



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201625658 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：104142822

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07H19/073 (2006.01)

C07H19/10 (2006.01)

A61K31/7072(2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/19 美國

62/094,418

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

美國

(72)發明人：王 廣義 WANG, GUANGYI (US)；史密斯 大衛 柏娜德 SMITH, DAVID BERNARD (US)；畢吉爾曼 里歐尼德 BEIGELMAN, LEONID (US)；傑可爾 克莉絲汀安 安卓斯 JEKLE, CHRISTIAN ANDREAS (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：98 項 圖式數：0 共 143 頁

(54)名稱

經取代之核苷、核苷酸及其類似物

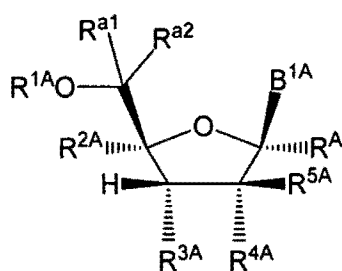
SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF

(57)摘要

本文揭示核苷、核苷酸及核苷酸類似物，其合成方法及使用一或多種核苷、核苷酸及核苷酸類似物治療諸如小核糖核酸病毒感染之疾病及/或病狀的方法。

Disclosed herein are nucleosides, nucleotides and nucleotide analogs, methods of synthesizing the same and methods of treating diseases and/or conditions such as a Picornavirus infection with one or more nucleosides, nucleotides and nucleotide analogs.

特徵化學式：



(I)

發明摘要

※ 申請案號：104142822

※ 申請日：104/12/18

※IPC 分類：

C07H 19/073 (2006.01)

C07H 19/10 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61P 31/14 (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、核苷酸及核苷酸類似物，其合成方法及使用一或多種核苷、核苷酸及核苷酸類似物治療諸如小核糖核酸病毒感染之疾病及/或病狀的方法。

【英文】

Disclosed herein are nucleosides, nucleotides and nucleotide analogs, methods of synthesizing the same and methods of treating diseases and/or conditions such as a Picornavirus infection with one or more nucleosides, nucleotides and nucleotide analogs.

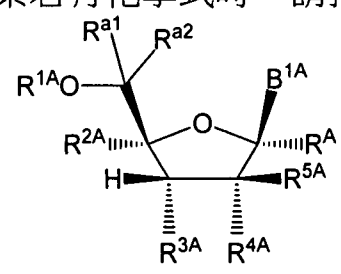
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(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

以引用任何優先權申請案的方式併入

例如在與本申請案一起提交之本申請案資料頁或請求中鑑別外國或本國優先權之任何及全部申請案在37 CFR 1.57及法則4.18及20.6下以引用之方式併入本文中。

【技術領域】

本申請案係關於化學、生物化學及醫藥學之領域。更特定言之，本文揭示核苷酸類似物、包括一或多種核苷及/或核苷酸類似物之醫藥組合物及其合成方法。本文亦揭示使用單獨或與一或多種其他藥劑之組合療法的核苷及/或核苷酸類似物治療疾病及/或病狀之方法。

【先前技術】

核苷類似物為已顯示在活體外及活體內皆發揮抗病毒及抗癌活性的一類化合物，且因此已成為治療病毒感染之廣泛研究的主題。核苷類似物一般為治療上無活性的化合物，其由宿主或病毒酶轉化為其相應活性抗代謝物，該等抗代謝物又可抑制涉及病毒或細胞增殖的聚合酶。活化藉由多種機制產生，諸如添加一或多種磷酸酯基及/與其他代謝方法組合。

【發明內容】

本文揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物或其醫藥學上可

接受之鹽。

本文中所揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療小核糖核酸病毒感染之方法，其可包括向識別為遭受小核糖核酸病毒感染之個體投與有效量的一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或包括一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。本文描述之其他實施例係關於使用一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽來製造用於改善及/或治療小核糖核酸病毒感染的藥劑。本文所述之其他實施例係關於一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其可用於改善及/或治療小核糖核酸病毒感染。

本文揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療小核糖核酸病毒感染之方法，其可包括使感染小核糖核酸病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述之化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括一或多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文描述之其他實施例係關於一或多種本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的用途，其用於製造用以改善及/或治療小核糖核酸病毒感染之藥劑，該改善及/或治療可包括使感染小核糖核酸病毒之細胞與有效量之該(等)化合物接觸。本文所述之其他實施例係關於一或多種本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括一或多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其可用於藉由使感染小核糖核酸病毒之細胞與有效量之該(等)化合物接觸來改善及/或治療小核糖核酸病毒感染。

本文揭示之一些實施例係關於一種抑制小核糖核酸病毒複製之方法，其可包括使感染小核糖核酸病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括一或

多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文描述之其他實施例係關於一或多種本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的用途，其用於製造用以抑制小核糖核酸病毒複製之藥劑，該抑制可包括使感染小核糖核酸病毒之細胞與有效量之該(等)化合物接觸。本文描述之其他實施例係關於一或多種本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括一或多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其可用於藉由使感染小核糖核酸病毒之細胞與有效量之該(等)化合物接觸來抑制小核糖核酸病毒複製。在一些實施例中，小核糖核酸病毒可選自鼻病毒、A型肝炎病毒、柯薩奇病毒(coxasackie virus)及腸病毒。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

小核糖核酸病毒科家族中之病毒為具有二十面體衣殼之非包膜正義單股球面RNA病毒。小核糖核酸病毒基因組為約7-8千鹼基長且具有IRES (內部核糖體進入位點)。此等病毒在3'端經聚腺苷酸化，且在5'端具有VPg蛋白質代替封端。小核糖核酸病毒科家族內之屬包括口蹄疫病毒屬(Aphthovirus)、艾誇瑪病毒屬(Aquamavirus)、禽肝炎病毒屬(Avihepatovirus)、心病毒屬(Cardiovirus)、科薩病毒屬(Cosavirus)、地西匹病毒屬(Dicpivirus)、腸病毒屬(Enterovirus)、馬鼻病毒屬(Erbivirus)、肝病毒屬(Hepatovirus)、嶠病毒屬(Kobuvirus)、美格瑞病毒屬(Megrivirus)、雙埃柯病毒屬(Parechovirus)、鼻病毒屬(Rhinovirus)、薩利病毒屬(Salivirus)、薩佩洛病毒屬(Sapelovirus)、塞尼卡病毒屬(Senecavirus)、捷申病毒屬(Teschovirus)及震顫病毒屬(Tremovirus)。

腸病毒經糞-口途徑及/或經呼吸道小液滴之浮質傳播且具有高度

傳染性。腸病毒屬包括若干物種，包括：腸病毒A、腸病毒B、腸病毒C、腸病毒D、腸病毒E、腸病毒F、腸病毒G、腸病毒H、腸病毒J、鼻病毒A、鼻病毒B及鼻病毒C。前述腸病毒物種內為以下血清型：脊髓灰白質病毒、鼻病毒、柯沙奇病毒、埃柯病毒及腸病毒。

鼻病毒為感冒之起因。鼻病毒因為經呼吸道途徑傳播且在鼻中複製而命名。個體有生之年可感染許多鼻病毒，因為針對各血清型產生了免疫性。因此，各血清型可引起新感染。

A型肝炎感染為感染A型肝炎病毒之結果。肝病毒經糞-口途徑傳播。可藉由攝入被污染的食品或水或經直接接觸有傳染性的個體經個體-個體傳播。

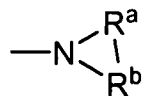
雙埃柯病毒包括人類雙埃柯病毒1 (埃可病毒22)、人類雙埃柯病毒2 (埃可病毒23)、人類雙埃柯病毒3、人類雙埃柯病毒4、人類雙埃柯病毒5及人類雙埃柯病毒6。

定義

除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語均具有如一般技術者通常瞭解之相同含義。除非另有說明，否則本文中所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案均以全文引用的方式併入。除非另有說明，否則在本文術語存在複數種定義之情況下，以此章節中之定義為準。

如本文中所使用，諸如(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} 之任何「R」基團代表可連接至指定原子之取代基。R基團可經取代或未經取代。若兩個「R」基團描述為「結合在一起」，則R基團及其所連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^aR^b 基團之 R^a 及 R^b 指示為「結合在一起」，則意謂其與彼此共價鍵結以形成環：



另外，若兩個「R」基團描述為與其連接之原子「結合在一起」以形成環作為替代方案，則R基團不限於先前定義之變數或取代基。

每當基團被描述為「視情況經取代」時，彼基團可未經取代或經指定取代基中之一或多者取代。同樣，當基團被描述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自指定取代基中之一或多者。若未指定取代基，則意謂指定「視情況經取代之」或「經取代之」基團可經一或多個個別地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-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、異氰酸酯基、硫氰基、異硫氰基、疊氮基、硝基、矽烷基、次磺醯基、亞碲基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基。

如本文中所用，其中「a」及「b」為整數之「 C_a 至 C_b 」係指烷基、烯基或炔基中之碳原子數目；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，舉例而言，「 C_1 至 C_4 烷基」係指所有烷基均具有1至4個碳，亦即 $\text{CH}_3\text{—}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH—}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{—}$ 及 $(\text{CH}_3)_3\text{C—}$ 。若關於烷基、烯基、炔基、環烷基環烯基、芳基、雜芳基

或雜環基未指定「a」及「b」，則應假定此等定義中所述之最廣泛範圍。

如本文所用，「烷基」係指包含完全飽和(無雙鍵或參鍵)烴基之直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當在本文中出現時，諸如「1至20」之數值範圍係指指定範圍中之各整數；例如「1至20個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等直至且包括20個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「烷基」之出現)。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中型烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子的低碳烷基。化合物之烷基可命名為「C₁-C₄烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「C₁-C₄烷基」指示在烷基鏈中存在一至四個碳原子，亦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」係指在直鏈或分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。

如本文中所用，「炔基」係指在直鏈或分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。

如本文中所用，「環烷基」係指完全飽和(無雙或三鍵)單或多環烴環系統。當由兩個或兩個以上環組成時，環可以稠合方式連接在一起。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

如本文所用，「芳基」係指具有遍及所有環之完全非定域 π 電子系統之碳環(所有碳)單環或多環芳族環系統(包括其中兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統)。芳基中之碳原子數目可變化。舉例而言，芳基可為C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基或C₆芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及薏(azulene)。芳基可經取代或未經取代。

如本文中所使用，「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(例如1至5個雜原子)的單環或多環芳族環系統(具有完全非定域 π 電子系統之環系統)，雜原子即除碳之外的元素，包括(但不限於)氮、氧及硫。雜芳基環中的原子數目可變化。舉例而言，雜芳基可在環中含有4至14個原子，可在環中含有5至10個原子或可在環中含有5至6個原子。此外，術語「雜芳基」包括稠合環系統，其中兩個環(諸如至少一個芳基環與至少一個雜芳基環，或至少兩個雜芳基環)共用至少一個化學鍵。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃、呋喃、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、喋啶、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。

如本文中所用，「雜環基」或「雜脂環基」係指三、四、五、六、七、八、九、十、達至18員單環、雙環及三環系統，其中碳原子

與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可視情況含有一或多個不飽和鍵，然而該或該等鍵以使得不在整個環中出現完全非定域 π 電子系統的方式定位。雜原子為除碳以外之元素，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羰基官能基，以便使該定義包括側氧基系統及硫基系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。當由兩個或兩個以上環組成時，環可以稠合方式連接在一起。此外，雜環基或雜脂環基中之任何氮可四級鉍化。雜環基或雜脂環基團可未經取代或經取代。該等「雜環基」或「雜脂環基」之實例包括(但不限於)1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷、1,4-氧硫雜環己二烯、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二吩、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噁嗪、2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫基巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噁唑啉、噁唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-側氧基吡咯啶、四氫哌喃、4H-哌喃、四氫硫哌喃、噻嗎啉、噻嗎啉亞砜、噻嗎啉砜及其苯并稠合類似物(例如苯并咪唑啉二酮、四氫喹啉及3,4-亞甲基二氧基苯基)。

如本文中所用，「芳烷基」及「芳基(烷基)」係指芳基經由低碳伸烷基連接為取代基。芳烷基之低碳伸烷基及芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)苯甲基、2-苯基(烷基)、3-苯基(烷基)及萘基(烷基)。

如本文中所用，「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的雜芳基。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)」係指經低碳伸烷基連接的作為取代基的雜環或雜脂環基。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-哌喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氫-2H-硫代哌喃-4-基(甲基)及1,3-硫雜環己烷-4-基(甲基)。

「低碳伸烷基」為直鏈-CH₂-繫栓基團，形成經其末端碳原子連接分子片段之鍵。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」之定義下所列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為本文所定義之烷基、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)。烷氧基之非限制性列表為甲氧基、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。

如本文中所使用，「醯基」係指經羰基連接的作為取代基的氫、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、苯甲醯基及丙烯醯基。醯基可經取代或未經取代。

如本文所用，「羥基烷基」係指其中一或多個氫原子經羥基置換之烷基。例示性羥基烷基包括(但不限於)2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥丙基及2,2-二羥乙基。羥基烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換之烷基(例如單鹵烷基、二鹵烷基及三鹵烷基)。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。鹵烷基可經取代或未經取代。

如本文中所用，「鹵烷氧基」係指其中氫原子中之一或多者經鹵素置換之烷氧基(例如單鹵烷氧基、二鹵烷氧基及三鹵烷氧基)。此類基團包括(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。鹵烷氧基可經取代或未經取代。

「次磺醯基」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)。次磺醯基可經取代或未經取代。

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

「磺醯基」係指「SO₂R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義相同。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、如本文所定義之烷基、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-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可與如關於O-羧基所定義者相同。酯及C-羧基可經取代或未經取代。

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

「三鹵甲烷磺醯基」係指「X₃CSO₂-」基團，其中各X為鹵素。

「三鹵甲烷磺醯胺基」係指「X₃CS(O)₂N(R_A)-」基團，其中各X

為鹵素，且 R_A 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)。

如本文所用之術語「胺基」係指 $-NH_2$ 基團。

如本文所用，術語「羥基」係指 $-OH$ 基團。

「氰基」係指「 $-CN$ 」基團。

如本文中所用之術語「疊氮基」係指 $-N_3$ 基團。

「異氰酸酯基」係指「 $-NCO$ 」基團。

「硫氰基」係指「 $-CNS$ 」基團。

「異硫氰基」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、雜脂環基、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。

如本文中所用之術語「鹵素原子」或「鹵素」意謂元素週期表之7行之輻射穩定原子中的任一者，諸如為氟、氯、溴及碘。

在取代基數目未指定(例如鹵烷基)的情況下，可存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包括相同或不同鹵素中之一或多者。作為另一實例，「 C_1 - C_3 烷氧基苯基」可包括含有一、二或三個原子之相同或不同烷氧基中之一或多者。

如本文所用，除非另外指明，否則關於任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫均依據其常見用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(參見Biochem. 11:942-944 (1972))。

如熟習此項技術者所瞭解，術語「核苷」本文中以其普通意義

使用，且係指由視情況經取代之戊醣部分或經修飾之戊醣部分經由N-糖苷鍵連接至雜環鹼基或其互變異構體(諸如經由嘌呤鹼基之9位或嘧啶鹼基之1位連接)構成之化合物。實例包括(但不限於)包含核糖部分之核苷及包含脫氧核糖部分之脫氧核苷。經修飾之戊醣部分為其中氧原子已經碳置換及/或碳已經硫或氧原子置換之戊醣部分。「核苷」為可具有經取代之鹼基及/或糖部分之單體。另外，核苷可併入較大DNA及/或RNA聚合物及寡聚物中。在一些情況下，核苷可為核苷類似藥物。

術語「核苷酸」本文中以其如熟習此項技術者所瞭解之普通意義使用，且係指具有例如在5'位處結合至戊醣部分之磷酸酯的核苷。

如本文所用，術語「雜環鹼基」係指視情況經取代之含氮雜環基，其可連接至視情況經取代之戊醣部分或經修飾之戊醣部分。在一些實施例中，雜環鹼基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」本文中以其如熟習此項技術者所理解之普通意義使用，且包括其互變異構體。類似地，術語「嘧啶鹼基」在本文中以其如熟習此項技術者所瞭解之普通意義使用，且包括其互變異構體。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)、可可豆鹼、咖啡鹼、尿酸及異鳥嘌呤。嘧啶鹼基之實例包括(但不限於)胞嘧啶、胸嘧啶、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為1,2,4-三唑-3-甲醯胺。雜環鹼基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-乙橋胞嘧啶、N⁶,N⁶-乙橋-2,6-二胺基嘌呤、5-鹵基尿嘧啶(例如5-氟尿嘧啶及5-溴尿嘧啶)、假異胞嘧啶、異胞嘧

啖、異鳥嘌呤及美國專利第5,432,272號及第7,125,855號中所述之其他雜環鹼基，該等專利出於揭示其他雜環鹼基之受限目的以引用之方式併入本文中。在一些實施例中，雜環鹼基可視情況經胺或烯醇保護基取代。

術語「-N-連接胺基酸」係指經由主鏈胺基或經單取代之胺基連接至指定部分之胺基酸。當胺基酸以-N-鍵聯胺基酸形式連接時，為主鏈胺基或經單取代之胺基之一部分之氫中之一者不存在且胺基酸經由氮連接。N-連接胺基酸可經取代或未經取代。

術語「-N-連接胺基酸酯衍生物」係指其中主鏈羧酸基已轉化為酯基之胺基酸。在一些實施例中，酯基具有選自以下之化學式：烷基-O-C(=O)-、環烷基-O-C(=O)-、芳基-O-C(=O)-及芳基(烷基)-O-C(=O)-。酯基之非限制性清單包括以下之經取代及未經取代之形式：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)-、苯甲基-O-C(=O)-及萘基-O-C(=O)-。N-連接胺基酸酯衍生物可經取代或未經取代。

術語「-O-鍵聯胺基酸」係指經由來自其主鏈羧酸基之羥基與指定部分連接之胺基酸。當胺基酸連接於-O-鍵聯胺基酸中時，為來自其主鏈羧酸基之羥基之一部分的氫不存在且胺基酸經由氧連接。O-連接胺基酸可經取代或未經取代。

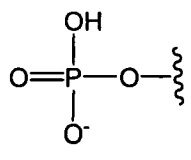
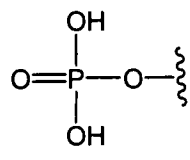
如本文所用，術語「胺基酸」係指任何胺基酸(標準及非標準胺基酸兩者)，包括(但不限於) α -胺基酸、 β -胺基酸、 γ -胺基酸及 δ -胺基酸。適合胺基酸之實例包括(但不限於)丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙

胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適合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「干擾素」在本文中依照一般技術者通常所瞭解的那樣使用。熟習此項技術者已知干擾素的若干類型，諸如I型干擾素、2型干擾素及3型干擾素。非限制性實例清單包括： α 干擾素、 β 干擾素、 δ 干擾素、 γ 干擾素、 λ 干擾素、 ω 干擾素、 τ 干擾素、 x 干擾素、共有干擾素及脫唾液酸干擾素。干擾素可發生聚乙二醇化。1型干擾素之實例包括干擾素 α 1A、干擾素 α 1B、干擾素 α 2A、干擾素 α 2B、聚乙二醇化干擾素 α 2a (PEGASYS, Roche)、重組干擾素 α 2a (ROFERON, Roche)、吸入型干擾素 α 2b (AERX, Aradigm)、聚乙二醇化干擾素 α 2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering)、重組干擾素 α 2b (INTRON A, Schering)、聚乙二醇化干擾素 α 2b (PEG-INTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering)、干擾素 β -1a (REBIF, Serono, Inc. 及 Pfizer)、複合干擾素 α (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical)。2型干擾素之實例包括干擾素 γ 1、干擾素 γ 2及聚乙二醇化干擾素 γ ；且3型干擾素之實例包括干擾素 λ 1、干擾素 λ 2及干擾素 λ 3。

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

如本文中所用，術語「磷酸酯」以其如熟習此項技術者所瞭解

之普通意義使用，且包括其質子化形式(例如  及 )。如本文所用，術語「單磷酸酯」、「二磷酸酯」及「三磷酸酯」以其如熟習此項技術者所理解之普通意義使用，且包括質子化形式。

如本文所用之術語「保護基」係指添加至分子以防止分子中之現有基團經歷不合需要之化學反應的任何原子或原子團。保護基部分之實例描述於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，其皆出於揭示適合保護基之有限目的以引用的方式併入本文中。保護基部分可以一定方式選擇，以使得其對某些反應條件穩定且容易在適宜階段使用此項技術已知之方法移除。保護基之非限制性列表包括苯甲基；經取代之苯甲基；烷基羰基及烷氧基羰基(例如第三丁氧羰基(BOC)、乙醯基或異丁醯基)；芳基烷基羰基及芳基烷氧基羰基(例如苯甲氧羰基)；經取代之甲醚(例如甲氧基甲醚)；經取代之乙醚；經取代之苯甲醚；四氫吡喃基醚；矽烷基(例如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷氧基甲基、[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基或第三丁基二苯基矽烷基)；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、1,3-二氧雜環戊烷及本文中所述之環狀縮酮)；非環狀縮醛；環狀縮醛(例如本文中所述之環狀縮醛)；非環狀半縮醛；環狀半縮醛；環狀二硫縮酮(例如1,3-二噻烷或1,3-二硫雜環戊

