



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I655199 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：103121826

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl.：

*C07H19/06 (2006.01)**C07H19/10 (2006.01)**C07H19/16 (2006.01)**C07H19/20 (2006.01)**A61K31/7068(2006.01)**A61K31/7072(2006.01)**A61K31/7076(2006.01)**A61K31/708 (2006.01)**A61P31/14 (2006.01)*

(30)優先權：2013/06/26 美國

61/839,756

(71)申請人：美商艾洛斯生物製藥公司(美國) ALIOS BIOPHARMA, INC. (US)

美國

(72)發明人：達奇那 娜塔莉亞 DYATKINA, NATALIA (US)；王 廣義 WANG, GUANGYI

(US)；貝奇曼 里歐尼德 BEIGELMAN, LEONID (US)；羅華許 維克 庫瑪

RAJWANSHI, VIVEK KUMAR (IN)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW 201333027A

WO 2012/040124A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：42 項 圖式數：1 共 129 頁

(54)名稱

經取代之核苷、核苷酸及其類似物

SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF

(57)摘要

本文揭示核苷、核苷酸及其類似物、包括核苷、核苷酸及其類似物中之一或多者之醫藥組合物及其合成方法。本文亦揭示利用核苷、核苷酸及其類似物改善及/或治療副黏液病毒感染之方法。

Disclosed herein are nucleosides, nucleotides and analogs thereof, pharmaceutical compositions that include one or more of nucleosides, nucleotides and analogs thereof, and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection, with a nucleoside, a nucleotide and an analog thereof.

指定代表圖：

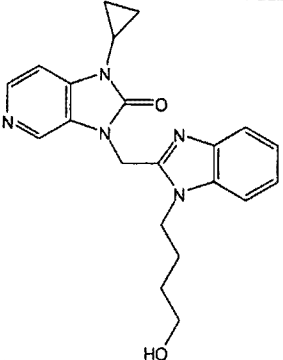
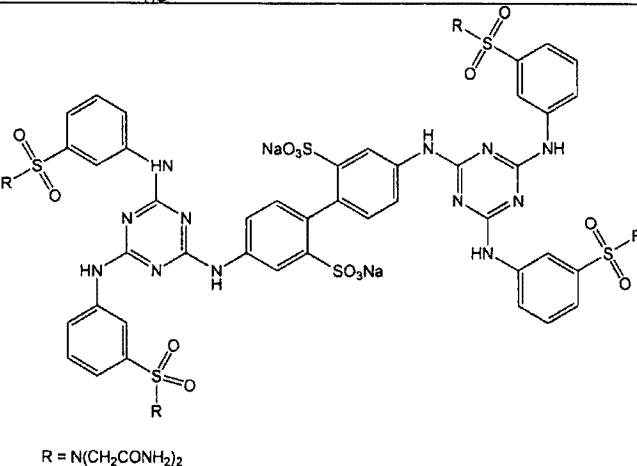
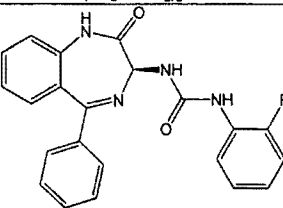
化合物	結構
BMS-433771	
RFI-641	 $R = N(CH_2CONH_2)_2$
RSV-604	

圖 1

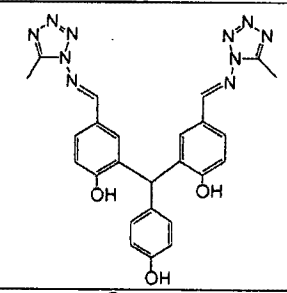
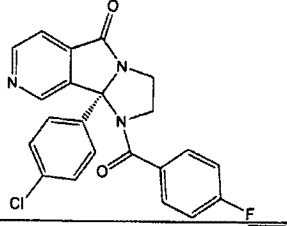
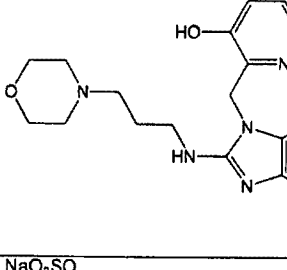
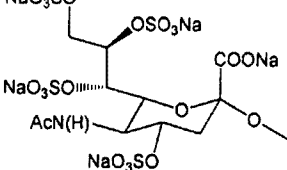
化合物	結構
MDT-637	
BTA9881	
TMC-353121	
MBX-300	

圖 1(續)

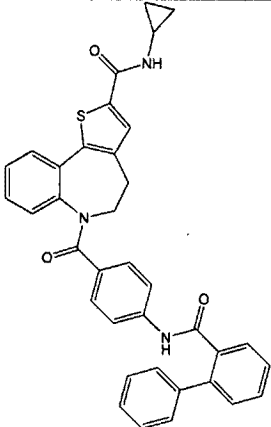
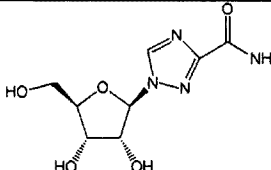
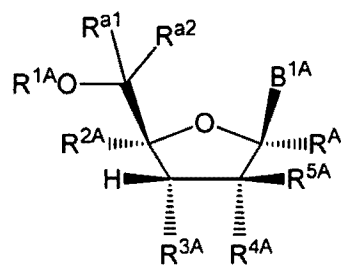
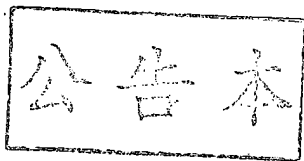
化合物	結構
YM-53403	
利巴韋林	

圖 1(續)

特徵化學式：



(I)



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

經取代之核苷、核苷酸及其類似物

SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS
THEREOF

以引用方式併入之任何優先權申請案

例如在與本申請案一起申請之申請案資料清單或申請表中確定
● 國外或國內優先權申請專利範圍的任何及所有申請案皆在37 CFR 1.57及規則4.18及20.6下以引用方式併入本文中。

序列表參考文獻

本申請案係與序列表以電子格式一起申請。序列表提供為於2014年6月22日創建且大小為約4 kb之標題為ALIOS076.txt之文件。序列表之電子格式中之資訊之全文以引用方式併入本文中。

【技術領域】

● 本申請案係關於化學、生物化學及醫學領域。更具體而言，本文揭示核苷、核苷酸及其類似物、包括一或多種核苷、核苷酸及其類似物之醫藥組合物及其合成方法。本文亦揭示利用一或多種核苷、核苷酸及其類似物改善及/或治療副黏液病毒感染之方法。

【先前技術】

● 呼吸性病毒感染(包括上呼吸道及下呼吸道感染)每年感染數百萬人且係其死亡之主要原因。上呼吸道感染涉及鼻、竇、咽及/或喉。下呼吸道感染涉及聲帶下方之呼吸系統，包括氣管、主支氣管及肺。

核苷類似物係一類已顯示既在活體外亦在活體內發揮抗病毒活

性之化合物且因此已為用於治療病毒感染之廣泛研究之標的物。核苷類似物通常係藉由宿主或病毒酶轉化成其各別活性抗代謝物之無治療活性之化合物，該等活性抗代謝物又可抑制參與病毒或細胞增殖之聚合酶。活化係藉由多種機制(例如添加一或多個磷酸根基團及或與其他代謝過程組合)發生。

【發明內容】

本文揭示之一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療副黏液病毒感染之方法，其可包括向患有副黏液病毒感染之個體投與有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包括一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物。本文所述其他實施例係關於使用一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於製造用於改善及/或治療黏液病毒感染之藥劑。本文所述之又一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其可用於改善及/或治療副黏液病毒感染。本文揭示之再一些實施例係關於改善及/或治療副黏液病毒感染之方法，其可包括使經副黏液病毒感染之細胞與有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包括一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文揭示之一些實施例係關於抑制副黏液病毒複製之方法，其可包括使經副黏液病毒感染之細胞與有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包括一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。

本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療副黏液病毒感染之方法，其可包括向患有病毒感染之個體投與有效量之本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽(例如，一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)或包括一或多種本文所述化合物與一或多種本文所述試劑之

組合的醫藥組合物。本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療副黏液病毒感染之方法，其可包括使經病毒感染之細胞與有效量之本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽(例如，一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)或包括一或多種本文所述化合物與一或多種本文所述試劑之組合的醫藥組合物接觸。

【圖式簡單說明】

圖1顯示實例性抗RSV試劑。

【實施方式】

副黏液病毒(*Paramyxoviridae*)家族係單鏈RNA病毒之家族。副黏液病毒家族之若干屬包括呼吸系病毒、德國麻疹病毒(rubulavirus)、肺炎病毒及間質肺炎病毒。該等病毒可經由與經污染呼吸飛沫或傳染媒介直接或緊密接觸在人之間傳播。

人類呼吸道融合性病毒(RSV)係肺炎病毒屬及陰性單鏈RNA病毒。RSV可引起呼吸感染，且可與細支氣管炎及肺炎相關。RSV感染之症狀包括咳嗽、噴嚏、流鼻水、發熱、食欲下降、咽喉痛、頭痛及哮喘。RSV係世界範圍內1歲以下兒童中細支氣管炎及肺炎之最常見病因，且可為較大兒童及成人中氣管支氣管炎之病因。在美國，每年有介於75,000名與125,000名之間之嬰兒因RSV而住院。在65歲以上成人中，估計14,000例死亡及177,000例住院歸因於RSV。

對於感染RSV之人之治療選擇目前受限。抗生素類(通常經處方用以治療細菌感染)及非處方藥劑對治療RSV無效且可僅幫助緩解一些症狀。在嚴重情形中，噴霧支氣管擴張劑(例如沙丁胺醇(albuterol))可經處方以緩解一些症狀(例如哮喘)。RespiGam® (RSV-IGIV，MedImmune，批准用於較24月齡年輕之高風險兒童)及Synagis® (帕利珠單抗(palivizumab)，MedImmune，批准用於較24月齡年輕之高風險兒童)已批准用於針對RSV之預防性用途，且Virzole® (利巴韋林

(ribavirin)，藉由氣溶膠，ICN pharmaceuticals)已批准用於治療RSV。

副流感病毒通常係負股RNA病毒。呼吸系病毒屬包括人類副流感病毒1及3；且德國麻疹病毒屬包括人類副流感病毒2及4。人類副流感病毒包括四個血清分型(HPIV-1、HPIV-2、HPIV-3及HPIV-4)，且人類副流感病毒4 (HPIV-4)包括兩個抗原性亞組A及B。人類副流感病毒可引起上呼吸道及下呼吸道感染。人類副流感病毒1 (HPIV-1)及人類副流感病毒2 (HPIV-2)可與喉炎相關；人類副流感病毒3 (HPIV-3)可與細支氣管炎及肺炎相關。根據疾病控制及預防中心(Centers of Disease Control and Prevention, CDC)，無針對人類副流感病毒之疫苗。

間質肺炎病毒屬係人類間質肺炎病毒。人類間質肺炎病毒係陰性單鏈RNA病毒。人類間質肺炎病毒可在人類(例如年輕兒童)中引起呼吸道感染(例如上呼吸道及下呼吸道感染)。

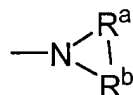
呼吸感染包括傷風、喉炎、肺炎、細支氣管炎及細支氣管炎。症狀可包括咳嗽、流鼻水、鼻充血、咽喉痛、發熱、呼吸困難、異常快速呼吸、哮喘、嘔吐、腹瀉及耳感染。

定義

除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與熟習此項技術者所通常瞭解之含義相同之含義。除非另外指明，否則本文所提及之所有專利、申請案、已公開申請案及其他出版物之全文均以引用的方式併入本文中。除非另有說明，否則在對於本文之術語存在複數種定義時，以此部分中之定義為準。

如本文所用，「R」基團(例如但不限於， R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} 、 R^{10A} 、 R^{11A} 、 R^{12A} 、 R^{13A} 、 R^{14A} 、 R^{15A} 、 R^{16A} 、 R^{17A} 、 R^{18A} 、 R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{21A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{24A} 、 R^{25A} 、

R^{26A} 、 R^{27A} 、 R^{28A} 、 R^{29A} 、 R^{30A} 、 R^{31A} 、 R^{32A} 、 R^{33A} 、 R^{34A} 、 R^{35A} 、 R^{36A} 、 R^{37A} 及 R^{38A})代表可附接至指示原子之取代基。 R 基團可經取代或未經取代。若兩個「 R 」基團闡述為「一起」，則 R 基團及其附接之原子可形成環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環。舉例而言，但不限於，若 $NR^a R^b$ 基團之 R^a 及 R^b 經指示為「一起」，則其意指彼此共價鍵結以形成環：



另外，若兩個「 R 」基團闡述為與其附接之原子「一起」形成環作為替代，則 R 基團並不限於前文定義之變量或取代基。

只要基團闡述為「視情況經取代」，則該基團可未經取代或經一或多個指示取代基取代。同樣，在基團闡述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自一或多個指示取代基。若未指示取代基，則意指指示之「視情況經取代」或「經取代」之基團可經一或多個個別且獨立地選自以下之基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、雜環基(烷基)、羥基、烷氧基、醯基、氰基、鹵素、硫代羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸基、硫氰酸基、異硫氰酸基、疊氮基、硝基、矽基、硫基、亞磺醯基、磺醯基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、三鹵代甲烷磺醯基、三鹵代甲烷磺醯胺基、胺基、單取代之胺基及二取代之胺基。

如本文所用，「 C_a 至 C_b 」(其中「 a 」及「 b 」係整數)係指烷基、烯基或炔基中之碳原子之數目或環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜脂環基之環中之碳原子之數目。亦即，烷基、烯基、炔基、環烷基之環、環烯基之環、芳基之環、雜芳基之環或雜環基之環可含有

「a」至「b」(包括「a」及「b」)個碳原子。因此，例如，「C₁至C₄烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，亦即，CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及(CH₃)₃C-。若未關於烷基、烯基、炔基、環烷基環烯基、芳基、雜芳基或雜環基指定「a」及「b」，則假定該等定義中所述之最寬範圍。

如本文所用，「烷基」係指包含完全飽和(無雙鍵或三鍵)烴基團之直鏈或具支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(只要其在本文中出現，則數值範圍(例如「1至20」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「1至20個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、最多且包括20個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烷基」。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中等大小之烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低碳烷基。化合物之烷基可指定為「C₁-C₄烷基」或類似標識。僅舉例而言，「C₁-C₄烷基」指示烷基鏈中存在1至4個碳原子，即，烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包括(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「烯基」係指直鏈或具支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵之烷基。烯基之實例包括聯烯基、乙烯基甲基及乙烯基。烯基可未經取代或經取代。

如本文所用，「炔基」係指直鏈或具支鏈烴鏈中含有一或多個三鍵之烷基。炔基之實例包括乙炔基及丙炔基。炔基可未經取代或經取代。

如本文所用，「環烷基」係指完全飽和(無雙鍵或三鍵)之單-或多-環狀烴環系。在由兩個或更多個環組成時，該等環可以稠合方式接合在一起。環烷基可在環中含有3至10個原子或在環中含有3至8個

原子。環烷基可未經取代或經取代。典型環烷基包括(但決不不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

如本文所用，「環烯基」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單-或多-環狀烴環系；但是，若存在一個以上，則雙鍵不可貫穿所有環形成完全電子移位之 π -電子系統(否則該基團可為如本文所定義之「芳基」)。在由兩個或更多個環組成時，該等環可以稠合方式連接在一起。環烯基可在環中含有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。環烯基可未經取代或經取代。

如本文所用，「芳基」係指貫穿所有環具有完全電子移位之 π -電子系統的碳環(全碳)單環或多環芳族環系(包括稠合環系，其中兩個碳環共享化學鍵)。芳基中之碳原子之數目可變。舉例而言，芳基可為 C_6 - C_{14} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及蒽。芳基可經取代或未經取代。

如本文所用，「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(例如，1至5個雜原子)(亦即，除碳外之元素，包括(但不限於)氮、氧及硫)之單環或環芳族環系(具有完全電子移位之 π -電子系統之環系)。雜芳基之環中之原子數目可變。舉例而言，雜芳基可在環中含有4至14個原子、在環中含有5至10個原子或在環中含有5至6個原子。此外，術語「雜芳基」包括稠合環系，其中兩個環(例如至少一個芳基環及至少一個雜芳基環或至少兩個雜芳基環)共享至少一個化學鍵。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶呤、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

如本文所用，「雜環基」或「雜脂環基」係指3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、至多18員單環、二環及三環狀環系，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系。然而，雜環可視情況含有一或多個以完全電子移位之 π -電子系統不貫穿所有環出現之方式定位的不飽和鍵。雜原子係除碳外之元素，包括(但不限於)氧、硫及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫代羰基官能基，以便使得該定義包括側氧基-系統及硫基-系統，例如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫基醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。在由兩個或更多個環組成時，該等環可以稠合方式接合在一起。另外，雜環基或雜脂環基中之任何氮可四級化。雜環基或雜脂環族基團可未經取代或經取代。該等「雜環基」或「雜脂環基」基團之實例包括(但不限於) 1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧戊環、1,3-二氧戊環、1,4-二氧戊環、1,3-氧硫雜環己烷、1,4-噁噻嗪、1,3-氧硫噻、1,3-二硫雜環戊二烯、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二側氧基六氫吡嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啉、異噁唑啉、異噁唑啉、噁唑啉、噁唑啉、噁唑啉酮、噻唑啉、噻唑啉、嗎啉、環氧乙烷、六氫吡啶*N*-氧化物、六氫吡啶、六氫吡嗪、吡咯啉、吡咯酮、吡咯啉酮、4-六氫吡啶酮、吡唑啉、吡唑啉、2-側氧基吡咯啉、四氫吡喃、4H-吡喃、四氫硫吡喃、硫嗎啉、硫嗎啉亞磺、硫嗎啉磺及其苯并稠合類似物(例如，苯并咪唑啉酮、四氫喹啉及3,4-亞甲基二氧基苯基)。

如本文所用，「芳烷基」及「芳基(烷基)」係指作為取代基經由低碳伸烷基連接之芳基。芳烷基之低碳烯基及芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)苄基、2-苯基(烷基)、3-苯基(烷基)及萘基(烷基)。

如本文所用，「雜芳烷基」及「雜芳基(烷基)」係指作為取代基經由低碳伸烷基連接之雜芳基。雜芳烷基之低碳伸烷基及雜芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於) 2-噻吩基(烷基)、3-噻吩基(烷基)、呋喃基(烷基)、噻吩基(烷基)、吡咯基(烷基)、吡啶基(烷基)、異噁唑基(烷基)、咪唑基(烷基)及其苯并稠合類似物。

「雜脂環基(烷基)」及「雜環基(烷基)」係指作為取代基經由低碳伸烷基連接之雜環或雜脂環基團。雜脂環基(烷基)之低碳伸烷基及雜環基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)四氫-2H-吡喃-4-基(甲基)、六氫吡啶-4-基(乙基)、六氫吡啶-4-基(丙基)、四氫-2H-硫吡喃-4-基(甲基)及1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

「低碳伸烷基」係直鏈-CH₂-系鏈基團，經由其末端碳原子形成鍵以連接分子片段。實例包括(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)及伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低碳伸烷基可藉由用「經取代」定義下列舉之取代基置換低碳伸烷基之一或多個氫而經取代。

如本文所用，「烷氧基」係指式-OR，其中R係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)，如本文所定義。烷氧基之非限制性列表係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、苯氧基及苯甲醯氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

如本文所用，「醯基」係指作為取代基經由羰基連接之氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯基。醯基可經取代或未經取代。

如本文所用，「羥基烷基」係指一或多個氫原子由羥基置換之

烷基。實例性羥基烷基包括(但不限於) 2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基及2,2-二羥基乙基。羥基烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵代烷基」係指一或多個氫原子由鹵素置換之烷基(例如，單-鹵代烷基、二-鹵代烷基及三-鹵代烷基)。該等基團包括(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基及2-氟異丁基。鹵代烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵代烷氧基」係指一或多個氫原子由鹵素置換之烷氧基(例如，單-鹵代烷氧基、二-鹵代烷氧基及三-鹵代烷氧基)。該等基團包括(但不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基及2-氟異丁氧基。鹵代烷氧基可經取代或未經取代。

「亞氧硫基」係指「-SR」基團，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。亞氧硫基可經取代或未經取代。

「亞磺醯基」係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與關於亞氧硫基所定義相同。亞磺醯基可經取代或未經取代。

「磺醯基」係指「SO₂R」基團，其中R可與關於亞氧硫基所定義相同。磺醯基可經取代或未經取代。

「O-羧基」係指「RC(=O)O-」基團，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)，如本文所定義。O-羧基可經取代或未經取代。

術語「酯」及「C-羧基」係指「-C(=O)OR」基團，其中R可與關於O-羧基所定義相同。酯及C-羧基可經取代或未經取代。

「硫代羧基」係指「-C(=S)R」基團，其中R可與關於O-羧基所定義相同。硫代羧基可經取代或未經取代。

「三鹵代甲烷磺醯基」係指「 X_3CSO_2- 」基團，其中每一X皆係鹵素。

「三鹵代甲烷磺醯胺基」係指「 $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ 」基團，其中每一X皆係鹵素，且 R_A 係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。

本文所用術語「胺基」係指 $-NH_2$ 基團。

本文所用術語「羥基」係指 $-OH$ 基團。

「氰基」係指「 $-CN$ 」基團。

本文所用術語「疊氮基」係指 $-N_3$ 基團。

「異氰酸基」係指「 $-NCO$ 」基團。

「硫氰酸基」係指「 $-CNS$ 」基團。

「異硫氰酸基」係指「 $-NCS$ 」基團。

「羰基」係指 $C=O$ 基團。

「S-磺醯胺基」係指「 $-SO_2N(R_A R_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「N-磺醯胺基」係指「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「O-胺甲醯基」係指「 $-OC(=O)N(R_A R_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-胺甲醯基」係指「 $ROC(=O)N(R_A)-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨

立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「O-硫代胺甲醯基」係指「 $-\text{OC}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-硫代胺甲醯基」係指「 $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

「C-醯胺基」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。C-醯胺基可經取代或未經取代。

「N-醯胺基」係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-醯胺基可經取代或未經取代。

本文所用術語「鹵素原子」或「鹵素」意指元素週期表第7行之放射穩定原子中之任一者，例如，氟、氯、溴及碘。

若未指定取代基之數目(例如鹵代烷基)，則可存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵代烷基」可包括一或多個相同或不同鹵素。作為另一實例，「 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基苯基」可包括一或多個含有1、2或3個原子之相同或不同烷氧基。

如本文所用，除非另外指明，否則任何保護基團、胺基酸及其

他化合物之縮寫皆係根據其常用用法、公認縮寫或IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (參見Biochem. 11:942-944 (1972))。

術語「核苷」在本文中係以由彼等熟習此項技術者瞭解之其常見含義使用，且係指由經由N-糖苷鍵附接至雜環鹼或其互變異構物(例如經由嘌呤-鹼基之9-位或嘧啶-鹼基之1-位附接)之視情況經取代之戊糖部分或經修飾戊糖部分組成的化合物。實例包括(但不限於)包含核糖部分之核糖核苷及包含去氧核糖部分之去氧核糖核苷。經修飾戊糖部分係氧原子經碳置換及/或碳經硫或氧原子置換之戊糖部分。

「核苷」係可具有經取代之鹼基及/或糖部分之單體。另外，核苷可納入較大DNA及/或RNA聚合物及寡聚物中。在一些情況下，核苷可為核苷類似物藥物。

術語「核苷酸」在本文中係以由彼等熟習此項技術者瞭解之其常見含義使用，且係指磷酸酯於(例如)5'-位處鍵結至戊糖部分之核苷。

本文所用術語「雜環鹼」係指視情況經取代之含氮雜環基，其可附接至視情況經取代之戊糖部分或經修飾之戊糖部分。在一些實施例中，雜環鹼可選自視情況經取代之嘌呤-鹼基、視情況經取代之嘧啶-鹼基及視情況經取代之三唑-鹼基(例如，1,2,4-三唑)。術語「嘌呤-鹼基」在本文中係以由彼等熟習此項技術者瞭解之其常見含義使用，且包括其互變異構物。類似地，術語「嘧啶-鹼基」在本文中係以由彼等熟習此項技術者瞭解之其常見含義使用，且包括其互變異構物。視情況經取代之嘌呤-鹼基之非限制性列表包括嘌呤、腺嘌呤、鳥嘌呤、次黃嘌呤、黃嘌呤、別黃嘌呤、7-烷基鳥嘌呤(例如7-甲基鳥嘌呤)、可可鹼、咖啡因、尿酸及異鳥嘌呤。嘧啶-鹼基之實例包括(但不限於)胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、5,6-二氫尿嘧啶及5-烷基胞嘧啶。

(例如，5-甲基胞嘧啶)。視情況經取代之三唑-鹼基之實例係1,2,4-三唑-3-甲醯胺。雜環鹼之其他非限制性實例包括二胺基嘌呤、8-側氧基-N⁶-烷基腺嘌呤(例如，8-側氧基-N⁶-甲基腺嘌呤)、7-去氮雜黃嘌呤、7-去氮雜鳥嘌呤、7-去氮雜腺嘌呤、N⁴,N⁴-橋亞乙基胞嘧啶、N⁶,N⁶-橋亞乙基-2,6-二胺基嘌呤、5-鹵代尿嘧啶(例如，5-氟尿嘧啶及5-溴尿嘧啶)、假異胞嘧啶、異胞嘧啶、異鳥嘌呤及於美國專利第5,432,272號及第7,125,855號中所述之其他雜環鹼，其出於揭示其他雜環鹼之限制目的以引用方式併入本文中。在一些實施例中，雜環鹼可視情況經胺或烯醇保護基團取代。

術語「-N-連接之胺基酸」係指經由主鏈胺基或單取代之胺基附接至指示部分之胺基酸。在胺基酸附接於-N-連接之胺基酸中時，不存在作為主鏈胺基或單取代之胺基之一部分之一個氫且經由氮附接胺基酸。N-連接之胺基酸可經取代或未經取代。

術語「-N-連接之胺基酸酯衍生物」係指主鏈羧酸基團轉化成酯基團之胺基酸。在一些實施例中，酯基團具有選自烷基-O-C(=O)-、環烷基-O-C(=O)-、芳基-O-C(=O)-及芳基(烷基)-O-C(=O)-之式。酯基團之非限制性列表包括以下之經取代及未經取代型式：甲基-O-C(=O)-、乙基-O-C(=O)-、正丙基-O-C(=O)-、異丙基-O-C(=O)-、正丁基-O-C(=O)-、異丁基-O-C(=O)-、第三丁基-O-C(=O)-、新戊基-O-C(=O)-、環丙基-O-C(=O)-、環丁基-O-C(=O)-、環戊基-O-C(=O)-、環己基-O-C(=O)-、苯基-O-C(=O)-、苄基-O-C(=O)-及萘基-O-C(=O)-。N-連接之胺基酸酯衍生物可經取代或未經取代。

術語「-O-連接之胺基酸」係指經由來自主鏈羧酸基團之羥基附接至指示部分之胺基酸。在胺基酸附接於-O-連接之胺基酸中時，不存在作為主鏈羧酸基團之羥基之一部分之氫且經由氧附接胺基酸。O-連接之胺基酸可經取代或未經取代。

本文所用術語「胺基酸」係指任何胺基酸(標準及非標準胺基酸二者)，包括(但不限於) α -胺基酸、 β -胺基酸、 γ -胺基酸及 δ -胺基酸。適宜胺基酸之實例包括(但不限於)丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸鹽、半胱胺酸、麩胺酸鹽、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適宜胺基酸之其他實例包括(但不限於)鳥胺酸、羥腐胺離胺酸、2-胺基異丁酸、去氫丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、 β -丙胺酸、 α -乙基-甘胺酸、 α -丙基-甘胺酸及正白胺酸。

術語「硫代磷酸酯」(「phosphorothioate」及「phosphothioate」)係指通式 $\begin{array}{c} \text{O}^- \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ 之化合物、其質子化形式(例如， $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ 及 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$)及其互變異構物(例如 $\begin{array}{c} \text{SH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$)。

本文所用術語「磷酸酯」在本文中係以由彼等熟習此項技術者瞭解之其常用含義使用，且包括其質子化形式(例如， $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ 及 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$)。如本文所用，術語「單磷酸酯」、「二磷酸酯」及「三磷酸酯」係以由彼等熟習此項技術者瞭解之其常用含義使用，且包括質子化形式。

本文所用術語「保護基團」(「protecting group」及「protecting groups」)係指添加至分子中以防止分子中之現存基團經歷不期望化學反應的任何原子或原子組。保護基團部分之實例闡述於T. W. Greene 及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版 John Wiley & Sons, 1999，及J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic*

Chemistry Plenum Press, 1973中，二者皆出於揭示適宜保護基團之限制目的以引用方式併入本文中。保護基團部分可經選擇以使其對於某些反應條件穩定且使用自業內已知之方法於方便階段時易於移除。保護基團之非限制性列表包括苄基；經取代之苄基；烷基羰基及烷氧基羰基(例如，第三丁氧基羰基(BOC)、乙醯基或異丁醯基)；芳基烷基羰基及芳基烷氧基羰基(例如，苄基氧基羰基)；經取代之甲基醚(例如甲氧基甲基醚)；經取代之乙基醚；經取代之苄基醚；四氫吡喃基醚；矽基(例如，三甲基矽基、三乙基矽基、三異丙基矽基、第三丁基二甲基矽基、三-異丙基矽基氧基甲基、[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基或第三丁基二苯基矽基)；酯(例如苯甲酸酯)；碳酸酯(例如甲氧基甲基碳酸酯)；磺酸酯(例如甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)；非環狀縮酮(例如二甲基縮醛)；環狀縮酮(例如，1,3-二噁烷、1,3-二氧戊環及彼等本文所述者)；非環狀縮醛；環狀縮醛(例如，彼等本文所述者)；非環狀半縮醛；環狀半縮醛；環狀二硫基縮酮(例如，1,3-二噻烷或1,3-二硫雜環戊烷)；原酸酯(例如，彼等本文所述者)及三芳基甲基(例如，三苯甲基；單甲氧基三苯甲基(MMTr)；4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)；4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr)；及彼等本文所述者)。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指不會對其投與之有機體造成明顯刺激且不會消除該化合物之生物活性及性質之化合物的鹽。在一些實施例中，鹽係化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸(例如氫鹵酸(例如，氫氯酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸)反應獲得。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸(例如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或萘磺酸)反應獲得。醫藥鹽亦可通過使化合物與鹼反應以形成諸如以下等鹽來獲得：銨鹽；鹼金屬鹽，例如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或

鎂鹽；諸如二環己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、叁(羥甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、環己基胺、三乙醇胺、乙二胺等有機鹼的鹽及與諸如精胺酸基離胺酸等胺基酸形成的鹽。

除非另外明確說明，否則本申請案中、由其隨附申請專利範圍中所用之術語及片語及其變化形式應理解為開放性末端而非限制性。作為上述之實例，術語「包括」應解讀為意指「包括但不限於」（「including, without limitation」、「including but not limited to」）或「諸如此類」；本文所用術語「包含」與「包括」、「含有」或「特徵在於」同義，且具有包括性或開放性末端且不排除額外未闡述要素或方法步驟；術語「具有」應解釋為「至少具有」；術語「包括」應解釋為「包括但不限於」；術語「實例」用於所論述項目之提供實例性情況，並非其窮盡性或限制性列表；且諸如「較佳地」、「較佳」、「期望」、「合意的」及類似含義之詞語之使用不應理解為暗指某些特徵對於結構或功能係至關重要、必要或甚至重要的，相反而是僅意欲突出可用於或可不用於特定實施例中之替代或額外特徵。另外，術語「包含」應解釋為與片語「至少具有」或「至少包括」具有相同含義。當用於製程背景中時，術語「包含」意指該製程至少包括所述步驟，但可包括額外步驟。在用於化合物、組合物或器件背景中時，術語「包含」意指該化合物、組合物或器件至少包括所述特徵或組份，但亦可包括額外特徵或組份。同樣，除非另外明確說明，否則與連接詞「及」連接之項目組不應解讀為要求彼等項目之每一及每個節以群組存在，而是應解讀為「及/或」。類似地，除非另外明確說明，否則與連接詞「或」連接之項目組不應解讀為要求在該組內相互排斥，而是應解讀為「及/或」。

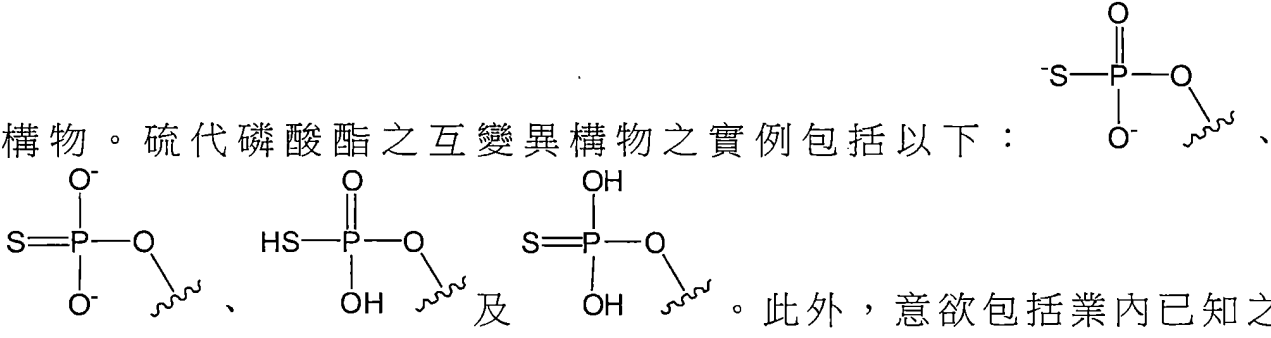
相對於本文中之實質上任何複數及/或單數術語之使用，彼等熟習此項技術者可在適於上下文及/或應用時自複數至單數及/或自單數

至複數轉譯。為清晰起見，可明確地陳述各種單數/複數排列。不定冠詞「一」（「a」或「an」）不排除複數。單一處理器或其他單元可實現申請專利範圍中所述數個項目之功能。在互不相同的從屬申請專利範圍中陳述某些措施此一事實本身並不指示無法有利地使用此等措施之組合。申請專利範圍中之任何參考符號皆不應解釋為限制範疇。

應瞭解，在本文所述具有一或多個對掌性中心之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則每一中心可獨立地為R-構型或S-構型或其混合物。因此，本文提供化合物可為對映異構純、對映異構富集、外消旋混合物，非對映異構純、非對映異構富集或立體異構混合物。另外，應瞭解，在本文所述具有一或多個可定義為E或Z之雙鍵生成幾何異構物的任何化合物中，每一雙鍵可獨立地為其E或Z混合物。

同樣，應瞭解，在所述任何化合物中，亦意欲包括所有互變異構形式。舉例而言，意欲包括磷酸酯及硫代磷酸酯基團之所有互變異

構物。硫代磷酸酯之互變異構物之實例包括以下：



此外，意欲包括業內已知之雜環鹼之所有互變異構物，包括天然及非天然嘌呤-鹼基及嘧啶-鹼基之互變異構物。

應瞭解，若本文揭示之化合物具有不足化合價，則化合物欲由氫或其同位素(例如，氫-1 (氕)及氫-2 (氘))填滿。

應瞭解，本文所述化合物可經同位素標記。用同位素(例如氕)進行取代因更強代謝穩定性可提供某些治療優勢，例如延長活體內半衰期或降低劑量需求。如化合物結構中代表之每一化學元素皆可包括該

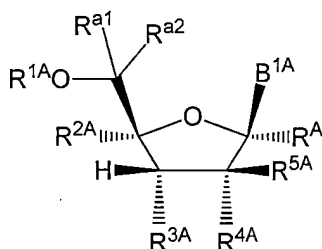
元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確經揭示或理解為於化合物中。於化合物中氫原子可存在之任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1 (氕)及氫-2 (氘)。因此，除非上下文另外明確指明，否則在本文中提及化合物時涵蓋所有潛在同位素形式。

應瞭解，本文所述方法及組合包括結晶形式(亦稱作多晶型，其包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆疊佈置)、非晶形相、鹽、溶劑合物及水合物。在一些實施例中，本文所述化合物以與醫藥上可接受之溶劑(例如，水、乙醇或諸如此類)之溶劑化形式存在。在其他實施例中，本文所述化合物以非溶劑化形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量量的溶劑，且可在使用醫藥上可接受的溶劑(例如水、乙醇或諸如此類)結晶過程期間形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑係醇時形成醇合物。另外，本文提供之化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式存在。通常，出於本文提供之化合物及方法之目的，溶劑化形式視為等同於非溶劑化形式。

若提供值之範圍，則該範圍之上限及下限、以及上限與下限之間每一中介值皆涵蓋於實施例內。

化合物

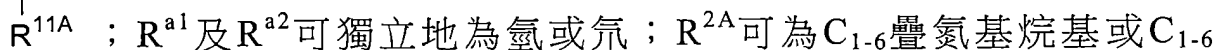
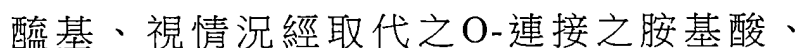
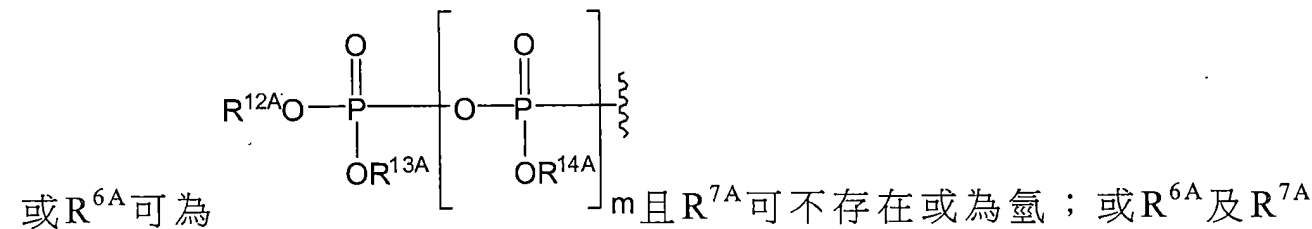
本文揭示之一些實施例係關於式(I)化合物或上述化合物之醫藥上可接受之鹽：



(I)

其中：B^{1A}可為視情況經取代之雜環鹼或具有經保護胺基之視情

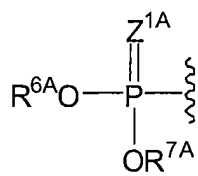
• • •


$$\begin{array}{c} \text{R}^{22\text{A}} \quad \text{R}^{23\text{A}} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{Z}^{4\text{A}} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---})_s \text{---} \text{R}^{24\text{A}} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array}$$


