



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201026716 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：098144485

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07F9/6561 (2006.01)

A61K31/664 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/23

美國

61/140,441

(71)申請人：法瑪席特股份有限公司 (美國) PHARMASSET, INC. (US)

美國

(72)發明人：鮑東輝 BAO, DONGHUI (CN)；張元碩 CHANG, WONSUK (KR)；那加雷斯南
德哈那帕蘭 NAGARATHNAM, DHANAPALAN (US)；索菲亞 麥克 J SOFIA,
MICHAEL JOSEPH (US)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 49 頁

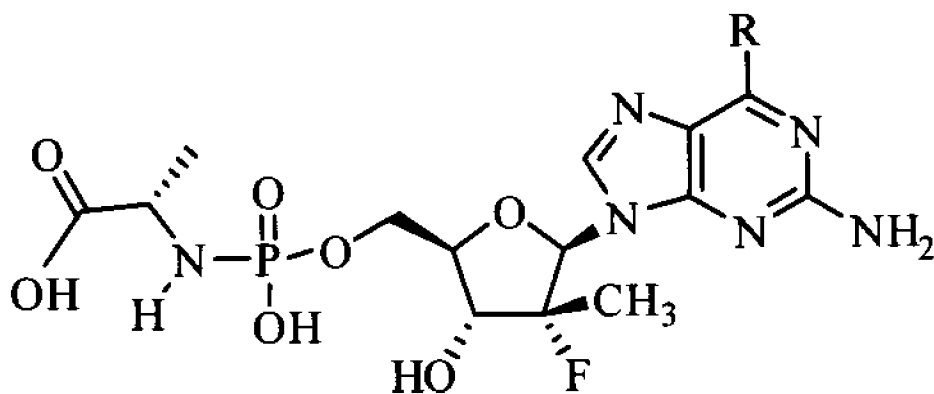
(54)名稱

核苷類似物

NUCLEOSIDE ANALOGS

(57)摘要

揭露了一種純化的化合物，其具有對抗 C 型肝炎病毒的活性。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201026716 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：098144485

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07F9/6561 (2006.01)

A61K31/664 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/23

美國

61/140,441

(71)申請人：法瑪席特股份有限公司 (美國) PHARMASSET, INC. (US)

美國

(72)發明人：鮑東輝 BAO, DONGHUI (CN)；張元碩 CHANG, WONSUK (KR)；那加雷斯南
德哈那帕蘭 NAGARATHNAM, DHANAPALAN (US)；索菲亞 麥克 J SOFIA,
MICHAEL JOSEPH (US)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 49 頁

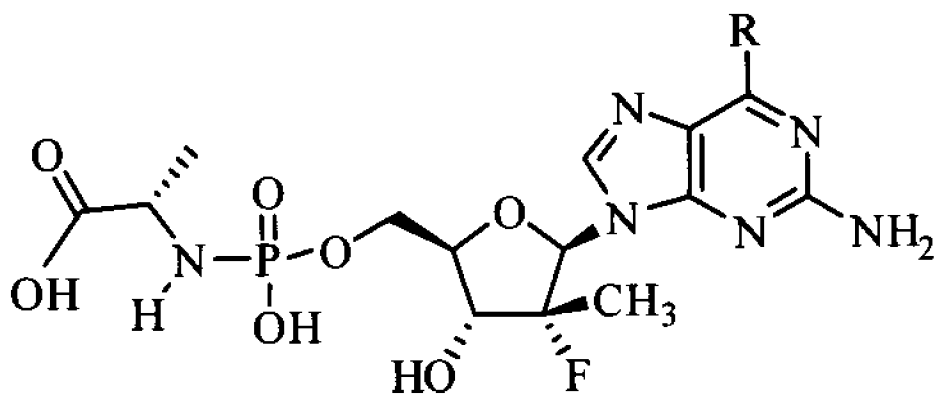
(54)名稱

核苷類似物

NUCLEOSIDE ANALOGS

(57)摘要

揭露了一種純化的化合物，其具有對抗 C 型肝炎病毒的活性。



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

優先權主張

本申請案主張於2008年12月23日申請之美國臨時專利申請案第61/140,441號的優先權，其全部內容被併入以做為參考。

發明領域

本發明關於核苷類似物以及它們做為試劑用以治療病毒疾病的使用。這些化合物是RNA依賴之RNA病毒複製的抑制劑，且有用於做為HCV NS5B聚合酶的抑制劑，以做為HCV複製的抑制劑，且用以治療哺乳動物中的C型肝炎感染。

【先前技術】

發明背景

C型肝炎病毒(HCV)感染是一個重要的健康問題，其在估計是2-15%的世界人口的大量受感染的個體中導致例如肝硬化以及肝細胞癌的慢性肝病。根據美國疾病管制中心，單單在美國估計就有450萬受感染的人。根據世界衛生組織，世界上有超過2億受感染的個體，每年至少3至4百萬人受感染。一旦受感染，約20%的人會清除該病毒，但其餘的人在他們的餘生中可存有HCV。百分之十至二十的慢性感染個體最後會發展出破壞肝臟的肝硬化或癌症。該病毒疾病是由污染的血液與血液產品、污染的針頭而由腸胃道外傳染、或性行為傳染以及從受感染的母親或帶原者母

親垂直傳染至她們的子女。目前對於HCV感染的治療限於單獨以重組干擾素 α 或結合核苷類似物利巴韋林(ribavirin)的免疫療法，該治療具有有限的臨床益處。此外，對於HCV沒有已建立的疫苗。因此，有有效地對抗慢性HCV感染之改善醫療劑的急迫需要。

HCV病毒粒子是包膜的正股RNA病毒，具有約9600個鹼基的單股寡核糖核苷酸序列，該核苷酸序列編碼約3,010個胺基酸的多蛋白。HCV基因的蛋白質產物由結構蛋白C、E1與E2以及非結構蛋白NS2、NS3、NS4A與NS4B以及NS5A和NS5B所構成。相信非結構(NS)蛋白用以提供用於病毒複製的催化機構。NS3蛋白酶釋放NS5B，來自多蛋白鏈的RNA依賴的RNA聚合酶。HCV NS5B聚合酶對於從單股病毒RNA合成雙股RNA是必須的，該單股病毒RNA做為HCV複製週期中的模板。因此，NS5B聚合酶被視為在HCV複製複合物中的必需成分(K. Ishi, et al, Hepatology, 1999, 29 : 1227-1235 ; V. Lohmann, et al., Virology, 1998, 249 : 108-118)。HCV NS5B聚合酶的抑制防止了雙股HCV RNA的形成，因此對於HCV特異性抗病毒療法的發展構成了一個有吸引力的途徑。

HCV屬於具有許多共同特徵的較大病毒科。

黃熱病毒科病毒(Flaviviridae Viruses)

黃熱病毒科病毒包括至少三個不同的屬：瘟疫病毒屬(pestiviruses)，其導致牛與豬的疾病；黃熱病毒屬(flaviviruses)，其是例如登革熱與黃熱病的主要致病因；以

及肝炎病毒屬(hepaciviruses)，其主要成員是HCV。黃熱病毒屬包括多於68個成員，該成員基於血清學的關係而分為多組(Calisher et al., J. Gen. Virol, 1993,70,37-43)。臨床症狀不同，且包括發燒、腦炎以及出血熱(Fields Virology, Editors : Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Chapter 31, 931-959)。與人類疾病有關的全球關注的黃熱病毒屬包括登革出血熱病毒(DHF)、黃熱病病毒、休克症候群以及日本腦炎病毒(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)、豬瘟疫病毒(classical swine fever virus, CSFV, 也稱為hog cholera virus)以及羊的邊界病病毒(BDV)(Moennig, V. et al. Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98)。馴養家畜的瘟疫病毒感染(牛、豬以及羊)導致全世界的重要經濟損失。BVDV導致牛的黏膜疾病，且對於家畜產業具有重大的重要性(Meyers, G. and Thiel, H.J., Advances in Virus Research, 1996, 47, 53-118 ; Moennig V., et al, Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98)。人類瘟疫病毒不如動物瘟疫病毒具有廣泛的特徵。然而，血清學的調查指出人類中有相當多的瘟疫病毒曝露。

在黃熱病毒科中，瘟疫病毒以及肝炎病毒是關係相近的病毒群組。在此科中，其他關係相近的病毒包括GB病毒A、GB病毒A類似劑、GB病毒-B以及GB病毒-C(也稱為G型

肝炎病毒，HGV)。肝炎病毒群組(C型肝炎病毒；HCV)由一些關係相近但基因型可區別的、感染人類的病毒所構成。有至少6種HCV基因型以及多於50種子型。由於瘟疫病毒以及肝炎病毒之間的相似性，結合肝炎病毒難以在細胞培養中有效生長的不佳能力，牛病毒性下痢病毒(BVDV)常用以做為研究HCV病毒的代用品。

瘟疫病毒以及肝炎病毒的基因結構非常相似。這些正股RNA病毒具有單一的大開放讀碼區(ORF)，開放讀碼區編碼所有病毒複製所需的病毒蛋白。這些蛋白質以多蛋白表現，多蛋白由細胞以及病毒編碼的蛋白酶進行共轉譯與後轉譯處理，以產出成熟的病毒蛋白。負責病毒基因體 RNA 複製的病毒蛋白位於接近羧端內。三分之二的ORF稱為非結構(NS)蛋白。瘟疫病毒以及肝炎病毒處理ORF之非結構蛋白部分的基因結構以及多蛋白非常相似。對於瘟疫病毒以及肝炎病毒，成熟的非結構(NS)蛋白，從非結構蛋白編碼區的胺端到ORF的羧端，是由p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A以及NS5B所構成。

瘟疫病毒以及肝炎病毒的NS蛋白質共同具有特異蛋白質功能特徵的序列域。例如，在兩個群組中病毒的NS3 蛋白質都具有絲胺酸蛋白酶以及螺旋酶的胺基酸序列模體(motif)特徵(Gorbalenya et al., Nature, 1988, 333, 22；Bazan and Fletterick Virology , 1989,171,637-639；Gorbalenya et al., Nucleic Acid Res.,1989, 17, 3889-3897)。同樣地，瘟疫病毒以及肝炎病毒的NS5B蛋白質具有RNA引導的RNA聚

合酶的模體特徵(Koonin, E.V. and Dolja, V.V., *Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol.* 1993, 28, 375-430)。