烷)；原酸酯(例如本文中所述之原酸酯)；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)；及本文中所述之保護基)。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指對其所投與之生物不產生顯著刺激且不消除化合物之生物活性及特性之化合物的鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸(諸如氫鹵酸(例如氫氯酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸)反應而獲得。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸(諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、丁二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或萘磺酸)反應而獲得。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應以形成鹽(諸如銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣或鎂鹽；有機鹼(諸如二環己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺)之鹽；及與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)之鹽)而獲得。

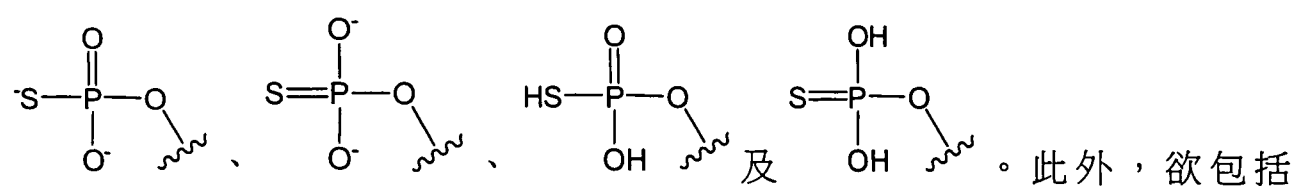
除非明確規定，否則本申請案中所用、尤其所附申請專利範圍中之術語及短語及其變化形式應視為與限制相對為開放性的。如前述之實例，術語『包括』應理解為意謂『包括(但不限於)』或其類似術語；如本文所用之術語『包含』與『包括』、『含有』或『其特徵為』同義且為包括的或開放性的且不排除其他未列出之要素或方法步驟；術語『具有』應解釋為『至少具有』；術語『包括』應解釋為『包括(但不限於)』；術語『實例』用以提供所論述項目之例示性情形，不為窮舉的或限制其列表；且如『較佳』、『較佳的』、『所要的』或『合乎需要的』之術語及具有類似含義之措辭的使用不應理解為意味著某些特徵對本發明之結構或功能為關鍵、必需或甚至重要的，而實際上僅旨在強調替代性或其他特徵可或可不用於特定實施例中。另外，術

語「包含」應與片語「至少具有」或「至少包括」同義解釋。當用於製程之情形下時，術語「包含」意謂該製程至少包括所述步驟，但可包括其他步驟。當用於化合物、組合物或裝置之情形下時，術語「包含」意謂該化合物、組合物或裝置至少包括所述特徵或組分，但亦可包括其他特徵或組分。同樣，除非另外明確說明，否則與連接詞『及』關聯之一組項目不應理解為需要彼等項目中之每一者均存在於群組中，而應理解為『及/或』。類似地，除非另外明確說明，否則與連接詞『或』關聯之一組項目不應理解為在彼群組中需要相互排他性，而應理解為『及/或』。

關於本文中實質上任何複數及/或單數術語之使用，熟習此項技術者可視對情形及/或應用適當而自複數轉變為單數及/或自單數轉變為複數。為清晰起見，本文中可明確闡述不同的單數/複數排列。不定冠詞「一個(a或an)」不排除複數個。單一處理器或其他元件可滿足申請專利範圍中所述之數種項目之功能。在彼此不同之依附請求項中敘述某些方法的純粹實情並非表明此等方法不能有利地組合使用。申請專利範圍中之任何元件符號不應視為限制範疇。

應理解，在具有一或多個對掌性中心之任何本文所述化合物中，若不明確指定絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R構形或S構形或其混合物。因此，本文提供之化合物可為對映異構性純、對映異構性增濃、外消旋混合物、非對映異構性純、非對映異構性增濃或立體異構混合物。另外，應理解，在具有一或多個雙鍵(其產生可定義為E或Z型之幾何異構體)之本文所述任何化合物中，各雙鍵可獨立地為E或Z型或其混合型。

同樣，應理解，在任何所述化合物中，所有互變異構形式亦均意欲包括在內。舉例而言，磷酸酯基及硫代磷酸酯基之所有互變異構體均意欲包括在內。硫代磷酸酯之互變異構體的實例包括以下：



此項技術中已知的雜環鹼基之全部互變異構體，包括天然及非天然嘌呤鹼基及嘧啶鹼基的互變異構體。

應理解，當本文中所揭示之化合物具有未滿價數時，則價數將以氫或其同位素(例如氫-1(氕)及氫-2(氘))填充。

應瞭解，本文所述之化合物可經同位素標記。用諸如氕之同位素取代可獲得某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，諸如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。化合物結構中表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解為存在於化合物中。在可存在氫原子之化合物之任何位置處，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，除非上下文另外明顯指示，否則本文中提及化合物涵蓋所有潛在同位素形式。

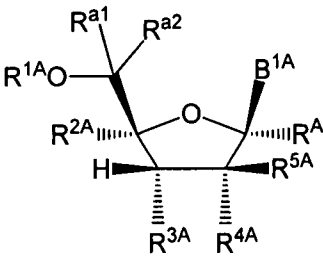
應理解，本文所述之方法及組合包括結晶形式(亦稱為多晶型物，其包括化合物之相同元素組合物之不同晶體填充配置)、非晶相、鹽、溶劑合物及水合物。在一些實施例中，本文所述之化合物以具有醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)之溶劑化形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑化形式存在。溶劑合物含有化學計量抑或非化學計量之量之溶劑，且可在與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)結晶之製程期間形成。溶劑為水時形成水合物，或溶劑為醇時形成醇合物。另外，本文提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

當提供值之範圍時，應理解，範圍之上限及下限及上限與下限

之間的各介入值涵蓋於實施例內。

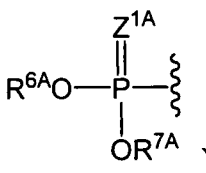
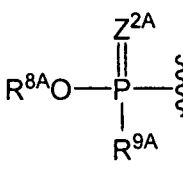
化合物

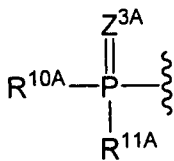
本文中所揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

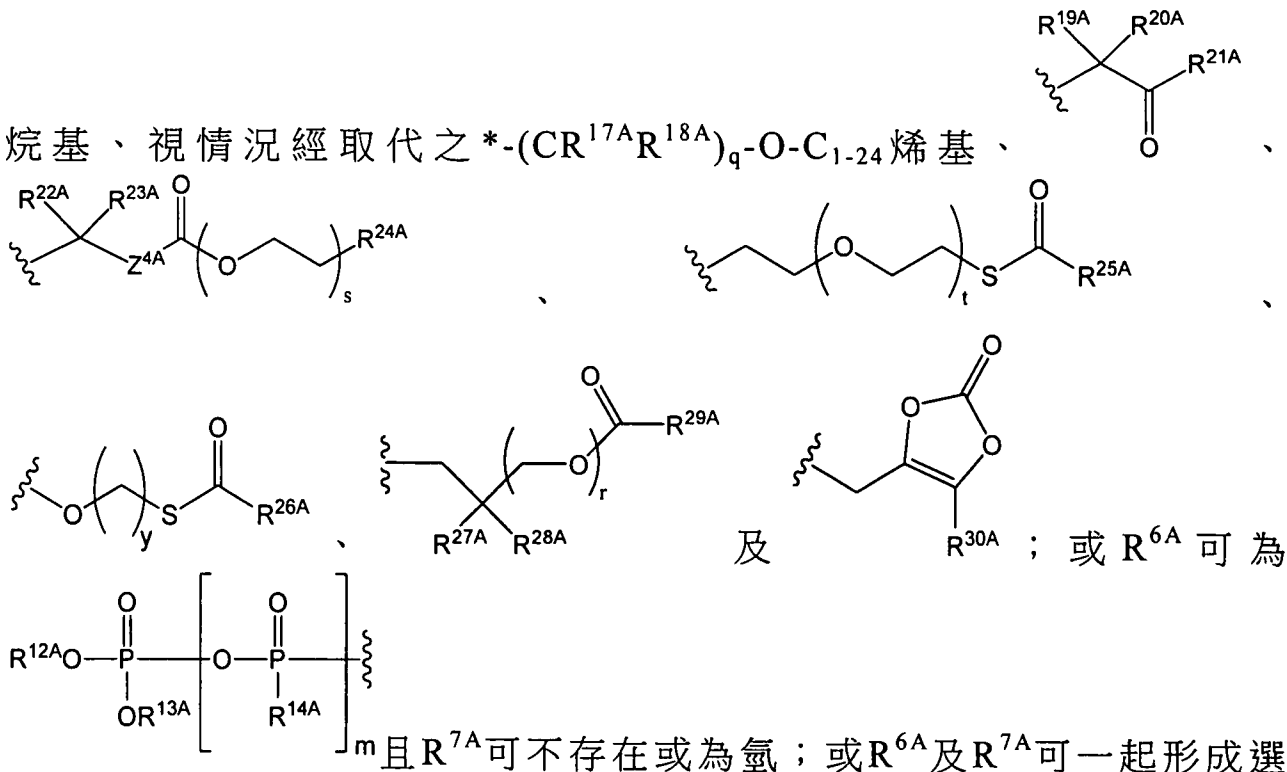


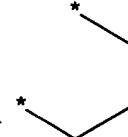
(I)

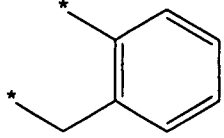
其中：B^{1A}可為視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基；R^A可為氫或氖；R^{1A}可選自氫、視情況經

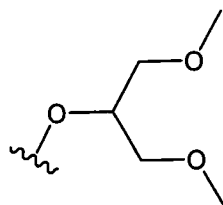
取代之醯基、視情況經取代之O-連接胺基酸、
、


及
；R^{a1}及R^{a2}可獨立地為氫或氖；R^{2A}可為未經取代之C₁₋₄烷基、未經取代之C₂₋₄烯基、未經取代之C₂₋₄炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆疊氮基烷基或C₁₋₆胺基烷基；R^{3A}可選自氫、氖、鹵基、OH、-OC(=O)R^{11A}及視情況經取代之O-連接胺基酸；R^{4A}可為氫或氖；R^{5A}可為氫、氖、鹵素、N₃、OH、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基及視情況經取代之C₂₋₆炔基；R^{6A}、R^{7A}及R^{8A}可獨立地選自不存在、氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之C₃₋₂₄烯基、視情況經取代之C₃₋₂₄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、視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)、視情況經取代之*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C₁₋₂₄

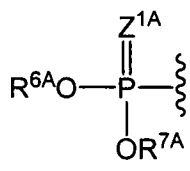


自由以下組成之群的部分：視情況經取代之  及視情況經取代之

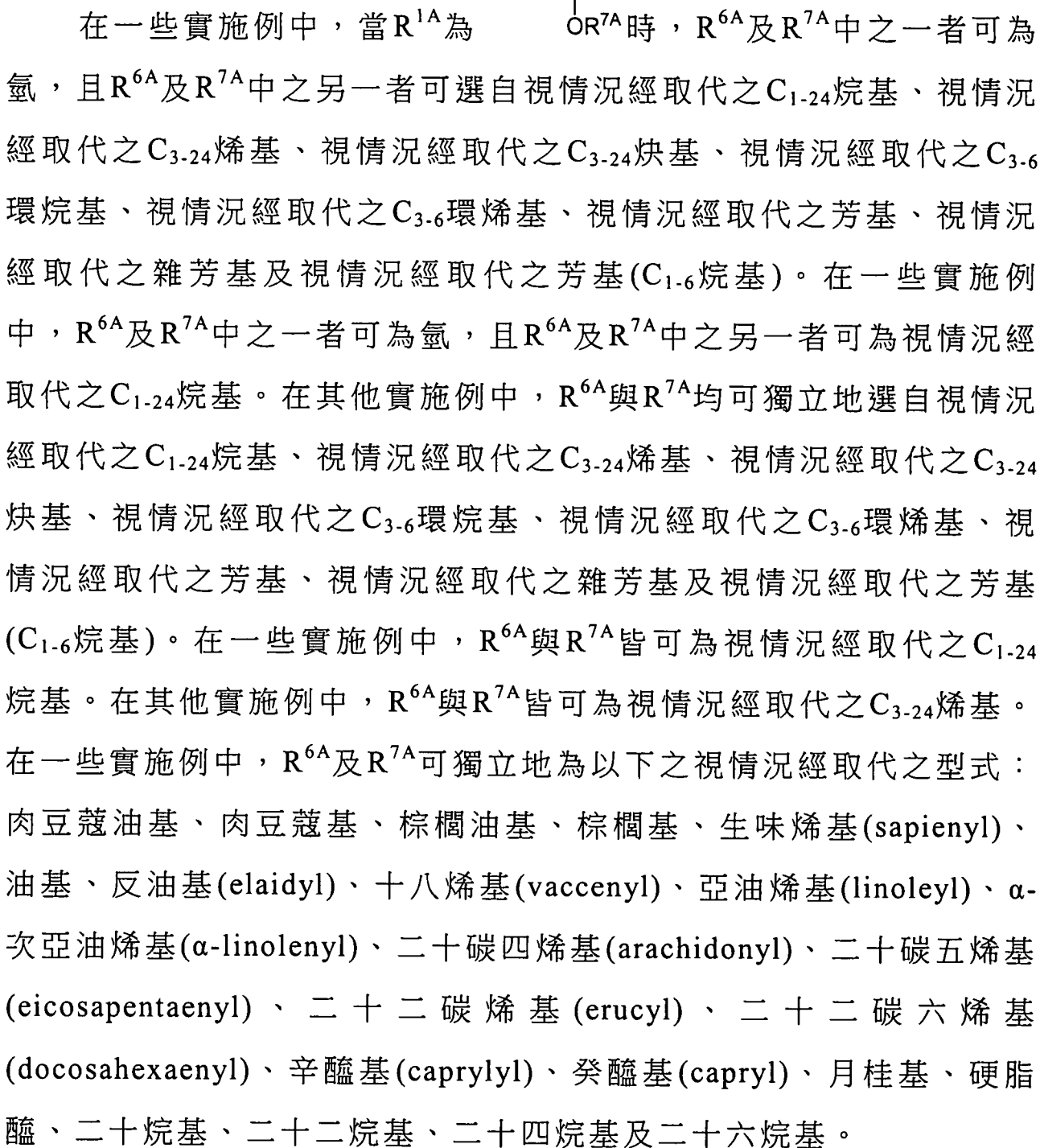
，其中連接至 R^{6A} 及 R^{7A} 之氧、磷及該部分形成六員至十員環系統。 R^{9A} 可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、 $NR^{31A}R^{32A}$ 、視情況經取代之 N-連接胺基酸及視情況經取代之 N-連接胺基酸酯衍生物； R^{10A} 及 R^{11A} 可獨立地為視情況經取代之 N-連接胺基酸或視情況經取代之 N-連接胺基酸酯衍生物； R^{12A} 及 R^{13A} 可獨立地不存在或為氫； R^{14A} 可為 O^- 、 OH 或甲基；各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} 及各 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
及R^{30A}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之芳基；R^{27A}及R^{28A}可獨立地為-C≡N或選自由以下組成之群的視情況經取代之取代基：C₂₋₈有機基羰基、C₂₋₈烷氧羰基及C₂₋₈有機基胺基羰基；R^{29A}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；R^{31A}及R^{32A}可獨立地選自氫、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、視情況經取代之C₃₋₆環烯基及視情況經取代之芳基(C₁₋₄烷基)；R^{1A}可為視情況經取代之C₁₋₂₄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；s可為0、1、2或3；r及u可獨立地為1或2；y可為3、4或5；且Z^{1A}、Z^{2A}、Z^{3A}及Z^{4A}可獨立地為O (氧)或S (硫)。(以下稱"段落A")



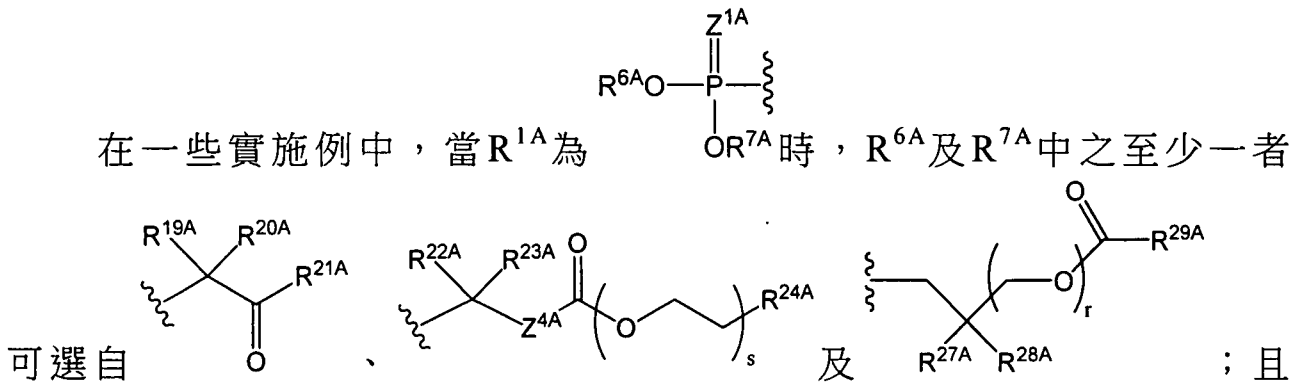
在一些實施例中，R^{1A}可為。在一些實施例中，R^{6A}及R^{7A}可皆為氫。在其他實施例中，R^{6A}及R^{7A}可皆不存在。在其他實施例中，至少一個R^{6A}及R^{7A}可不存在。在其他實施例中，至少一個R^{6A}及R^{7A}可為氫。熟習此項技術者理解，當R^{6A}及/或R^{7A}不存在時，所結合之氧將具有負電荷。舉例而言，當R^{6A}不存在時，與R^{6A}締合之氧將具有負電荷。在一些實施例中，Z^{1A}可為O (氧)。在其他實施例中，Z^{1A}可為S (硫)。在一些實施例中，R^{1A}可為單磷酸酯。在其他實施例中，R^{1A}可為單硫代磷酸酯。



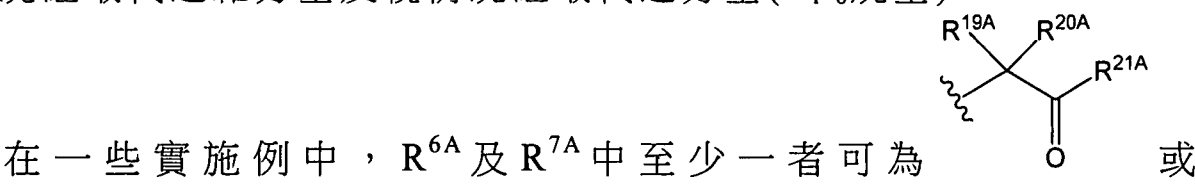
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為 $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基。在其他實施例中， R^{6A} 與 R^{7A} 皆可為 $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基。在一些實施例中，各 R^{15A} 及各 R^{16A} 皆可為氫。在其他實施例中， R^{15A} 及 R^{16A} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{15A} 及 R^{16A} 中之至少一者可為烷氧基(例如苯甲醯氧基)。

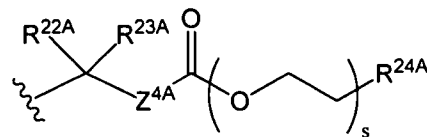
在一些實施例中，p可為1。在其他實施例中，p可為2。在其他實施例中，p可為3。

在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為 $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基。在其他實施例中， R^{6A} 與 R^{7A} 皆可為 $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基。在一些實施例中，各 R^{17A} 及各 R^{18A} 可均為氫。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 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中，q可為1。在其他實施例中，q可為2。在其他實施例中，q可為3。當 R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者為 $^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基或 $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基時， C_{1-24} 烷基可選自辛醯基、癸醯基、月桂基、肉豆蔻基、棕櫚基、硬脂醯基、二十烷基、二十二烷基、二十四烷基及二十六烷基，且 C_{2-24} 烯基可選自肉豆蔻油基、棕櫚油基、生味烯基、油基、反油基、十八烯基、亞油醇基、 α -次亞油烯基、二十碳四烯基、二十碳五烯基、二十二碳烯基及二十二碳六烯基。

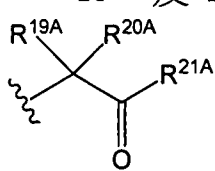
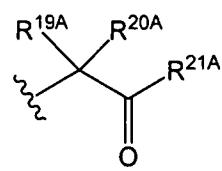


R^{6A} 及 R^{7A} 中之另一者可選自不存在、氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。



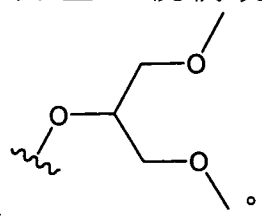


。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 皆可為



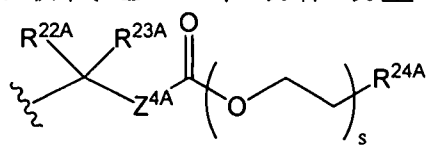
。當 R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者或兩者為

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

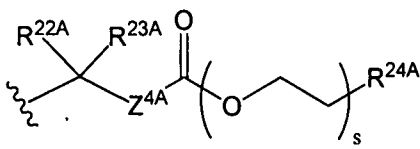


經取代之-O-雜芳基、視情況經取代之-O-單環雜環基及

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。在其他實施例中， 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。