且R^{7A}可不存在或為氫；或R^{6A}及R^{7A}

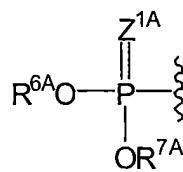
-24

烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、 $NR^{30A}R^{31A}$ 、視情況經取代之N-連接之胺基酸及視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物； R^{10A} 及 R^{11A} 可獨立地為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物； R^{12A} 、 R^{13A} 及 R^{14A} 可獨立地為不存在或氫；每一 R^{15A} 、每一 R^{16A} 、每一 R^{17A} 及每一 R^{18A} 可獨立地為氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或烷氧基； R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 及 R^{23A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{21A} 及 R^{24A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基、視情況經取代之-O-單環雜環基及 $\left[\begin{array}{c} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \end{array} \right]_u$ ； R^{25A} 及 R^{29A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{26A} 及 R^{27A} 可獨立地為-C≡N或選自 C_{2-8} 有機基羰基、 C_{2-8} 烷氧基羰基及 C_{2-8} 有機基胺基羰基之視情況經取代之取代基； R^{28A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} -烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基； R^{30A} 及 R^{31A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} -烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基； R'^{A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} -烷基；m及t可獨立地為0或1；p及q可獨立地選自1、2及3；r可為1或2；s可為0、1、2或3；u可為1或2；且 Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 及 Z^{4A} 可獨立地為O或S。



在一些實施例中， R^{1A} 可為 $\begin{array}{c} Z^{1A} \\ || \\ R^{6A}O-P- \\ | \\ OR^{7A} \end{array}$ 。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為氫。在其他實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者皆可不存在。在又一些實施例中，至少一個 R^{6A} 及 R^{7A} 可不存在。在再一些實施例中，

至少一個 R^{6A} 及 R^{7A} 可為氫。彼等熟習此項技術者瞭解，在 R^{6A} 及/或 R^{7A} 不存在時，相關氧將具有負電荷。舉例而言，在 R^{6A} 不存在時，與 R^{6A} 相關之氧將具有負電荷。在一些實施例中， Z^{1A} 可為O(氧)。在其他實施例中， Z^{1A} 可為S(硫)。在一些實施例中， R^{1A} 可為單磷酸酯。在其他實施例中， R^{1A} 可為單硫代磷酸酯。

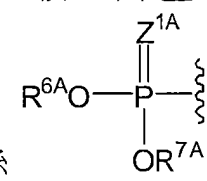
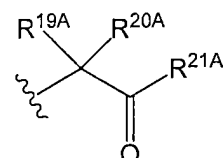
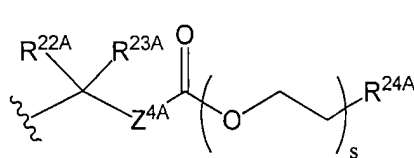
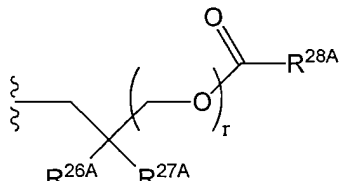


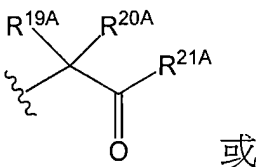
在一些實施例中，在 R^{1A} 係 OR^{7A} 時， R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者可為氫，且 R^{6A} 及 R^{7A} 中之另一者可選自視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{3-24} 烯基、視情況經取代之 C_{3-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者可為氫，且 R^{6A} 及 R^{7A} 中之另一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者皆可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{3-24} 烯基、視情況經取代之 C_{3-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為視情況經取代之 C_{3-24} 烯基。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可獨立地為以下之視情況經取代之型式：十四烯基、十四烷基、十六烯基、十六烷基、十六碳烯基、油基、反油基、十八烯基、亞油烯基、 α -亞麻烯基、花生四烯基、二十碳五烯基、瓢兒菜基、二十二碳六烯基、辛醯基、辛基、月桂基、硬脂基、花生烷基、山箭基、二十四烷基及蠟基。

在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為 $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基。在其他實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為 $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-$

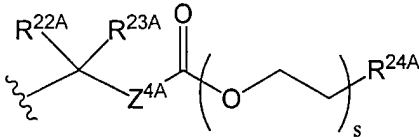
C₁₋₂₄烷基。在一些實施例中，每一R^{15A}及每一R^{16A}皆可為氫。在其他實施例中，R^{15A}及R^{16A}中之至少一者可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基。在其他實施例中，R^{15A}及R^{16A}中之至少一者可為烷氧基(例如，苯甲醯氧基)。在一些實施例中，p可為1。在其他實施例中，p可為2。在又一些實施例中，p可為3。

在一些實施例中，R^{6A}及R^{7A}中之至少一者可為*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C₂₋₂₄烯基。在其他實施例中，R^{6A}及R^{7A}二者可皆為*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C₂₋₂₄烯基。在一些實施例中，每一R^{17A}及每一R^{18A}皆可為氫。在其他實施例中，R^{17A}及R^{18A}中之至少一者可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基。在一些實施例中，q可為1。在其他實施例中，q可為2。在又一些實施例中，q可為3。在R^{6A}及R^{7A}中之至少一者係*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C₁₋₂₄烷基或*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C₂₋₂₄烯基時，C₁₋₂₄烷基可選自辛醯基、辛基、月桂基、十四烷基、十六烷基、硬脂基、花生烷基、山箭基、二十四烷基及蠟基，且C₂₋₂₄烯基可選自十四烯基、十六烯基、十六碳烯基、油基、反油基、十八烯基、亞油烯基、α-亞麻烯基、花生四烯基、二十碳五烯基、瓢兒菜基及二十二碳六烯基。

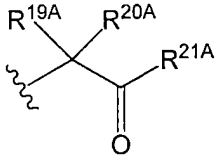
在一些實施例中，在R^{1A}係  時，R^{6A}及R^{7A}中之至少一者可選自 、 及 ；且R^{6A}及R^{7A}中之另一者可選自不存在、氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之C₂₋₂₄烯基、視情況經取代之C₂₋₂₄炔基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)。



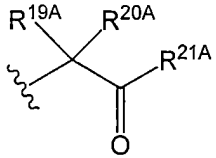
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為



。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為

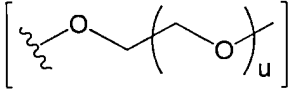


。在 R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者或二者係



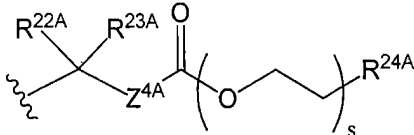
時， R^{19A} 及

R^{20A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基；且 R^{21A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基、視情況經取代之-O-單環雜環基及

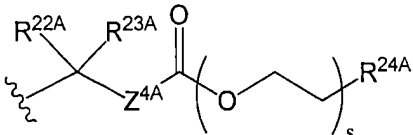


。在一些實施例中， R^{19A} 及 R^{20A} 可為氫。在其他實施

例中， R^{19A} 及 R^{20A} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{21A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{21A} 可為視情況經取代之芳基。在又一些實施例中， R^{21A} 可為視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基或視情況經取代之-O-芳基。在一些實施例中， R^{21A} 可為視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基或視情況經取代之-O-單環雜環基。



在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為



在 R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者或二者係

時， R^{22A} 及 R^{23A}

可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{24A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳

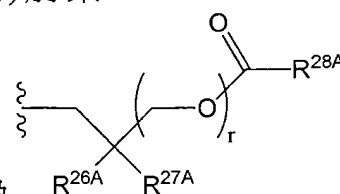
基、視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基、視情況經取代之-O-單環雜環基及

$$\left[\text{---O---CH}_2\text{---} \left(\text{---CH}_2\text{---O---} \right)_u \right]_2$$

；且Z^{4A}可獨立地為O（氧）或S（硫）。在一些實施例中，R^{22A}及R^{23A}可為氫。在其他實施例中，R^{22A}及R^{23A}中之至少一者可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中，R^{24A}可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基。在其他實施例中，R^{24A}可為視情況經取代之芳基。在又一些實施例中，R^{24A}可為視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基或視情況經取代之-O-芳基。在一些實施例中，Z^{4A}可為O（氧）。在其他實施例中，Z^{4A}可為或S（硫）。在一些實施例中，s可為0。在其他實施例中，s可為1。在又一些實施例中，s可為2。在再一些實施例中，s可為3。在一些實施例中，s可為0，且R^{24A}可為

$$\left[\text{---O---CH}_2\text{---} \left(\text{---CH}_2\text{---O---} \right)_u \right]_2$$

。在一些實施例中，u可為1。在其他實施例中，u可為2。在一些實施例中，R^{6A}及R^{7A}中之一者或二者可為異丙基氧基羰基氧基甲基(POC)。在一些實施例中，R^{6A}及R^{7A}中之一者或二者可為新戊鹽基氧基甲基(POM)。在一些實施例中，R^{6A}及R^{7A}二者可皆為異丙基氧基羰基氧基甲基，且形成雙(異丙基氧基羰基氧基甲基)（雙(POC)）前藥。在一些實施例中，R^{6A}及R^{7A}二者可皆為新戊鹽基氧基甲基，且形成雙(新戊鹽基氧基甲基)（雙(POM)）前藥。



在一些實施例中，R^{6A}及R^{7A}二者可皆為

$$\text{---CH}_2\text{---} \left(\text{---CH}_2\text{---O---} \right)_r \text{---C(=O)---R}^{28A}$$

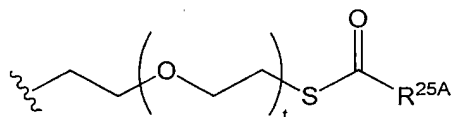
，其中R^{26A}及R^{27A}可獨立地為-C≡N或選自C₂₋₈有機基羰基、C₂₋₈烷氧基羰基及C₂₋₈有機基胺基羰基之視情況經取代之取代基；R^{28A}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄-烷基、視情況經取代之C₂₋₂₄烯基、視情況經取代之C₂₋₂₄炔基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基及視情況經取代之C₃₋₆環烯基；

且r可為1或2。

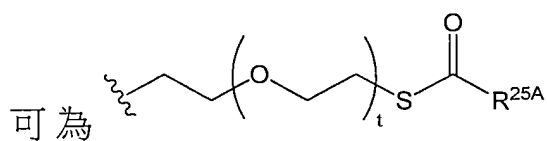
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為視情況經取代之芳基。舉例而言， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可為視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基。在經取代時，經取代之芳基可經1、2、3或3個以上取代基取代。在存在兩個以上取代基時，取代基可相同或不同。在一些實施例中，在 R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者係經取代之苯基時，經取代之苯基可為經對-、鄰-或間-取代之苯基。

在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。舉例而言， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為視情況經取代之苄基。在經取代時，經取代之苄基可經1、2、3或3個以上取代基取代。在存在兩個以上取代基時，取代基可相同或不同。在一些實施例中，芳基(C_{1-6} 烷基)之芳基可為經對-、鄰-或間-取代之苯基。

在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為

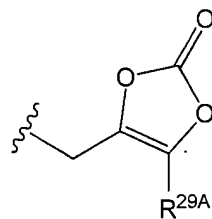


。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者

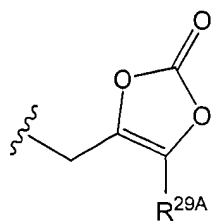


可為。在一些實施例中， R^{25A} 可為氫。在其他實施例中， R^{25A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在又一些實施例中， R^{25A} 可為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{25A} 可為 C_{1-6} 烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(具支鏈及直鏈)及己基(具支鏈及直鏈)。在一些實施例中，t可為0。在其他實施例中，t可為1。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者或二者可為S-鹽基硫代乙基(SATE)。

在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為

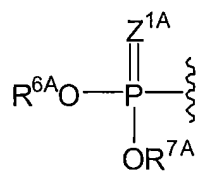


例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為

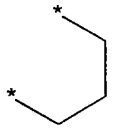


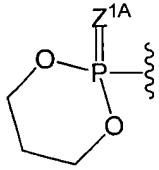
R^{29A} 可為氫。在其他實施例中， R^{29A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中， R^{29A} 可為 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在又一些實施例中， R^{29A} 可為視情況經取代之芳基，例如視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 二者可皆為二氧雜環戊烯基團且形成二氧雜環戊烯前藥。

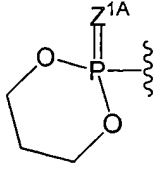
在一些實施例中， R^{1A} 可為

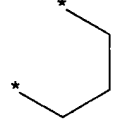


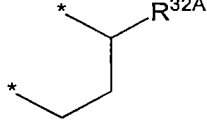
$R^{12A}O-P(=O)(OR^{13A})-O-P(=O)(OR^{14A})$ ； R^{7A} 可不存在或為氫； R^{12A} 、 R^{13A} 及 R^{14A} 可獨立地不存在或為氫；且 m 可為0或1。在一些實施例中， m 可為0，且 R^{7A} 、 R^{12A} 及 R^{13A} 可獨立地為不存在或氫。在其他實施例中， m 可為1，且 R^{7A} 、 R^{12A} 、 R^{13A} 及 R^{14A} 可獨立地為不存在或氫。彼等熟習此項技術者瞭解，在 m 係0時，在 Z^{1A} 係氧時， R^{6A} 可為二磷酸酯，或在 Z^{1A} 係硫時， R^{6A} 可為 α -硫代二磷酸酯。同樣，彼等熟習此項技術者瞭解，在 m 係1時，在 Z^{1A} 係氧時， R^{6A} 可為三磷酸酯，或在 Z^{1A} 係硫時， R^{6A} 可為 α -硫代三磷酸酯。

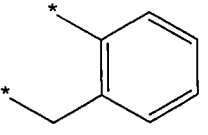
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可一起形成視情況經取代之 。

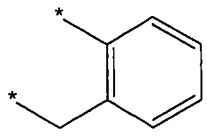
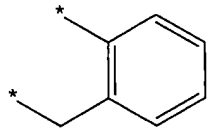
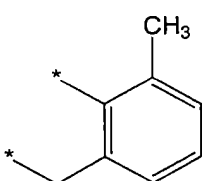
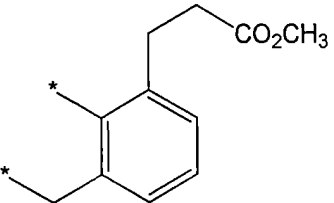
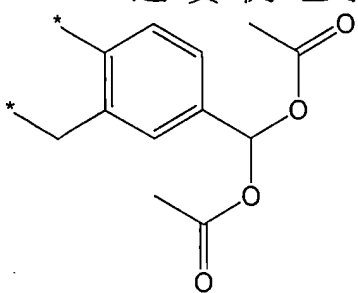
舉例而言， R^{1A} 可為視情況經取代之 。在經取代時，該環可經取代1、2、3或更多次。在經多個取代基取代時，取代基可為相同或

不同。在一些實施例中，在 R^{1A} 係  時，環可經視情況經取代之芳基及/或視情況經取代之雜芳基取代。適宜雜芳基之實例係吡啶

基。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可一起形成視情況經取代之 ，

例如 ，其中 R^{32A} 可為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可形成環狀1-芳基-1,3-丙基酯(HepDirect)前藥部分。

在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可一起形成視情況經取代之 ，其中連接至 R^{6A} 及 R^{7A} 之氧、磷及該部分形成6員至10員

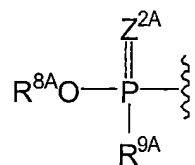
環系。視情況經取代之  之實例包括 、
、 及 。在一些實施例

中， R^{6A} 及 R^{7A} 可形成環水楊醇(cyclosaligenyl, cycloSal)前藥。

在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可相同。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A}

可不同。

在一些實施例中， Z^{1A} 可為氧。在其他實施例中， Z^{1A} 可為硫。

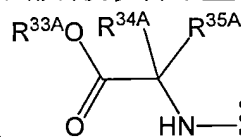


在一些實施例中， R^{1A} 可為。在一些實施例中， R^{8A} 可選自不存在、氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基；且 R^{9A} 可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基。

在一些實施例中， R^{8A} 可為氫，且 R^{9A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。適宜 C_{1-6} 烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(具支鏈及直鏈)及己基(具支鏈及直鏈)。在其他實施例中， R^{8A} 可為氫，且 R^{9A} 可為 $NR^{30A}R^{31A}$ ，其中 R^{30} 及 R^{31} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基。

在一些實施例中， R^{8A} 可不存在或為氫；且 R^{9A} 可為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物。在其他實施例中， R^{8A} 可為視情況經取代之芳基；且 R^{9A} 可為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物。在又一些實施例中， R^{8A} 可為視情況經取代之雜芳基；且 R^{9A} 可為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物。在一些實施例中， R^{9A} 可選自丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸鹽、半胱胺酸、麩胺酸鹽、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、

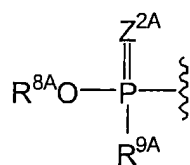
蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸及其酯衍生物。視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物之實例包括以下之視情況經取代之型式：丙胺酸異丙基酯、丙胺酸環己基酯、丙胺酸新戊基酯、纈胺酸異丙基酯及白胺酸異



丙基酯。在一些實施例中， R^{9A} 可具有結構，其中 R^{33A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} -烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵代烷基； R^{34A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{35A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} -烷基；或 R^{34A} 及 R^{35A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

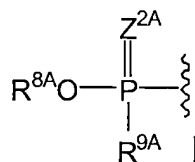
在 R^{34A} 經取代時， R^{34A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巰基、烷基硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{34A} 可為未經取代之 C_{1-6} -烷基，例如彼等本文所述者。在一些實施例中， R^{34A} 可為氫。在其他實施例中， R^{34A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。視情況經取代之 C_{1-6} -烷基之實例包括以下之視情況經取代之變化形式：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(具支鏈及直鏈)及己基(具支鏈及直鏈)。在一些實施例中， R^{33A} 可為甲基或異丙基。在一些實施例中， R^{33A} 可為乙基或新戊基。在其他實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下之視情況經取代之變化形式：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之環己基。在又一些實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之芳

基，例如苯基及萘基。在再一些實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之苄基。在一些實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基，例如， CF_3 。在一些實施例中， R^{35A} 可為氫。在其他實施例中， R^{35A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} -烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在實施例中， R^{35A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{34A} 及 R^{35A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下之視情況經取代之變化形式：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。端視針對 R^{34A} 及 R^{35A} 選擇之基團而定，附接 R^{34A} 及 R^{35A} 之碳可為對掌性中心。在一些實施例中，附接 R^{34A} 及 R^{35A} 之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中，附接 R^{34A} 及 R^{35A} 之碳可為(S)-對掌性中心。



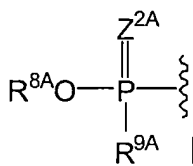
在一些實施例中，在 R^{1A} 係

時， Z^{2A} 可為O (氧)。在其他



實施例中，在 R^{1A} 係

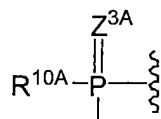
時， Z^{2A} 可為S (硫)。在一些實施例中，



在 R^{1A} 係

時，式(I)化合物可為胺基磷醯酯前藥，例如芳基胺

基磷醯酯前藥。

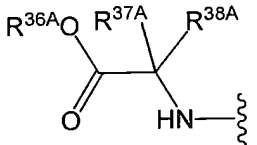


在一些實施例中， R^{1A} 可為

。在一些實施例中， R^{10A} 及

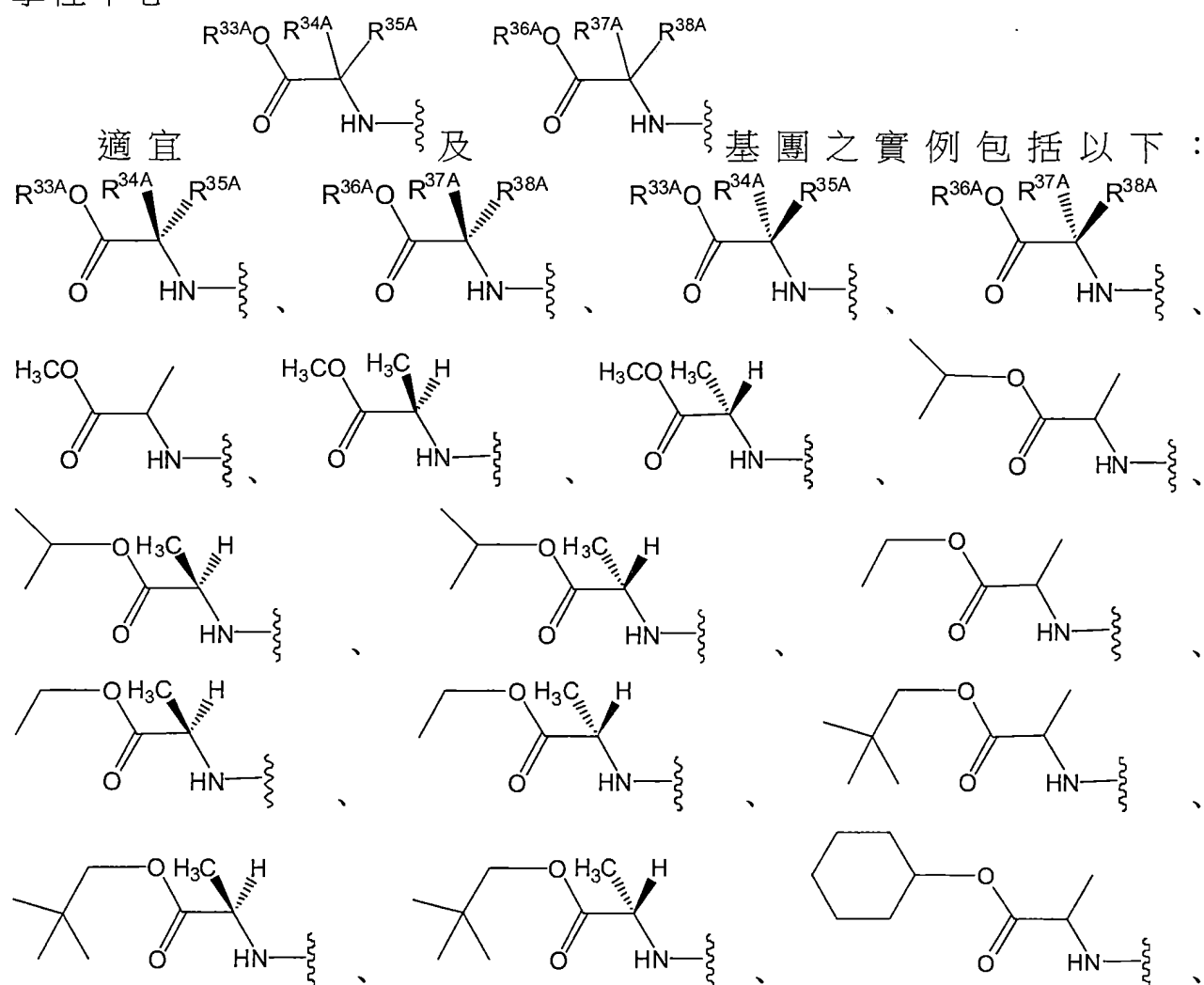
R^{11A} 二者可皆為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可獨立地選自丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸鹽、半胱胺酸、麩胺酸鹽、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白

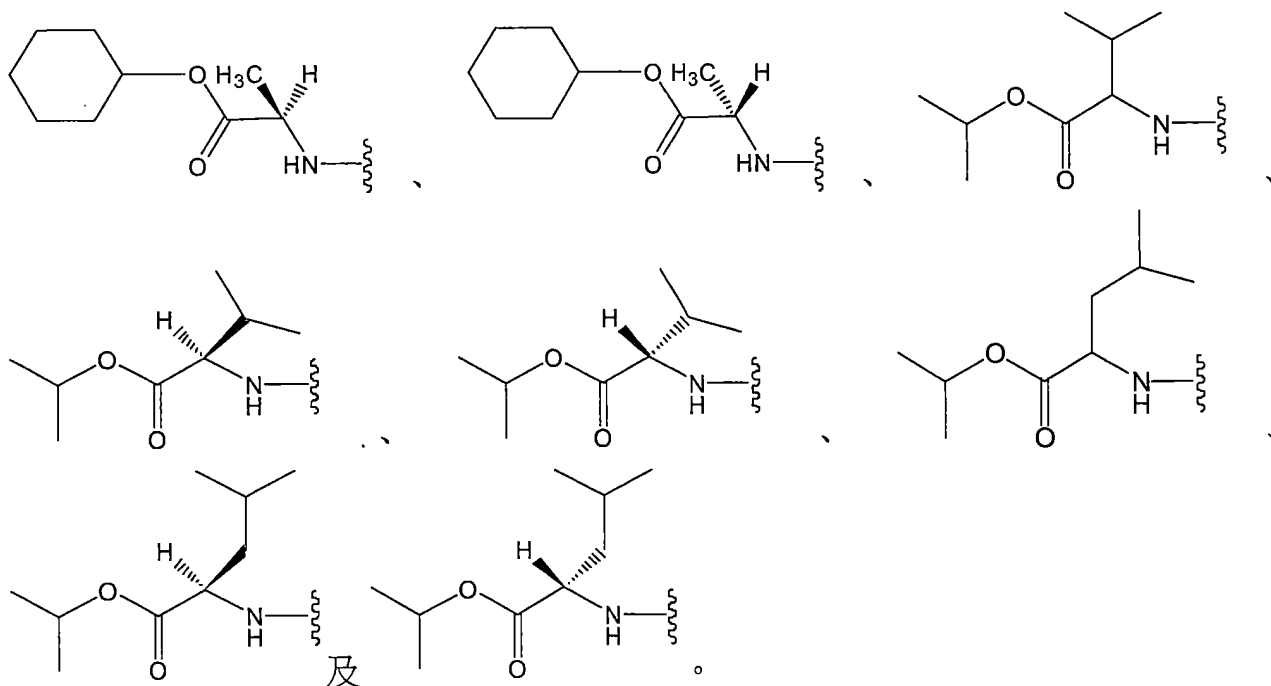
胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸及其酯衍生物。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可為以下之視情況經取代之型式：丙胺酸異丙基酯、丙胺酸環己基酯、丙胺酸新戊基酯、纈胺酸異丙基酯及白胺酸異丙基酯。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可獨立地

具有結構 ，其中 R^{36A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} -烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵代烷基； R^{37A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{38A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} -烷基；或 R^{37A} 及 R^{38A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

在 R^{37A} 經取代時， R^{37A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巯基、烷基硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{37A} 可為未經取代之 C_{1-6} -烷基，例如彼等本文所述者。在一些實施例中， R^{37A} 可為氫。在其他實施例中， R^{37A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。視情況經取代之 C_{1-6} -烷基之實例包括以下之視情況經取代之變化形式：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(具支鏈及直鏈)及己基(具支鏈及直鏈)。在一些實施例中， R^{36A} 可為甲基或異丙基。在一些實施例中， R^{36A} 可為乙基或新戊基。在其他實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下之視情況經取代之變化形式：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之環己基。在又一些實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之芳

基，例如苯基及萘基。在再一些實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之苄基。在一些實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基，例如， CF_3 。在一些實施例中， R^{38A} 可為氫。在其他實施例中， R^{38A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} -烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在實施例中， R^{38A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{37A} 及 R^{38A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下之視情況經取代之變化形式：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。端視針對 R^{37A} 及 R^{38A} 選擇之基團而定，附接 R^{37A} 及 R^{38A} 之碳可為對掌性中心。在一些實施例中，附接 R^{37A} 及 R^{38A} 之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中，附接 R^{37A} 及 R^{38A} 之碳可為(S)-對掌性中心。





在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可相同。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可為不同。

在一些實施例中， Z^{3A} 可為O (氧)。在其他實施例中， Z^{3A} 可為S

(硫)。在一些實施例中，在 R^{1A} 係

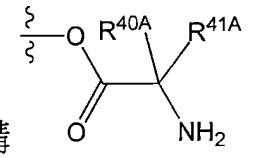
$$\begin{array}{c} Z^{3A} \\ || \\ R^{10A}-P \\ | \\ R^{11A} \end{array}$$

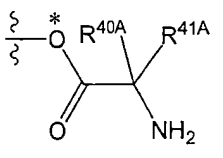
時，式(I)化合物可為膦二醯胺前藥。

在一些實施例中， R^{1A} 可為氫。在一些實施例中， R^{1A} 可為視情況經取代之醯基。在其他實施例中， R^{1A} 可為 $-C(=O)R^{39A}$ ，其中 R^{39A} 可選自視情況經取代之 C_{1-12} 烷基、視情況經取代之 C_{2-12} 烯基、視情況經取代之 C_{2-12} 炔基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之 C_{5-8} 環烯基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{39A} 可為經取代之 C_{1-12} 烷基。在其他實施例中， R^{39A} 可為未經取代之 C_{1-12} 烷基。

在又一些實施例中， R^{1A} 可為視情況經取代之O-連接之胺基酸。

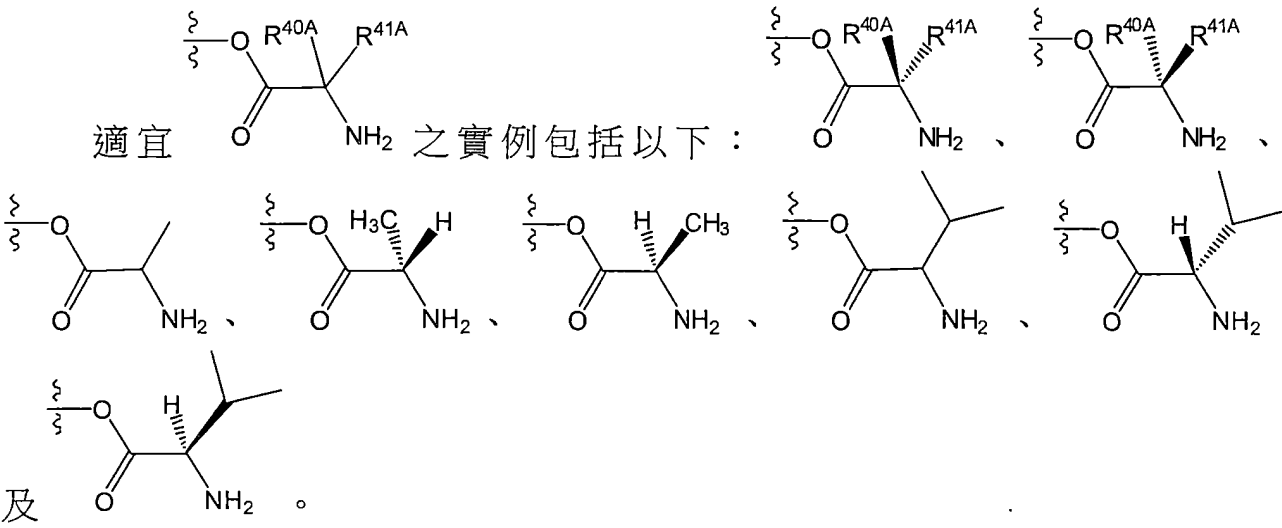
適宜O-連接之胺基酸之實例包括丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸鹽、半胱胺酸、麩胺酸鹽、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適宜胺基酸之其他實例包括(但不限於)鳥胺酸、羥腐胺離胺酸、2-胺基異丁酸、去氫丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、 β -丙胺酸、 α -乙基-甘胺酸、 α -丙基-甘胺酸及正白胺

酸。在一些實施例中，O-連接之胺基酸可具有結構 ，其中 R^{40A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{41A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} -烷基；或 R^{40A} 及 R^{41A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。彼等熟習此項技術者瞭解，在 R^{1A} 係視情況經取代之O-連接之胺基酸時，式(I)之 $R^{1A}O$ -之氧係視情況經取代之O-連接之胺基酸

之一部分。舉例而言，在 R^{1A} 係時 ，以「*」指示之氧係式(I)之 $R^{1A}O$ -之氧。

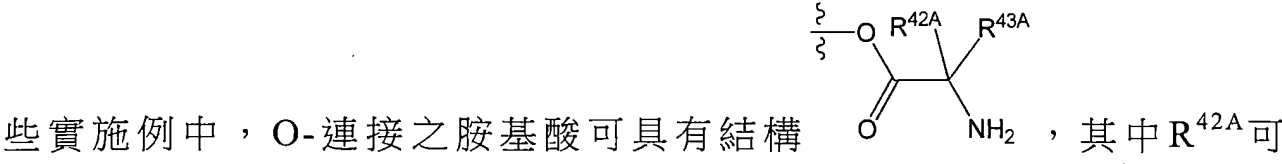
在 R^{40A} 經取代時， R^{40A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巯基、烷基硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{40A} 可為未經取代之 C_{1-6} -烷基，例如彼等本文所述者。在一些實施例中， R^{40A} 可為氫。在其他實施例中， R^{40A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{41A} 可為氫。在其他實施例中， R^{41A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} -烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在實施例中， R^{41A} 可為甲基。端視針對 R^{40A} 及 R^{41A} 選擇之基團而定，附接 R^{40A} 及 R^{41A} 之碳

可為對掌性中心。在一些實施例中，附接 R^{40A} 及 R^{41A} 之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中，附接 R^{40A} 及 R^{41A} 之碳可為(S)-對掌性中心。



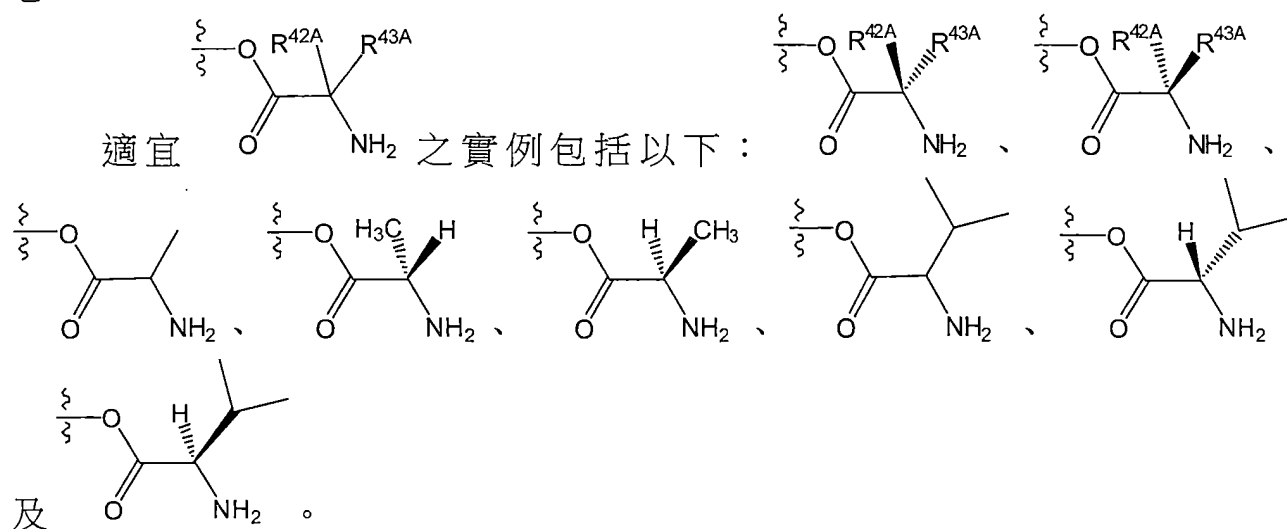
如本文所述，在一些實施例中， R^{2A} 可為 C_{1-6} 疊氮基烷基。舉例而言， R^{2A} 可為疊氮基甲基、疊氮基乙基、疊氮基丙基、疊氮基丁基、疊氮基戊基或疊氮基己基。在其他實施例中， R^{2A} 可為 C_{1-6} 胺基烷基，例如胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基、胺基戊基或胺基己基。

附接至戊糖環之3'-位之基團可變。在一些實施例中， R^{3A} 可為OH。在其他實施例中， R^{3A} 可為視情況經取代之O-連接之胺基酸。適宜O-連接之胺基酸之實例包括丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸鹽、半胱胺酸、麩胺酸鹽、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適宜胺基酸之其他實例包括(但不限於)鳥胺酸、羧腐胺離胺酸、2-胺基異丁酸、去氫丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、 β -丙胺酸、 α -乙基-甘胺酸、 α -丙基-甘胺酸及正白胺酸。在



選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵代烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{43A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} -烷基；或 R^{42A} 及 R^{43A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

在 R^{42A} 經取代時， R^{42A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巰基、烷基硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{42A} 可為未經取代之 C_{1-6} -烷基，例如彼等本文所述者。在一些實施例中， R^{42A} 可為氫。在其他實施例中， R^{42A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{43A} 可為氫。在其他實施例中， R^{43A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} -烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在實施例中， R^{43A} 可為甲基。端視針對 R^{42A} 及 R^{43A} 選擇之基團而定，附接 R^{42A} 及 R^{43A} 之碳可為對掌性中心。在一些實施例中，附接 R^{42A} 及 R^{43A} 之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中，附接 R^{42A} 及 R^{43A} 之碳可為(S)-對掌性中心。



在又一些實施例中， R^{3A} 可為 $-OC(=O)R''^A$ ，其中 R''^A 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中， R''^A 可為經取代之 C_{1-8} 烷基。

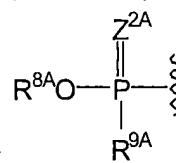
在其他實施例中， R'^A 可為未經取代之 C_{1-8} 烷基。在又一些實施例中， R^{3A} 可為視情況經取代之-O-鹼基。在再一些實施例中， R^{3A} 可為-OC(=O) R^{44A} ，其中 R^{44A} 可選自視情況經取代之 C_{1-12} 烷基、視情況經取代之 C_{2-12} 烯基、視情況經取代之 C_{2-12} 炔基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之 C_{5-8} 環烯基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{44A} 可為經取代之 C_{1-12} 烷基。在其他實施例中， R^{44A} 可為未經取代之 C_{1-12} 烷基。

各種取代基可於戊糖環之2'-位處。在一些實施例中， R^{5A} 可為氫。在其他實施例中， R^{5A} 可為鹵素，例如，氟或氯。在一些實施例中， R^{4A} 可為鹵素，例如氟或氯。在一些實施例中， R^{5A} 可為氫且 R^{4A} 可為鹵素。在一些實施例中， R^{5A} 可為氫且 R^{4A} 可為氟。在其他實施例中， R^{5A} 可為氫且 R^{4A} 可為氯。在其他實施例中， R^{4A} 及 R^{5A} 二者可皆為鹵素。

多個取代基亦可於戊糖環之5'-位處。在一些實施例中， R^{a1} 及 R^{a2} 二者可皆為氫。在其他實施例中， R^{a1} 可為氫且 R^{a2} 可為氘。在又一些實施例中， R^{a1} 及 R^{a2} 二者可皆為氘。對於1'-位，在一些實施例中， R^A 可為氫。在其他實施例中， R^A 可為氘。

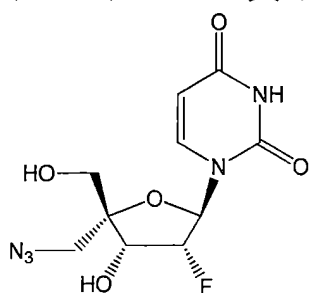
在一些實施例中， B^{1A} 不可為經取代或未經取代之胸腺嘧啶。在其他實施例中， B^{1A} 不可為未經取代之尿嘧啶。在又一些實施例中， B^{1A} 不可為胞嘧啶。在一些實施例中， R^{1A} 不可為H。在一些實施例中，在 B^{1A} 係視情況經取代之胞嘧啶或視情況經取代之胸腺嘧啶時，