瘟疫病毒以及肝炎病毒的NS蛋白質在病毒生命週期中的實際角色與功能是直接類似的。在兩個例子中，該NS3絲胺酸蛋白酶負責在ORF中其位置下游的多蛋白前驅物的所有蛋白質水解處理(Wiskerchen and Collett, *Virology*, 1991, 184, 341-350 ; Bartenschlager et al., *J. Virol.* 1993, 67, 3835-3844 ; Eckart et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1993, 192, 399-406 ; Grakoui et al., *J. Virol.* 1993, 67, 2832-2843 ; Grakoui et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 10583-10587 ; Hijikata et al., *J. Virol.* 1993, 67, 4665-4675 ; Tome et al., *J. Virol.*, 1993, 67, 4017-4026)。在兩個例子中，NS4A 蛋白質作為對應NS3 絲胺酸蛋白酶的輔因子 (Bartenschlager et al., *J. Virol.* 1994, 68, 5045-5055 ; Failla et al., *J. Virol.* 1994, 68, 3753-3760 ; Xu et al., *J. Virol.*, 1997, 71 : 5312-5322)。兩種病毒的NS3蛋白質也都做為螺旋酶而作用(Kim et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1995, 215, 160-166 ; Jin and Peterson, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, 323, 47-53 ; Warrenner and Collett, *J. Virol.* 1995, 69, 1720-1726)。最後瘟疫病毒以及肝炎病毒的NS5B蛋白質具有預測的RNA引導RNA聚合酶活性(Behrens et al., *EMBO*, 1996, 15, 12-22 ; Lechmann et al., *J. Virol.*, 1997, 71, 8416-8428 ; Yuan et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1997, 232, 231-235 ; Hagedorn, PCT WO 97/12033 ;

Zhong et al, J. Virol., 1998, 72, 9365-9369)。

目前，對於感染C型肝炎病毒的個體有有限的治療選擇。目前改進的醫療選擇是使用單獨使用干擾素 α 或結合核苷類似物利巴韋林一起使用的免疫療法。此療法受限於其臨床效力，且只有50%受治療的病患對療法有反應。因此，對於更有效且新療法有顯著的需要，以解決HCV感染所造成之未滿足的醫學需要。

現在已確認了一些做為抗HCV療法的直接作用之抗病毒藥物發展的潛在分子標靶，包括但不限於NS2-NS3自體蛋白酶(autoprotease)、N3蛋白酶、N3螺旋酶以及NS5B聚合酶。RNA依賴的RNA聚合酶對於單股正意的RNA基因體複製是絕對必需的，且此酵素在藥物化學家間已引出顯著的興趣。

用於HCV感染潛在療法的HCV NS5B抑制劑已被重新探討：Tan, S.-L., et al., Nature Rev. Drug Discov., 2002, 1, 867-881；Walker, M.P. et al., Exp. Opin. Investigational Drugs, 2003, 12, 1269-1280；Ni, Z.-J., et al., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2004, 7, 446-459；Beaulieu, P. L., et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 2004, 5, 838-850；Wu, J., et al., Current Drug Targets-Infectious Disorders, 2003, 3, 207-219；Griffith, R.C., et al, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2004, 39, 223-237；Carrol, S., et al., Infectious Disorders-Drug Targets, 2006, 6, 17-29。出現抗藥性HCV病毒株的潛在可能以及以

寬廣基因型涵蓋範圍來鑑定試劑的需要支持了持續努力以鑑定做為HCV NS5B抑制劑之新的與更有效的核苷的需要。

NS5B聚合酶的核苷抑制劑可做為非天然的受質或做為競爭抑制劑而作用，非天然的受質導致鏈終止作用，競爭抑制劑與結合至該聚合酶的核苷酸競爭。為了做為鏈終止物而作用，核苷類似物必須由細胞攝入並在活體中轉變成三磷酸鹽，以競爭聚合酶核苷酸的結合處。轉為三磷酸鹽的此轉變一般由細胞激酶媒介，該而細胞激酶在潛在的核苷聚合酶抑制劑上給予額外的結構需求。不幸的是，這限制了核苷做為HCV複製抑制劑對於細胞為基礎之分析法可在原位磷酸化的直接評估。

在一些例子中，核苷的生物活性受到其不佳的受質特徵而牽制，該特徵為需要一或更多的激酶以將其轉變成活化的三磷酸鹽形式。藉由核苷激酶形成單磷酸鹽通常被視為三個磷酸化事件的速率限制步驟。為了規避核苷代謝成該活化三磷酸鹽類似物中之初始磷酸化步驟的需要，已報導出穩定磷酸鹽前驅藥的製備。核苷氨基磷酸酯前驅藥已顯示為活化三磷酸核苷的前驅物，且當給藥至病毒感染的整個細胞時抑制病毒的複製(McGuigan, C., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1748-1753 ; Valette, G., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1981-1990 ; Balzarini, J., et al., Proc. National Acad Sci USA, 1996, 93, 7295-7299 ; Siddiqui, A. Q., et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 4122-4128 ; Eisenberg, E. J., et al., Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2001,

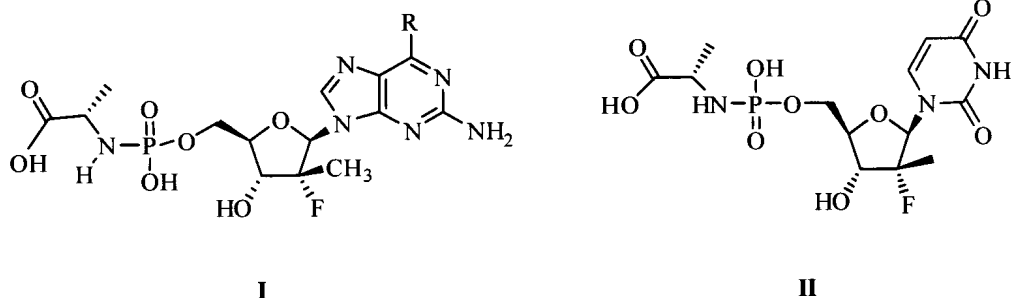
20, 1091-1098 ; Lee, W.A., et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 49, 1898) ; US 2006/0241064 以及 WO 2007/095269。

限制核苷做為可實行醫療劑的利用有時也是它們的不佳物理化學以及藥物動力學性質。這些不佳的性質可限制藥劑的腸內吸收，並限制攝入至該標的組織或細胞。為了改善它們的性質，已使用核苷的前驅藥。已證實核苷氨基磷酸酯的製備改善了核苷的系統吸收，此外，這些「核苷酸前驅物」的氨基磷酸酯基元以中性親油基遮住，以獲得適合的分隔，相較於單獨給藥母核苷，該分隔共同作用以最佳化進入細胞的攝入以及運輸，大大地提高核苷單磷酸鹽類似物的細胞內濃度。磷酸酯基元的酵素媒介水解產生單磷酸核苷，其中速率限制的初始磷酸化作用是非必要的。

【發明內容】

發明概要

本發明是針對由分子式I所表示之純化的化合物，或由分子式II所表示之純化的化合物：



其中R是OMe、OEt、-N(-CH₂CH₂CH₂-) (氮雜環丁烷-1-基)、或OH；

或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物

或結晶型式。

定義

如本文所使用的措辭「一(a)」或「一(an)」實體意指一或更多的那個實體；例如，一化合物意指一或更多的化合物或至少一化合物。就其本身而論，用語「一(a或an)」、「一或更多的」以及「至少一」在本文中可交換使用。

措辭「如本文上述所定義」意指在發明內容中所提供的第一個定義。

如本文中所描述，用語「純化的」意指給定化合物純度。例如，當該給定的化合物是組成物的主要成分時，該化合物是「純化的」，即，至少50%w/w純。因此，「純化的」包括至少50%w/w的純度、至少60%w/w的純度、至少70%的純度、至少80%的純度、至少85%的純度、至少90%的純度、至少92%的純度、至少94%的純度、至少96%的純度、至少97%的純度、至少98%的純度以及至少99%的純度。

如本文中所描述的，用語「代謝物」意指在給藥至需要它的個體後在活體內產生的化合物。

如本文中所描述的，用語「鹽類」意指藉由質子接受基元的質子化作用及/或質子供給基元的去質子化作用而產生的化合物。應注意的是，質子接受基元的質子化作用引起陽離子種類的形成，其中電荷是由生理陰離子的存在而平衡，而該質子供給基元的去質子化作用引起陰離子種類的形成，其中電荷是由生理陽離子的存在而平衡。

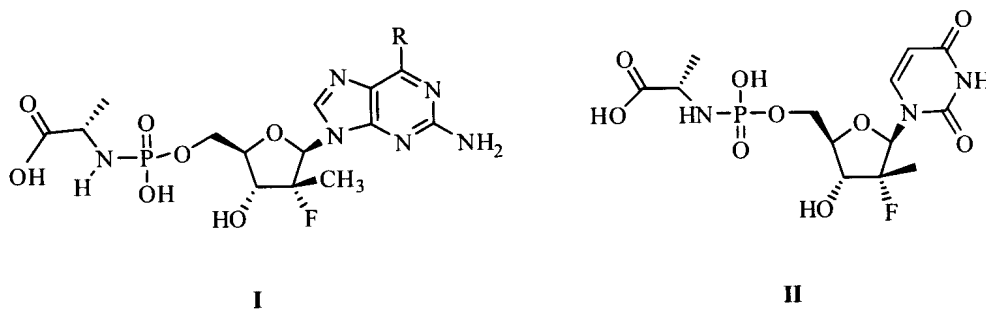
用語「P*」意指磷原子是對掌性的，且其具有相應之

「R」或「S」的坎-殷高-普利洛(Cahn-Ingold-Prelog)名稱，其具有它們接受的清楚意義。考量到的是，由於在磷上的對掌性，由分子式I表示的氨基磷酸酯核苷以及由分子式II表示的環磷酸鹽核苷可如同非鏡像異構物的混合物而存在。申請人考量了非鏡像異構物混合物及/或已解析的非鏡像異構物的使用。在一些例子中，星號不會出現在氨基磷酸酯或環磷酸鹽磷原子的旁邊。在這些例子中，了解到的是，該磷原子是對掌性的，且具有通常知識者了解這會是如此，除非鍵結至磷的取代基排除了在磷之對掌性的可能性，例如在 $P(O)Cl_3$ 中。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

