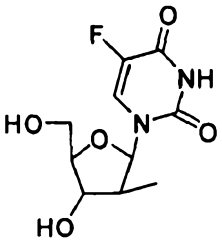
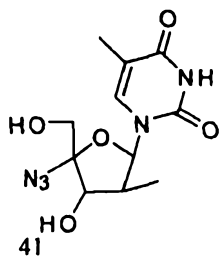
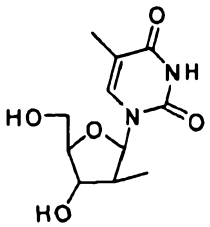
將甲氧基化合物(40 mg，135 mmol，1.0當量)溶解於二

噁烷(5 ml)中之0.5 N氨中。將反應混合物在微波(250 W，150 PSI)中加熱至120℃歷時3小時。由LCMS跟蹤反應進程。在反應完成後，移除溶劑且用95:5至80:20之DCM-EtOH溶離經矽膠純化殘餘物，得到16.8 mg呈糖漿狀之所需產物**26**。

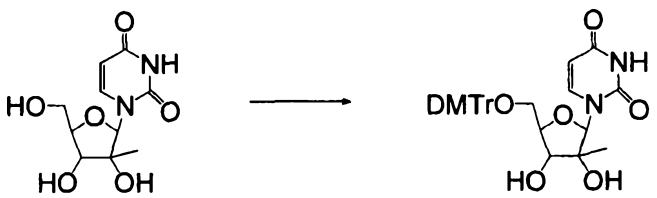
使用類似於上文描述之程序，製備下文列出之產物。

產物	產物之H-NMR資料	MS	起始物質
 29	(360 MHz, CD3OD)：1.33 (d, J = 25.2Hz, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.13 (d, J= 21.6Hz, 1H), 5.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.53 (d, J=10.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.1Hz, 1H)。	對於C10H13FN6O4，M+1= 301.13(計算值300.10)	
 30	(360MHz, CD3OD)：3.80 (m, 2H), 4.57 (dd, J=3.6, 21.6Hz, 1H), 5(dd, J=3.6, 50.4Hz, 1H), 5.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.16 (d, J=21.6Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.2Hz, 1H)。	對於C9H11FN6O4，M+1= 287.10(計算值286.08)	
 31	(360MHz, CD3OD)：1.39 (d, J=22.3Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.20 (d, 25.2Hz, 1H), 5.74 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.40 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 1H)。	對於C10H12FN5O5，M+1= 302.12(計算值301.08)	
 32	(360 MHz, CD3OD)：3.76 (m, 2H), 4.59 (dd, J=3.6, 21.6Hz, 1H), 5.22 (dd, J=3.6, 54.0Hz, 1H), 5.70 (d, J=10.8Hz, 1H), 6.16 (dd, J=1.4, 18.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2Hz, 1H)。	對於C9H10FN5O5，M+1= 288.10(計算值287.07)	

產物	產物之H-NMR資料	MS	起始物質
33 	(400 MHz, CD3OD)：3.90 (dd, J=12.4Hz, 2H), 4.50 (t, 12.8Hz, 1H), 5.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.40 (br. S, 1H), 7.71 (d, J=7.6Hz, 1H)。	對於C9H10F2N6O4，M+1= 305.10(計算值304.07)	
34 	(400 MHz, DMSO-d6)：4.52 (m, 1H), 5.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.86 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.20 (t, J=7.6Jz, 1H), 6.78 (d, 6.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 11.66 (s, 1H)。	對於C9H9F2N5O5，M+1= 306.05(計算值305.06)	
35 	(250 MHz, CD3OD)：0.93 (d, J=2.5Hz, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.89 (m, 3H), 5.89 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.44 (m, 1H), 7.95 (d, J=7.5Hz, 1H)。	對於C10H14N6O4，M+1= 283.12(計算值282.11)	
36 	(250 MHz, CD3OD)：0.99 (d, J=5.0Hz, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.04 (d, J=12.5Hz, 1H), 5.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.37 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=10.0Hz, 1H)。	對於C10H13N5O5，M+1= 284.29(計算值283.09)	
37 	(250 MHz, CD3OD)：3.85 (s, 2H), 4.50 (dd, 5.0, 22.5Hz, 1H), 5.20 (td, 5.0, 55.0Hz, 1H), 5.73 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.46 (dd, J=7.5, 12.5Hz, 1H), 7.75 (dd, 2.5, 7.5Hz, 1H)。	對於C9H10FN5O5，M+1= 288.19(計算值287.07)	

產物	產物之H-NMR資料	MS	起始物質
 38	(250 MHz, CD3OD)：3.85 (s, 2H), 4.49 (dd, 5.0, 22.5Hz, 1H), 5.22 (td, 2.5, 57.5Hz, 1H), 5.93 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.49 (dd, J=5.0, 12.5Hz, 1H), 7.76 (d, 7.5Hz, 1H)。	對於C9H11FN6O4，M+1= 287.12(計算值286.08)	
 39	(250 MHz, CD3OD)：0.96 (d, J=7.5Hz, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.84 (dd, J=12.5Hz, 1H), 4.03 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.25 (7.5Hz, 1H)。	對於C10H13FN6O4，M+1= 301.16(計算值300.10)	
 40	(250 MHz, CD3OD)：1.02 (d, J=7.5Hz, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.92 (dd, 12.5Hz, 1H), 4.07 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.30 (J=7.5Hz, 1H)。	對於C10H12FN5O5Na，M+Na= 323.90(計算值324.08)	
 41	(450 MHz, CDCl3)：0.97 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.86 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.08 (d, OH), 2.19 (t, OH), 2.68 (m, 1H), 3.84 (d, J=12Hz, 1H), 3.92 (d, J=12Hz, 1H), 4.07 (d, J=11.2Hz, 1H), 6.33 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.83 (s, 1H)。	對於C11H15N5O5，M+1=298.10(計算值297.11)	

化合物43的合成

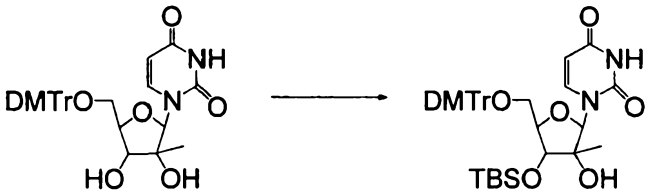


42 43

在室溫下向化合物**42**(1.1 g，4.26 mmol)於無水吡啶(50

mL)中之溶液中添加DMTrCl(2.17 g，6.39 mmol)。將混合物攪拌5小時，以EtOAc(100 mL)稀釋，以水(25 ml×4)洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮後，將殘餘物與甲苯(30 mL)共蒸發且藉由急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之MeOH，0至5%)純化，得到**43**(1.9 g，80%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 9.94 (s, 1H, NH), 8.17 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-6), 7.40-7.24 (m, 9H, 芳族), 6.84 (m, 4H, 芳族), 6.08 (s, 1H, H-1'), 5.28 (dd, 1H, *J*=2.0, 8.4 Hz, H-5), 4.80 (s, 1H, HO), 4.11-4.01 (m, 2H, H-3'及4'), 3.79 (s, 6H, (OCH_3) x 2), 3.61 (dd, 1H, *J*=2.4, 11.6 Hz, H-5'), 3.55(dd, 1H, *J*=2.4, 11.2 Hz, H-5''), 2.87 (d, 1H, *J*=9.2 Hz, HO), 1.32 (s, 3H, CH_3)。

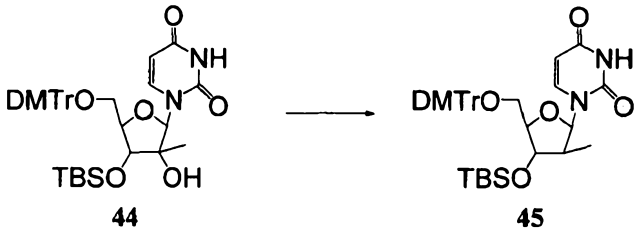
化合物44的合成



在室溫下向**43**(1.9 g，3.39 mmol)及咪唑(0.69 g，10.17 mmol)於無水CH_2Cl_2(20 mL)中之溶液中添加TBSCl(0.77 g，5.08 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌48小時。添加額外咪唑(0.69 g)及TBSCl(0.77 g)。隨後將混合物在室溫下攪拌72小時，以CH_2Cl_2(80 mL)稀釋，以水(40 mL×2)洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮後，藉由急驟矽膠管柱層析(0-20%-35%，於己烷中之EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**44**(2 g，87%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ

(ppm) 8.34 (s, 1H, NH), 8.16 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, H-6), 7.32-7.17 (m, 9H, 芳族), 6.85 (m, 4H, 芳族), 6.13 (s, 1H, H-1'), 5.08 (dd, 1H, *J*=2.4, 8.0 Hz, H-5), 4.19 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, H-3'), 4.01 (m, 1H, H-4'), 3.87 (dd, 1H, *J*=2.0, 10.8 Hz, H-5'), 3.80 (s, 6H, (OCH_3) x 2), 3.32 (dd, 1H, *J*=2.0, 10.8 Hz, H-5''), 1.19 (s, 3H, CH_3), 0.79 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.07 (s, 3H, CH_3Si), -0.30 (s, 3H, CH_3Si)。

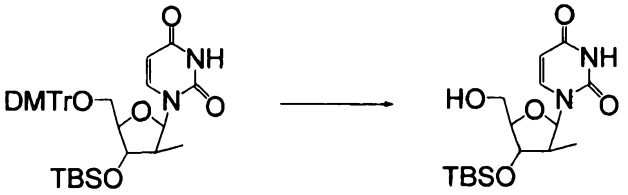
化合物45的合成



在冰水浴下向**44**(2.0 g，2.96 mmol)、DAMP(2.17 g，17.78 mmol)及三乙胺(2.48 mL，17.78 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液中逐滴添加氯代氧代乙酸甲酯(1.64 mL，17.78 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，以EtOAc(125 mL)稀釋，以鹽水(30 mL×4)洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮後，將殘餘物與甲苯(20 mL×2)共蒸發且在高真空下乾燥10分鐘。隨後將殘餘物溶解於無水甲苯(40 mL)中且用氮氣鼓泡10分鐘，向其中添加TMS氫化矽烷(5.49 mL，17.78 mmol)且隨後添加AIBN(1.46 g，8.89 mmol)。將所得混合物在預加熱油浴中在120℃下回流1.5小時且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0-20%-35%，於己烷中之EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物

45(1.3 g，67%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.15 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, H-6), 8.02 (s, 1H, NH), 7.34-7.20 (m, 9H, 芳族), 6.84 (m, 4H, 芳族), 6.30 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-1'), 5.11 (dd, 1H, *J*=2.4, 8.4 Hz, H-5), 4.14 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-3'), 3.83-3.74 (m, 8H, H-4', 5'及$(CH_3O)_2$), 3.33 (dd, 1H, *J*=2.4, 10.8 Hz, H-5''), 2.54 (m, 1H, H-2'), 0.98 (d, 3H, *J*=6.8 Hz, CH_3), 0.76 (d, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.04 (s, 3H, CH_3Si), -0.28 (s, 3H, CH_3Si)。

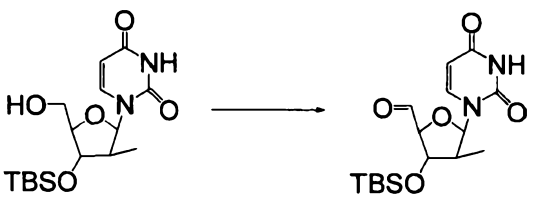
化合物46的合成



45 **46**

在冰水浴下向化合物**45**(1.3 g，1.97 mmol)於無水CH_2Cl_2(10 mL)中之溶液中添加TFA(0.3 mL，3.95 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，以CH_2Cl_2(100 mL)稀釋，以飽和$NaHCO_3$(30 mL×2)洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮後，藉由矽膠管柱層析(EtOAc:己烷=1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**46**(600 mg，85%)。

化合物47的合成

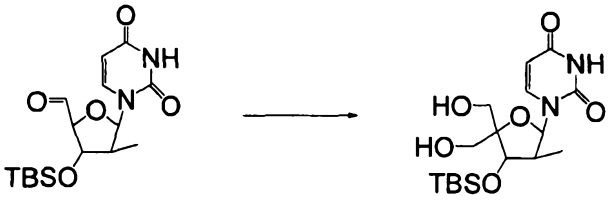


46 **47**

在0℃下向化合物**46**(3 g，8.46 mmol)於無水CH_2Cl_2(30

mL)中之溶液中逐滴添加於CH_2Cl_2(36 mL，12.73 mmol)中之15%戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷。將反應混合物在0℃下攪拌3小時，以CH_2Cl_2(150 mL)稀釋，以碳酸氫鈉溶液(50 mL×3)洗滌且隨後用硫代硫酸鈉飽和溶液(50 mL×3)洗滌，且經硫酸鈉乾燥有機層。過濾且濃縮後，藉由矽膠管柱層析(MeOH:CH_2Cl_2=1:20)純化殘餘物，得到化合物**47**。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 9.79 (s, 1H, H-5'), 8.86 (s, 1H, NH), 8.26 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, H-6), 6.15 (d, 1H, *J*=6.0 Hz, H-1'), 5.77 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-5), 4.40 (d, 1H, *J*=3.6 Hz, H-4'), 4.26 (t, 1H, *J*=3.6 Hz, H-3'), 2.70 (m, 1H, H-2'), 0.92 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.76 (d, 3H, *J*=7.6 Hz, CH_3), 0.14 (s, 3H, CH_3Si), 0.13 (s, 3H, CH_3Si)。

化合物48的合成

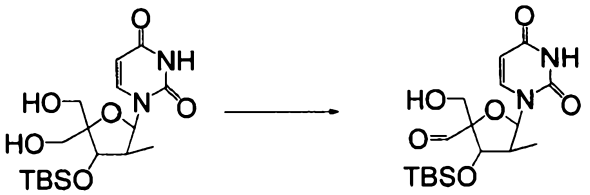


47 **48**

將所得化合物**47**隨後溶解於二噁烷(100 mL)中且添加37%甲醛(3 mL，36.96 mmol)。在室溫下向所得溶液中逐滴添加2 N氫氧化鈉(5 mL，10 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌15小時且冷卻。隨後分批添加硼氫化鈉(890 mg，23.53 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌6小時，且在冰水下添加AcOH-吡啶溶液(2.5:7.5 mL)及水(100 mL)。隨後用CH_2Cl_2(50 mL×4)萃取混合物且經硫酸鈉乾燥有機層。過濾且濃縮後，經矽膠管柱層析(MeOH:CH_2Cl_2=1:40

至1:20)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**48**(2.1 g，64%)。 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ (ppm) 8.30 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-6), 6.31 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-1'), 5.68 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-5), 4.29 (d, 1H, *J*=9.6 Hz, H-3'), 3.86 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, CH-4'), 3.78 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, CH-4'), 3.54 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, CH-4'), 3.45 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, CH-4'), 2.83 (m, 1H, H-2'), 0.98-0.88 (m, 12H, CH_3-2'及$C(CH_3)_3$), 0.15 (s, 3H, CH_3Si), 0.13 (s, 3H, CH_3Si)。

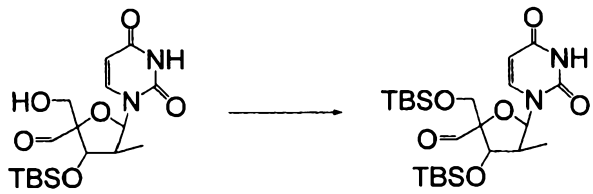
化合物49的合成



48 **49**

在0℃下向化合物**48**(1.4 g，3.62 mmol)於CH_2Cl_2-THF(46:10 mL)中之溶液中整份添加戴斯-馬丁高碘烷(1.8 g，4.24 mmol)。將混合物在0℃下攪拌2小時。溫度升高至10℃後，將混合物攪拌1小時且添加硫代硫酸鹽(1.0 g)。隨後，將混合物攪拌30分鐘且添加至矽膠管柱頂部，隨後用CH_2Cl_2及CH_2Cl_2-EtOAc(3:1)將其溶離，得到呈白色固體狀之化合物**49**(所需α/β=2之混合物)(900 mg，64%)。

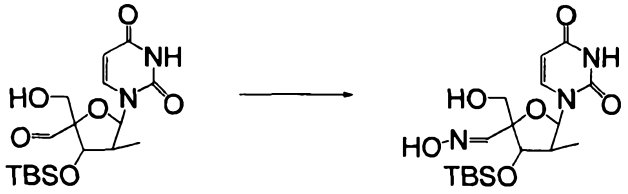
化合物50的合成



49 **50**

在室溫下向化合物**49**(500 mg，1.30 mmol)及咪唑(530 mg，7.8 mmol)於CH_2Cl_2(20 mL)中之溶液中添加TBSCl(590 mg，3.90 mmol)。將所得混合物攪拌3小時，以CH_2Cl_2稀釋，以水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮後，藉由急驟管柱層析(於己烷中之EtOAc，0%至25%)分離殘餘物，得到化合物**50**(270 mg，40%)。

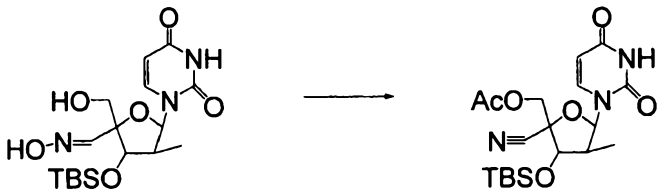
化合物51的合成



在0℃下向化合物**48**(220 mg，0.57 mmol)於無水CH_2Cl_2-THF(10 mL:2 mL)中之溶液中整份添加戴斯-馬丁高碘烷(300 mg，0.71 mmol)。將所得反應混合物攪拌2小時且添加硫代硫酸鈉(390 mg)。將混合物在0℃下攪拌15分鐘，隨後傾於短矽膠管柱之頂部上且以CH_2Cl_2-EtOAc(1:1)充分溶離。將溶離份合併且在真空中濃縮為殘餘物，隨後將其溶解於吡啶(10 mL)中且添加NH_2OH-HCl(300 mg)。將所得混合物在室溫下攪拌15小時且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(MeOH:CH_2Cl_2=1:40至1:20)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**51**(107 mg，47%)及4'-β-異構體(53 mg，18%)。^{1}H NMR (CD_3OD) δ (ppm) 8.20 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-6), 7.4 (s, 1H, HC=N), 6.31 (d, 1H, *J*=8.0 Hz,

H-1'), 5.70 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-5), 4.32 (d, 1H, *J*=10.0 Hz, H-3'), 3.84 (s, 2H, H-5'), 2.64 (m, 1H, H-2'), 0.94 (d, 3H, *J*=7.2 Hz, CH_3), 0.92 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.17 (s, 3H, CH_3Si), 0.13 (s, 3H, CH_3Si)；關於較少異構體，^{1}H NMR (CD_3OD) δ (ppm) 7.71 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-6), 7.55 (s, 1H, HC=N), 6.29 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-1'), 5.70 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-5), 4.37 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-3'), 3.92 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, H-5'), 3.73 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, H-5''), 2.86 (m, 1H, H-2'), 0.93-0.88 (m, 12H, CH_3-2'及$C(CH_3)_3$), 0.12 (s, 3H, CH_3Si), 0.10 (s, 3H, CH_3Si)。

化合物52的合成

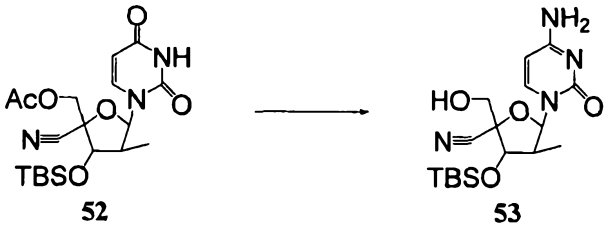


51 52

將化合物**51**(160 mg，0.40 mmol)及乙酸鈉(123 mg，1.5 mmol)於乙酸酐(5 mL)中之混合物在120℃下加熱3小時，且在真空中濃縮。藉由以MeOH-CH_2Cl_2(1:40)溶離用矽膠管柱層析純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**52**(97 mg，57%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 10.03 (s, 1H, NH), 7.26 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-6), 6.17 (bs, 1H, H-1'), 5.78 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-5), 4.52 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, H-5'), 4.42 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, H-5''), 4.19 (bs, 1H, H-3'), 2.86 (m, 1H, H-2'), 2.17 (s, 3H, CH_3CO), 1.03 (d, 1H, *J*=7.2, CH_3), 0.95

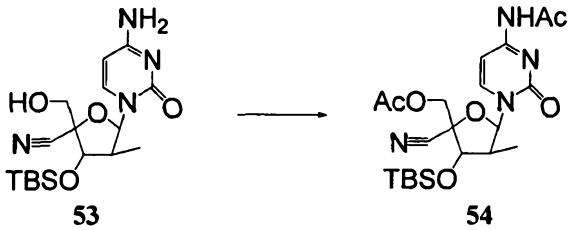
(s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.15 (s, 6H, CH_3Si)。

化合物53的合成



在室溫下向含有三乙胺(0.20 mL，1.42 mmol)及N-甲基哌啶(0.11 mL，0.94 mmol)的化合物**52**(200 mg，0.47 mmol)於無水CH_3CN(4 mL)中之溶液中添加TsCl(270 mg，1.42 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時且隨後在水浴下添加29% NH_4OH(4 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時且在35℃下濃縮。藉由矽膠管柱層析($MeOH:CH_2Cl_2$=1:10至1:4)純化所得殘餘物，得到呈糖漿狀之化合物**53**(160 mg，89%)。

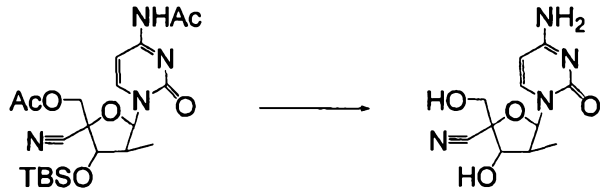
化合物54的合成



將化合物**53**(160 mg，0.42 mmol)及TEAF(200 mg，1.34 mmol)於MeOH-THF(2:4 mL)中之溶液在室溫下攪拌15小時，且在60℃下加熱4小時。濃縮後，藉由矽膠管柱層析($MeOH:CH_2Cl_2$=1:10至1:4)純化殘餘物，得到粗化合物**55**(100 mg，粗物質，經TEAF污染)，隨後將其溶解於無水

吡啶中，隨後用乙酸酐處理，在室溫下攪拌3小時且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(MeOH:CH_2Cl_2=1:40)純化所得殘餘物，得到呈糖漿狀之化合物**54**，其用於下一反應中。^{1}H NMR (CD_3OD) δ (ppm) 7.97 (d, 1H, J=7.6 Hz, H-6), 7.46 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-5), 6.23 (bs, 1H, H-1'), 5.52 (bs, 1H, H-3'), 4.65 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, H-5'), 4.62 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, H-5''), 3.11 (m, 1H, H-2'), 2.19 (s, 3H, CH_3CO), 2.19 (s, 3H, CH_3CO), 2.12 (s, 3H, CH_3CO), 0.97 (d, 3H, *J*=7.2 Hz, CH_3)；MSES (M+1):393。

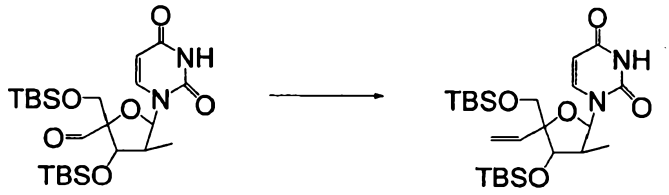
化合物55的合成



54　　55

將化合物**54**溶解於甲醇(5 mL)中之7 M氨中，在密封燒瓶中攪拌15小時，且在真空中濃縮。藉由以MeOH-CH_2Cl_2(1:4)溶離，用矽膠管柱層析純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**55**(30 mg，27%，自**53**)。UV(λ_{max}) 273 nm (MeOH)；^{1}H NMR (CD_3OD) δ (ppm) 7.85 (d, 1H, *J*=7.8 Hz, H-6), 6.40 (bs, 1H, H-1'), 5.88 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-5), 4.10 (d, 1H, *J*=9.6 Hz, H-3'), 4.00 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, H-5'), 3.92 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, H-5''), 2.75 (m, 1H, H-2'), 0.95 (d, 3H, *J*=3.2 Hz, CH_3)；MSES (M+1): 267。