R^{1A} 不可為H。在一些實施例中， Z^{1A} 不可為

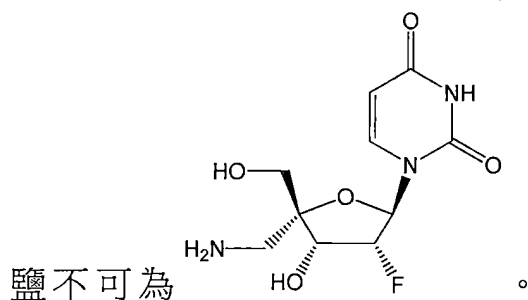


。在一些實施例

中，在 R^{2A} 係疊氮基甲基、 R^{3A} 係羥基、 R^{4A} 係鹵素(例如，氟)、 R^{5A} 係氫、 R^A 係氫且 B^{1A} 係尿嘧啶時， R^{1A} 不可為氫。在一些實施例中，在 R^{2A} 係 H_2N -甲基、 R^{3A} 係羥基、 R^{4A} 係鹵素(例如，氟)、 R^{5A} 係氫、 R^A 係氫且 B^{1A} 係尿嘧啶時， R^{1A} 不可為氫。在一些實施例中，在 R^{2A} 係疊氮基甲基、 R^{3A} 係羥基、 R^{4A} 係鹵素(例如，氟)、 R^{5A} 係氫且 R^A 係氫時，則 B^{1A} 不可為尿嘧啶。在一些實施例中，在 R^{2A} 係 H_2N -甲基、 R^{3A} 係羥基、 R^{4A} 係鹵素(例如，氟)、 R^{5A} 係氫且 R^A 係氫時，則 B^{1A} 不可為尿嘧啶。在一些實施例中，式(I)化合物或醫藥上可接受之鹽不可為

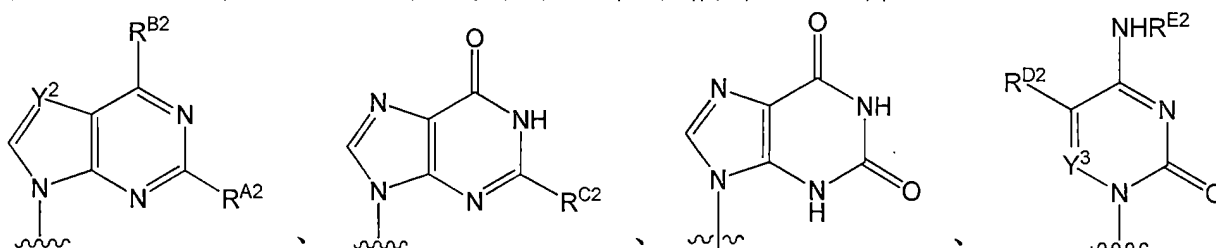


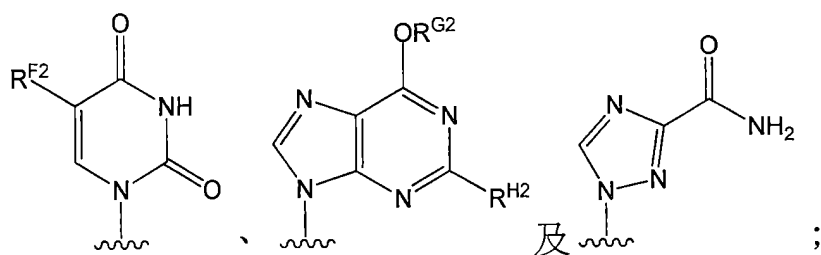
。在一些實施例中，式(I)化合物或醫藥上可接受之



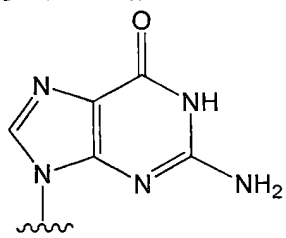
鹽不可為

各種視情況經取代之雜環鹼可附接至戊糖環。在一些實施例中，胺及/或胺基中之一或多者可經適宜保護基團保護。舉例而言，胺基可藉由將胺及/或胺基轉換成醯胺或胺基甲酸酯加以保護。在一些實施例中，視情況經取代之雜環鹼或具有一或多個經保護之胺基之視情況經取代之雜環鹼可具有以下結構中之一者：

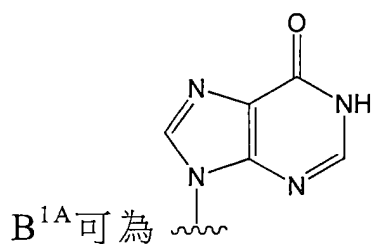




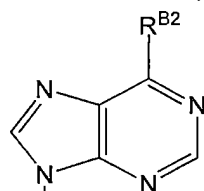
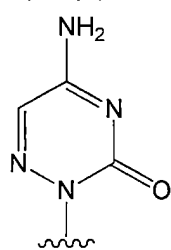
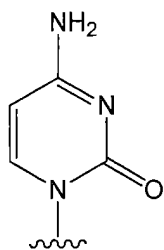
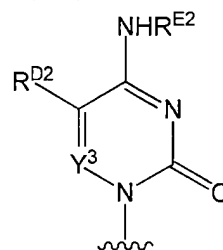
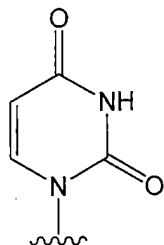
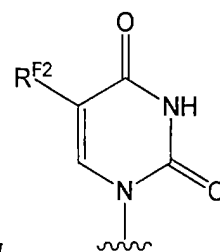
其中： R^{A2} 可選自氫、鹵素及 NHR^{J2} ，其中 R^{J2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{K2}$ 及 $-C(=O)OR^{L2}$ ； R^{B2} 可為鹵素或 NHR^{W2} ，其中 R^{W2} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C(=O)R^{M2}$ 及 $-C(=O)OR^{N2}$ ； R^{C2} 可為氫或 NHR^{O2} ，其中 R^{O2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{P2}$ 及 $-C(=O)OR^{Q2}$ ； R^{D2} 可選自氫、氘、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； R^{E2} 可選自氫、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C(=O)R^{R2}$ 及 $-C(=O)OR^{S2}$ ； R^{F2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； Y^2 及 Y^3 可獨立地為N (氮)或 CR^{I2} ，其中 R^{I2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； R^{G2} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^{H2} 可為氫或 NHR^{T2} ，其中 R^{T2} 可獨立地選自氫、 $-C(=O)R^{U2}$ 及 $-C(=O)OR^{V2}$ ；且 R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} 及 R^{V2} 可獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、雜環基、芳基(C_{1-6} 烷基)、雜芳基(C_{1-6} 烷基)及雜環基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中，可藉由用選自提供用於「經取代」之定義之取代基之列表的取代基置換一或多個氫修飾上文所示結構。



在一些實施例中， B^{1A} 可為。在其他實施例中，

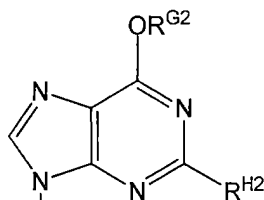


。在又一些實施例中， B^{1A} 可為



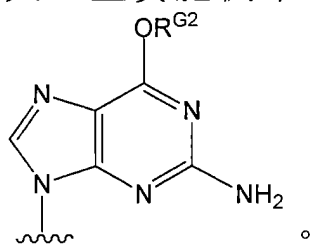
。在一些實施例中， R^{B2} 可為 NH_2 。在其他實

施例中， R^{B2} 可為 NHR^{W2} ，其中 R^{W2} 可為 $-C(=O)R^{M2}$ 或 $-C(=O)OR^{N2}$ 。在

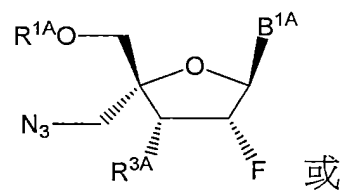


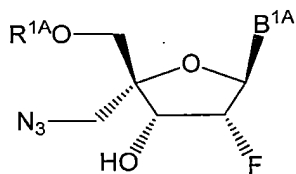
又一些實施例中， B^{1A} 可為

。在一些實施例中， B^{1A} 可為



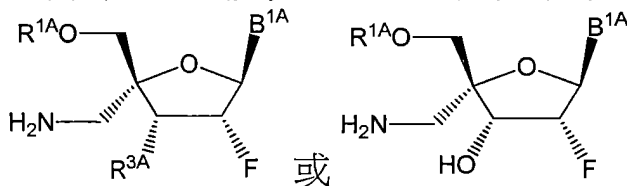
在一些實施例中，式(I)化合物可具有結構：





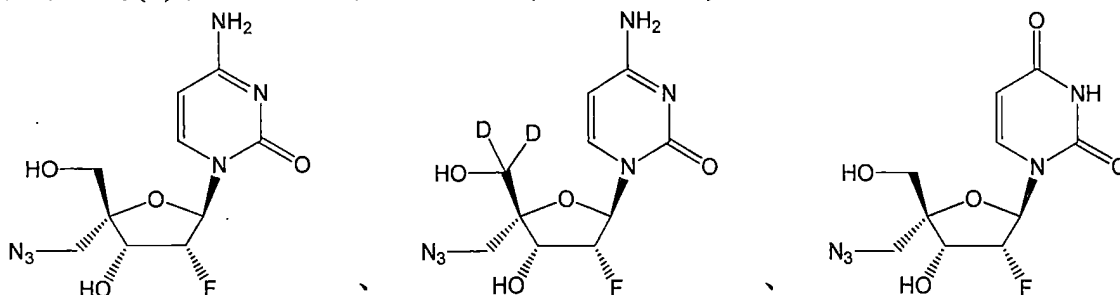
或上述化合物之醫藥上可接受之鹽。在其他實施例

中，式(I)化合物可具有結構：



述化合物之醫藥上可接受之鹽。在此段落之一些實施例中， B^{1A} 可為視情況經取代之嘌呤鹼基。在此段落之其他實施例中， B^{1A} 可為視情況經取代之嘧啶鹼基。在此段落之一些實施例中， B^{1A} 可為鳥嘌呤。在此段落之其他實施例中， B^{1A} 可為胸腺嘧啶。在此段落之又一些實施例中， B^{1A} 可為胞嘧啶。在此段落之再一些實施例中， B^{1A} 可為尿嘧啶。在此段落之一些實施例中， B^{1A} 可為腺嘌呤。在此段落之一些實施例中， R^{1A} 可為氫。在此段落之其他實施例中， R^{1A} 可為視情況經取代之鹽基。在此段落之又一些實施例中， R^{1A} 可為單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯。在此段落之再一些實施例中， R^{1A} 可為胺基磷鹽酯前藥，例如芳基胺基磷鹽酯前藥。在此段落之一些實施例中， R^{1A} 可為鹽基氧基烷基酯磷酸酯前藥。在此段落之其他實施例中， R^{1A} 可為S-鹽基硫代乙基(SATE)前藥。在又一些實施例中， R^{1A} 可為膦二鹽基前藥。在此段落之再一些實施例中， R^{1A} 可為環狀1-芳基-1,3-丙基酯(HepDirect)前藥部分。在此段落之一些實施例中， R^{1A} 為環水楊醇(cycloSal)前藥。

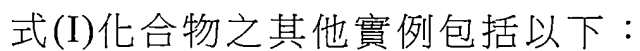
適宜式(I)化合物之實例包括(但不限於)以下：

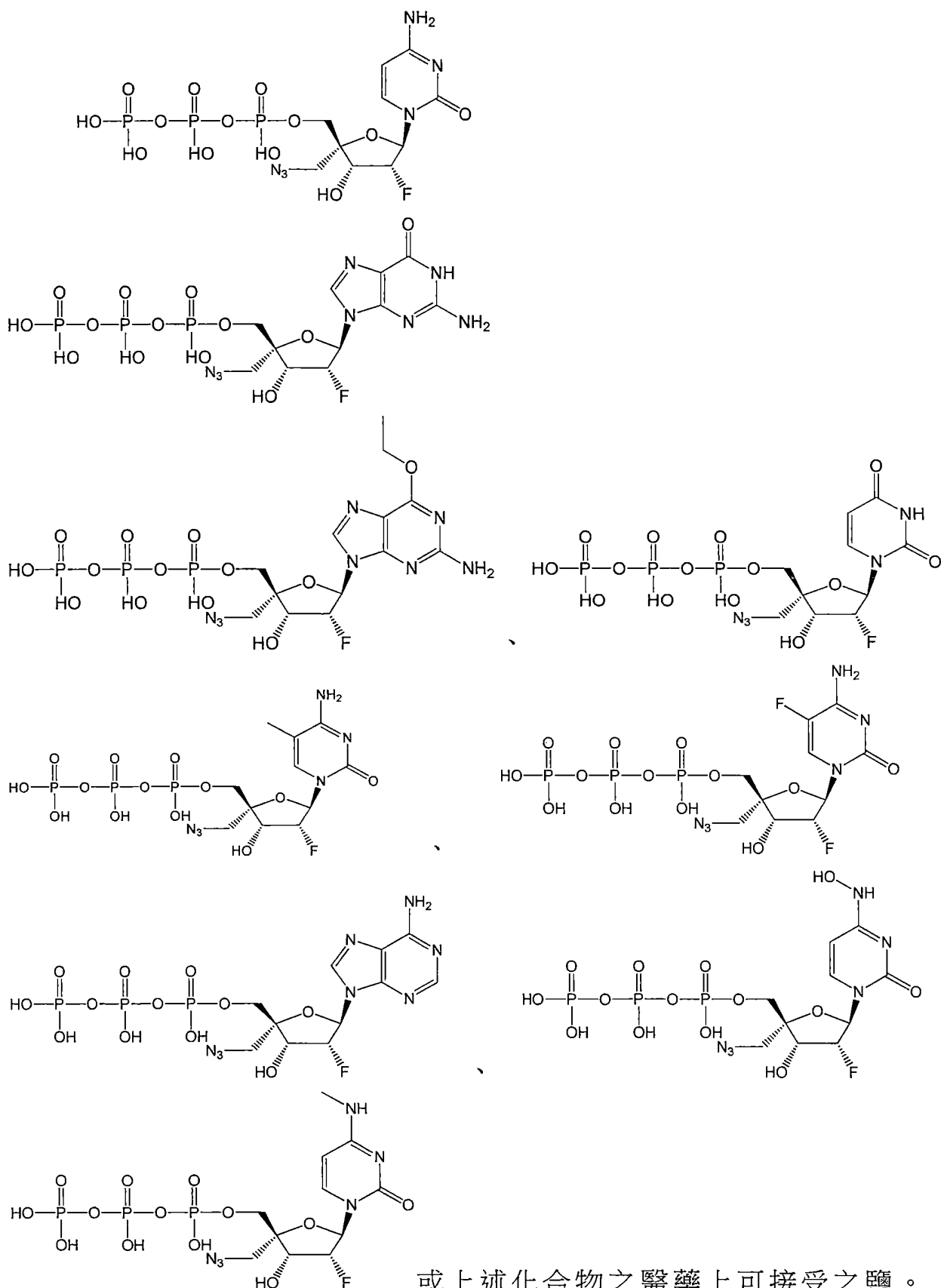




及

或上述化合物之醫藥上可接受之鹽。

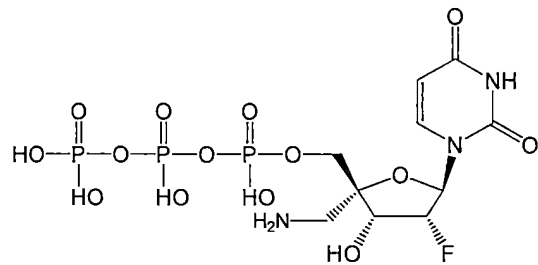
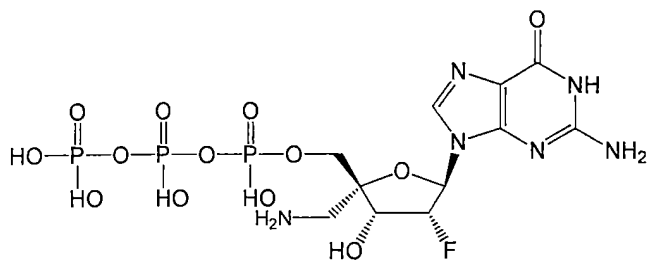
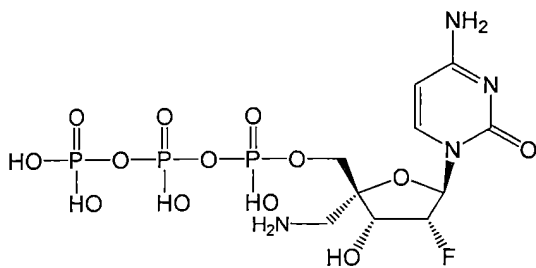




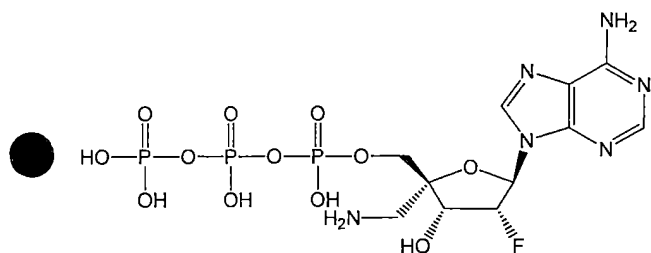
及

或上述化合物之醫藥上可接受之鹽。

式(I)化合物之實例包括以下：

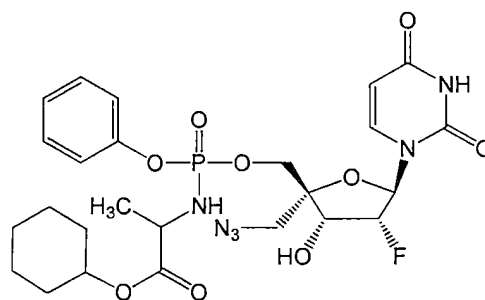
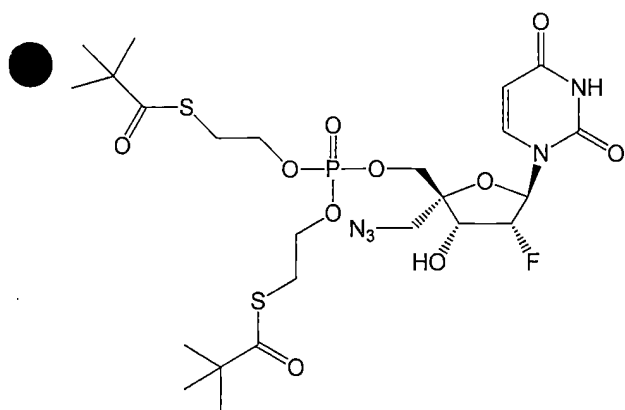
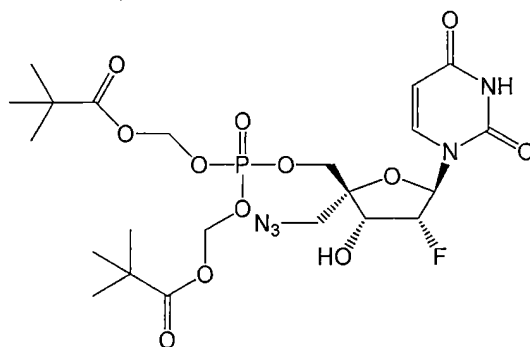
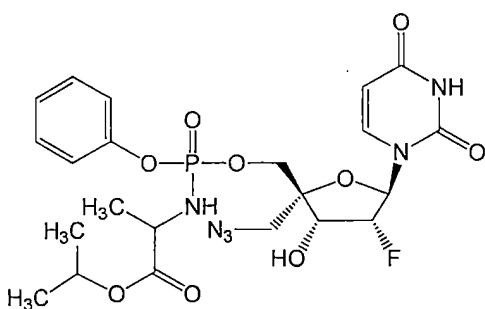


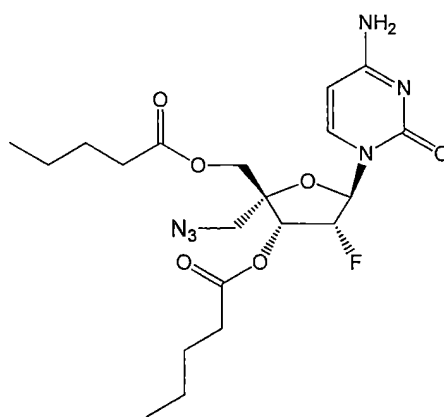
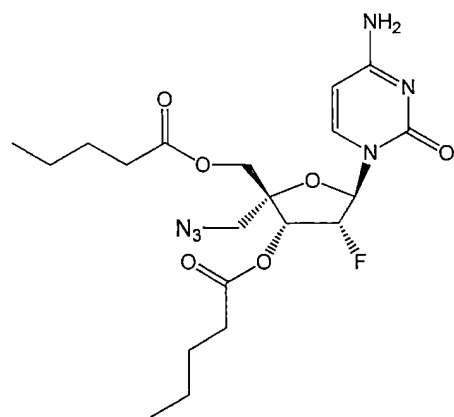
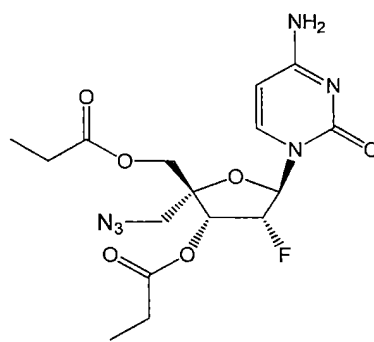
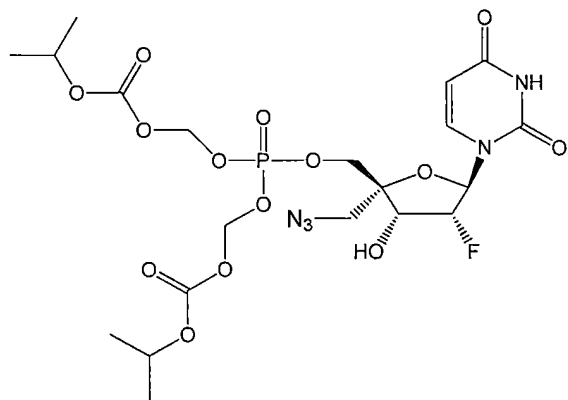
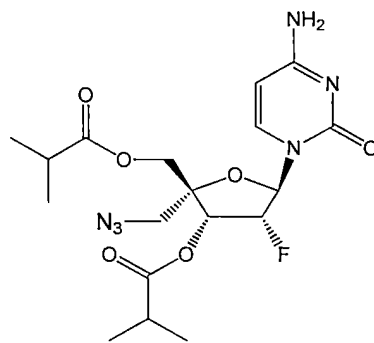
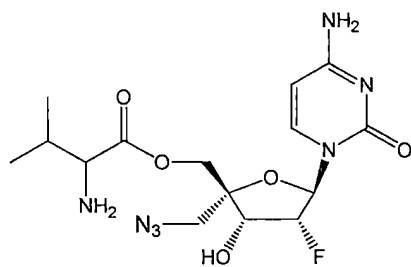
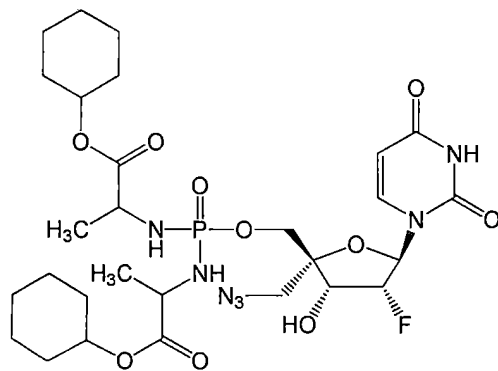
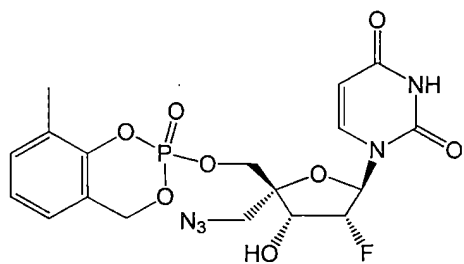
及

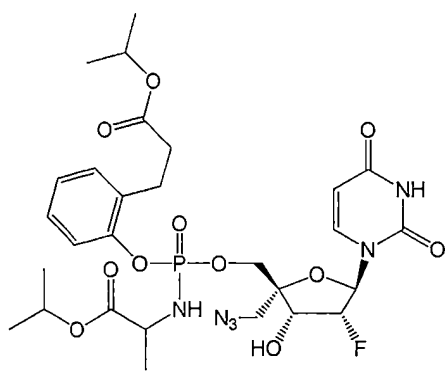
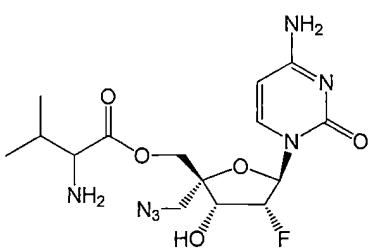
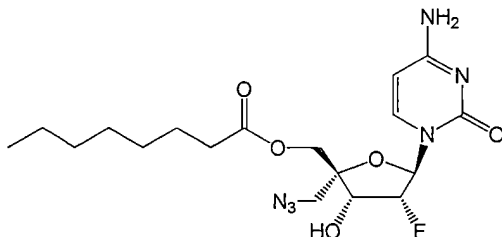
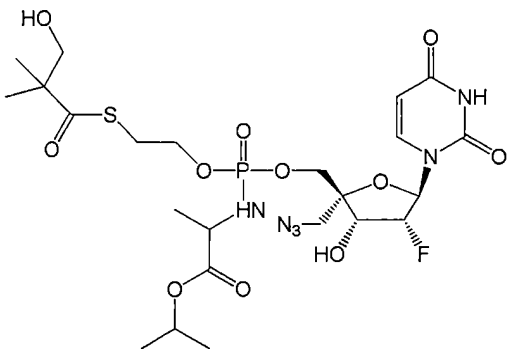
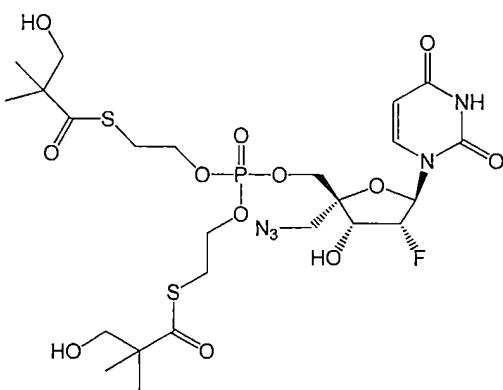
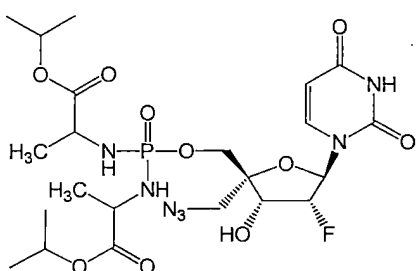
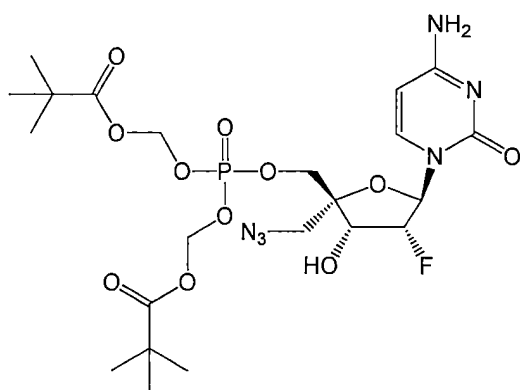
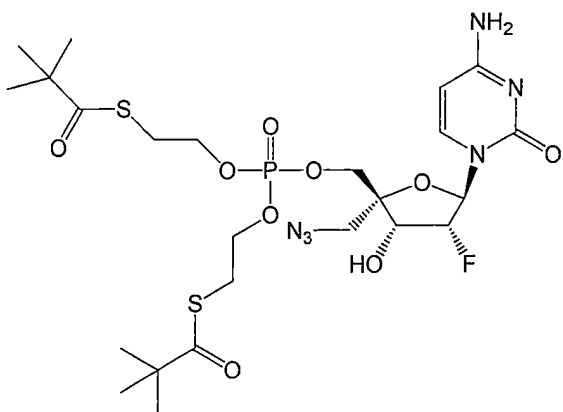


或上述化合物之醫藥上可接受之鹽。

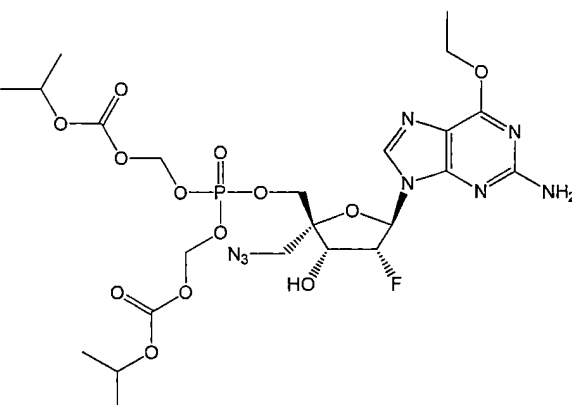
式(I)化合物之其他實例包括(但不限於)以下：







及

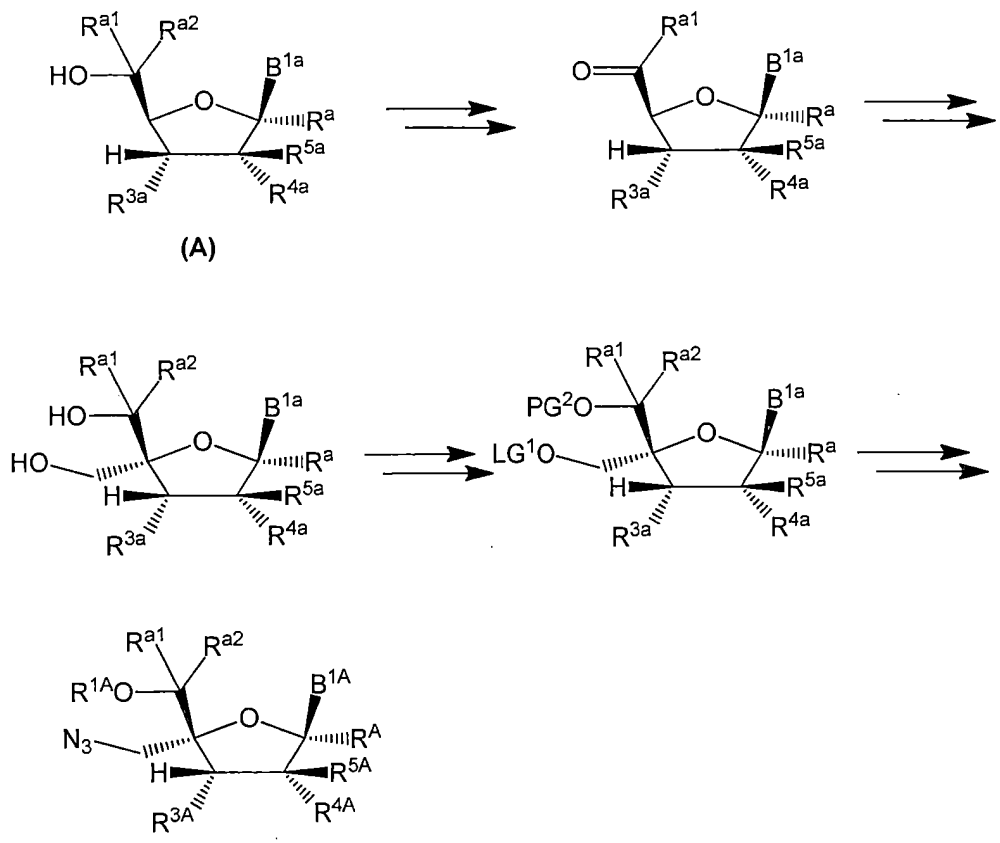


或上述化合物之醫藥上可接受之鹽。

合成

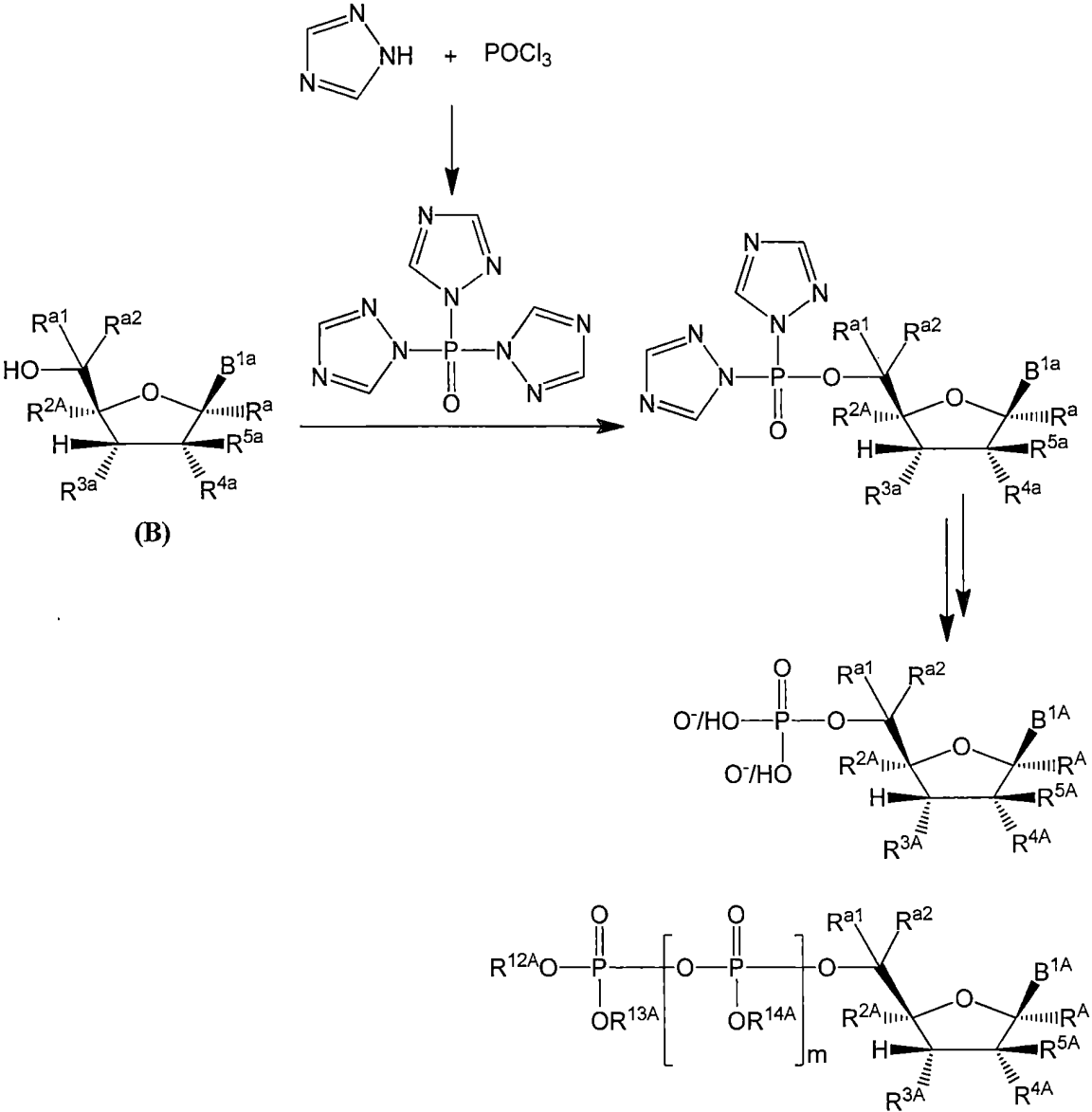
式(I)化合物及彼等本文所述者可以各種方式製備。一些式(I)化合物可商業獲得及/或利用已知合成程序製備。本文顯示並闡述式(I)化合物之一般合成途徑及用於合成式(I)化合物之起始材料之一些實例。本文顯示且闡述之途徑僅具有闡釋性且無論如何不意欲(亦不應理解為)以限制申請專利範圍之範疇。彼等熟習此項技術者能夠認識所揭示合成之修飾形式並給予本文揭示內容設計替代途徑；所有該等修飾形式及替代途徑皆在申請專利範圍之範疇內。

方案1

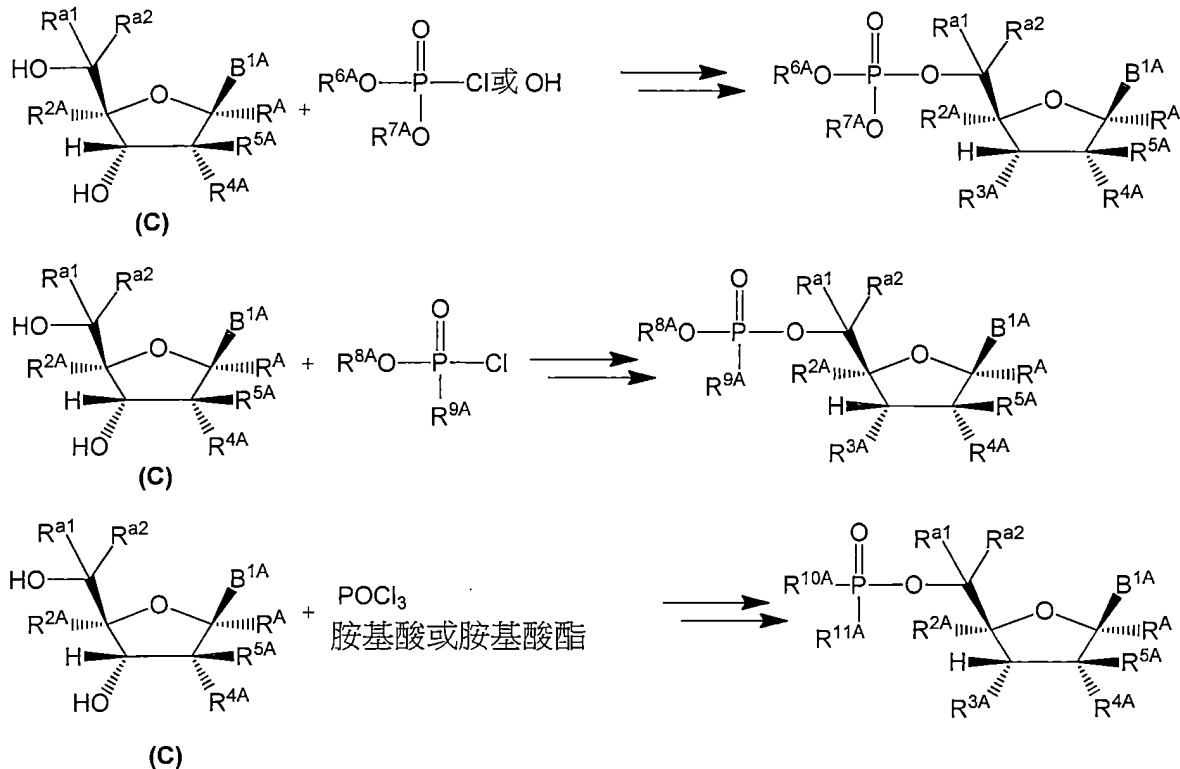


式(I)化合物(其中 R^{2A} 係 C_{1-6} 疊氮基烷基)可自核苷(例如式(A)之核苷)製得。在方案1中， R^a 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 及 B^{1a} 可與如本文針對式(I)所述之 R^A 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 及 B^{1A} 相同， PG^1 可為適宜保護基團且 LG^1 可為適宜離去基團。可使用彼等熟習此項技術者已知之方法將核苷之5'-位氧化成醛。適宜氧化條件包括(但不限於)Moffatt氧化、Swern氧化及Corey-Kim氧化；且適宜氧化劑包括(但不限於)戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)、IBX (2-碘醯基苯甲酸)、TPAP/NMO (過鈹酸四丙基銨/N-甲基嗎啉N-氧化物)、Swern氧化試劑、PCC (氯鉻酸吡啶鎂鹽)、PDC (二鉻酸吡啶鎂鹽)、過碘酸鈉、Collin試劑、硝酸銻銨CAN、於水中之 $Na_2Cr_2O_7$ 、矽藻土上之 Ag_2CO_3 、於水性甘醇二甲醚中之熱 HNO_3 、 O_2 -吡啶 $CuCl$ 、 $Pb(OAc)_4$ -吡啶及苯甲醯基過氧化物- $NiBr_2$ 。可向戊糖環之4'-位添加羥甲基，以及將醛還原為醇。可經由縮合反應使用甲醛及鹼(例如氫氧化鈉)添加羥甲基。在添加羥甲基後，可使用還原劑實施利用4'-羥甲基之中間體化合物之還原。適宜還原劑之實例包括(但不限於) $NaBH_4$ 及 $LiAlH_4$ 。適宜離去基團(例如三氟甲磺酸酯基)可藉由用附接至4'-位之羥甲基置換氫形成，且可用適宜保護基團(例如，藉由與鹼 B^{1a} 或單獨保護基團環化)保護附接至5'-位之氧。可使用金屬疊氮化物試劑(例如疊氮化鈉)用疊氮基置換離去基團。