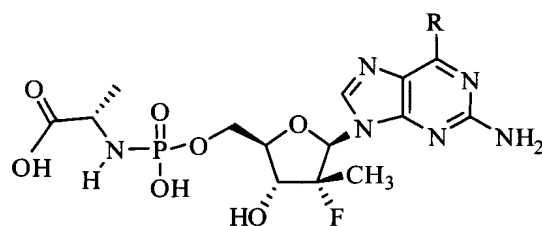
本發明是針對由分子式I表示之純化的化合物或由分子式II表示之純化的化合物：



其中R是OMe、OEt、 $-N(-CH_2CH_2CH_2-)$ (氮雜環丁烷-1-基)或OH；

或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式。

本發明的第一具體實施例是針對由分子式I表示之純化的化合物

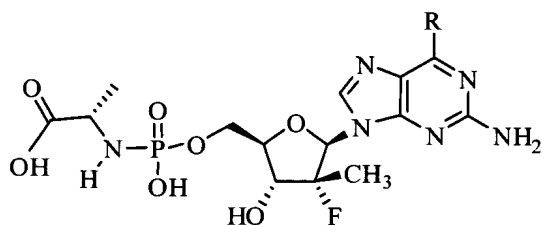


I

其中R是OMe；

或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式。

本發明的第一具體實施例是針對由分子式I表示之純化的化合物

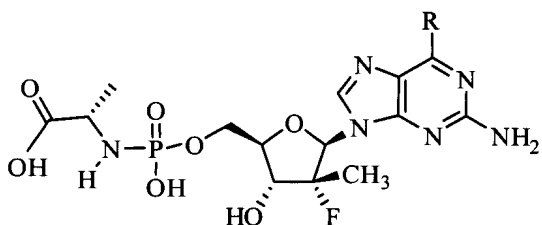


I

其中R是OEt；

或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式。

本發明的第三具體實施例是針對由分子式I表示之純化的化合物



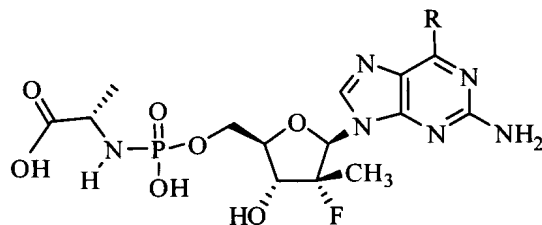
I

其中R是OH；

或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物

或結晶型式。

本發明的第四具體實施例是針對由分子式I表示之純化的化合物

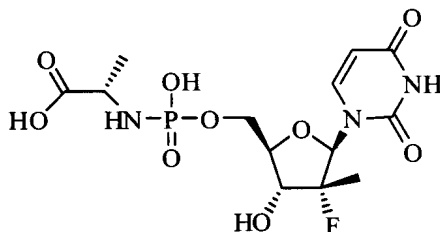


I

其中R是-N(-CH₂CH₂CH₂-)(氮雜環丁烷-1-基)；

或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式。

本發明的第五具體實施例是針對由分子式II表示之純化的化合物



II

或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式。

劑量、給藥以及用途

本發明的第六具體實施例是針對用以治療本文中所揭露之任何病毒物的組成物，所述組成物包含藥學上可接受的媒介物以及由分子式I表示的化合物或由分子式II表示之純化的化合物，或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、

溶劑化物或結晶型式，該藥學上可接受的媒介物選自賦形劑、載體、稀釋液或相等的媒介物。

被考慮的是，第六具體實施例的配方可包含本發明中所考量的任何純化的化合物，該純化的化合物為單獨的或與本發明的另一個純化的化合物結合。

本發明之純化的化合物可以廣泛類型的口服給藥劑量形式以及載體進行配置。口服給藥可為錠劑、膜衣錠、硬與軟明膠膠囊、溶液、乳化液、糖漿或懸浮液形式。在其他給藥途徑中，當藉由栓劑給藥而給藥時，本發明的化合物是有效的。最方便的給藥方式通常是使用方便的每日劑量療法而口服，每日劑量療法可根據疾病的嚴重度以及病患對病毒藥物的反應而調整。

純化的化合物或本發明純化的化合物以及它們藥學上可接受的鹽類與一或更多的傳統賦形劑、載體或稀釋液以藥學組成物以及單位劑量的形式置入。該藥學組成物以及單位劑量形式可與額外的活性化合物或不與額外的活性化合物，以慣用的比例包含慣用的成分，且單位劑量形式可包含任何適合有效量的活性成分，該有效量的活性成分與將使用的預期劑量範圍相稱。該藥學組成物可做為固體或液體而被使用，固體例如錠劑或填充膠囊、半固體、粉末、持續釋放配方，液體例如懸浮液、乳化液、或口服用的填充膠囊；或用於直腸或陰道給藥的栓劑形式。典型的製劑將包含從約5%至約95%的活性化合物或化合物(w/w)。用語「製劑」或「劑量形式」意欲包含活性化合物的固體以及

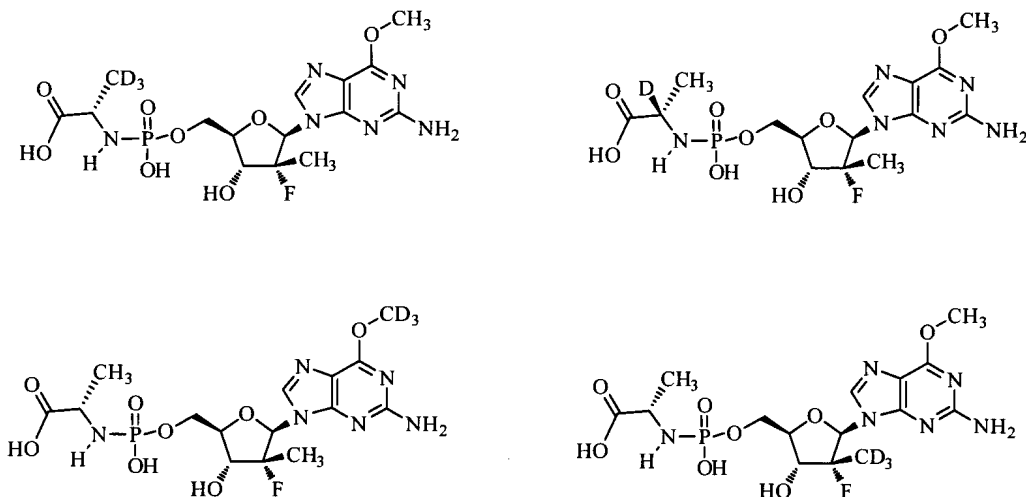
液體配方，且本領域中具有通常知識者將領略到活性成分可依照所想要的劑量以及藥物動力學參數而存在於不同的製劑中。

如本文中所使用的該用語「賦形劑」意指用以製備藥學組成物的化合物，該化合物通常是安全的、無毒的且既非生物上也非其他方面不想要的，且包含獸醫用途以及人類藥學用途可接受的賦形劑。本發明之純化的化合物可被單獨地給藥，但通常與一或更多適合的藥學賦形劑、稀釋液或載體以混合物的形式進行給藥，該藥學賦形劑、稀釋液或載體依據預期的給藥途徑以及標準藥學慣例進行選擇。

純化的化合物的「藥學上可接受的鹽類」形式也可初始地給予該活性成分上想要的藥物動力學特性，該特性在非鹽類形式中是缺少的，且該活性成分的「藥學上可接受的鹽類」形式甚至可正面地影響該活性成分關於其在體中醫療活性的藥效學。如本文中所使用的，純化化合物的措辭「藥學上可接受的鹽類」意指藥學上可接受的且具有想要的母化合物藥理學活性的鹽類。這種鹽類包括：(1)以例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等的無機酸形成的酸加成鹽；或以例如乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、蘋果酸、馬來酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、月桂硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、水楊酸、黏康酸等等的有機酸形成的酸加成鹽，或(2)以上

列任何無機酸的共軛鹼所形成的鹼加成鹽，其中該共軛鹼包含陽離子成分，該陽離子成分選自 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 $\text{NH}_g\text{R}^{\text{'''}}_{4-g}^+$ ，其中 $\text{R}^{\text{'''}}$ 是 C_{1-3} 烷基以及 g 是選自0、1、2、3或4的數字。應了解的是，如本文中所定義，所有提及的藥學上可接受鹽類包括相同酸加成鹽的溶劑加成形式(溶劑化物)或晶體形式(多形體)。

也考量到的是，由分子式I表示的化合物或由分子式II表示的化合物包括氘化的類似物。用語「氘化的類似物」意指本文中所描述的化合物或其鹽類，其中 ^1H 同位素(即，氫(H))是由 ^2H 同位素(即氘(D))所取代。氘的取代可為部分的或完全的。部分的氘取代意指至少一個氫是由至少一個氘取代。例如，對於由分子式14表示的化合物，具有通常知識者可考量到至少下述的部分氘化類似物(其中「 d_n 」代表數量為 n 的氘原子，例如，對於異丙基， $n=1-7$ ，而對於苯基， $n=1-5$)。雖然下面描繪的甲基以完全氘化示出，本領域中具有通常知識者將認定部分氘化的變異也是可能的，例如， $-\text{CDH}_2$ 以及 $-\text{CD}_2\text{H}$ 。



這些只是一些氘化的類似物，該類似物是藉由具有通常知識者所知的程序以及試劑而合成可得的。

固體形式製劑包括例如粉末、錠劑、丸劑、膠囊、栓劑以及可分散的顆粒。固體載體可以是也可用作稀釋液、調味劑、助溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏結劑、防腐劑、錠劑崩解劑或封裝材料的一或更多的物質。在粉末中，載體通常是細微分裂的固體，該固體是與細微分裂的活性成分混合的混合物。在錠劑中，活性成分通常與具有適合比例的必要結合能力的載體混合並且以想要的形狀以及大小壓縮。適合的載體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、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可油等等。除了活性成分外，固體形式的製劑可包含著色劑、香料、安定劑、緩衝液、人工與天然的甜味劑、分散劑、增稠劑、助溶劑等等。固體配方的範例被例示於EP 0524579；US 6,635,278；US 2007/0099902；US 7,060,294；US 2006/0188570；US 2007/0077295；US 2004/0224917；US 7,462,608；US 2006/0057196；US 6,267,985；US 6,294,192；US 6,569,463；US 6,923,988；US 2006/0034937；US 6,383,471；US 6,395,300；US 6,645,528；US 6,932,983；US 2002/0142050；US 2005/0048116；US 2005/0058710；US 2007/0026073；US 2007/0059360；以及US 2008/0014228中，每個被併入以做為參考。

液體配方也適合用於口服給藥，包括液體配方，液體

配方包括乳化液、糖漿、酞劑以及懸浮水溶液。這些包括在使用前意欲被轉變成液體形式製劑的固體形式製劑。乳化液可製備於溶液中，例如，在聚丙二醇水溶液中，或可包含例如磷脂、山梨醇單油酸酯或阿拉伯膠的乳化劑。可將細微分裂的活性成分與黏性材料分散於水中而製備出懸浮水溶液，該黏性材料例如天然或合成的膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉以及其他熟知的懸浮劑。