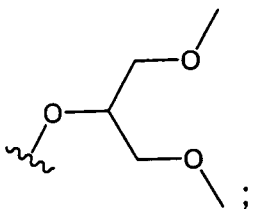


在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 皆可為

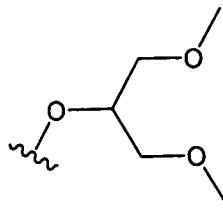


R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者或兩者為

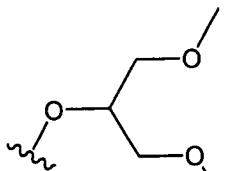
獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{24A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況



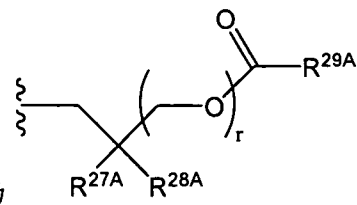
經取代之-O-雜芳基及視情況經取代之-O-單環雜環基及
且 Z^{4A} 可獨立地為O (氧)或S (硫)。在一些實施例中， R^{22A} 及 R^{23A} 可為
氫。在其他實施例中， R^{22A} 及 R^{23A} 中之至少一者可為視情況經取代之
 C_{1-24} 烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{24A} 可為視情況
經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{24A} 可為視情況經取代之芳
基。在其他實施例中， R^{24A} 可為視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基、視情
況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基或視情況經取代之-



O-單環雜環基。在其他實施例中， R^{24A} 可為
。在一些實
施例中， Z^{4A} 可為O (氧)。在其他實施例中， Z^{4A} 或可為S (硫)。在一些
實施例中，s可為0。在其他實施例中，s可為1。在其他實施例中，s
可為2。在其他實施例中，s可為3。在一些實施例中，s可為0且 R^{24A} 可



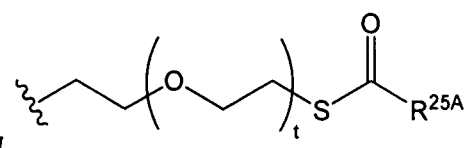
為。在一些實施例中，u可為1。在其他實施例中，u可為
2。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者或兩者可為異丙氧基羰氧基
甲基(POC)。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者或兩者可為特戊醯
氧甲基(POM)。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可皆為異丙氧基羰氧基甲
基(POC)，且形成雙(異丙氧基羰氧基甲基)(bis(POC))。在一些實施例
中， R^{6A} 及 R^{7A} 可皆為特戊醯氧甲基(POM)，且形成雙(特戊醯氧甲
基)(bis(POM))前藥。



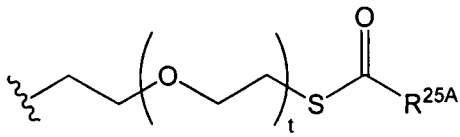
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可為 R^{27A} R^{28A} ，其中 R^{27A} 及 R^{28A} 可獨立地為 $-C\equiv N$ 或選自以下的視情況經取代之取代基： C_{2-8} 有機基羰基、 C_{2-8} 烷氧羰基及 C_{2-8} 有機基胺基羰基； R^{29A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基；且 r 可為1或2。

在一些實施例中， R^{6A} 與 R^{7A} 皆可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} 皆可為視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基。當經取代時，經取代之芳基可經1、2、3個或3個以上取代基取代。當存在兩個以上取代基時，取代基可為相同或不同。在一些實施例中，當 R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者為經取代之苯基時，經取代之苯基可為對-、鄰-或間-經取代之苯基。

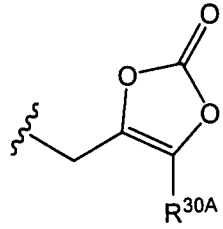
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可皆為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。舉例而言， R^{6A} 及 R^{7A} 皆可為視情況經取代之苯甲基。經取代時，經取代之苯甲基可經1、2、3個或超過3個取代基取代。當存在兩個以上取代基時，取代基可為相同或不同。在一些實施例中，芳基(C_{1-6} 烷基)中之芳基可為對位、鄰位或間位經取代之苯基。



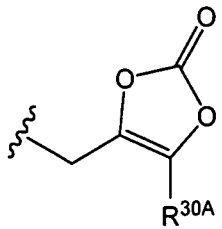
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可皆為 R^{27A} R^{28A} 。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為



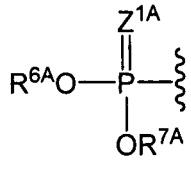
。在一些實施例中， R^{25A} 可為氫。在其他實施例中， R^{25A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{25A} 可為視情況經取代之芳基，例如視情況經取代之苯基。在一些實施例中， R^{25A} 可為 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中， t 可為0。在其他實施例中， t 可為1。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者或兩者可為S-醯基硫乙基(SATE)。



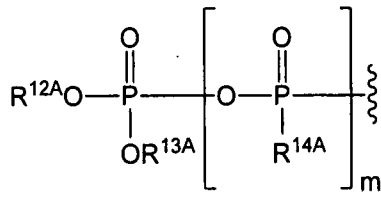
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可皆為



中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為。在一些實施例中， R^{30A} 可為氫。在其他實施例中， R^{30A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中， R^{30A} 可為 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在其他實施例中， R^{30A} 可為視情況經取代之芳基，諸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} 可皆為間二氧雜環戊烯酮基且形成間二氧雜環戊烯酮前藥。

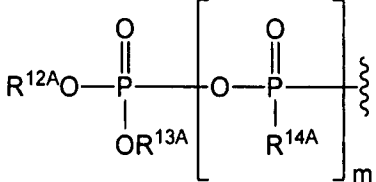


在一些實施例中， R^{1A} 可為

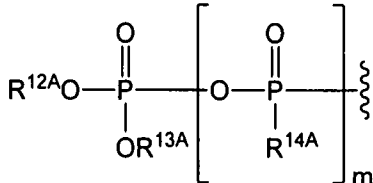


； R^{7A} 可不存在或為氫； R^{12A} 及 R^{13A} 可獨立地不存

在或為氫； R^{14A} 可為 O^- 、 OH 或甲基；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} 可獨立地不存在或為氫。在其他實施例中， m 可為1，且 R^{7A} 、 R^{12A} 及 R^{13A} 可獨立地不存在或為氫；且 R^{14A} 可為 O^- 或 OH 。在其他實施例中， m 可為1，且 R^{7A} 、 R^{12A} 及 R^{13A} 可獨立地不存在或為氫；且 R^{14A} 可為甲基。熟習此項技術者理解當 R^{6A} 為

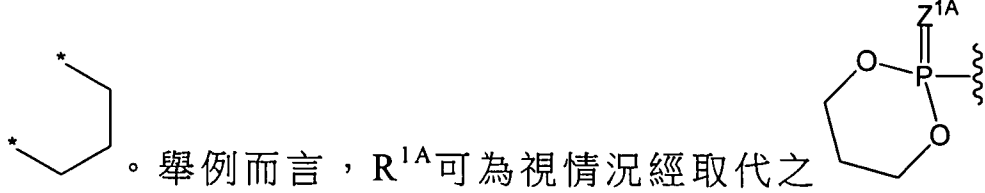


R^{7A} 不存在或為氫且 m 為0時， R^{1A} 可為二磷酸鹽，此時 Z^{1A} 為氧，或為 α -硫代二磷酸酯，此時 Z^{1A} 為硫。同樣，熟習

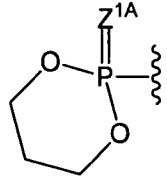


此項技術者理解當 R^{6A} 為 R^{7A} 不存在或為氫， m 為1且 R^{14A} 為 O^- 或 OH 時， R^{1A} 可為三磷酸酯，此時 Z^{1A} 為氧，或為 α -硫代三磷酸酯，此時 Z^{1A} 為硫。

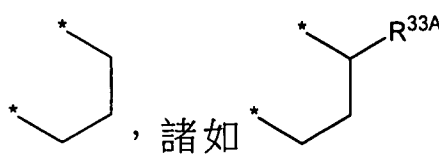
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可結合在一起形成視情況經取代之



。舉例而言， R^{1A} 可為視情況經取代之。當經取代時，環可經取代1、2、3次或3次以上。當經多個取代基取代時，取代基可

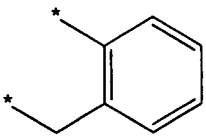


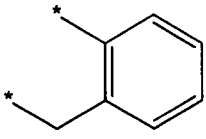
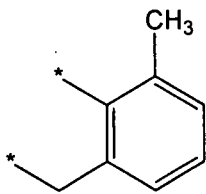
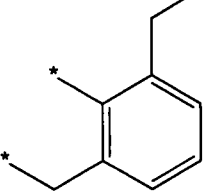
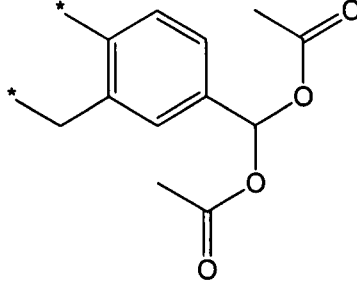
相同或不同。在一些實施例中，當 R^{1A} 為時，環可經視情況經取代之芳基及/或視情況經取代之雜芳基取代。適合雜芳基之實例為吡啶基。在一些實施例中， R^{6A} 與 R^{7A} 可一起形成視情況經取代之



，諸如，其中 R^{33A} 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。

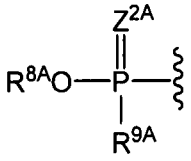
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可結合在一起形成視情況經取代之
，其中連接至 R^{6A} 及 R^{7A} 之氧、磷及該部分形成六員至十員

環系統。視情況經取代之
的實例包括
、
及
。在一些實施

例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可形成環柳醇基(cycloSal)前藥。

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

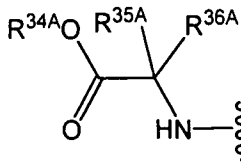
在一些實施例中， Z^{1A} 可為O (氧)。在其他實施例中， Z^{1A} 可為S (硫)。

在一些實施例中， R^{1A} 可為
。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。適合 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(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直

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。

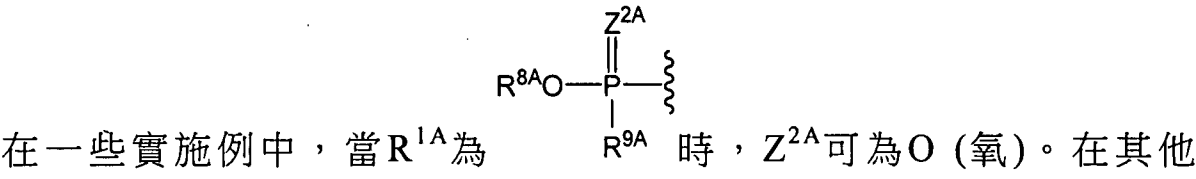
在一些實施例中， R^{8A} 可不存在或為氫；且 R^{9A} 可為視情況經取代之N-連接胺基酸或視情況經取代之N-連接胺基酸酯衍生物。在其他實施例中， R^{8A} 可為視情況經取代之芳基；且 R^{9A} 可為視情況經取代之N-鍵聯胺基酸或視情況經取代之N-鍵聯胺基酸酯衍生物。在其他實施例中， R^{8A} 可為視情況經取代之雜芳基；且 R^{9A} 可為視情況經取代之N-連接胺基酸或視情況經取代之N-連接胺基酸酯衍生物。在一些實施例中， R^{9A} 可選自丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、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：丙胺酸異丙酯、丙胺酸環己酯、丙胺酸新戊酯、纈胺酸異丙酯及白胺酸異丙酯。在一些實施例中， R^{9A}



可具有結構，其中 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_{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烷基； R^{35A} 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^{36A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{35A} 及 R^{36A} 可結合在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

當 R^{35A} 經取代時， R^{35A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-

醯胺基、巯基、烷硫基、視情況經取代之芳基、經基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{35A} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文所述者。在一些實施例中， R^{35A} 可為氫。在其他實施例中， R^{35A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{34A} 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體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中， R^{34A} 可為甲基或異丙基。在一些實施例中， R^{34A} 可為乙基或新戊基。在其他實施例中， R^{34A} 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體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一個實施例中， R^{34A} 可為視情況經取代之環己基。在其他實施例中， R^{34A} 可為視情況經取代之芳基(諸如苯基及萘基)。在其他實施例中， R^{34A} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{34A} 可為視情況經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{34A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，例如 CF_3 。在一些實施例中， R^{36A} 可為氫。在其他實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一實施例中， R^{36A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{35A} 及 R^{36A} 可結合在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體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。視針對 R^{35A} 及 R^{36A} 所選擇之基團而定， R^{35A} 及 R^{36A} 連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中， R^{35A} 及 R^{36A} 連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中， R^{35A} 及 R^{36A} 連接之碳可為(S)-對掌性中心。



實施例中，當 R^{1A} 為 $\begin{array}{c} Z^{2A} \\ || \\ R^{8A}O-P- \\ | \\ R^{9A} \end{array}$ 時， Z^{2A} 可為 S (硫)。在一些實施例中，

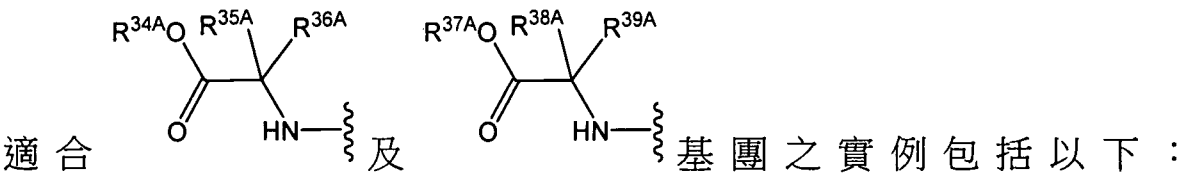
當 R^{1A} 為 $\begin{array}{c} Z^{2A} \\ || \\ R^{8A}O-P- \\ | \\ R^{9A} \end{array}$ 時，式(I)化合物可為胺基磷酸酯前藥，諸如胺基磷酸芳基酯前藥。

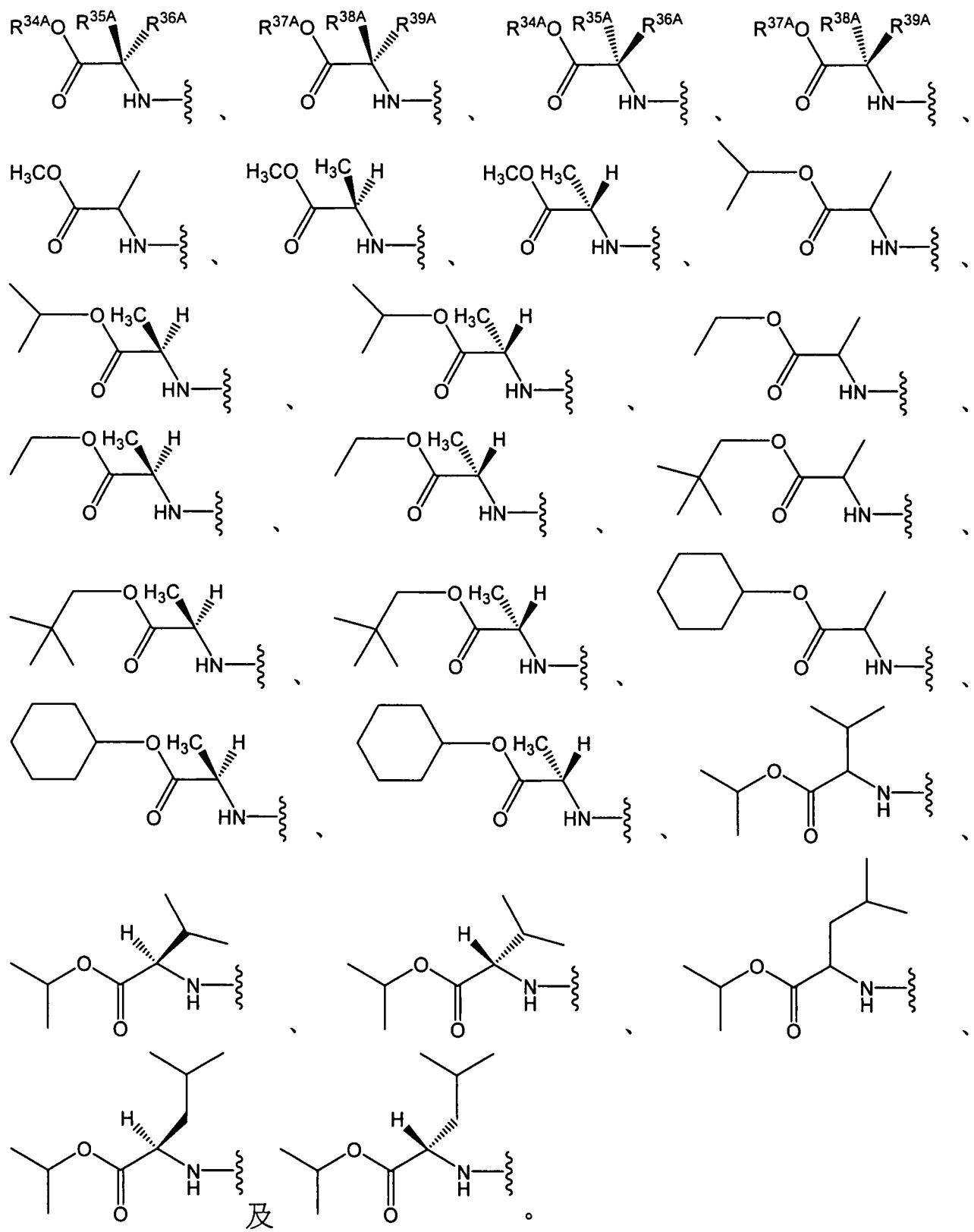
在一些實施例中， R^{1A} 可為 $\begin{array}{c} Z^{3A} \\ || \\ R^{10A}-P- \\ | \\ R^{11A} \end{array}$ 。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可皆為視情況經取代之 N-鍵聯胺基酸或視情況經取代之 N-鍵聯胺基酸酯衍生物。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可獨立地選自丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸及其酯衍生物。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可為以下之視情況經取代之形式：丙胺酸異丙酯、丙胺酸環己酯、丙胺酸新戊酯、纈胺酸異丙酯及白胺酸異丙酯。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可獨立地具有結構

$\begin{array}{c} R^{37A}O \\ | \\ R^{38A} \\ | \\ R^{39A} \\ | \\ HN- \end{array}$ ，其中 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_{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烷基； R^{38A} 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^{39A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{38A} 及 R^{39A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

當 R^{38A} 經取代時， R^{38A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-

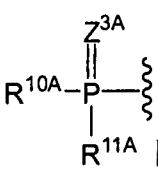
醯胺基、巯基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{38A} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文所述者。在一些實施例中， R^{38A} 可為氫。在其他實施例中， R^{38A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{37A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。視情況經取代之 C_{1-6} 烷基之實例包括以下之視情況經取代之變體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中， R^{37A} 可為甲基或異丙基。在一些實施例中， R^{37A} 可為乙基或新戊基。在其他實施例中， R^{37A} 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體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一個實施例中， R^{37A} 可為視情況經取代之環己基。在其他實施例中， R^{37A} 可為視情況經取代之芳基(諸如苯基及萘基)。在其他實施例中， R^{37A} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{37A} 可為視情況經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{37A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，例如 CF_3 。在一些實施例中， R^{39A} 可為氫。在其他實施例中， R^{39A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一實施例中， R^{39A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{38A} 及 R^{39A} 可結合在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體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。視針對 R^{38A} 及 R^{39A} 所選擇之基團而定， R^{38A} 及 R^{39A} 連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中， R^{38A} 及 R^{39A} 連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中， R^{38A} 及 R^{39A} 連接之碳可為(S)-對掌性中心。





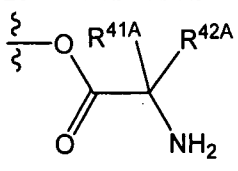
在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可相同。在一些實施例中， R^{10A} 與 R^{11A} 可不同。

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

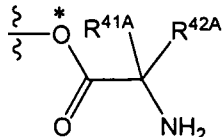
(硫)。在一些實施例中，當 R^{1A} 為  時，式(I)化合物可為磷酸二醯胺前藥。

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 $-C(=O)R^{40A}$ ，其中 R^{40A} 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^{40A} 可為未經取代之 C_{1-12} 烷基。在其他實施例中， R^{40A} 可為視情況經取代之 C_{1-12} 烷基。

在其他實施例中， R^{1A} 可為視情況經取代之O-連接胺基酸。適合O-連接胺基酸之實例包括丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、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。適合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