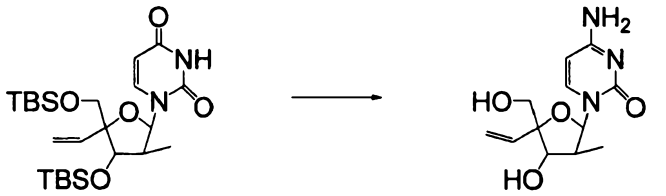
化合物56的合成



50 56

在-78℃下向甲基三苯基溴化鏻於THF(2 mL)中之懸浮液中添加無水THF(2 mL)中之n-BuLi(於己烷中2.2 M，0.24 mL，0.528 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時且添加無水THF(2 mL)中之化合物**50**(60 mg，0.12 mmol)。隨後將混合物在室溫下攪拌1小時，用飽和氯化銨水溶液中和，以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮後，藉由矽膠管柱層析($MeOH:CH_2Cl_2$=1:40)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**56**(45 mg，75%)。

化合物57的合成

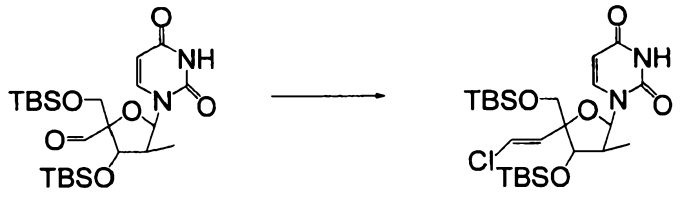


56 57

在室溫下向含有三乙胺(0.08 mL，0.6 mmol)及N-甲基哌啶(0.05 mL，0.40 mmol)的化合物**56**(100 mg，0.20 mmol)於無水CH_3CN(2 mL)中之溶液中添加TsCl(120 mg，0.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，且隨後在水浴下添加29% NH_4OH(2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時且在35℃下在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析($MeOH:CH_2Cl_2$=1:10至1:4)純化所得殘餘物，得到呈糖漿

狀之經保護胞苷中間物(70 mg，70%)。將該中間物(70 mg，0.14 mmol)及氟化銨(100 mg，2.82 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物回流6小時且在添加額外氟化銨(100 mg，2.82 mmol)後，再回流15小時。在真空中濃縮後，藉由矽膠管柱層析(MeOH:CH_2Cl_2=1:10至1:4)純化殘餘物，得到化合物**57**(28.6 mg，77%)。UV(λ_{max}) 273 nm (MeOH)；^{1}H NMR (CD_3OD) δ (ppm) 8.28 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, H-6), 6.28 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-1'), 5.99 (dd, 1H, *J*=11.2, 17.2 Hz, H-C=C), 5.91 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-5), 5.49 (dd, 1H, *J*=2.0, 17.2 Hz, H-C=C), 5.32 (dd, 1H, *J*=2.0, 10.8 Hz, H-C=C), 4.06 (d, 1H, *J*=10.8 Hz, H-3'), 3.72 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, H-5'), 3.55 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, H-5''), 2.45 (m, 1H, H-2'), 0.87 (d, 3H, *J*=6.8 Hz, CH_3)；MSES: 268 (M+1), 535 (2M+1)。

化合物58的合成

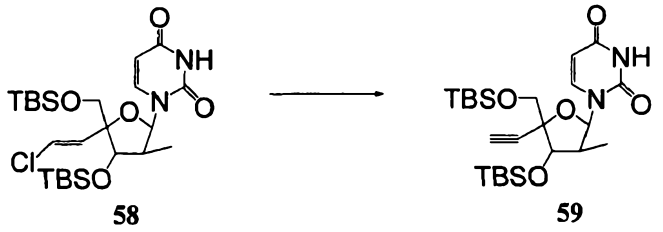


50 **58**

在-78℃下向氯甲基三苯基氯化鏻(390 mg，1.12 mmol)於THF(3 mL)中之懸浮液中添加n-BuLi(於己烷中2.2 M，0.51 mL，1.12 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時且添加無水THF(3 mL)中之化合物**50**(140 mg，0.28 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時，用飽和氯化銨中和，以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮

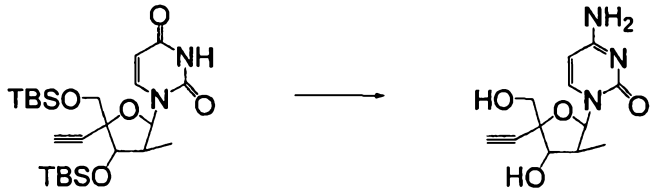
後，藉由矽膠管柱層析(MeOH:CH_2Cl_2=1:40)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**58**(140 mg，94%)。

化合物59的合成



在-78℃下向化合物**58**(200 mg，0.38 mmol)於無水THF(10 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi(2.8 mL，於己烷中1.6 M，4.52 mmol)。隨後將混合物在-78℃下攪拌2小時，用飽和氯化銨溶液(10 mL)中和，以EtOAc(50 mL)稀釋，以鹽水(15 mL×3)洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮後，藉由矽膠管柱層析(己烷:EtOAc=4:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**59**(180 mg，97%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 9.21 (bs, 1H, NH), 8.05 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, H-6), 6.24 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-1'), 5.94 (dd, 1H, *J*=11.2, 17.6 Hz, H-C=C), 5.70 (dd, 1H, *J*=2.0, 8.0 Hz, H-C=C), 5.52 (dd, 1H, *J*=1.2, 17.2 Hz, H-C=C), 5.32 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, H-5), 4.16 (d, 1H, *J*=10.4 Hz, H-3'), 3.64 (d, 1H, *J*=11.2 Hz, H-5'), 3.57 (d, 1H, *J*=11.6 Hz, H-5''), 2.48 (m, 1H, H-2'), 0.95 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.91及0.90 (m, 12H, $C(CH_3)_3$及CH_3-2'), 0.12-0.10 (4s, 12H, CH_3Si)。

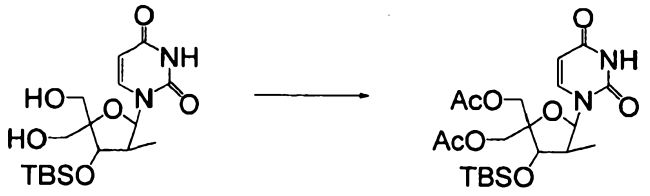
化合物60的合成



59 60

在室溫下向含有三乙胺(0.08 mL，0.6 mmol)及N-甲基哌啶(0.05 mL，0.40 mmol)的化合物**59**(100 mg，0.20 mmol)於無水CH_3CN(3 mL)中之溶液中添加TsCl(120 mg，0.61 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，且隨後在水浴下添加29% NH_4OH(2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時且在35℃下在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(MeOH:CH_2Cl_2=1:20至1:10)純化所得殘餘物，得到呈糖漿狀之胞苷中間物(70 mg，70%)。將該中間物(70 mg，0.14 mmol)與氟化銨(260 mg，7.09 mmol)之混合物在90℃下在密封燒瓶中加熱15小時，且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(MeOH:CH_2Cl_2=1:4)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**60**(31.2 mg，85%)。UV(λ_{max}) 273 nm (MeOH)；^{1}H NMR (CD_3OD) δ (ppm) 8.05 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-6), 6.31 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-1'), 5.89 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-5), 3.95 (d, 1H, *J*=10.8 Hz, H-3'), 3.88 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, H-5'), 3.79 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, H-5''), 3.06 (s, 1H, H-C≡C), 2.75 (m, 1H, H-2'), 0.915 (d, 3H, *J*=6.8 Hz, CH_3)。

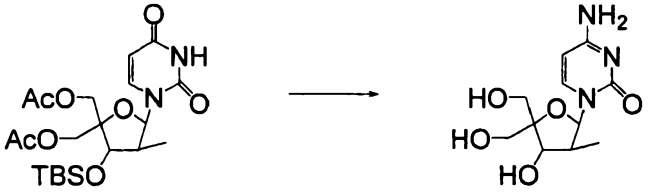
化合物61的合成



48 61

在室溫下向化合物**48**(220 mg，0.57 mmol)於無水吡啶(4 mL)中之溶液中添加乙酸酐(0.27 mL，2.85 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌5小時，且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(MeOH:CH_2Cl_2=1:40)純化所得混合物，得到呈白色固體狀之化合物**61**(220 mg，82%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 9.80 (bs, 1H, NH), 7.62 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-6), 6.26 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, H-1'), 5.74 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, H-5), 4.53 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, HC-4'), 4.35 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, H-5'), 4.24 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, H-5''), 4.05 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, H-3'), 3.99 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, HC-4'), 2.82 (m, 1H, H-2''), 2.15 (s, 3H, CH_3CO), 2.12 (s, 3H, CH_3CO), 0.96 (d, 3H, *J*=7.2 Hz, CH_3), 0.90 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.11 (s, 3H, CH_3Si), 0.08 (s, 3H, CH_3Si)；MSES (M+1):266。

化合物62的合成

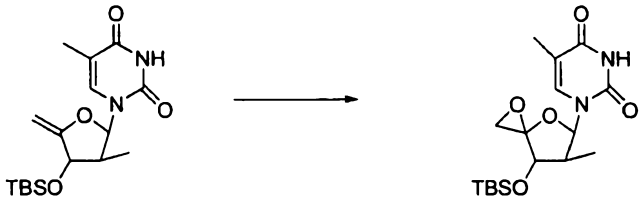


61 62

在室溫下向含有三乙胺(0.19 mL，1.40 mmol)及N-甲基哌啶(0.11 mL，0.93 mmol)的化合物**61**(220 mg，0.47 mmol)於無水乙腈(5 mL)中之溶液中添加TsCl(270 mg，

1.40 mmol)。於所得混合物在室溫下攪拌1小時，且添加29% NH_4OH水溶液。隨後將混合物在室溫下攪拌15小時且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析($MeOH:CH_2Cl_2$=1:40)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之胞苷中間物(120 mg，67%)。將中間物(60 mg，0.156 mmol)及氟化銨(100 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物在90℃下加熱15小時且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析($MeOH:CH_2Cl_2$=1:10至1:4)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**62**(10 mg，24%)。UV(λ_{max}) 273 nm (MeOH)；^1H NMR (D_2O) δ (ppm) 8.08 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-6), 6.32 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, H-1'), 6.09 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H-5), 4.09 (d, 1H, *J*=10.4 Hz, H-3'), 3.83 (d, 1H, *J*=12.8 Hz, CH-4'), 3.77 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, CH-4'), 3.72 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, CH-4'), 3.60 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, CH-4'), 2.87 (m, 1H, H-2'), 0.87 (d, 3H, *J*=6.8 Hz, CH_3)。

化合物64的合成

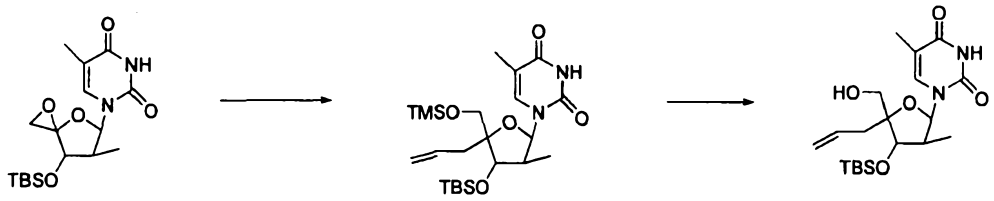


63 **64**

向基質**63**(150 mg，0.43 mmol)於CH_2Cl_2(9 mL)中之溶液中添加DMDO(11.33 mL，1.8當量，0.79 mmol，來自丙酮中之0.07 M溶液)-30℃冷溶液且在氬氣下攪拌1小時。蒸發溶劑且在0℃下在劇烈攪拌下在真空中乾燥殘餘物且再乾燥5分鐘。形成黏性固體**64**且其無需純化而用於下一步驟

中(約90%)。

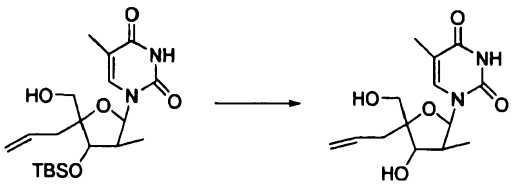
化合物67的合成



64　　65　　67

向環氧化物**64**(150 mg，0.41 mmol)於CH_2Cl_2(10 mL)中之-30℃下的冷溶液中添加TMS-$CH_2CH=CH_2$(90 mg，146 μL，1.22 mmol)，接著在氬氣氛下一次添加$SnCl_4$(1.22 mL的於CH_2Cl_2中之1 M溶液，1.22 mmol)。將反應混合物在-30℃下攪拌6小時且在室溫下攪拌2小時。用Na_2HCO_3飽和溶液中止反應，經由矽藻土墊過濾反應混合物。使濾液在CH_2Cl_2與H_2O之間分溶。將有機層分離，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮至乾燥。在室溫下用NH_3/MeOH(5 mL，7 N)處理粗產物15小時。在真空中移除溶劑。以10%-40%乙酸乙酯/己烷溶離藉由矽膠層析純化殘餘物，得到呈無色泡沫狀之化合物**67**(85 mg，76%)。質譜計算值：410.22，實驗值：411.10 ($M^+ + H$)；^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.52 (s, NH), 7.76 (s, H), 6.19 (s, H), 5.89 (m, H), 5.15 (d, H, *J*=4 Hz), 5.11 (s, H), 4.25 (d, H, *J*=9.2 Hz), 3.86 (d, H, *J*=11.2 Hz), 3.53 (dd, H, *J*=11.6 Hz, 3.2 Hz), 2.28 (m, H), 2.39 (dd, H, *J*=15.2 Hz, 6.8 Hz), 2.12 (dd, H, *J*=14.4 Hz, 8.4 Hz), 1.90 (s, 3H), 0.91 (s, 9H) 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H)。

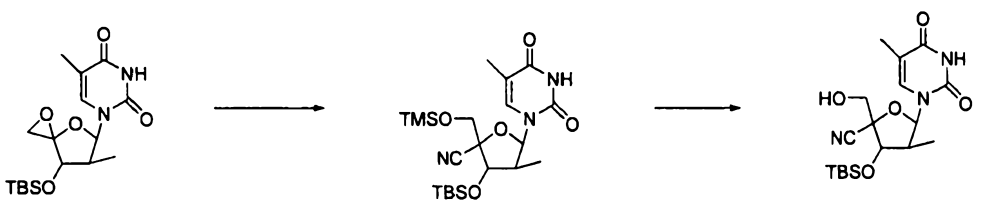
化合物69的合成



67 69

向基質**67**(30 mg，0.073 mmol)、氟化銨(32 mg，0.73 mmol)之充分乾燥混合物中添加甲醇(3 mL)且在85℃下回流12小時。添加過量的氟化銨(16 mg，0.36 mmol)及甲醇(2 mL)且再繼續回流24小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物且在減壓下移除溶劑。以1%-8% MeOH/CH_2Cl_2溶離藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈無色固體狀之產物**69**(19 mg，88%)。質譜計算值：296.32，實驗值：297.20(M^+ + H)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (s, H), 6.18 (d, H, *J*=8.4 Hz), 5.98 (m, H), 5.09 (m, 2H), 4.13 (d, H, *J*=10.8 Hz), 3.76 (d, H, *J*=12.4 Hz), 3.55 (d, H, *J*=12 Hz), 2.66 (m, H), 2.39 (dd, H, *J*=14.8 Hz, 6.4 Hz), 2.17 (dd, H, *J*=14.6 Hz, 6.4 Hz), 1.85 (s, 3H), 0.93 (d, 3H, *J*=6.8 Hz)。

化合物68的合成

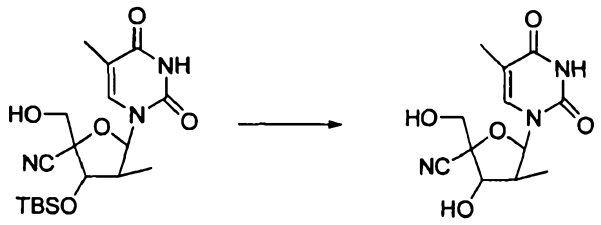


64 66 68

向環氧化物**64**(120 mg，0.33 mmol)於CH_2Cl_2(6 mL)中之-30℃冷溶液中添加TMS-CN(60 mg，0.65 mmol)，接著在氬氣氛下一次添加$SnCl_4$(0.65 mL，0.65 mmol，來自CH_2Cl_2中之1 M溶液)。將反應混合物在-30℃下攪拌1小時

且在室溫下攪拌15小時。用飽和Na_2HCO_3溶液中止反應混合物。過濾反應混合物且使濾液在CH_2Cl_2與H_2O之間分溶。將有機層分離，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮至乾燥。在室溫下用NH_3/MeOH(7 N，5 mL)處理粗產物15小時。移除溶劑且以4%-30%乙酸乙酯/己烷溶離藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈無色固體狀之產物**68**(72 mg，56%)。質譜計算值：395.20，實驗值：396.30(M^+ + H)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.63 (s, NH), 7.28 (s, H), 6.14 (d, H, *J*=6.4 Hz), 4.36 (s, H), 4.14 (d, H, *J*=12 Hz), 3.92 (d, H, *J*=12.4 Hz), 3.02 (br s, OH), 2.83 (m, H), 1.90 (d, 3H, *J*=1.2 Hz), 1.02 (d, 3H, *J*=6.8 Hz), 0.94 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.14 (s, 3H)。

化合物70的合成



68 **70**

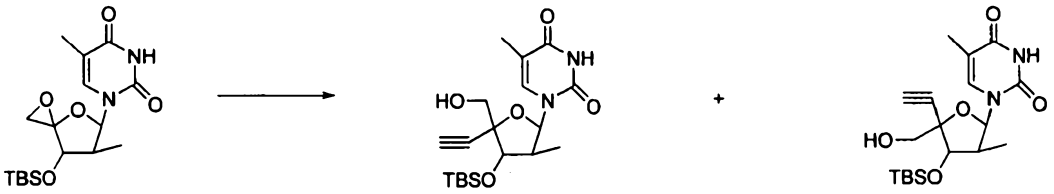
向基質**68**(35 mg，0.09 mmol)與氟化銨(33 mg，0.73 mmol)之充分乾燥混合物中添加MeOH(3 mL)且在85℃下回流。反應在12小時內完成。移除溶劑且將粗產物溶解於20% MeOH/CH_2Cl_2溶液中。經由矽藻土墊過濾反應混合物。在減壓下移除溶劑。以1%-8% MeOH/CH_2Cl_2溶離藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈無色固體狀之產物**70**(20 mg，80%)。質譜計算值：281.27，實驗值：282.20 (M^+ +

H)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.73 (s, H), 6.34 (d, H, *J*=6.4 Hz), 4.19 (d, H, *J*=10.4 Hz), 4.02 (d, H, *J*=12.4 Hz), 3.92 (d, H, *J*=12 Hz), 2.73 (m, H), 1.85 (s, 3H), 0.98 (d, 3H, *J*=6.8 Hz)。

三乙炔基鋁的製備

在0℃下，在Ar下，向$AlCl_3$(1 g，7.5 mmol)於CH_2Cl_2(7.5 mL)中之溶液中添加氯化乙炔基鎂(37.5 mL，來自THF中之0.6 M溶液，22.5 mmol)。將反應混合物溫至室溫且攪拌隔夜。所得深棕色溶液(0.14 M)用於下一步驟。

化合物71及72的合成



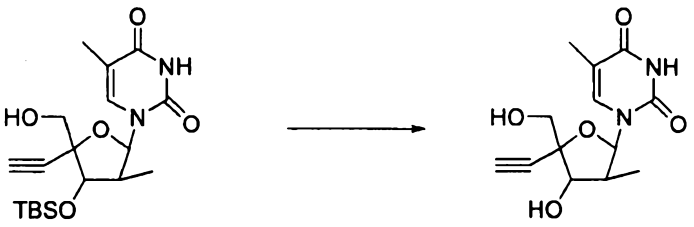
64 **71** **72**

在氬氣氛下向環氧化物**64**(80 mg，0.22 mmol)於CH_2Cl_2(6 mL)中之-30℃冷溶液中一次添加三乙炔基鋁(5.2 mL，來自CH_2Cl_2/THF中之0.14 M儲備溶液，0.56 mmol)且在-30℃下攪拌6小時。用飽和NH_4Cl溶液中止反應且經由矽藻土墊過濾。使濾液在CH_2Cl_2與H_2O之間分溶。將有機層分離且乾燥(Na_2SO_4)。移除溶劑且以5%-30%乙酸乙酯/己烷溶離藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈半固體狀之產物**71**及**72**(57 mg，共67%)。質譜計算值：394.20。實驗值：395.40(M^+ + H)。

異構體**71**：^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.02 (s, NH), 7.58 (s, H), 6.31 (s H), 4.10 (d, H, *J*=12.0 Hz), 3.99 (d, H, *J*=12.6 Hz), 3.71 (d, H, *J*=12.3 Hz), 2.81 (m, H), 1.91 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.12 (s. 3H)。

異構體**72**：δ 8.34 (s, NH), 7.43 (s, H), 6.33 (d, H, *J*=7.2 Hz), 4.23 (d, H, *J*=7.2 Hz), 3.91 (dd, H, *J*=12.4 Hz, 4.8 Hz), 3.78 (dd, H, *J*=12.0 Hz, 9.2 Hz), 2.79 (m, H), 1.95 (s, 3H), 0.98 (d, H, *J*=7.6 Hz), 0.93 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H)。

化合物73的合成



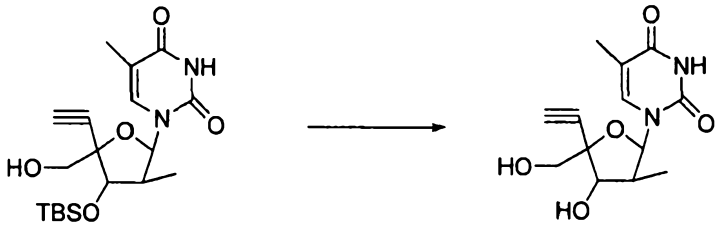
71 **73**

向基質**71**(20 mg，0.46 mmol)與氟化銨(17 mg，4.56 mmol)之充分乾燥混合物中添加MeOH(3 mL)且在85℃下回流。反應在12小時內完成，藉由減壓移除溶劑且將粗產物溶解於20% MeOH/CH_2Cl_2溶液中。經由矽藻土墊過濾反應混合物。

在減壓下移除溶劑且以1%-8% MeOH/CH_2Cl_2溶離藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈無色固體狀之產物**73**(12 mg，94%)。質譜計算值：280.30。實驗值：281.20(M^+ + H)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (s, H), 6.23 (d, H, *J*=8 Hz), 4.03

(d, H, *J*=10.8 Hz), 3.90 (d, H, *J*=12.4 Hz), 3.80 (d, H, *J*=12.4 Hz), 3.05 (s, H), 2.75 (m, H), 1.85 (d, 3H, *J*=1.2 Hz), 0.95 (d, 3H, *J*=7.2 Hz)。

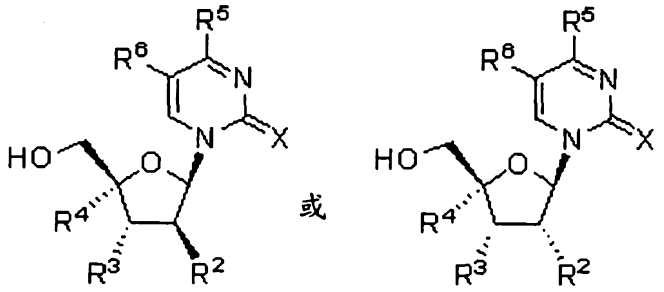
化合物74的合成



72 **74**

向基質**72**(10 mg，0.03 mmol)與氟化銨(10 mg，0.3 mmol)之充分乾燥混合物中添加MeOH(2 mL)且在85℃下回流。反應在12小時內完成且在減壓下移除溶劑。將粗產物溶解於20% MeOH/CH_2Cl_2溶液中。經由矽藻土墊過濾反應混合物。移除溶劑且以1%-8% MeOH/CH_2Cl_2溶離藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈無色固體狀之產物**74**(8 mg，91%)。質譜計算值：280.30。實驗值：281.2(M^+ + H)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.58 (s, H), 6.30 (d, H, *J*=8.4 Hz), 4.16 (d, H, *J*=12.2 Hz), 3.89 (d, H, *J*=12.8 Hz), 3.71 (d, H, *J*=12.7 Hz), 3.28 (s, H), 2.85 (s, H), 1.90 (d, 3H, *J*=1.3 Hz), 0.96 (d, 3H, *J*=7.0)。