本發明之純化的化合物可被配製成栓劑以用於給藥。先將例如混合脂肪酸甘油酯或可可油的低熔點蠟熔化，並藉由例如攪拌而將活性成分均質地分散。然後將已熔化的均質混合物倒入方便大小的模具中，讓其冷卻並固化。

本發明之純化的化合物可配製用於陰道給藥。除了活性成分外，包含這種載體的子宮托(Pessary)、棉條、乳霜、凝膠、膏狀物、泡沫或噴霧是本技術領域已知為適當的。

適合的配方與藥學載體、稀釋液以及賦形劑被描述在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, E. W. Martin, Mack Publishing Company編輯，第19版，Easton, Pennsylvania中，其在此併入以做為參考。具有配製技術的科學家可在本說明書的教導內修飾該配方，以提供用於特定給藥途徑的眾多配方，而不使本發明的組成物不穩定或減低它們的醫療活性。

例如，使本化合物更加可溶於水中或其他媒液中的修飾可由完全在本領域中具有通常知識者所知內的次要修飾(例如鹽類配方)而輕易地完成。修飾特定化合物的給藥途徑

以及劑量療法以控制本純化化合物的藥物動力學，以最大化病患中的有利作用也是完全在本領域中具有通常知識者所知內的。

此外，純化的本發明化合物也可與微脂體或微膠粒結合而配製。關於微脂體，考量到的是該純化的化合物可利用美國專利編號 5,013,556；5,213,804；5,225,212；5,891,468；6,224,903；6,180,134；5,192,549；5,316,771；4,797,285；5,376,380；6,060,080；6,132,763；6,653,455；6,680,068；7,060,689；7,070,801；5,077,057；5,277,914；5,549,910；5,567,434；5,077,056；5,154,930；5,736,155；5,827,533；5,882,679；6,143,321；6,200,598；6,296,870；6,726,925；以及6,214,375中所揭露的方式配製，每個專利於此併入以做為參考。關於微膠粒，考量到的是該純化的化合物可利用美國專利編號5,145,684以及5,091,188中所揭露的方式配製，兩個專利都於此併入以做為參考。

本發明的第七具體實施例是針對由分子式I表示之純化的化合物或由分子式II表示之純化的化合物，或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式在藥劑製造中的用途，用以治療由任何一個下述病毒物所引起之感染的任何症狀：C型肝炎病毒、西尼羅病毒、黃熱病病毒、登革熱病毒、鼻病毒、小兒麻痺病毒、A型肝炎病毒、牛病毒性下痢病毒以及日本腦炎病毒。

用語「藥劑」意指在對有需要的個體進行治療及/或預防的方法中使用的物質，其中該物質包括但不限於包含該

分子式I化合物的組成物、配方、劑量形式等等。考量到的是，由分子式I表示的化合物在製造用以治療本文所揭露之任何抗病毒症狀的藥劑上的使用為單獨使用或與另一個本發明的化合物結合使用。藥劑包括但不限於由本發明第七具體實施例所考量之組成物中的任何一個。

本發明的第八具體實施例是針對治療及/或預防需要治療及/或預防的個體的方法，所述方法包含將醫療有效量之由分子式I表示之純化的化合物或由分子式II表示之純化的化合物，或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式給藥至個體。

第八具體實施例的第一方面是針對在需要治療及/或預防的個體之治療及/或預防的方法，所述方法包含將醫療有效量的至少兩種化合物給藥至該個體，該至少兩種化合物落於由分子式I表示之純化的化合物或由分子式II表示之純化的化合物，或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式的範圍內。

第八具體實施例的第二方面是針對治療及/或預防需要治療及/或預防的個體的方法，所述方法包含替換地或同時地將醫療有效量的至少兩種化合物給藥至該個體，該至少兩種化合物落於由分子式I表示之純化的化合物或由分子式II表示之純化的化合物，或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式的範圍內。

意欲需要其的個體是一個具有由本文所揭露之任何病毒物所導致之任何症狀的個體，該病毒物包括但不限於C

型肝炎病毒、西尼羅病毒、黃熱病病毒、登革熱病毒、鼻病毒、小兒麻痺病毒、A型肝炎病毒、牛病毒性下痢病毒或日本腦炎病毒、黃熱病毒科病毒或瘟疫病毒或肝炎病毒或導致病症相等於或可相比於任何上列病毒的病毒物。

用語「個體」意指哺乳動物，其包括但不限於牛、豬、羊、雞、火雞、水牛、美洲駝、駝鳥、狗、貓以及人類，較佳地，該個體是人類。考量到的是，在第九具體實施例中治療其個體的方法中可為本文中所考量的任何化合物單獨的或與另一個本發明的化合物結合。

如本文中所使用的用語「醫療有效量」意指減輕在個體中疾病症狀所需的量。該劑量將被調整至每個特定案例中的該個體需求。那個劑量可依據眾多因素在寬的限制內變化，該因素例如所治療疾病的嚴重度、病患的年齡與一般健康狀況、病患正用以治療的其他藥劑、給藥的途徑與形式、以及醫學從事者涉及的喜好與經驗。對於口服給藥，在單一療法及/或合併療法中，每天介於約0.001g以及約10g之間(包括這之間的所有值)的每日劑量應為適當的，例如0.001、0.0025、0.005、0.0075、0.01、0.025、0.050、0.075、0.1、0.125、0.150、0.175、0.2、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9以及9.5。特定的每日劑量是每天介於約0.01g以及約1g，包括這之間所有0.01g(即，10mg)的遞增值，較佳的每日劑量是每天約0.01g以及約0.8g之間，更佳的是每天約0.01g以及約0.6g之間，以及最佳是每天約0.01g以及約0.25g之間，

每個在其之間包括所有0.01g的遞增值。一般而言，治療是以較大的初始「載入劑量」開始，以快速地減少或消除病毒，接著以將該劑量減低至足以預防感染復發的程度。具有治療本文描述疾病的通常知識者將能夠不經過度的實驗並依靠個人知識、經驗以及此申請案中的揭露內容而確定用於給定疾病以及病患之醫療有效量的本發明化合物。

可從肝功能測試而確認醫療功效，該肝功能測試包括但不限於蛋白質量，例如血清蛋白質〔例如，白蛋白、凝血因子、鹼性磷酸酶、轉氨酶(例如，丙胺酸轉氨酶、天門冬胺酸酯轉氨酶)、5'-核苷酶、 γ -麩氨酰轉肽酶等〕、膽紅素的合成、膽固醇的合成以及膽酸的合成；肝代謝功能，包括但不限於碳水化合物的代謝、胺基酸與氮的代謝。或者，該醫療功效可藉由測量HCV-RNA而監控。這些測試的結果將允許該劑量被最佳化。

第八具體實施例的第三方面是針對治療及/或預防需要治療及/或預防的個體的方法，所述方法包含將醫療有效量之由分子式I表示之純化的化合物或由分子式II表示之純化的化合物，或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式以及醫療有效量的另一個抗病毒劑給藥至該個體，其中該給藥是同時或替換的。要了解的是，替換給藥之間的時間範圍可介於1-24小時之間，其包括這之間的任何次範圍，包括，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22以及23小時。「另一個抗病毒劑」的範例包括但不限於：HCV NS3

蛋白酶抑制物(見WO 2008010921、WO 2008010921、EP 1881001、WO 2007015824、WO 2007014925、WO 2007014926、WO 2007014921、WO 2007014920、WO 2007014922、US 2005267018、WO 2005095403、WO 2005037214、WO 2004094452、US 2003187018、WO 200364456、WO 2005028502,以及WO 2003006490); HCV NS5B 抑制物(見US 2007275947、US20072759300、WO2007095269、WO 2007092000、WO 2007076034、WO 200702602、US 2005-98125、WO 2006093801、US 2006166964、WO 2006065590、WO 2006065335、US 2006040927、US 2006040890、WO 2006020082、WO 2006012078、WO 2005123087、US 2005154056、US 2004229840、WO 2004065367、WO 2004003138、WO 2004002977、WO 2004002944、WO 2004002940、WO 2004000858、WO 2003105770、WO 2003010141、WO 2002057425、WO 2002057287、WO 2005021568、WO 2004041201、US 20060293306、US 20060194749、US 20060241064、US 6784166、WO 2007088148、WO 2007039142、WO 2005103045、WO 2007039145、WO 2004096210,以及WO 2003037895); HCV NS4抑制物(見WO 2007070556以及WO 2005067900); HCV NS5a 抑制物(見US 2006276511、WO 2006120252、WO 2006120251、WO 2006100310、WO 2006035061); 類鐸受體致效劑(見WO 2007093901); 以及其他抑制物(見WO 2004035571、WO

2004014852、WO 2004014313、WO 2004009020、WO 2003101993、WO 2000006529)；以及於2008年3月21日申請之美國專利申請案號12/053,015中所揭露的化合物(其內容併入以做為參考)。

該第八具體實施例的第四方面是針對在需要治療及/或預防法的個體中之治療及/或預防法的方法，所述方法包含替換地或同時地將醫療有效量的由分子式I表示之純化的化合物、由分子式II表示之純化的化合物、或其鹽類、藥學上可接受的鹽類、水合物、溶劑化物或結晶型式給藥至該個體。要了解的是，在替換給藥之間的時間範圍可介於1-24小時之間，其包括這之間的任何次範圍，包括，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22以及23小時。

考量到的是，該另一個抗病毒劑，例如干擾素- α 、干擾素- β 、長效型(pegylated)干擾素- α 、利巴韋林、levovirin、viramidine、另一個核苷HCV聚合酶抑制劑、HCV非核苷聚合酶抑制劑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV螺旋酶抑制劑或HCV融合抑制劑。當與另一個抗病毒劑結合而給藥該活性化合物或其衍生物或鹽類時，該活性可增加而超過該母化合物。當該治療是合併療法時，這種給藥可關於該核苷衍生物的給藥而為同時的或連續的。因此，如本文中所使用的「同時給藥」包括同時或在不同時間給藥該藥劑。同時給藥兩種或更多的藥劑可藉由包含兩種或更多活性成分的單一製劑而達成，或藉由連續地同時以單一活性劑而給藥兩

種或更多的劑量形式而達成。

應注意的是，對於本文中所揭露之純化的化合物可在給藥至需要該化合物的個體後形成代謝物。例如，該氨基磷酸酯基元可經歷水解作用以形成單磷酸鹽衍生物，然後其可經歷磷酸化作用，以提供雙磷酸鹽以及三磷酸鹽衍生物，其在生理條件下將以生理鹽類的形式存在。當代謝物或代謝物鹽類在本文中被考量時，一種在需要治療的病人中之治療方法也被考量為替代的具體實施例，該方法將至少一代謝物與至少一C型肝炎病毒感染的細胞接觸，該至少一代謝物是從由分子式I表示之純化的化合物或由分子式II表示之純化的化合物而獲得。