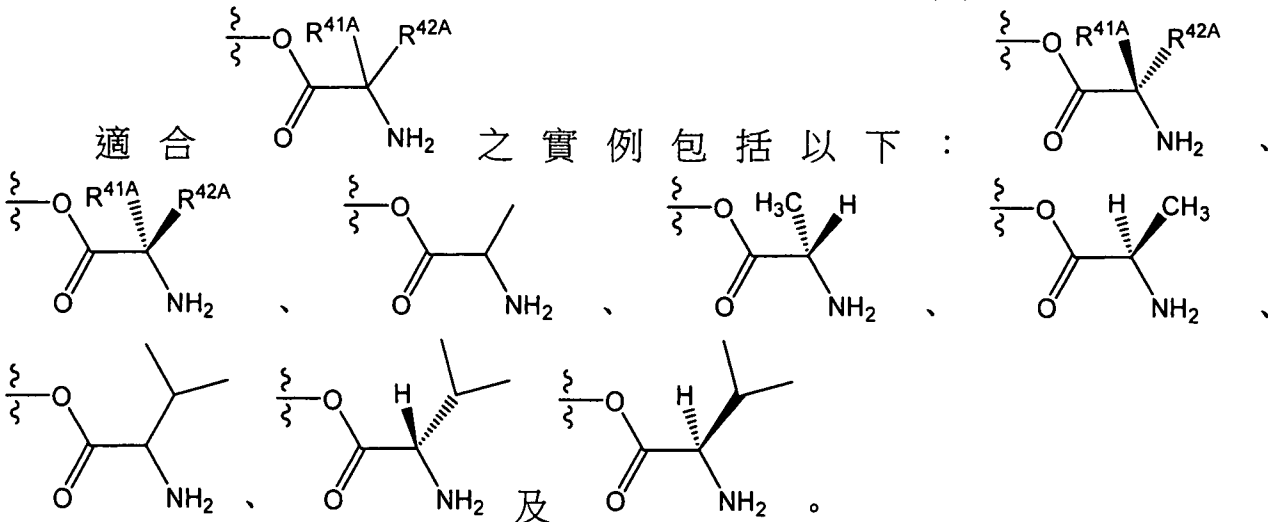
中，O-連接胺基酸可具有結構 ，其中 R^{41A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵基烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{42A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{41A} 及 R^{42A} 可結合在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

熟習此項技術者理解，當 R^{1A} 為視情況經取代之O-連接胺基酸時，式(I)之 $R^{1A}O$ -之氧為視情況經取代之O-連接胺基酸之一部分。舉例而言，



當 R^{1A} 為「*」指示之氧為式(I)之 $R^{1A}O$ -的氧。

當 R^{41A} 經取代時， R^{41A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巯基、烷硫基、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^{41A} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文所述者。在一些實施例中， R^{41A} 可為氫。在其他實施例中， R^{41A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{42A} 可為氫。在其他實施例中， R^{42A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一實施例中， R^{42A} 可為甲基。視針對 R^{41A} 及 R^{42A} 所選擇之基團而定， R^{41A} 及 R^{42A} 連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中， R^{41A} 及 R^{42A} 連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中， R^{41A} 及 R^{42A} 連接之碳可為(S)-對掌性中心。

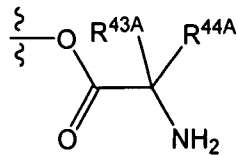


戊醣環之4'位置可存在多種取代基。在一些實施例中， R^{2A} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。未經取代之 C_{1-4} 烷基包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在其他實施例中， R^{2A} 可為未經取代之 C_{2-4} 烯基，諸如乙烯基、丙烯基及丁烯基。在其他實施例中， R^{2A} 可為未經取代之 C_{2-4} 炔基，例如乙炔基、丙炔基及丁炔基。

在其他實施例中， R^{2A} 可為鹵烷基。鹵烷基的實例為 $-(CH_2)_{1-6}$ 鹵素及 $-CHF_2$ 。在一些實施例中，鹵烷基可為 $-(CH_2)_{1-6}F$ 或 $-(CH_2)_{1-6}Cl$ 。在其他實施例中， 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。在一些實施例中， R^{2A} 可為 C_{1-6} 胺基烷基。舉例而言， R^{2A} 可為胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基、胺基戊基或胺基己基。

與戊糖環之3'位連接之基團可不同。在一些實施例中， R^{3A} 可為氫。在其他實施例中， R^{3A} 可為氘。在其他實施例中， R^{3A} 可為鹵基。在其他實施例中， R^{3A} 可為OH。

在一些實施例中， R^{3A} 可為視情況經取代之O-連接胺基酸。適合O-連接胺基酸之實例包括丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、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。適合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。在一些實施例



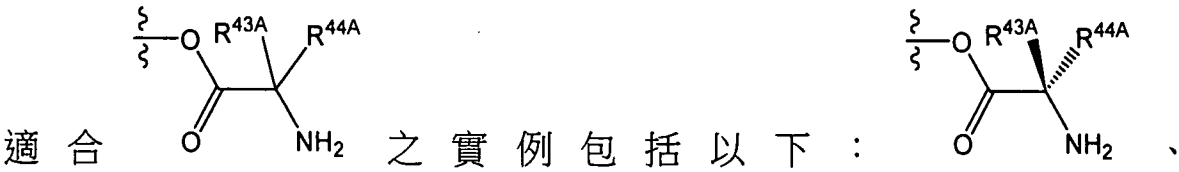
中，O-連接胺基酸可具有結構 $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}^{43A}-\text{R}^{44A}$ ，其中 R^{43A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵基烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{44A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{43A} 及 R^{44A} 可結合在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

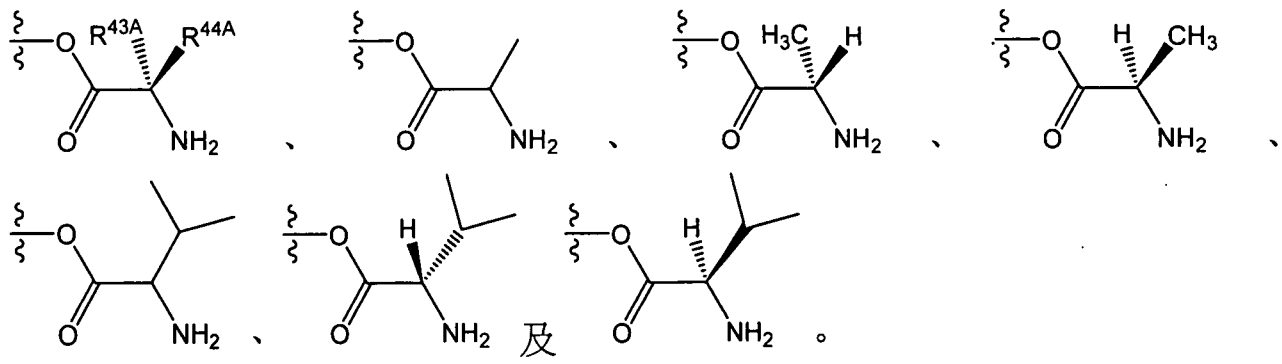
當 R^{43A} 經取代時， R^{43A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巰基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{43A} 可為未經取代之 C_{1-6}

之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{43A} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文所述者。在一些實施例中， R^{43A} 可為氫。在其他實施例中， R^{43A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{44A} 可為氫。在其他實施例中， R^{44A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一實施例中， R^{44A} 可為甲基。視針對 R^{43A} 及 R^{44A} 所選擇之基團而定， R^{43A} 及 R^{44A} 連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中， R^{43A} 及 R^{44A} 連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中， R^{43A} 及 R^{44A} 連接之碳可為(S)-對掌性中心。

在其他實施例中， 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。在其他實施例中， R^{3A} 可為視情況經取代之-O-醯基。在一些實施例中， R^{3A} 可為 $-OC(=O)R^{45A}$ ，其中 R^{45A} 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^{45A} 可為經取代之 C_{1-12} 烷基。在其他實施例中， R^{45A} 可為未經取代之 C_{1-12} 烷基。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽中所示的與 R^{3A} 一起連接至3'-位置的氫可為氫的同位素，諸如氘。

多個取代基亦可存在於戊醯環之2'位處。在一些實施例中， R^{4A} 可為氫。在其他實施例中， R^{4A} 可為氘。





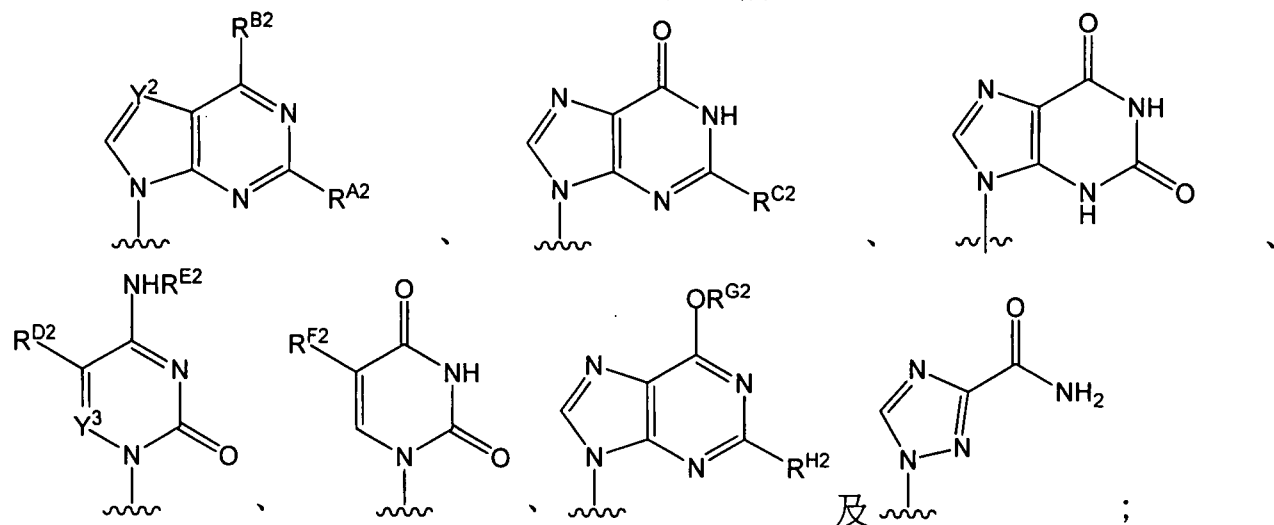
在一些實施例中， R^{5A} 可為氫。在其他實施例中， R^{5A} 可為氘。在其他實施例中， R^{5A} 可為鹵素，例如氟或氯。在其他實施例中， R^{5A} 可為 N_3 。在一些實施例中， R^{5A} 可為OH。在其他實施例中， R^{5A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。舉例而言，在一些實施例中， R^{5A} 可為經鹵基取代之 C_{1-4} 烷基，諸如經氟取代之 C_{1-4} 烷基或經氯取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^{5A} 可為視情況經取代之 C_{2-6} 烯基。在其他實施例中， R^{5A} 可為視情況經取代之 C_{2-6} 炔基。在一些實施例中， R^{5A} 可為未經取代之 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(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中， R^{5A} 可為未經取代之 C_{2-6} 烯基。在其他實施例中， R^{5A} 可為未經取代之 C_{2-6} 炔基。

在一些實施例中， R^{3A} 可為OH且 R^{4A} 可為氫。在一些實施例中， R^{3A} 可為OH， R^{4A} 可為氫且 R^{5A} 可為氫。在一些實施例中， R^{3A} 可為OH， R^{4A} 可為氫且 R^{5A} 可為未經取代之 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。在一些實施例中， R^{3A} 可為OH， R^{4A} 可為氫且 R^{5A} 可為經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如經鹵基取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^{3A} 可為OH， R^{4A} 可為氫且 R^{5A} 可為未經取代之 C_{2-4} 炔基，例如乙炔基、丙炔基及丁炔基。在一些實施例中， R^{3A} 可為OH， R^{4A} 可為氫且 R^{5A} 可為氯。在一些實施例中， R^{3A} 可為OH， R^{4A} 可為氫且 R^{5A} 可為氟。在一些實施例中， R^{3A} 可為OH， R^{4A} 可為氫且 R^{5A} 可為疊氮基。在一些實施例中， R^{3A} 可為OH， R^{4A} 可為氫且

R^{5A} 可為OH。

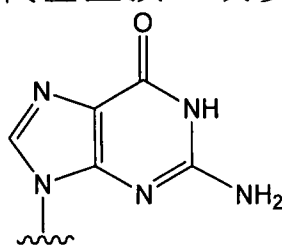
戊醣環之5'位置亦可存在多種取代基。在一些實施例中， R^{a1} 及 R^{a2} 皆可為氫。在其他實施例中， R^{a1} 可為氫且 R^{a2} 可為氘。在其他實施例中， R^{a1} 及 R^{a2} 皆可為氘。對於1'位置，在一些實施例中， R^A 可為氫。在其他實施例中， R^A 可為氘。

多種視情況經取代之雜環鹼基可連接至戊醣環。在一些實施例中，胺及/或胺基中之一或多者可經適合保護基保護。舉例而言，胺基可藉由將胺及/或胺基轉化為醯胺或胺基甲酸酯來進行保護。在一些實施例中，視情況經取代之雜環鹼基或具有一或多個受保護胺基之視情況經取代之雜環鹼基可具有以下結構之一：



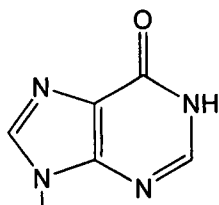
其中： R^{A2} 可選自氫、鹵素及 NHR^{J2} ，其中 R^{J2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{K2}$ 及 $-C(=O)OR^{L2}$ ； R^{B2} 可為鹵素或 NHR^{W2} ，其中 R^{W2} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C(=O)R^{M2}$ 及 $-C(=O)OR^{N2}$ ； R^{C2} 可為氫或 NHR^{O2} ，其中 R^{O2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{P2}$ 及 $-C(=O)OR^{Q2}$ ； R^{D2} 可選自氫、氘、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^{12} ，其中 R^{12} 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，上文所示之結構可藉由用選自「經取代」之定義中提供之取代基之列表的取代基置換一或多個氫來進行改質。



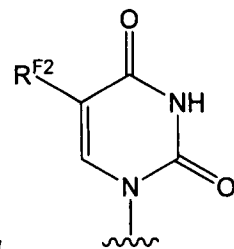
在一些實施例中， B^{1A} 可為

。在其他實施例中，

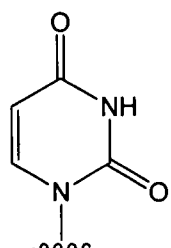


B^{1A} 可為

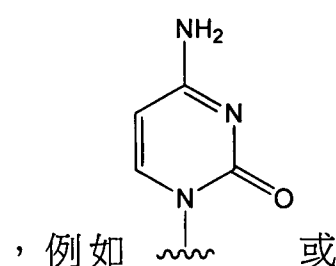
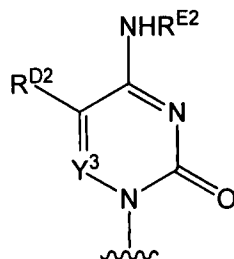
。在其他實施例中， B^{1A} 可為



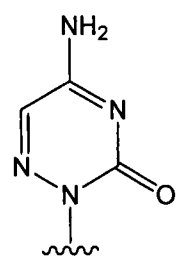
，諸如



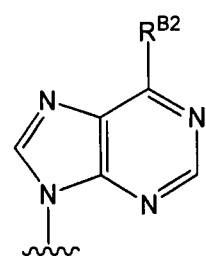
。在其他實施例中， B^{1A} 可為



或

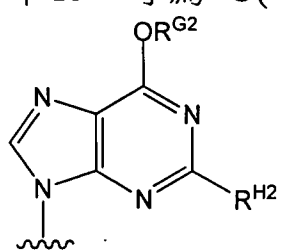


。在一些實施例中， R^{D2} 可為氫。在其他實施例中， B^{1A} 可為

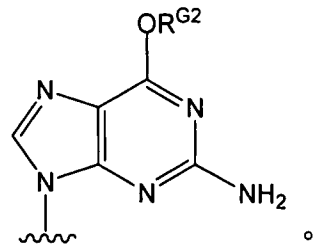


。在一些實施例中， R^{B2} 可為 NH_2 。在其他實施例中， R^{B2}

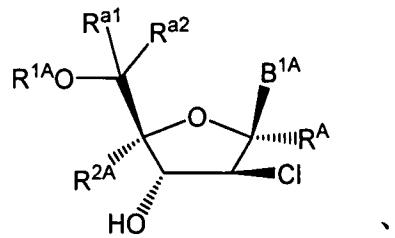
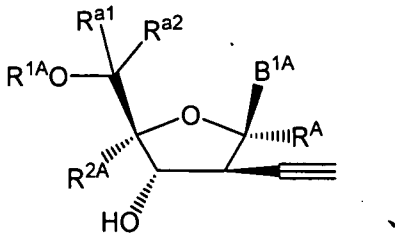
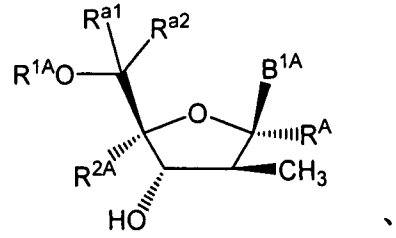
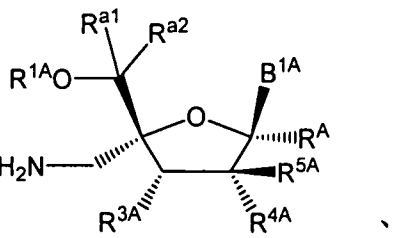
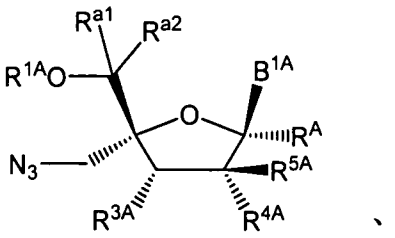
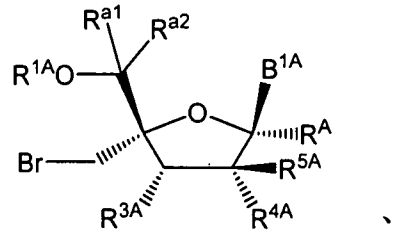
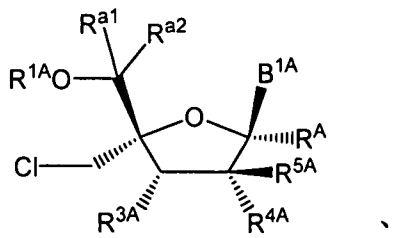
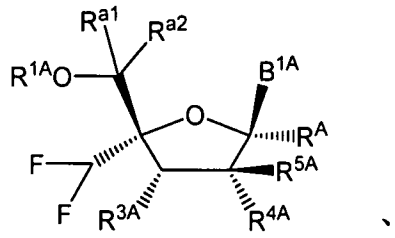
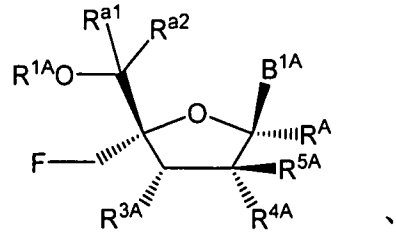
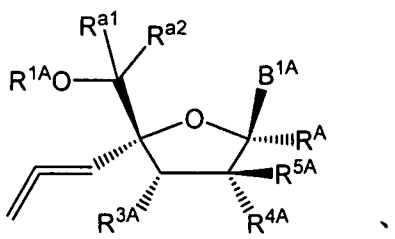
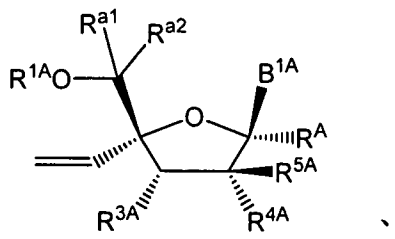
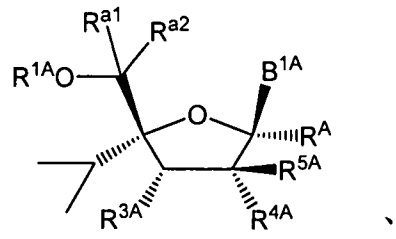
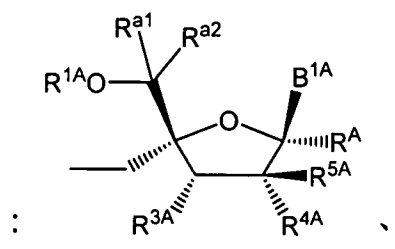
可為NHR^{W2}，其中R^{W2}可為-C(=O)R^{M2}或-C(=O)OR^{N2}。在其他實施例