方案2



方案3



可使用彼等熟習此項技術者已知之各種方法製備具有附接至戊糖環之5'-位之含磷基團的式(I)化合物。方法之實例示於方案2及3中。在方案2及3中， R^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 及 B^{1a} 可與本文針對式(I)所述之 R^A 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 及 B^{1A} 相同。可使含磷前體與核苷(例如，式(B)化合物)偶合。如方案2中所示，在含磷前體偶合後，可在適宜條件(例如水解)下使任何離去基團裂解。可使用彼等熟習此項技術者已知之方法(例如使用焦磷酸酯)添加其他含磷基團。

在一些實施例中，醇鹽可自式(C)化合物使用有機金屬試劑(例如格氏(Grignard)試劑)生成。可使醇鹽與含磷前體偶合。適宜格氏試劑已為彼等熟習此項技術者所知且包括(但不限於)烷基氯化鎂及烷基溴化鎂。在一些實施例中，可使用適當鹼。適宜鹼之實例包括(但不限於)胺鹼，例如烷基胺(包括單-、二-及三-烷基胺(例如，三乙基胺))、視情況經取代之吡啶(例如可力丁(collidine))及視情況經取代之咪唑(例如，N-甲基咪唑)。或者，可向核苷中添加含磷前體並形成亞磷酸

酯。可使用彼等熟習此項技術者已知之條件將亞磷酸酯氧化為磷酸酯。適宜條件包括(但不限於)間-氯過氧苯甲酸(MCPBA)及碘作為氧化劑及水作為氧供體。

可將4'-位處之C₁₋₆疊氮基烷基還原為C₁₋₆胺基烷基。可利用彼等熟習此項技術者已知之各種還原試劑/條件。舉例而言，可經由氫化(例如，H₂-Pd/C或HCO₂NH₄-Pd/C)、Staudinger反應、NaBH₄/CoCl₂•6H₂O、Fe/NH₄Cl或Zn/NH₄Cl將疊氮基還原為胺基。

在式(I)化合物具有為硫之Z^{1A}、Z^{2A}或Z^{3A}時，可以彼等熟習此項技術者已知之各種方式添加硫。在一些實施例中，硫可為含磷前體之

一部分，例如，
$$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}^6\text{AO}-\text{P}-\text{Cl or OH} \\ | \\ \text{R}^7\text{AO} \end{array} \quad \text{或} \quad \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}^8\text{AO}-\text{P}-\text{Cl} \\ | \\ \text{R}^9\text{A} \end{array}$$
。或者，可使用硫化試劑添加硫。適宜硫化試劑已為彼等熟習此項技術者所知，且包括(但不限於)元素硫、Lawesson試劑、環辛硫、3H-1,2-苯并二硫雜環戊二烯-3-酮-1,1-二氧化物(Beaucage試劑)、3-((N,N-二甲基胺基亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-5-硫酮(DDTT)及雙(3-三乙氧基矽基)丙基-四硫化物(TEST)。

適宜含磷前體可為商業獲得或藉由彼等熟習此項技術者已知之合成方法製備。含磷前體之一般結構之實例示於方案2及3中。

在本文所述化合物之任一者之合成期間，若期望，可用一或多個適宜保護基團保護附接至戊糖環之任何羥基及B^{1a}上存在之任何-NH及/或NH₂基團。本文闡述適宜保護基團。舉例而言，在R^{3a}係羥基時，R^{3a}可經三芳基甲基或矽基保護。同樣，B^{1a}上存在之任何-NH及/或NH₂基團可經(例如)三芳基甲基及矽基保護。三芳基甲基之實例包括(但不限於)三苯甲基、單甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr)、4,4',4''-叁-(苯甲

醯基氧基)三苯甲基(TBTr)、4,4',4''-叁(4,5-二氯酞醯亞胺基)三苯甲基(CPTTr)、4,4',4''-叁(乙醯丙基氧基)三苯甲基(TLTr)、對-茴香基-1-萘基苯基甲基、二-鄰-茴香基-1-萘基甲基、對甲苯基二苯基甲基、3-(咪唑基甲基)-4,4'-二甲氧基三苯甲基、9-苯基咕噸-9-基(Pixyl)、9-(對-甲氧基苯基)咕噸-9-基(Mox)、4-癸基氧基三苯甲基、4-十六烷基氧基三苯甲基、4,4'-二(十八烷基)三苯甲基、9-(4-十八烷基氧基苯基)咕噸-9-基、1,1'-雙-(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、4,4',4''-叁-(第三丁基苯基)甲基(TTTr)及4,4'-二-3,5-己二烯基氧基三苯甲基。矽基之實例包括(但不限於)三甲基矽基(TMS)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、三異丙基矽基(TIPS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)、三-異丙基矽基氧基甲基及[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基。彼等熟習此項技術者應瞭解，附接至戊糖環之基團及於B^{1a}上之任何-NH及/或NH₂基團可經各種保護基團保護，且存在之任何保護基團可更換為其他保護基團。保護基團之選擇及更換在彼等熟習此項技術者之能力範圍內。可藉由業內已知之方法(例如，利用酸(例如，礦物酸或有機酸)、鹼或氟化物來源)移除任何保護基團。

醫藥組合物

本文所述之一些實施例係關於醫藥組合物，其可包括有效量之一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

術語「醫藥組合物」係指一或多種本文揭示之化合物與其他化學組份(例如稀釋劑或載劑)之混合物。醫藥組合物有利於將化合物投與有機體。醫藥組合物亦可藉由使化合物與無機或有機酸(例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸)反應獲得。醫藥組合物通常可經調整用於特定預期投與途徑。

術語「生理上可接受」定義不會消除該化合物之生物活性及性

質之載劑、稀釋劑或賦形劑。

如本文所用，「載劑」係指促進化合物納入細胞或組織中之化合物。舉例而言，但不限於，二甲基亞砷(DMSO)係促進許多有機化合物攝取至個體之細胞或組織中之常用載劑。

如本文所用，「稀釋劑」係指醫藥組合物中無藥理活性但可為醫藥所需或期望之成份。舉例而言，稀釋劑可用於增加有效藥物之體積，該藥物之質量對於製造及/或投與過小。其亦可為用於溶解欲藉由注射、消化或吸入投與之藥物的液體。業內稀釋劑之常見形式係緩衝水溶液，例如但不限於模擬人類血液之組成之磷酸鹽緩衝鹽水。

如本文所用，「賦形劑」係指添加至醫藥組合物中以為組合物提供(但不限於)體積、一致性、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等的惰性物質。「稀釋劑」係一類賦形劑。

本文所述醫藥組合物可本身或以其中其與其他活性成份(如在組合療法中)或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合之醫藥組合物形式投與人類患者。適當調配物端視所選投與途徑而定。本文所述化合物之調配及投與技術已為彼等熟習此項技術者所知。

本文所揭示之醫藥組合物可以本身已知之方式製造，例如，藉助習用混合、溶解、顆粒化、製糖衣、研磨成粉狀、乳化、囊封、包裹或壓錠製程。另外，所含活性成份之量可有效達成其預期目的。用於本文揭示之醫藥組合中之許多化合物可以與醫藥上相容之抗衡離子之鹽形式提供。

業內存在多種投與化合物之技術，其包括(但不限於)經口、經直腸、局部、氣溶膠、注射及非經腸遞送，包括肌內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。

亦可以局部而非全身方式(例如)經由將化合物直接注射至感染區域投與化合物(經常以儲積或持續釋放調配物)。此外，可以靶向藥物

遞送系統(例如，在經組織特異性抗體塗佈之脂質體中)投與化合物。脂質體將靶向器官且由器官選擇性吸收。

若期望，組合物可提供於包裝或分配器器件中，其可含有一或多個含有活性成份之單位劑型。包裝可(例如)包含金屬或塑膠箔，例如泡罩包裝。包裝或分配器器件可附有投與說明書。包裝或分配器亦可附有呈由調控醫藥之製造、使用或銷售之政府機構規定之形式之與容器相關的注意事項，該注意事項反映獲得供人類或獸醫投與用藥品之形成之機構批准。該注意事項(例如)可為由U.S. Food and Drug對於處方藥物批准之標籤或批准之產品插頁。可包括調配於相容之醫藥載劑中之本文所述化合物之組合物亦可製得、放置於適當容器中並標記用於指示病況之治療。

使用方法：

本文所述之一些實施例係關於改善、治療及/或預防副黏液病毒感染之方法，其可包括向個體投與有效量之一或多種本文所述化合物或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物。在一些實施例中，該個體鑑別為患有副黏液病毒感染。

本文所述其他實施例係關於抑制副黏液病毒之病毒複製之方法，其可包括使經病毒感染之細胞與有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物接觸。舉例而言，式(I)化合物或醫藥上可接受之鹽可用作鏈終止劑且抑制病毒複製。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善副黏液病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接

受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防副黏液病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制副黏液病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制副黏液病毒之聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由副黏液病毒感染引起之上呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由副黏液病毒感染引起之下呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由副黏液病毒感染引起之感染之一或多種症狀(例如，彼等本文所述者)。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善因副黏液病毒感染引起之細支氣管炎及/或氣管支氣管炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善因副黏液病毒感染引起之肺炎。在一些實

施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善因副黏液病毒感染引起之喉炎。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善呼吸道融合性病毒(RSV)感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防呼吸道融合性病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制呼吸道融合性病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制RSV聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由RSV感染引起之上呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由RSV感染引起之下呼吸性病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由RSV感染引起之感染之一或多種症狀(例

如，彼等本文所述者)。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善因RSV感染引起之細支氣管炎及/或氣管支氣管炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善因RSV感染引起之肺炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善因RSV感染引起之喉炎。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善HPIV-1感染及/或HPIV-3感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防HPIV-1感染及/或HPIV-3感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制HPIV-1及/或HPIV-3複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制HPIV-1聚合酶複合物及/或HPIV-3聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其

醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善HPIV-2感染及/或HPIV-4感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防HPIV-2感染及/或HPIV-4感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制HPIV-2及/或HPIV-4複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制HPIV-2聚合酶複合物及/或HPIV-4聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於及/或改善間質肺炎病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防間質肺炎病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制間質肺炎病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制間質肺炎病毒聚合酶複合物。在一些實施例(包括彼等此段落者)中，間質肺炎病毒可為人類間質肺炎病毒。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其

醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由選自RSV病毒、副流感病毒及間質肺炎病毒之病毒引起之上呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由選自RSV病毒、副流感病毒及間質肺炎病毒之病毒引起之下呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由選自RSV病毒、副流感病毒及間質肺炎病毒之病毒引起之感染之一或多種症狀(例如彼等本文所述者)。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善因RSV病毒感染、副流感病毒感染及間質肺炎病毒感染引起之細支氣管炎及/或氣管支氣管炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善因RSV病毒感染、副流感病毒感染及間質肺炎病毒感染引起之肺炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善因RSV病毒感染、副流感病毒感染及間質肺炎病毒感染引起之喉炎。

可用於治療、改善及/或預防副黏液病毒感染之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可為第19頁至第48頁中所述之實施例中任一者中提供之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

如本文所用，術語「預防」(「prevent」及「preventing」)意指，與未接受化合物之個體相比，在接受化合物之個體中，降低病毒複製之效率及/或更大程度地抑制病毒複製。預防之形式之實例包括向已暴露或可暴露於感染物(例如副黏液病毒(例如，RSV))之個體預防性投與。

本文所用術語「治療」(「treat」、「treating」、「treatment」)、「治療性」及「療法」不必意指疾病或病況完全治癒或消失。可將疾病或病況之任何不期望體徵或症狀之任何程度之任何減輕視為治療及/或療法。此外，治療可包括可使個體之身體狀況或外觀之整體感覺惡化的行為。

術語「治療有效量」及「有效量」用於指示引發所指示生物或醫學反應之活性化合物或醫藥劑之量。舉例而言，化合物之有效量可為用以預防、減輕或改善疾病之症狀或延長所治療個體之存活期所需的量。此反應可在組織、系統、動物或人類中發生且包括所治療疾病之體徵或症狀之減輕。彼等熟習此項技術者依據本文所提供揭示內容完全有能力測定有效量。作為劑量所需之本文揭示之化合物之治療有效量應取決於投與途徑、所治療動物(包括人類)之類型及所考慮具體動物之身體特性。劑量可經調整以達成期望效應，但應取決於諸如下等因素：重量、飲食、並行用藥及彼等熟習醫學技術者將認識到之其他因素。

用於測定治療副黏液病毒感染之方法之有效性的各種標識已為彼等熟習此項技術者所知。適宜標識之實例包括(但不限於)病毒負荷降低、病毒複製減少、血清轉變所需時間減少(患者血清中不可檢測到病毒)、臨床結果中之發病率或死亡率降低及/或疾病反應之其他標識。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之有效量

係有效將病毒效價降低至不可檢測程度(例如，降低至約1000至約5000、約500至約1000或約100至約500個基因組複本/mL血清)的量。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之有效量係與投與式(I)或其醫藥上可接受之鹽之前之病毒負荷相比有效降低病毒負荷的量。舉例而言，其中病毒負荷係在投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之前及再次在完成利用式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療方案之後(例如，在完成後1週)的量度。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之有效量可為將病毒負荷有效降低至低於約100個基因組複本/mL血清的量。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之有效量係與投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之前之病毒負荷相比有效達成個體血清中之病毒效價降低在約1.5-log至約2.5-log降低、約3-log至約4-log降低範圍內、或大於約5-log降低的量。舉例而言，其中病毒負荷係在投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之前及再次在完成利用式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療方案之後(例如，在完成後1週)的量度。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可引起副黏液病毒複製相對於個體中之治療前程度降低至至多1、1/2、1/3、1/4、1/5、1/10、1/15、1/20、1/25、1/50、1/75、1/100或更少，如在完成治療方案後(例如，在完成後1週)所測定。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可引起副黏液病毒複製相對於治療前程度降低至約1/5至約1/2、約1/20至約1/10、約1/40至約1/15或約1/100至約1/50。在一些實施例中，與藉由利巴韋林(Virazole®)所達成減少副黏液病毒之減少程度相比，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可引起副黏液病毒複製減少1 log至1.5 log、1.5 log至2 log、2 log至2.5 log、2.5 log至3 log、3 log至3.5 log或3.5 log至4 log以上之副黏液病毒複製減少，或與利巴韋林(Virazole®)療法後6個月達成之減少程

度相比，可在較短時間段內(例如，在1週、2週、1個月、2個月或3個月內)達成與利巴韋林(Virazole®)療法相同之減少程度。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之有效量係：有效達成持續病毒反應時之量，例如在療法停止後至少約1週、2週、1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月或至少約6個月之時段內在個體血清中沒有可檢測或實質上沒有可檢測之副黏液病毒RNA (例如，小於約500、小於約400、小於約200或小於約100個基因組複本/毫升血清)。

在一段時間後，感染物可能對一或多種治療劑形成抗性。本文所用術語「抗性」係指病毒菌株對治療劑展現延遲、減少及/或無反應。舉例而言，在利用抗病毒劑治療後，經抗性病毒感染之個體之病毒負荷之減少程度可能小於經非抗性菌株感染之個體所呈現之病毒負荷減少量。在一些實施例中，可向經對一或多種不同抗RSV試劑(例如，利巴韋林)具有抗性之RSV感染之個體投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽以改善及/或治療RSV感染。在一些實施例中，與對其他抗RSV試劑具有抗性之一或多種RSV菌株之形成相比，在個體經式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽治療時，可延遲一或多種抗性RSV菌株之形成。

在一些實施例中，與經利巴韋林治療之經歷併發症之個體的百分比相比，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可降低經歷RSV病毒感染之併發症之個體的百分比。舉例而言，與經利巴韋林治療之個體相比，經式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽治療而且經歷併發症之個體之百分比可減少10%、25%、40%、50%、60%、70%、80%及90%。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包括本文所述化合物之醫藥組合物可與一或多種額外試劑組合使用。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種目前用於

治療RSV之試劑組合使用。舉例而言，額外試劑可為利巴韋林、帕利珠單抗及RSV-IGIV。對於RSV之治療，額外試劑包括(但不限於) ALN-RSV01(具有有義鏈序列(5'至3')GGCUCUUAGCAAAGUCAA GdTdT (SEQ ID NO. 1)及反義鏈序列(5'至3') CUUGACUUUGC UAA GAGCCdTdT (SEQ ID NO. 2) 之 siRNA 試劑， Alnylam Pharmaceuticals，於2008年12月15日提出申請之美國公開案第2009/0238772號)、BMS-433771 (1-環丙基-3-[[1-(4-羥基丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮)、RFI-641 4,4''-雙-{4,6-雙-[3-(雙-胺甲醯基甲基-胺磺醯基)-苯基胺基]-(1,3,5)三嗪-2-基胺基}-聯苯-2,2''-二磺酸)、RSV604 ((S)-1-(2-氟苯基)-3-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮平-3-基)脲)、MDT-637 5,5'-雙[1-(((5-胺基-1H-四唑基)亞胺基)甲基)]2,2',4''-次甲基叁苯酚)、BTA9881 ((R)-9b-(4-氯苯基)-1-(4-氟苯甲醯基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-c]吡啶-5(9bH)-酮)、TMC-353121 (2-[[6-[[[2-(3-羥基丙基)-5-甲基苯基]胺基]甲基]-2-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基吡啶-3-醇) (Tibotec)、MBX-300 ([2,2-雙(二十二烷基氧基-氧基甲基)丙基-5-乙醯胺基-3,5-二去氧基-4,7,8,9-四-O-(鈉-氧基磺醯基)-D-甘油-D-半乳糖基-2-努羅吡喃糖苷(nonulopyranosid)]酸酯)、YM-53403 (6-{4-[(聯苯-2-基羰基)胺基]苯甲醯基}-N-環丙基-5,6-二氫-4H-噻吩并[3,2-d][1]苯并氮呋-2-甲醯胺)、莫維珠單抗(motavizumab) (Medi-524, MedImmune)、Medi-559 (重組RSV A2 cp248/404/1030/ΔSH)、Medi-534 (載體疫苗候選重組牛/人類副流感病毒3型(PIV3)/RSV F2)、Medi-557、RV568及RSV-F顆粒疫苗(Novavax)。(段落A)

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種一起存於單一醫藥組合物中之額外試劑投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種呈兩種或更多種單獨

醫藥組合物形式之額外試劑一起投與。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可於一種醫藥組合物中投與，且至少一種額外試劑可在第二醫藥組合物中投與。若存在至少兩種額外試劑，則額外試劑中之一或多者可存於包括式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之第一中醫藥組合物，且至少一種其他額外試劑可存在第二醫藥組合物中。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外試劑之投與次序可變。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可在所有額外試劑之前投與。在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可在至少一種額外試劑之前投與。在又一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種額外試劑同時投與。在再一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可為在投與至少一種額外試劑之後投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可在投與所有額外試劑之後投與。

利用式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與段落中所述之一或多種額外試劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之組合的潛在優勢可為，與在投與第64頁段落A中所述之一或多種化合物(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)而無式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽時達成相同治療結果所需之量相比，減少可有效治療本文揭示之疾病病況(例如，RSV)之一或多種第64頁段落A之化合物(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之所需量。舉例而言，與第64頁段落A中所述之化合物(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之量相比，在以單一療法形式投與時達成相同病毒負荷減少所需之第64頁段落A中所述化合物(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之量可較小。利用式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與第64頁段落A中所述之一或多種額外試劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之組合的另一潛在優勢係，與在以單一療法形式投與化合物時之障壁相比，使用兩種或更多種具有不同作用機制之化合物

可產生對抗性病毒菌株之發生之更高障壁。

利用式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與第64頁段落A中所述之一或多種額外試劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之組合的額外優勢可包括式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與第64頁段落A中所述之一或多種額外試劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之間之交叉抗性極小至無交叉抗性；式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及第64頁段落A中所述之一或多種額外試劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之不同消除途徑；式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與段落中所述之一或多種額外試劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之間之重疊毒性極小至無重疊毒性；對細胞色素P450之效應極小至不顯著；及/或式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與第64頁段落A中所述之一或多種額外試劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之間之藥物動力學相互作用極小至無藥物動力學相互作用。

如彼等熟習此項技術者將易於瞭解，欲投與之活體內有用劑量及特點投與模式應取決於年齡、體重、折磨之嚴重程度及所治療哺乳動物種類、所用特定化合物及使用該等化合物之特定用途。有效劑量(亦即，達成期望結果所需之劑量)之測定可由彼等熟習此項技術者使用常規方法(例如人類臨床試驗及活體外研究)來完成。

端視期望效應及治療適應症而定，劑量可寬泛變化。或者，劑量可基於患者之表面積且根據其計算，如彼等熟習此項技術者所瞭解。儘管精確劑量應以藥物-對-藥物基測定，但在大多數情形下，可關於劑量作出一些一般化。成年人類患者之日劑量方案可為(例如)介於0.01 mg與3000 mg每一活性成份之間、較佳介於1 mg與700 mg之間(例如5 mg至200 mg)之口服劑量。劑量可為單一劑量或在一或多天過程中給予之兩個或更多個之一系列，如個體所需。在一些實施例中，化合物將投與連續治療時段，例如投與一週或更長或數月或數年。

在已針對至少一些病況確立化合物之人類劑量之情況中，可使

用彼等相同劑量，或介於已確立人類劑量之約0.1%與500%之間、更佳介於約25%與250%之間之劑量。若未確立人類劑量，如同新發現之醫藥組合物之情形，則可自ED₅₀或ID₅₀值或源自活體外或活體內研究之其他適當值(如由動物中之毒性研究及功效研究所定性)推斷適宜人類劑量。

在投與醫藥上可接受之鹽之情形下，劑量可以游離鹼計算。如彼等熟習此項技術者所瞭解，在某些情況下，可能需要所投與本文揭示之化合物之量超過或甚至遠超過上述較佳劑量範圍以有效且強烈地治療侵襲性疾病或感染。

可個別地調節劑量及間隔以提供足以維持調節效應或最小有效濃度(MEC)之活性部分之血漿含量。MEC可針對每一化合物而變，但可自活體外數據估計。達成MEC所需之劑量將取決於個體特性及投與途徑。然而，HPLC分析或生物分析可用於測定血漿濃度。亦可使用MEC值測定劑量間隔。應使用在10%至90%、較佳介於30%至90%且最佳介於50%至90%時間內維持血漿含量高於MEC之方案投與組合物。在局部投與或選擇性攝取之情形下，藥物之有效局部濃度可與血漿濃度無關。

應注意，主治醫師應知曉由於毒性或器官功能障礙如何及何時停止、中斷或調節投與。反之，若臨床反應不夠(排除毒性)，則主治醫師亦應知曉調節治療至更高程度。在所關注病症之管控中所投與劑量之數量級應隨欲治療病況之嚴重程度及投與途徑而變。舉例而言，病況之嚴重程度可部分地藉由標準預測評估方法來評估。另外，該劑量且(可能)劑量頻率亦應根據個體患者之年齡、體重及反應而有所變化。與上文論述之病況相當之程式可用於獸醫學中。

可使用已知方法評估本文揭示之化合物之功效及毒性。舉例而言，可藉由測定對細胞系(例如哺乳動物、且較佳人類細胞系)之活體

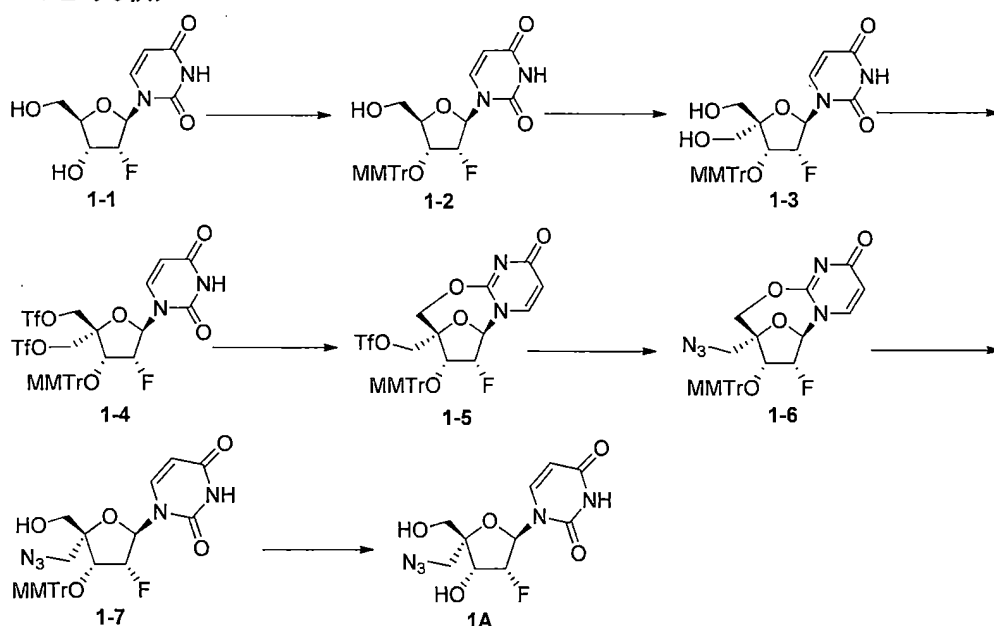
外毒性確立共享某些化學部分之特定化合物或化合物亞組之毒性。該等研究之結果經常可預測動物(例如哺乳動物或更特定而言人類)中之毒性。或者，可使用已知方法測定動物模型(例如小鼠、大鼠、兔或猴)中之特定化合物之毒性。可使用若干公認方法(例如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗)確立特定化合物之功效。在選擇模型以測定功效時，可藉由當前技術指導熟習此項技術者以選擇適當模型、劑量、投與途徑及/或方案。

實例

在以下實例中進一步詳細揭示額外實施例，其並不意欲以任何方式限制申請專利範圍之範疇。

實例1

化合物1A之製備



(1-2)之製備：向1-1 (50 g, 203 mmol)於無水吡啶(200 mL)中之溶液中添加TBDPS-Cl (83.7 g, 304 mmol)。於R.T.下使反應進行過夜。在低壓下濃縮溶液，以產生殘餘物，將其分配在乙酸乙酯與水之間。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮，以產生白色發泡體狀5'-OTBDPS醃(94 g)。

向5'-OTBDPS 醚 (94.0 g, 194.2 mmol)於無水DCM (300 mL)中之溶液中添加硝酸銀(66.03 g, 388.4 mmol)及可力丁(235 mL, 1.94 mol)。於R.T.下攪拌混合物。15 min後，將混合物冷卻至0°C，並以單一份形式添加單甲氧基三苯甲基氯(239.3 g, 776.8 mmol)。於R.T.下攪拌過夜後，經由矽藻土過濾混合物並用TBME稀釋濾液。將溶液連續用1M檸檬酸、稀鹽水及5%碳酸氫鈉洗滌。將有機溶液經硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，以產生黃色發泡體狀完全保護之中間體。

將此完全保護之中間體溶解於甲苯(100 mL)中，且在減壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於無水THF (250 mL)中並用TBAF (60 g, 233 mmol)處理。將混合物於R.T.下攪拌2 h，且在減壓下移除溶劑。將殘餘物吸收至乙酸乙酯中，且將溶液首先用飽和碳酸氫鈉及隨後用鹽水洗滌。在經硫酸鎂乾燥後，在真空中移除溶劑並藉由管柱層析(於PE中之50% EA)純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**1-2** (91 g, 86.4%)。

(1-3)之製備：向**1-2** (13.5 g, 26 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加吡啶(6.17 mL, 78 mmol)。將溶液冷卻至0°C並以單一份形式添加戴斯-馬丁過碘烷(33.8 g, 78 mmol)。將反應混合物於R.T.下攪拌4 h，並藉由添加Na₂S₂O₃溶液(4%)及碳酸氫鈉水溶液(4%) (將溶液調節至pH 6，約150 mL)驟冷。將混合物攪拌15 min。分離有機層，用稀鹽水洗滌並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於二噁烷(100 mL)中，且將溶液用37%甲醛水溶液(21.2 g, 10當量)及2N氫氧化鈉水溶液(10當量)處理。將反應混合物於R.T.下攪拌過夜。於R.T.下攪拌0.5 h後，利用飽和NH₄Cl (約150 mL)移除過量氫氧化鈉水溶液。在減壓下濃縮混合物，並將殘餘物分配在乙酸乙酯與5%碳酸氫鈉之間。分離有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並濃縮。藉由管柱層析(於DCM中之2% MeOH)純化殘餘物，以產生白色發泡體狀二醇**1-3**(9.2 g, 83.6%)。

(1-4)之製備：將化合物**1-3** (23 g, 42.0 mmol)與甲苯共蒸發兩

次。將殘餘物溶解於無水DCM (250 mL)及吡啶(20 mL)中。將溶液冷卻至0°C並經10 min逐滴添加三氟甲磺酸酐(24.9 g, 88.1 mmol)。於此溫度下，將反應物攪拌40 min。藉由TLC (PE: EA= 2:1且DCM: MeOH= 15:1)監測反應。完成後，於0°C下用水(50 mL)驟冷反應混合物。將混合物攪拌30 min，並用EA萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，並經由矽膠墊過濾。在減壓下濃縮濾液，並藉由管柱層析(於PE中之50% EA)純化殘餘物，以產生褐色發泡體狀**1-4** (30.0 g, 88.3%)。

(1-5)之製備：於0°C下在氮氣氛下向**1-4** (4.4 g, 5.42mmol)於無水DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (260 mg, 6.5 mmol)。將溶液於R.T.下攪拌1.5 h。溶液未經任何進一步處理即用於下一步驟。

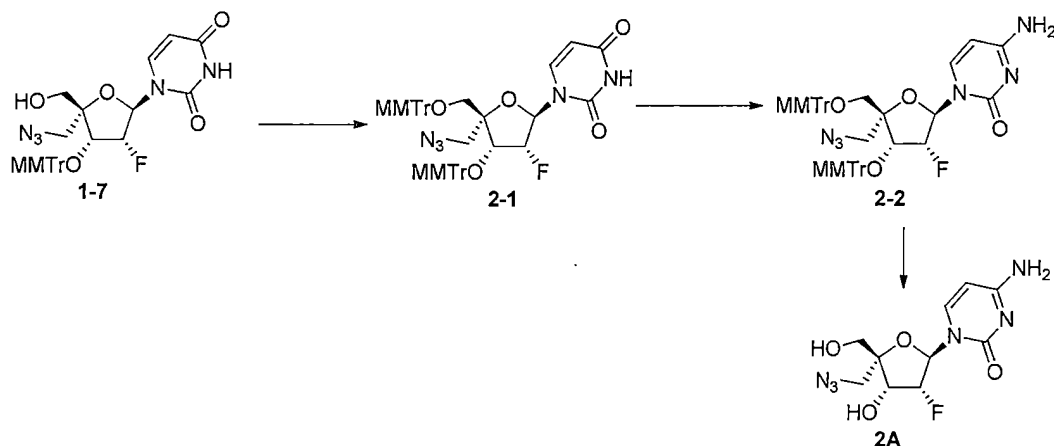
(1-6)之製備：於0°C下在氮氣氛下向攪拌溶液中添加NaN₃ (1.5g, 21.68 mmol)，且將所得溶液於R.T.下攪拌1.5 h。將反應物用水驟冷，用EA萃取，用鹽水洗滌並經MgSO₄乾燥。濃縮之有機相未經進一步純化即用於下一步驟。

(1-7)之製備：於R.T.下向**1-6** (3.0 g, 5.4 mmol)於無水1,4-二噁烷(18 mL)中之溶液中添加NaOH (5.4 mL, 2M，於水中)。將反應混合物於R.T.下攪拌3 h。將反應物用EA稀釋，用鹽水洗滌並經MgSO₄乾燥。在矽膠管柱(於PE中之30% EA)上純化濃縮之有機相，以產生白色發泡體狀**1-7** (2.9 g, 93%)。

(1A)之製備：於R.T.下將化合物**1-7** (520 mg, 0.90 mmol)溶解於80% HCOOH (20 mL)中。將混合物攪拌3 h，並藉由TLC監測。移除溶劑並將殘餘物用MeOH及甲苯處理3次。添加NH₃/MeOH，且將反應混合物於R.T.下攪拌5 min。將溶劑濃縮至乾燥並藉由管柱層析純化殘餘物，以產生白色固體狀**1A** (120 mg, 44.4%)。ESI-LCMS: m/z 302.0 [M+H]⁺, 324.0[M+Na]⁺。

實例2

化合物2A之製備



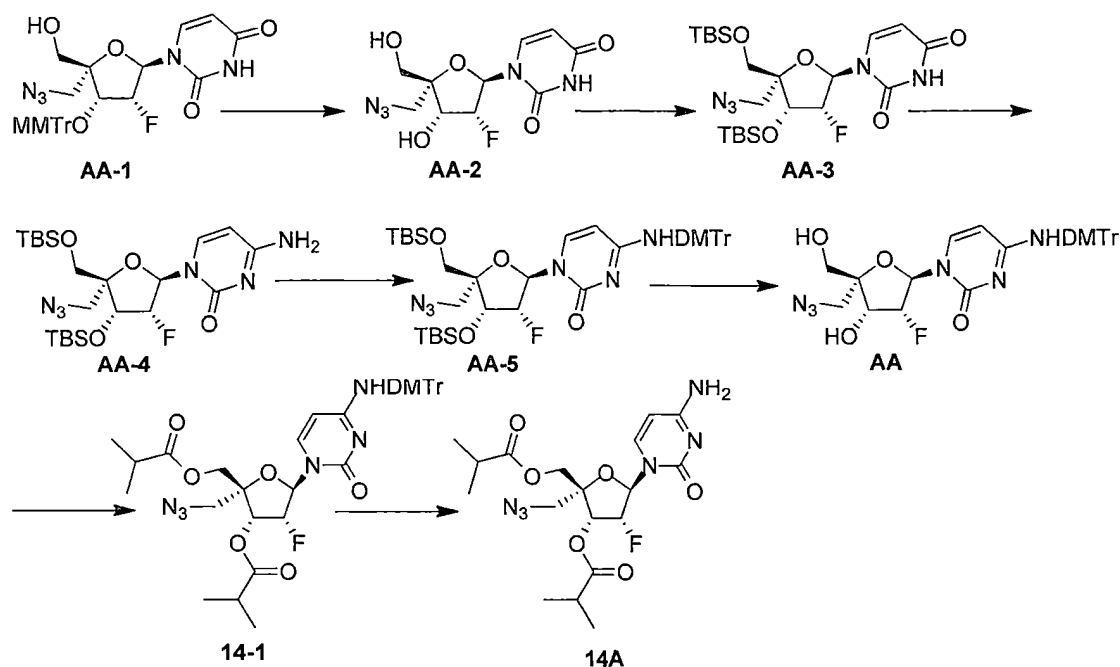
(2-1)之製備：於25°C下在N₂氣氛下向**1-7** (1.1 g, 2.88 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加MMTrCl (1.77 g, 5.76 mmol)、AgNO₃ (1.47 g, 8.64 mmol)及可力丁(1.05 g, 8.64 mmol)。將反應物回流12 h。添加MeOH (20 mL)並移除溶劑至乾燥。在矽膠管柱(於PE中之20% EA)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**2-1** (1.6 g, 85.1%)。

(2-2)之製備：於R.T.下向**2-1** (800 mg, 0.947 mmol)於無水MeCN (10 mL)中之攪拌溶液中添加TPSCl (570 mg, 1.89 mmol)、DMAP (230 mg, 1.89 mmol)及TEA (190 mg, 1.89 mmol)。將混合物攪拌12 h。添加NH₄OH (25 mL)並將混合物攪拌2 h。移除溶劑，並將殘餘物在矽膠管柱上純化為黃色發泡體。藉由prep-TLC進一步純化，從而產生白色固體狀**2-2** (700 mg, 87.1%)。

(2A)之製備：於R.T.下將化合物**2-2** (300 mg, 0.355 mmol)溶解於80% HCOOH (5 mL)中。將混合物攪拌3 h，並藉由TLC監測。隨後移除溶劑並將殘餘物用MeOH及甲苯處理(3次)。添加NH₃/MeOH並將混合物於R.T.下攪拌5 min。移除溶劑並藉由管柱層析純化殘餘物，以產生白色固體狀**2A** (124 mg, 82.6%)。ESI-LCMS: m/z 301.0 [M+H]⁺, 601.0[2M+H]⁺。

實例3

化合物14A之製備



(AA-2)之製備：於R.T. (18℃)下將AA-1 (2.20 g, 3.84 mmol)溶解於80% HCOOH (40 mL)中。將混合物於R.T.下攪拌12 h。在低壓下移除溶劑。藉由管柱層析使用於己烷中之50% EA純化殘餘物，以產生白色固體狀AA-2 (1.05 g, 91.3%)。