將了解到，本文中提及的治療延伸至預防法以及對現有症狀的治療。此外，如本文中所使用的，HCV感染的該用語「治療」，也包括與HCV感染有關或由HCV感染所媒介的疾病或症狀或其臨床症候的治療或預防法。

範例

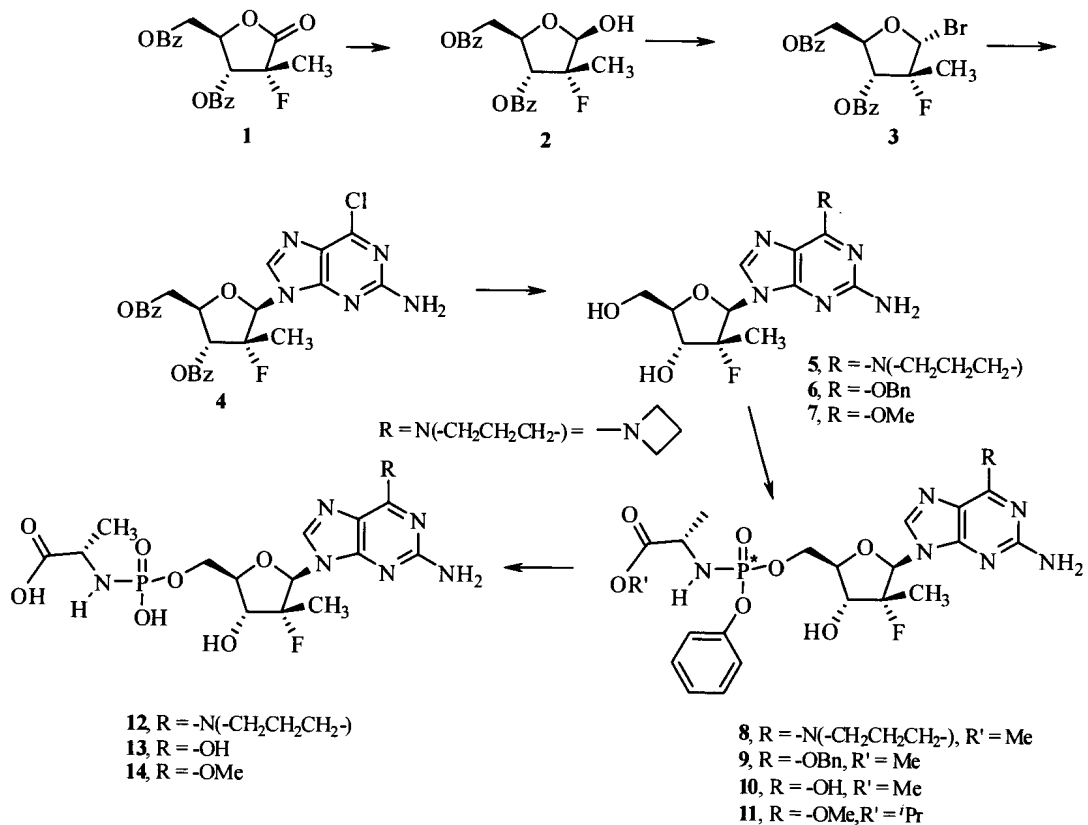
所揭露之具體實施例的進一步了解將藉由考量下述範例而領略，該範例僅意欲做為說明，且不限制所揭露的發明。

所揭露的¹H-NMR值被紀錄在Varian AS-400儀器上。質譜資料是使用Micromass-Quattromicro API或Waters Acquity而獲得。

UPLC分析：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1×50 mm 管柱；0至2分鐘，5至95%(在乙腈中的0.1%甲酸)在水中的

0.1%甲酸中；2至2.4分鐘，95至5%(在乙腈中的0.1%甲酸)
 在水中的0.1%甲酸中；2.4至3分鐘，5% (在乙腈中的0.1%
 甲酸)在水中的0.1%甲酸中。

下述方案意欲做為對於下述討論的視覺幫助，且不意
 欲限制所附加之申請專利範圍的範圍。用以製備氨基磷酸
 酯核苷的一般程序揭露於2008年3月21日所申請之美國專
 利申請案號12/053,015，第651-655頁中，其內容於此併入
 以做為參考。



可藉由於美國公開申請案號2008/0139802中第5頁(其
 相應於WO 2008/045419)、WO 2006/012440中第11-13頁以
 及WO 2006/031725中第20-22頁與30-31頁中所揭露的製程
 而獲得化合物(1)，其每個於此併入以做為參考。

((2R,3R,4R,5R)-3-(苯甲醯基氧基)-4-氟-5-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲基苯甲酸鹽(2)的合成

將該內酯((2R,3R,4R)-3-(苯甲醯基氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氫呋喃-2-基)甲基苯甲酸鹽(1, 379 g, 1.018 mol)裝入5L的乾三頸圓底燒瓶中，該三頸圓底燒瓶安裝有機械式的攪拌器、添加漏斗以及溫度計。將該固體溶解於無水THF(1.75L)中，並在氮氣環境下冷卻至-30°C。將三叔丁氧基氫化鋁鋰(1.0M於THF中，1.527L)的溶液加至該內酯溶液中，同時攪拌達到1小時，並維持-30°C的溫度。加完之後，緩慢地增加該溫度，並接著將該反應物進行TLC(乳醇 R_f 0.4、30% EtOAc於己烷中)。在1小時15分鐘後完成該反應(溫度到達-10°C)。經由添加漏斗而藉由加入醋酸乙酯(900 mL)來平息該反應。在0°C加入飽和 NH_4Cl (40mL)。將該混濁的混合物輕輕倒入10L的圓底燒瓶中。將留下的該固體殘餘物過濾並以醋酸乙酯(2x200mL)清洗。將該濾液與倒入的溶液結合，且將合併的溶液在減壓下濃縮。將該油狀殘餘物溶解於醋酸乙酯(2L)中，並以3N HCl (600mL)清洗。回頭以醋酸乙酯(3x400mL)萃取該水層。以水(3x800mL)、飽和 NaHCO_3 (400mL)以及鹽水(400mL)清洗合併的有機層。通過 MgSO_4 乾燥該有機溶液，將該有機溶液過濾並在減壓下濃縮，以提供淺棕色的油狀殘餘物。使用抽吸以及在己烷中之步驟梯度的5%、10%、20%以及30%醋酸乙酯(每次約5L)而藉由栓塞管柱(2.2kg的40-63微米矽膠，裝在6L的燒結玻璃漏斗中，22cm長的矽膠，直徑15cm)純化該殘餘物。合併

包含該產物的分液，並在減壓下濃縮成無色、非常稠的液體(310.4g)。

於50°C在真空下(0.2mmHg)加入結晶的beta產物做為晶種(散開約100mg)之後，該液體緩慢地固化。固化作用的過程於50°C在真空或沒有真空下，在20小時中完成。因此收集的白色固體(293.8g,77%)具有79-80°C的熔點(mp)以及基於NMR， β/α 的比例是20:1。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) β -異構物, $\delta = 5.20$ (dd, 1 H, OH) ; α -異構物, $\delta = 5.40$ (dd, 1 H, OH). (β -乳醇) .(DMSO- d_6): δ 7.99 (m, 2 H, arom.), 7.93 (m, 2 H, arom.), 7.70 (m, 1 H, arom.), 7.61 (m, 1 H, arom.), 7.55 (m, 2 H, arom.), 7.42 (m, 2 H, arom.), 7.32 (dd, 1 H, C1-H), 5.54 (dd, 1 H, C3-H), 5.20 (dd, 1 H, OH), 4.55-4.50 (m, 1 H, C5-Ha), 4.46-4.40 (m, 2 H, C5-Hb以及C4-H), 1.42 (d, 3 H, CH_3) 。

((2R,3R,4R,5R)-3-(苯甲醯基氧基)-5-溴-4-氟-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲基苯甲酸鹽(3)的合成

將無水二氯甲烷(5.6L)裝入反應器中，並冷卻至-22°C或以下。將三苯基磷(205.4g,0.783mol)加至該冷溶劑中，並攪拌該懸浮液，以形成溶液。將固體形式的乳醇(2,209.4g,0.559 mol)加至該冷溶液中，並攪拌15分鐘。在氮氣流下(接近30分鐘)，在維持該溶液溫度介於-22°C至-20°C之間的同時，分批地加入四溴化碳(278.2g,0.839mol)。加完 CBr_4 之後，在20分鐘的期間內將該溫度緩慢地提升至-17°C。藉由TLC(R_f s 0.61 (α), 0.72 (β), 0.36乳醇; 20%EtOAc

在己烷中)來判斷該反應為>95%完成。馬上將該反應溶液轉置至包含230g快速層析等級矽膠(40-63微米)的容器中。馬上將該攪拌混合物通過在2.5L燒結玻璃布氏漏斗(Buchner funnel)中的矽膠墊(680 g)。在減壓下將該濾液濃縮至約800 mL, 且該粗產物的 α/β 異構物比例是10:1, 如同由 $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3) $\delta = 6.35$, (s, α C1-H), 6.43, (d, β C1-H)所確定。使用在6L燒結玻璃布氏漏斗中使用2.1 kg矽膠而藉由栓塞管柱層析純化該殘餘物, 並以在己烷中的1%、5%、8%、12% EtOAc(每次約4L)的逐步梯度洗提而洗提(經由抽吸), 以移除非極性的雜質, 接著以在己烷中的12%、25% EtOAc(總共6 L)來洗提該產物。將包含該產物的分液合併成兩個分液, 在減壓下濃縮, 在真空下乾燥(0.1 mmHg, 室溫, 20 小時)成無色的油狀物。主要分液(197g, 89% $\alpha/\beta = 20:1$)。在靜置於 0°C 幾週後, 該 α 異構物從該油狀物一小部分結晶出, 以提供大的薄板, mp $59-61^\circ\text{C}$ 。從較早、較少選擇性的批次, 而從 α 以及 β 產物油狀物的混合物中結晶出純 β 異構物, 以提供針狀結晶體, mp $77-79^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (β -溴化物) (CDCl_3): $\delta = 8.08$ (m, 2 H, arom.), 8.04 (m, 2 H, arom.), 7.62 (m, 1 H, arom.), 7.54-7.45 (m, 3 H, arom.), 7.35 (m, 2 H, arom.), 6.43 (d, 1 H, C1-H), 6.04 (dd, 1 H, C3-H), 4.78-4.73 (m, 2 H, C4-H以及C5-Ha), 4.63-4.58 (m, 1 H, C5-Hb), 1.76 (d, 3 H, CH_3). α -溴化物, $\alpha/\beta = 20:1$ (CDCl_3): δ 8.13 (m, 2 H, arom.), 8.02 (m, 2 H, arom.), 7.63-7.56 (m, 2 H, arom.), 7.50-7.42 (m, 4 H, arom.), 6.34 (s,