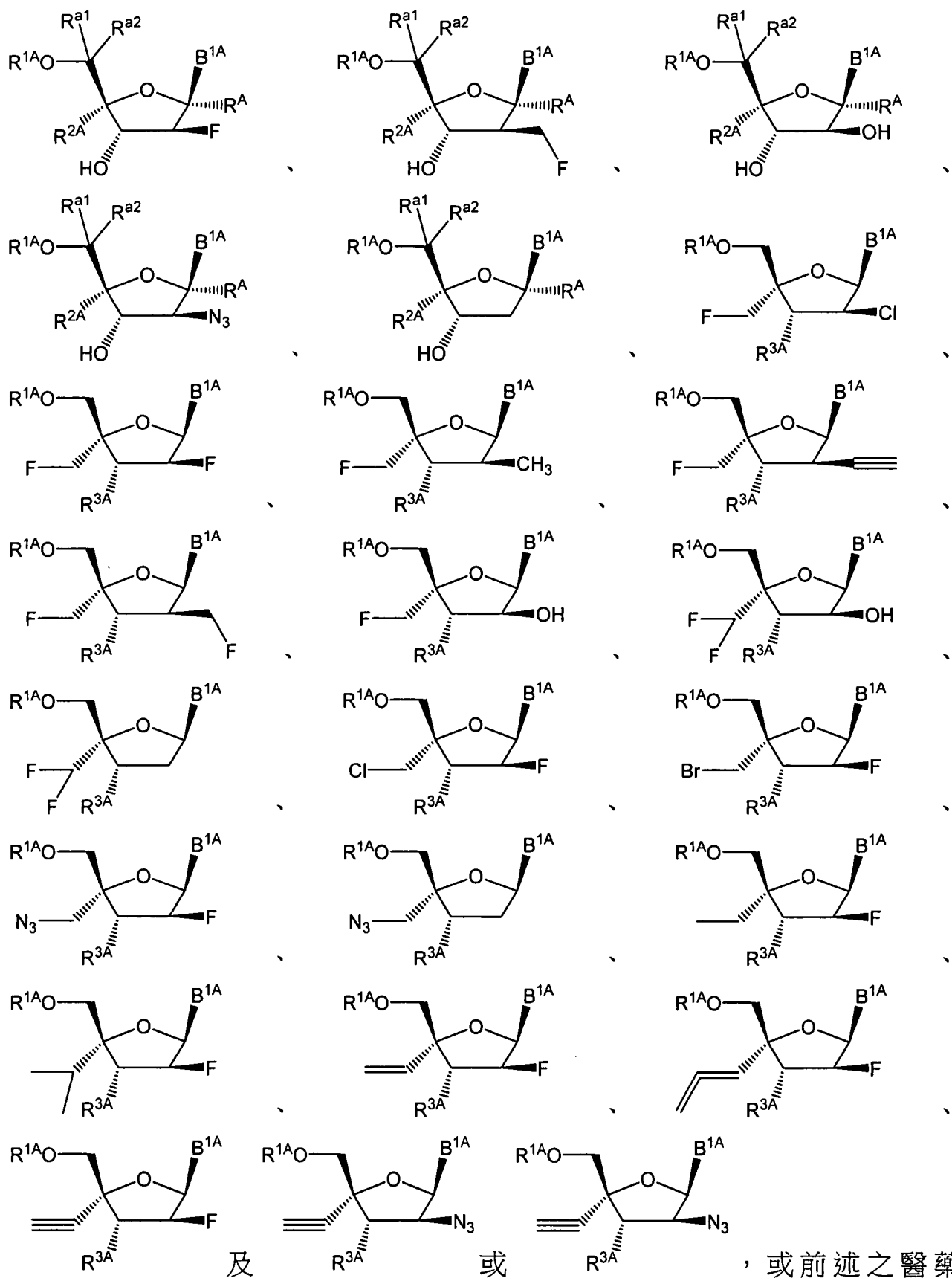


中，B^{1A}可為 。在一些實施例中，B^{1A}可為



在一些實施例中，式(I)化合物可具有結構：

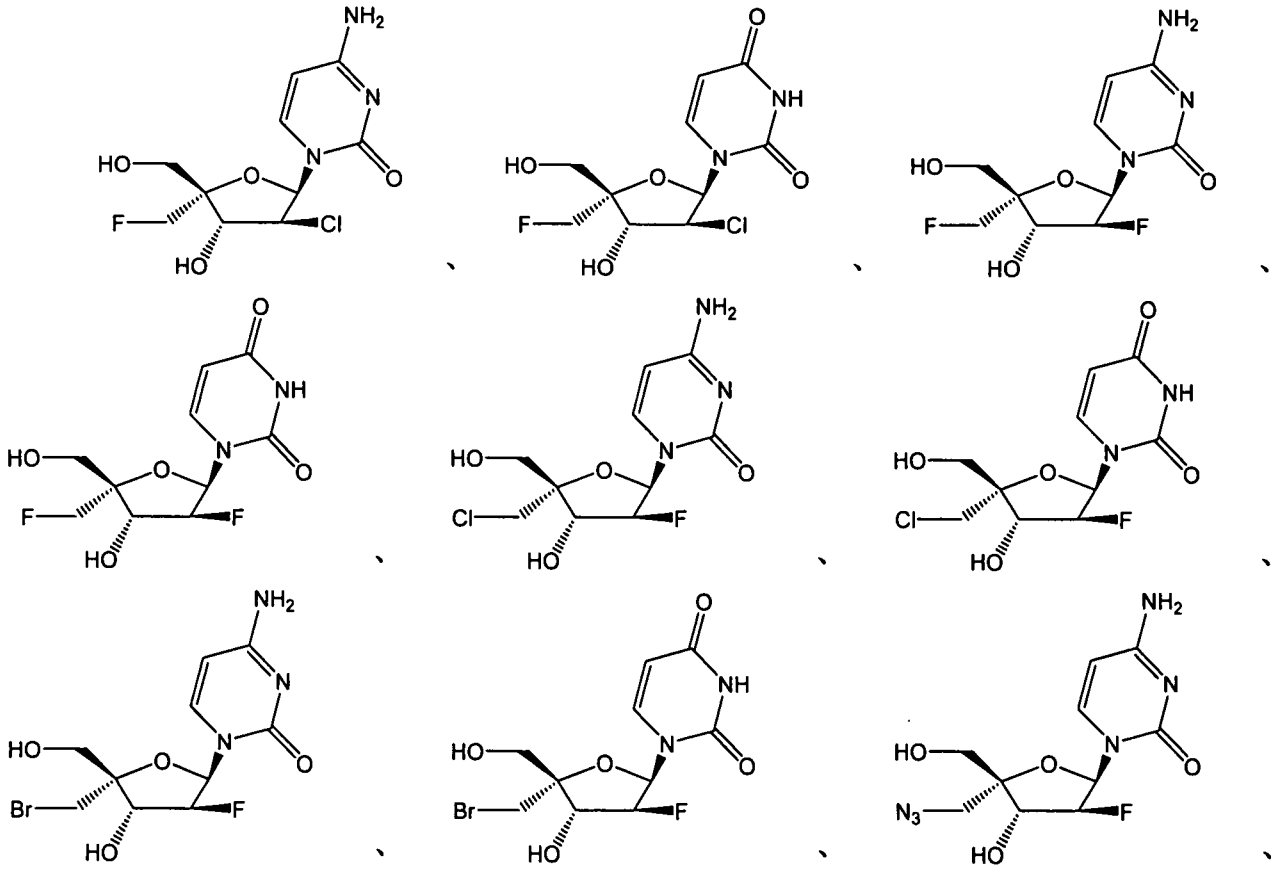


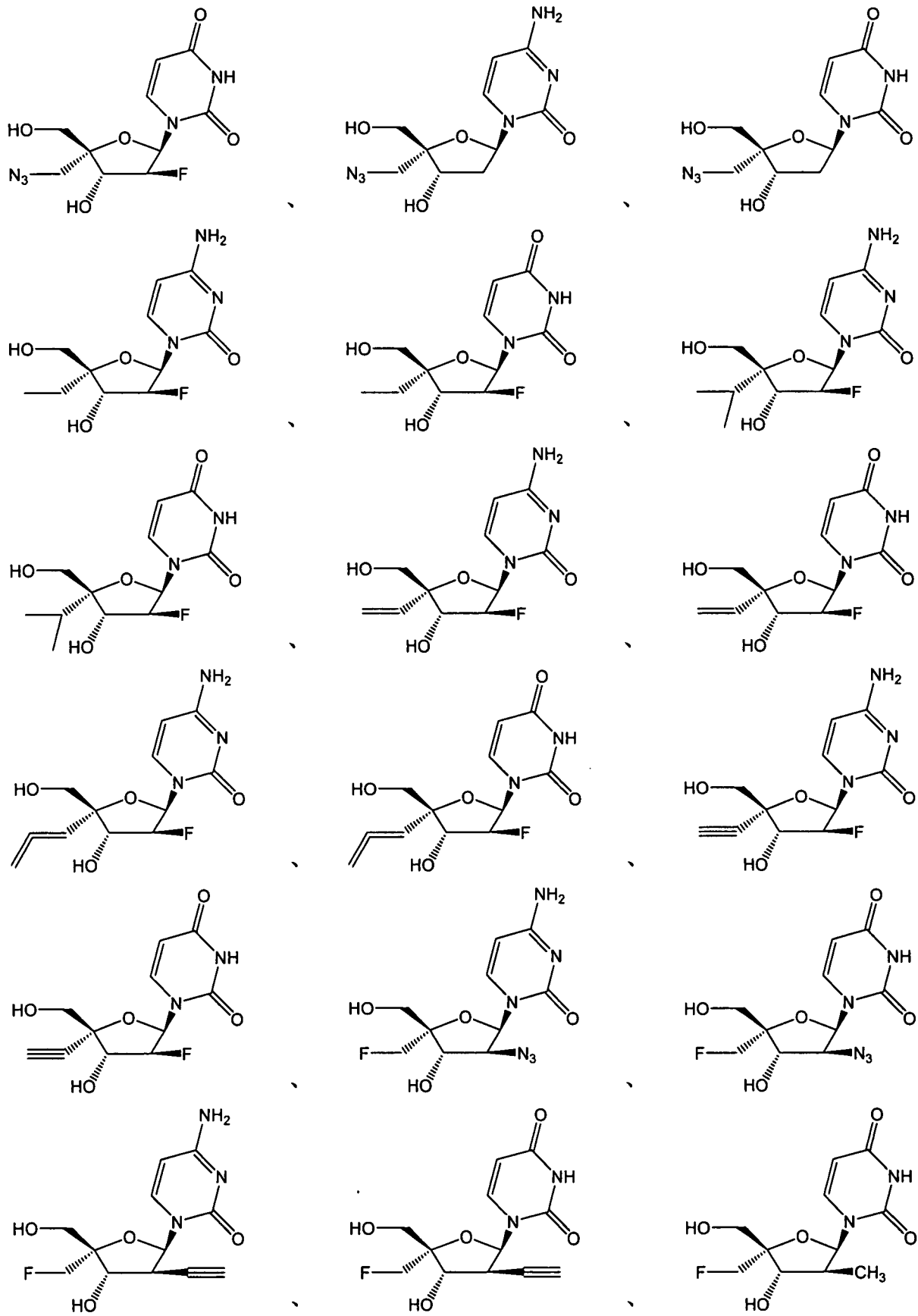


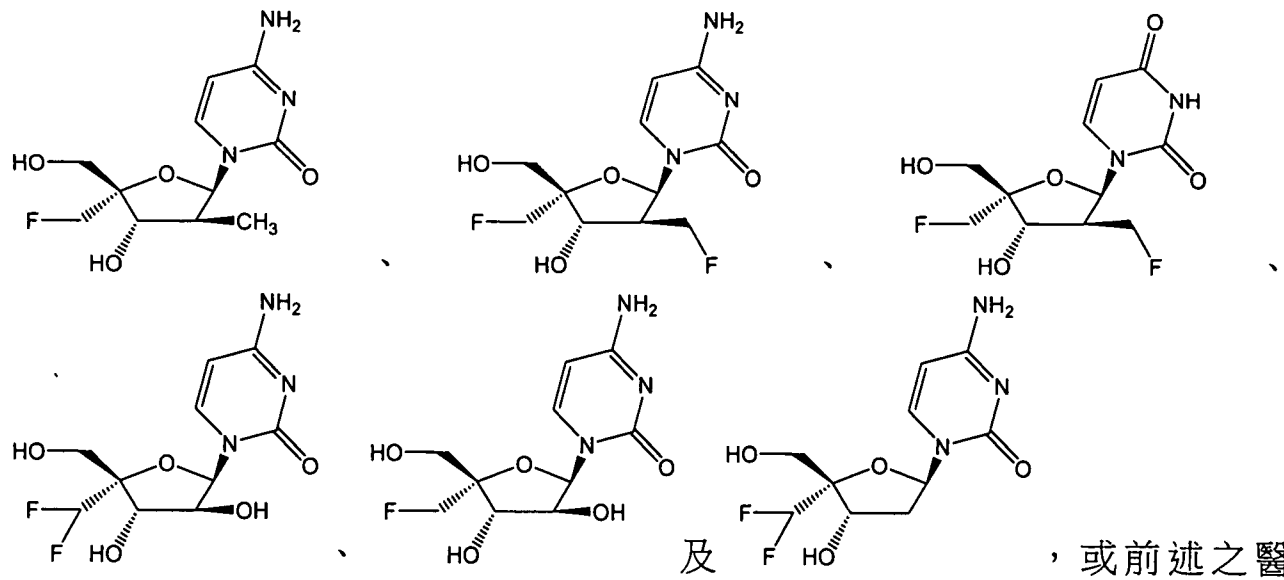
學上可接受之鹽。在此段落之一些實施例中，B^{1A}可為視情況經取代之嘌呤鹼基。在此段落之其他實施例中，B^{1A}可為視情況經取代之嘧啶鹼基。在此段落之一些實施例中，B^{1A}可為鳥嘌呤。在此段落之其

他實施例中， B^{1A} 可為胸腺嘧啶。在此段落之其他實施例中， B^{1A} 可為胞嘧啶。在此段落之其他實施例中， 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鹼基。在此段落之其他實施例中， R^{1A} 可為單、二或三磷酸酯。在此段落之其他實施例中， R^{1A} 可為胺基磷酸酯前藥，諸如芳基胺基磷酸酯前藥。在此段落之一些實施例中， R^{1A} 可為鹼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-鹼基硫乙基(SATE)前藥。在其他實施例中， R^{1A} 可為磷酸二鹼胺前藥。在此段落之其他實施例中， R^{1A} 可為環狀1-芳基-1,3-丙酯(HepDirect)前藥部分。在此段落之一些實施例中， R^{1A} 可為環水楊醇基(cycloSal)前藥。在此段落之一些實施例中， R^{3A} 可為OH。在此段落之一些實施例中， R^{3A} 可為視情況經取代之O-連接胺基酸，諸如本文所述之一者。

適合式(I)化合物的實例包括(但不限於)以下：

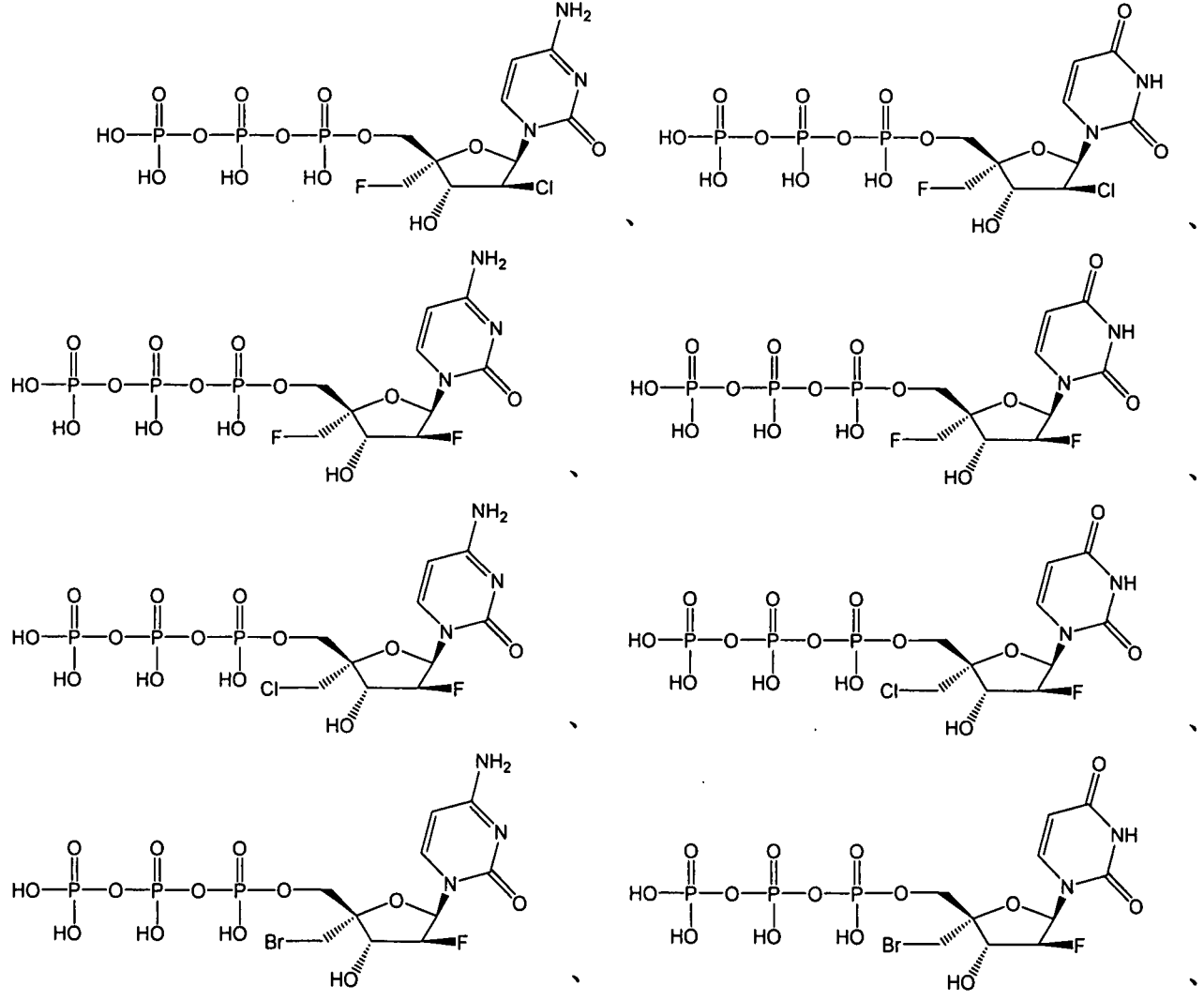


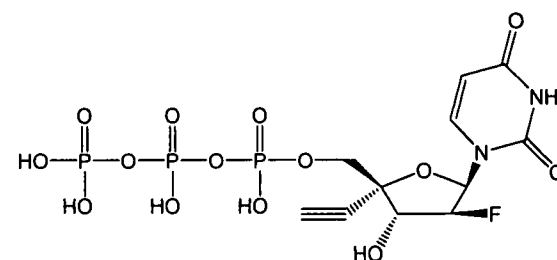
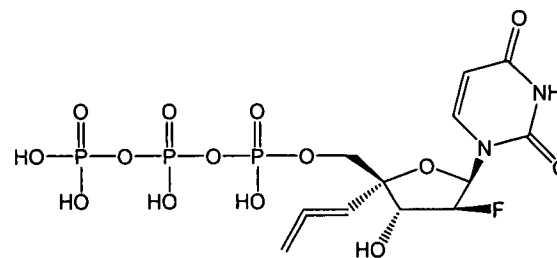
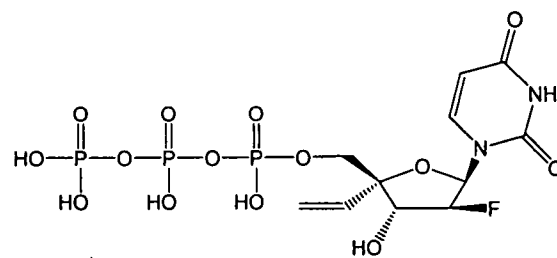
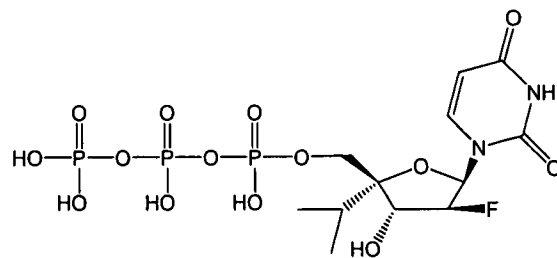
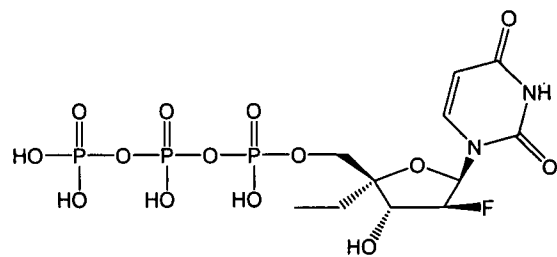
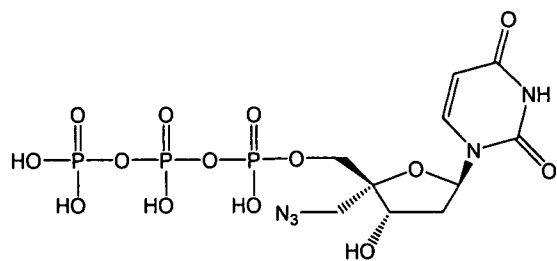
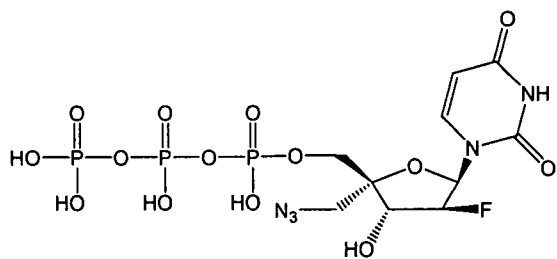