(AA-3)之製備：於R.T. (16℃)下在N₂氣氛下向AA-2 (1 g, 3.32 mmol)於無水吡啶(20 mL)中之攪拌溶液中添加TBSCl (747 mg, 4.98 mmol)及咪唑(451 mg, 6.64 mmol)。將混合物於R.T.下攪拌4 h。將所得溶液在減壓下濃縮至乾燥，且將殘餘物溶解於EA (100 mL)中。將溶液用飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌並經無水MgSO₄乾燥。將溶液濃縮至乾燥，並在矽膠管柱上使用於己烷中之20% EA純化殘餘物，以產生白色固體狀AA-3 (1.4 g, 79.5%)。

(AA-4)之製備：於R.T. (15℃)下向AA-3 (1.50 g, 2.83 mmol, 1.00當量)於無水CH₃CN (28 mL)中之攪拌溶液中添加TPSCl (1.71 g, 5.80 mmol, 2.05當量)、DMAP (691.70 mg, 5.66 mmol, 2.00當量)及TEA (573.00 mg, 5.66 mmol, 2.00當量)。將混合物攪拌2 h。添加NH₃·H₂O (20 mL)，且將混合物攪拌3 h。將混合物用EA (3 × 60 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在低壓下濃縮。在

矽膠管柱(於PE中之30% EA)上純化殘餘物，以產生黃色發泡體狀**AA-4** (2.3 g，粗產物)。

(AA-5)之製備：於R.T. (15°C)下在N₂氣氛下向**AA-4** (1.90 g, 2.34 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加DMTrCl (1.82 g, 3.49 mmol)及2,4,6-三甲基吡啶(1.00 g, 8.25 mmol)。將混合物於R.T.下攪拌12 h。添加MeOH (20 mL)。過濾混合物並將濾液濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EA (80 mL)中。將溶液用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在低壓下濃縮。在矽膠管柱(於DCM中之5% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色固體狀**AA-5** (1.4 g，粗產物)。

(AA)之製備：將**AA-5** (2.40 g, 2.60 mmol)溶解於TBAF (10 mL，1M，於THF中)中。將混合物於R.T. (15 °C)下攪拌30 min。將混合物濃縮至乾燥，且將殘餘物溶解於EA (60 mL)中。將溶液用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並在減壓下濃縮。在矽膠管柱(於DCM中之5% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色固體狀**AA** (1.50 g, 95.8%)。ESI-MS: m/z 625.3 [M+Na]⁺。

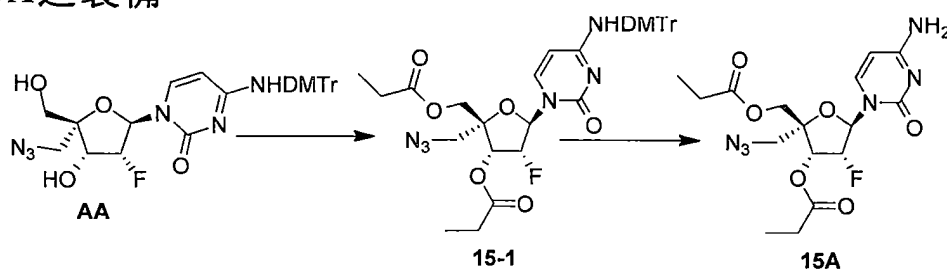
(14-1)之製備：於R.T.(15°C)下在N₂氣氛下向**AA** (60.0 mg，99.57 μmol，1.00當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中以1份添加異丁酸酐(31.50 mg，199.13 μmol，2.00當量)。將混合物於R.T.下攪拌12 h。濃縮混合物，且將殘餘物分配在EA與水之間。將合併之有機相用水及鹽水洗滌並經無水Na₂SO₄乾燥。過濾混合物並將濾液濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(於PE中之30% EA)純化殘餘物，以得到白色固體狀**14-1** (59.00 mg, 79.77%)。

(14A)之製備：將**14-1** (57.00 mg，76.74 μmol，1.00當量)溶解於80% CH₃COOH (8 mL)中。將溶液於R.T.(15°C)下攪拌12 h。將混合物濃縮至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之2.5% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**14A** (23.00 mg, 68.05%)。ESI-MS: m/z 441.2

$[M+H]^+$, $463.2[M+Na]^+$ 。

實例4

化合物15A之製備

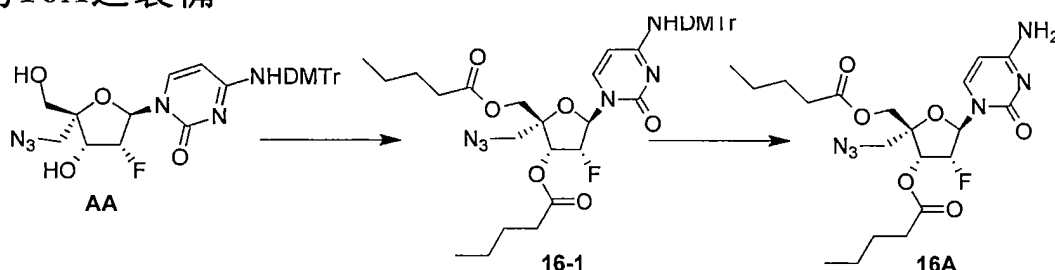


(15-1)之製備：15-1係以與14-1類似之方式使用於吡啶(1 mL)中之AA (60.00 mg, 99.57 μmol , 1.00當量)及丙酸酐(25.92 mg, 199.13 μmol , 2.00當量)製得。15-1 (白色固體, 56.00 mg, 78.69%)。

(15A)之製備：化合物15A係以與14A類似之方式使用15-1 (54.00 mg, 75.55 μmol , 1.00當量)製得。15A (白色發泡體, 18.00 mg, 57.78%)。ESI-MS: m/z 413.1 $[M+H]^+$ 。

實例5

化合物16A之製備

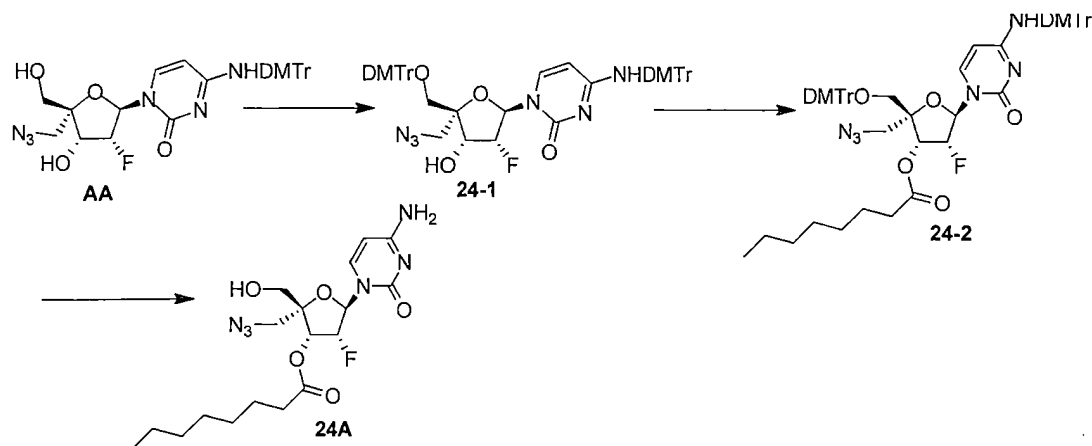


(16-1)之製備：16-1係以與14-1類似之方式使用於吡啶(1 mL)中之AA (62.00 mg, 102.89 μmol , 1.00當量)及戊酸酐(38.32 mg, 205.77 μmol , 2.00當量)製得。16-1 (白色固體, 60.00 mg, 75.65%)。

(16A)之製備：化合物16A係以與14A類似之方式使用16-1 (75.00 mg, 97.30 μmol , 1.00當量)製得。16A (白色發泡體, 28.00 mg, 61.43%)。ESI-MS: m/z 469.2 $[M+H]^+$ 。

實例6

化合物24A之製備



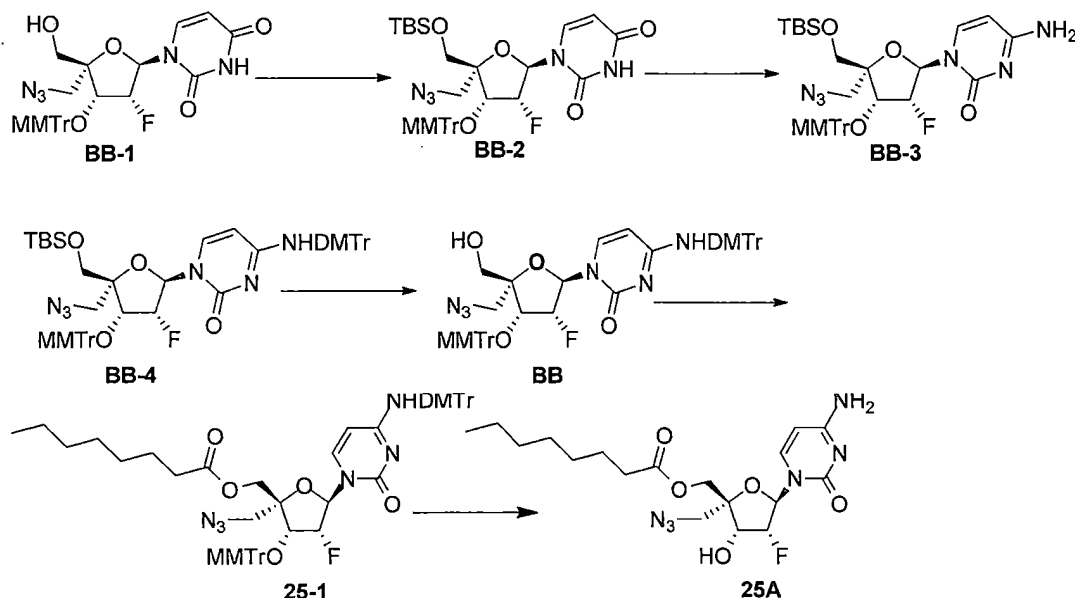
(**24-1**)之製備：於R.T. (17℃)下在N₂氣氛下向**AA-1** (300.0 mg, 497.83 μmol)於無水吡啶(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加DMTrCl (337.36 mg, 995.66 μmol)。將溶液於50℃至60℃下攪拌12 h。將混合物在減壓下濃縮至乾燥，且將殘餘物溶解於EA (40 mL)中。將溶液用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥並於低壓下濃縮至乾燥。在矽膠管柱上使用於PE中之20% EA純化殘餘物，以產生白色固體狀**24-1** (300 mg, 66.59%)。

(**24-2**)之製備：於R.T. (18℃)下在N₂氣氛下向**24-1** (100.00 mg, 110.50 μmol)於無水吡啶(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加DMAP (6.75 mg, 55.25 μmol)、DCC (22.80 mg, 110.50 μmol)及正辛酸(31.87 mg, 221.00 μmol)。將溶液於R.T.下攪拌12 h。將溶液在減壓下濃縮至乾燥。在矽膠管柱上使用於PE中之15% EA純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**24-2** (98.00 mg, 86.0%)。

(**24A**)之製備：於R.T. (16℃)下將**24-2** (90.00 mg, 87.28 μmol)溶解於80% CH₃COOH (20 mL)中。將混合物R.T.攪拌12 h。將反應物用MeOH驟冷，且將混合物濃縮至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之5% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色固體狀**24A** (33.00 mg, 88.7%)。ESI-MS: m/z 427.2 [M+H]⁺。

實例7

化合物**25A**之製備



(BB-2)之製備：於20℃下在N₂下向**BB-1** (500.00 mg, 0.87 mmol)於無水吡啶(1 mL)中之攪拌溶液中添加TBSCl (236.5 mg, 1.57 mmol)。將溶液於50℃至60℃下攪拌12 h。將溶液在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EA (50 mL)中。將溶液用飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌並經無水MgSO₄乾燥。過濾溶液並將濾液濃縮至乾燥。在矽膠管柱上純化殘餘物，以產生白色固體狀**BB-2** (510.00 mg, 85.06%)。

(BB-3)之製備：於R.T.下向**BB-2** (430.00 mg, 625.15 mmol)於無水MeCN (6 mL)中之攪拌溶液中添加TPSCl (368.65 mg, 1.25 mmol)、DMAP (152.75 mg, 1.25 mmol)及TEA (126.52 mg, 1.25 mmol)。將混合物攪拌2 h。添加NH₄OH (8 mL)，且將混合物攪拌3 h。將混合物用EA (3 × 40 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在低壓下濃縮。在矽膠管柱(於PE中之25% EA)上純化殘餘物，以產生黃色發泡體狀**BB-3** (500 mg粗製物)。

(BB-4)之製備：於R.T.(15 °C)下在N₂氣氛下向**BB-3** (500 mg粗製物, 0.72 mmol)於無水DCM (7 mL)中之攪拌溶液中添加DMTrCl (365 mg, 1.0 mmol)及可力丁(305 mg, 2.5 mmol)及AgNO₃ (184 mg, 1.08 mmol)。將混合物於R.T.下攪拌12 h。添加MeOH (5 mL)。過濾混合物並將濾液濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EA (50 mL)中。將溶液用鹽水

洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在低壓下濃縮。在矽膠管柱(於DCM中之5% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色固體狀**BB-4** (500 mg, 70.3%)。

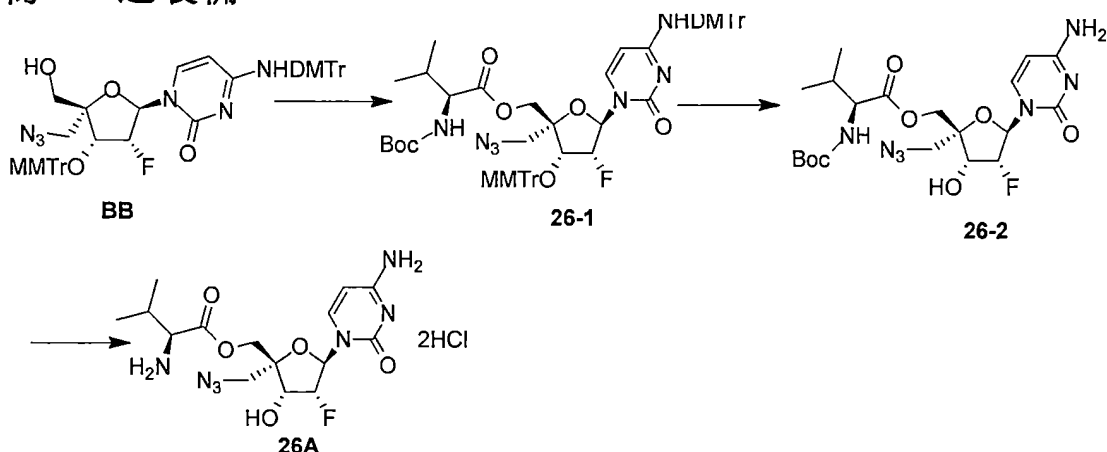
(BB)之製備：將**BB-4** (1.00 g, 1.01 mmol)溶解於TBAF (5 mL, 1M, 於THF中)中並於R.T.下攪拌30 min。用EA (100 mL)稀釋混合物。將混合物用水及鹽水洗滌，並經無水MgSO₄乾燥。將有機相濃縮至乾燥。在矽膠管柱(於PE中之30% EA)上純化殘餘物，以產生白色固體狀**BB** (0.80 g, 91.5%)。ESI-MS: m/z 873.7 [M+1]⁺。

(25-1)之製備：於R.T.(18℃)下在N₂氣氛下向**BB** (100.00 mg, 114.29 μmol)於無水吡啶(1.5 mL)中之溶液中添加DMAP (2.79 mg, 22.86 μmol)、DCC (70.75 mg, 342.88 μmol)及正辛酸(49.45 mg, 342.88 μmol)。將溶液於R.T.下攪拌12 h。將溶液在減壓下濃縮至乾燥。在矽膠管柱上使用於PE中之15% EA純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**25-1** (95.00 mg, 83.03%)。

(25A)之製備：於R.T. (15℃)下將化合物**25-1** (110.00 mg, 109.87 μmol)溶解於80% CH₃COOH (25 mL)中。將混合物攪拌12 h。將反應物用MeOH驟冷，且將溶液濃縮至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之5% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色固體狀**25A** (30.00 mg, 64.03%)。ESI-MS: m/z 427.2 [M+H]⁺。

實例8

化合物**26A**之製備



(26-1)之製備：向N-Boc-L-纈胺酸(620.78 mg, 2.86 mmol)及TEA (144.57 mg, 1.43 mmol)於無水THF (2.5 mL)中之溶液中添加**BB** (250.00 mg, 285.73 μ mol)。將混合物與吡啶及甲苯共蒸發以移除水。將殘餘物溶解於THF (2.5 mL)中。於R.T. (18°C)下添加DIPEA (369.28 mg, 2.86 mmol)，之後添加BOP-Cl (363.68 mg, 1.43 mmol)及3-硝基-1H-1,2,4-三唑(162.95 mg, 1.43 mmol)。將混合物於R.T.下攪拌12 h且隨後用EA (40 mL)稀釋。將溶液用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在低壓下濃縮至乾燥。在矽膠管柱(於PE中之30% EA)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**26-1** (220 mg，粗產物)。

(26-2)之製備：將**26-1** (250.0 mg, 232.73 μ mol)溶解於80% CH₃COOH (30 mL)中。將溶液加熱至50°C並攪拌12 h。將反應物用MeOH驟冷，且將溶液濃縮至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之5% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**26-2** (80.00 mg, 68.82%)。

(26A)之製備：於R.T. (19°C)下將**26-2** (78.00 mg, 156.16 μ mol)溶解於HCl/二噁烷(1.5 mL)及EA (1.5 mL)中。將混合物於R.T.下攪拌30 min。將溶液在低壓下濃縮至乾燥。藉由prep-HPLC純化殘餘物，以產生白色固體狀**26A** (23 mg, 31.25%)。ESI-MS: m/z 400.20 [M+H]⁺, 799.36[2M+H]⁺。

實例9

化合物27A之製備

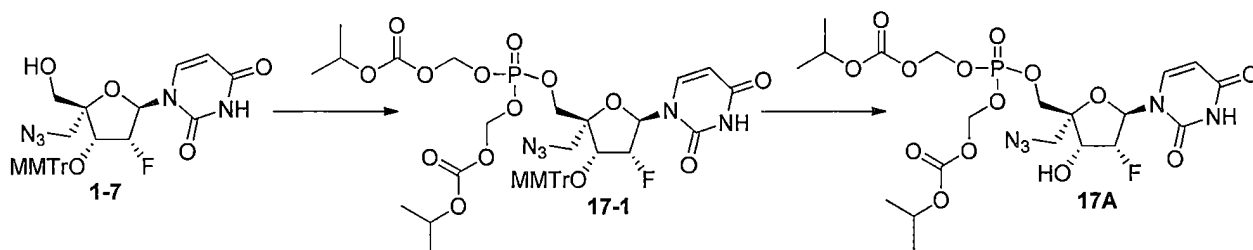
DCM中之5% MeOH)對其進行純化，以產生白色發泡體狀**13-3** (66.6 mg, 91%)。

(13-4)之製備：將**13-3** (66.6 mg, 0.074 mmol)與甲苯及THF (3×)共蒸發。添加雙(POC)磷酸酯(33 mg, 0.96 mmol)，且隨後與甲苯(3×)共蒸發。將混合物溶解於無水THF (1.5 mL)中並在冰浴(0°C至5°C)中冷卻。連續添加3-硝基-1,2,4-三唑(13 mg, 0.11 mmol)、二異丙基乙基胺(54 μ L, 0.3 mmol)及BOP-Cl (28 mg, 0.11 mmol)。將混合物於0°C至5°C下攪拌2 h，用EtOAc稀釋，用1.0M檸檬酸、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，並用Na₂SO₄乾燥。在二氧化矽(10 g管柱)上利用CH₂Cl₂:i-PrOH (4-10%梯度)純化殘餘物，以產生白色固體狀**13-4** (68 mg, 76%)。

(13A)之製備：將**13-4** (68 mg, 0.07 mmol)溶解於80% HCOOH中。將混合物於R.T.下攪拌2 h。於R.T.下蒸發溶劑且與甲苯 (3×)共蒸發。將殘餘物溶解於50% CH₃CN/H₂O中，在反相HPLC (C18)上使用CH₃CN及H₂O純化。凍乾產物，以產生白色發泡體狀**13A** (4.8 mg, 14%)。ESI-LCMS: m/z = 613.1 [M+H]⁺, 1225.2 [2M+H]⁺。

實例11

化合物17A之製備



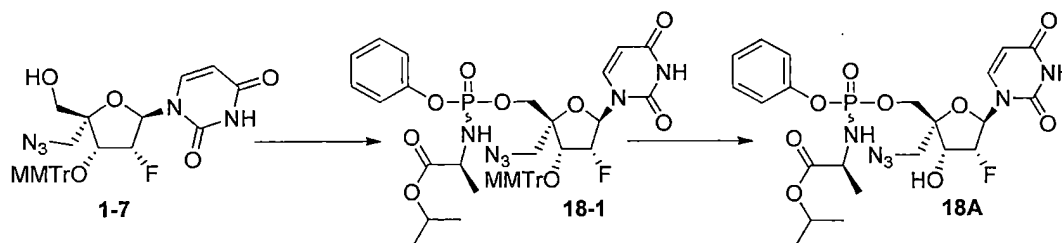
(17-1)之製備：**17-1** (40.7 mg, 53%)係以相同方式自**1-7**(50 mg, 0.087 mmol)及雙(異丙基氧基羰基氧基甲基)磷酸酯(58 mg, 0.175 mmol)與DIPEA (75 μ L, 0.52 mmol)、BOP-Cl (66.2 mg, 0.26 mmol)及3-硝基-1,2,4-三唑(30 mg, 0.26 mmol)於THF (0.4 mL)中以與**13-4**類似之

方式製得。

(17A)之製備：將**17-1** (40 mg, 0.045 mmol)溶解於無水CH₃CN (0.5 mL)中，並於0℃至5℃下添加於二噁烷(34 μL, 0.135 mmol)中之4N HCl。將混合物於R.T.下攪拌3 h。添加無水EtOH (200 μL)。於R.T.下蒸發溶劑並與甲苯(3×)共蒸發。在二氧化矽(10 g管柱)上利用MeOH/CH₂Cl₂ (5-7%梯度)純化殘餘物並凍乾，從而產生白色發泡體狀**17A** (15.4 mg, 76%)。ESI-LCMS: $m/z = 614.15 [M+H]^+$, 1227.2 $[2M+H]^+$ 。

實例12

化合物18A之製備



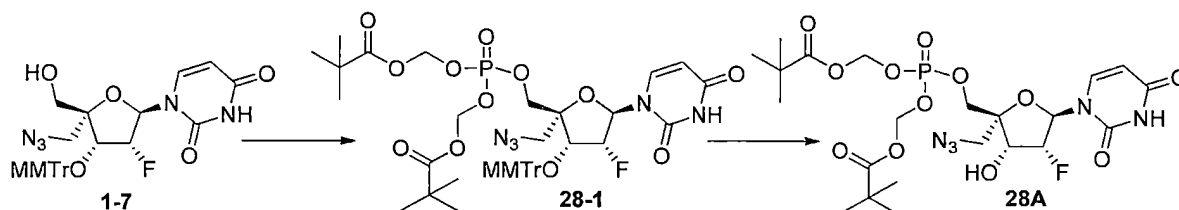
(18-1)之製備：於0℃ (冰/水浴)下向**1-7** (80 mg, 0.14 mmol)於無水CH₃CN (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加N-甲基咪唑(0.092 mL, 1.12 mmol)。隨後添加磷氯酸苯基(異丙氧基-L-丙胺酸基)酯之溶液(128 mg, 0.42 mmol, 溶解於CH₃CN (0.5 mL)中) (根據如McGuigan等人, *J. Med. Chem.* (2008) 51:5807-5812中所述之一般程序製得)。將溶液於0℃至5℃下攪拌h且隨後於R.T.下攪拌16 h。將混合物冷卻至0℃至5℃，用EA稀釋，之後添加水(5 mL)。將溶液用1.0M檸檬酸、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，並用MgSO₄乾燥。在二氧化矽(10 g管柱)上利用EA/己烷(25-100%梯度)純化殘餘物，以產生發泡體狀**18-1** (57.3 mg, 49 %)。

(18A)之製備：將**18-1** (57.3 mg, 0.07 mmol)溶解於無水CH₃CN (0.5 mL)中，並於0℃至5℃下添加於二噁烷(68 μL, 0.27 mmol)中之4N

HCl。將混合物於R.T.下攪拌2 h，並添加無水EtOH (100 μ L)。於R.T.下蒸發溶劑並與甲苯(3 $\times$)共蒸發。在二氧化矽(10 g管柱)上利用MeOH/CH₂Cl₂ (1-7%梯度)純化殘餘物並凍乾，以產生白色發泡體狀**18A** (27.8 mg, 72%)。ESI-LCMS: m/z = 571.1 [M+H]⁺, 1141.2 [2M+H]⁺。

實例13

化合物**28A**之製備

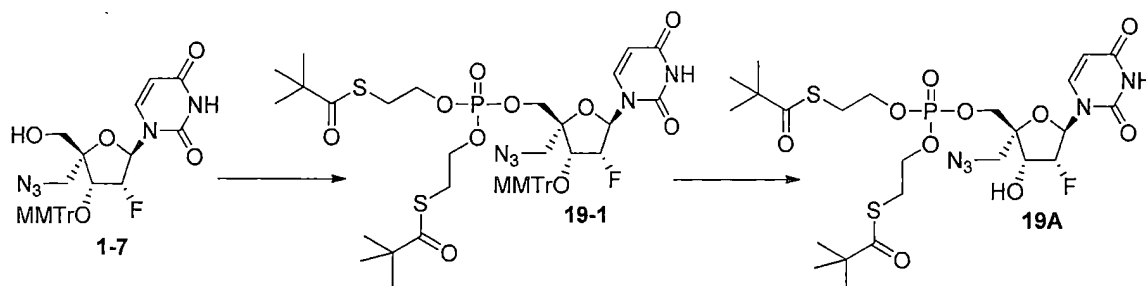


(**28-1**)之製備：**28-1** (68.4 mg, 44.7 %)係自**1-7** (100 mg, 0.174 mmol)及雙(第三丁氧基羰基氧基甲基)磷酸酯(126 mg, 0.35 mmol)與DIPEA (192 μ L, 1.04 mmol)、BOP-Cl (133 mg, 0.52 mmol)及3-硝基-1,2,4-三唑(59 mg, 0.52 mmol)在THF (1.5 mL)中以與**13-4**相同之方式製得。

(**28A**)之製備：**28A** (31.4 mg, 67%)係自**28-1** (68 mg, 0.077 mmol)以與**17A**相同之方式製得。ESI-LCMS: m/z = 627.15 [M+Na]⁺, 1219.25 [2M+H]⁺。

實例14

化合物**19A**之製備



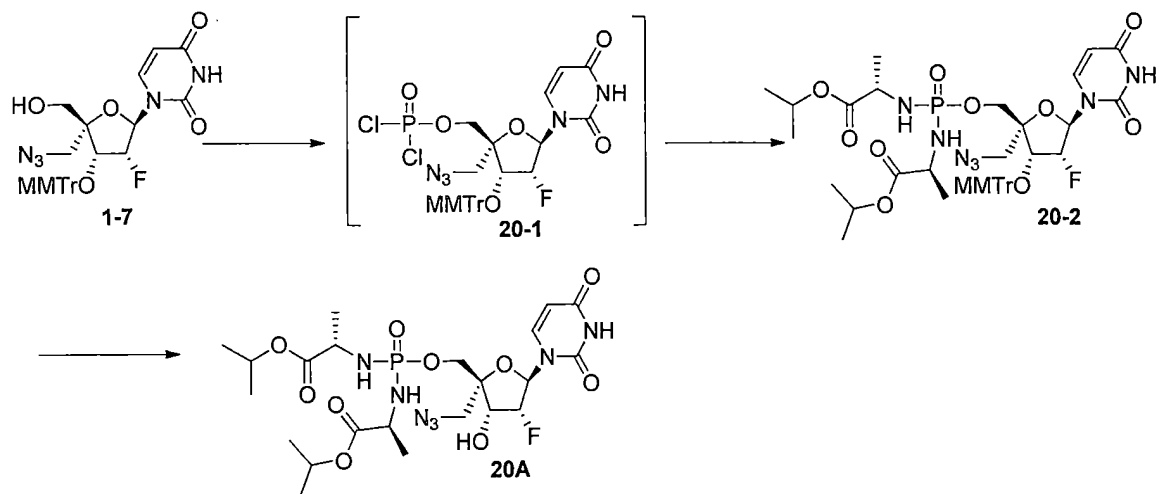
(**19-1**)之製備：向**1-7**(100 mg, 0.175 mmol)於無水CH₃CN (2 mL)中之溶液中添加於CH₃CN (0.25M; 0.84 mL, 0.21 mmol)中之5-乙基硫

基-1H-四唑。於0℃至5℃下逐滴添加於CH₃CN (1 mL)中之雙-SATE-胺基磷醯酯(95 mg, 0.21 mmol)。於0℃至5℃下在Ar下將混合物攪拌2 h。添加77% *m*-CPBA (78 mg, 0.35 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液，且於0℃至5℃下在Ar下將混合物攪拌2 h。將混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，用1.0M檸檬酸、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，並用MgSO₄乾燥。過濾混合物，且在真空中蒸發溶劑。在二氧化矽(10 g管柱)上利用EA/己烷(20-100%梯度)純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**19-1** (105 mg, 63.6 %)。

(**19A**)之製備：將**19-1** (105 mg, 0.112 mmol)溶解於無水CH₃CN (0.8 mL)中，並於0℃至5℃下添加於二噁烷(84 μL, 0.334 mmol)中之4N HCl。將混合物於R.T.下攪拌2 h。添加無水EtOH (100 μL)。於R.T.下蒸發溶劑並與甲苯(3×)共蒸發。在二氧化矽(10 g管柱)上利用MeOH/CH₂Cl₂ (1-7%梯度)純化殘餘物並凍乾，以產生白色發泡體狀**19A** (42.7 mg, 57%)。ESI-LCMS: *m/z* = 692.15 [M+Na]⁺, 1339.30 [2M+H]⁺。

實例15

化合物20A之製備



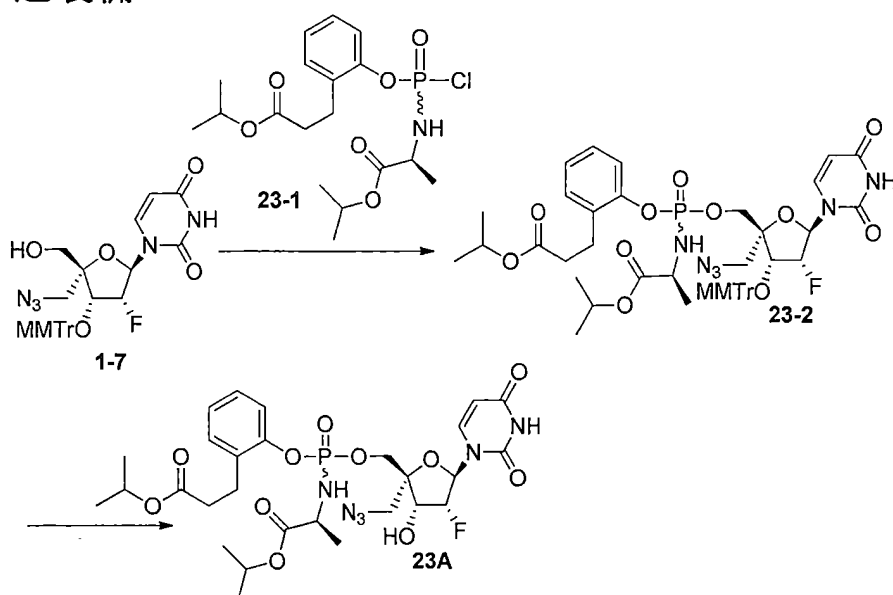
(**20-2**)之製備：將**1-7** (100 mg, 0.174 mmol)與無水吡啶(3×)、甲苯(3×)及CH₃CN (3×)共蒸發，並在高真空下乾燥過夜。將**1-7**溶解於

CH₃CN (2 mL)中。於0℃至5℃下添加質子海綿(112 mg, 0.52 mmol)、POCl₃ (49 uL, 0.52 mmol)。將混合物於0℃至5℃下攪拌3 h，以產生中間體**20-1**。向此溶液中添加L-丙胺酸異丙基酯鹽酸鹽(146 mg, 0.87 mmol)及TEA (114 uL, 1.74 mmol)。將混合物於0℃至5℃下攪拌4 h。將混合物於0℃至5℃下攪拌2 h，隨後用EtOAc稀釋。將混合物用1.0M檸檬酸、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，並用Na₂SO₄乾燥。在二氧化矽(10 g管柱)上利用CH₂Cl₂/MeOH (0-7%梯度)純化殘餘物，以產生白色固體狀**20-2** (67 mg, 43.7%)。

(20A)之製備：將**20-2** (65 mg, 0.074 mmol)溶解於無水CH₃CN (0.5 mL)中，並於0℃至5℃下添加於二噁烷(55 μL, 0.22 mmol)中之4N HCl。將混合物於R.T.下攪拌1.5 h。添加第二份於二噁烷(15 μL)中之4N HCl，且將混合物於R.T.下攪拌2 h。添加無水EtOH (300 μL)。於R.T.下蒸發溶劑並與甲苯(3×)共蒸發。將殘餘物溶解於50% CH₃CN/H₂O中，在反相HPLC (C18)上利用CH₃CN及水純化，並凍乾，以產生白色發泡體狀**20A** (9 mg, 20%)。ESI-LCMS: m/z = 608.15 [M+H]⁺, 1215.3 [2M+H]⁺。

實例16

化合物**23A**之製備

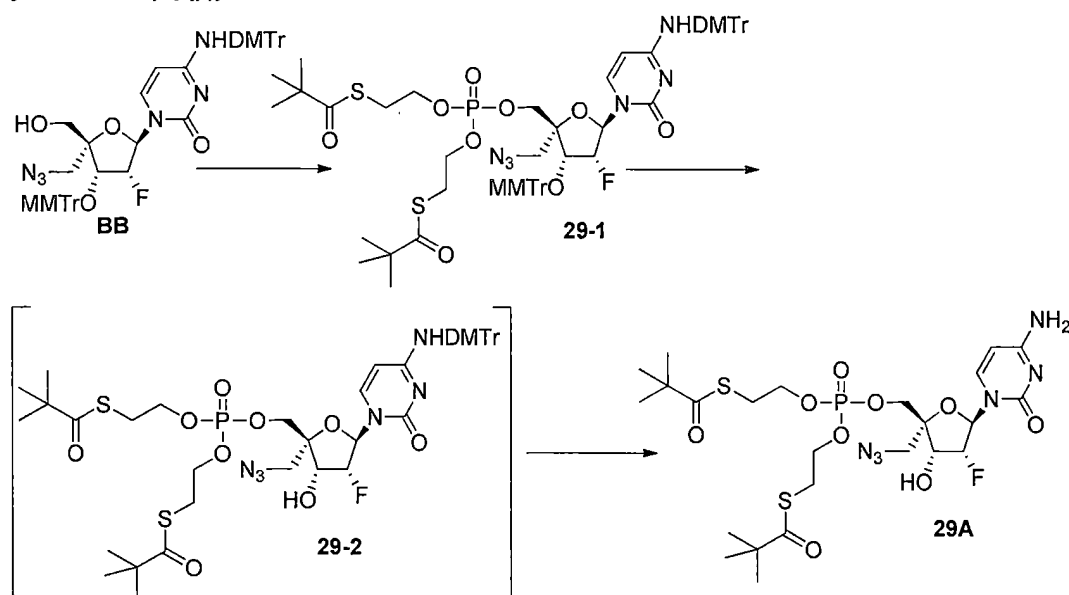


(23-2)之製備：於0℃ (冰/水浴)下向**1-7** (100 mg, 0.175 mmol)於無水CH₃CN (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加N-甲基咪唑(0.14 mL, 1.4 mmol)。添加**23-1**之溶液(220 mg, 0.53 mmol, 溶解於0.5 mL CH₃CN中) (根據Bondada, L.等人, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, (2013) 4(8):747-751中所述之一般程序製得)。將溶液於0℃至5℃下攪拌1 h且隨後於R.T.下攪拌16 h。將混合物冷卻至0℃至5℃, 用EA稀釋, 之後添加水(5 mL)。將溶液用1.0M檸檬酸、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌, 並用MgSO₄乾燥。在二氧化矽(10 g管柱)上利用EA/己烷(25-100%梯度)純化殘餘物, 以產生白色發泡體狀**23-2** (56.4 mg, 33.7 %)。

(23A)之製備：將**23-2** (56 mg, 0.0585 mmol)溶解於無水CH₃CN (0.7 mL)中, 並於0℃至5℃下添加於二噁烷(44 µL, 0.176 mmol)中之4N HCl。將混合物於R.T.下攪拌2 h。添加於二噁烷(20 µL)中之4N HCl。將混合物於R.T.下攪拌2 h。添加無水EtOH (100 µL)。於R.T.下蒸發溶劑並與甲苯(3×)共蒸發。在二氧化矽(10 g管柱)上利用MeOH/CH₂Cl₂ (1-7%梯度)純化殘餘物並凍乾, 以產生白色發泡體狀**23A** (27.6 mg, 69%)。ESI-LCMS: m/z = 685.2 [M+H]⁺。

實例17

化合物29A之製備

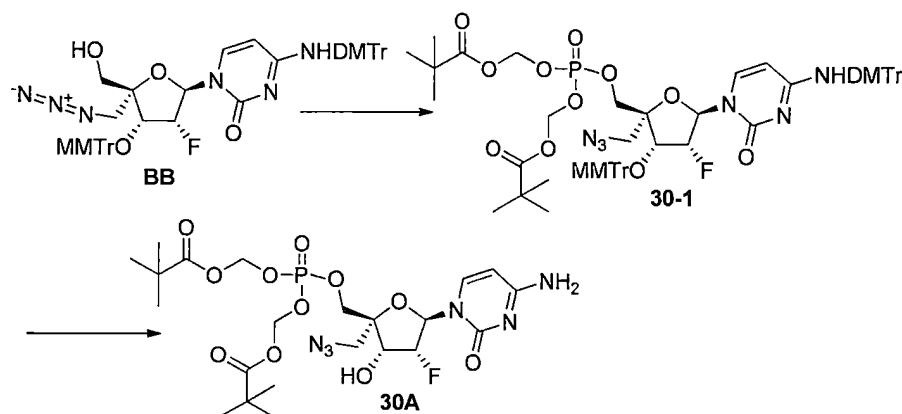


(29-1)之製備：於0°C至5°C下向**BB** (100 mg, 0.114 mmol)於無水CH₃CN (2 mL)中之溶液中逐滴添加雙-SATE-胺基磷醯酯(62.2 mg, 0.14 mmol)於CH₃CN (1 mL)中之溶液，之後添加於CH₃CN中之5-乙基硫基-1H-四唑(0.25 M; 0.56 mL, 0.14 mmol)。於0°C至5°C下在Ar下將混合物攪拌2 h。添加77% *m*-CPBA (49 mg, 0.22 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液，且於0°C至5°C下在Ar下將混合物攪拌2 h。將混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，用1.0M檸檬酸、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，並用MgSO₄乾燥。過濾混合物，且在真空中蒸發溶劑。在二氧化矽(10 g管柱)上利用EA/己烷(10-100%梯度)純化殘餘物，以產生白色固體狀**29-1** (72 mg, 50.8 %)。