1 H, C1-H), 5.29 (dd, 1 H, C3-H), 4.88 (m, 1 H, C4-H), 4.78 (dd, 1 H, C5-Ha), 4.63 (dd, 1 H, C5-Hb), 1.72 (d, 3 H, CH₃)。 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(苯甲醯基氧基甲基)-4-氯-4-甲基四氫呋喃-3-基苯甲酸鹽(4)的合成

將6-氯-2-氨基嘌呤(225.4g, 1.329mol)裝入12L的三頸圓底燒瓶中。加入無水tert-BuOH(4.5L)，並在室溫下將溶液以機械式攪拌器攪拌。在攪拌的同時在氮氣流下分批地加入叔丁醇鉀(固體，151.6g，1.35mol)。在室溫下將該混合物另外攪拌30分鐘。在室溫下將該 α -溴化物(3,197g, 0.451mol)以及3L的無水乙腈裝入5L圓底燒瓶中。在室溫下在1分鐘的期間內將該溴化物溶液加至該嘌呤鹼基懸浮液中。以乙腈(2x1L)潤洗該5L燒瓶，以將溴化物完全轉置至該反應混合物。在2小時的期間內以加熱包以及控制器而將該混合物逐漸地加熱至50°C，並攪拌20小時。如TLC beta(R_f 0.28, 30% EtOAc在己烷中)所示，該反應幾乎完成。藉由加入飽和NH₄Cl(200 mL)以平息該反應，以形成懸浮液。經由在2.5L瓷布氏漏斗中的3cm矽藻土墊而藉由過濾移除該懸浮的固體¹。以甲苯(3x100mL)清洗該固體。藉由加入6N HCl溶液而中和合併的濾液直到pH7(接近220mL)。在減壓下濃縮該混合物。當該混合物的體積減少至約三分之一的體積時，以類似的方式藉由過濾移除額外沉澱出的固體。將該濾液進一步濃縮至約800mL的體積。將該殘餘物裝至栓塞管柱(在6L燒結玻璃布氏漏斗中的1.6kg快速等級矽膠)上，並以在己烷(6L)中的10%醋酸乙酯的梯度洗提(經由抽

吸)，以移除非極性的雜質，以在己烷中的30%醋酸乙酯的梯度洗提以提供少量的乳醇(6L)，然後以在己烷(4L)中的40%~45%醋酸乙酯洗提出主要量的產物。合併包含該產物的分液，在減壓下濃縮並在真空下乾燥(0.2 mmHg，24小時，室溫)成白色泡沫固體(150.7g， $\beta/\alpha = 14:1$ 藉由NMR)。

$^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3) β : $\delta = 1.33$ (d, 22.4 Hz, 2'-C- CH_3), α : 1.55 (d, 22 Hz, 2'-C- CH_3)。

在室溫下將該產物混合物泡沫溶解於甲醇(700mL)中。在靜置後，在2小時的期間內緩慢地形成固體。將該懸浮液於冰箱中冷卻至 -5°C 達17小時。藉由過濾收集所產生的白色固體，並以冷 MeOH(-5°C , 3x60mL) 以及乙醚(3x100mL)清洗。在真空下乾燥該固體(0.2mmHg，24小時，室溫)以提供具有極佳 de(β/α 99.8:1 以 HPLC) 的 110.5g 的 β 產物。將該濾液部分濃縮(約400mL)，然後在加熱至 60°C 的同時以更多的 MeOH(400mL) 稀釋。將該溶液冷卻至室溫，播種，並冷卻至 -5°C 。收集該第二收穫物，以類似的方式將該第二收穫物清洗以及乾燥，以提供更多具有相似非鏡像異構物純度之白色固體的產物(12.26g)。在減壓下將該母溶液濃縮至乾燥(約25g)。該殘餘物是 β 以及 α 異構物的混合物。將其進行自動矽膠管柱層析(Analogix，240g管柱，在己烷中的40%至50%醋酸乙酯)，以提供14.52g的產物泡沫，其從 MeOH 再結晶出，以類似的方式清洗並乾燥，以提供額外的8.46g的高純度產物。

該三種固體被判斷為相似的純度，並將它們合併以提

供131.2g的白色結晶產物4(55%來自溴糖，49%來自乳醇)。

Mp 160.5-162.0°C。HPLC純度99.5%包括0.20 % alpha。

$^1\text{H-NMR}$ (純 β -變旋異構物, CDCl_3) : δ = 8.03 (m, 2 H, arom.), 7.93 (m, 2 H, arom.), 7.88 (s, 1 H, C8-H), 7.60 (m, 1 H, arom.), 7.50 (m, 1 H, arom.), 7.44 (m, 2 H, arom.), 7.33 (m, 2 H, arom.), 6.44 (dd, 1 H, C1'-H), 6.12 (d, 1 H, C3'-H), 5.35 (s, 2 H, NH_2), 5.00 (dd, 1 H, C5'-Ha), 4.76 (m, 1 H, C4'-H), 4.59 (dd, 1 H, C5'-Hb), 1.33 (d, 3 H, CH_3)。

$^1\text{H-NMR}$ (α -異構物, CDCl_3) : δ = 8.11-8.09 (m, 3 H, arom. and C8-H), 8.01 (m, 2 H, arom.), 7.63 (m, 1 H, arom.), 7.55 (m, 1 H, arom.), 7.48 (m, 2 H, arom.), 7.39 (m, 2 H, arom.), 6.35 (d, 1 H, C1'-H), 5.76 (dd, 1 H, C3'-H), 5.18 (s, 2 H, NH_2), 4.93-4.89 (m, 1 H, C4'-H), 4.75-4.71 (m, 1 H, C5'-Ha), 4.58-4.54 (m, 1 H, C5'-Hb), 1.55 (d, 3 H, CH_3)。

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-(氮雜環丁烷-1-基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羥甲基)-4-甲基四氫呋喃-3-醇(5)的合成

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(苯甲醯基氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-3-基苯甲酸鹽(4,3.6g, 6.85mmol)以及150mL的純乙醇加至350mL的乾密封耐壓燒瓶(Chemglass)中。加入氮雜環丁烷鹽酸鹽(2.56g, 27.4 mmol)，然後接著加入三乙胺(4.16g, 41.1mmol)。將該懸浮物攪拌並加熱至70°C，同時密封5小時。如同TLC所示，所有的起始材料被消耗完，但留下該苯甲醯基。將甲醇鈉(7.8 mL, 34.3mmol, 25%溶液於甲醇中)加至該混合物中，並於

50°C加熱。在3.5小時後，該反應完成。讓該反應混合物冷卻至室溫，並藉由加入冰醋酸(0.41g, 6.85mmol)中和該反應混合物。在減壓下濃縮該混合物，然後以醋酸乙酯研磨該殘餘物。藉由過濾移除所產生的固體，並以EtOAc(2x15mL)清洗該固體。在減壓下濃縮該濾液，並經由管柱層析(Analoxix, 120g管柱，在DCM中的0%至15% MeOH的梯度)純化該殘餘物。合併包含該純產物的分液，將其於減壓下濃縮，並乾燥(50°C, 0.2 mmHg, 17小時)成淺粉色的泡沫固體(2.15 g, 6.35 mmol, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 8.00 (s, 1 H, C8-H), 6.03 (s, 2 H, NH₂), 6.00 (d, 1 H, C1'-H), 5.64 (d, 1 H, 3'-OH), 5.24 (t, 1 H, 5'-OH), 4.24-4.10 (m, 5 H, N-CH₂ of 氮雜環丁烷, C3'-H), 3.90-3.81 (m, 2 H, C4'-H and C5'-H_a), 3.69-3.64 (m, 1 H, C5'-H_b), 2.37 (penta, 2 H, 氮雜環丁烷的中心CH₂), 1.05 (d, 3 H, C2'-CH₃)。

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-(苯甲氧基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羥甲基)-4-甲基四氫呋喃-3-醇(6)的合成

將(2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(苯甲氧基氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-3-基苯甲酸鹽(4,8.0g, 15.2mmol)以及無水苯甲醇(128mL)加至500mL的乾圓底燒瓶中。將NaH(60%於礦物油中, 2.44g, 60.8mmol)以及無水DMF(40mL)裝入另一個250 mL的乾圓底燒瓶中。在冰水浴中將該懸浮物於0°C攪拌。經由注射器逐滴地加入苯甲醇(27mL)。緩慢地形成溶液，並在氮氣環境下於

室溫中將該溶液快速地轉置入該核苷懸浮物中。將該混合物加熱至50°C並攪拌。該反應在3小時後完成，並冷卻至室溫。藉由加入4 N HCl而將其中和至約pH=7(12 mL)。將該溶液在減壓下(4 mbar, 90°C浴)濃縮。以二氯甲烷(100mL)稀釋該混濁的殘餘物，並以水(3x30mL)、鹽水(30mL)清洗，並通過Na₂SO₄乾燥。過濾該懸浮物，並在減壓下將該濾液濃縮成油狀殘餘物。這藉由管柱層析(Analogix，在DCM中的0%至8% MeOH梯度)純化。在DCM中的4% MeOH洗提出該產物。合併包含該產物的分液，將其於減壓下濃縮，並乾燥(50°C，0.2mmHg，17小時)成白色泡沫固體(4.57g, 11.7mmol, 77.2%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ = 8.18 (s, 1 H, 8-H), 7.53-7.51 (m, 2 H, arom-H), 7.43-7.34 (m, 3 H, arom-H), 6.66 (s, 2 H, NH₂), 6.05 (d, 1 H, C1'-H), 5.67 (d, 1 H, 3'-OH), 5.48 (dd, 2 H, 苯甲基的CH₂), 5.25 (t, 1 H, 5'-OH), 4.18 (dt, 1 H, C3'-H), 3.92-3.82 (m, 2 H, C4'-H以及C5'-H_a), 3.71-3.66 (m, 1 H, C5'-H_b), 1.07 (d, 3 H, C2'-CH₃)。

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羥甲基)-4-甲基四氫呋喃-3-醇(7)的合成

將在MeOH中的NaOMe(25%, 0.90ml)加至在MeOH(10ml)中的4(500mg, 0.951 mmol)懸浮物中。將該混合物加熱至50°C達3小時。然後將其以AcOH中和。將其濃縮並加入EtOAc(30ml)。過濾掉不可溶的固體。濃縮該濾液，並使用在CH₂Cl₂中之0至15%的MeOH做為洗提液而在矽膠上