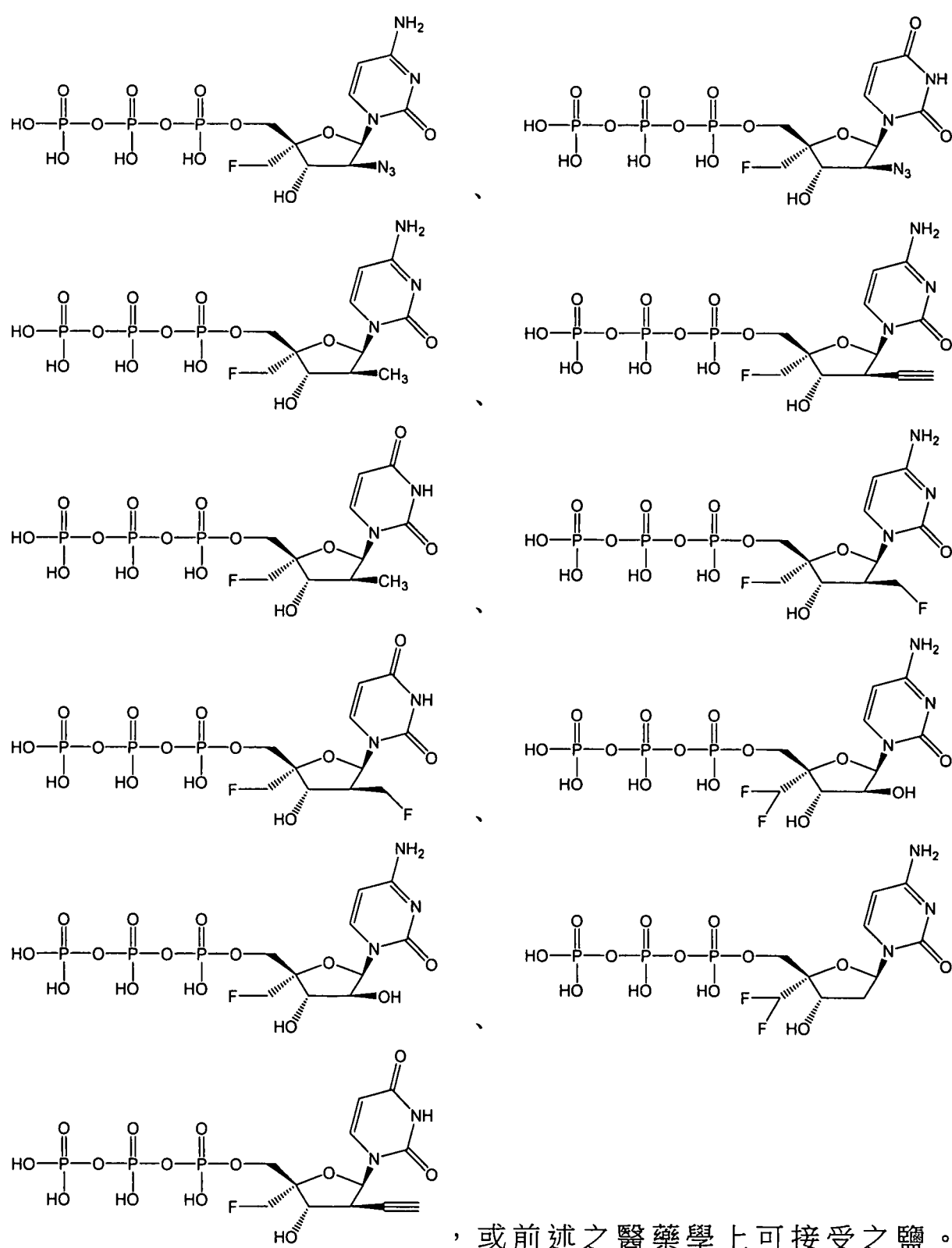


藥學上可接受之鹽。

適合式(I)化合物的額外實例包括(但不限於)以下：







及

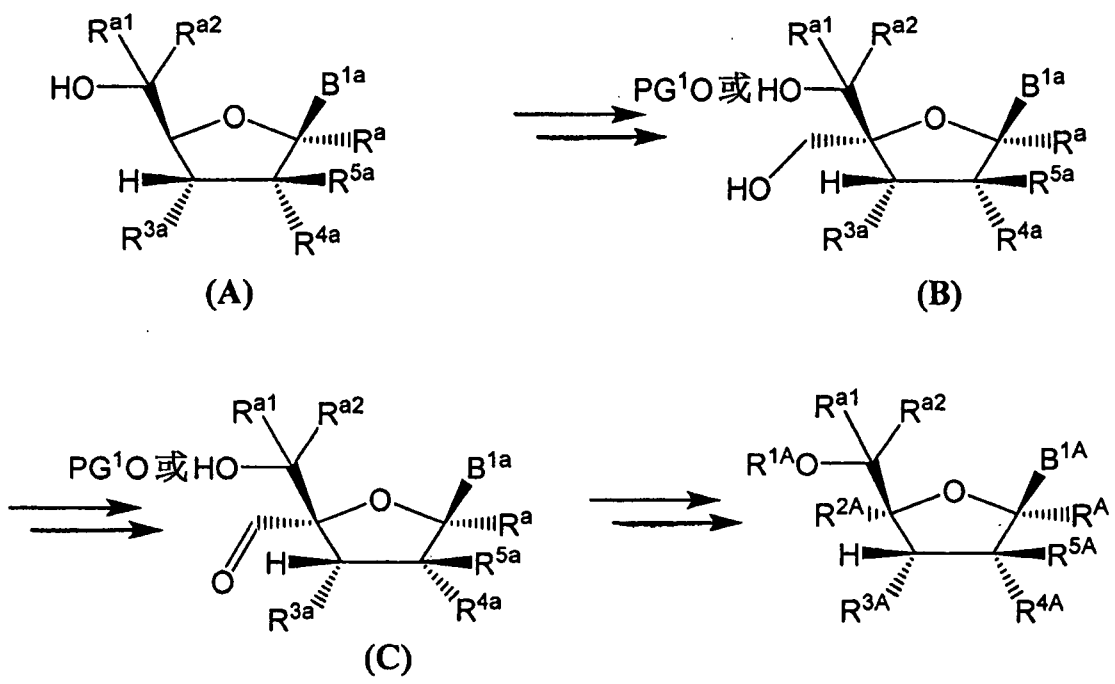
，或前述之醫藥學上可接受之鹽。(以

下稱"段落B")
合成

式(I)化合物及本文所述之化合物可以多種方式製備。一些式(I)化合物可商業上獲得及/或利用已知合成程序製備。式(I)化合物及用以合成式(I)化合物之起始物質的一些實例的通用合成途徑在本文中顯

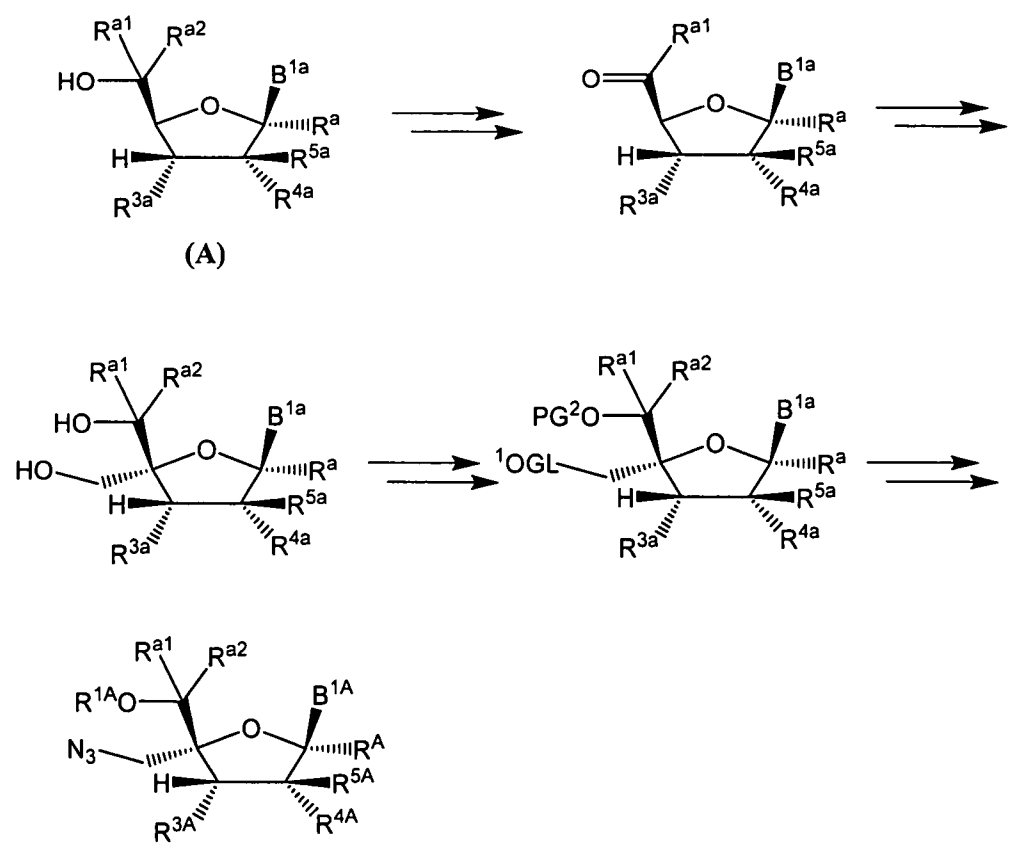
示及描述。本文所示且所述之途徑僅具說明性且不意欲、亦不理解為以任何方式限制申請專利範圍之範疇。熟習此項技術者將能夠基於本文揭示內容而認識到所揭示之合成之修改且設計替代途徑；所有此類修改及替代途徑均屬於申請專利範圍之範疇內。

流程1



如流程1中所示，4'位置為鹵烷基之式(I)化合物可由核苷(例如式(A)之核苷)製備。在流程1中， R^a 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 及 B^{1a} 可分別與如本文針對式(I)所述的 R^A 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 及 B^{1A} 相同，且 PG^1 為適合保護基。羥烷基可使用熟習此項技術者已知之適合條件在戊糖環之4'位處形成。形成羥烷基之適合條件之實例包括使用2-二氧碘基苯甲酸(IBX)甲醛水溶液及硼氫化鈉。式(B)化合物可使用適合試劑轉化為鹵烷基，例如使用咪唑、三苯膦及碘轉化為碘化物；使用三氟化二乙基胺基硫(DAST)轉化為氟基；或使用含三苯膦及四氯化碳之二氯乙烯(DCE)轉化為氯基。

流程2

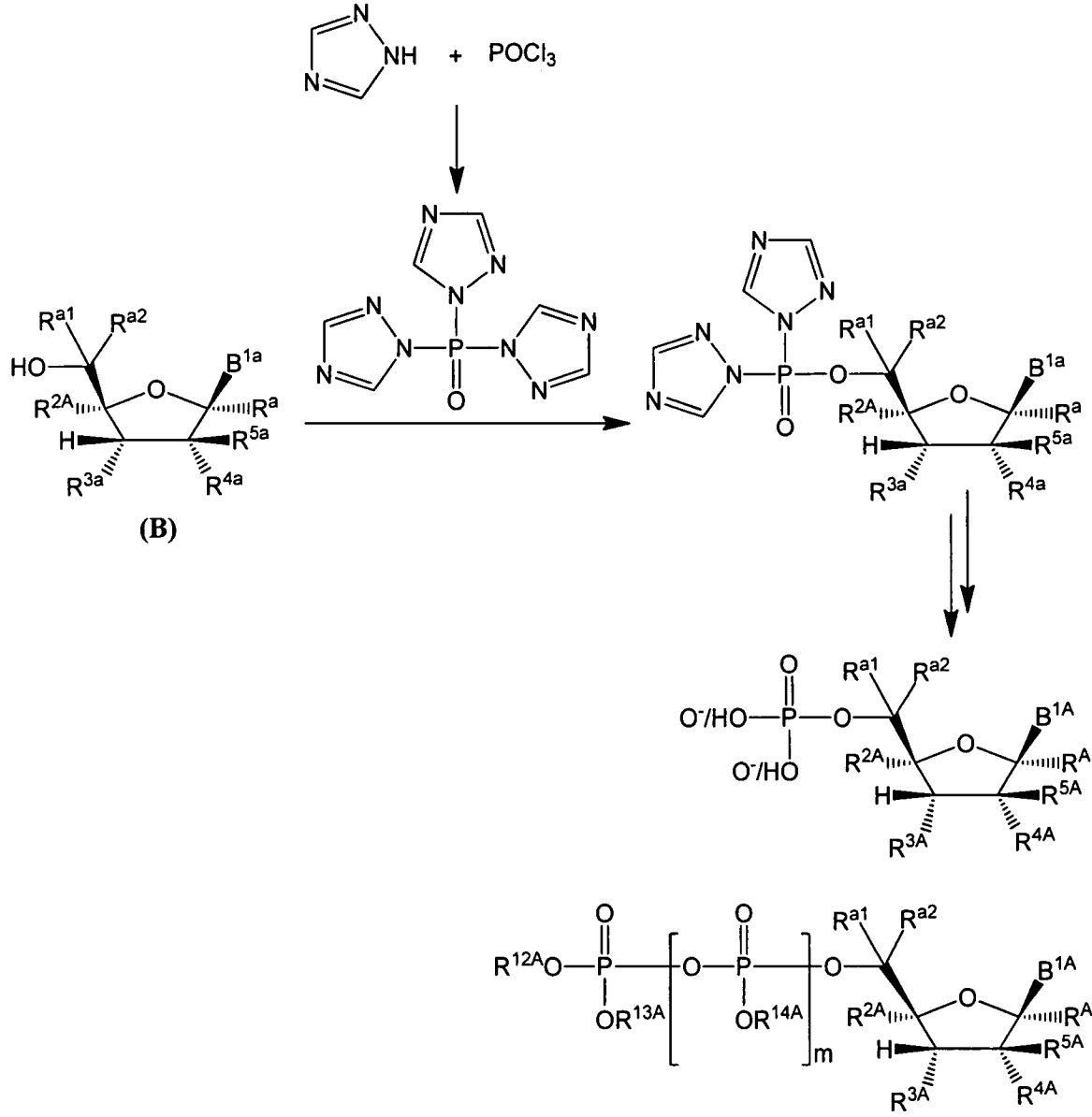


R^{2A} 為 C_{1-6} 疊氮基烷基之式(I)化合物可由核苷(例如式(A)之核苷)製備。在流程2中, R^a 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 及 B^{1a} 可與如本文關於式(I)所述的 R^A 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 及 B^{1A} 相同, PG^2 可為適合保護基且 LG^1 可為適合離去基。核苷之5'位置可使用熟習此項技術者已知之方法氧化成醛。適合氧化條件包括(但不限於)莫弗特氧化(Moffatt oxidation)、斯溫氧化(Swern oxidation)及科里-金姆氧化(Corey-Kim oxidation); 且適合氧化劑包括(但不限於)戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)、IBX (2-二氧碘基苯甲酸)、TPAP/NMO (高鈳酸四丙基銨/N-甲基嗎啉N-氧化物)、斯溫氧化試劑、PCC (氯鉻酸吡錠)、PDC (重鉻酸吡錠)、過碘酸鈉、考林氏試劑(Collin's reagent)、硝酸銻銨CAN、 $Na_2Cr_2O_7$ 水溶液、 Ag_2CO_3 /矽藻土、熱 HNO_3 之乙二醇二甲醚水溶液、 O_2 -吡啶CuCl、 $Pb(OAc)_4$ -吡啶及過氧化苯甲醯-NiBr₂。可將羥基甲基添加至戊糖環之4'位置且使醛還原為醇。羥基甲基可經縮合反應使用甲醛及鹼(諸如氫氧化鈉)添加。添加羥基甲基後, 可使用還原

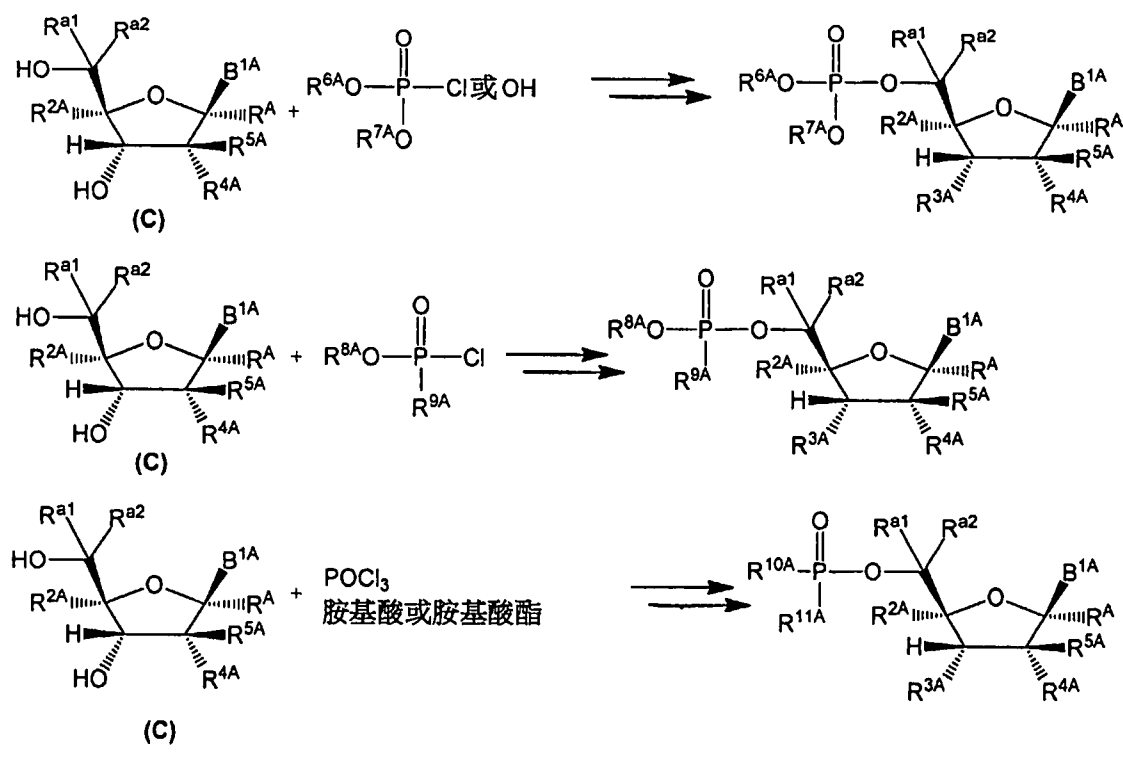
劑用4'-羥基甲基還原中間化合物。適合還原劑之實例包括(但不限於)NaBH₄及LiAlH₄。適合離去基(諸如三氟甲磺酸酯)可藉由置換連接至4'位置之羥基甲基中的氫來形成，且連接至5'位置的氧可用適合保護基加以保護(例如與鹼B^{1a}發生環化，或使用各別保護基)。離去基可使用金屬疊氮化物試劑(例如疊氮化鈉)置換為疊氮基。

4'位置處之C₁₋₆疊氮基烷基可還原成C₁₋₆胺基烷基。可採用熟習此項技術者已知之多種還原劑/條件。舉例而言，疊氮基可經氫化(例如H₂-Pd/C或HCO₂NH₄-Pd/C)、施陶丁格反應(Staudinger Reaction)、NaBH₄/CoCl₂•6 H₂O、Fe/NH₄Cl或Zn/NH₄Cl還原成胺基。

流程3



流程 4



戊糖環之5'位置連接有含磷基團的式(I)化合物可使用多種熟習此項技術者已知之各種方法製備。方法的實例顯示於流程3及4中。在流程3及4中， R^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 及 B^{1a} 可與本文針對式(I)所述的 R^A 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 及 B^{1A} 相同。含磷前驅物可偶聯至核苷，例如式(B)化合物。如流程3中所示，在含磷前驅體偶合之後，任何離去基均可在適合條件下分解，諸如水解。其他含磷基團可使用熟習此項技術者已知之方法(例如使用焦磷酸鹽)進行加成。

在一些實施例中，醇鹽可使用有機金屬試劑(諸如格林納試劑(Grignard reagent))自式(C)化合物產生。醇鹽可與含磷前驅物偶聯。適合格林納試劑已為熟習此項技術者所知且包括(但不限於)氯化烷基鎂及溴化烷基鎂。在一些實施例中，可使用適當鹼。適合鹼之實例包括(但不限於)胺鹼，諸如烷基胺(包括單、二及三-烷基胺(例如三乙胺))、視情況經取代之吡啶(例如三甲基吡啶)及視情況經取代之咪唑(例如N-甲基咪唑)。或者，可使含磷前驅物與核苷加成且形成亞磷酸酯。亞磷酸酯可使用熟習此項技術者已知之條件氧化為磷酸酯。適合

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。

當式(I)化合物具有為硫之 Z^{1A} 、 Z^{2A} 或 Z^{3A} 時，硫可以熟習此項技術者已知之多種方式添加。在一些實施例中，硫可為含磷前驅物的部

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，硫可使用硫化劑來添加。適合硫化劑為熟習此項技術者已知，且包括(但不限於)元素硫、勞森試劑(Lawesson's reagent)、環辛硫(cyclooctasulfur)、3H-1,2-苯并二噻吩-3-酮-1,1-二氧化物(Beaucage's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(3-三乙氧基矽烷基)丙基-四硫化物(TEST)。