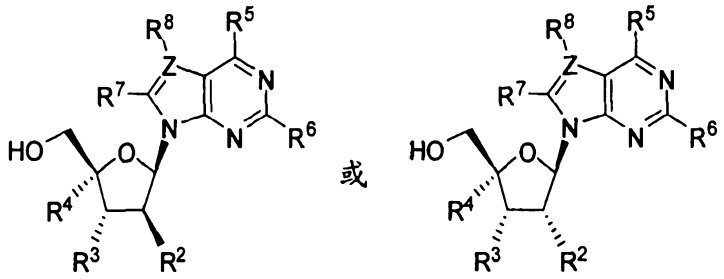
以類似方式，但使用適當的糖及嘧啶或嘌呤鹼基，可製備以下所示式的核苷。



R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
CH_3	OH	N_3	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、$CH=CHBr$、 $CH=CHCl$、$C\equiv CH$、CN、 NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	$C\equiv CH$	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、$CH=CHBr$、 $CH=CHCl$、$C\equiv CH$、CN、 NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	$CH=CH_2$	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、$CH=CHBr$、 $CH=CHCl$、$C\equiv CH$、CN、 NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	CN	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、$CH=CHBr$、 $CH=CHCl$、$C\equiv CH$、CN、 NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	OMe	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、$CH=CHBr$、 $CH=CHCl$、$C\equiv CH$、CN、 NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	F	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、$CH=CHBr$、 $CH=CHCl$、$C\equiv CH$、CN、 NH_2、CH_2OH
CH_3	OH	Me	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、$CH=CHBr$、 $CH=CHCl$、$C\equiv CH$、CN、 NH_2、CH_2OH
$CH=CH_2$	OH	$C\equiv CH$	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、$CH=CHBr$、 $CH=CHCl$、$C\equiv CH$、CN、 NH_2、CH_2OH

R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
$CH=CH_2$	OH	CN	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
$CH=CH_2$	OH	F	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
$CH=CH_2$	OH	Me	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
C≡CH	OH	CN	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
C≡CH	OH	N_3	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
C≡CH	OH	OMe	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
CH_2F	OH	CN	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH

R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
CH_2F	OH	N_3	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
CN	OH	C≡CH	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
CN	OH	CN	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
CN	OH	N_3	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH
CF_3	OH	N_3	$NHNH_2$、NH- NH_2、NH- OH、OH、SH	O、S	H、CH_3、F、Cl、Br、I、 NO_2、$CH=CH_2$、CH=CHBr、 CH=CHCl、C≡CH、CN、 NH_2、CH_2OH



R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	OMe	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	OMe	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	OMe	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	OMe	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	F	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	F	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	F	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	F	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	Me	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	Me	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_3	OH	Me	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_3	OH	Me	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
$CH=CH_2$	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	F	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	F	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	F	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
$CH=CH_2$	OH	F	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	Me	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	Me	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	Me	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	Me	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
$CH=CH_2$	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
C≡CH	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
C≡CH	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
C≡CH	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	OMe	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	OMe	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
C≡CH	OH	OMe	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
C≡CH	OH	OMe	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_2F	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_2F	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_2F	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	C≡CH	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	C≡CH	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CN	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	CN	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	CN	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CN	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CN	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2CH_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CH_2CH_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CF_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CF_3	OH	N_3	H	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H
CF_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	N	-	H
CF_3	OH	N_3	NH_2	NH_2、NH-Me、NH-Et、NH-丙基、雜環、NH-環丙基、NH-乙醯基、NH-環丁基、NH-第三丁基、吖丁啶、N,N-Me_2、N,N-Et_2、F、Cl、Br、I、OH、OMe、OEt、OBn、SH、SMe、SEt、O-乙醯基	C	H、F、Cl、Br、I、NO_2、$CH=CH_2$、C≡CH、CN、COOH、$CONH_2$、COOMe	H

生物檢定

HBV AD38檢定

檢定所需之物質包含以下：

HepG2-AD38細胞株。

用於HepG2-AD38之培養基包含DMEM-F/12、10%胎牛血清、100 IU/ml/100 μg/ml的盤尼西林(Penicillin)/鏈黴素(streptomycin)、50 μg/ml康黴素(kanamycin)、0.3 μg/ml四環素(tetracycline)及200 μg/ml G418。

用於HepG2-AD38之檢定培養基包含DMEM-F/12、10%胎牛血清、100 IU/ml/100 μg/ml的盤尼西林/鏈黴素、50 μg/ml康黴素及200 μg/ml G418。其他物質包含磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)、生物包被之96孔板、DNeasy 96組織套組(Qiagen)、QIAvac 96真空歧管、Micro amp光學96孔反應板(Applied Biosystems)、Micro amp光學蓋(Applied Biosystems)、Tagman通用型PCR母混合物(Master Mix)(Applied Biosystems)及7700序列偵測器(Applied Biosystems)。用於HBV DNA之引子及探針包含1125 nM正向引子(GGA CCC CTG CTC GTG TTA CA)、1125 nM反向引子(GAG AGA AGT CCA CCA CGA GTC TAG A)及250 nM探針(FAM-TGT TGA CAA GAA TCC TCA CAA TAC CAC)。

HBV細胞檢定：

在96孔生物包被板中，在200 μl培養基中接種每孔5×10^4個細胞且在37℃與5% CO_2下培育該板。兩天以後，小心地

移除上清液，以200 μl PBS洗滌細胞層且以具有或不具有10 μM測試化合物或以10 μM起始比率為1:3之劑量回應的200 μl檢定培養基更新(所有樣品均應雙重複測試)。使細胞再生長5天。在第7天時，在藍色托架(包括於DNeasy 96組織套組中)中每孔收集180 μl上清液。儲存在-80℃下或直接進行下一步驟。

自細胞上清液提取病毒HBV DNA：

解凍藍色托架中的樣品。製備蛋白酶K/緩衝液ATL工作溶液(2 ml蛋白酶K+18 ml緩衝液ATL)且將180 μl轉移至藍色托架之各管中上清液的頂部上。使用提供之蓋正確地密封管且藉由使托架倒置數次而混合。以至多3000 rpm離心，以自蓋中收集任何溶液。在55℃下培育15分鐘。再次以至多3000 rpm離心。小心地移除蓋且向各樣品中添加410 μl緩衝液AL/E。使用新蓋密封管，上下劇烈震盪托架15秒且以至多3000 rpm離心。將DNeasy 96孔板置於QIAvac 96真空歧管的頂部。將來自步驟8之上清液轉移至DNeasy 96板上。施加真空，歷時數秒。向各孔中小心地添加500 μl緩衝液AW1。施加真空，歷時約1分鐘。向各孔中小心地添加500 μl緩衝液AW2。施加真空，歷時約1分鐘，輕擊槽中之板，使DNeasy 96板之底部移至紙巾之堆疊上，再次施加真空，歷時10分鐘。將10 ml緩衝液AE在70℃下加熱數分鐘。將DNeasy96板置於溶離微量離心管RS之頂部上。為溶離DNA，向各孔中添加100 μl預加熱之緩衝液AE，施加真空歷時1分鐘。

HBV即時PCR：

製備用於200個孔之HBV引子+探針混合物(總共1500 μl)，其包含45 μl引子1(100 μM)、45μl引子2(100 μM)、20 μl探針(50 μM)及1390 μl不含核酸酶之水。選擇光學96孔反應板。製造用於100個孔之反應混合物，其包含1000 μl通用型PCR母混合物、750 μl HBV引子+探針混合物及250 μl不含核酸酶之水。每孔20 μl反應混合物的等分試樣。每孔添加5 μl來自各樣品之HBV DNA。用光學蓋覆蓋孔。離心數秒以將全部試劑推至底部且消除氣泡。將板置於7700序列偵測器中。選擇FAM之報導體且體積設定為25 μl。啟動機器且使其工作1小時56分鐘。計算各測試化合物之dCt及病毒載量降低。

HCV複製子檢定

將含HCV複製子RNA之Huh 7細胞(純系A細胞；Apath，LLC，St. Louis，Mo.)以指數生長保持於含有10%胎牛血清、4 mM L-麩醯胺酸及1 mM丙酮酸鈉、1×非必需胺基酸及G418(1,000 μg/ml)之杜貝卡氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)(高葡萄糖)中。在不含G418之相同培養基中進行抗病毒檢定。將細胞以每孔1,500個細胞之密度接種於96孔板中，且在接種後立即添加測试化合物。培育時間為4天。在培育步驟結束時，分離全部細胞RNA(RNeasy 96套組；Qiagen)。複製子RNA及內部對照(TaqMan rRNA對照試劑；Applied Biosystems)以如製造商所推薦之單步多重RT-PCR方案擴增。HCV引子

及探針係由Primer Express軟體(Applied Biosystems)設計且涵蓋高度保守之5'-非轉譯區(UTR)序列(正義，5'-AGCCATGGCGTTAGTA(T)GAGTGT-3'，及反義，5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3'；探針，5'-FAM-CCTCCAGGACCCCCCCTCCC-TAMRA-3')。

為表示化合物的抗病毒效果，自無藥物對照之平均臨限RT-PCR週期減去測試化合物之臨限RT-PCR週期(ΔCtHCV)。3.3的ΔCt等於複製子RNA含量減少1-log 10(等於90%有效濃度[EC_{90}])。亦可藉由計算ΔCtrRNA值來表示測試化合物之細胞毒性。隨後可引入ΔΔCt特異性參數(ΔCtHCV-ΔCtrRNA)，其中HCV RNA之含量經正規化為rRNA含量且相對於無藥物對照進行校準。

HIV活性

HIV篩選：在50 μM下，測試初步篩選之PSI化合物的抗病毒HIV活性。所用細胞為P4CCR5luc細胞；其為人類HIV指示細胞，其衍生自受HIV-1 LTR控制之Hela細胞、表現CD4、CXCR4、CCR5、螢光素酶及β-gal基因。將P4CCR5 luc細胞以500 μg/ml之濃度培養於DMEM、10% FBS、盤尼西林、鏈黴素及G418中。將100 μl P4 CCR5-luc細胞以每孔10,000個細胞之密度塗於96孔不透明檢定板上且在37℃下培育隔夜。第二天，自板中吸出培養基且替代以100 μl新近稀釋於培養基中之2×50 μM的化合物，三重複進行，在37℃下歷時4小時。隨後在2×20 μg/ml DEAE-葡聚糖存在下使細胞以每

孔5 ng p24感染100 μl NL43病毒40-42小時。在各板上始終三重複地存在未受感染之對照、受感染無藥物對照及AZT對照。在感染後，使用來自Applied Biosystems之Galacto-Star套組使用製造商說明來定量β-gal且使用來自Perkin-Elmer之Victor裝置量測發光。結果表示為與未處理細胞相比之抑制百分比。以2至3個獨立實驗進行檢定。

PSI活性的HIV滴定以測定對P4 CCR-luc細胞之EC_{50}

將P4 CCR5-luc細胞以每孔(100 μl)10,000個細胞之密度塗於96孔不透明檢定板上且在37℃下培育隔夜。第二天，自板中吸出培養基且替代以100 μl以5倍稀釋(通常2×100 μM至2×0.032 μM)以2×最終濃度新近稀釋於適當培養基(DMEM、10% FBS、G418 500 μg/ml、盤尼西林/鏈黴素)中的化合物，三重複進行，在37℃下歷時4小時。隨後在2×20 μg/ml DEAE-葡聚糖存在下使細胞以每孔5 ng至20 ng p24感染100 μl NL43野生型或突變型病毒，歷時40-42小時。在各板上始終以12份重複存在未受感染對照及受感染無藥物對照。對於各實驗，平行測試AZT對照。在感染後，使用來自Applied Biosystems之Galacto-Star套組定量細胞溶菌液中之β-gal，且使用來自Perkin-Elmer之Victor裝置量測發光。使用Microsoft® Excel®電子製表軟體計算EC_{50}(有效濃度)，其計算抑制50%感染所需之濃度。以至少兩個獨立實驗進行檢定。

毒性

螢光素酶檢定

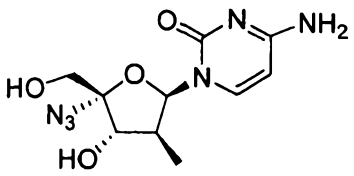
將P4 CCR5-luc細胞以每孔(100 μl)10,000個細胞之密度塗於96孔不透明檢定板上且在37℃下培育隔夜。第二天，自板中吸出培養基且替代以200 μl以5倍稀釋(100 μM至0.0062 μM)新近稀釋於培養基中之化合物。在37℃下培育4天後，使用來自Promega之Bright Glow套組量測細胞溶菌液中之螢光素酶活性且使用來自Perkin-Elmer之Victor裝置量測發光。

MTS檢定

人類細胞株Huh 7及HepG2(肝)、BxPC3(胰腺)及CEM(淋巴)用於96孔板中之MTS檢定。將藥物以2×100 μM、50 μM、25 μM、10 μM、5 μM、1 μM新近稀釋於培養基中，且將50 μl三重複地分配於板中。板周邊之孔僅含有100 μl培養基且將為空白對照。始終在各板中進行不含藥物的複製對照。向板中添加50 μl細胞，對於Huh 7、HepG2及PxPC3而言每孔2000個細胞且對於CEM細胞而言每孔5000個細胞。在板的周邊不添加細胞。用於Huh 7、HepG2及BxPC3細胞之培養基為具有10% FBS及盤尼西林/鏈黴素的DMEM且用於CEM細胞之培養基為具有10% FBS及盤尼西林/鏈黴素的RPMI。在37℃下培育8天後，將來自Promega之CellTiter 96水相單溶液細胞增殖檢定套組(CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay kit)的20 μl MTS染料添加至各孔中且將板在37℃下培育2小時。隨後，使用來自Biotek之微板讀取器El800讀取在490 nm下的

吸光度。藉由減去在空白對照中量測之吸光度來計算信號。隨後藉由比較由無藥物之細胞對照與經處理細胞所獲得的信號且計算在經藥物處理之孔中抑制50%信號所需的藥物濃度來確定CC_{50}(細胞毒性濃度)值。

生物學結果



抗病毒活性

在50 μM下篩選HIV P4細胞抑制%	100.11
HIV抑制P4細胞EC_{50}(μM)	0.18
在50 μM下篩選HCV純系A細胞-log_{10}(HCV:Rbz)	{-1.4:-0.59}
HCV抑制純系A細胞EC_{90}(μM)	7.85
HCV抑制S282T細胞EC_{90}(μM)	73.08
HBV抑制EC_{90}(μM)	1.62

細胞毒性(CC_{50} μM)

P4細胞	>100
CEM	400
BxPC3	400
HepG2	300
PBMC	>100
Huh 7	>100

本申請案主張2007年11月20日申請之美國臨時專利申請案60/989,296及2008年11月14日申請之美國非臨時專利申請案12/271,388的優先權，該等專利申請案之內容係以引用的方式全文併入本文中。

五、中文發明摘要：

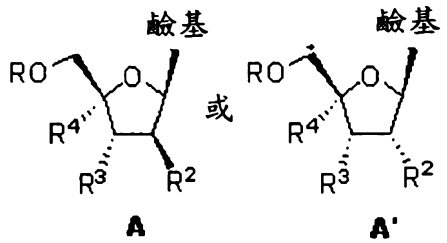
本發明之實施例係關於用於治療病毒感染之化合物、方法及組合物。更特定言之，本發明之實施例為可用於治療病毒感染(諸如HIV、HCV及HBV感染)之2',4'-經取代核苷化合物。

六、英文發明摘要：

Embodiments of the invention are to compounds, methods, and compositions for use in the treatment of viral infections. More specifically embodiments of the invention are 2',4'-substituted nucleoside compounds useful for the treatment of viral infections, such as HIV, HCV, and HBV infections.

十、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物：



其中，對於結構A或A'而言：

(a) R^2獨立地為CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、F、CN、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基或C_{1-4}烷基，其視情況經胺基、羥基或1至3個氟原子取代；

(b) R為H；磷酸鹽，包括5'-單磷酸鹽、5',3'-環狀磷酸鹽、二磷酸鹽、三磷酸鹽或穩定化磷酸鹽前藥；H-膦酸鹽，包括穩定化H-膦酸鹽；醯基，包括視情況經取代之苯基醯基及低碳醯基；烷基，包括低碳烷基；O-取代之羧基烷基胺基或其肽衍生物；磺酸酯，包括烷基磺醯基或芳基烷基磺醯基，包括甲烷磺醯基及苄基磺醯基，其中苯基視情況經取代；脂質，包括磷脂；L-胺基酸或D-胺基酸；碳水化合物；肽；膽固醇；或在活體內投與時之其他醫藥學上可接受之離去基；

(c) R^3獨立地為OH、H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、乙烯基、N_3、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{2-4}炔基)、C(O)O(C_{2-4}烯基)、O(C_{1-10}醯基)、O(C_{1-4}烷基)、O(C_{2-4}烯基)、SH、

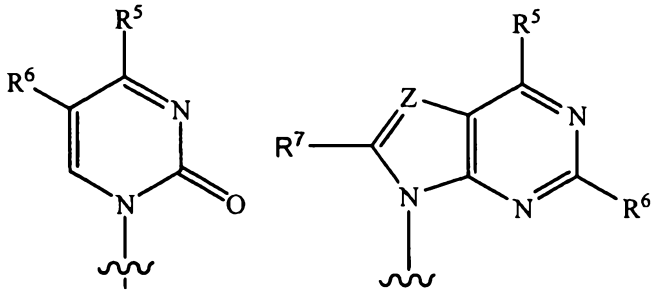
S(C_{1-4}醯基)、S(C_{1-4}烷基)、S(C_{2-4}炔基)、S(C_{2-4}烯基)、SO(C_{1-4}醯基)、SO(C_{1-4}烷基)、SO(C_{2-4}炔基)、SO(C_{2-4}烯基)、SO_2(C_{1-4}醯基)、SO_2(C_{1-4}烷基)、SO_2(C_{2-4}炔基)、SO_2(C_{2-4}烯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}醯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、$OS(O)_2$(C_{2-4}烯基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-18}醯基)$_2$，其中烷基、炔基、烯基及乙烯基視情況經N_3、CN、1至3個鹵素(Cl、Br、F、I)、NO_2、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{2-4}炔基)、C(O)O(C_{2-4}烯基)、O(C_{1-4}醯基)、O(C_{1-4}烷基)、O(C_{2-4}烯基)、SH、S(C_{1-4}醯基)、S(C_{1-4}烷基)、S(C_{2-4}炔基)、S(C_{2-4}烯基)、SO(C_{1-4}醯基)、SO(C_{1-4}烷基)、SO(C_{2-4}炔基)、SO(C_{2-4}烯基)、SO_2(C_{1-4}醯基)、SO_2(C_{1-4}烷基)、SO_2(C_{2-4}炔基)、SO_2(C_{2-4}烯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}醯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、$OS(O)_2$(C_{2-4}烯基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-4}醯基)$_2$取代；

(d) R^4獨立地為H、低碳烷基、CN、乙烯基、O-(低碳烷基)(亦即$-(CH_2)_pOH$，其中p為1-6)，包括羥基甲基(CH_2OH)、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、乙炔基炔烴(視情況經取代)或包括F、Cl、Br或I之鹵素、烯基、炔基、Br-乙烯基、羥基、O-烯基、NO_2、胺基、低碳烷基胺基或二(低碳烷基)胺基；

(e) R及R^3可共同形成5',3'-環狀磷酸鹽，包括其穩定化

前藥；

(f) 鹼基為由以下結構表示之天然存在或經修飾的嘌呤或嘧啶鹼基：



a　　b

其中，對於a及b而言，

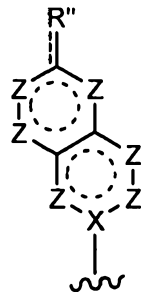
Z為N或CR^8；

R^5、R^6及R^7獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、諸如C≡CH之C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於

C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；

R^8獨立地為H、鹵素(包括F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'$_2$(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、NO_2、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、CONR'$_2$、CH=CHCO$_2$H或CH=CHCO$_2$R'，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；或

鹼基可選自式c之群：



c

其中，對於結構c而言，

若Z為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自N或C-G；

或者，若Z不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自O、S、Se、NR、NOR、NNR_2、CO、CS、CNR、SO、$S(O)_2$、SeO、$Se(O)_2$或$C(G)_2$；

各G獨立地選自由H、鹵素、OR、SR、NR_2、NROR、N_3、COOR、CN、$CONR_2$、$C(S)NR_2$、$C(=NR)NR_2$及R組成之群；且其中任何兩個相鄰之Z不皆選自O、S及Se，或不皆選自CO、CS、CNNR、SO、$S(O)_2$、SeO及$Se(O)_2$；

其中，若X為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為C；或若X不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為CR或N；

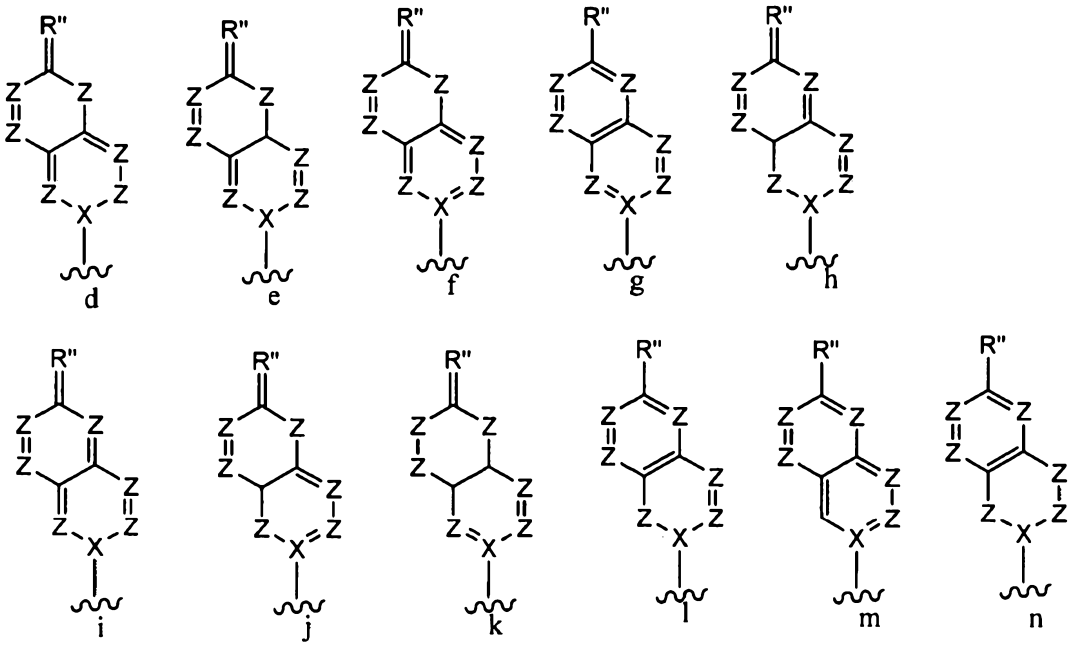
其中，若R''為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為O、S、Se、NR、NOR或NNR_2；或若R''不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為OR、SR、F、Cl、R或SeR；且

虛線(---)表示可能的pi鍵或雙鍵；

各R獨立地選自由H、CF_3、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代

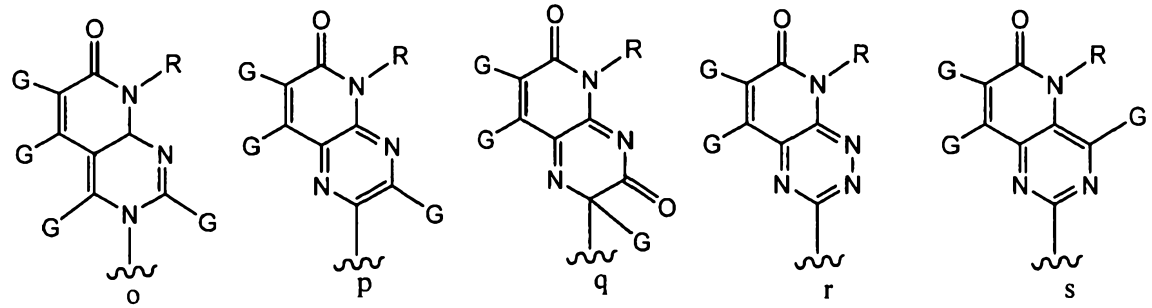
之芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之芳基烷基組成之群；或