以快速管柱層析純化。獲得為白色固體的化合物7(203mg, 68.3%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.05 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 25.6, 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (dm, J = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 2.0, 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J = 2.8, 3.2, 12.0 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 22.8 Hz, 3H) ; tR = 0.52 (99.1%) ; LRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 為 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{O}_4$ 計算314.3, 得到314.2。

(2S)- 甲基 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-(氮雜環丁烷-1-基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基氨基)-丙酸鹽(8)的合成

將二氯磷酸苯酯(1.72g, 8.15mmol)以及無水二氯甲烷(17mL)加至100mL的乾圓底燒瓶中。加入該氨基酯(1.42g, 10.2 mmol), 並將該懸浮液冷卻至 -5°C 。經由注射器一次加入N-甲基咪唑(3.34g, 40.7mmol), 並在氮氣環境下將該溶液於 -5°C 攪拌1小時。然後一次加入該核苷(5, 1.38g, 4.07mmol)(泡沫固體), 並在1小時的期間內讓該溶液回溫至室溫。在室溫下4小時後, TLC(5% MeOH於DCM中)指示出未完成的反應(約剩下30% SM), 但也指出增加較不極性的雜質。藉由加入飽和 NH_4Cl (20mL)而平息該反應, 並以二氯甲烷(20mL)稀釋。分離該有機層, 並以水(5x 30 mL)、鹽水(20mL)清洗, 並通過 Na_2SO_4 乾燥。過濾包含該產物的溶液, 並在減壓下濃縮成粗的油狀殘餘物, 3.26g。這藉由管柱層析(Analogix, 40g管柱, 於DCM中的0%至

10%MeOH梯度)純化。該產物在DCM中的4%MeOH被洗提出。合併包含純產物的分液，在減壓下濃縮並乾燥(50°C，0.2mmHg，17小時)成白色泡沫固體(1.322g, 2.28 mmol, 56%)。HPLC純度99.25%。產物的NMR光譜顯示其是兩種比例為55：45的非對映異構體的混合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 7.80 (s, 1 H, 一個異構物的8-H), 7.80 (s, 1 H, 另一個異構物的8-H), 7.38-7.33(m, 2 H, arom-H), 7.22-7.14(m, 3 H, arom-H), 6.09 (s, 2 H, NH_2), 6.12-6.02 (m, 2 H, C1'-H and NH), 5.83 (d, 1 H, 一個異構物的3'-OH), 5.77 (d, 1 H, 另一個異構物的3'-OH), 4.46-4.05 (m, 8 H, 氮雜環丁烷的 NCH_2 , 氨基酯的 α -H, C3'-H, C4''-H, C5'-H_a), 3.89-3.79 (m, 1 H, C5'-H_b), 3.56 (s, 3 H, 一個異構物中氨基酯的 OCH_3), 3.54 (s, 3 H, 另一個異構物中氨基酯的 OCH_3), 2.37 (penta, 2 H, 氮雜環丁烷的中心 CH_2), 1.21 (d, 3 H, 一個異構物中氨基酯的 α - CH_3), 1.19(d, 3 H, 另一個異構物中氨基酯的 α - CH_3), 1.08 (d, 3 H, C2'- CH_3)。

^{31}P NMR (DMSO- d_6) : δ 4.85 (一個異構物), 4.77 (其他異構物)。

(2S)- 甲基 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-(苯甲氧基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基氨基)丙酸鹽(9)的合成

將二氯磷酸苯酯(3.29g, 15.58mmol)以及無水二氯甲烷(24mL)裝入100mL的乾圓底燒瓶中。加入該甲苯磺酸氨基酯(白色粉末)，並在氮下將溶液冷卻至-5°C。經由乾注射器

一次加入N-甲基咪唑(4.92 g, 59.94mmol)，並於-5°C將所產生的無色清澈溶液攪拌1小時。然後在氮氣下一次將該核苷(6)固體(2.334 g, 5.99mmol)加入至該溶液中，並讓混合物回溫至室溫，以提供無色溶液。藉由TLC(5%甲醇於二氯甲烷中)監控反應進度。仍藉由加入二氯甲烷(30mL)以及1N HCl(60mL)平息該反應。分離該有機層，並以二氯甲烷(2x20mL)萃取該水層。以水(2x40mL)、飽和NaHCO₃(30 mL)、水以及鹽水清洗合併的有機層。通過Na₂SO₄乾燥該有機層。藉由過濾移除固體後，在減壓下將該濾液濃縮成有黏性的殘餘物(7.28g)。經由管柱層析(Analogix，80g管柱，於DCM中的0%至10%MeOH梯度)純化該殘餘物。該產物在DCM中的2%MeOH被洗提出。合併包含該產物的分液，在減壓下濃縮並乾燥(50°C，0.2mmHg，17小時)成白色泡沫固體(2.249g，兩種異構物的混合物，60：40)。也回收該起始核苷的一部分(0.257g)。產率是基於所消耗的起始材料。

(2S)- 甲基 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-羥基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基氨基)丙酸鹽(10)的合成

將無水純乙醇(50mL)加至具有起始材料(9,1.92g, 2.8 mmol)的250mL的乾圓底燒瓶中。加入鈀炭(10%,120mg)。將該燒瓶中的氣體以氫替換，並在1atm的氫氣下將該混合物在室溫下攪拌3.5小時。藉由TLC判斷該反應完成，並藉由過濾移除該鈀炭，並以乙醇(2x10mL)清洗。在減壓下將

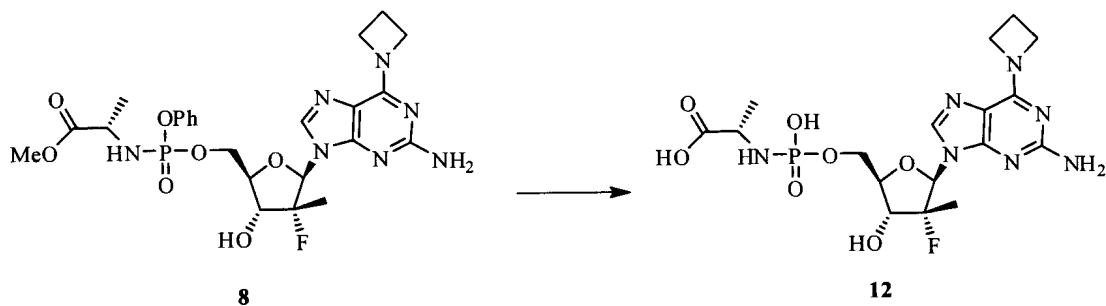
該濾液濃縮成固體殘餘物。將該固體與矽膠(10g)混合，並藉由管柱層析(Analogix，40g管柱，於DCM中的1%至16%MeOH梯度)純化。合併包含該產物的分液，在減壓下濃縮並乾燥(50°C，0.2mmHg，17小時)成白色固體粉末(1.43g,86%)。HPLC純度99.55%。

(2S)-異丙基2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基氨基)-丙酸鹽(11)的合成

於0°C將在THF中的氯磷酸鹽(1.0M,0.48ml)逐滴地加至在THF(1.5ml)中的7(50mg, 0.16mmol)以及N-甲基咪唑(0.10 ml, 1.3mmol)溶液中。將該反應物緩慢地回溫至室溫，並攪拌1小時。然後加入水(0.1ml)以及EtOAc(5ml)。以飽和的檸檬酸一鈉水溶液(2ml×2)、飽和NaHCO₃水溶液(2mL×1)清洗該有機溶液，將其乾燥(MgSO₄)並濃縮。使用在CH₂Cl₂中的0至8% iPrOH做為洗提液而在矽膠上藉由快速管柱層析純化該粗油狀物，以提供為白色固體的該氨基磷酸酯(36mg，39%，2：1的非鏡像異構物混合物)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 0.66H), 7.95 (s, 0.34H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.25-7.13 (m, 3H), 6.63 (bs, 2H), 6.11 (d, J = 18.8 Hz, 0.34H), 6.09 (d, J = 19.2 Hz, 0.66H), 6.06-5.88 (m, 1H), 5.90-5.78 (m, 1H), 4.80 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 4.45-4.24 (m, 3H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84-3.70 (m, 1H), 1.28-1.03 (m在1.20包括d 具有 J = 7.2 Hz, 12H)；³¹P NMR(162 MHz, DMSO-d₆) δ 4.91, 4.72；t_R = 1.16

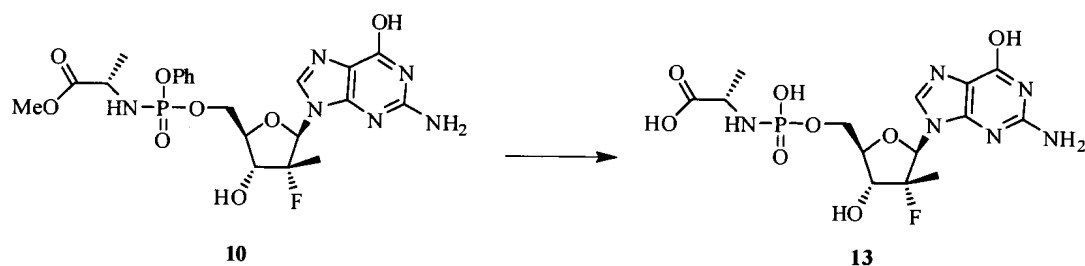
(33.1%), 1.18 (63.9%); LRMS (ESI) $[M+H]^+$ 為 $C_{24}H_{33}FN_6O_8P$ 計算 583.5, 得到 583.4。

(2S)-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-(氮雜環丁烷-1-基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(羥基)磷酸基氨基)丙酸(12)的合成



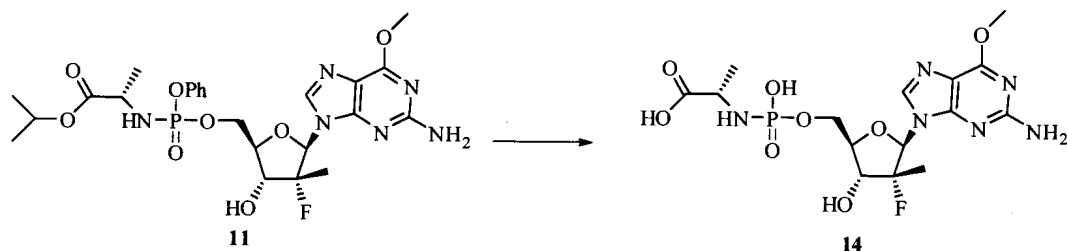
將化合物 8 (150 mg, 0.269 mmol) 懸浮於三乙胺 (2 mL) 以及水 (0.5 mL) 中，並於 60°C 加熱 20 小時。然後在減壓下蒸發掉易揮發的成分。使用在 iPrOH 中的 0 至 15% NH_4OH 做為洗提液，而藉由快速管柱層析在矽膠上純化該粗產物。獲得為白色固體的該產物 (101 mg, 80%): 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.93 (s, 1H), 6.10 (bs, 2H), 5.97 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44-3.86 (m, 10H), 2.37 (quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 22.4$ Hz, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.72; $t_R = 0.55$ (97.4%); LRMS (ESI) $[M+H]^+$ 為 $C_{17}H_{26}FN_7O_7P$ 計算 490.4, 得到 490.4。