適合的含磷前驅物可商業上獲得或藉由熟習此項技術者已知之合成方法製備。含磷前驅體之通用結構之實例展示於流程3及4中。

在合成本文所述之化合物中任一者期間，必要時，任何與戊醯環連接之羥基及任何存在於 B^{1a} 上之-NH及/或 NH_2 基團均可經一或多個適合保護基保護。適合保護基描述於本文中。舉例而言，當 R^{3a} 為羥基時， R^{3a} 可使用三芳基甲基或矽烷基保護。同樣，任何存在於 B^{1a} 上之-NH及/或 NH_2 基團均可經諸如三芳基甲基及矽烷基保護。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''-參(苯甲醯氧基)三苯甲基(TBTr)、4,4',4''-參(4,5-二氯鄰苯二醯亞胺基)三苯甲基(CPTr)、4,4',4''-參(乙醯丙氧基)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-苯基二苯并呋喃-9-基(Pixyl)、9-(對甲氧基苯基)二苯并呋喃-9-基(Mox)、4-癸氧基三苯

甲基、4-十六氧基三苯甲基、4,4'-二(十八基)三苯甲基、9-(4-十八氧基苯基)二苯并呋喃-9-基、1,1'-雙(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、4,4',4''-參(第三丁基苯基)甲基(TTTr)及4,4'-二-3,5-己二烯氧基三苯甲基。矽烷基之實例包括(但不限於)三甲基矽烷基(TMS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、三異丙基矽烷基(TIPS)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三異丙基矽烷氧基甲基及[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基。熟習此項技術者應瞭解，與戊醣環連接之基團及任何存在於B^{1a}上之-NH及/或NH₂基團可經多種保護基保護，且任何存在之保護基均可交換為其他保護基。保護基之選擇及交換屬於一般技術者之技能內。任何保護基可藉由此項技術中已知之方法移除，例如使用酸(例如無機酸或有機酸)、鹼或氟源。

醫藥組合物

本文所述之一些實施例係關於一種醫藥組合物，其可包括有效量之一或多種本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

術語「醫藥組合物」係指一或多種本文所揭示化合物與其他化學組分(諸如稀釋劑或載劑)之混合物。醫藥組合物有利於化合物投與生物體。醫藥組合物亦可藉由使化合物與無機或有機酸(諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸)反應而獲得。醫藥組合物通常將適合於特定預期投與途徑。

術語「生理學上可接受」限定不消除化合物之生物活性及特性的載劑、稀釋劑或賦形劑。

如本文中所用，「載劑」係指促進化合物併入細胞或組織中之化合物。舉例而言(但不限於)，二甲亞砜(DMSO)為促進多種有機化合物至個體之細胞或組織中之吸收的通常所用載劑。

如本文中所用，「稀釋劑」係指醫藥組合物中缺乏藥理學活性但

可為醫藥學上必需或合乎需要之成分。舉例而言，可使用稀釋劑以增加塊體就製造及/或投與而言太小之有效藥物的體積。其亦可為用於使待藉由注射、攝入或吸入而投與之藥物溶解的液體。此項技術中之常見稀釋劑形式為緩衝水溶液，諸如(但不限於)模擬人類血液組成之磷酸鹽緩衝生理食鹽水。

如本文所用，「賦形劑」係指添加至醫藥組合物以向組合物非限制性地提供體積、稠度、穩定性、黏合能力、潤滑、崩解能力等之惰性物質。「稀釋劑」為一種賦形劑類型。

本文所述之醫藥組合物可本身或以其與其他活性成分(如於組合療法中)或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合之醫藥組合物形式向人類患者投與。適當調配物視所選投與途徑而定。調配及投與本文所述化合物之技術已為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例如藉助於習知混合、溶解、粒化、製糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、覆埋或製錠製程製造。另外，活性成分以有效達成其預期目的之量包含在內。本文所揭示之醫藥組合中所用之許多化合物可以與醫藥學上相容之相對離子形成之鹽形式提供。

此項技術中存在多種投與化合物之技術，包括(但不限於)經口、直腸、局部、氣溶膠、注射及非經腸遞送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。

亦可以局部而非全身方式投與化合物，例如經由將化合物直接注射至感染區域中，通常以儲槽式或持續釋放調配物形式注射。此外，吾人可於目標藥物傳遞系統中(例如於塗佈有組織特異性抗體之脂質體中)投與化合物。脂質體將靶向器官且由器官選擇性吸收。

必要時，組合物可呈現於可含有一或多個單位劑型(含有活性成分)之包裝或分配器裝置中。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，諸如泡

殼包裝。包裝或分配器裝置可附有投與之說明書。包裝或分配器亦可附有與容器關聯之注意事項，其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫投與。此類通知書例如可為美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)所批准之處方藥物標籤或所批准之藥品說明書。亦可製備可包括在相容醫藥載劑中所調配之本文所述化合物的組合物，置於適當容器中，且針對指定病狀之療法加以標記。

使用方法：

本文揭示之一些實施例係關於一種治療及/或改善小核糖核酸病毒感染之方法，該方法可包括向感染小核糖核酸病毒之個體投與有效量之一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的醫藥組合物。本文揭示之其他實施例係關於一種治療及/或改善小核糖核酸病毒感染之方法，該方法可包括向識別為罹患病毒感染之個體投與有效量之一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的醫藥組合物。

本文所述之一些實施例係關於使用一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)製造用於改善及/或治療小核糖核酸病毒感染之藥劑，該改善及/或治療可包括向感染小核糖核酸病毒之個體投與有效量之一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)。本文所述之其他實施例係關於一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽)，其可藉由向感染小核糖核酸病毒之個體投與有效量之一或多種本文所述化合物來改善及/或治療小核糖核酸病毒感染。

本文揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療小核糖核酸病

毒感染之方法，該方法可包括使感染該病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的醫藥組合物接觸。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述之化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)製造用於改善及/或治療小核糖核酸病毒感染之藥劑，該改善及/或治療可包括使感染有病毒之細胞與有效量之該(等)化合物接觸。本文所述之其他實施例係關於可用於改善及/或治療小核糖核酸病毒感染的一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)，該改善及/或治療係藉由使感染病毒之細胞與有效量之該(等)化合物接觸來進行。

本文揭示之一些實施例係關於抑制小核糖核酸病毒複製的方法，該方法可包括使感染該病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的醫藥組合物接觸。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述之化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)製造用於抑制小核糖核酸病毒複製之藥劑，該抑制可包括使感染有病毒之細胞與有效量之該(等)化合物接觸。本文描述之其他實施例係關於可用於藉由使感染該病毒之細胞與有效量之該(等)化合物接觸抑制小核糖核酸病毒複製的本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可抑制小核糖核酸病毒的RNA依賴性RNA聚合酶，且因此抑制RNA複製。在一些實施例中，可藉由使感染小核糖核酸病毒之細胞與本文所述化合物(諸如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)接觸來抑制小核糖核酸病毒的聚合酶。

在一些實施例中，小核糖核酸病毒可選自口蹄疫病毒、腸病毒、鼻病毒、肝病毒及雙埃柯病毒。腸病毒屬中，存在若干腸病毒物種，包括腸病毒A、腸病毒B、腸病毒C、腸病毒D、腸病毒E、腸病毒F、腸病毒G、腸病毒H及腸病毒J。各腸病毒物種包括若干血清型。腸病毒血清型之實例包括以下：脊髓灰白質炎病毒1、脊髓灰白質炎病毒2、脊髓灰白質炎病毒3、埃可病毒1、埃可病毒2、埃可病毒3、埃可病毒4、埃可病毒5、埃可病毒6、埃可病毒7、埃可病毒9、埃可病毒11、埃可病毒12、埃可病毒13、埃可病毒14、埃可病毒15、埃可病毒16、埃可病毒17、埃可病毒18、埃可病毒19、埃可病毒20、埃可病毒21、埃可病毒24、埃可病毒25、埃可病毒26、埃可病毒27、埃可病毒29、埃可病毒30、埃可病毒31、埃可病毒32、埃可病毒33、腸病毒68、腸病毒69、腸病毒70、腸病毒71及維爾紐斯人類腦脊髓炎病毒(viluis human encephalomyelitis virus)。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可改善及/或治療腸病毒感染。舉例而言，藉由向感染腸病毒之個體投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或藉由接觸感染腸病毒之細胞。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可抑制腸病毒複製。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可有效針對腸病毒，且藉此改善腸病毒感染的一或多種症狀。在一些實施例中，腸病毒可為腸病毒A。在其他實施例中，腸病毒可為腸病毒B。在其他實施例中，腸病毒可為腸病毒C。在其他實施例中，腸病毒可為腸病毒D。在其他實施例中，腸病毒可為腸病毒E。在其他實施例中，腸病毒可為腸病毒F。在其他實施例中，腸病毒可為腸病毒G。在其他實施例中，腸病毒可為腸病毒H。在其他實施例中，腸病毒可為腸病毒J。

柯沙奇病毒分成A組及B組。注意到A組柯沙奇病毒引起弛緩性

麻痹，而注意到B組柯薩奇病毒引起痙攣性麻痹。鑑別出超過組A之20種血清型(CV-A1、CV-A2、CV-A3、CV-A4、CV-A5、CV-A6、CV-A7、CV-A8、CV-A9、CV-A10、CV-A11、CV-A12、CV-A13、CV-A14、CV-A15、CV-A16、CV-A17、CV-A18、CV-A19、CV-A20、CV-A21、CV-A22及CV-A23)及組B之6種血清型(CV-B1、CV-B2、CV-B3、CV-B4、CV-B5及CV-B6)。當前審批通過柯薩奇病毒感染之非特異性治療。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可改善及/或治療柯薩奇病毒感染。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可抑制柯薩奇病毒複製。在一些實施例中，如柯薩奇病毒感染的一或多種症狀的改善所證明，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可有效針對柯薩奇病毒。在一些實施例中，可藉由向感染柯薩奇病毒之個體投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或藉由接觸感染柯薩奇病毒之細胞來改善、治療及/或抑制柯薩奇病毒感染。在一些實施例中，柯薩奇病毒可為柯薩奇病毒A。在其他實施例中，柯薩奇病毒可為柯薩奇病毒B。在一些實施例中，本文所述之化合物(一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可改善及/或治療柯薩奇A病毒引起的手、食品及口疾病。

腸病毒屬內的額外物種包括鼻病毒A、鼻病毒B及鼻病毒C。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可改善及/或治療鼻病毒感染。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可抑制鼻病毒複製。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可有效針對多種血清型之鼻病毒。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於改善及/或治療2種、5種、10種、20種、40種、60種、80種或更多種血清型之鼻病毒。在一些實施例中，

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可有效針對鼻病毒，且因此改善鼻病毒感染的一或多種症狀。在一些實施例中，可藉由向感染鼻病毒之個體投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或藉由接觸感染鼻病毒之細胞來改善、治療及/或抑制鼻病毒感染。在一些實施例中，鼻病毒可為鼻病毒A。在其他實施例中，鼻病毒可為鼻病毒B。在其他實施例中，鼻病毒可為鼻病毒C。

另一腸病毒類型為肝病毒。A型肝炎為肝病毒血清型。已知A型肝炎之若干人類基因型，IA、IB、IIA、IIB、IIIA及IIIB。基因型I最常見。迄今為止，不存在治療A型肝炎感染著特定療法。確切而言，治療本質上為支持型的。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可改善及/或治療肝病毒感染，諸如A型肝炎病毒感染。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可抑制肝病毒(例如A型肝炎病毒)複製。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可治療及/或改善基因型I之A型肝炎。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽有效針對一種以上基因型的A型肝炎，例如2種、3種、4種、5種或6種基因型之A型肝炎。在一些實施例中，可藉由向感染肝病毒之個體投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或接觸感染肝病毒之細胞來改善、治療及/或抑制肝病毒感染。

雙埃可病毒為另一類型之腸病毒。雙埃可病毒的血清型包括人類雙埃可病毒1(埃可病毒22)、人類雙埃可病毒2(埃可病毒23)、人類雙埃可病毒3、人類雙埃可病毒4、人類雙埃可病毒5及人類雙埃可病毒6。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可改善及/或治療雙埃可病毒感染。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)抑制雙埃可病毒複製。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽

有效針對一種以上血清型的雙埃可病毒。在一些實施例中，可藉由向感染雙埃可病毒之個體投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或藉由接觸感染雙埃可病毒之細胞來改善、治療及/或抑制雙埃可病毒感染。

小核糖核酸病毒之其他屬包括以下：艾誇瑪病毒屬、禽肝炎病毒屬、心病毒屬、科薩病毒屬、地西匹病毒、馬鼻病毒屬、嶙病毒屬、美格瑞病毒屬、薩利病毒屬、薩佩洛病毒屬、塞尼卡病毒屬、捷申病毒屬及震顫病毒屬。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可改善及/或治療選自以下之病毒引起的小核糖核酸病毒感染：艾誇瑪病毒、禽肝炎病毒、心病毒、科薩病毒、地西匹病毒、馬鼻病毒、嶙病毒、美格瑞病毒、薩利病毒、薩佩洛病毒、塞尼卡病毒、捷申病毒及震顫病毒。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可抑制選自以下之小核糖核酸病毒的複製：艾誇瑪病毒、禽肝炎病毒、心病毒、科薩病毒、地西匹病毒、馬鼻病毒、嶙病毒、美格瑞病毒、薩利病毒、薩佩洛病毒、塞尼卡病毒、捷申病毒及震顫病毒。本文所述之化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可藉由向感染該病毒之個體投與有效量之本文所述之化合物及/或藉由使感染病毒之細胞與有效量之本文所述之化合物接觸來改善、治療及/或抑制選自以下之病毒：艾誇瑪病毒、禽肝炎病毒、心病毒、科薩病毒、地西匹病毒、馬鼻病毒、嶙病毒、美格瑞病毒、薩利病毒、薩佩洛病毒、塞尼卡病毒、捷申病毒及震顫病毒。

在一些實施例中，有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或包括有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可有效治療一種以上小核糖核酸病毒屬。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可用

於改善及/或治療一種以上小核糖核酸病毒物種。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於改善及/或治療2種、3種、4種、5種或更多種腸病毒物種。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可有效治療多種血清型的本文所述的小核糖核酸病毒。舉例而言，本文所述化合物(一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可有效治療2種、5種、10種、15種或更多種血清型之柯薩奇病毒。

可用於治療、改善及/或預防小核糖核酸病毒感染的一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可為段落A-段落B中所述的任一實施例中所提供的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

熟習此項技術者已知用於判斷治療小核糖核酸病毒感染之方法的效用的多種指標。適合指標之實例包括(但不限於)病毒負荷降低、病毒複製減少、血清轉化時間減少(患者血清中之病毒偵測不到)、臨床結果中發病率或死亡率降低及/或其他疾病反應指標。其他指示包括一或多種整體生活品質健康指示，諸如疾病持續時間減少、疾病嚴重程度減輕、恢復正常健康及正常活動之時間減少及緩解一或多種症狀之時間減少。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可導致上述指標中的一或多者相較於未經治療之個體(小核糖核酸病毒)減輕、緩解或陽性跡象。小核糖核酸病毒感染之作用/症狀在本文中加以描述，且包括(但不限於)發熱、水泡、皮疹、腦膜炎、結膜炎、急性出血性結膜炎(AHC)、喉嚨痛、鼻充血、流鼻涕、打噴嚏、咳嗽、食慾不振、肌肉痛、頭痛、疲勞、噁心、黃疸、腦炎、疱疹性咽峽炎、心肌炎、心包炎、腦膜炎、博恩霍爾姆病(Bornholm disease)、肌痛、鼻充血、肌肉無力、食慾不振、發熱、嘔吐、腹痛、腹部不適、尿赤及肌肉疼痛。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可導致

一或多種與小核糖核酸病毒感染有關的症狀相較於未經治療之個體(小核糖核酸病毒)時間長度縮短及/或嚴重程度減輕。表1提供使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽獲得的相較於經小核糖核酸病毒感染的未經治療之個體的改善百分比的一些實施例。實例包括以下：在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽導致疾病持續時間相較於未經治療之經感染個體所經歷的疾病持續時間低約10%至約30%範圍內；且在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽導致症狀(諸如本文所述之一者)嚴重程度相較於未經治療之經感染個體所經歷的相同症狀輕25%。定量副作用及/或症狀之嚴重程度的方法已為熟習此項技術者所知。

表1

無反應者百分比	復發者百分比	耐藥性百分比	病毒負荷反彈百分比	副作用數目	副作用的嚴重程度
低10%	低10%	低10%	低10%	低10%	低10%
低25%	低25%	低25%	低25%	低25%	低25%
低40%	低40%	低40%	低40%	低40%	低40%
低50%	低50%	低50%	低50%	低50%	低50%
低60%	低60%	低60%	低60%	低60%	低60%
低70%	低70%	低70%	低70%	低70%	低70%
低80%	低80%	低80%	低80%	低80%	低80%
低90%	低90%	低90%	低90%	低90%	低90%
低約10%至約30%	低約10%至約30%	低約10%至約30%	低約10%至約30%	低約10%至約30%	低約10%至約30%
低約20%至約50%	低約20%至約50%	低約20%至約50%	低約20%至約50%	低約20%至約50%	低約20%至約50%
低約30%至約70%	低約30%至約70%	低約30%至約70%	低約30%至約70%	低約30%至約70%	低約30%至約70%
低約20%至約80%	低約20%至約80%	低約20%至約80%	低約20%至約80%	低約20%至約80%	低約20%至約80%
疾病持續時間	疾病持續時間	疾病持續時間	症狀嚴重程度	症狀嚴重程度	症狀嚴重程度
低10%	低60%	低約10%至約30%	低10%	低60%	低10%至約30%
低25%	低70%	低約20%至約50%	低25%	低70%	低約20%至約50%
低40%	低80%	低約30%至約70%	低40%	低80%	低約30%至約70%

無反應者百分比	復發者百分比	耐藥性百分比	病毒負荷反彈百分比	副作用數目	副作用的嚴重程度
低50%	低90%	低約20%至約80%	低50%	低90%	低約20%至約80%

如本文所用，「個體」係指為治療、觀測或實驗之目標之動物。

「動物」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，諸如魚、甲殼類動物、爬蟲及尤其哺乳動物。「哺乳動物」包括(但不限於)小鼠、大鼠、家兔、天竺鼠、犬、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物(諸如猴、黑猩猩及猿，及尤其人類)。在一些實施例中，個體為人類。

如本文所用，術語「預防」意謂在接受化合物之個體體內相較於未接受化合物之個體降低病毒複製效率及/或較大程度抑制病毒複製。預防形式之實例包括向已暴露或可暴露至感染因子(諸如小核糖核酸病毒(例如腸病毒及/或鼻病毒))之個體防治性投與。

如本文所用，術語「治療」及「療法」未必意謂完全治癒或消除疾病或病況。疾病或病況之任何不合需要之徵象或症狀在任何程度上之任何減輕均可視為治療(treatment及/或therapy)。此外，治療可包括會使個體之總體健康或外觀感覺惡化之行動。

術語「治療有效量」及「有效量」用以表示活性化合物或醫藥劑引發指定生物或醫藥反應之量。舉例而言，化合物之治療有效量可為預防、緩解或改善疾病症狀或延長所治療個體之存活所需的量。此反應可發生於組織、系統、動物或人類中且包括所治療疾病之徵象或症狀之減輕。鑒於本文提供之揭示內容，有效量之確定完全在熟習此項技術者能力範圍內。本文中所揭示之化合物作為一劑量所需之治療有效量將視投與途徑、所治療動物(包括人類)類型及考慮中之特定動物之身體特徵而定。劑量可適合於達成所要效應，但將視諸如以下之因素而定：體重、膳食、共同作用藥物及熟習醫學技術者認可之其他因素。

如熟習此項技術者顯而易知，待投與之適用活體內劑量及特定投與模式將視年齡、體重、病痛之嚴重程度及所治療哺乳動物物種、所用特定化合物及採用此等化合物所出於之特定用途而不同。有效劑量水準(亦即達成所要結果所需之劑量水準)之測定可由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)而實現。

劑量範圍大體上可視所需效應及治療適應症而定。或者，如熟習此項技術者所理解，劑量可基於患者之體表面積且計算。雖然確切劑量將基於藥物來確定，但在大多數情況下，可關於劑量作出一些歸納。用於成年人類患者之每日給藥方案可為例如0.01 mg與3000 mg、較佳1 mg至700 mg，例如5至200 mg各活性成分的經口劑量。劑量可按個體所需而為單一劑量或在一或多天過程中給出之一系列兩個或兩個以上劑量。在一些實施例中，化合物投與連續治療之時段，例如一週或超過一週，或數月或數年。在一些實施例中，與照護標準內之藥劑的投與頻率相比，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可較不頻繁地投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可每天投與一次。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可每天一次向罹患小核糖核酸病毒感染之個體投與。在一些實施例中，與照護標準之治療方案之總時間相比，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之治療方案之總時間可更少。

在已針對至少一些病狀確定化合物之人類劑量之情形下，可使用彼等相同劑量或在所確定人類劑量之約0.1%至500%、更佳約25%至250%的劑量。當不確定人類劑量時，如新開發醫藥組合物之情況下，適合人類劑量可自如藉由動物中之毒性研究及功效研究所限定之ED₅₀或ID₅₀值或衍生自活體外或活體內研究之其他適當值推斷。