(29A)之製備：將**29-1** (72 mg, 0.056 mmol)溶解於無水CH₃CN (1.0 mL)中，並於0°C至5°C下添加於二噁烷(87 µL, 0.35 mmol)中之4N HCl。將混合物於R.T.下攪拌2 h。藉由LCMS觀察中間體**29-2**。於R.T.下蒸發溶劑並與甲苯(3×)共蒸發。將所得殘餘物重新溶解於80% HCOOH (2 mL)中。將混合物於R.T.下攪拌4.5 h。於R.T.下蒸發溶劑且與甲苯(3×)共蒸發。添加無水EtOH (3 × 5 mL)。將殘餘物溶解於50% CH₃CN/H₂O中，在反相HPLC (C18)上使用CH₃CN及H₂O純化並凍乾，以產生白色發泡體狀**29A** (19.2 mg)。ESI-LCMS: $m/z = 669.2$ [M+H]⁺, 1337.25 [2M+H]⁺。

實例18

化合物30A之製備

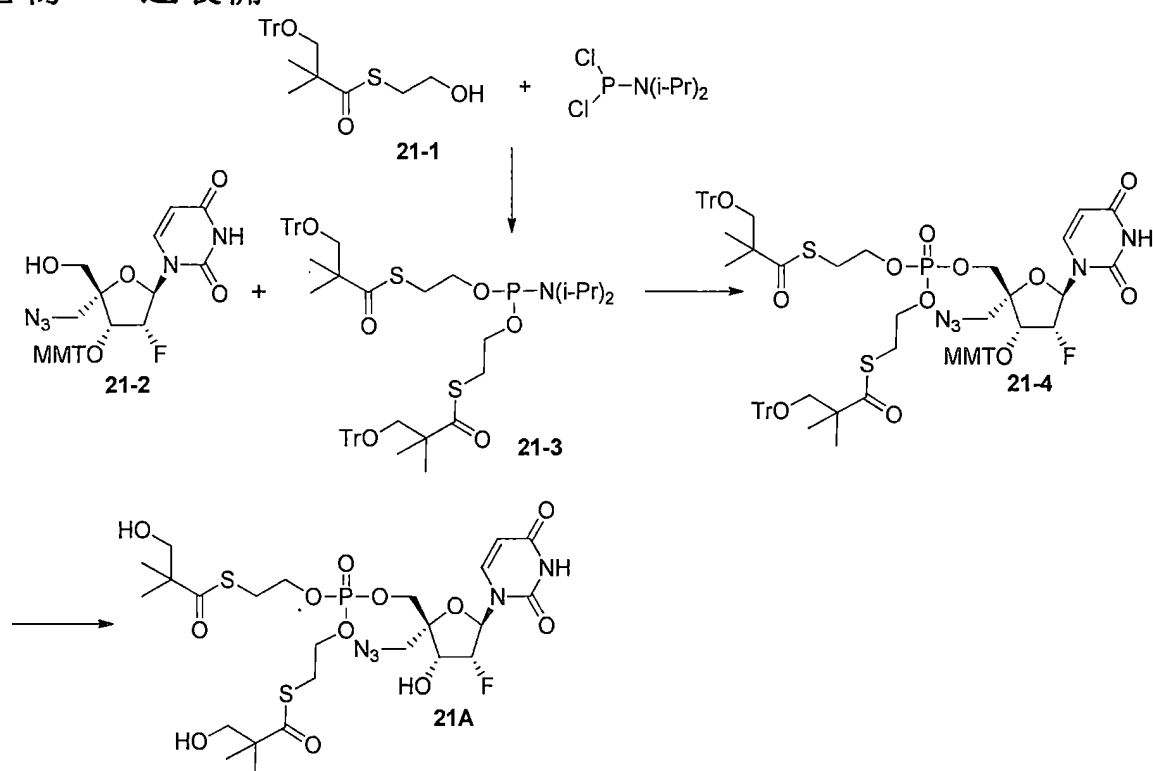


(30-1)之製備：30-1 (98 mg, 72.6 %)係以相同方式自BB (100 mg, 0.114 mmol)及雙(第三丁氧基羰基氧基甲基)磷酸酯(83 mg, 0.35 mmol)與DIPEA (126 μ L, 0.69 mmol)、BOP-Cl (87 mg, 0.34 mmol)及3-硝基-1,2,4-三唑(39 mg, 0.34 mmol)在THF (1.5 mL)中以與13-4相同之方式製得。

(30A)之製備：30A (30.2 mg, 60%)係自30-1 (98 mg, 0.083 mmol)以與17A相同之方式製得。ESI-LCMS: $m/z = 609.15 [M+H]^+$, 1217.3 $[2M+H]^+$ 。

實例19

化合物21A之製備



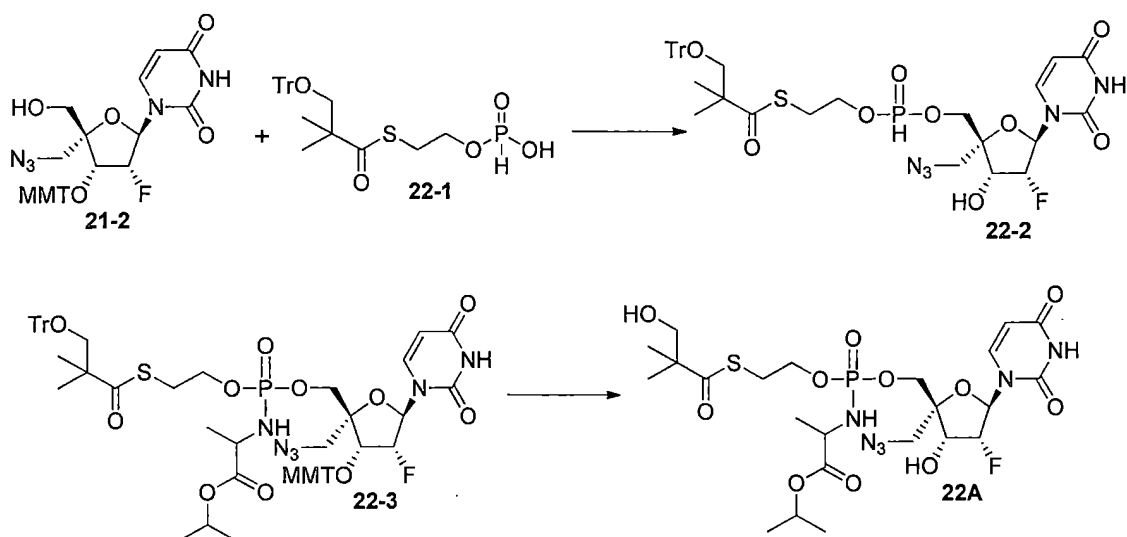
(21-3)之製備：於-75℃下經1 h向*N,N*-二異丙基磷酸二次氯酸酯 (1.0 mL, 5.5 mmol)於THF (35 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加**21-1** (4.7 g, 11.2 mmol；根據程序Villard等人, *Bioorg. Med. Chem.* (2008) 16:7321-7329製得)及Et₃N (3.4 mL, 24.2 mmol)於THF (25 mL)中之溶液。將混合物於R.T.下攪拌4 h。過濾混合物，且濃縮濾液。在矽膠管柱上利用EtOAc/己烷(2-20%梯度)純化油性殘餘物，以產生**21-3** (1.4 g, 26%)。

(21-4)之製備：向**21-2** (50 mg, 0.08 mmol)及**21-3** (110 mg, 0.11 mmol)於CH₃CN (1.0 mL)中之溶液中添加5-(乙基硫基)四唑(0.75 mL, 0.16 mmol；0.25 M，於CH₃CN中)。將混合物於R.T.下攪拌1 h。將混合物冷卻至-40℃，並添加3-氯過氧苯甲酸(37 mg, 0.16 mmol)於CH₂Cl₂ (0.3 mL)中之溶液。經1 h使混合物升溫至R.T.。將反應物用飽和NaHCO₃水溶液中之7% Na₂S₂O₃溶液驟冷。將混合物用EtOAc稀釋，且分離各層。將有機層用鹽水洗滌並用Na₂SO₄乾燥。蒸發溶劑，並在矽膠管柱上利用EtOAc/己烷(30-100%梯度)純化殘餘物，以產生**21-4** (52 mg, 45%)。

(21A)之製備：將**21-4** (52 mg, 0.036 mmol)於MeCN (0.5 mL)及HCl (45 μL；4 N，於二噁烷中)中之溶液於R.T.下攪拌20 h。將反應物用MeOH驟冷，且蒸發溶劑。將殘餘物與甲苯共蒸發並在矽膠管柱上利用MeOH/CH₂Cl₂ (4-10%梯度)純化，以產生**21A** (14 mg, 51%)。ESI-LCMS: $m/z = 702$ [M+H]⁺。

實例20

化合物22A之製備



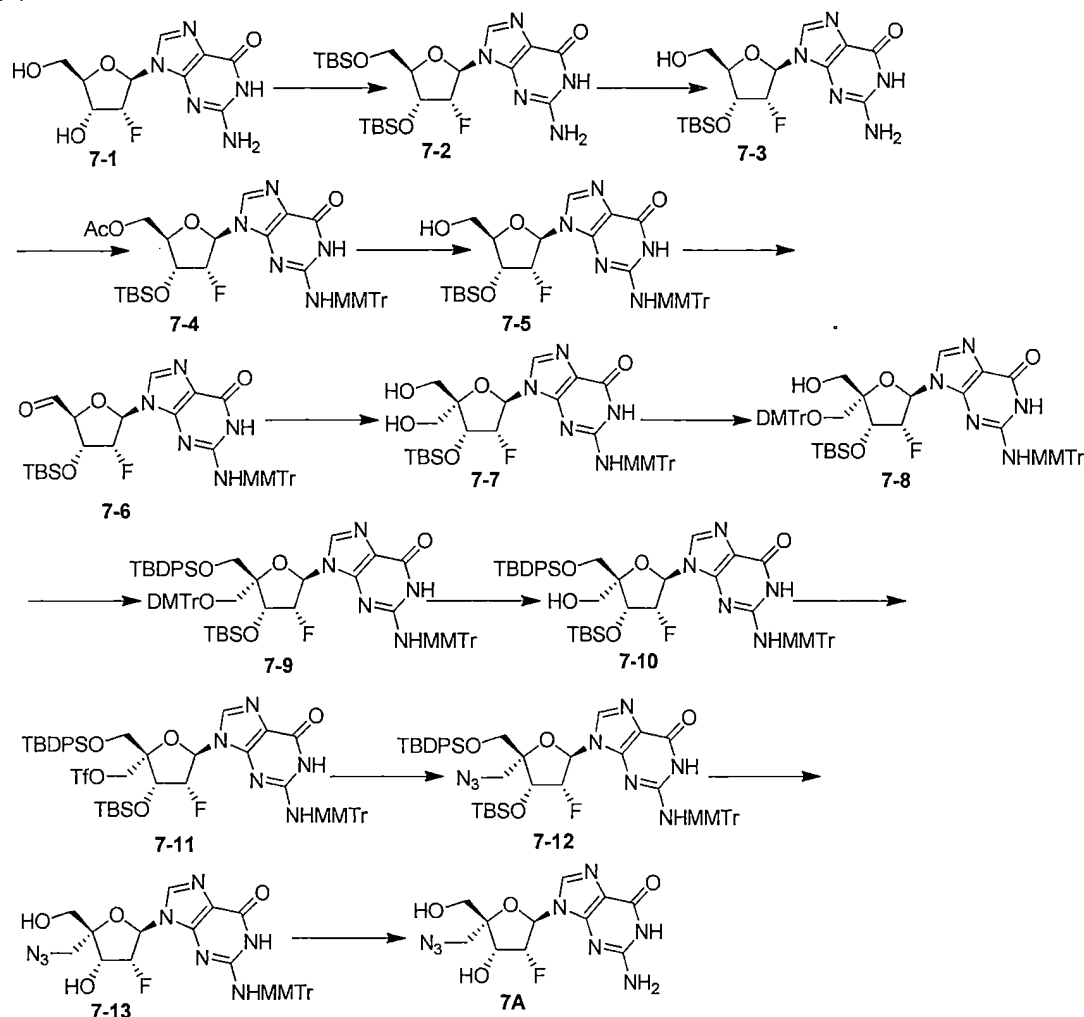
(22-2)之製備：藉由與吡啶一起蒸發使得 **22-1** (0.14 g, 0.24 mmol；根據於2007年12月28日提出申請之WO 2008/082601中所述程序製得)與**21-2** (120 mg, 0.2 mmol)之混合物無水且隨後將其溶解於吡啶(3 mL)中。於-15°C下逐滴添加新戊醯氯(48 μ L)。將混合物於-15°C下攪拌2 h。將反應物用飽和NH₄Cl水溶液驟冷並用CH₂Cl₂稀釋。將有機層用鹽水洗滌並用Na₂SO₄乾燥。蒸發溶劑，並在矽膠管柱上利用EtOAc/己烷(30-100%梯度)純化殘餘物，以產生**22-2** (50 mg, 24%)。

(22-3)之製備：將於CCl₄ (0.8 mL)中之**22-2** (43 mg；0.04 mmol)、L-纈胺酸異丙基酯鹽酸鹽(20 mg, 0.12 mmol)與Et₃N (33 μ L, 0.24 mmol)之混合物於R.T.下攪拌2 h。將混合物用EtOAc稀釋。將混合物用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，並用Na₂SO₄乾燥。蒸發溶劑，並在矽膠管柱上利用i-PrOH/CH₂Cl₂ (2-10%梯度)將殘餘物純化為**22-3** (35 mg, 75%)。

(22A)之製備：將**22-3** (35 mg, 0.03 mmol)於MeCN (0.4 mL)及HCl (40 μ L；4 N，於二噁烷中)中之溶液於R.T.下攪拌4 h。在添加MeOH下驟冷反應物，且蒸發溶劑。將殘餘物與甲苯共蒸發並在矽膠管柱上利用MeOH/CH₂Cl₂ (4-10%梯度)純化，以產生**23A** (11 mg, 56%)。ESI-LCMS: $m/z = 655$ [M+H]⁺。

實例21

化合物7A之製備



(7-2)之製備：於25℃下向7-1(20.0 g, 70.1 mmol)於無水吡啶(230 mL)中之溶液中添加咪唑(19.1 g, 280.7 mmol)及TBSCl (42.1 g, 280.7 mmol)。將溶液於25℃下攪拌15 h。將混合物在減壓下濃縮至乾燥，且將殘餘物溶解於EA中。獲得白色固體並過濾。將濾餅濃縮至乾燥，以產生白色固體狀7-2 (30.1g, 83%)。

(7-3)之製備：將7-2 (30.1 g, 58.7 mmol)溶解於THF (120 mL)及H₂O (80 mL)中。添加HOAc (260 mL)，且隨後於80℃下攪拌13 h。將混合物冷卻至R.T.並在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EA中並過濾。將濾餅濃縮至乾燥，以產生白色固體狀7-3 (20.1 g, 86%)。

(7-4)之製備：將7-3 (20.1 g, 50.4 mmol)溶解於無水吡啶(200 mL)

中。添加 Ac_2O (7.7 g, 75.5 mmol)且隨後於25°C下攪拌18 h。添加 MMTrCl (46.5 g, 151.1 mmol)及 AgNO_3 (25.5 g, 151.1 mmol)。將溶液於25°C下攪拌15 h。將反應物用水驟冷。將混合物在減壓下濃縮至乾燥，且將殘餘物溶解於EA中。用鹽水洗滌溶液。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之2% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**7-4** (21.5 g, 60%)。

(7-5)之製備：將**7-4** (4.3 g, 6.0 mmol)溶解於 NH_3/MeOH (40 mL)中。將混合物於25°C下攪拌20 h。將溶液蒸發至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之2% MeOH)上純化殘餘物，以產生黃色固體狀**7-5** (3.1 g, 76.5 %)。

(7-6)之製備：於0°C下向**7-5** (3.1 g, 4.6 mmol)於無水DCM (50 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(3.5 g, 8.2 mmol)。將混合物於0°C下攪拌2 h，且隨後於R.T.下攪拌2 h。將反應物用飽和 NaHCO_3 及 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液驟冷。將有機層用鹽水(2×)洗滌並經無水 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑，以產生黃色發泡體狀粗製**7-6** (2.8 g)。

(7-7)之製備：向**7-6** (2.8 g, 4.2 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之溶液中添加37% HCHO (2.7g, 33.5 mmol)及2.0 N NaOH 水溶液(3.0 mL, 6.0mmol)。將混合物於25°C下攪拌12 h。將混合物用EtOH (20 mL)及 NaBH_4 (2.5 g, 66.9 mmol)處理並攪拌30 min。將反應物用飽和 NH_4Cl 水溶液驟冷並用EA (50 mL)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層。在矽膠管柱(於DCM中之2% MeOH)上純化濃縮之有機相，以產生黃色固體狀**7-7** (2.1g, 72.4%)。

(7-8)之製備：於0°C下向**7-7** (2.1 g, 3.0 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加吡啶(5 mL)及 DMTrCl (1.0 g, 3.0 mmol)。將溶液於25°C下攪拌1 h。將混合物用MeOH (8 mL)處理，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱(於DCM中之2% MeOH)上純化殘餘物，以產生黃色固體狀**7-8**

(1.1 g, 36.7%)。

(7-9)之製備：向**7-8** (1.1 g, 1.1 mmol)於無水吡啶(10 mL)中之攪拌溶液中添加TBDPSCl (0.9 g, 3.3 mmol)及AgNO₃ (0.6 g, 3.3 mmol)。將混合物於25℃下攪拌15 h。藉由過濾移除固體，且於低壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於EA中。用鹽水洗滌所得溶液。將有機層經Na₂SO₄乾燥並於低壓下濃縮。藉由管柱層析(於DCM中之2% MeOH)純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**7-9** (1.2 g, 88.2%)。

(7-10)之製備：於-78℃下向**7-9** (1.2 g, 1.0 mmol)於無水DCM (15 mL)中之攪拌溶液中添加Cl₂CHCOOH (0.6 mL)。將混合物於-20℃下攪拌1 h。將反應物用飽和NaHCO₃水溶液驟冷並用DCM萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥並於低壓下濃縮。在矽膠管柱(於DCM中之2% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**7-10** (693 mg, 76.3%)。

(7-11)之製備：於0℃下向**7-10** (693 mg, 0.74 mmol)於無水DCM (25 mL)及吡啶(291 mg, 3.70 mmol)中之溶液中逐滴添加於DCM (1 mL)中之Tf₂O (312 mg, 1.1 mmol)。將混合物於0℃下攪拌15 min。用冰水驟冷反應物。分離有機層並用鹽水洗滌。將有機層經無水Na₂SO₄乾燥並蒸發，以產生黃色發泡體狀**7-11**(442 mg，粗產物)。

(7-12)之製備：向**7-11** (442 mg, 0.41 mmol)於無水DCM (5 mL)中之溶液中添加NaN₃ (134 mg, 2.1 mmol)。將混合物於R.T.下攪拌12 h。將反應物用水驟冷並用EA (20 mL, 2×)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在低壓下濃縮。在矽膠管柱(於DCM中之1% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀純**7-12** (313 mg, 78.6%)。

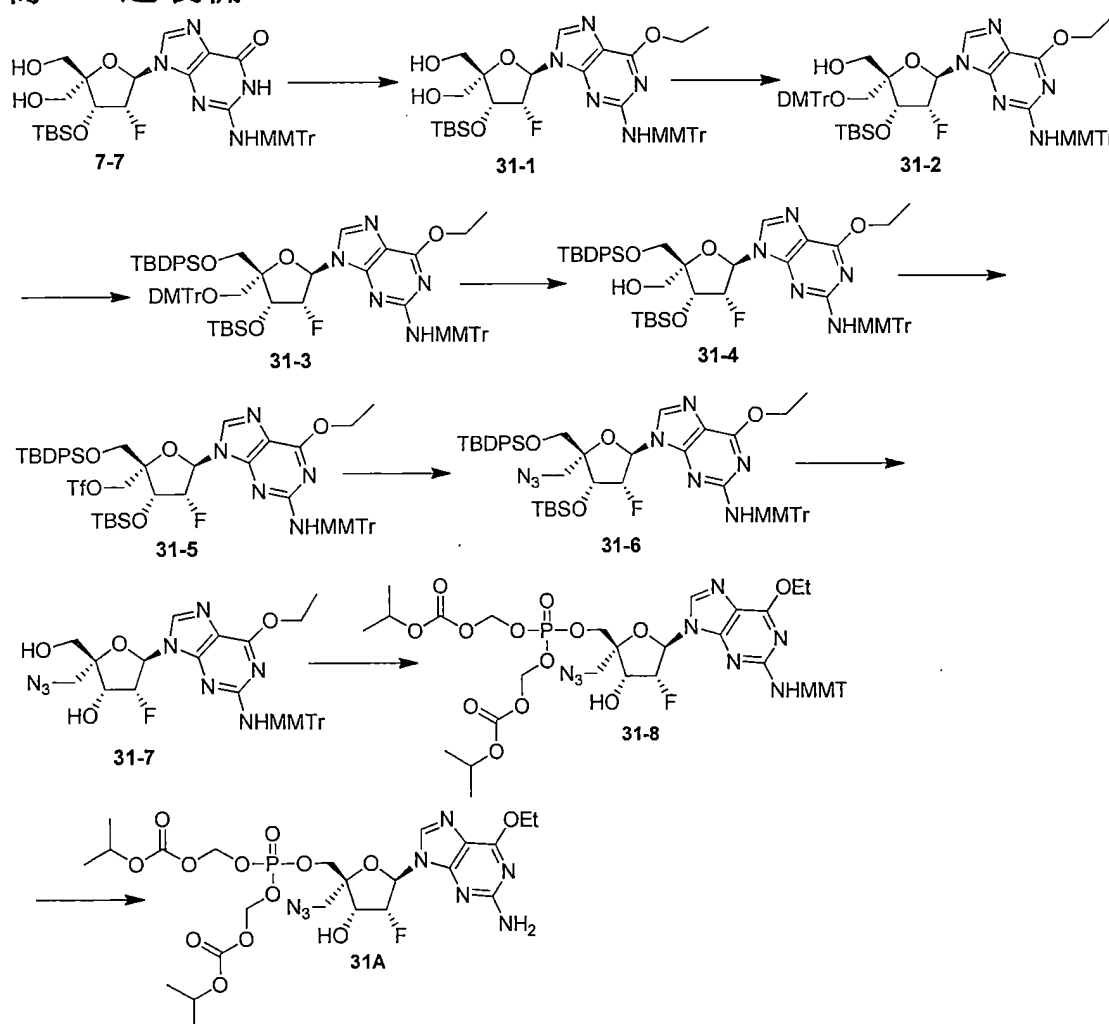
(7-13)之製備：將**7-12** (313 mg, 0.32 mmol)及NH₄F (240 mg, 6.5 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物於80℃下攪拌12 h。將混合物冷卻至R.T.。藉由過濾移除固體。在減壓下移除溶劑，並在矽膠管柱(於DCM中之5% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**7-13** (102

mg, 52%)。

(7A)之製備：將7-13 (102 mg, 0.17 mmol)溶解於CH₃COOH (80%)中。將混合物於60℃下攪拌2 h並隨後冷卻至R.T.。將混合物在減壓下濃縮至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之5%至10% MeOH)上純化殘餘物，以產生粗產物(67 mg)。藉由prep-HPLC (0.1% NH₄HCO₃，於水及CH₃CN中)純化粗產物，以產生白色固體狀7A (37.5 mg, 66%)。MS: m/z 341[M+H]⁺。

實例22

化合物31A之製備



(31-2)之製備：於0℃下向7-7 (1.92 g, 27.3 mmol)、PPh₃ (1.43 g, 54.7 mmol)、EtOH (0.25 g, 54.7 mmol)於無水二噁烷(20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIAD (1.11 g, 54.7 mmol)。將溶液於25℃下攪拌15

h。將反應物用水驟冷並用EA萃取。用水及鹽水洗滌混合物。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮至乾燥，並在矽膠管柱(於DCM中之2%至5% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**31-1** (1.43 g, 71%)。

(31-2)之製備：於25°C下向**31-1** (1.43 g, 19.6 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.59 g, 58.8 mmol)及DMTrCl (0.99 g, 29.4 mmol)。將溶液於25°C下攪拌12 h。將混合物用MeOH (1 mL)處理，並用EA稀釋。用水及鹽水洗滌溶液。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之2% MeOH)上純化殘餘物，以產生黃色固體狀**31-2** (1.13 g, 56%)。

(31-3)之製備：向**31-2** (1.13 g, 1.1 mmol)於無水吡啶(10 mL)中之攪拌溶液中添加TBDPSCl (0.91 g, 3.3 mmol)及 AgNO_3 (0.61 g, 3.3 mmol)。將混合物於25°C下攪拌15 h。藉由過濾移除固體，且用EA (50 mL)稀釋濾液。用鹽水洗滌溶液。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並於低壓下濃縮。在矽膠管柱(於DCM中之2% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**31-3** (1.22 g, 88 %)。

(31-4)之製備：於-78°C下向**31-3** (1.22 g, 1.0 mmol)於無水DCM (15 mL)中之攪拌溶液中添加 Cl_2CHCOOH (0.6 mL)。將混合物於-20°C下攪拌1 h。將反應物用飽和 NaHCO_3 水溶液驟冷並用DCM萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並於低壓下濃縮。藉由管柱層析(於DCM中之2% MeOH)純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**31-4** (0.52 g, 56%)。

(31-5)之製備：於0°C下向**31-4** (0.52 g, 0.5 mmol)於無水DCM (15 mL)及吡啶(0.21 g, 2.5 mmol)中之攪拌溶液中逐滴添加於DCM (1 mL)中之 Tf_2O (0.30 g, 1.0 mmol)。將混合物於0°C下攪拌15 min。用冰水驟冷反應物。分離有機層並用水洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並於低壓下濃縮，以產生黃色發泡體狀**31-5**(442 mg，粗產物)。

(31-6)之製備：向31-5 (442 mg, 0.4 mmol)於無水DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加NaN₃ (131 mg, 2.0 mmol)。將混合物於RT下攪拌12 h。將反應物用水驟冷，並由EA (20 mL, 2×)萃取。將有機層用水洗滌並經Na₂SO₄乾燥。將有機相在減壓下蒸發至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之1%MeOH)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀31-6 (352 mg, 88%)。

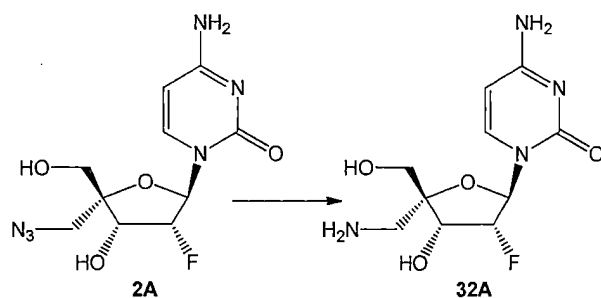
(31-7)之製備：將31-6 (352 mg, 0.35 mmol)及NH₄F (392 mg, 10.6 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物於80°C下攪拌12 h。將混合物冷卻至R.T.。藉由過濾移除固體。在減壓下濃縮溶劑。在矽膠管柱(於DCM中之2%至5% MeOH)上純化殘餘物，以產生粗製31-7 (151 mg)。藉由prep-HPLC (0.1% NH₄HCO₃，於水及CH₃CN中)純化粗產物，以產生白色固體狀31-7 (71.5 mg, 32%)。MS: m/z 641[M+H]⁺。

(31-8)之製備：將31-7 (64 mg, 0.1 mmol)與雙(新戊醯基氧基甲基)磷酸酯之混合物(在藉由與甲苯一起蒸發使得無水後)溶解於CH₃CN (1 mL)中並冷卻至0°C。添加BopCl (40 mg, 0.15 mmol)及NMI (40 μL, 0.5 mmol)。將混合物於0°C下攪拌2 h。添加EtOAc，且將混合物用0.5 N檸檬酸水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，且隨後用Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，並在矽膠管柱上利用於CH₂Cl₂中之3% *i*-PrOH將殘餘物純化為31-8 (38 mg, 40%)。

(31A)之製備：將31-8 (30 mg, 0.03 mmol)於CH₃CN (0.3 mL)及HCl (30 μL; 4 N二噁烷)中之溶液於R.T.下攪拌100 min。將反應物用EtOH驟冷，且蒸發混合物。在矽膠管柱上利用*i*-PrOH/CH₂Cl₂ (3-10% 梯度)純化粗製殘餘物，以產生31A (10 mg, 50%)。ESI-LCMS: m/z = 681 [M+H]⁺。

實例23

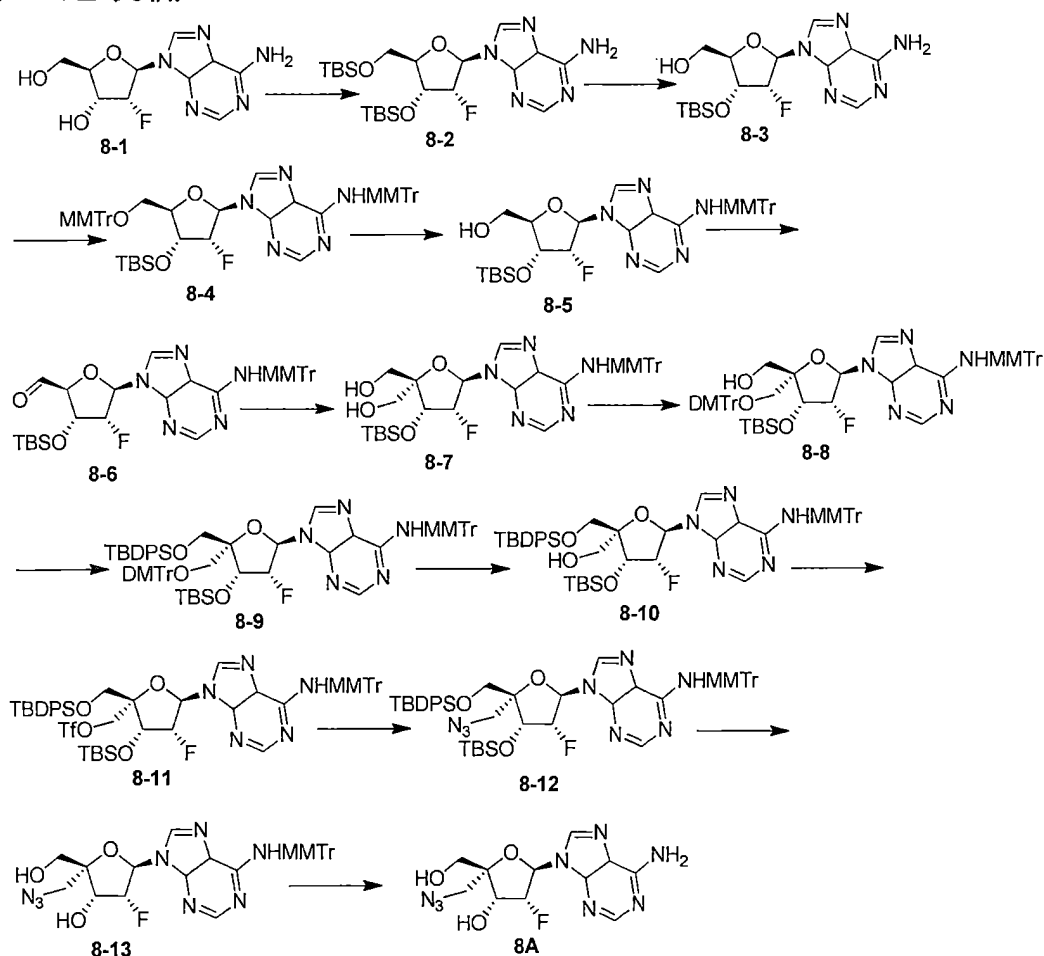
化合物32A之製備



於正常壓力下在MeOH中經10% Pd/C氫化**2A** (30 mg, 0.1 mmol)。
過濾觸媒，並藉由RP HPLC在Synergy 4微米Hydro-RP管柱
(Phenomenex)上純化濾液。使用於50 mM三乙基乙酸銨緩衝液(pH 7.5)
中之0%至20% MeOH之線性梯度進行洗脫。將相應部分合併，濃縮並
凍乾(3×)以移除過量緩衝液以產生**32A** (17 mg, 63%)。ESI-LCMS: m/z
= 275.2 $[M+H]^+$, 297.1 $[M+Na]^+$ 。

實例24

化合物8A之製備



(8-2)之製備：於25°C下在N₂氣氛下向**8-1** (3.0 g, 11.15 mmol)於無

水吡啶(90 mL)中之溶液中添加咪唑(3.03 g, 44.59 mmol)及TBSCl (6.69 g, 44.59 mmol)。將溶液於25°C下攪拌15 h。將溶液在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EA中。將溶液用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，並經無水MgSO₄乾燥。於低壓下移除溶劑，以產生白色固體狀粗製**8-2** (4.49 g, 90 %)。

(8-3)之製備：於0°C下向**8-2** (3.5 g, 7.04 mmol)於EA與EtOH之混合物(1:1, 55 mL)中之攪拌溶液中添加TsOH (10.7 g, 56.34 mmol)。將混合物於30°C下攪拌8 h。添加水(30 mL)，且將溶液移除至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之10% MeOH)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**8-3** (1.75 g, 65%)。

(8-4)之製備：於25°C下在N₂下向**8-3** (3.4 g, 8.88 mmol)於無水吡啶(17 mL)中之溶液中添加可力丁(4.3 g, 35.51 mmol)、AgNO₃ (5.50 g, 35.51 mmol)及MMTrCl (8.02 g, 26.63 mmol)。將混合物於25°C下攪拌12 h。添加MeOH (20 mL)，且於低壓下移除溶劑至乾燥。在矽膠管柱(於PE中之10% EA)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**8-4** (5.76 g, 70%)。

(8-5)之製備：於-78°C下向**8-4** (2.0 g, 2.16 mmol)於無水DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加Cl₂CHCOOH (2.8 g, 21.57 mmol)。使混合物升溫至-10°C並於此溫度下攪拌20 min。於-10°C下用飽和NaHCO₃驟冷反應物。將混合物用DCM萃取，用鹽水洗滌，並經無水MgSO₄乾燥。於低壓下濃縮溶液。在矽膠管柱(於PE中之10% EA)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**8-5** (0.99 g, 70%)。

(8-6)之製備：向**8-5** (3.5 g, 5.34 mmol)於無水DMSO (35 mL)中之攪拌溶液中添加DCC (3.30 g, 16.03 mmol)及Py·TFA (1.03 g, 5.34 mmol)。將混合物於30°C下攪拌1 h。於0°C下將反應物用冷水驟冷，並用EA (3 × 60 mL)萃取。過濾沈澱。將有機層用鹽水(3×)洗滌並經

無水MgSO₄乾燥。於低壓下濃縮有機相，以產生黃色油狀粗製**8-6** (3.5 g)。

(8-7)之製備：向**8-6** (3.5 g, 5.34 mmol)於MeCN (35 mL)中之攪拌溶液中添加37% HCHO (11.1 mL)及TEA (4.33 g, 42.7 mmol)。將混合物於25℃下攪拌12 h。將混合物用EtOH (26 mL)及NaBH₄ (3.25 g, 85.5 mmol)處理且隨後攪拌30 min。將反應物用飽和NH₄Cl水溶液驟冷，並用EA (3 × 60 mL)萃取。將有機層經無水MgSO₄乾燥並於低壓下濃縮。藉由管柱層析(於PE中之10% EA至於PE中之50% DCM)純化殘餘物，以產生白色固體狀**8-7** (1.46 g, 40%)。

(8-8)之製備：於-35℃下在N₂氣氛下向**8-7**(1.85 g, 2.7 mmol)於吡啶(24 mL)及DCM (9.6 mL)中之攪拌溶液中添加DMTrCl (1.3 g, 3.9 mmol)。將溶液於25℃下攪拌16 h。將混合物用MeOH (15 mL)處理並於低壓下濃縮。藉由管柱層析(於PE中之EA，10%至30%)純化殘餘物，以產生白色固體狀**8-8** (1.60 g, 60%)。

(8-9)之製備：向**8-8** (1.07 g, 1.08 mmol)於無水吡啶(5 mL)中之溶液中添加AgNO₃ (0.65 g, 3.79 mmol)及TBDPSCl (1.04 g, 3.79 mmol)。將混合物於25℃下攪拌16 h。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於EA (50 mL)中。用鹽水洗滌所得溶液。將有機層經無水MgSO₄乾燥並於低壓下濃縮。在矽膠管柱(於PE中之10% EA)上純化殘餘物，以產生白色發泡體狀**8-9** (0.93 g, 70%)。

(8-10)之製備：於-78℃下向**8-9** (1 g, 0.82 mmol)於無水DCM (13.43 mL)中之攪拌溶液中添加Cl₂CHCOOH (2.69 mL)。將混合物於-10℃下攪拌20 min。將反應物用飽和NaHCO₃水溶液驟冷並用DCM萃取。將有機層經無水Na₂SO₄乾燥並於低壓下濃縮。藉由管柱層析(於DCM形式中之MeOH，0.5%至2%)純化有機相，以產生固體狀**8-10** (0.48 g, 65%)。

(8-11)之製備：於-35℃下向**8-10** (0.4 g, 0.433 mmol)於無水DCM (2.7 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加吡啶(171 mg, 2.17 mmol)及Tf₂O (183 mg, 0.65 mmol)。將混合物於-10℃下攪拌20 min。用冰水驟冷反應物並攪拌30 min。用DCM (3 × 20 mL)萃取混合物。將有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並於低壓下濃縮，以產生粗製**8-11** (0.46 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

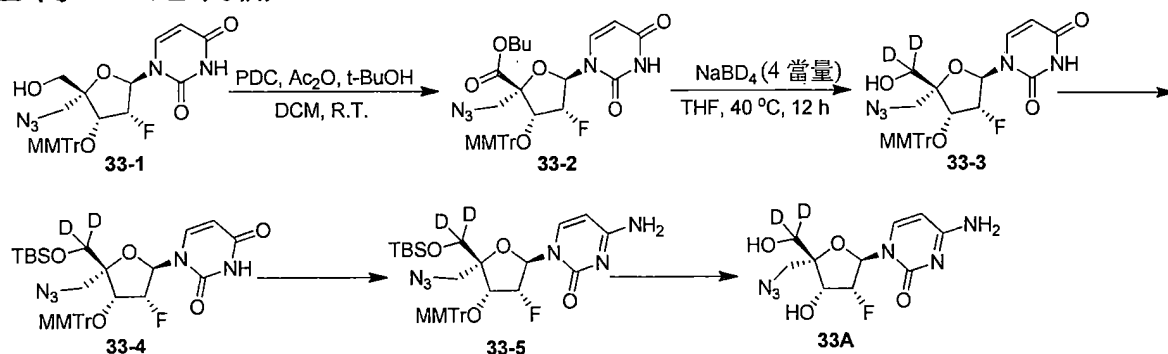
(8-12)之製備：向**8-11** (0.46 g, 0.43 mmol)於無水DMF (2.5 mL)中之溶液中添加NaN₃ (42 mg, 0.65 mmol)。將混合物於30℃下攪拌16 h。將溶液用水稀釋並用EA (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥並在低壓下濃縮。在矽膠管柱(於PE中之EA，5%至15%)上純化殘餘物，以產生固體狀**8-12** (0.31 g, 70%)。