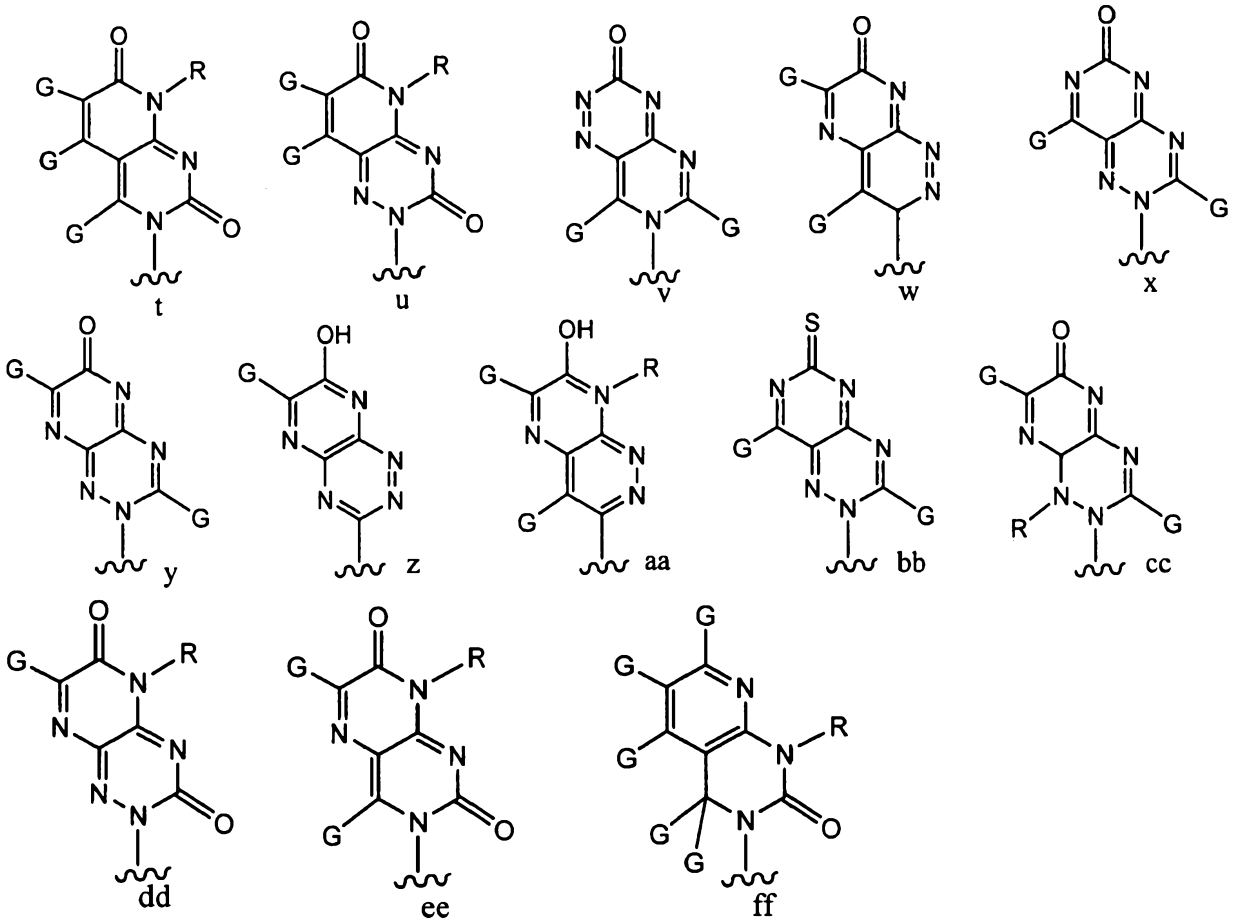
鹼基可為選自由結構d-結構n組成之群的結構：



其中Z、X及R''如在結構c中所定義；

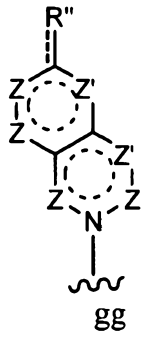
鹼基可為選自由結構o-結構ff組成之群的結構：





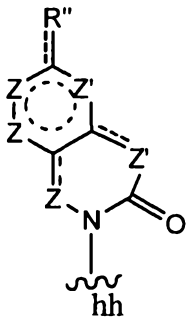
其中G及R如在結構c中所定義；

鹼基可為結構gg：



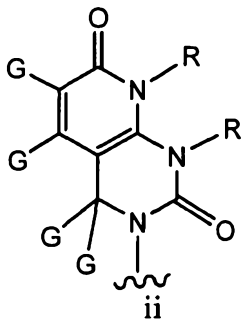
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)且R''、R及Z如在結構c中所定義；

鹼基可為結構hh：



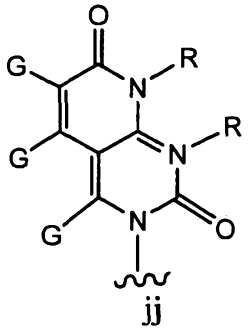
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)，且各Z獨立地為CG(若為pi鍵中之參與者)或>C(G)2(若非pi鍵中之參與者)，其中R''及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構ii：



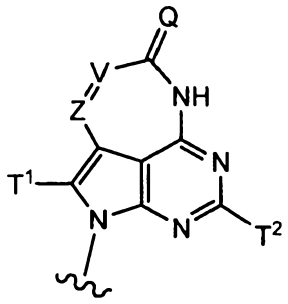
其中R及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構jj：



其中R及G如在結構c中所定義；或

鹼基可為結構kk：



kk

其中，對於結構kk而言：

R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；

Q不存在或選自由O、S及NH組成之群，其限制條件為當Q不存在時，V及NH皆連接至CH_2基團；

V選自由N及C-G組成之群；

Z選自由N及C-G'組成之群；

G及G'獨立地選自由氫、胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、烷氧基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；

其限制條件為V與Z不相同；

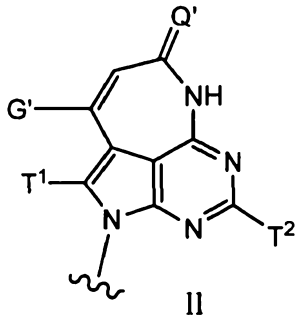
其限制條件為當V為C-H時，Z為N；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；且

W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥

基團組成之群；或

鹼基可為結構ll：



ll

其中，對於結構ll而言：

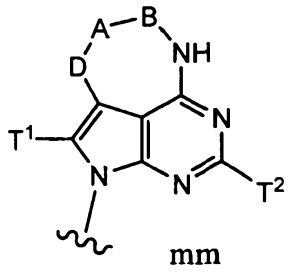
R為C_1-C_3烷基；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Q'選自由NH、O及S組成之群；

G'選自由胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、-SO_3H、-SO_2NH_2、烷氧基胺基、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構mm：



mm

其中，對於結構mm而言：

Q如對於結構kk所定義，

A及B獨立地選自由C=Q、NH及視情況經1至2個鹵基取代的亞甲基組成之群，其限制條件為A及B不皆為NH；

D為NH，或-D-A-B-共同形成-N=CH-NH-、-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-、-(C=Q)-NH-(C=Q)-、-(CX')=(CX')-(C=Q)-或-CH=CH-NH-基團，其中X'為鹵基；

各Q獨立地選自由O、S及NH組成之群；R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、互變異構體之醫藥學上可接受之鹽、其鹽(酸加成鹽或鹼加成鹽)、其水合物、其溶劑合物、其結晶形式；

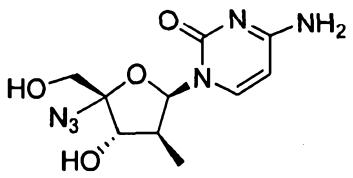
視情況組合一或多種抗病毒劑、抗菌劑或抗增殖劑。

2. 一種如請求項1之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 一種醫藥組合物，其係用於治療HBV、HCV或HIV，該醫藥組合物包括於醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑中之醫藥學上有效治療量的如請求項1之化合物。

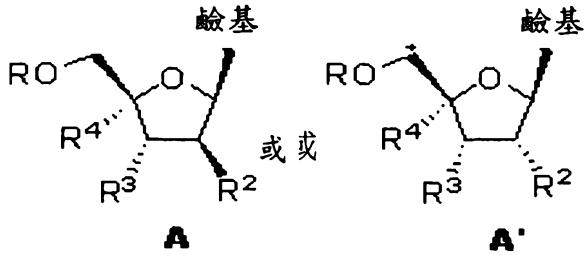
4. 如請求項1之化合物，其中該化合物係由式A表示。

5. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：



。

6. 一種治療感染HBV、HCV或HIV之宿主的方法，其包括投與有效量之下式化合物：



A　　A'

其中，對於結構A或A'而言，

(a) R^2獨立地為CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、F、CN、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基或C_{1-4}烷基，其視情況經胺基、羥基或1至3個氟原子取代；

(b) R為H；磷酸鹽，包括5'-單磷酸鹽、5',3'-環狀磷酸鹽、二磷酸鹽、三磷酸鹽或穩定化磷酸鹽前藥；H-膦酸鹽，包括穩定化H-膦酸鹽；醯基，包括視情況經取代之苯基醯基及低碳醯基；烷基，包括低碳烷基；O-取代之羧基烷基胺基或其肽衍生物；磺酸酯，包括烷基磺醯基或芳基烷基磺醯基，包括甲烷磺醯基及苄基磺醯基，其中苯基視情況經取代；脂質，包括磷脂；L-胺基酸或D-

胺基酸；碳水化合物；肽；膽固醇；或在活體內投與時之其他醫藥學上可接受之離去基；

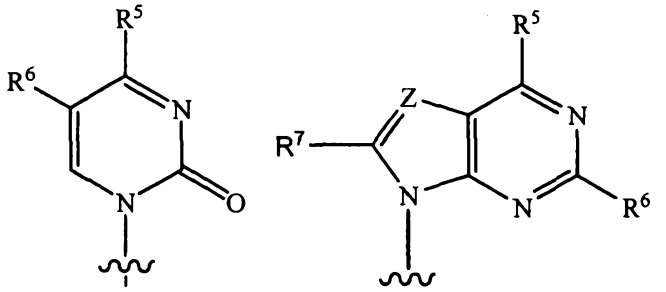
(c) R^3獨立地為OH、H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、乙烯基、N_3、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{2-4}$炔基)、$C(O)O(C_{2-4}$烯基)、$O(C_{1-10}$醯基)、$O(C_{1-4}$烷基)、$O(C_{2-4}$烯基)、SH、$S(C_{1-4}$醯基)、$S(C_{1-4}$烷基)、$S(C_{2-4}$炔基)、$S(C_{2-4}$烯基)、$SO(C_{1-4}$醯基)、$SO(C_{1-4}$烷基)、$SO(C_{2-4}$炔基)、$SO(C_{2-4}$烯基)、$SO_2(C_{1-4}$醯基)、$SO_2(C_{1-4}$烷基)、$SO_2(C_{2-4}$炔基)、$SO_2(C_{2-4}$烯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$醯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$OS(O)_2(C_{2-4}$烯基)、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)、$NH(C_{2-4}$烯基)、$NH(C_{2-4}$炔基)、$NH(C_{1-4}$醯基)、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$N(C_{1-18}$醯基$)_2$，其中烷基、炔基、烯基及乙烯基視情況經N_3、CN、1至3個鹵素(Cl、Br、F、I)、NO_2、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{2-4}$炔基)、$C(O)O(C_{2-4}$烯基)、$O(C_{1-4}$醯基)、$O(C_{1-4}$烷基)、$O(C_{2-4}$烯基)、SH、$S(C_{1-4}$醯基)、$S(C_{1-4}$烷基)、$S(C_{2-4}$炔基)、$S(C_{2-4}$烯基)、$SO(C_{1-4}$醯基)、$SO(C_{1-4}$烷基)、$SO(C_{2-4}$炔基)、$SO(C_{2-4}$烯基)、$SO_2(C_{1-4}$醯基)、$SO_2(C_{1-4}$烷基)、$SO_2(C_{2-4}$炔基)、$SO_2(C_{2-4}$烯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$醯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$OS(O)_2(C_{2-4}$烯基)、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)、$NH(C_{2-4}$烯基)、$NH(C_{2-4}$炔基)、$NH(C_{1-4}$醯基)、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$N(C_{1-4}$醯基$)_2$取代；

(d) R^4獨立地為H、低碳烷基、CN、乙烯基、O-(低碳

烷基)、包括羥基甲基(CH_2OH)之羥基低碳烷基(亦即 $-(CH_2)_pOH$，其中p為1-6)、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、乙炔基炔烴(視情況經取代)或包括F、Cl、Br或I之鹵素、烯基、炔基、Br-乙烯基、羥基、O-烯基、NO_2、胺基、低碳烷基胺基或二(低碳烷基)胺基；

(e) R及R^3可共同形成5',3'-環狀磷酸鹽，包括其穩定化前藥；

(f) 鹼基為由以下結構所表示之天然存在或經修飾的嘌呤或嘧啶鹼基：



a　　b

其中，對於a及b而言：

Z為N或CR^8；

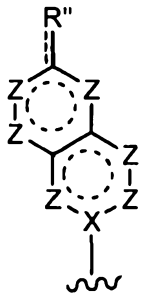
R^5、R^6及R^7獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'$_2$(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、諸如C≡CH之C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳

烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；

R^8獨立地為H、鹵素(包括F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、NO_2、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6

低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；或

鹼基可選自式c之群：



c

其中，對於結構c而言，

若Z為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自N或C-G；或者，若Z不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自O、S、Se、NR、NOR、NNR_2、CO、CS、CNR、SO、$S(O)_2$、SeO、$Se(O)_2$或$C(G)_2$；

各G獨立地選自由H、鹵素、OR、SR、NR_2、NROR、N_3、COOR、CN、$CONR_2$、$C(S)NR_2$、$C(=NR)NR_2$及R組成之群；且其中任何兩個相鄰之Z不皆選自O、S及Se，或不皆選自CO、CS、CNNR、SO、$S(O)_2$、SeO及$Se(O)_2$；

其中，若X為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為C；或若X不

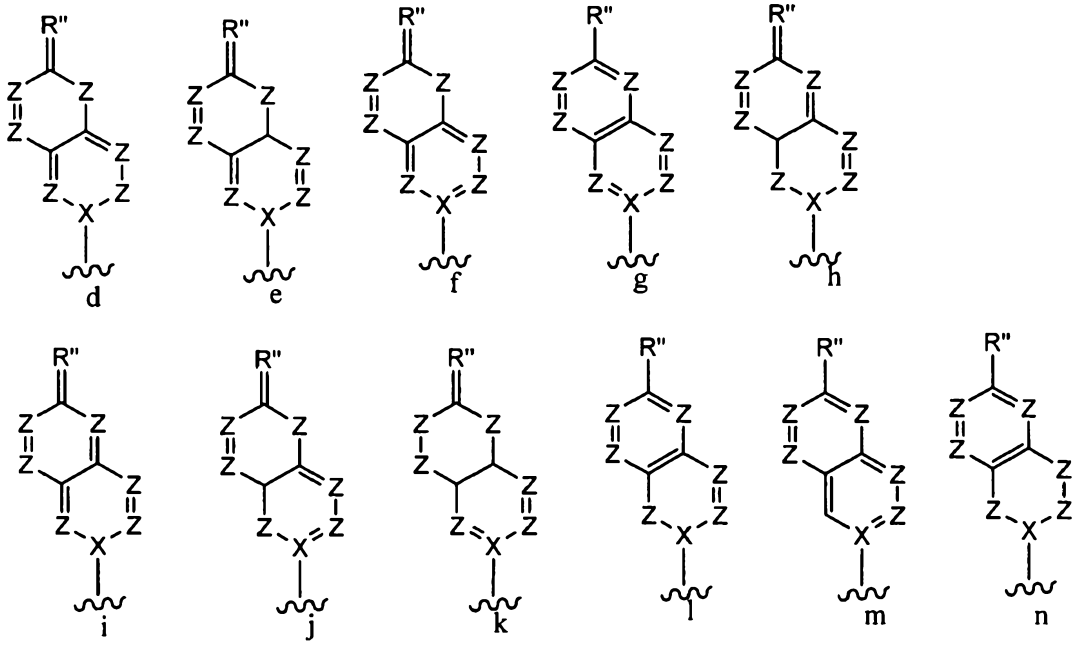
為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為CR或N；

其中，若R''為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為O、S、Se、NR、NOR或NNR_2；或若R''不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為OR、SR、F、Cl、R或SeR；且

虛線(---)表示可能的pi鍵或雙鍵；

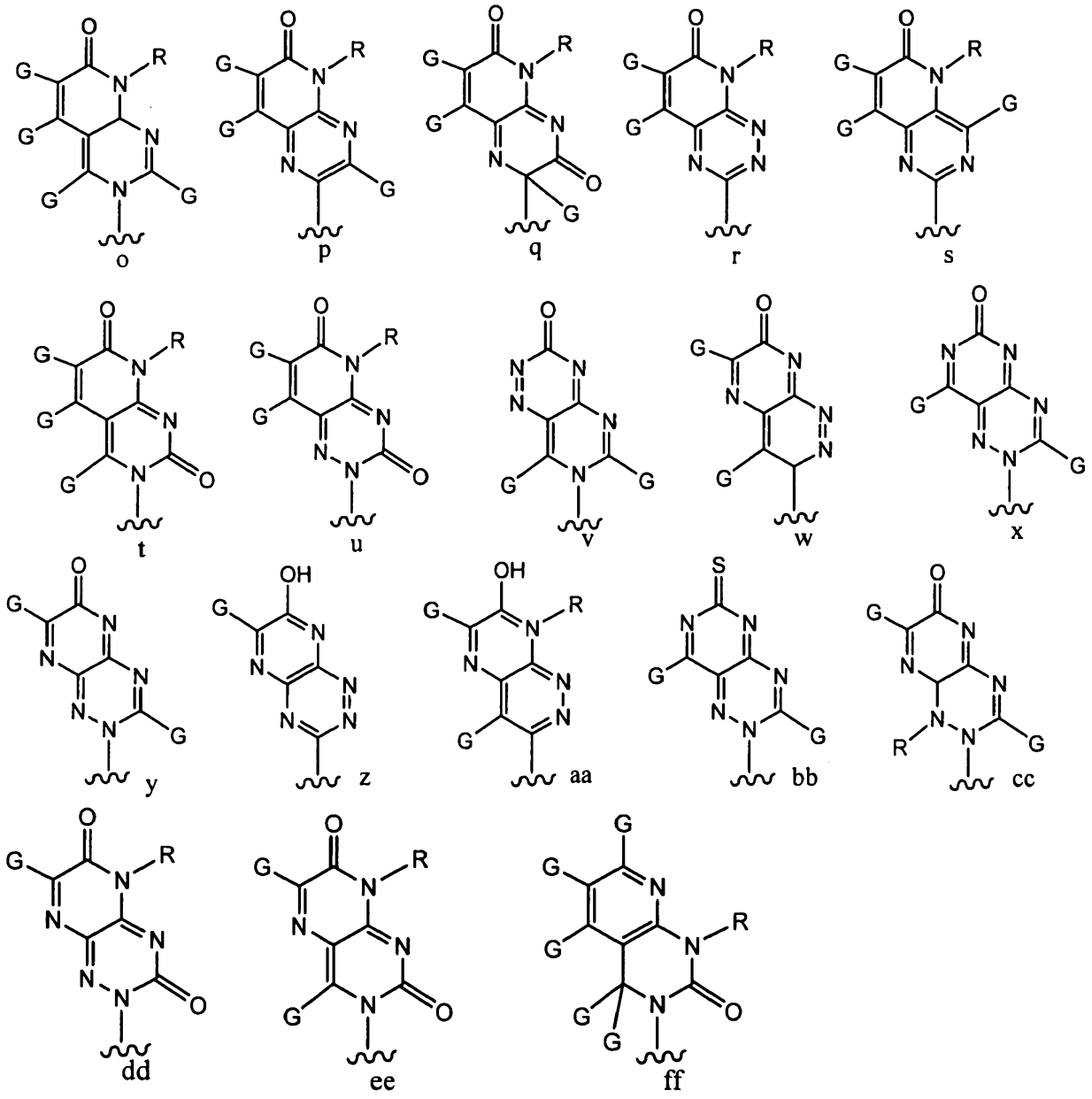
各R獨立地選自由H、CF_3、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之芳基烷基組成之群；或

鹼基可為選自由結構d-結構n組成之群的結構：



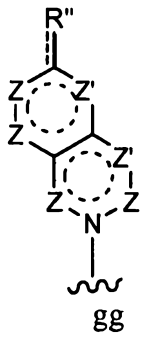
其中Z、X及R''如在結構c中所定義；

鹼基可為選自由結構o-結構ff組成之群的結構：



其中G及R如在結構c中所定義；

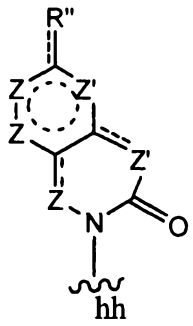
鹼基可為結構gg：



其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi

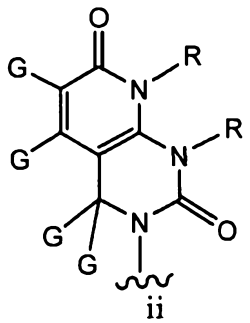
鍵中之參與者)且R''、R及Z如在結構c中所定義；

鹼基可為結構hh：



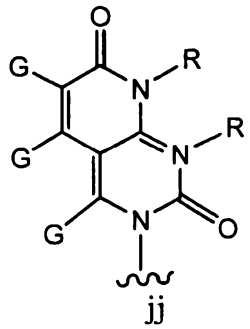
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)，且各Z獨立地為CG(若為pi鍵中之參與者)或>C(G)2(若非pi鍵中之參與者)，其中R''及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構ii：



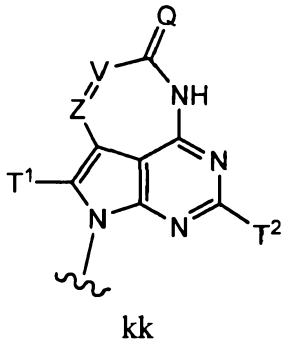
其中R及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構jj：



其中R及G如在結構c中所定義；或

鹼基可為結構kk：



kk

其中，對於結構kk而言：

R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；

Q不存在或選自由O、S及NH組成之群，其限制條件為當Q不存在時，V與NH皆連接至CH_2基團；

V選自由N及C-G組成之群；

Z選自由N及C-G'組成之群；

G及G'獨立地選自由氫、胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、烷氧基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；

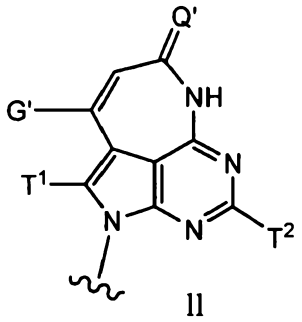
其限制條件為V與Z不相同；

其限制條件為當V為C-H時，Z為N；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；且

W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構II：



II

其中，對於結構II而言：

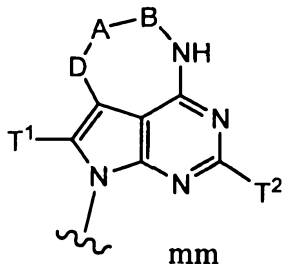
R為C_1-C_3烷基；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Q'選自由NH、O及S組成之群；

G'選自由胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、-SO_3H、-SO_2NH_2、烷氧基胺基、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構mm：



mm

其中，對於結構mm而言：

Q如對於結構kk所定義，

A及B獨立地選自由C=Q、NH及視情況經1至2個鹵基取代的亞甲基組成之群，其限制條件為A與B不皆為NH；

D為NH，或-D-A-B-共同形成-N=CH-NH-、-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-、-(C=Q)-NH-(C=Q)-、-(CX')=(CX')-(C=Q)-或-CH=CH-NH-基團，其中X'為鹵基；

各Q獨立地選自由O、S及NH組成之群；R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；

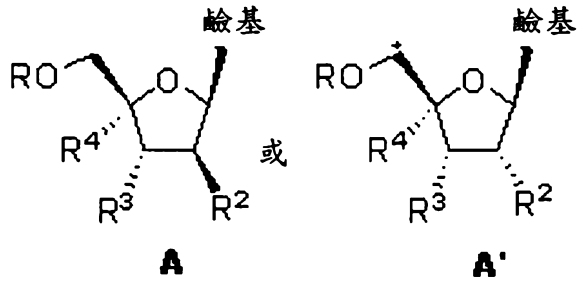
Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、互變異構體之醫藥學上可接受之鹽、其鹽(酸加成鹽或鹼加成鹽)、其水合物、其溶劑合物、其結晶形式；

視情況組合一或多種抗病毒劑、抗菌劑或抗增殖劑。

7. 一種由式A或A'表示之化合物的用途，其係用於製造用於

治療及/或預防由HBV、HCV或HIV感染所造成之任何病狀的藥物：



A　　A'

其中，對於結構A或A'而言：

(a) R^2獨立地為CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、F、CN、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基或C_{1-4}烷基，其視情況經胺基、羥基或1至3個氟原子取代；

(b) R為H；磷酸鹽，包括5'-單磷酸鹽、5',3'-環狀磷酸鹽、二磷酸鹽、三磷酸鹽或穩定化磷酸鹽前藥；H-膦酸鹽，包括穩定化H-膦酸鹽；醯基，包括視情況經取代之苯基醯基及低碳醯基；烷基，包括低碳烷基；O-取代之羧基烷基胺基或其肽衍生物；磺酸酯，包括烷基磺醯基或芳基烷基磺醯基，包括甲烷磺醯基及苄基磺醯基，其中苯基視情況經取代；脂質，包括磷脂；L-胺基酸或D-胺基酸；碳水化合物；肽；膽固醇；或在活體內投與時之其他醫藥學上可接受之離去基；