(2S)-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-羥基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(羥基)磷酸基氨基)丙酸(13)的合成



將化合物10(110 mg, 0.204 mmol)懸浮於三乙胺(2 mL)以及水(0.5 mL)中，並於60°C加熱20小時。然後在減壓下蒸發掉易揮發的成分。使用在iPrOH中的0至20% NH₄OH做為洗提液，而藉由快速管柱層析在矽膠上純化該粗產物。獲得為白色固體的該產物(74 mg, 81%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (s, 1H), 6.68(bs, 2H), 5.93(d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.42-3.83 (m, 6H), 1.11(d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 22.4 Hz, 3H)；³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90；t_R = 0.50 (98.7%)；LRMS (ESI) [M + H]⁺為C₁₄H₂₁FN₆O₈P計算451.3, 得到451.3。

(2S)-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(羥基)磷酸基氨基)丙酸(14)的合成

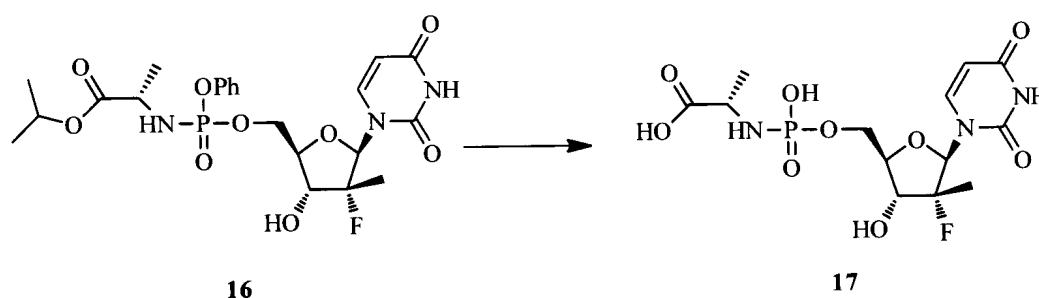


將化合物11(110mg, 0.189mmol)懸浮於三乙胺(2mL)以及水(0.5mL)中，並於60°C加熱48小時。然後在減壓下蒸發

掉易揮發的成分。使用在iPrOH中的0至20% NH₄OH做為洗提液，而藉由快速管柱層析在矽膠上純化該粗產物。獲得為白色固體的該產物(88 mg, 97%)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 6.67 (bs, 2H), 6.03 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.44-3.70 (m including s at 3.96, 8H), 3.39 (m, 1H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 22.8 Hz, 3H)；³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52；t_R = 0.61 (96.3%)；LRMS (ESI) [M + H]⁺ 為C₁₅H₂₃FN₆O₈P 計算465.3, 得到465.3。

(2S)-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-乙氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(羥基)磷酸基氨基)丙酸(15)的合成

考量到的是，以類似於化合物14的方式製備化合物15。
(2S)-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(羥基)磷酸基氨基)丙酸(17)的合成



根據於2008年3月21日所申請之美國專利申請案12/053,015(律師備忘編號60137.0034USU1)第652-669頁中所揭露的程序來製備化合物16((2S)-異丙基2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷

酸基-氨基)丙酸鹽)，其相同主題的全部內容於此併入以做為參考(化合物16與12/053,015之第674頁的化合物25相同)。

化合物17是藉由下述程序而從化合物15合成。將化合物16(300mg, 0.57mmol)懸浮於三乙胺(6mL)以及水(1.5mL)中，並於60°C加熱30小時。然後在減壓下將易揮發的成分蒸發。使用在二氯甲烷中的50-70%異丙醇，接著以在異丙醇中的0-20%氫氧化銨做為洗提液，而藉由快速管柱層析純化在矽膠上純化該粗產物。獲得為白色體的該產物(2)(210 mg, 92% 產率)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02-3.80 (m, 4H), 3.34 (dq, J = 7.2, 10.4 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 22.4 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91; MS (ESI) (M + H)⁺ 412.3。

考量的是，本文中所揭露的純化化合物對於對抗C型肝炎病毒是有活性的。

於2008年3月21日申請的美國專利申請案號12/053,015 (也見WO2008/121634)、於2009年6月5日申請的美國專利申請案號12/479,075以及於2008年6月11日申請的美國臨時專利申請案號61/060,683、於2008年12月23日申請美國臨時專利申請案號61/140,423以及61/140,317，每件的全部內容於此併入以做為參考。此外，本文所揭露的專利或非專利參考文件被併入以做為參考。如果所併入的主題包含與本申請案文中所揭露的用語相衝突的用語，倘若不失去所併入

主題的整體意義，則以本申請案中所包含的該用語意義為主導。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98144485

※申請日：

98.12.23

※IPC 分類：

C07F⁹/6561 (2006.01)

A61K³¹/664 (2006.01)

A61K³¹/519 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

核苷類似物

NUCLEOSIDE ANALOGS

A61P³¹/14 (2006.01)

二、中文發明摘要：

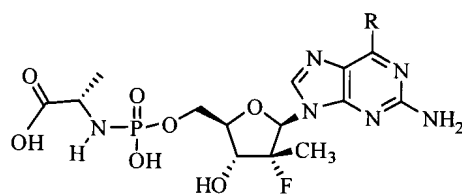
揭露了一種純化的化合物，其具有對抗C型肝炎病毒的活性。

三、英文發明摘要：

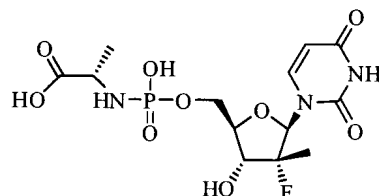
A purified compound having activity against hepatitis C virus is disclosed.

七、申請專利範圍：

1. 一種由分子式I表示之純化的化合物或一種由分子式II表示之純化的化合物，其一鹽類、一藥學上可接受的鹽類、一水合物、一溶劑化物或一結晶型式：



I

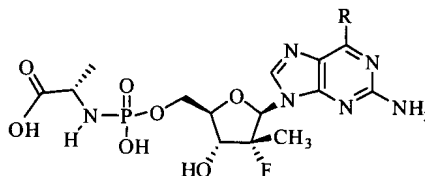


II

其中R是OMe、OEt、 $-N(-CH_2CH_2CH_2-)$ (氮雜環丁烷-1-基)或OH；

或其一鹽類、一藥學上可接受的鹽類、一水合物、一溶劑化物或一結晶型式。

2. 一種由分子式I表示之純化的化合物

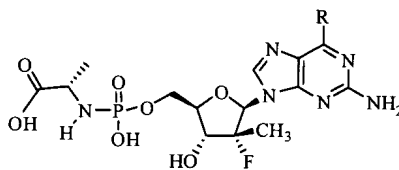


I

其中R是OMe；

或其一鹽類、一藥學上可接受的鹽類、一水合物、一溶劑化物或一結晶型式。

3. 一種由分子式I表示之純化的化合物

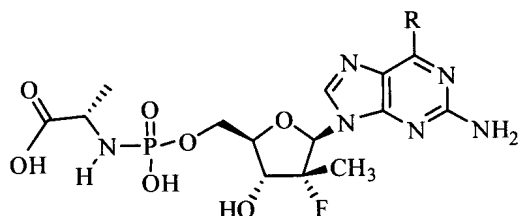


I

其中R是OEt；

或其一鹽類、一藥學上可接受的鹽類、一水合物、
一溶劑化物或一結晶型式。

4. 一種由分子式I表示之純化的化合物

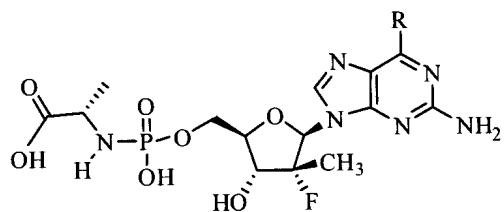


I

其中R是OH；

或其一鹽類、一藥學上可接受的鹽類、一水合物、
一溶劑化物或一結晶型式。

5. 一種由分子式I表示之純化的化合物

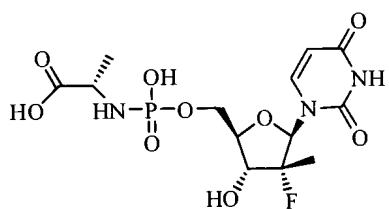


I

其中R是-N(-CH₂CH₂CH₂-) (氮雜環丁烷-1-基)；

或其一鹽類、一藥學上可接受的鹽類、一水合物、
一溶劑化物或一結晶型式。

6. 一種由分子式II表示之純化的化合物



II

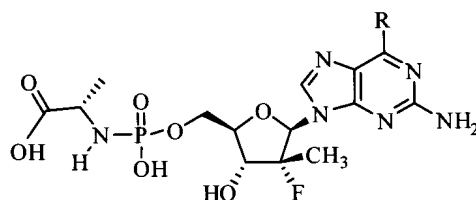
或其一鹽類、一藥學上可接受的鹽類、一水合物、一溶劑化物或一結晶型式。

7. 一種組合物，用於本文中所揭露之任何病毒物的治療及/或預防法，所述組合物包含一藥學上可接受的媒介物以及如申請專利範圍第1-6項中任一項中所述的化合物，該藥學上可接受的媒介物選自一賦形劑、載體、稀釋液以及相等的媒介物。
8. 一種如申請專利範圍第1-6項中任一項中所述之化合物的用途，用以製造用於一感染所造成的任何症狀之治療的一藥劑，該感染由C型肝炎病毒、西尼羅病毒、黃熱病病毒、登革熱病毒、鼻病毒、小兒麻痺病毒、A型肝炎病毒、牛病毒性下痢病毒或日本腦炎病毒引起。
9. 一種在一個體中的治療方法，該個體需要該治療，該方法包含給藥醫療有效量之如申請專利範圍第1-6項中任一項中所述的化合物。
10. 一種在一個體中的治療方法，該個體需要該治療，該方法包含使如申請專利範圍第1-6項中任一項中所述的至少一化合物與至少一C型肝炎病毒感染的細胞接觸。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I