(8-13)之製備：於70℃下向**8-12** (0.31 g, 0.33 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加NH₄F (0.36 g, 9.81 mmol)。將混合物於此溫度下攪拌24 h。將混合物蒸發至乾燥。在矽膠管柱(於DCM中之MeOH，0.5%至2.5%)上純化殘餘物，以產生白色固體狀**8-13** (117 mg, 60%)。

(8A)之製備：將**8-13**(300 mg, 0.50 mmol)溶解於80% HOAc (20 mL)中。將混合物於55℃下攪拌1 h。將反應物用MeOH驟冷並於低壓下濃縮。藉由prep-HPLC純化殘餘物，以產生白色固體狀**8A** (100 mg, 61.3 %)。ESI-LCMS: m/z 325.1 [M + H]⁺。

實例25

化合物33A之製備



化合物**33-3**係根據上文提供之方案製得。化合物**33A**可使用彼等熟習此項技術者已知之方法(包括彼等闡述於2011年9月19日提出申請之美國公開案第2012/0071434號中所述者)獲得。

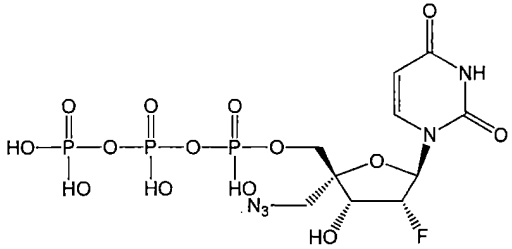
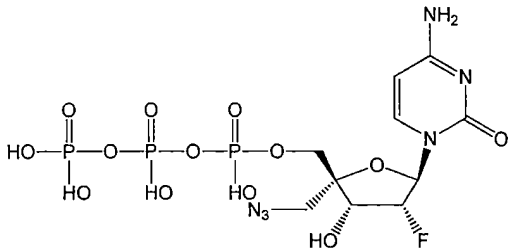
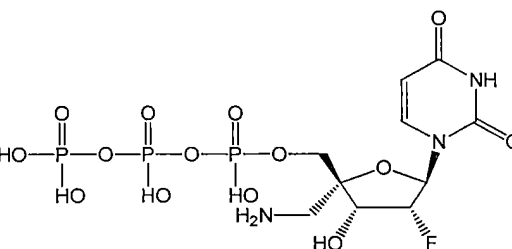
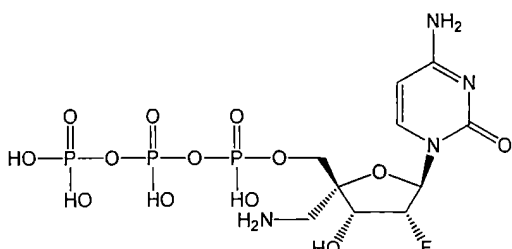
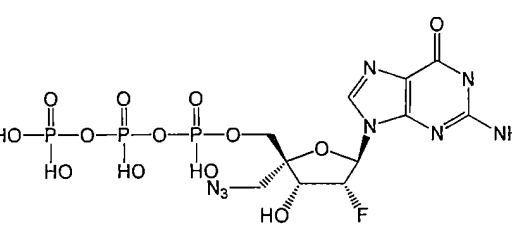
實例26

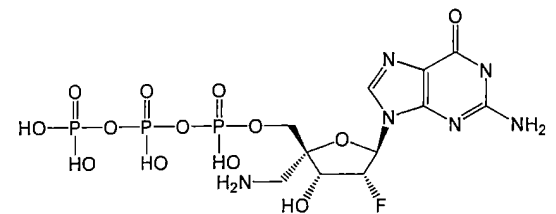
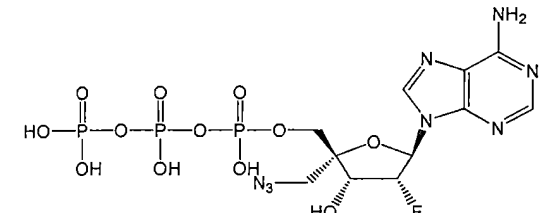
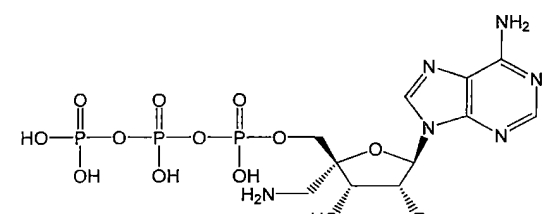
三磷酸酯化合物之製備

化合物**3A**、**4A**、**9A**及**11A**：將無水核苷(0.05 mmol)溶解於PO(OMe)₃ (0.7 mL)與吡啶(0.3 mL)之混合物中。於42°C浴溫下將混合物在真空中蒸發15 min，且隨後冷卻至R.T。添加N-甲基咪唑(0.009 mL, 0.11 mmol)，之後添加POCl₃ (9 µL, 0.11 mmol)，且將混合物於R.T.下保持40 min。藉由LCMS控制反應並藉由相應核苷5'-單磷酸酯之出現進行監測。達成50%以上轉換後，添加焦磷酸酯之四丁基銨鹽(150 mg)，之後添加DMF (0.5 mL)以得到均質溶液。於環境溫度下1.5小時後，將反應物用水(10 mL)稀釋並裝載於具有Q Sepharose High Performance之管柱HiLoad 16/10上。分離係以於50 mM TRIS-緩衝液(pH7.5)中之0至1N NaCl之線性梯度進行。於75-80% B下洗脫三磷酸酯。濃縮相應部分。藉由RP HPLC在Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenominex)上達成脫鹽。使用於50 mM三乙基乙酸銨緩衝液(pH 7.5)中之0%至30%甲醇之線性梯度進行洗脫。將相應部分合併，濃縮並凍乾3次，以移除過量緩衝液。

化合物**5A**、**6A**、**10A**及**12A**：將具有4'-疊氮基烷基之5'-三磷酸核苷溶解於水(0.1 mL)中，添加甲醇(3 mL)，之後添加10% Pd/C (3 mg)。使氫鼓泡通過溶液達2 h。過濾出觸媒，且藉由RP HPLC在Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenominex)上純化濾液。使用於50 mM三乙基乙酸銨緩衝液(pH 7.5)中之0%至20%甲醇之線性梯度進行洗脫。將相應部分合併，濃縮並凍乾3次，以移除過量緩衝液。

表1 - 自實例25獲得之三磷酸酯

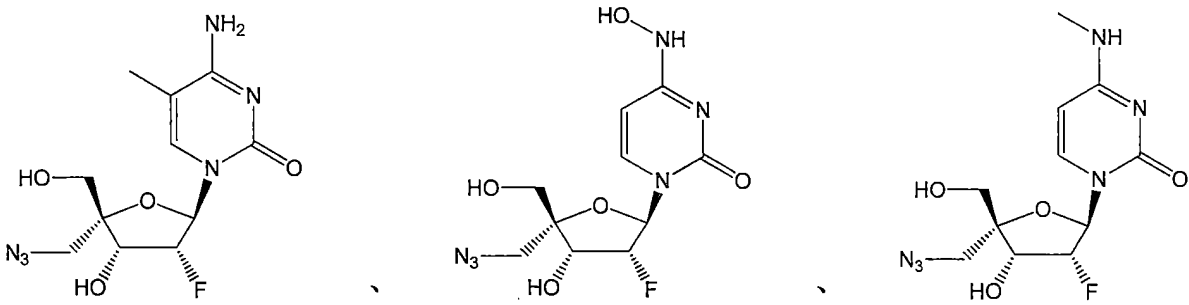
化合物	³¹ P NMR P α	³¹ P NMR P β	³¹ P NMR P γ	MS (M-1)
 3A	-10.95(d)	-23.38(t)	-11.97(d)	540.4
 4A	-5.36(d)	-20.72(t)	-11.40(d)	539.3
 5A	-6.68 -6.81(d)	-22.25(t)	-11.79 -11.92(d)	514.0
 6A	-5.95 -6.06(d)	-21.38(t)	-11.53 -11.65(d)	513
 9A	-10.31 -10.44(d)	-23.08(t)	-11.62 -11.84(d)	579

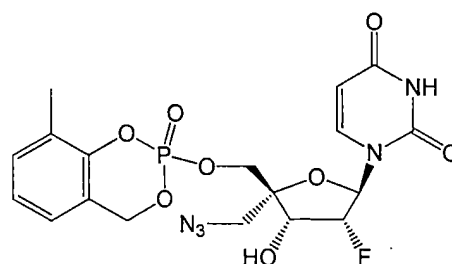
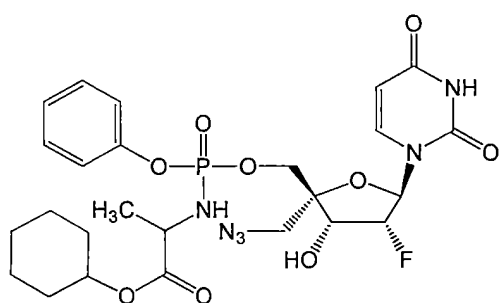
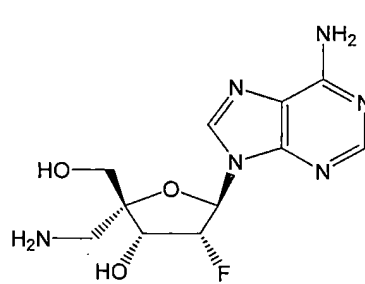
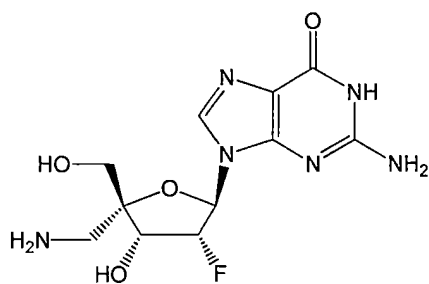
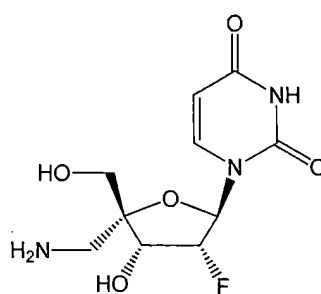
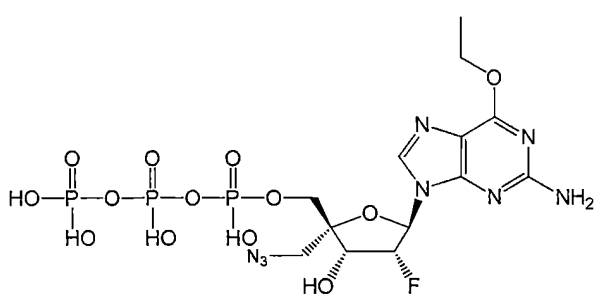
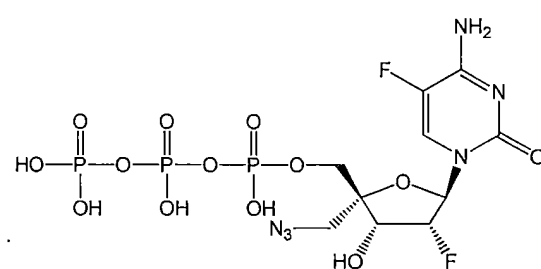
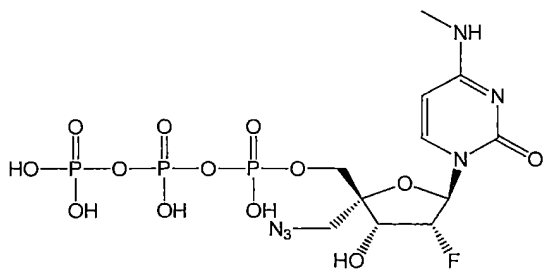
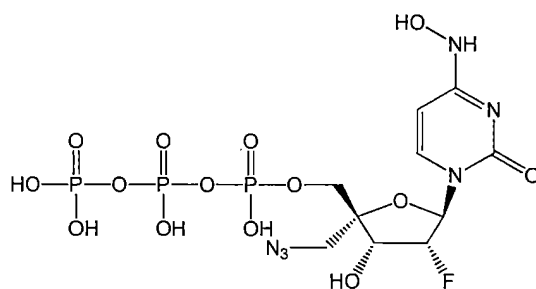
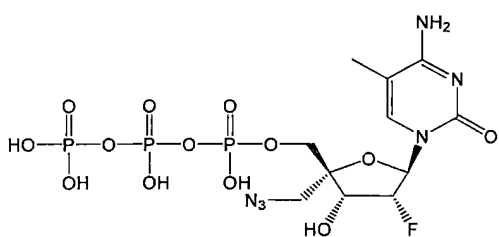
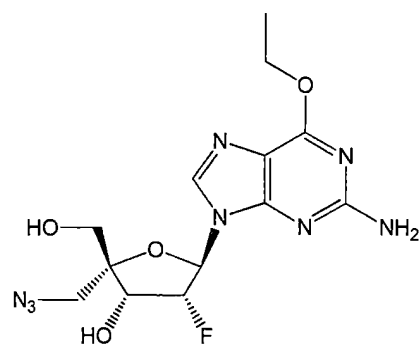
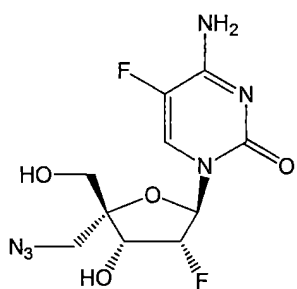
 10A	-9.94 -10.06(d)	-23.83(t)	-11.77 -11.89(d)	553
 11A	-10.79 -10.91(d)	-23.24(t)	-11.80 -11.92(d)	563.0
 12A	-6.48 -6.60(d)	-22.13(t)	-11.76 -11.88(d)	537.0

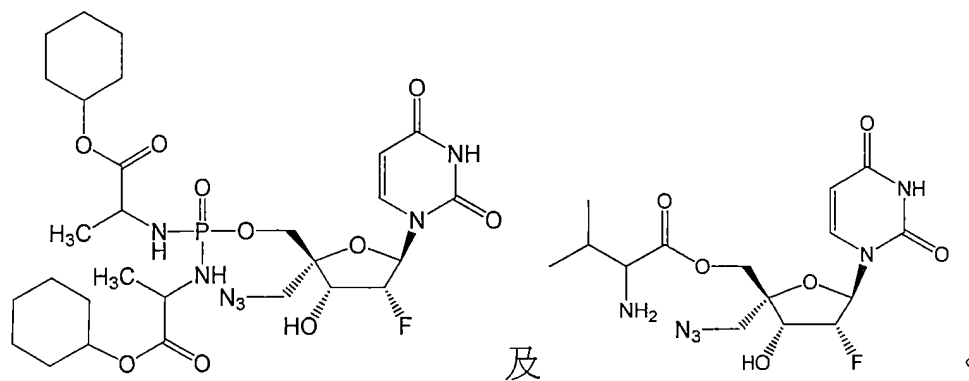
實例27

額外化合物

上述合成係例示性的且可用作起始點以製備大量額外化合物。下文提供式(I)化合物之實例，其可以各種方式(包括彼等本文顯示並闡述之合成方案)製得。彼等熟習此項技術者能夠認識所揭示合成之修飾形式並基於本文揭示內容設計途徑；所有該等修飾形式及替代途徑皆在申請專利範圍之範疇內。







實例28

RSV分析

RSV亞基因組複製子395 HeLa係自Apath (Brooklyn, NY)獲得許可且最初係由Dr. Mark Meeples of Center for Vaccines & Immunity, Nationwide Children's Hospital之Research Institute, Columbus, Ohio研發。為生成亞基因組RSV複製子，自全長重組GFP表現(rg) RSV反基因組cDNA缺失三個糖蛋白基因(彼等針對SH、G及F者)。在其位置中插入殺稻瘟素(blasticidin) S脫胺酶(*bsd*)基因。經由多個步驟，在HeLa細胞中確立RSV複製子。在含有4500 mg/L D-葡萄糖、L-麩醯胺酸及110 mg/L丙酮酸鈉(Invitrogen, 目錄號11995-040)之杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM)中培養395 HeLa細胞。培養基進一步補充有10% (v/v)胎牛血清(FBS) (Mediatech, 目錄號35-010-CV)、1% (v/v)青黴素/鏈黴素(Mediatech, 目錄號30-002-CI)及10 μ g/mL殺稻瘟素 (BSD) (Invivogen, 目錄編碼ant-bl-1)。將細胞維持於37°C下於加濕5% CO₂氣氛中。

藉由以下程序測定RSV複製子細胞中50%抑制濃度(EC₅₀)、90%抑制濃度(EC₉₀)及50%細胞毒性濃度(CC₅₀)。在第一天，將5000個RSV複製子細胞/孔放置於96孔板中。次日，將欲測試之化合物在100% DMSO中增溶至100 $\times$ 之期望最終測試濃度。將每一化合物連續稀釋(1:3)直至9個不同濃度。藉由在細胞培養基中1:10稀釋將100% DMSO

中之化合物降低至10% (v/v) DMSO。使用利用細胞培養基稀釋至10% (v/v) DMSO之10 μ L化合物試樣處理96孔格式中之RSV複製子。最終DMSO濃度係1% (v/v)。細胞與化合物於37°C下在5% CO₂氣氛中一起培育7天。在每一分析中，包括已先於RSV複製子分析中分析特徵之陽性對照組。

使用水母(*Renilla*)螢光素酶分析系統(Promega，目錄號E2820)量測抗RSV複製子活性。如上文所述設定分析板。使用Perkin Elmer多標記計數器Victor3V記錄發光度。使用Microsoft Excel預測功能，從光學密度(OD)值之減少百分比相對於藥物濃度之曲線計算EC₅₀(相對於未經處理之細胞對照組使RSV複製子RNA減少50%時所需之藥物濃度)。

使用395 HeLa細胞增殖分析(Promega；CellTiter-Glo發光細胞存活力分析，目錄號G7572)量測細胞存活力。CellTiter-Glo[®]發光細胞存活力分析係一種基於ATP之含量來測定培養基中活細胞數目之均質方法，該ATP會發送代謝活性細胞之存在信號。如上文針對複製子分析所述之相同格式設定分析板。向每一孔中添加CellTiter-Glo試劑(100 μ L)並於室溫下培育8分鐘。使用Perkin Elmer多標記計數器Victor3V記錄發光度。使用Microsoft Excel預測功能從發光值之減少百分比相對於藥物濃度之曲線計算CC₅₀(相對於未經處理之細胞對照組使活細胞減少50%時所需之藥物濃度)。

表A1包括EC₅₀值小於1 μ M之化合物。表A2包括EC₅₀值等於或高於1 μ M且小於50 μ M之化合物。本文揭示之其他測試之化合物具有50 μ M或更大之EC₅₀值。

表A1

化合物
2A
13A

化合物
14A
15A

化合物
16A

表A2

化合物
7A
17A
18A

化合物
19A
20A
21A

化合物
22A
23A
28A

在含有50 mM tris-乙酸鹽(pH 8)、120 mM K-乙酸鹽、4.5 mM MgCl₂、5%甘油、2 mM EDTA、50 ug/mL BSA及3mM DTT之反應緩衝液中存在3 µL RSV-感染細胞之萃取物存在下實施標準RSV聚合酶分析。於30℃下使用不同濃度之測試化合物以起始RNA合成達120 min，並使用放射性³³P GTP (15 uCi)作為示蹤劑。藉由添加50 mM EDTA停止反應，且經由G-50尺寸排除旋轉管柱及苯酚-氯仿萃取純化RNA試樣。藉由在6%聚丙烯醯胺TBE凝膠上電泳拆分放射性標記之RNA產物，且在磷光成像儀螢幕上暴露後使其可視化並定量。在增加濃度之測試化合物存在下以相同方式實施聚合酶抑制實驗(IC₅₀)。

表A3包括針對聚合酶之IC₅₀值小於1 µM之化合物。表A4包括針對聚合酶之IC₅₀值等於或高於1 µM且小於50 µM之化合物。本文揭示之其他測試之化合物針對聚合酶具有50 µM或更大之IC₅₀值。

表A3

化合物
3A
4A

化合物
11A
12A

表A4

化合物	化合物
5A	6A

實例29

副流感病毒-3 (PIV-3)噬菌斑分析

在補充有10%胎牛血清及抗生素之最小必需培養基(MEM) (C-EMEM)存在下使MA-104細胞在24孔板中生長至90%鋪滿。隨後將細胞用非完全最小必需培養基(NC-EMEM)洗滌兩次。將測試物件溶解於DMSO中至10 mM之儲存濃度。

隨後將0.5 mL不同濃度之測試物件之等份試樣在一式三份孔中接種並於37℃下利用5% CO₂培育60 min用於將測試物件擴散至MA-104細胞中。在培育時段後，將人類PIV 3型儲液解凍並用NC-EMEM稀釋以獲得10⁴ pfu/mL之病毒濃度。隨後將0.1 mL等份試樣接種至除陰性及測試物件毒性對照孔外之所有孔中。在感染時，將板於37℃下在5% CO₂下培育72 h。在培育後，在顯微鏡下檢查板以記錄細胞毒性。使用標準噬菌斑分析使用MA-104細胞作為指示細胞收集上清液用於病毒定量。

為實施噬菌斑分析，使MA-104細胞在24孔板中生長至鋪滿。在用上清液試樣之連續10倍稀釋物培育一式兩份孔之前，用無血清之培養基洗滌細胞。於37℃下培育1 h後，抽吸試樣並向每一孔中添加1.0 mL甲基纖維素塗覆培養基。培養6天後，將細胞用1%戊二醛中之0.06%結晶紫固定並染色且列舉病毒噬菌斑。利用Prism軟體分析數據，其中EC₅₀定義為將病毒負荷自病毒對照(VC)減少50%之藥物濃度。表B1提供以EC₅₀< 20 μM針對PIV-3具有活性之式(I)化合物之列表。

表B1

編號
2A
14A
15A
16A
17A
18A
19A
28A

● 實例30

人類間質肺炎病毒(hMPV)TCID₅₀分析

在補充有10%胎牛血清及抗生素之最小必需培養基(MEM) (C-EMEM)存在下使LLC-MK2細胞在24孔板中生長至90%鋪滿。隨後將細胞用非完全最小必需培養基(NC-EMEM)洗滌兩次。將測試物件溶解於DMSO中至10 mM之儲存濃度。

隨後將0.5 mL不同濃度之測試物件之等份試樣在一式三份孔中接種並於37℃下利用5% CO₂培育60 min用於將測試物件擴散至LLC-MK2細胞中。在培育時段後，將人類間質肺炎病毒儲液解凍並用NC-EMEM稀釋以獲得10⁴ pfu/mL之病毒濃度。隨後將0.1 mL等份試樣接種至除陰性及測試物件毒性對照孔外之所有孔中。在感染時，將板於37℃下在5% CO₂下培育7天。在培育後，在顯微鏡下檢查板以記錄細胞毒性。使用標準TCID₅₀分析使用LLC-MK2細胞作為指示細胞收集上清液用於病毒定量。利用Prism軟體分析數據，其中EC₅₀定義為將病毒負荷自病毒對照(VC)減少50%之藥物濃度。表C1提供以EC₅₀< 20 μM針對人類間質肺炎病毒具有活性之式(I)化合物之列表。

表C1

編號	編號	編號	編號
2A	13A	16A	19A
7A	14A	17A	28A
8A	15A	18A	

儘管已出於清晰及理解之目的以闡釋及實例之方式相當詳細地闡述上文，但彼等熟習此項技術者應瞭解，可做出多種不同修改形式，此並不背離本發明之精神。因此，應明確瞭解，本文揭示之形式僅具闡釋性且並非意欲限制本發明之範疇，而是涵蓋所有修改形式及替代形式，此伴隨本發明之真實範疇及精神發生。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商艾洛斯生物製藥公司
達奇那娜塔莉亞
王廣義
貝奇曼里歐尼德
羅華許維克 庫瑪

<120> 經取代之核苷、核苷酸及其類似物

<130> ALIOS076

<150> 61/839756

<151> 2013-06-26

<160> 2

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合併之 DNA/RNA 分子：合成寡核苷酸

<400> 1
ggcucuuagc aaagucaagt t 21

<210> 2
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合併之 DNA/RNA 分子：合成寡核苷酸

<400> 2
cuugacuuug cuaagagcct t 21

I655199

公告本
發明摘要

※ 申請案號：103/12/826

※ 申請日：103.6.24

※IPC 分類：

C07H 19/06 (2006.01)

C07H 19/10 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

C07H 19/20 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 31/708 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

【發明名稱】

經取代之核苷、核苷酸及其類似物

SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS
THEREOF

【中文】

本文揭示核苷、核苷酸及其類似物、包括核苷、核苷酸及其類似物中之一或多者之醫藥組合物及其合成方法。本文亦揭示利用核苷、核苷酸及其類似物改善及/或治療副黏液病毒感染之方法。

【英文】

Disclosed herein are nucleosides, nucleotides and analogs thereof, pharmaceutical compositions that include one or more of nucleosides, nucleotides and analogs thereof, and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection, with a nucleoside, a nucleotide and an analog thereof.

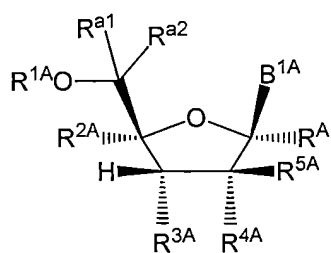
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

圖式

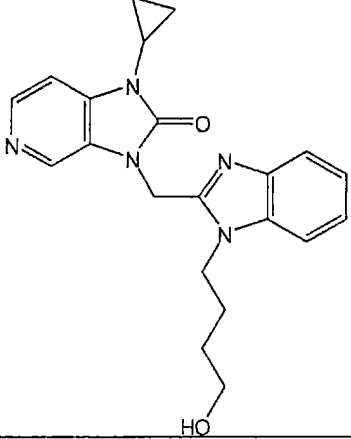
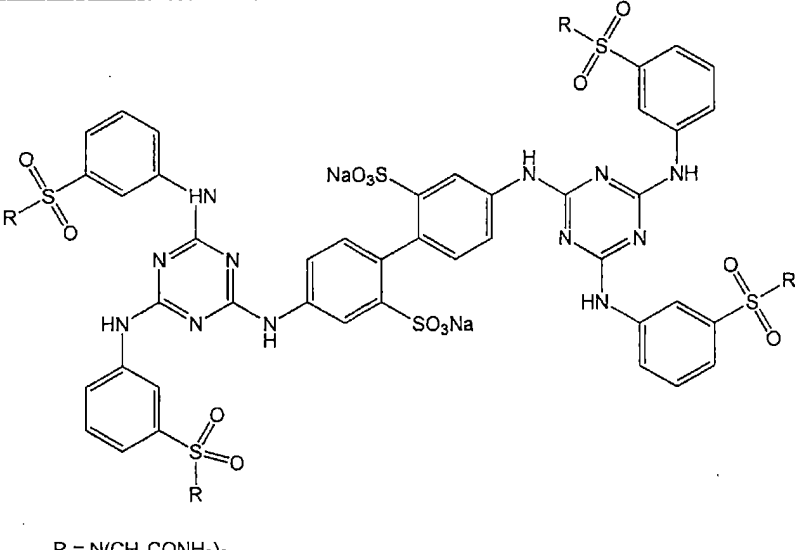
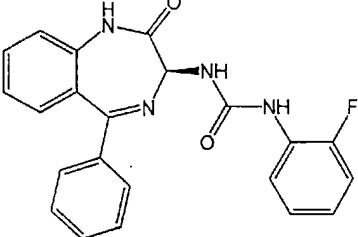
化合物	結構
BMS-433771	
RFI-641	 $R = N(CH_2CONH_2)_2$
RSV-604	

圖 1

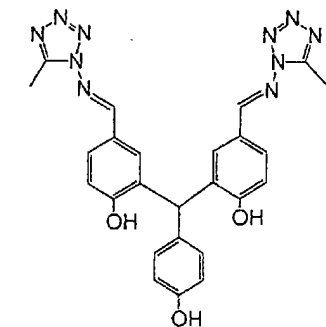
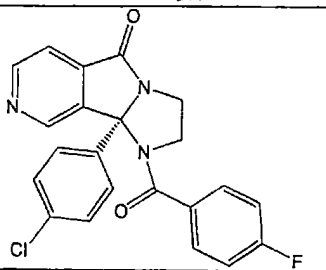
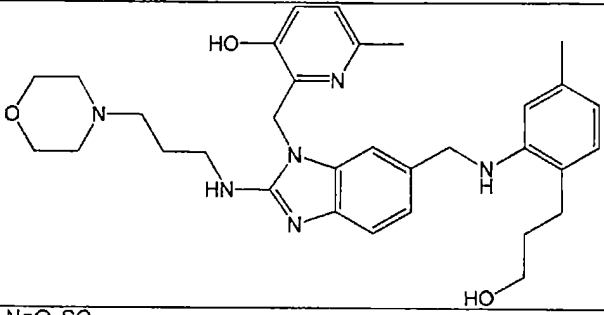
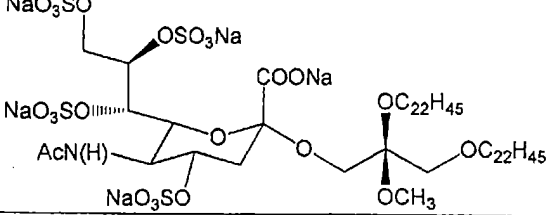
化合物	結構
MDT-637	
BTA9881	
TMC-353121	
MBX-300	

圖 1(續)

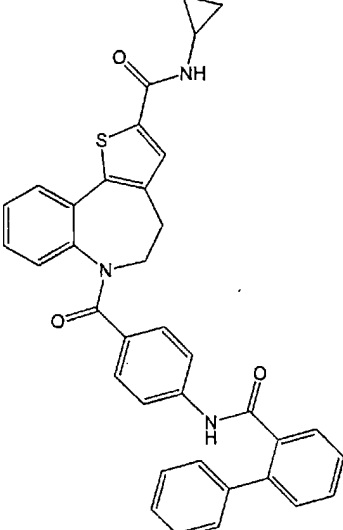
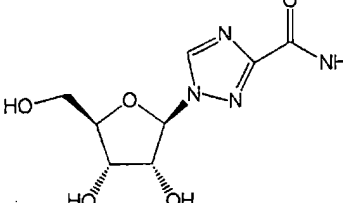
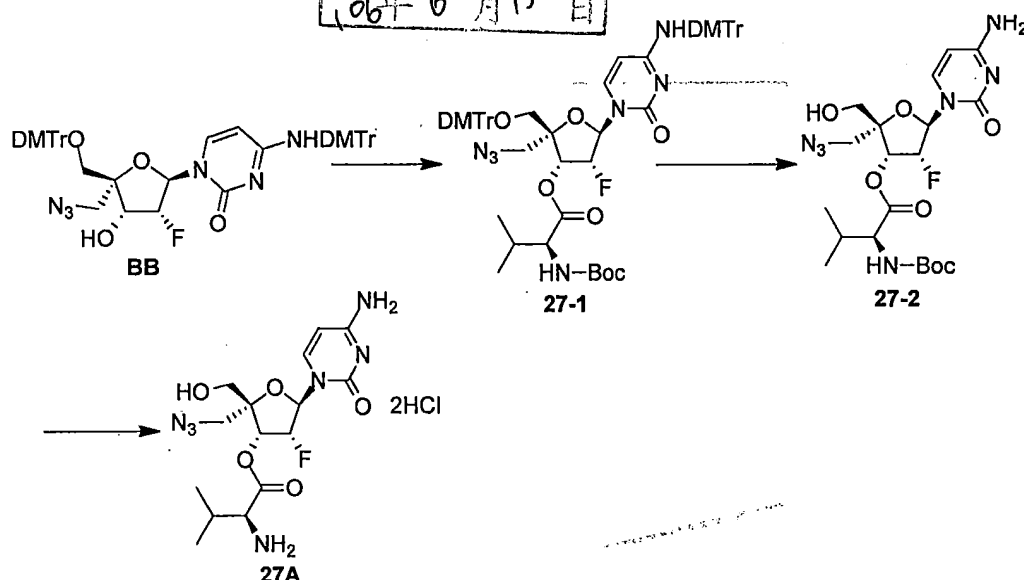
化合物	結構
YM-53403	 The chemical structure of YM-53403 is a complex molecule. It features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system. At position 1, there is a carbonyl group linked to a phenyl ring, which is further connected to an amide group. This amide group is linked to a biphenyl system. At position 4 of the tetrahydroquinoline ring, there is a thiophene ring, which is substituted with a cyclopropylcarbamoyl group.
利巴韋林	 The chemical structure of Ribavirin (利巴韋林) is a nucleoside analog. It consists of a ribose sugar ring with hydroxyl groups at the 2', 3', and 5' positions. The 1' position of the ribose is linked to a 1,2,4-triazole ring, which is substituted with an amino group at the 3' position.