(c) R^3獨立地為OH、H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、乙烯基、N_3、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{2-4}炔基)、C(O)O(C_{2-4}

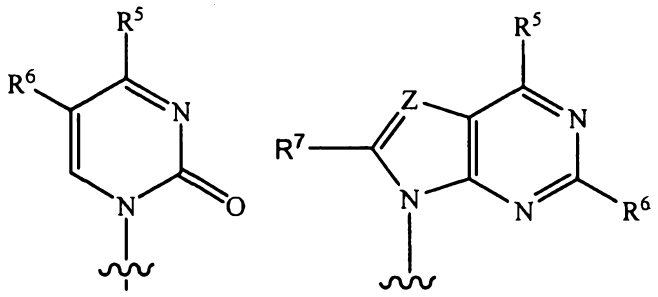
烯基)、O(C_{1-10}醯基)、O(C_{1-4}烷基)、O(C_{2-4}烯基)、SH、S(C_{1-4}醯基)、S(C_{1-4}烷基)、S(C_{2-4}炔基)、S(C_{2-4}烯基)、SO(C_{1-4}醯基)、SO(C_{1-4}烷基)、SO(C_{2-4}炔基)、SO(C_{2-4}烯基)、SO_2(C_{1-4}醯基)、SO_2(C_{1-4}烷基)、SO_2(C_{2-4}炔基)、SO_2(C_{2-4}烯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}醯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、$OS(O)_2$(C_{2-4}烯基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-18}醯基)$_2$，其中烷基、炔基、烯基及乙烯基視情況經N_3、CN、1至3個鹵素(Cl、Br、F、I)、NO_2、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{2-4}炔基)、C(O)O(C_{2-4}烯基)、O(C_{1-4}醯基)、O(C_{1-4}烷基)、O(C_{2-4}烯基)、SH、S(C_{1-4}醯基)、S(C_{1-4}烷基)、S(C_{2-4}炔基)、S(C_{2-4}烯基)、SO(C_{1-4}醯基)、SO(C_{1-4}烷基)、SO(C_{2-4}炔基)、SO(C_{2-4}烯基)、SO_2(C_{1-4}醯基)、SO_2(C_{1-4}烷基)、SO_2(C_{2-4}炔基)、SO_2(C_{2-4}烯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}醯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、$OS(O)_2$(C_{2-4}烯基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-4}醯基)$_2$取代；

(d) R^4獨立地為H、低碳烷基、CN、乙烯基、O-(低碳烷基)、包括羥基甲基(CH_2OH)之羥基低碳烷基(亦即-$(CH_2)_pOH$，其中p為1-6)、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、乙炔基炔烴(視情況經取代)或包括F、Cl、Br或I之鹵素、烯基、炔基、Br-乙烯基、羥基、O-烯基、NO_2、胺基、低碳烷基胺基

或二(低碳烷基)胺基；

(e) R及R^3可共同形成5',3'-環狀磷酸鹽，包括其穩定化前藥；

(f) 鹼基為由以下結構所表示之天然存在或經修飾的嘌呤或嘧啶鹼基：



a　　b

其中，對於a及b而言：

Z為N或CR^8；

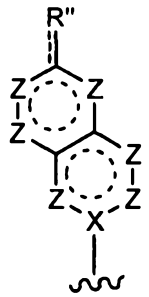
R^5、R^6及R^7獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、諸如C≡CH之C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之

環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；

R^8獨立地為H、鹵素(包括F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'$_2$(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、NO_2、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、CONR'$_2$、CH=CHCO$_2$H或CH=CHCO$_2$R'，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之

胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；或

鹼基可選自式c之群：



c

其中，對於結構c而言，

若Z為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自N或C-G；

或者，若Z不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自O、S、Se、NR、NOR、NNR_2、CO、CS、CNR、SO、$S(O)_2$、SeO、$Se(O)_2$或$C(G)_2$；

各G獨立地選自由H、鹵素、OR、SR、NR_2、NROR、N_3、COOR、CN、$CONR_2$、$C(S)NR_2$、$C(=NR)NR_2$及R組成之群；且其中任何兩個相鄰之Z不皆選自O、S及Se，或不皆選自CO、CS、CNNR、SO、$S(O)_2$、SeO及$Se(O)_2$；

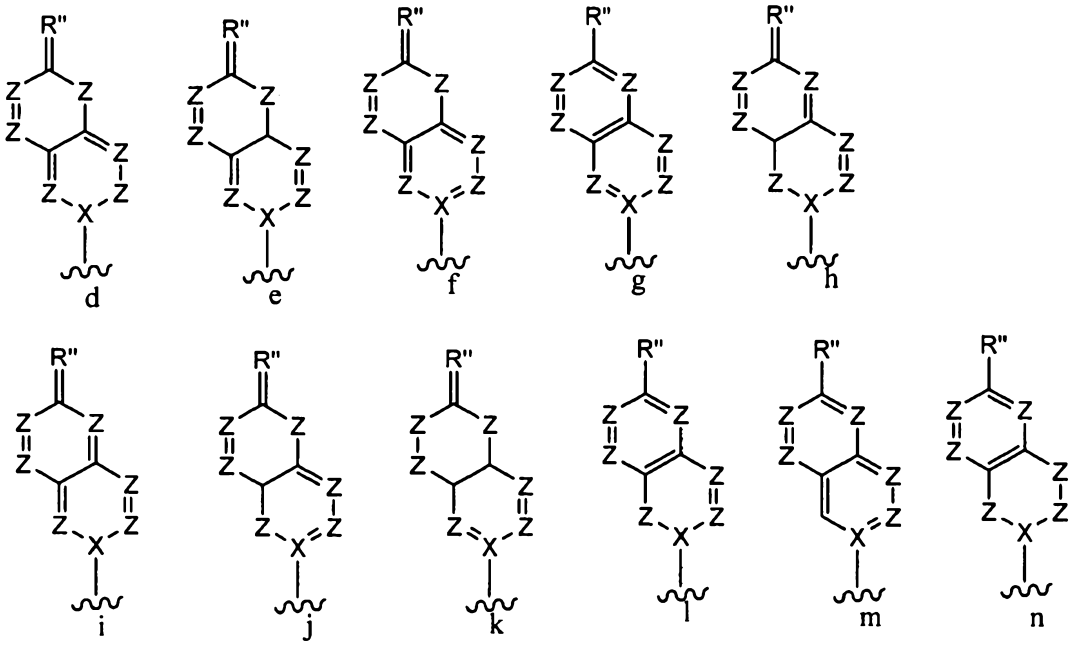
其中，若X為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為C；或若X不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為CR或N；

其中，若R''為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為O、S、Se、NR、NOR或NNR_2；或若R''不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為OR、SR、F、Cl、R或SeR；且

虛線(---)表示可能的pi鍵或雙鍵；

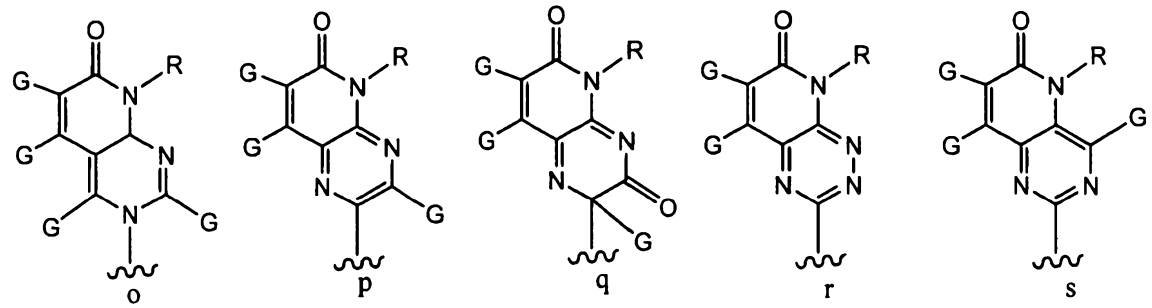
各R獨立地選自由H、CF_3、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之芳基烷基組成之群；或

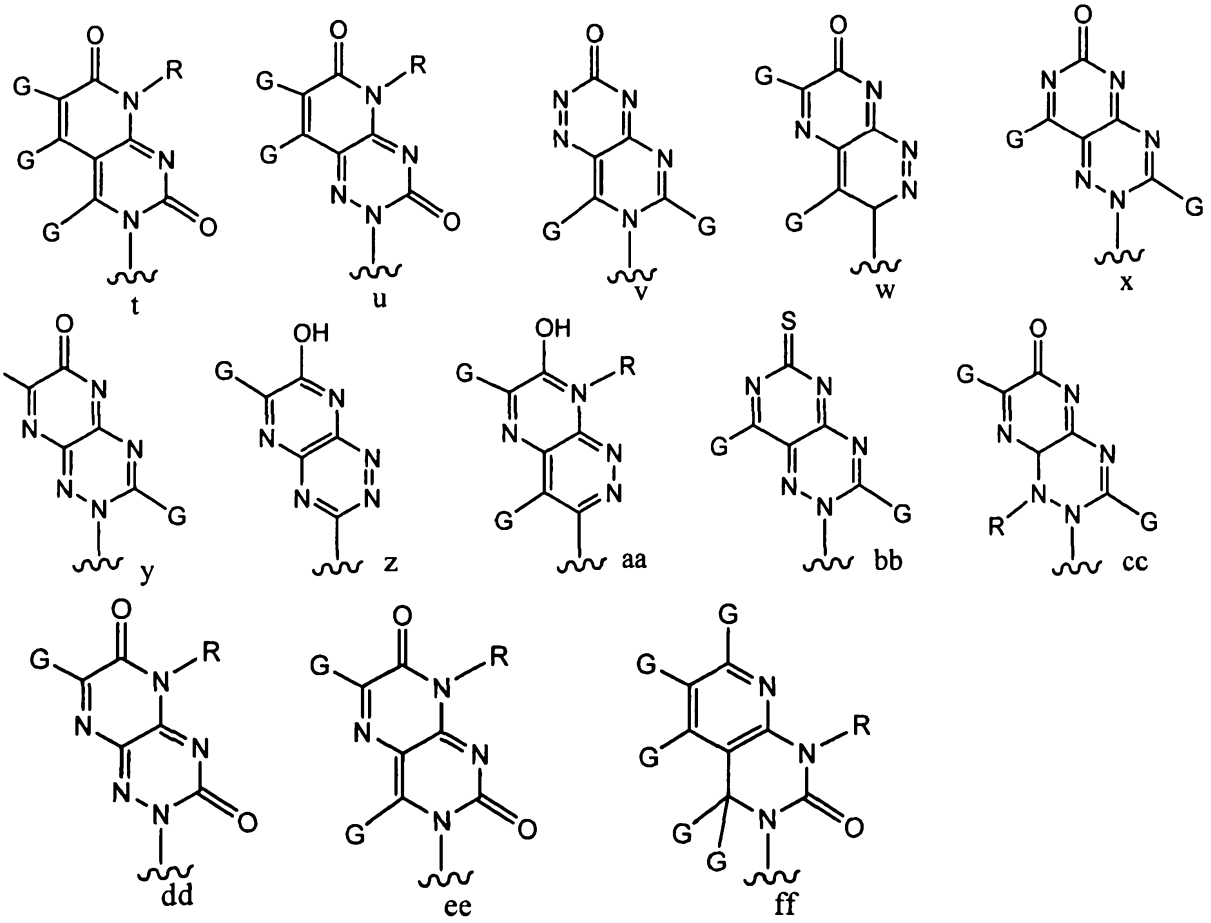
鹼基可為選自由結構d-結構n組成之群的結構：



其中Z、X及R''如在結構c中所定義；

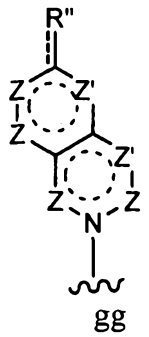
鹼基可為選自由結構o-結構ff組成之群的結構：





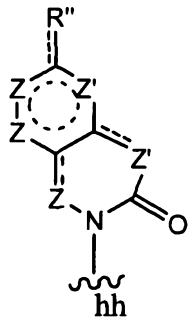
其中G及R如在結構c中所定義；

鹼基可為結構gg：



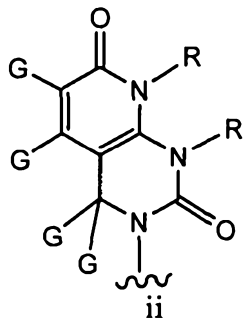
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)且R''、R及Z如在結構c中所定義；

鹼基可為結構hh：



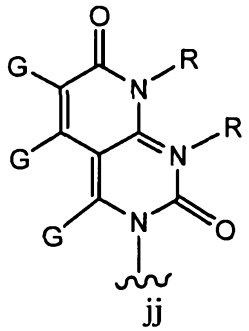
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)，且各Z獨立地為CG(若為pi鍵中之參與者)或>C(G)2(若非pi鍵中之參與者)，其中R''及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構ii：



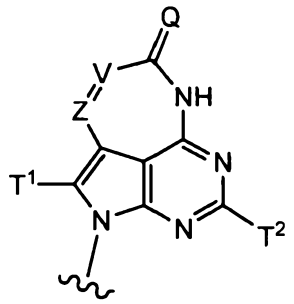
其中R及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構jj：



其中R及G如在結構c中所定義；或

鹼基可為結構kk：



kk

其中，對於結構kk而言：

R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；

Q不存在或選自由O、S及NH組成之群，其限制條件為當Q不存在時，V與NH皆連接至CH_2基團；

V選自由N及C-G組成之群；

Z選自由N及C-G'組成之群；

G及G'獨立地選自由氫、胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、烷氧基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；

其限制條件為V與Z不相同；

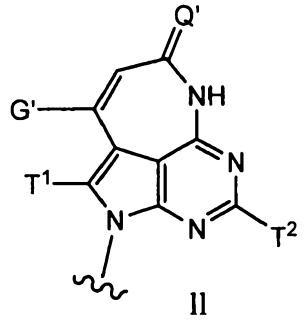
其限制條件為當V為C-H時，Z為N；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4

硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；且

W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構ll：



ll

其中，對於結構ll而言：

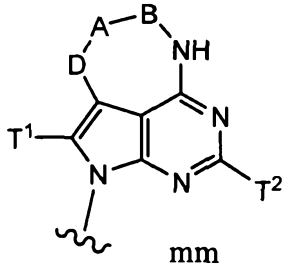
R為C_1-C_3烷基；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Q'選自由NH、O及S組成之群；

G'選自由胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、烷氧基胺基、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構mm：



mm

其中，對於結構mm而言：

Q如對於結構kk所定義，

A及B獨立地選自由C=Q、NH及視情況經1至2個鹵基取代的亞甲基組成之群，其限制條件為A與B不皆為NH；

D為NH，或-D-A-B-共同形成-N=CH-NH-、-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-、-(C=Q)-NH-(C=Q)-、-(CX')=(CX')-(C=Q)-或-CH=CH-NH-基團，其中X'為鹵基；

各Q獨立地選自由O、S及NH組成之群；R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；

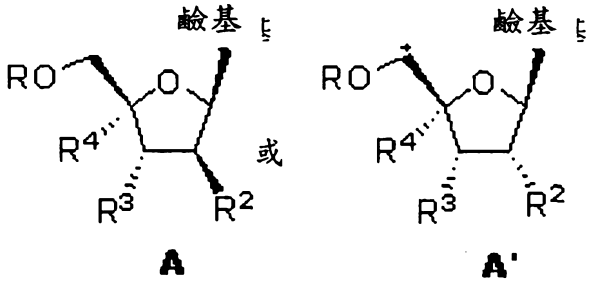
Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、互變異構體之醫藥學上可接受之鹽、其鹽(酸加成鹽或鹼加成鹽)、其水合物、其溶劑合物、其結晶形式；

視情況組合一或多種抗病毒劑、抗菌劑或抗增殖劑。

8. 一種製造藥物的方法，其包含組合醫藥學上有效之載劑

與下式化合物：



A　　A'

其中，對於結構A或A'而言：

(a) R^2獨立地為CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、F、CN、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基或C_{1-4}烷基，其視情況經胺基、羥基或1至3個氟原子取代；

(b) R為H；磷酸鹽，包括5'-單磷酸鹽、5',3'-環狀磷酸鹽、二磷酸鹽、三磷酸鹽或穩定化磷酸鹽前藥；H-膦酸鹽，包括穩定化H-膦酸鹽；醯基，包括視情況經取代之苯基醯基及低碳醯基；烷基，包括低碳烷基；O-取代之羧基烷基胺基或其肽衍生物；磺酸酯，包括烷基磺醯基或芳基烷基磺醯基，包括甲烷磺醯基及苄基磺醯基，其中苯基視情況經取代；脂質，包括磷脂；L-胺基酸或D-胺基酸；碳水化合物；肽；膽固醇；或在活體內投與時之其他醫藥學上可接受之離去基；

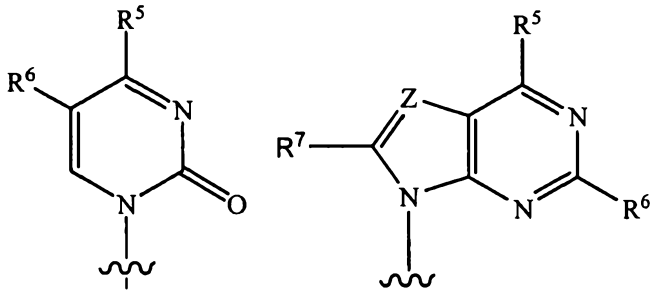
(c) R^3獨立地為OH、H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、乙烯基、N_3、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{2-4}炔基)、C(O)O(C_{2-4}烯基)、O(C_{1-10}醯基)、O(C_{1-4}烷基)、O(C_{2-4}烯基)、SH、

S(C_{1-4}醯基)、S(C_{1-4}烷基)、S(C_{2-4}炔基)、S(C_{2-4}烯基)、SO(C_{1-4}醯基)、SO(C_{1-4}烷基)、SO(C_{2-4}炔基)、SO(C_{2-4}烯基)、SO_2(C_{1-4}醯基)、SO_2(C_{1-4}烷基)、SO_2(C_{2-4}炔基)、SO_2(C_{2-4}烯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}醯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、$OS(O)_2$(C_{2-4}烯基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-18}醯基)$_2$，其中烷基、炔基、烯基及乙烯基視情況經N_3、CN、1至3個鹵素(Cl、Br、F、I)、NO_2、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{1-4}烷基)、C(O)O(C_{2-4}炔基)、C(O)O(C_{2-4}烯基)、O(C_{1-4}醯基)、O(C_{1-4}烷基)、O(C_{2-4}烯基)、SH、S(C_{1-4}醯基)、S(C_{1-4}烷基)、S(C_{2-4}炔基)、S(C_{2-4}烯基)、SO(C_{1-4}醯基)、SO(C_{1-4}烷基)、SO(C_{2-4}炔基)、SO(C_{2-4}烯基)、SO_2(C_{1-4}醯基)、SO_2(C_{1-4}烷基)、SO_2(C_{2-4}炔基)、SO_2(C_{2-4}烯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}醯基)、$OS(O)_2$(C_{1-4}烷基)、$OS(O)_2$(C_{2-4}烯基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、NH(C_{2-4}烯基)、NH(C_{2-4}炔基)、NH(C_{1-4}醯基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-4}醯基)$_2$取代；

(d) R^4獨立地為H、低碳烷基、CN、乙烯基、O-(低碳烷基)、包括羥基甲基(CH_2OH)之羥基低碳烷基(亦即 -$(CH_2)_pOH$，其中p為1-6)、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、乙炔基炔烴(視情況經取代)或包括F、Cl、Br或I之鹵素、烯基、炔基、Br-乙烯基、羥基、O-烯基、NO_2、胺基、低碳烷基胺基或二(低碳烷基)胺基；

(e) R及R^3可共同形成5',3'-環狀磷酸鹽，包括其穩定化前藥；

(f) 鹼基為由以下結構所表示之天然存在或經修飾的嘌呤或嘧啶鹼基：



a　　b

其中，對於a及b而言：

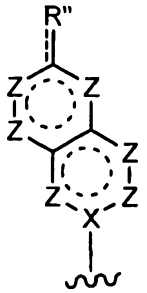
Z為N或CR^8；

R^5、R^6及R^7獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、諸如C≡CH之C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、CH=$CHCO_2H$或CH=$CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括

但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；

R^8獨立地為H、鹵素(包括F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2、NO_2、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；或

鹼基可選自式c之群：



c

其中，對於結構c而言，

若Z為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自N或C-G；或者，若Z不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自O、S、Se、NR、NOR、NNR_2、CO、CS、CNR、SO、$S(O)_2$、SeO、$Se(O)_2$或$C(G)_2$；

各G獨立地選自由H、鹵素、OR、SR、NR_2、NROR、N_3、COOR、CN、$CONR_2$、$C(S)NR_2$、$C(=NR)NR_2$及R組成之群；且其中任何兩個相鄰之Z不皆選自O、S及Se，或不皆選自CO、CS、CNNR、SO、$S(O)_2$、SeO及$Se(O)_2$；

其中，若X為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為C；或若X不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為CR或N；

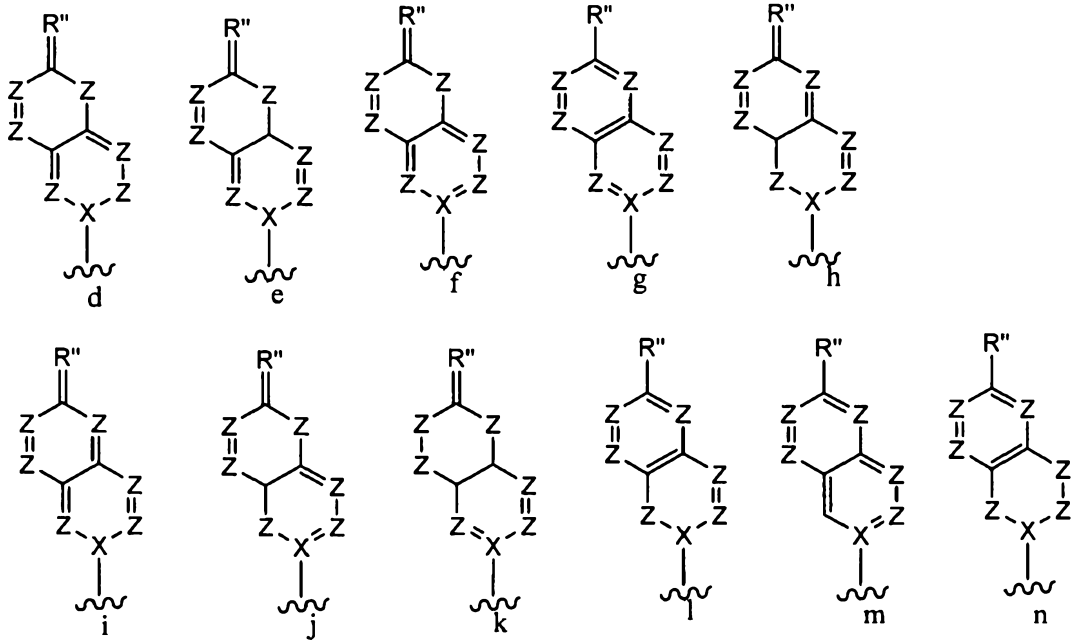
其中，若R''為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為O、S、Se、NR、NOR或NNR_2；或若R''不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為OR、SR、F、Cl、R或SeR；且

虛線(---)表示可能的pi鍵或雙鍵；

各R獨立地選自由H、CF_3、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之環烷

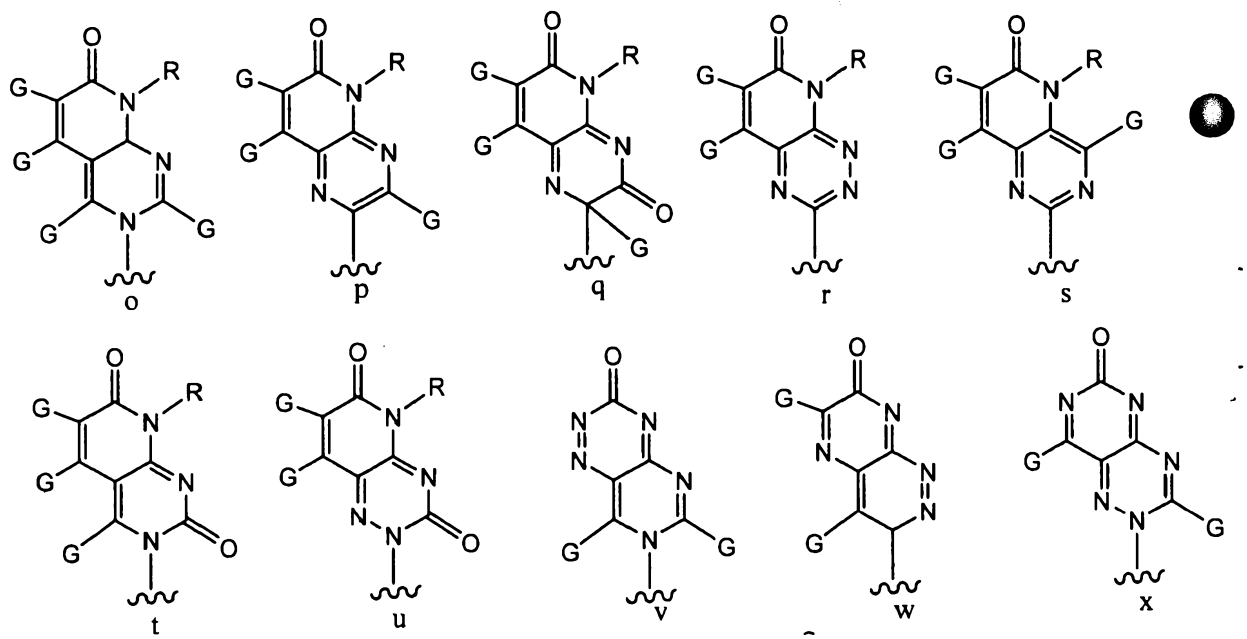
基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之芳基烷基組成之群；或

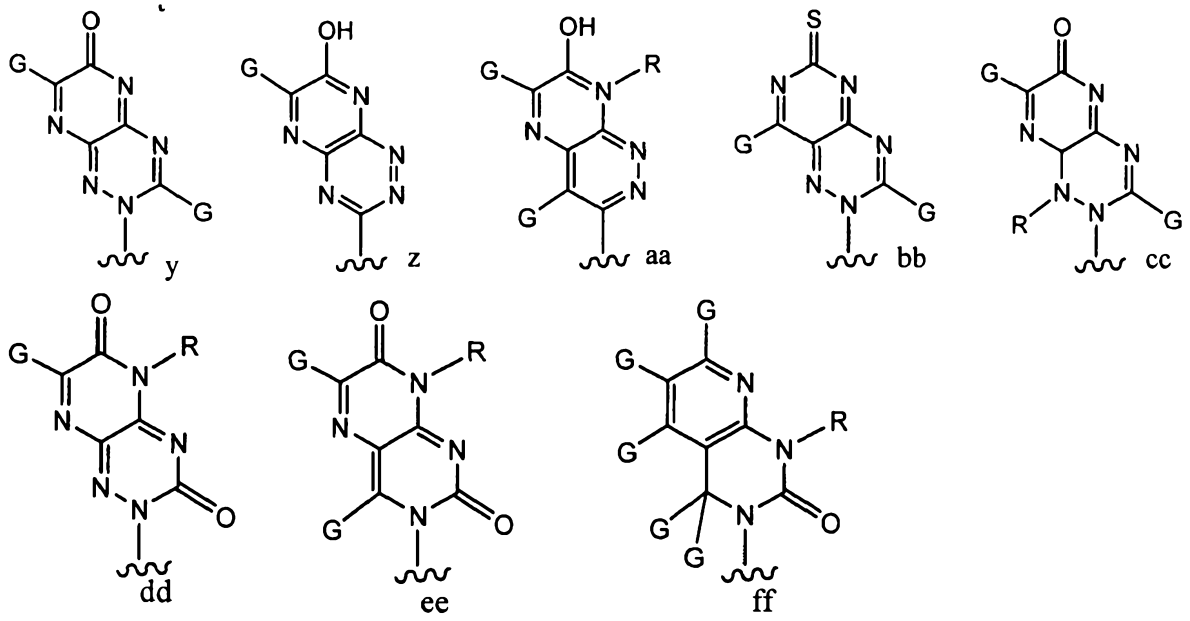
鹼基可為選自由結構d-結構n組成之群的結構：



其中Z、X及R''如在結構c中所定義；

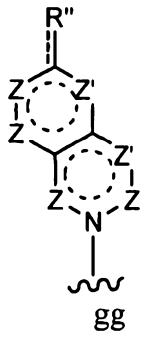
鹼基可為選自由結構o-結構ff組成之群的結構：





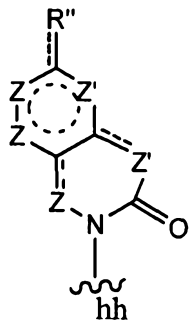
其中G及R如在結構c中所定義；

鹼基可為結構gg：



其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)且R''、R及Z如在結構c中所定義；

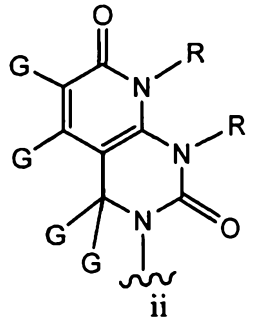
鹼基可為結構hh：



其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi

鍵中之參與者)，且各Z獨立地為CG(若為pi鍵中之參與者)或>C(G)2(若非pi鍵中之參與者)，其中R''及G如在結構c中所定義；

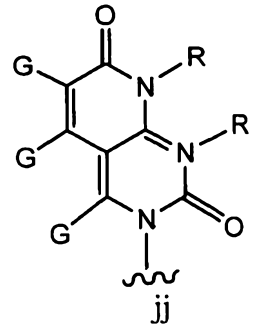
鹼基可為結構ii：



ii

其中R及G如在結構c中所定義；

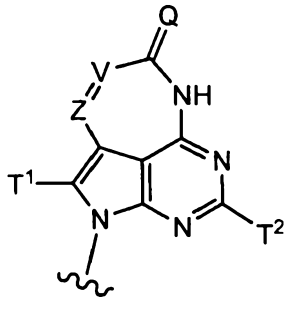
鹼基可為結構jj：



jj

其中，R及G如在結構c中所定義；或

鹼基可為結構kk：



kk

其中，對於結構kk而言：

R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；

Q不存在或選自由O、S及NH組成之群，其限制條件為當Q不存在時，V與NH皆連接至CH_2基團；

V選自由N及C-G組成之群；

Z選自由N及C-G'組成之群；

G及G'獨立地選自由氫、胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、烷氧基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；

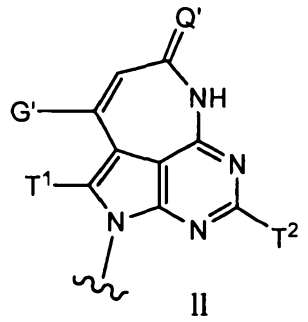
其限制條件為V與Z不相同；

其限制條件為當V為C-H時，Z為N；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；且

W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構II：



ll

其中，對於結構ll而言：

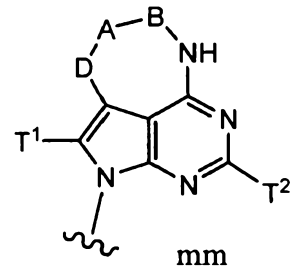
R為C_1-C_3烷基；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Q'選自由NH、O及S組成之群；

G'選自由胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、-SO_3H、-SO_2NH_2、烷氧基胺基、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構mm：



mm

其中，對於結構mm而言：

Q如對於結構kk所定義，

A及B獨立地選自由C=Q、NH及視情況經1至2個鹵基取代的亞甲基組成之群，其限制條件為A與B不皆為NH；

D為NH，或-D-A-B-共同形成-N=CH-NH-、-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-、-(C=Q)-NH-(C=Q)-、-(CX')=(CX')-(C=Q)-或-CH=CH-NH-基團，其中X'為鹵基；

各Q獨立地選自由O、S及NH組成之群；R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

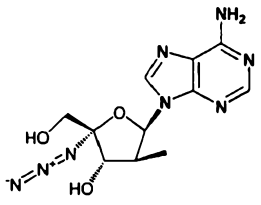
T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；

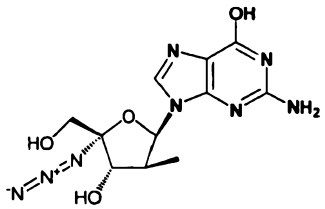
及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、互變異構體之醫藥學上可接受之鹽、其鹽(酸加成鹽或鹼加成鹽)、其水合物、其溶劑合物、其結晶形式；

視情況組合一或多種抗病毒劑、抗菌劑或抗增殖劑。

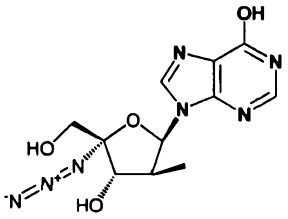
9. 一種化合物，其選自以下化合物：



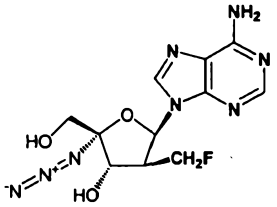
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-疊氮基-2-(羥基甲基)-4-甲基四氫呋喃-3-醇；



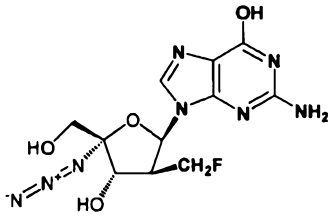
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



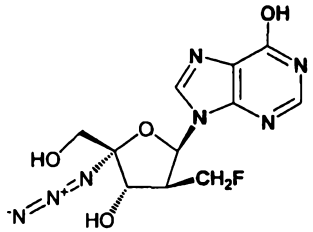
9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



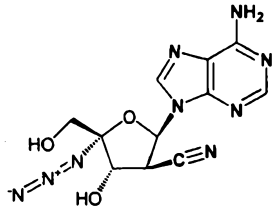
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-疊氮基-4-(氟甲基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇；



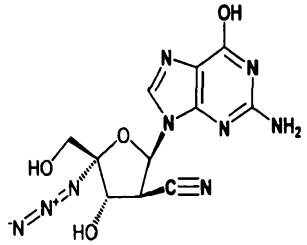
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



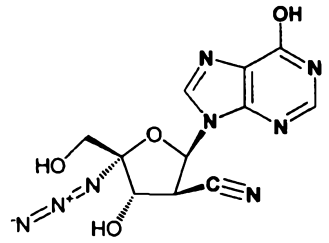
9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



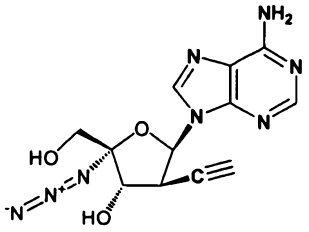
(2R,3S,4S,5R)-2-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲腈；



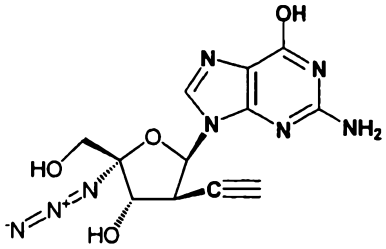
(2R,3S,4S,5R)-2-(2-胺基-6-羥基-9H-嘌呤-9-基)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲腈；



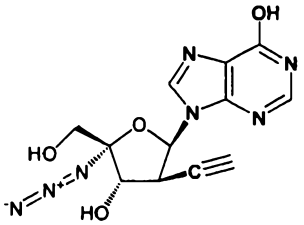
(2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-2-(6-羥基-9H-嘌呤-9-基)-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲腈；



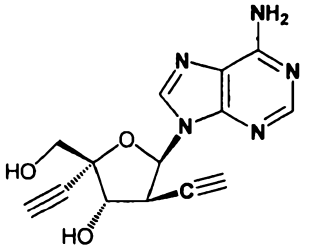
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-疊氮基-4-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇；



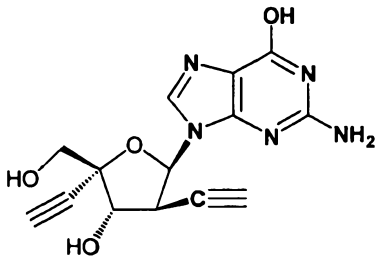
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



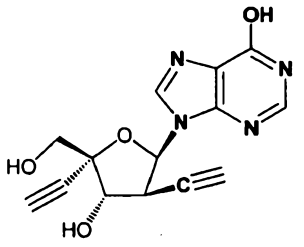
9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



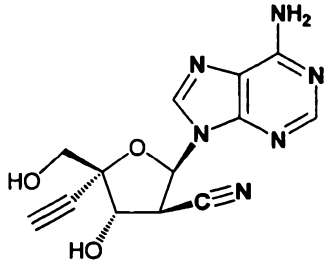
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2,4-二乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇；



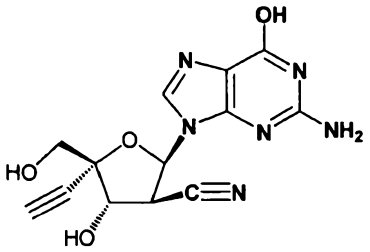
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-3,5-二乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



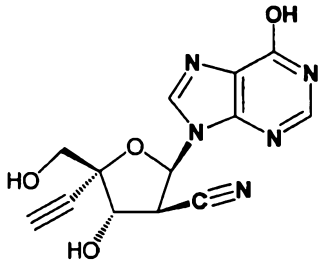
9-((2R,3S,4S,5R)-3,5-二乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



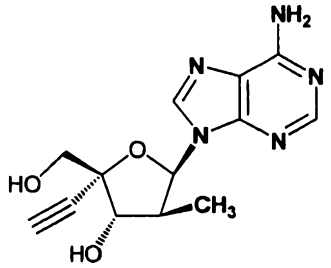
(2R,3S,4S,5R)-2-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲腈；



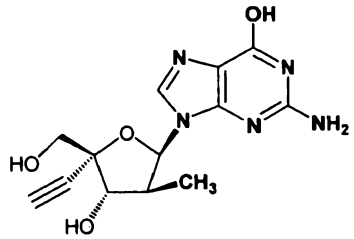
(2R,3S,4S,5R)-2-(2-胺基-6-羥基-9H-嘌呤-9-基)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲腈；



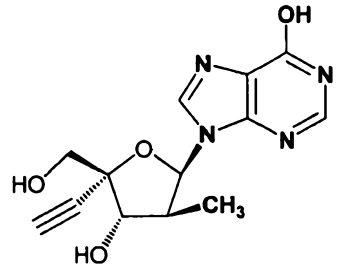
(2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-2-(6-羥基-9H-嘌呤-9-基)-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲腈；



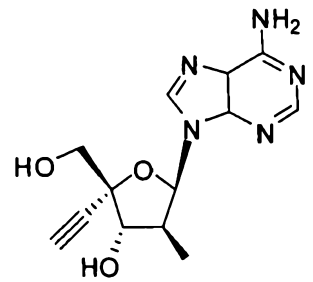
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)-4-甲基四氫呋喃-3-醇；



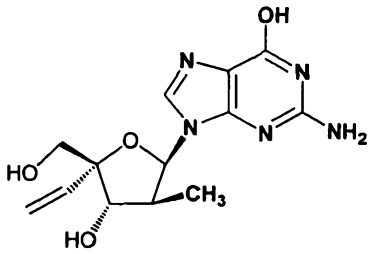
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



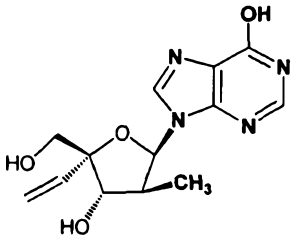
9-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



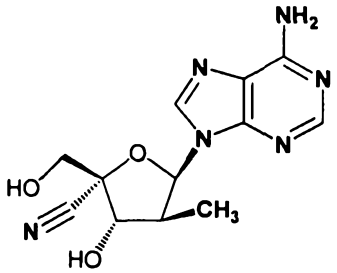
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)-4-甲基-2-乙烯基四氫呋喃-3-醇；



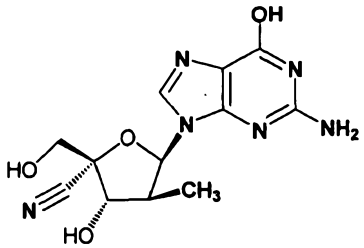
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基-5-乙烯基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



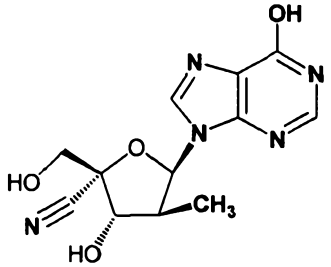
9-((2R,3S,4S,5R)-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基-5-乙烯基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



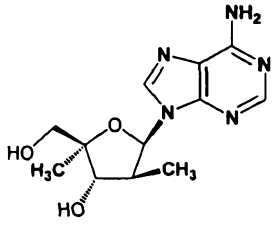
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-3-羥基-2-(羥基甲基)-4-甲基四氫呋喃-2-甲腈；



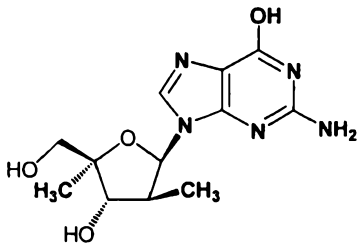
(2R,3S,4S,5R)-5-(2-胺基-6-羥基-9H-嘌呤-9-基)-3-羥基-2-(羥基甲基)-4-甲基四氫呋喃-2-甲腈；



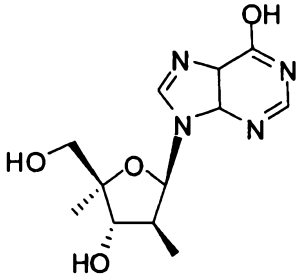
(2R,3S,4S,5R)-3-羥基-5-(6-羥基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)-4-甲基四氫呋喃-2-甲腈；



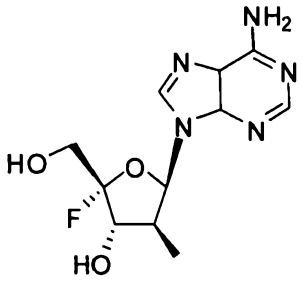
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)-2,4-二甲基四氫呋喃-3-醇；



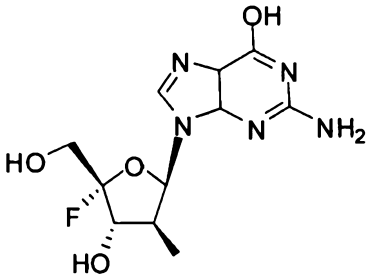
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-4-羥基-5-(羥基甲基)-3,5-二甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



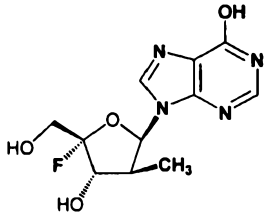
9-((2R,3S,4S,5R)-4-羥基-5-(羥基甲基)-3,5-二甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



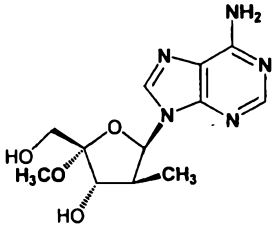
(2S,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-氟-2-(羥基甲基)-4-甲基四氫呋喃-3-醇；



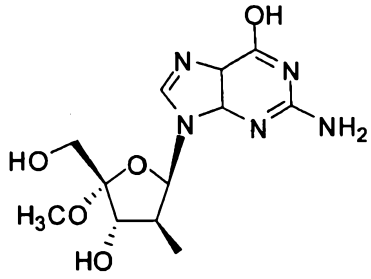
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5S)-5-氟-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



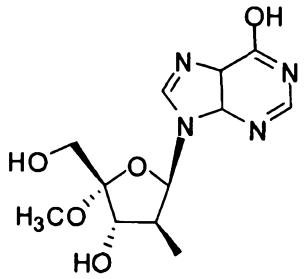
9-((2R,3S,4S,5S)-5-氟-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



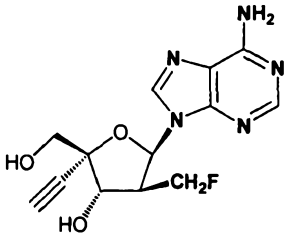
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)-2-甲氧基-4-甲基四氫呋喃-3-醇；



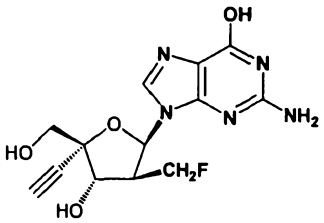
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-4-羥基-5-(羥基甲基)-5-甲氧基-3-甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



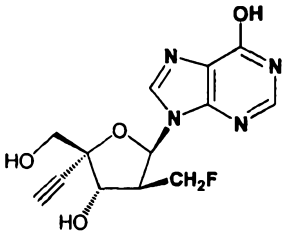
9-((2R,3S,4S,5R)-4-羥基-5-(羥基甲基)-5-甲氧基-3-甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



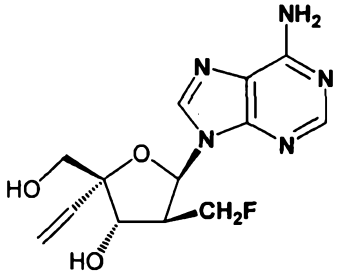
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-4-(氟甲基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇；



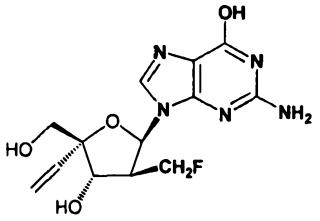
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



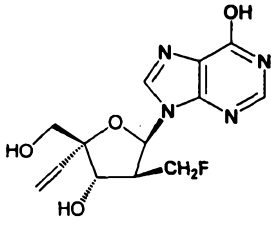
9-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



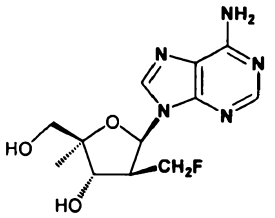
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-(氟甲基)-2-(羥基甲基)-2-乙烯基四氫呋喃-3-醇；



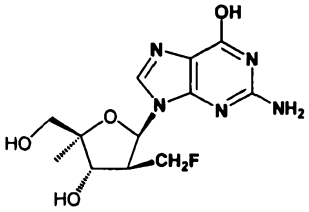
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)-5-乙烯基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



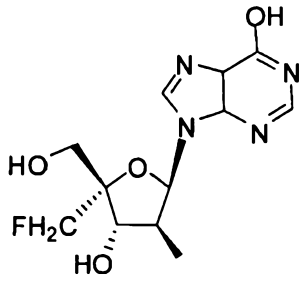
9-((2R,3S,4S,5R)-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)-5-乙烯基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



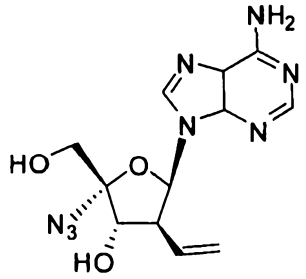
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-(氟甲基)-2-(羥基甲基)-2-甲基四氫呋喃-3-醇；



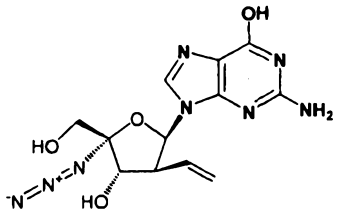
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)-5-甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



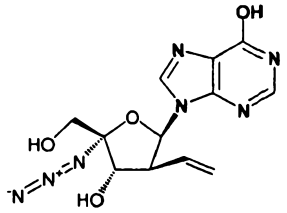
9-((2R,3S,4S,5R)-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)-5-甲基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



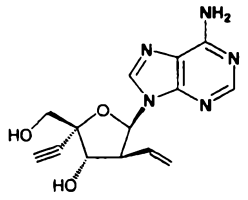
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-疊氮基-2-(羥基甲基)-4-乙烯基四氫呋喃-3-醇；



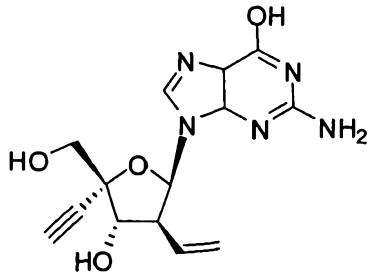
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-乙烯基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



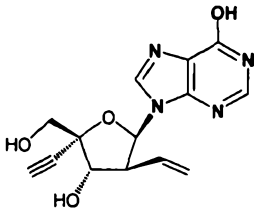
9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-乙烯基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



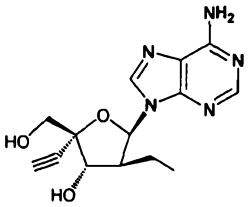
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)-4-乙烯基四氫呋喃-3-醇；



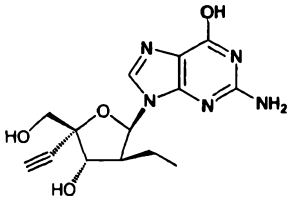
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-乙烯基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



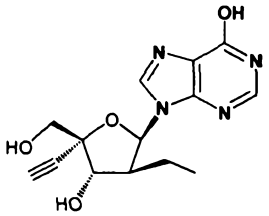
9-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-乙烯基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