圖 1(續)



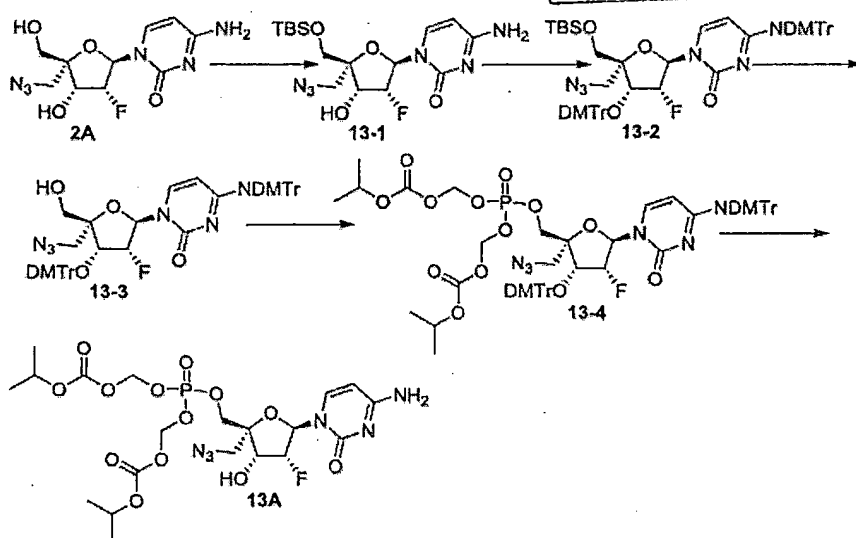
(27-1)之製備：27-1係以與26-1類似之方式使用BB (250.0 mg, 276.25 μmol)、(2S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-甲基-丁酸(360.11 mg, 1.66 mmol)及TEA (83.86 mg, 828.75 μmol)製得。27-1 (白色發泡體, 220.0 mg, 72.12%)。

(27-2)之製備：27-2係以與26-2類似之方式使用27-1 (230.00 mg, 208.29 μmol , 1.00當量)製得。27-2 (白色發泡體, 80.00 mg, 77.66%)。

(27A)之製備：27A係以與26類似之方式使用27-2 (100.00 mg, 200.20 μmol , 1.00當量)製得。27A (白色固體, 56 mg, 59.57 %)。
ESI-MS: m/z 400.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 422.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 799.1 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 821.2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

實例10

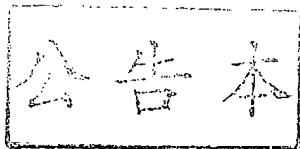
化合物13A之製備



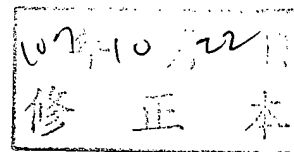
(13-1)之製備：於R.T.下向2A (200 mg, 0.67 mmol)於無水吡啶(5 mL)中之溶液中添加TBSCl (120 mg, 0.8 mmol)。將混合物攪拌過夜，且用EA稀釋反應混合物。將混合物用NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。將有機層乾燥，過濾並濃縮以產生殘餘物，藉由矽膠管柱層析(於DCM中之5% MeOH至於DCM中之25% MeOH)對其進行純化，以產生白色固體狀13-1 (153 mg, 55%)。

(13-2)之製備：於R.T.下向13-1 (54 mg, 0.13 mmol)於無水DCM (2 mL)中之溶液中添加可力丁(95 μ L, 0.78 mmol)、DMTrCl (262 mg, 0.78 mmol)及AgNO₃ (66 mg, 0.39 mmol)。將混合物攪拌過夜，且隨後用DCM (5 mL)稀釋。經由預填充矽藻土漏斗過濾混合物，且用NaHCO₃水溶液、1.0 M檸檬酸溶液及隨後鹽水洗滌濾液。將有機層經Na₂SO₄乾燥，並於低壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由矽膠管柱層析(於PE中之25% EA至100 %EA)純化殘餘物，以產生13-2 (83.5 mg, 63.6%)。

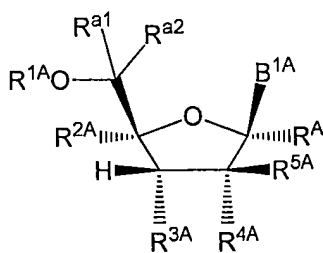
(13-3)之製備：於冰浴溫度下向13-2 (83 mg, 0.081 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加TBAF於THF (0.122 mL, 0.122 mmol)中之1M溶液。將混合物攪拌1.5 h。將混合物用EA稀釋，並用水及鹽水洗滌。將有機層乾燥並濃縮以產生粗產物，藉由矽膠管柱層析(DCM至於



申請專利範圍



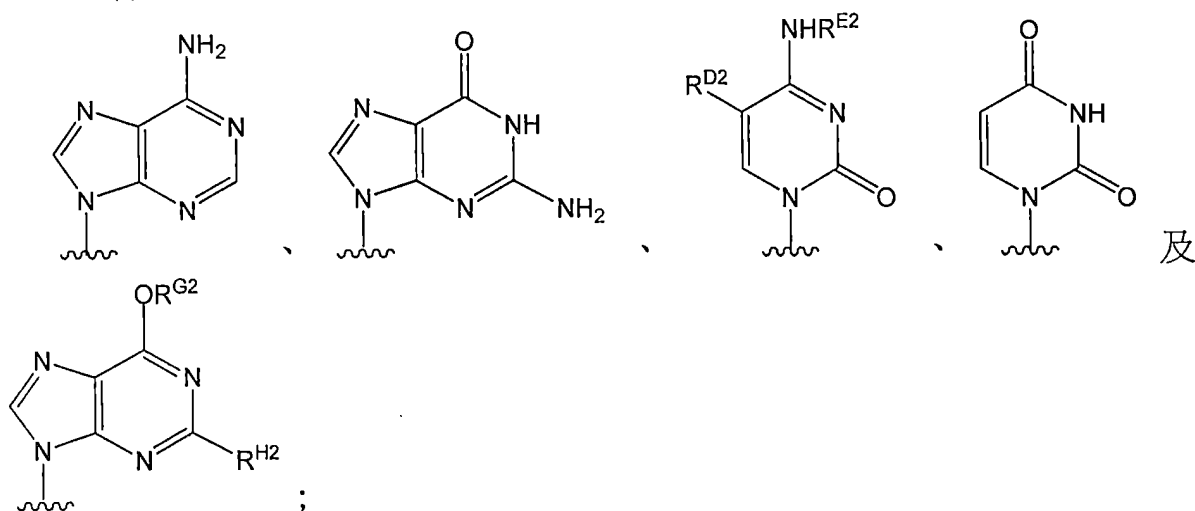
1. 一種式(I)化合物，



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

B^{1A} 係選自以下組成之群組：



R^{D2} 係選自由氫、氖、鹵素及未經取代 C_{1-6} 烷基所構成之群組；

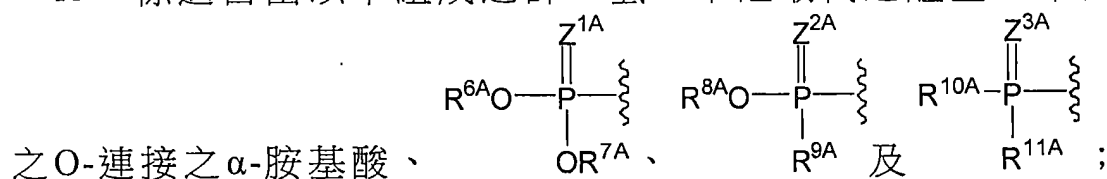
R^{E2} 係選自由氫、羥基及未經取代 C_{1-6} 烷基所構成之群組；

R^{G2} 係未經取代 C_{1-6} 烷基；

R^{H2} 係氫或 NH_2 ；

R^A 係氫或氖；

R^{1A} 係選自由以下組成之群：氫、未經取代之醯基、未經取代



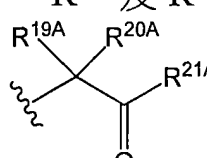
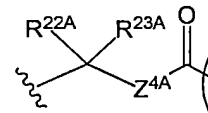
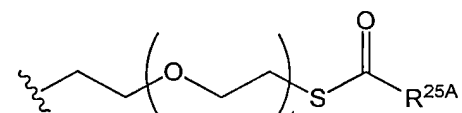
R^{a1} 及 R^{a2} 獨立地係氫或氖；

R^{2A} 係 C_{1-6} 疊氨基烷基；

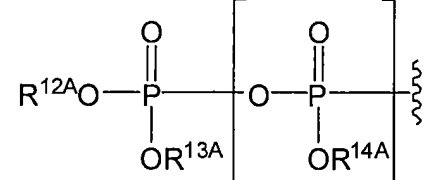
R^{3A} 係選自由以下組成之群：OH、 $-OC(=O)R''^A$ 及未經取代之 O-連接之 α -胺基酸；

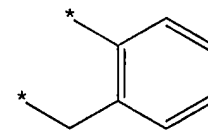
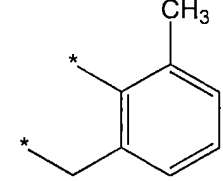
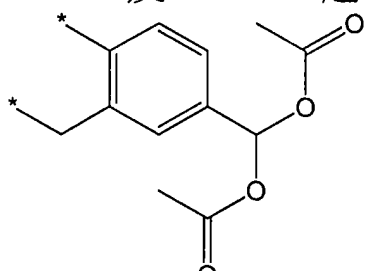
R^{4A} 係鹵素；

R^{5A} 係氫或鹵素；

R^{6A} 及 R^{7A} 係獨立地選自由以下組成之群：不存在、氫、
、
 $\left(OCH_2CH_2 \right)_s R^{24A}$ 及
；

或

R^{6A} 係  且 R^{7A} 係不存在或氫；或

R^{6A} 及 R^{7A} 一起形成選自由 、 與
 組成之群之部分；

R^{8A} 係視情況經取代之芳基；

R^{9A} 係獨立地選自由以下組成之群：未經取代之 N-連接之 α -胺基酸及未經取代之 N-連接之 α -胺基酸酯衍生物；

R^{10A} 及 R^{11A} 獨立地係未經取代之 N-連接之 α -胺基酸或未經取代之 N-連接之 α -胺基酸酯衍生物；

R^{12A} 、 R^{13A} 及 R^{14A} 獨立地係不存在或氫；

R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 及 R^{23A} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、

未經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基；

R^{21A} 及 R^{24A} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、未經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、未經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基、視情況經取代之 $-O$ -芳基、視情況經取代之 $-O$ -雜芳基、視情況經取代之 $-O$ -單環雜環基；

R^{25A} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基；

R'^A 係未經取代之 C_{1-24} -烷基；

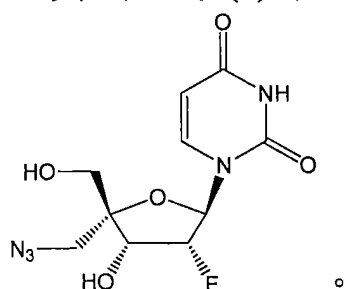
m 及 t 獨立地係0或1；

s 係0、1、2或3；且

Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 及 Z^{4A} 各為O；及

當基團為「視情況經取代」時，該基團可為未經取代或經一或多個個別且獨立地選自以下之基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、雜環基(烷基)、羥基、烷氧基、醯基、氰基、鹵素、硫羰基、 O -胺甲醯基、 N -胺甲醯基、 O -胺硫甲醯基、 N -胺硫甲醯基、 C -醯胺基、 N -醯胺基、 S -磺醯胺基、 N -磺醯胺基、 C -羧基、 O -羧基、異氰酸基、硫氰酸基、異硫氰酸基、疊氮基、硝基、矽基、硫基(sulfenyl)、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵代甲磺醯基、三鹵代甲磺醯胺基、胺基、單取代之胺基及二取代之胺基；及

其中式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽不可為



- $$\begin{array}{c} \text{Z}^{1A} \\ \parallel \\ \text{R}^{6A}\text{O}-\text{P}-\text{wavy line} \\ | \\ \text{OR}^{7A} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{Z}^{2A} \\ \parallel \\ \text{R}^{8A}\text{O}-\text{P}-\text{wavy line} \\ | \\ \text{R}^{9A} \end{array} \quad \text{或}$$

- $$\begin{array}{c} \text{Z}^{3\text{A}} \\ \parallel \\ \text{R}^{10\text{A}}-\text{P}-\text{wavy line} \\ | \\ \text{R}^{11\text{A}} \end{array}$$

- $$\text{R}^{6\text{A}}\text{O}-\text{P}(\text{Z}^{1\text{A}})(\text{OR}^{7\text{A}})-\text{[link]}$$

- $$\text{R}^{6\text{A}}\text{O}-\text{P}(\text{OR}^{7\text{A}})=\text{Z}^{1\text{A}}$$

- $$\text{R}^{22\text{A}} \text{---} \text{C}(\text{R}^{23\text{A}})(\text{Z}^{4\text{A}})\text{---} \text{C}(=\text{O})\text{---} (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s \text{---} \text{R}^{24\text{A}}$$

- $$\text{R}^{6\text{A}}\text{O}-\text{P}(\text{OR}^{7\text{A}})=\text{Z}^{1\text{A}}$$

- $$\sim\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t\text{SC(=O)R}^{25\text{A}}$$

- $$\text{R}^{6\text{A}}\text{O}-\text{P}(\text{Z}^{1\text{A}})(\text{OR}^{7\text{A}})-$$

- CC(C)(C)C(=O)SCC

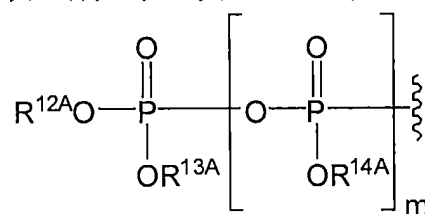
9. 如請求項3之化合物，其中 R^{1A} 係 $\begin{array}{c} Z^{2A} \\ || \\ R^{8A}-P- \\ | \\ R^{9A} \end{array}$ ； R^{8A} 係未經取代之芳基；且 R^{9A} 係N-丙胺酸、N-纈胺酸、N-白胺酸、N-丙胺酸異丙基酯、N-丙胺酸環己基酯、N-丙胺酸新戊基酯、N-纈胺酸異丙基酯或N-白胺酸異丙基酯。

10. 如請求項3之化合物，其中 R^{8A} 係未經取代苯基；且 R^{9A} 係N-丙胺酸異丙基酯、N-丙胺酸環己基酯、N-丙胺酸新戊基酯、N-纈胺酸異丙基酯或N-白胺酸異丙基酯。

11. 如請求項3之化合物，其中 R^{1A} 係 $\begin{array}{c} Z^{3A} \\ || \\ R^{10A}-P- \\ | \\ R^{11A} \end{array}$ ；且 R^{10A} 及 R^{11A} 二者皆係N-丙胺酸、N-纈胺酸、N-白胺酸、N-丙胺酸異丙基酯、N-丙胺酸環己基酯、N-丙胺酸新戊基酯、N-纈胺酸異丙基酯或N-白胺酸異丙基酯。

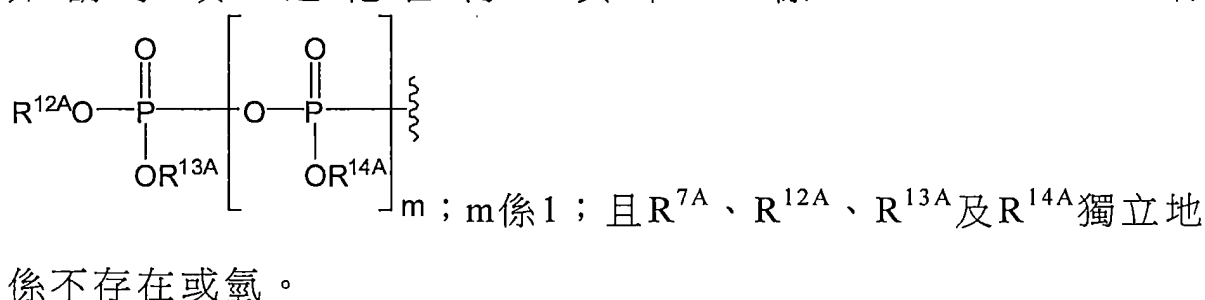
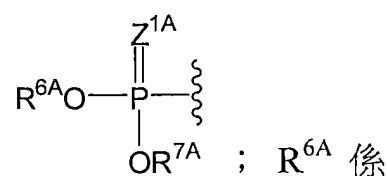
12. 如請求項3之化合物，其中 R^{1A} 係 $\begin{array}{c} Z^{3A} \\ || \\ R^{10A}-P- \\ | \\ R^{11A} \end{array}$ ；且 R^{10A} 及 R^{11A} 獨立地為N-丙胺酸異丙基酯、N-丙胺酸環己基酯、N-丙胺酸新戊基酯、N-纈胺酸異丙基酯或N-白胺酸異丙基酯。

13. 如請求項1之化合物，其中 R^{1A} 係 $\begin{array}{c} Z^{1A} \\ || \\ R^{6A}O-P- \\ | \\ OR^{7A} \end{array}$ ； R^{6A} 係



； m 係0；且 R^{7A} 、 R^{12A} 、 R^{13A} 及 R^{14A} 獨立地係氫或不存在。

14. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{1A} 係



15. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{1A} 係 H。

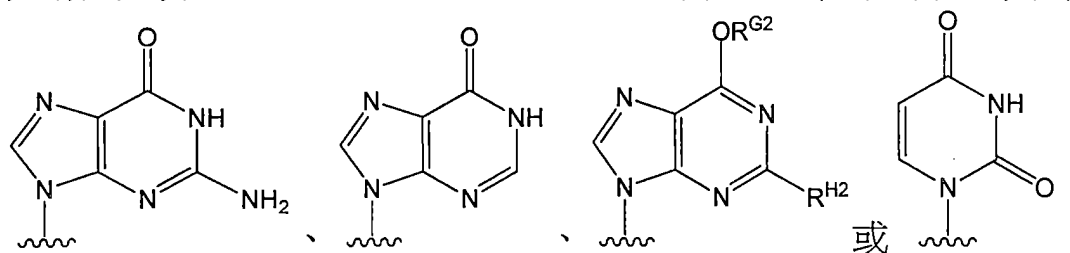
16. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{1A} 係未經取代之醯基。

17. 如請求項 16 之化合物，其中該未經取代之醯基具 $-C(=O)R^{39A}$ 結構，其中 R^{39A} 係未經取代之 C_{1-12} 烷基。

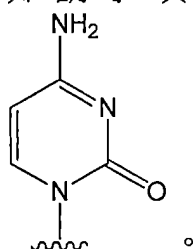
18. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{1A} 係丙胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸鹽、半胱胺酸、麩胺酸鹽、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸或纈胺酸。

19. 如請求項 18 之化合物，其中 R^{1A} 係丙胺酸或纈胺酸。

20. 如請求項 1、2、13、14、15、16 或 18 之化合物，其中 B^{1A} 係



21. 如請求項 1、2、13、14、15、16 或 18 之化合物，其中 B^{1A} 係



22. 如請求項 1、2、13、14、15、16 或 18 之化合物，其中 R^{3A} 係 OH；

R^{5A} 係氫；且 R^{4A} 係氟。

23. 如請求項1、2、13、14、15、16或18之化合物，其中 R^{3A} 係- $OC(=O)R''^A$ ； R^{5A} 係氫； R^{4A} 係氟；且 R''^A 係未經取代 C_{1-8} 烷基。

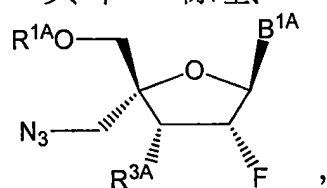
24. 如請求項1、2、13、14、15、16或18之化合物，其中 R^{3A} 係OH； R^{5A} 係鹵素；且 R^{4A} 係氟。

25. 如請求項1、2、13、14、15、16或18之化合物，其中 R^{3A} 係- $OC(=O)R''^A$ ； R^{5A} 係鹵素； R^{4A} 係氟；且 R''^A 係未經取代 C_{1-8} 烷基。

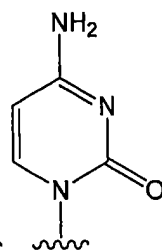
26. 如請求項1、2、13、14、15、16或18之化合物，其中 R^{a1} 及 R^{a2} 二者皆係氫。

27. 如請求項1、2、13、14、15、16或18之化合物，其中 R^A 係氫。

28. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物係：
或其醫藥上可接受之鹽。



29. 如請求項28之化合物，其中 B^{1A} 係



30. 如請求項28之化合物，其中 R^{1A} 係氫。

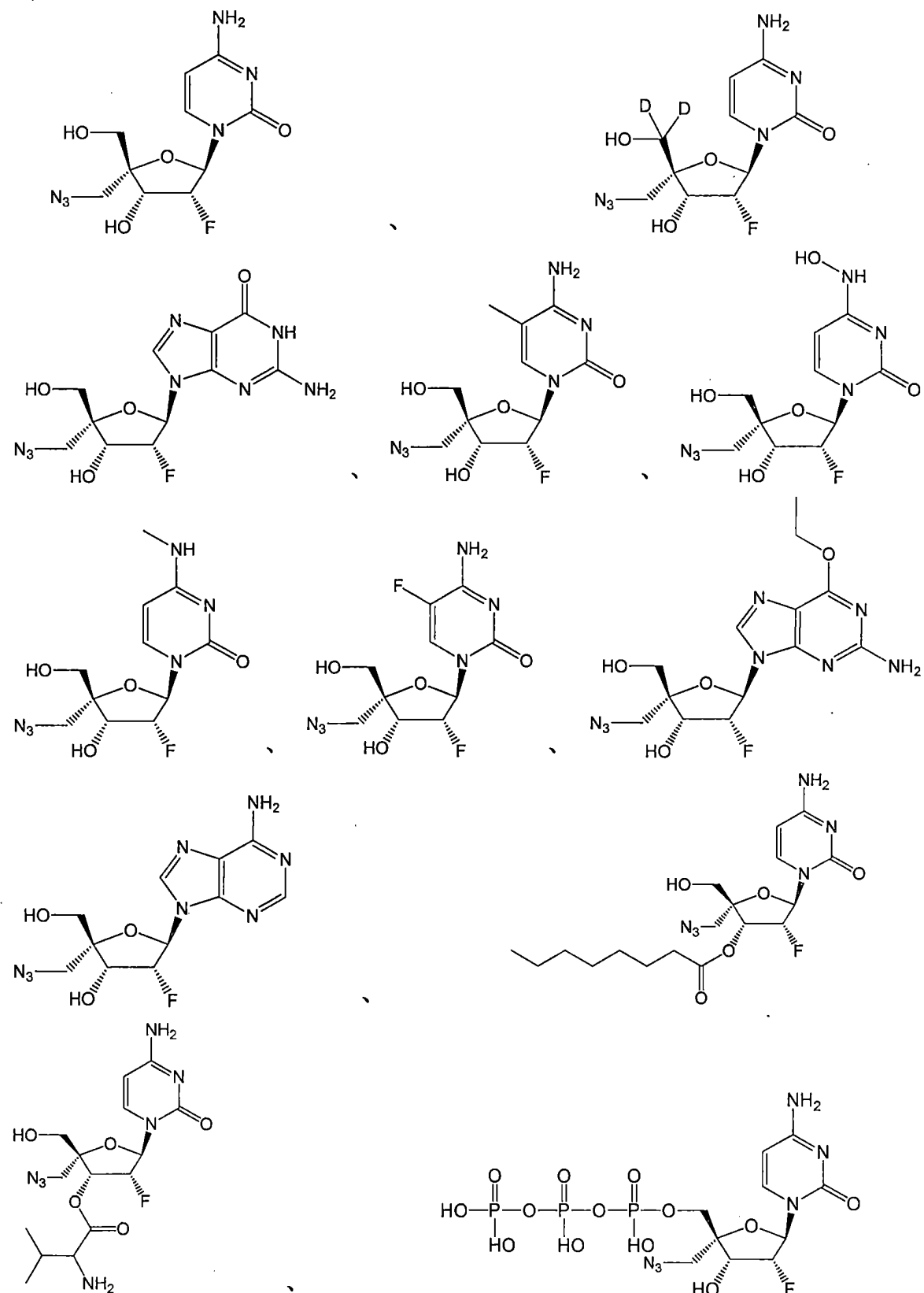
31. 如請求項28之化合物，其中 R^{1A} 係 $-C(=O)R^{39A}$ ，其中 R^{39A} 係未經取代 C_{1-12} 烷基。

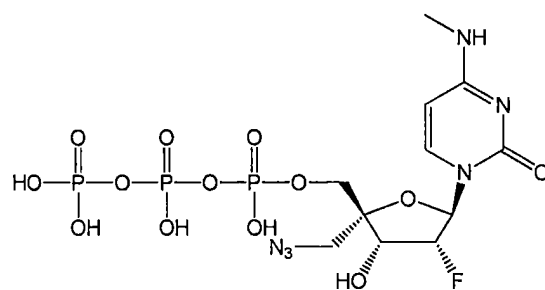
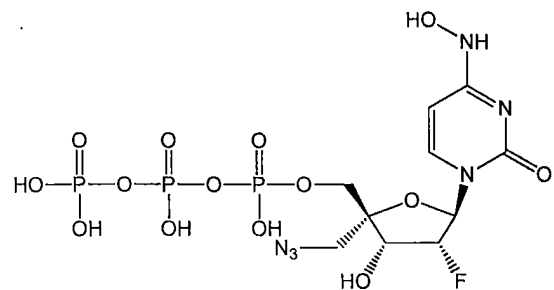
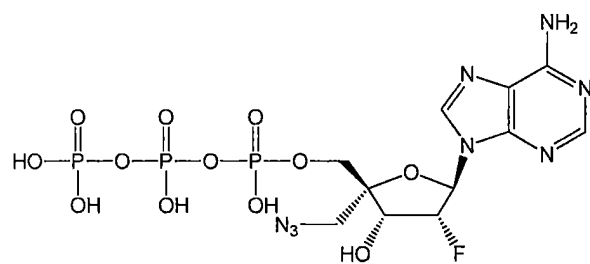
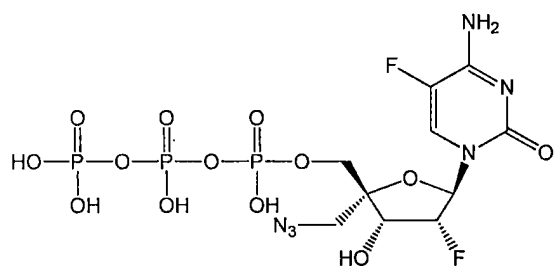
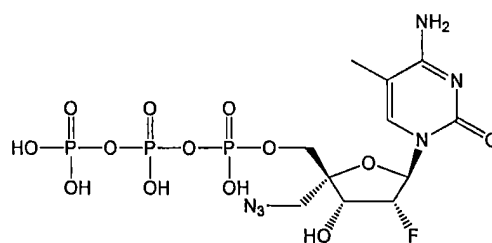
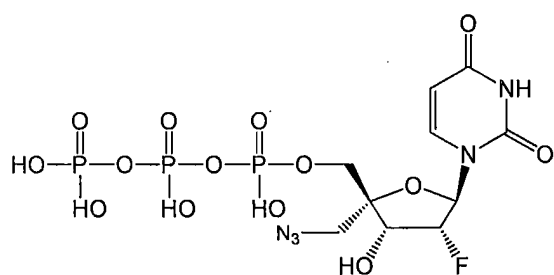
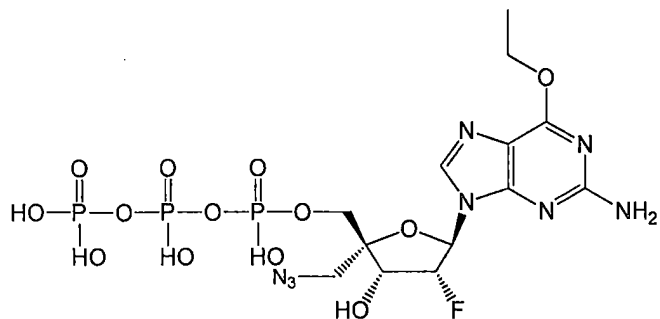
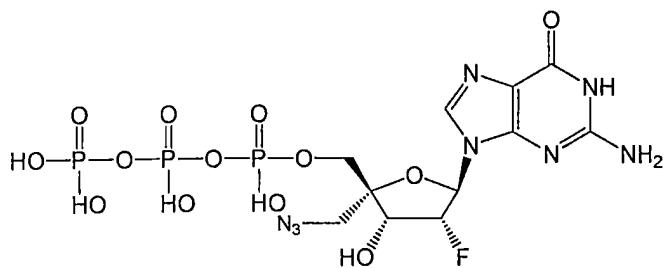
32. 如請求項28之化合物，其中 R^{3A} 係 $-OC(=O)R''^A$ ，其中 R''^A 係未經取代 C_{1-8} 烷基。

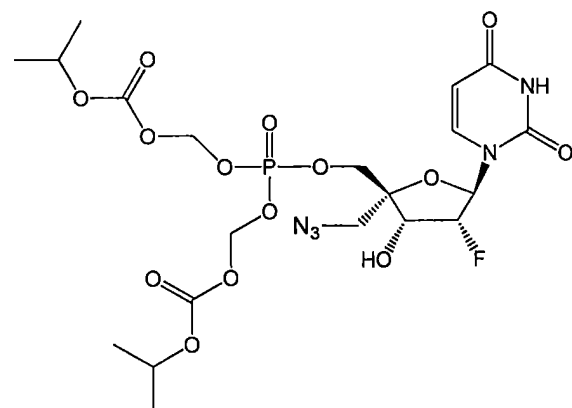
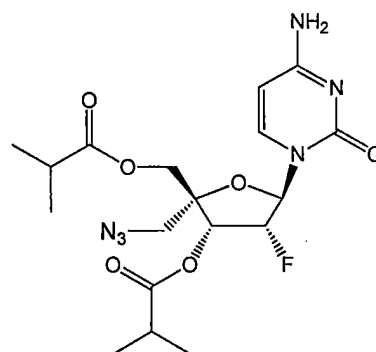
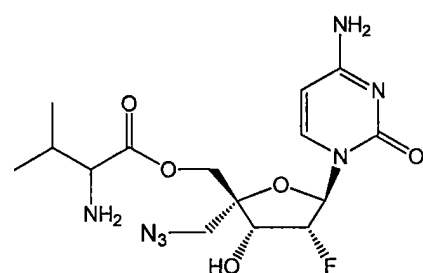
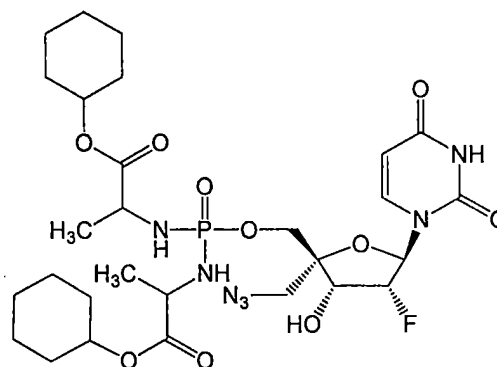
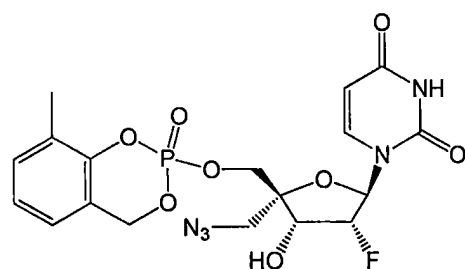
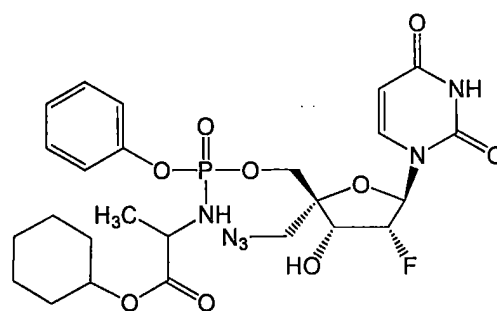
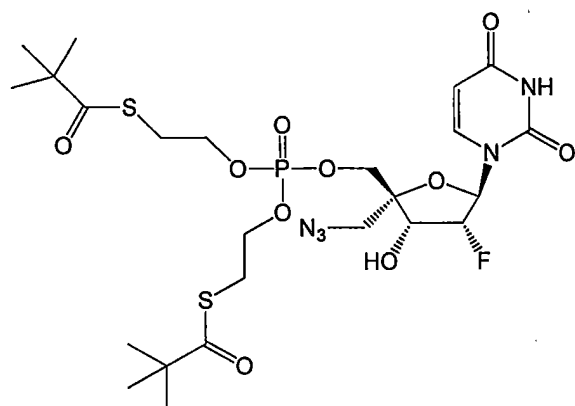
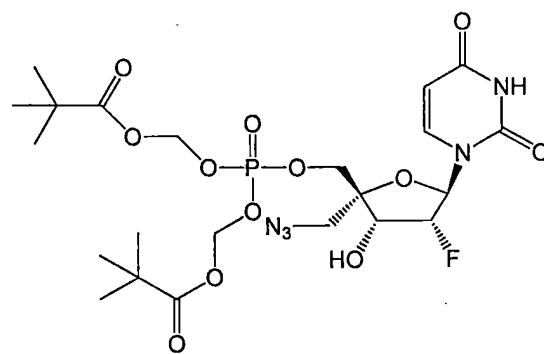
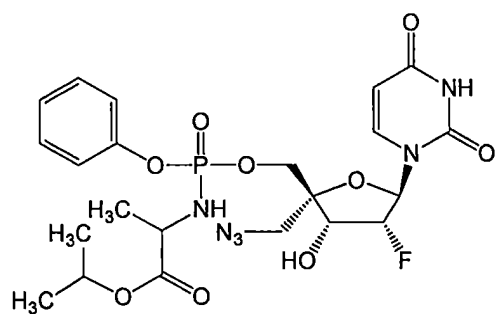
33. 如請求項28之化合物，其中 R^{3A} 係OH。

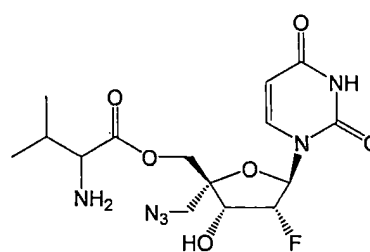
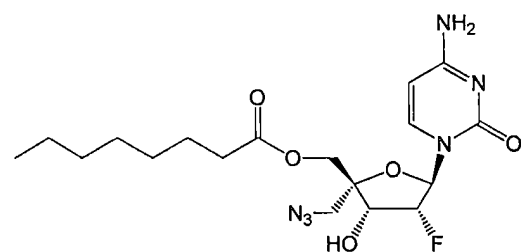
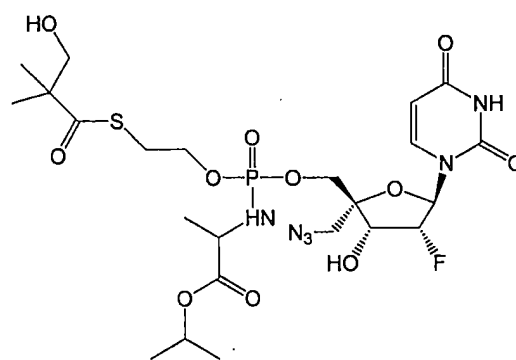
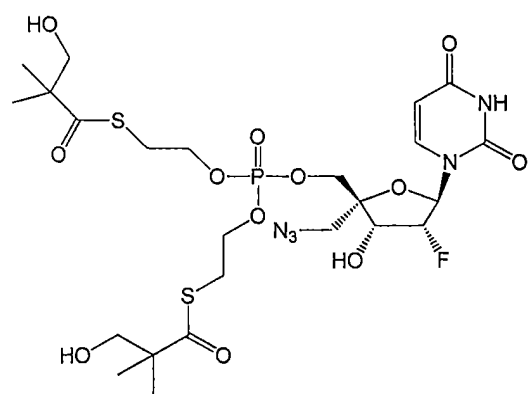
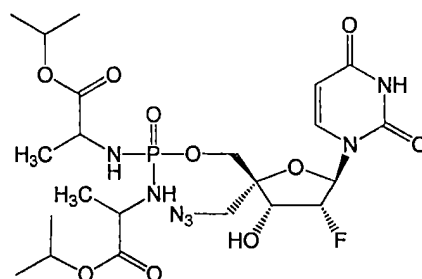
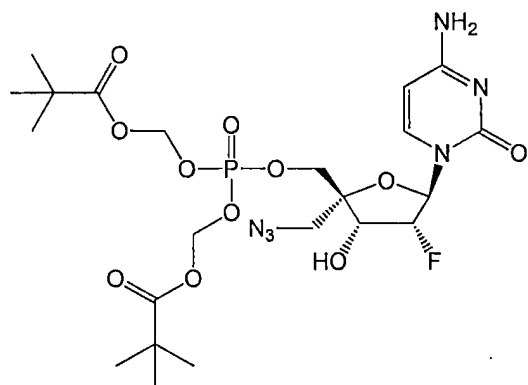
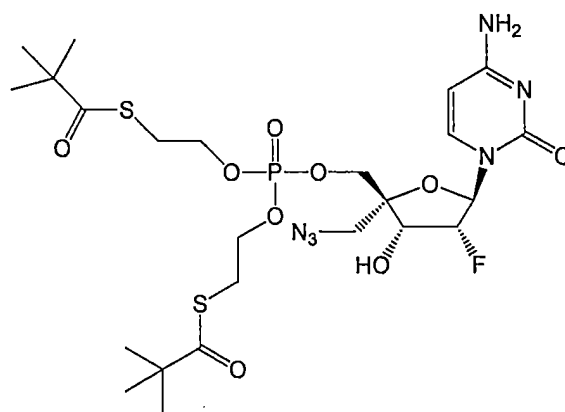
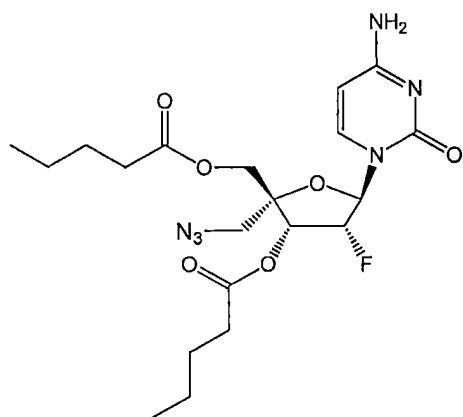
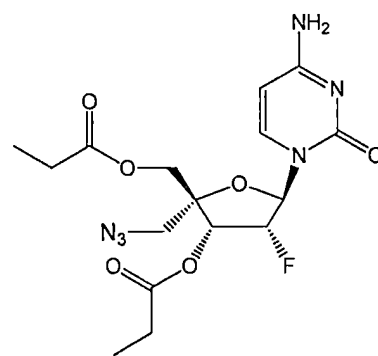
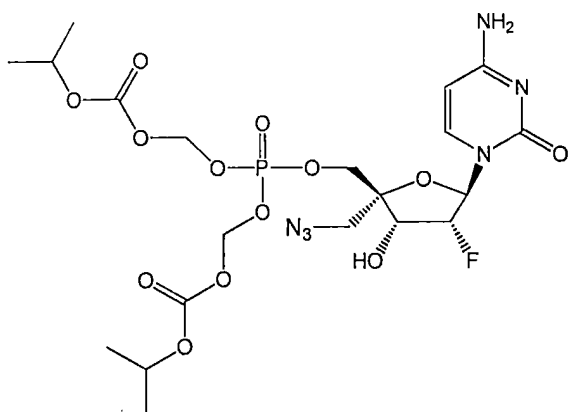
34. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物係選自由以下組成之

群：

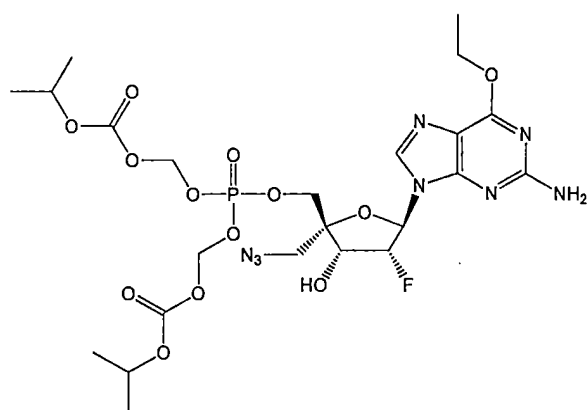






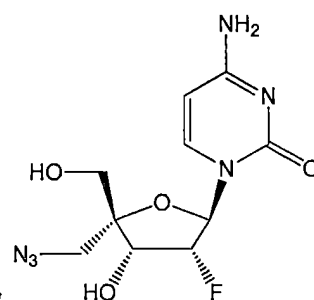


及



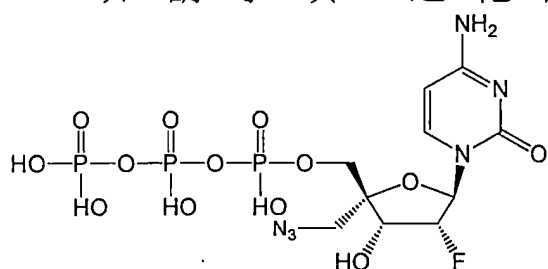
接受之鹽。

或上述化合物任一者之醫藥上可



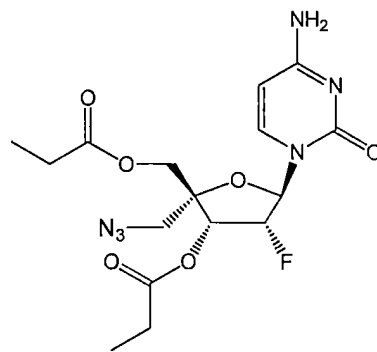
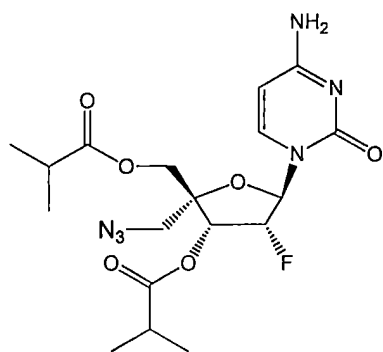
35. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物為其醫藥上可接受之鹽。

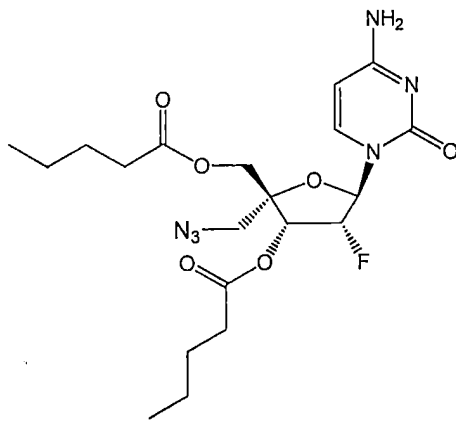
36. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物為



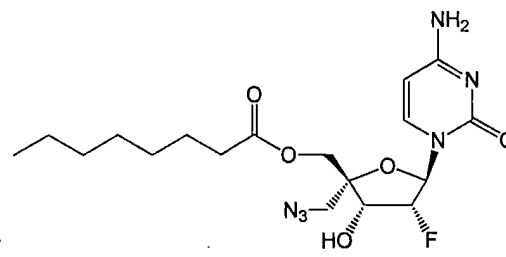
，或其醫藥上可接受之鹽。

37. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物係選自由以下組成之群組：





及



，或上述化合

物任一者之醫藥上可接受之鹽。

38. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。
39. 一種有效量之如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於改善或治療副黏液病毒感染的藥劑。
40. 一種有效量之如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於抑制副黏液病毒複製的藥劑。
41. 如請求項39至40中任一項之用途，其中該副黏液病毒係選自由人類呼吸道融合性病毒感染、人類副流感病毒3及人類間質肺炎病毒組成之群組。
42. 如請求項39至40中任一項之用途，其中該副黏液病毒感染係人類呼吸道融合性病毒感染；且其中該用途更包含使用一或多種選自由以下組成之群之試劑：利巴韋林(ribavirin)、帕利珠單抗(palivizumab)、RSV-IGIV、ALN-RSV01、BMS-433771、RFI-641、RSV604、MDT-637、BTA9881、TMC-353121、MBX-300、YM-53403、RV568及RSV-F顆粒疫苗。