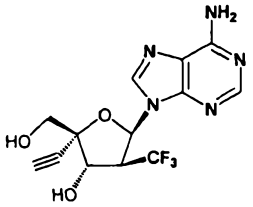
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-乙基-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇；



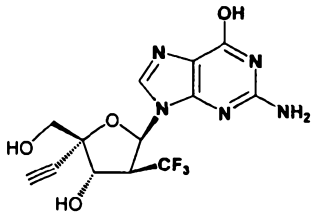
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-3-乙基-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



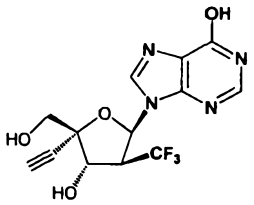
9-((2R,3S,4S,5R)-3-乙基-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



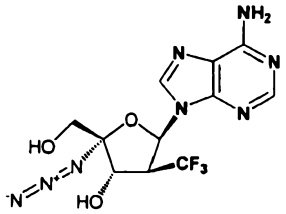
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)四氫呋喃-3-醇；



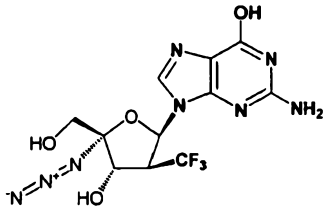
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-(三氟甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



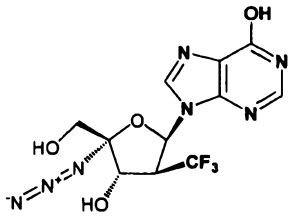
9-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-(三氟甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



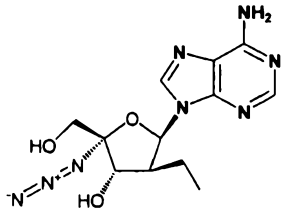
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-疊氮基-2-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)四氫呋喃-3-醇；



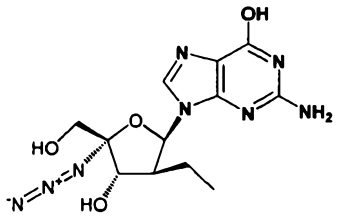
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-(三氟甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



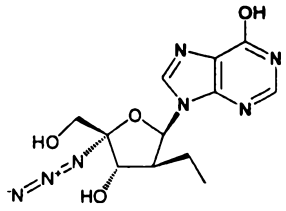
9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-(三氟甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



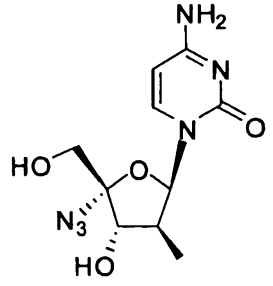
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-疊氮基-4-乙基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇；



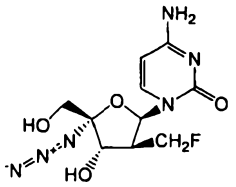
2-胺基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-乙基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



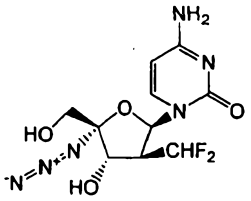
9-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-乙基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；



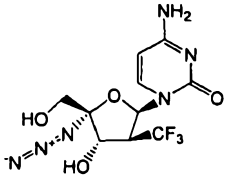
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



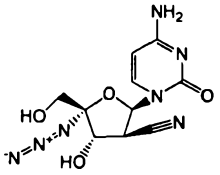
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



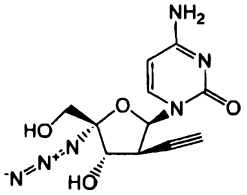
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-(二氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



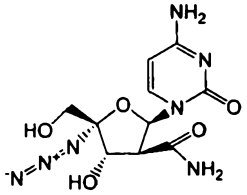
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-(三氟甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



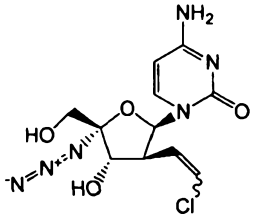
(2R,3S,4S,5R)-2-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲腈；



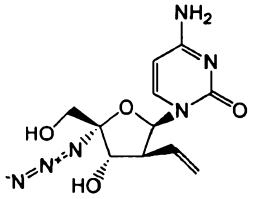
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



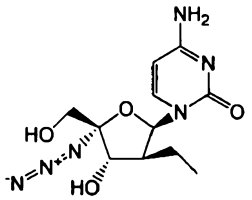
(2R,3S,4S,5R)-2-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲醯胺；



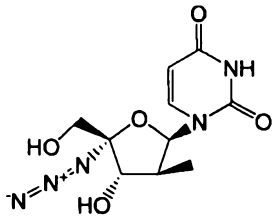
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-(2-氯乙烯基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



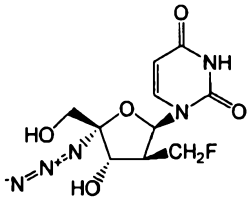
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-乙烯基四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



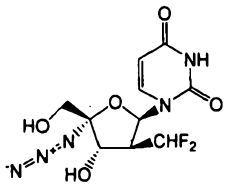
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-乙基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



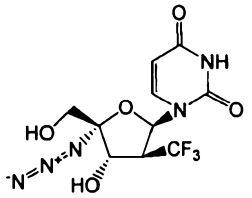
1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



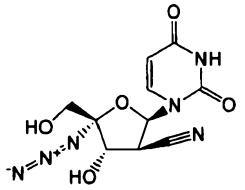
1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



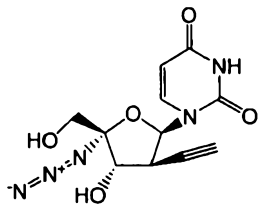
1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-(二氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



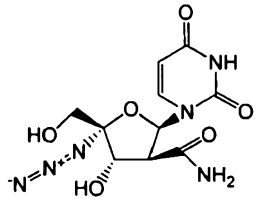
1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-(三氟甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



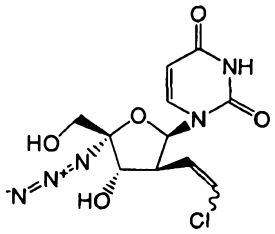
(2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-2-(2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲腈；



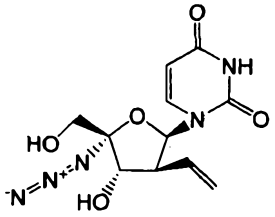
1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



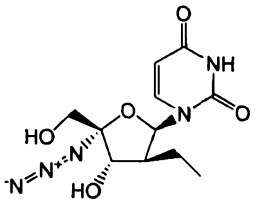
(2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-2-(2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲醯胺；



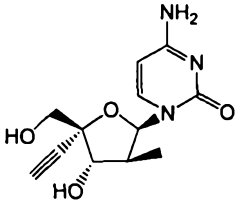
1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-(2-氯乙烯基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



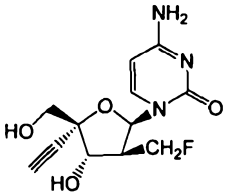
1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-乙烯基四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



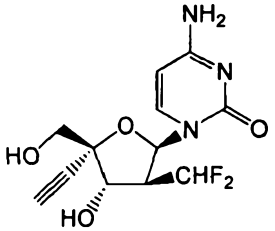
1-((2R,3S,4S,5R)-5-疊氮基-3-乙基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



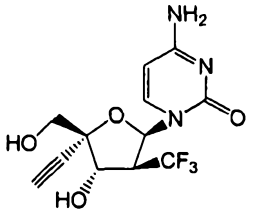
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



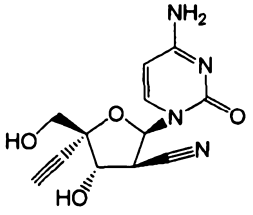
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



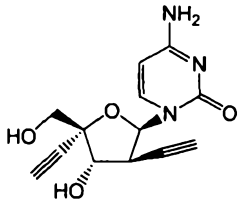
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-3-(二氟甲基)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



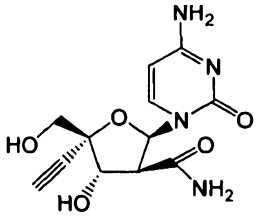
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-(三氟甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



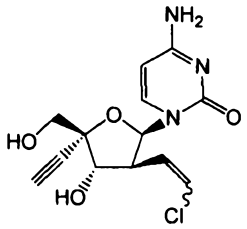
(2R,3S,4S,5R)-2-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲腈；



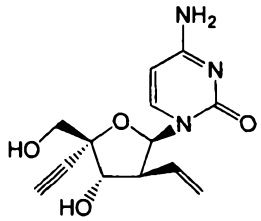
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-3,5-二乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



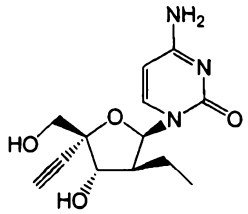
(2R,3S,4S,5R)-2-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲醯胺；



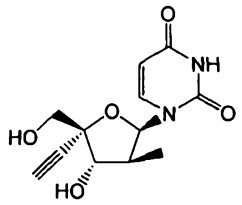
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-氯乙烯基)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



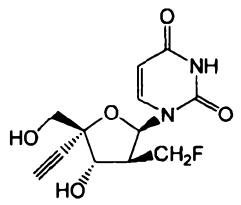
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-乙烯基四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



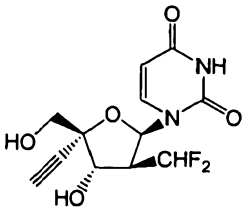
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-3-乙基-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；



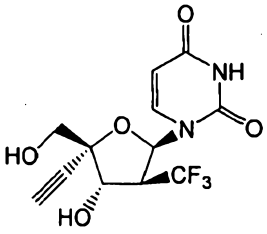
1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



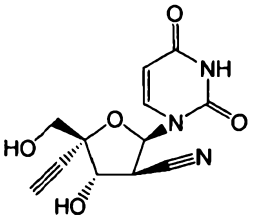
1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-3-(氟甲基)-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



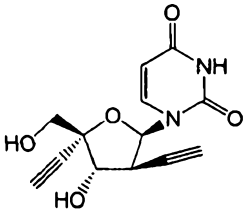
1-((2R,3S,4S,5R)-3-(二氟甲基)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



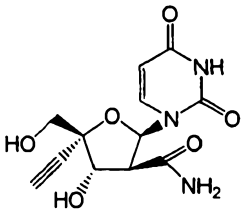
1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-(三氟甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



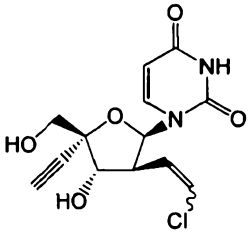
(2R,3S,4S,5R)-2-(2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲腈；



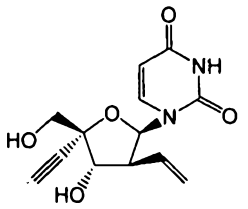
1-((2R,3S,4S,5R)-3,5-二乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



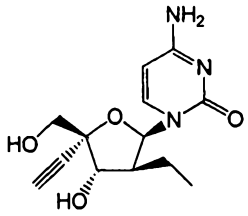
(2R,3S,4S,5R)-2-(2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-甲醯胺；



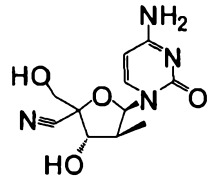
1-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-氯乙烯基)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；



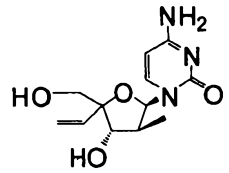
1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-乙烯基四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；及



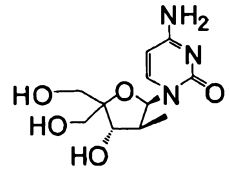
4-胺基-1-((2R,3S,4S,5R)-3-乙基-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮



(3S,4S,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-3-羥基-2-(羥基甲基)-4-甲基四氫呋喃-2-甲腈；



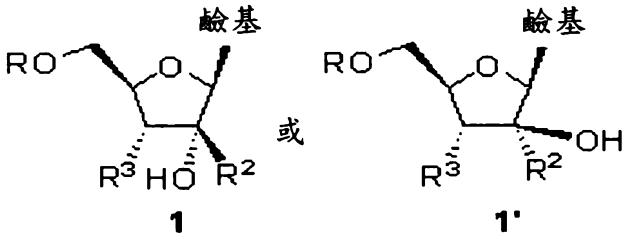
4-胺基-1-((2R,3S,4S)-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基-5-乙烯基四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮



4-胺基-1-((2R,3S,4S)-4-羥基-5,5-双(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮。

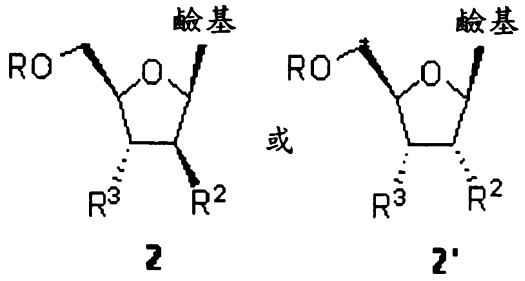
10. 一種方法，其包含：

(1) 由**1**或**1'**表示之化合物的2'-C位去氧，



1 **1'**

得到由**2**或**2'**表示之化合物，

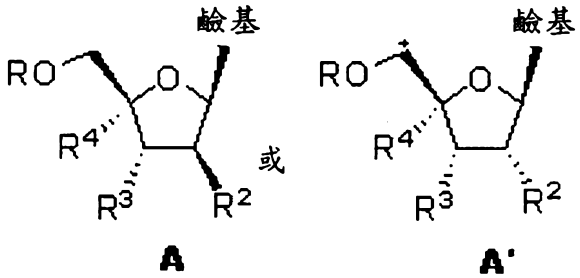


2　　2'

;

及

(2) 使由2或2'表示之該化合物衍生，得到由A或A'表示之化合物：



A　　A'

其中，對於結構1、1'、2、2'、A及A'而言：

(a) R^2獨立地為CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、F、CN、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基或C_{1-4}烷基，其視情況經胺基、羥基或1至3個氟原子取代；

(b) R為H；磷酸鹽，包括5'-單磷酸鹽、5',3'-環狀磷酸鹽、二磷酸鹽、三磷酸鹽或穩定化磷酸鹽前藥；H-膦酸鹽，包括穩定化H-膦酸鹽；醯基，包括視情況經取代之苯基及低碳醯基；烷基，包括低碳烷基；O-取代之羧基烷基胺基或其肽衍生物；磺酸酯，包括烷基磺醯基或芳基烷基磺醯基，包括甲烷磺醯基及苄基磺醯基，其中苯

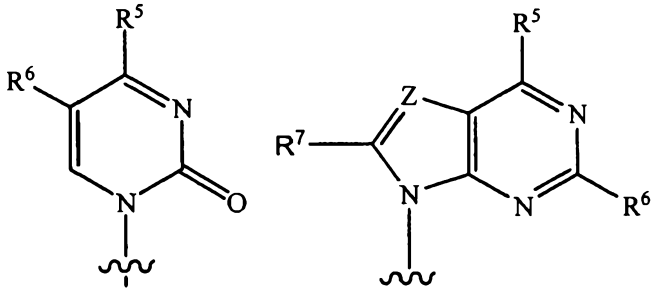
基視情況經取代；脂質，包括磷脂；L-胺基酸或D-胺基酸；碳水化合物；肽；膽固醇；或在活體內投與時之其他醫藥學上可接受之離去基；

(c) R^3獨立地為OH、H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、乙烯基、N_3、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{2-4}$炔基)、$C(O)O(C_{2-4}$烯基)、$O(C_{1-10}$醯基)、$O(C_{1-4}$烷基)、$O(C_{2-4}$烯基)、SH、$S(C_{1-4}$醯基)、$S(C_{1-4}$烷基)、$S(C_{2-4}$炔基)、$S(C_{2-4}$烯基)、$SO(C_{1-4}$醯基)、$SO(C_{1-4}$烷基)、$SO(C_{2-4}$炔基)、$SO(C_{2-4}$烯基)、$SO_2(C_{1-4}$醯基)、$SO_2(C_{1-4}$烷基)、$SO_2(C_{2-4}$炔基)、$SO_2(C_{2-4}$烯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$醯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$OS(O)_2(C_{2-4}$烯基)、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)、$NH(C_{2-4}$烯基)、$NH(C_{2-4}$炔基)、$NH(C_{1-4}$醯基)、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$N(C_{1-18}$醯基$)_2$，其中烷基、炔基、烯基及乙烯基視情況經N_3、CN、1至3個鹵素(Cl、Br、F、I)、NO_2、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{2-4}$炔基)、$C(O)O(C_{2-4}$烯基)、$O(C_{1-4}$醯基)、$O(C_{1-4}$烷基)、$O(C_{2-4}$烯基)、SH、$S(C_{1-4}$醯基)、$S(C_{1-4}$烷基)、$S(C_{2-4}$炔基)、$S(C_{2-4}$烯基)、$SO(C_{1-4}$醯基)、$SO(C_{1-4}$烷基)、$SO(C_{2-4}$炔基)、$SO(C_{2-4}$烯基)、$SO_2(C_{1-4}$醯基)、$SO_2(C_{1-4}$烷基)、$SO_2(C_{2-4}$炔基)、$SO_2(C_{2-4}$烯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$醯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$OS(O)_2(C_{2-4}$烯基)、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)、$NH(C_{2-4}$烯基)、$NH(C_{2-4}$炔基)、$NH(C_{1-4}$醯基)、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$N(C_{1-4}$醯基$)_2$取代；

(d) R^4獨立地為H、低碳烷基、CN、乙烯基、O-(低碳烷基)、包括羥基甲基(CH_2OH)之羥基低碳烷基(亦即-$(CH_2)_pOH$，其中p為1-6)、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、乙炔基炔烴(視情況經取代)或包括F、Cl、Br或I之鹵素、烯基、炔基、Br-乙烯基、羥基、O-烯基、NO_2、胺基、低碳烷基胺基或二(低碳烷基)胺基；

(e) R及R3可共同形成5',3'-環狀磷酸鹽，包括其穩定化前藥；

(f) 鹼基為由以下結構所表示之天然存在或經修飾的嘌呤或嘧啶鹼基：



a　　b

其中，對於a及b而言：

Z為N或CR^8；

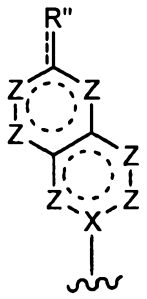
R^5、R^6及R^7獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、諸如C≡CH之C_2-C_6低碳

炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；

R^8獨立地為H、鹵素(包括F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、NO_2、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}

烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；或

鹼基可選自式c之群：



c

其中，對於結構c而言，

若Z為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自N或C-G；或者，若Z不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自O、S、Se、NR、NOR、NNR_2、CO、CS、CNR、SO、$S(O)_2$、SeO、$Se(O)_2$或$C(G)_2$；

各G獨立地選自由H、鹵素、OR、SR、NR_2、NROR、N_3、COOR、CN、$CONR_2$、$C(S)NR_2$、$C(=NR)NR_2$及R組成之群；且其中任何兩個相鄰之Z不皆選自O、S及Se，或不皆選自CO、CS、CNNR、SO、$S(O)_2$、SeO及

$Se(O)_2$；

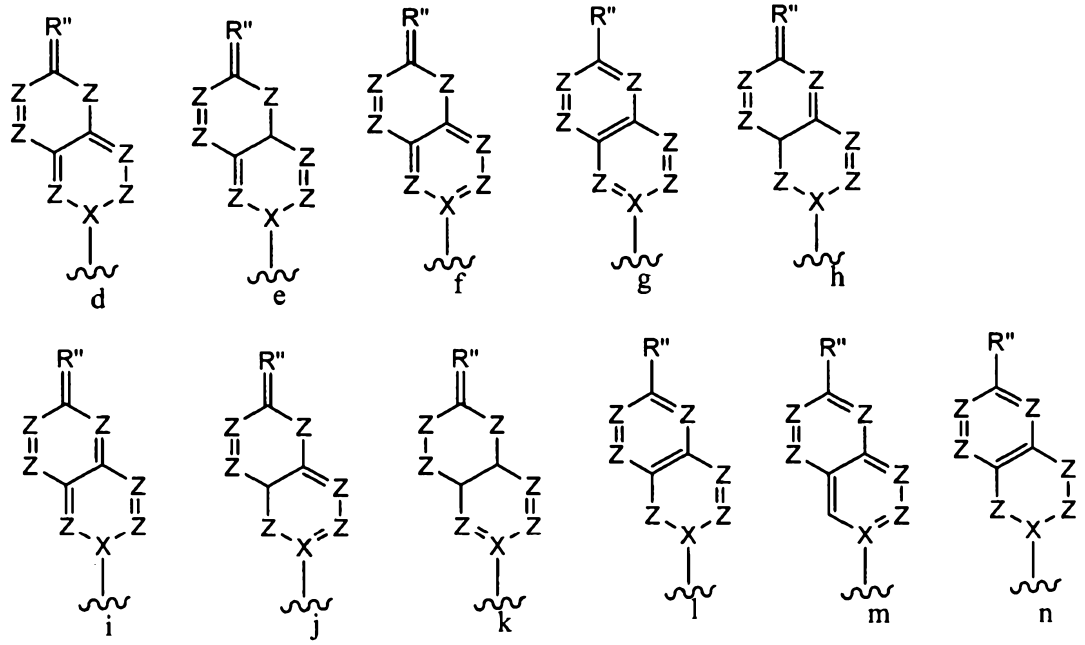
其中，若X為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為C；或若X不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為CR或N；

其中，若R''為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為O、S、Se、NR、NOR或NNR_2；或若R''不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為OR、SR、F、Cl、R或SeR；且

虛線(---)表示可能的pi鍵或雙鍵；

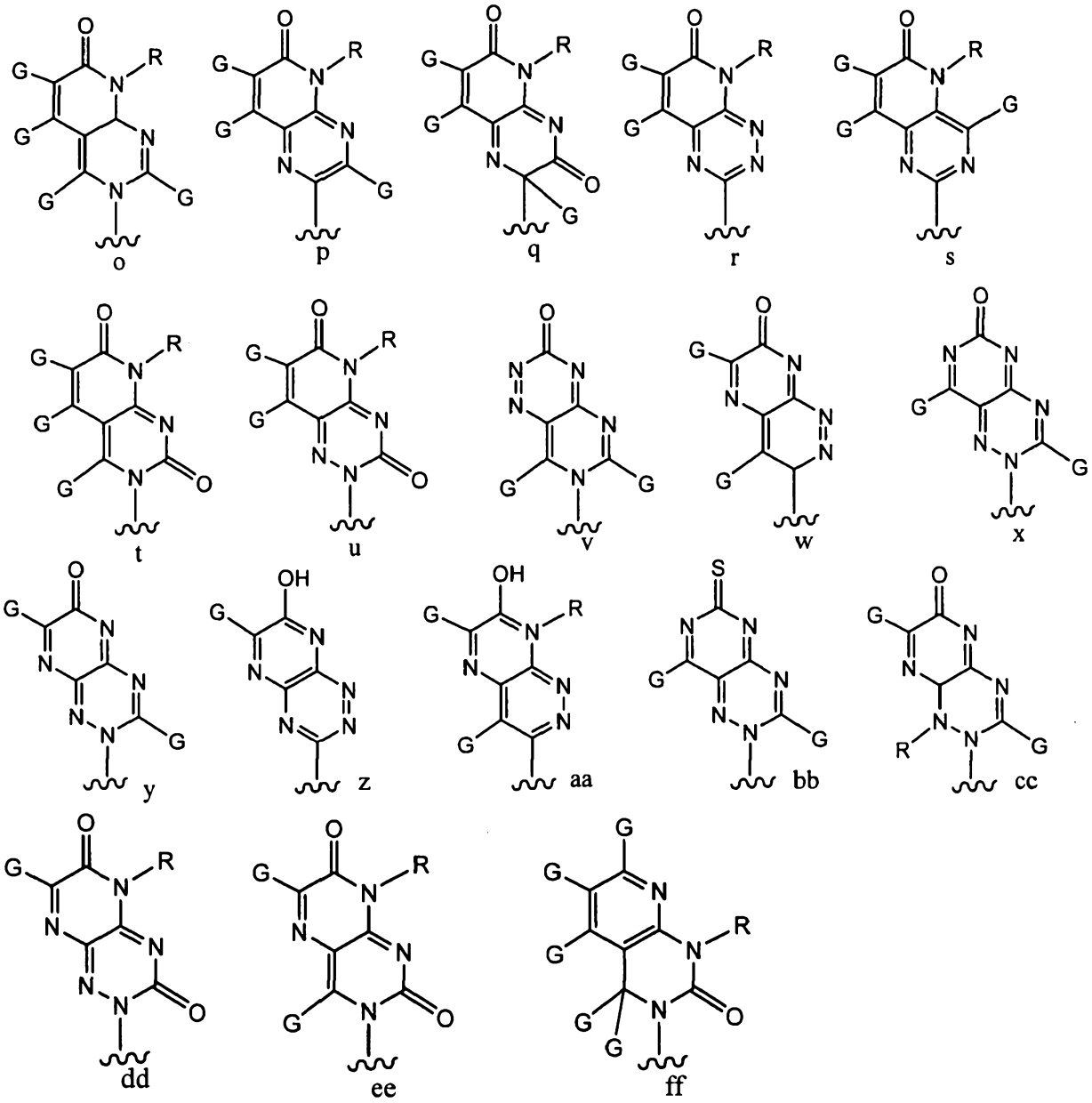
各R獨立地選自由H、CF_3、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之芳基烷基組成之群；或

鹼基可為選自由結構d-結構n組成之群的結構：



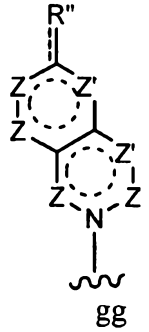
其中Z、X及R''如在結構c中所定義；

鹼基可為選自由結構o-結構ff組成之群的結構：



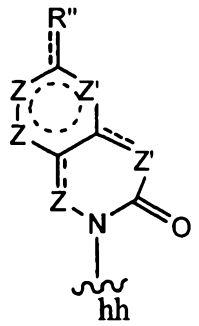
其中G及R如在結構c中所定義；

鹼基可為結構gg：



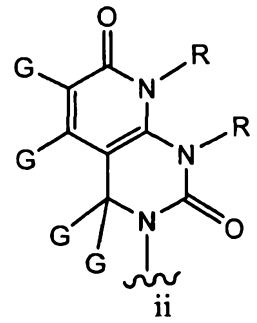
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)且R''、R及Z如在結構c中所定義；

鹼基可為結構hh：



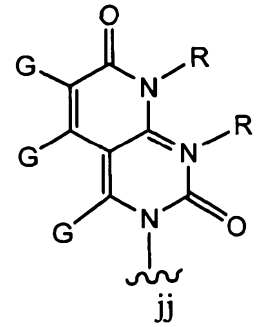
其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)，且各Z獨立地為CG(若為pi鍵中之參與者)或>C(G)2(若非pi鍵中之參與者)，其中R''及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構ii：



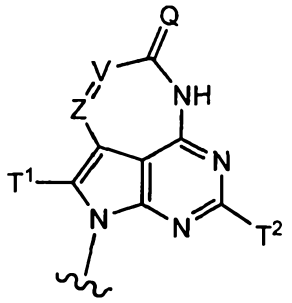
其中R及G如在結構c中所定義；

鹼基可為結構jj：



其中R及G如在結構c中所定義；或

鹼基可為結構kk：



kk

其中，對於結構kk而言：

R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；

Q不存在或選自由O、S及NH組成之群，其限制條件為當Q不存在時，V與NH皆連接至CH_2基團；

V選自由N及C-G組成之群；

Z選自由N及C-G'組成之群；

G及G'獨立地選自由氫、胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、烷氧基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；

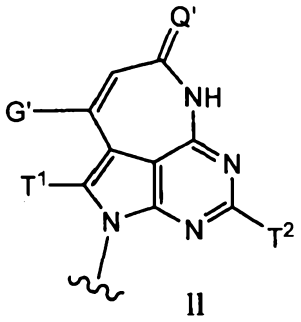
其限制條件為V與Z不相同；

其限制條件為當V為C-H時，Z為N；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；且

W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構II：



II

其中，對於結構II而言：

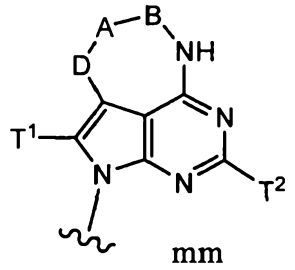
R為C_1-C_3烷基；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Q'選自由NH、O及S組成之群；

G'選自由胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、-SO_3H、-SO_2NH_2、烷氧基胺基、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構mm：



mm

其中，對於結構mm而言：

Q如對於結構kk所定義，

A及B獨立地選自由C=Q、NH及視情況經1至2個鹵基取代的亞甲基組成之群，其限制條件為A與B不皆為NH；

D為NH，或-D-A-B-共同形成-N=CH-NH-、-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-、-(C=Q)-NH-(C=Q)-、-(CX')=(CX')-(C=Q)-或-CH=CH-NH-基團，其中X'為鹵基；

各Q獨立地選自由O、S及NH組成之群；R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；

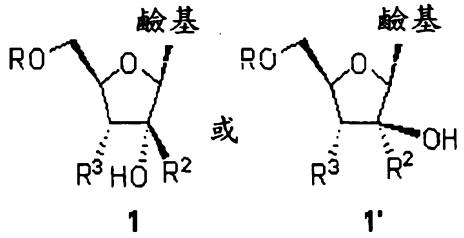
Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、互變異構體之醫藥學上可接受之鹽、其鹽(酸加成鹽或鹼加成鹽)、其水合物、其溶劑合物、其結晶形式；

視情況組合一或多種抗病毒劑、抗菌劑或抗增殖劑。

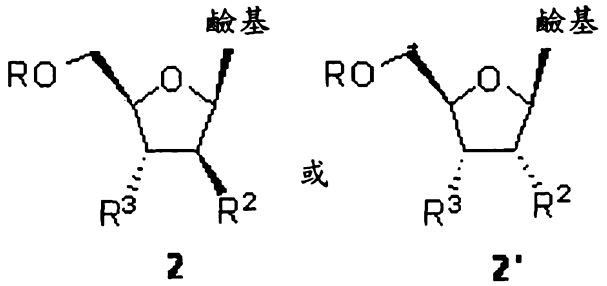
11. 一種產品或組合物，其係由一方法獲得，該方法包含：

(a) 使由1或1'表示之化合物的2'-C位去氧，



1　　1'

得到由2或2'表示之化合物，

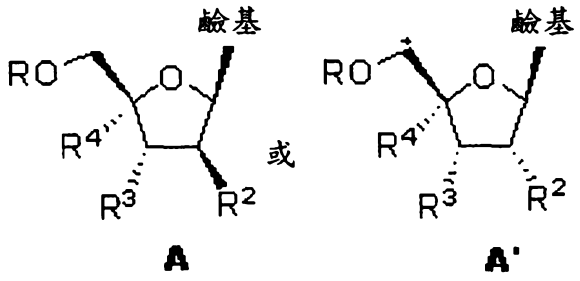


2　　2'

；

及

(b) 使由2或2'表示之該化合物衍生，得到由A或A'表示之化合物，



A　　A'

其中，對於結構1、1'、2、2'、A及A'而言，

(a) R^2獨立地為CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、F、CN、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基或C_{1-4}烷基，其視情況經胺基、羥基或1至3個氟原子取代；

(b) R為H；磷酸鹽，包括5'-單磷酸鹽、5',3'-環狀磷酸鹽、二磷酸鹽、三磷酸鹽或穩定化磷酸鹽前藥；H-膦酸

鹽，包括穩定化H-膦酸鹽；醯基，包括視情況經取代之苯基醯基及低碳醯基；烷基，包括低碳烷基；O-取代之羧基烷基胺基或其肽衍生物；磺酸酯，包括烷基磺醯基或芳基烷基磺醯基，包括甲烷磺醯基及苄基磺醯基，其中苯基視情況經取代；脂質，包括磷脂；L-胺基酸或D-胺基酸；碳水化合物；肽；膽固醇；或在活體內投與時之其他醫藥學上可接受之離去基；

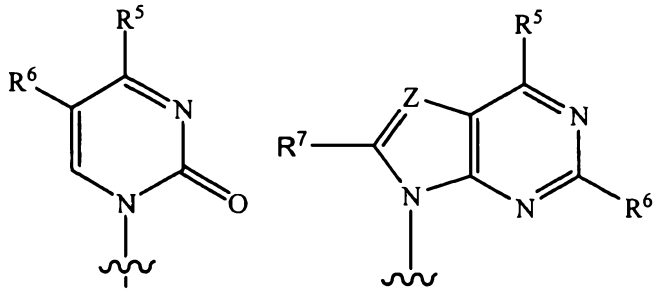
(c) R^3獨立地為OH、H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、乙烯基、N_3、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{2-4}$炔基)、$C(O)O(C_{2-4}$烯基)、$O(C_{1-10}$醯基)、$O(C_{1-4}$烷基)、$O(C_{2-4}$烯基)、SH、$S(C_{1-4}$醯基)、$S(C_{1-4}$烷基)、$S(C_{2-4}$炔基)、$S(C_{2-4}$烯基)、$SO(C_{1-4}$醯基)、$SO(C_{1-4}$烷基)、$SO(C_{2-4}$炔基)、$SO(C_{2-4}$烯基)、$SO_2(C_{1-4}$醯基)、$SO_2(C_{1-4}$烷基)、$SO_2(C_{2-4}$炔基)、$SO_2(C_{2-4}$烯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$醯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$OS(O)_2(C_{2-4}$烯基)、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)、$NH(C_{2-4}$烯基)、$NH(C_{2-4}$炔基)、$NH(C_{1-4}$醯基)、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$N(C_{1-18}$醯基$)_2$，其中烷基、炔基、烯基及乙烯基視情況經N_3、CN、1至3個鹵素(Cl、Br、F、I)、NO_2、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(O)O(C_{2-4}$炔基)、$C(O)O(C_{2-4}$烯基)、$O(C_{1-4}$醯基)、$O(C_{1-4}$烷基)、$O(C_{2-4}$烯基)、SH、$S(C_{1-4}$醯基)、$S(C_{1-4}$烷基)、$S(C_{2-4}$炔基)、$S(C_{2-4}$烯基)、$SO(C_{1-4}$醯基)、$SO(C_{1-4}$烷基)、$SO(C_{2-4}$炔基)、$SO(C_{2-4}$烯基)、$SO_2(C_{1-4}$醯基)、$SO_2(C_{1-4}$烷基)、

$SO_2(C_{2-4}$炔基)、$SO_2(C_{2-4}$烯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$醯基)、$OS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$OS(O)_2(C_{2-4}$烯基)、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)、$NH(C_{2-4}$烯基)、$NH(C_{2-4}$炔基)、$NH(C_{1-4}$醯基)、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$N(C_{1-4}$醯基$)_2$取代；

(d) R^4獨立地為H、低碳烷基、CN、乙烯基、O-(低碳烷基)、包括羥基甲基(CH_2OH)之羥基低碳烷基(亦即 $-(CH_2)_pOH$，其中p為1-6)、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、乙炔基炔烴(視情況經取代)或包括F、Cl、Br或I之鹵素、烯基、炔基、Br-乙烯基、羥基、O-烯基、NO_2、胺基、低碳烷基胺基或二(低碳烷基)胺基；

(e) R及R3可共同形成5',3'-環狀磷酸鹽，包括其穩定化前藥；

(f) 鹼基為由以下結構所表示之天然存在或經修飾的嘌呤或嘧啶鹼基：



a　　b

其中，對於a及b而言，

Z為N或CR^8；

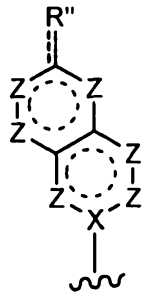
R^5、R^6及R^7獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、

SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、諸如C≡CH之C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、CONHR'、$CONR'_2$、CH=$CHCO_2H$或CH=$CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；

R^8獨立地為H、鹵素(包括F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH_2、NHR'、NR'_2(兩個R'可形成飽和或不飽和環，或飽和或不飽和雜環)、NO_2、C_1-C_6低碳烷基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷基、C_2-C_6低碳烯基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳烯基、C_2-C_6低碳炔基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_2-C_6低碳炔基、C_1-C_6低碳烷氧基、鹵(F、Cl、Br、I)化之C_1-C_6低碳烷氧基、CO_2H、

CO_2R'、$CONH_2$、$CONHR'$、$CONR'_2$、$CH=CHCO_2H$或$CH=CHCO_2R'$，其中R'為視情況經取代之烷基，其包括但不限於視情況經取代之C_{1-20}烷基、視情況經取代之C_{1-10}烷基、視情況經取代之低碳烷基；視情況經取代之環烷基；視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_2-C_6低碳烯基或視情況經取代之醯基，其包括但不限於C(O)烷基、C(O)(C_{1-20}烷基)、C(O)(C_{1-10}烷基)或C(O)(低碳烷基)；視情況經取代之芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-芳基氧基、雜芳基、視情況經取代之C_1-C_4烷基-雜芳基、視情況經取代之烷氧基C_{1-20}烷基、視情況經取代之胺基C_{1-20}烷基、視情況經取代之氟C_{1-20}烷基；或

鹼基可選自式c之群：



c

其中，對於結構c而言，

若Z為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自N或C-G；

或者，若Z不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則Z獨立地選自O、S、Se、NR、NOR、NNR_2、CO、CS、CNR、SO、$S(O)_2$、SeO、$Se(O)_2$或$C(G)_2$；

各G獨立地選自由H、鹵素、OR、SR、NR_2、NROR、N_3、COOR、CN、$CONR_2$、$C(S)NR_2$、$C(=NR)NR_2$及R組

成之群；且其中任何兩個相鄰之Z不皆選自O、S及Se，或不皆選自CO、CS、CNNR、SO、$S(O)_2$、SeO及$Se(O)_2$；

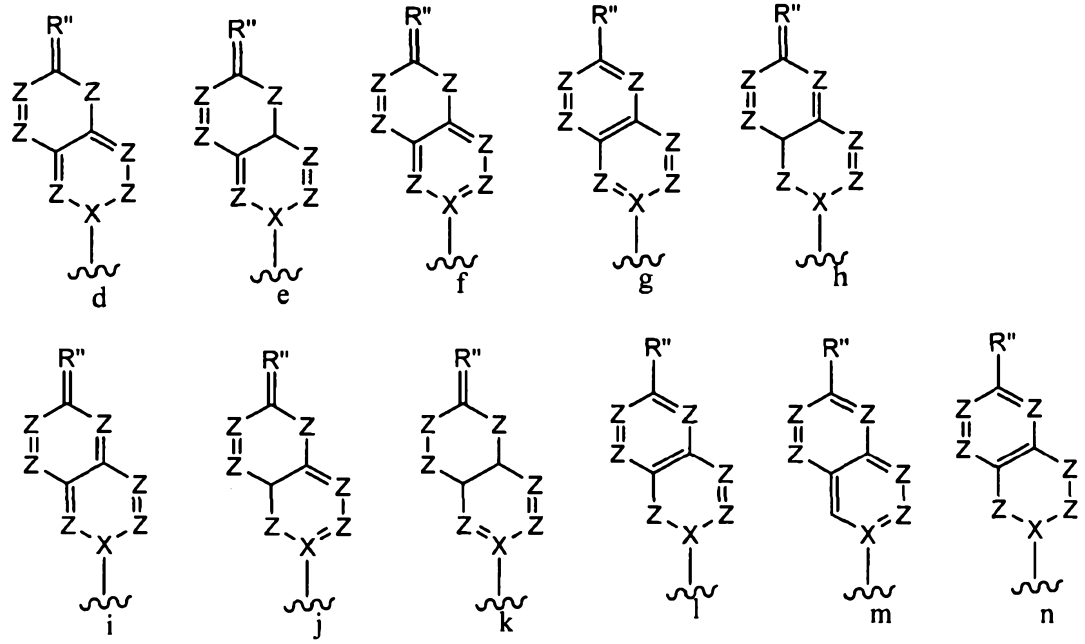
其中，若X為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為C；或若X不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則X為CR或N；

其中，若R''為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為O、S、Se、NR、NOR或NNR_2；或若R''不為pi鍵(雙鍵)中之參與者，則R''為OR、SR、F、Cl、R或SeR；且

虛線(---)表示可能的pi鍵或雙鍵；

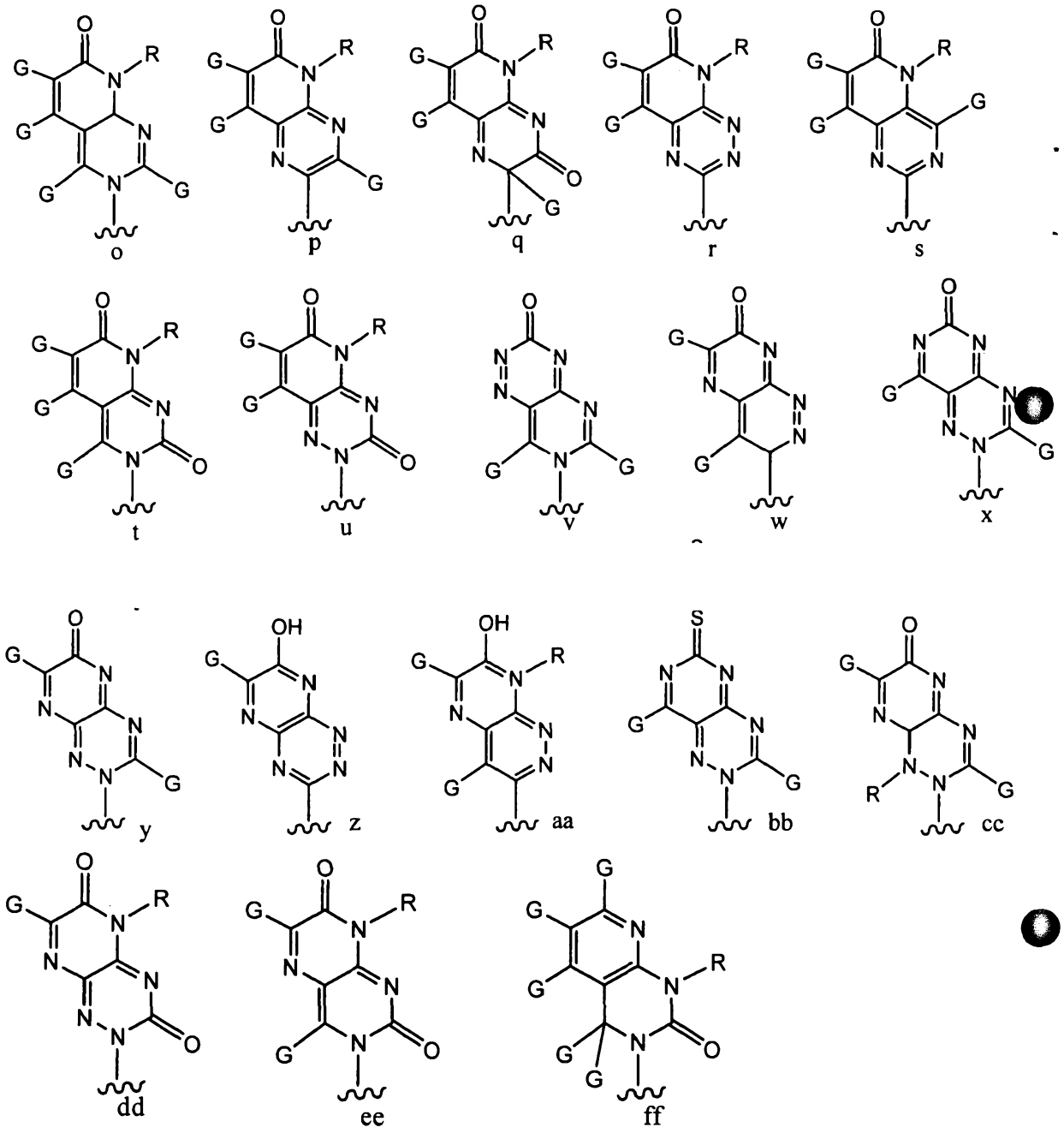
各R獨立地選自由H、CF_3、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之芳基烷基組成之群；或

鹼基可為選自由結構d-結構n組成之群的結構：



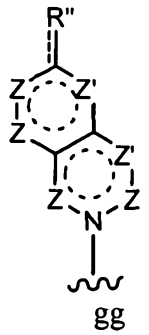
其中Z、X及R''如在結構c中所定義；

鹼基可為選自由結構o-結構ff組成之群的結構：



其中G及R如在結構c中所定義；

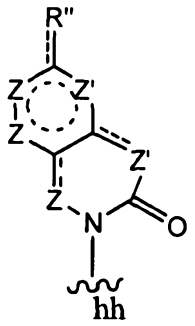
鹼基可為結構gg：



gg

其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)且R''、R及Z如在結構c中所定義；

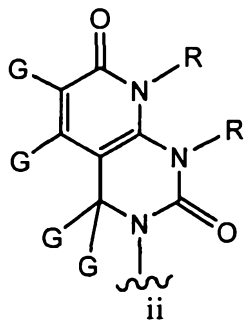
鹼基可為結構hh：



hh

其中各Z'獨立地為N(若為pi鍵中之參與者)或NR(若非pi鍵中之參與者)，且各Z獨立地為CG(若為pi鍵中之參與者)或>C(G)2(若非pi鍵中之參與者)，其中R''及G如在結構c中所定義；

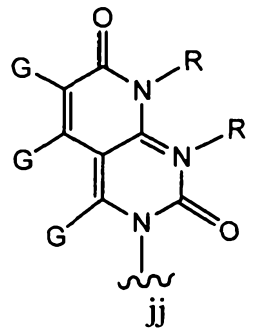
鹼基可為結構ii：



ii

其中R及G如在結構c中所定義；

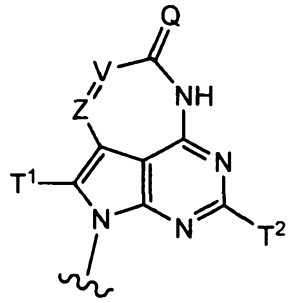
鹼基可為結構jj：



jj

其中R及G如在結構c中所定義；或

鹼基可為結構kk：



kk

其中，對於結構kk而言：

R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；

Q不存在或選自由O、S及NH組成之群，其限制條件為當Q不存在時，V與NH皆連接至CH_2基團；

V選自由N及C-G組成之群；

Z選自由N及C-G'組成之群；

G及G'獨立地選自由氫、胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、烷氧基胺基、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'

為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；

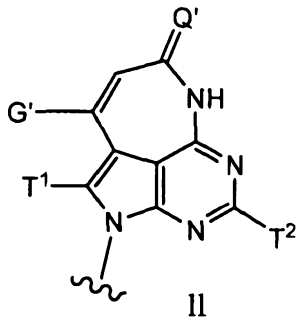
其限制條件為V與Z不相同；

其限制條件為當V為C-H時，Z為N；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；且

W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構II：



II

其中，對於結構II而言：

R為C_1-C_3烷基；

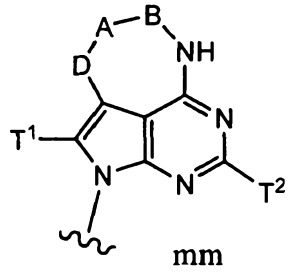
X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

Q'選自由NH、O及S組成之群；

G'選自由胺基、胺基羰基、甲基胺基、二甲基胺基、醯基胺基、-SO_3H、-SO_2NH_2、烷氧基胺基、胺基羰基胺基、氧基羰基胺基、HR'NCHR''C(O)NH-、疊氮基、氰基、鹵基、羥基胺基及肼基組成之群，其中R'為氫且R''為胺基酸之側鏈或其中R'及R''與結合於各基團之氮及碳一起分別形成吡咯啶基；Y選自由鍵、O及CH_2組成之

群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；或

鹼基可為結構mm：



mm

其中，對於結構mm而言：

Q如對於結構kk所定義，

A及B獨立地選自由C=Q、NH及視情況經1至2個鹵基取代的亞甲基組成之群，其限制條件為A與B不皆為NH；

D為NH，或-D-A-B-共同形成-N=CH-NH-、-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-、-(C=Q)-NH-(C=Q)-、-(CX')=(CX')-(C=Q)-或-CH=CH-NH-基團，其中X'為鹵基；

各Q獨立地選自由O、S及NH組成之群；R選自由氫及C_1-C_3烷基組成之群；

X選自由氫、鹵基及OW^2組成之群；

T^1及T^2獨立地選自由氫、羥基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4硫基烷氧基、胺基、經取代胺基及鹵基組成之群；

Y選自由鍵、O及CH_2組成之群；且W、W^1及W^2各自獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基及前藥基團組成之群；

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、互變異構體之醫藥學上可接受之鹽、其鹽(酸加成鹽或鹼加成鹽)、其

水合物、其溶劑合物、其結晶形式；

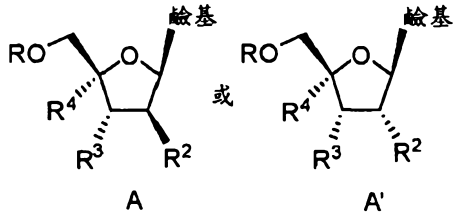
視情況組合一或多種抗病毒劑、抗菌劑或抗增殖劑。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



A　　A'