在投與醫藥學上可接受之鹽之情況下，劑量可以游離鹼形式計算。如熟習此項技術者理解，在某些情形下，可能需要以超過或甚至

遠超過上文所述之較佳劑量範圍之量投與本文中所揭示之化合物以便有效且侵襲性治療尤其侵襲性疾病或感染。

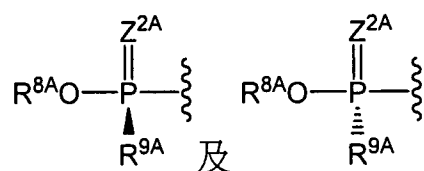
劑量及時間間隔可經個別地調節以提供足以維持調節作用或最少有效濃度(MEC)之活性部分之血漿水準。MEC將因各化合物而異，但可依據活體外資料估算。達成MEC所需之劑量將視個體特徵及投藥途徑而定。然而，可使用HPLC分析或生物分析來測定血漿濃度。劑量時間間隔亦可使用MEC值來測定。組合物應使用維持血漿水準高於MEC持續時間的10-90%、較佳30-90%之間且最佳50-90%之間的方案投與。在局部投與或選擇性吸收之情況下，藥物之局部有效濃度可能與血漿濃度無關。

應注意，主治醫師會瞭解如何且何時因毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調整投藥。相反，主治醫師亦知曉若臨床反應不充足(排除毒性)，則將治療調節至較高水準。管理所關注病症時的投藥劑量之量值將隨所治療病狀之嚴重程度及投藥途徑而變。病狀之嚴重程度可例如部分地依據標準預後評價方法來評價。此外，劑量及可能的給藥頻率亦將根據個別患者之年齡、體重及反應而變。獸醫學中可使用與上述程式類似之程式。

本文所揭示之化合物的功效及毒性可使用已知方法來評價。舉例而言，特定化合物或共用某些化學部分之一小類化合物之毒物學可藉由測定對細胞株(諸如哺乳動物且較佳人類細胞株)之活體外毒性來確定。此類研究之結果通常可預測動物(諸如哺乳動物，或更特定言之，人類)中之毒性。或者，動物模型(諸如小鼠、大鼠、家兔或猴)中之特定化合物之毒性可使用已知方法來測定。特定化合物之功效可使用數種公認方法(諸如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗)來確定。當選擇模型來測定功效時，熟習此項技術者可由目前先進技術指導來選擇適當模型、劑量、投藥途徑及/或方案。

如本文所述，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有中和磷酸根或硫代磷酸鹽之電荷的部分。藉由中和磷酸根或硫代磷酸根上的電荷，可由於化合物之親脂性提高而促進細胞膜的滲透。一旦吸收且載入細胞內，則與磷連接之基團容易藉由酯酶、蛋白酶及/或其他酶移除。在一些實施例中，與磷連接之基團可藉由簡單水解移除。在細胞該，因此釋放之磷酸根可接著藉由細胞酶類代謝成二磷酸根或活性三磷酸根。同樣，硫代磷酸酯可代謝成 α -硫代二磷酸酯或 α -硫代三磷酸酯。此外，在一些實施例中，本文所述化合物(諸如式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽上的取代基的變化可幫助藉由減少不合意作用來維持此類化合物之功效。

在一些實施例中，本文所述化合物(諸如式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽上的取代基之變化可導致5'-O-磷成為對掌性中心。在一些實施例中，5'-O-磷可為(R)-構形。在一些實施例中，5'-O-磷可為(S)-構形。兩種構形的實例為：



在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可關於5'-O-磷增濃(R)或(S)構形。舉例而言，關於5'-O-磷原子的(R)及(S)構形中之一者可相較於關於5'-O-磷原子的另一(R)或(S)構形的量以>50%、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 99\%$ 之量存在。

此外，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的硫代單磷酸酯之磷酸化可具有立體選擇性。舉例而言，式(I)化合物的硫代單磷酸酯可經磷酸化獲得增濃關於5'-O-磷原子的(R)或(S)構形的 α -硫代二磷酸酯及/或 α -硫代三磷酸酯化合物。舉例而言，關於 α -硫代二磷酸酯及/或 α -硫代三磷酸酯化合物之5'-O-磷原子為(R)及(S)構形中之一者可以與

關於5'-O-磷原子為(R)或(S)構形之另一者之量相比> 50%、≥ 75%、≥ 90%、≥ 95%或≥ 99%之量存在。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可充當RNA合成之鏈終止劑。舉例而言，式(I)化合物可在2'-碳位置含有使得一旦化合物併入RNA鏈中則觀測不到進一步延長的部分。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有非氫2'-碳改質，諸如鹵素、疊氮基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基或視情況經取代之C₂₋₆炔基。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有增加之代謝及/或血漿穩定性。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可對水解更具抵抗性及/或對酶促轉化更具抵抗性。舉例而言，相較於結構相同、但R^{1A}為OH，R^A、R^{2A}、R^{5A}、R^{a1}及R^{a2}各自為氫且R^{3A}及R^{4A}各自為OH之化合物，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有提高之代謝穩定性，提高之血漿穩定性，可更耐水解及/或可更耐酶促轉化。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有改良之特性。實例特性之非限制性列表包括(但不限於)生物半衰期延長、生物可用性提高、效能提高、持續活體內反應、給藥時間間隔增加、給藥量減少、細胞毒性降低、治療疾病病狀所需量減少、病毒負荷降低、至血清轉化(亦即病毒在患者血清中變得不可偵測)之時間減少、持續病毒性反應增加、臨床結果中發病率或死亡率降低、個體順應性提高、肝病狀(諸如肝纖維化、肝硬化及/或肝癌)減輕及與其他藥劑之相容性。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有大於24小時之生物半衰期。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的生物半衰期大於結構相同、但R^{1A}為OH，R^A、R^{2A}、R^{5A}、R^{a1}及R^{a2}各自為氫且R^{3A}及R^{4A}各自為OH的化合物。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上

可接受之鹽的抗病毒活性相較於結構相同，但 R^{1A} 為OH， R^A 、 R^{2A} 、 R^{5A} 、 R^{a1} 及 R^{a2} 各自為氫且 R^{3A} 及 R^{4A} 各自為OH的化合物可更強效。

此外，在一些實施例中，存在中和磷酸根或硫代磷酸根之電荷之部分可藉由抑制化合物分解來提高化合物穩定性。又，在一些實施例中，存在中和磷酸根或硫代磷酸根電荷之部分可使得化合物更耐活體內裂解且提供持久延長之功效。在一些實施例中，中和磷酸根或硫代磷酸根電荷之部分可藉由使化合物更具親脂性來促進式(I)化合物滲透細胞膜。在一些實施例中，中和磷酸根或硫代磷酸根電荷之部分可具有改良之口服生物可用性、改良之水溶液穩定性及/或降低之副產物相關毒性的風險。在一些實施例中，出於比較目的，式(I)化合物可與結構相同，但 R^{1A} 為OH， R^A 、 R^{2A} 、 R^{5A} 、 R^{a1} 及 R^{a2} 各自為氫且 R^{3A} 及 R^{4A} 各自為OH之化合物比較。

組合療法

在一些實施例中，本文揭示之化合物(諸如式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或包括本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與一或多種額外藥劑組合用於治療、改善及/或抑制小核糖核酸病毒感染。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種額外藥劑一起以單一醫藥組合物形式投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種額外藥劑以兩種或兩種以上單獨的醫藥組合物形式投與。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以一種醫藥組合物形式投與，且額外藥劑中之至少一者可以第二醫藥組合物形式投與。若存在至少兩種額外藥劑，則額外藥劑中之一或多者可存在於包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的第一醫藥組合物中，且其他額外藥劑中之至少一者可存在於第二醫藥組合物中。

使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，及一或多種額外藥劑時的給藥量及給藥時程屬於熟習此項技術者之知識範圍內。舉例而言，當使用技術公認給藥量及給藥時程進行習知照護治療標準時，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物可使用如本文中所述之有效量及給藥方案外加於彼治療地或替代組合療法之藥劑中之一者進行投與。

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種額外藥劑之投與次序可改變。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在所有其他藥劑之前投與。在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在至少一種額外藥劑之前投與。在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種額外藥劑相伴投與。在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在投與至少一種其他藥劑之後投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在投與所有額外藥劑之後投與。

在一些實施例中，與一或多種額外藥劑組合之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合可產生累加效應。在一些實施例中，與一或多種額外藥劑組合使用之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合可產生協同作用。在一些實施例中，與一或多種額外藥劑組合使用之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合可產生強協同作用。在一些實施例中，與一或多種額外藥劑組合之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合無拮抗性。

如本文所用，術語「拮抗」意謂化合物之組合之活性與組合中當個別地(亦即以單一化合物形式)測定各化合物之活性時所得之化合物活性的總和相比較小。如本文所用，術語「協同效應」意謂化合物組合之活性大於組合中化合物之個別活性的總和(當各化合物之活性

個別地測定時)。如本文所用，術語「加合作用」意謂化合物之組合之活性約等於組合中當個別地測定各化合物之活性時所得之化合物之個別活性的總和。

利用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種額外藥劑之組合的潛在優勢可為相較於一或多種額外藥劑不與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起投與時實現相同治療結果所需的量，降低有效治療本文揭示之疾病病狀(例如小核糖核酸病毒感染)的一或多種額外藥劑的所需量。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種額外藥劑組合使用的另一潛在優勢為，相較於化合物作為單一療法投與時的障礙，使用兩種或兩種以上具有不同作用機制的化合物可對耐藥性病毒株之發展產生更高的障礙。

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種其他藥劑組合使用的其他優勢可包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與其一或多種其他藥劑之間的交叉抗性很小至無交叉抗性；式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他藥劑之清除途徑不同；式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種其他藥劑之間的重疊毒性很小至無重疊毒性；對細胞色素P450的影響很小至無顯著影響；式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種其他藥劑之間的藥物動力學相互作用很小至無藥物動力學相互作用；達成持續病毒反應之個體百分比大於化合物作為單一療法投與時的個體百分比及/或達成持續病毒反應的治療時間短於化合物作為單一療法投與時的治療時間。

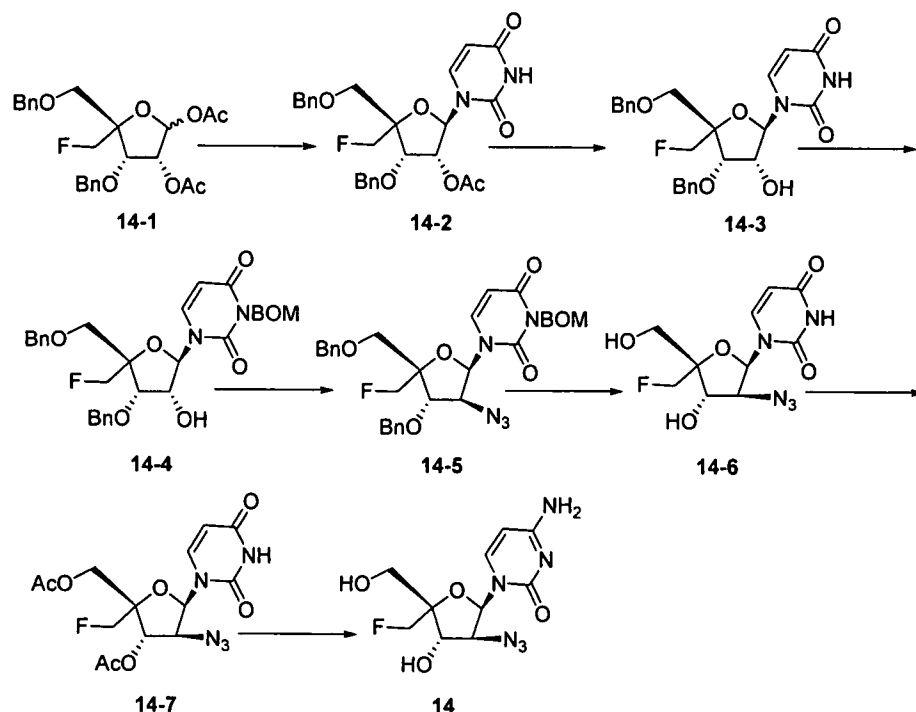
為了治療小核糖核酸病毒感染，可與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合使用的額外藥劑的實例包括(但不限於)病毒唑及干擾素(包括本文所述者)。

實例

其他實施例進一步詳細揭示於以下實例中，該等實例不打算以任何方式限制申請專利範圍之範疇。

實例1

製備化合物14



向用惰性N₂氛圍淨化及保持的250 mL 3頸圓底燒瓶中置入尿嘧啶 (500 mg, 4.46 mmol, 1.99當量)於MeCN (15 mL)中之溶液。添加N,O-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺(2.7 g, 13.27 mmol, 5.93當量)。在油浴中，在80℃下攪拌溶液0.5小時。在RT (室溫)下，在攪拌下逐滴添加**14-1** (1 g, 2.24 mmol, 1.00當量)於MeCN (5 mL)中之溶液。在室溫下，在攪拌下逐滴添加四氯化錫(1.2 g, 4.62 mmol, 2.06當量)。在油浴中，在80℃下攪拌溶液0.5小時。反應物藉由添加碳酸氫鈉水溶液 (200 mL)淬滅且用EA (乙酸乙酯) (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，藉由矽膠管柱用EA:PE (2:1)純化粗產物。獲得呈白色固體狀之化合物**14-2** (1.1 g, 99%)。MS (ESI): *m/z* 499 [M+H]⁺。

向100 mL圓底燒瓶中置入**14-2** (3.7 g, 7.42 mmol, 1.00當量)於

CH₃OH (30 mL)中之溶液。添加甲醇鈉(CH₃OH中30%，1 mL)。在30℃下攪拌溶液6小時。使用乙酸將pH值調整至7。減壓濃縮後，藉由矽膠管柱用CH₂Cl₂:CH₃OH (20:1)純化粗產物。獲得呈白色固體狀之化合物**14-3** (3.2 g，94%)。MS (ESI)： m/z ：457 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持的100 mL 3頸圓底燒瓶中置入**14-3** (4.16 g，9.11 mmol，1.00當量)於DMF (40 mL)中之溶液。添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(4.16 g，27.33 mmol，2.00當量)，隨後在0℃下，在攪拌下，逐滴添加苯甲氧基甲基氯(2.14 g，13.66 mmol，1.50當量)。在冰浴中在0℃下攪拌溶液2小時。藉由添加CH₃OH (5 mL)淬滅反應物。溶液用CH₂Cl₂ (200 mL)稀釋，用水(2 × 50 mL)及NaCl水溶液(1 × 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠管柱使用EA:PE (1:3)純化粗產物。獲得呈淡黃色油狀之化合物**14-4** (4.05 g，76%)。MS (ESI)： m/z ：577 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持的100 mL 2頸圓底燒瓶中置入**14-4** (1 g，1.73 mmol，1.00當量)及4-二甲基胺基吡啶(1.06 g，8.68 mmol，5.00當量)於CH₂Cl₂ (20 mL)中之溶液。在0℃下，在攪拌下，逐滴添加三氟甲磺醯氯(1.06 g，3.76 mmol，2.00當量)。在25℃下攪拌溶液3小時。反應物用經冷卻之碳酸氫鈉水溶液淬滅，用CH₂Cl₂ (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用NaCl水溶液(5 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮溶液。獲得粗三氟甲磺酸酯(約600 mg)。向惰性Ar氛圍淨化及保持的另一50 mL圓底燒瓶中置入三氟甲磺酸酯(600 mg，0.85 mmol，1.00當量)於DMF (6 mL)中之溶液。添加15-冠-5 (600 mg，3.00當量)及疊氮化鈉(330 mg，5.08 mmol，5.00當量)。在25℃下攪拌溶液16小時。溶液接著用CH₂Cl₂ (50 mL)稀釋，用水(25 mL)及NaCl水溶液(25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮後，藉由矽膠管柱用EA:PE (3:1)純化粗產物。獲得呈油狀之化合物

14-5 (230 mg, 21%)。MS (ESI): m/z : 602 $[M+H]^+$ 。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之25 mL圓底燒瓶中裝入**14-5** (400 mg, 0.66 mmol, 1.00當量)於CH₂Cl₂ (4 mL)中之溶液。在-78℃下，在攪拌下，逐滴添加三氯硼烷(二氯甲烷中之1M, 4 mL)。在25℃下攪拌溶液2小時。藉由添加CH₃OH (4 mL)淬滅反應物。減壓濃縮溶液。粗產物(200 mg)藉由製備型HPLC使用以下條件純化：管柱，X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm；移動相，A：水/碳酸氫銨(10 mmol/L)，移動相B：MeCN；梯度：10 min內5% B至25% B；偵測器，254 nm。獲得呈白色固體狀之化合物**14-6** (52.6 mg, 26%)。MS (ESI): m/z : 302 $[M+H]^+$ 。

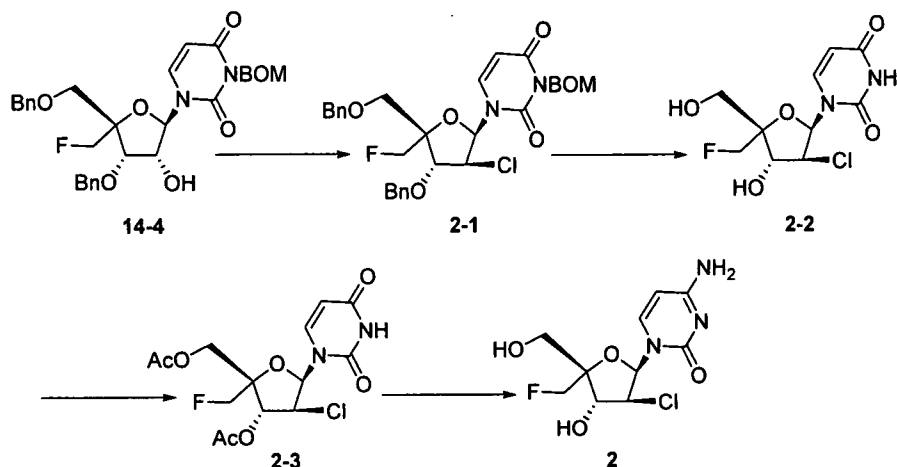
向用惰性Ar氛圍淨化及保持之50 mL圓底燒瓶中置入**14-6** (300 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)於吡啶(3 mL)中之溶液。添加乙酸乙醯酯(300 mg, 2.94 mmol, 3.00當量)。在25℃下攪拌溶液16小時。減壓濃縮後，將殘餘物用CH₂Cl₂ (50 mL)稀釋，用1N HCl水溶液(25 mL)及NaCl水溶液(25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮後，藉由矽膠管柱用EA:PE (1:1)純化粗產物。獲得呈白色固體狀之化合物**14-7** (305 mg, 78%)。MS (ESI): m/z : 386 $[M+H]^+$ 。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之50 mL圓底燒瓶中置入**14-7** (350 mg, 0.91 mmol, 1.00當量)於MeCN (7 mL)中之溶液。添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(150 mg, 1.23 mmol, 1.00當量)、三乙胺(275 mg, 2.72 mmol, 3.00當量)及2,4,6-三異丙基苯磺醯氯(826 mg, 2.73 mmol, 3.00當量)。在25℃下攪拌溶液2小時。添加氫氧化銨(7 mL, 28%)，且在25℃下攪拌溶液2小時。減壓濃縮後，粗產物(1.3 g)藉由製備型HPLC使用以下條件純化：管柱，X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm；移動相，A：水/碳酸氫銨(10 mmol/L)，移動相B：MeCN；梯度：10 min內5% B至15% B；偵測器，254 nm。獲得呈白色固體狀之化合物

14 (60.4 mg, 22%)。MS (ESI) : m/z : 301 $[M+H]^+$ 。

實例2

製備化合物2



向用惰性Ar氛圍淨化及保持之100 mL圓底燒瓶中置入**14-4** (2 g, 3.47 mmol, 1.00當量)於THF (60 mL)中之溶液。添加4-二甲基胺基吡啶(2.12 g, 17.35 mmol, 5.00當量)。接著在0℃下，在攪拌下逐滴添加三氟甲磺醯氯(1.17 g, 6.94 mmol, 2.00當量)於THF (5 mL)中之溶液。在25℃下攪拌溶液2小時。反應物用碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅，且用CH₂Cl₂ (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用1 N HCl水溶液(50 mL)及NaCl水溶液(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮後，藉由矽膠管柱用EA:PE (1:3)純化粗產物。獲得呈白色固體狀之化合物**2-1** (630 mg, 31%)。MS (ESI) : m/z : 595 $[M+H]^+$ 。

向25 mL圓底燒瓶中置入**2-1** (350 mg, 0.59 mmol, 1.00當量)於CH₂Cl₂:CH₃OH (10 mL, 1:1)中之溶液。添加氫氧化鈣/碳(350 mg)。在25℃下，在H₂下，攪拌混合物16小時。濾出固體。減壓濃縮溶液。粗產物(175 mg)藉由製備型HPLC使用以下條件純化：管柱，X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm；移動相，A：水/碳酸氫銨(10 mmol/L)，移動相B：MeCN；梯度：15 min內5% B至25% B；偵測器，254 nm。獲得呈白色固體狀之化合物**2-2** (58.9 mg, 34%)。MS (ESI) : m/z : 295

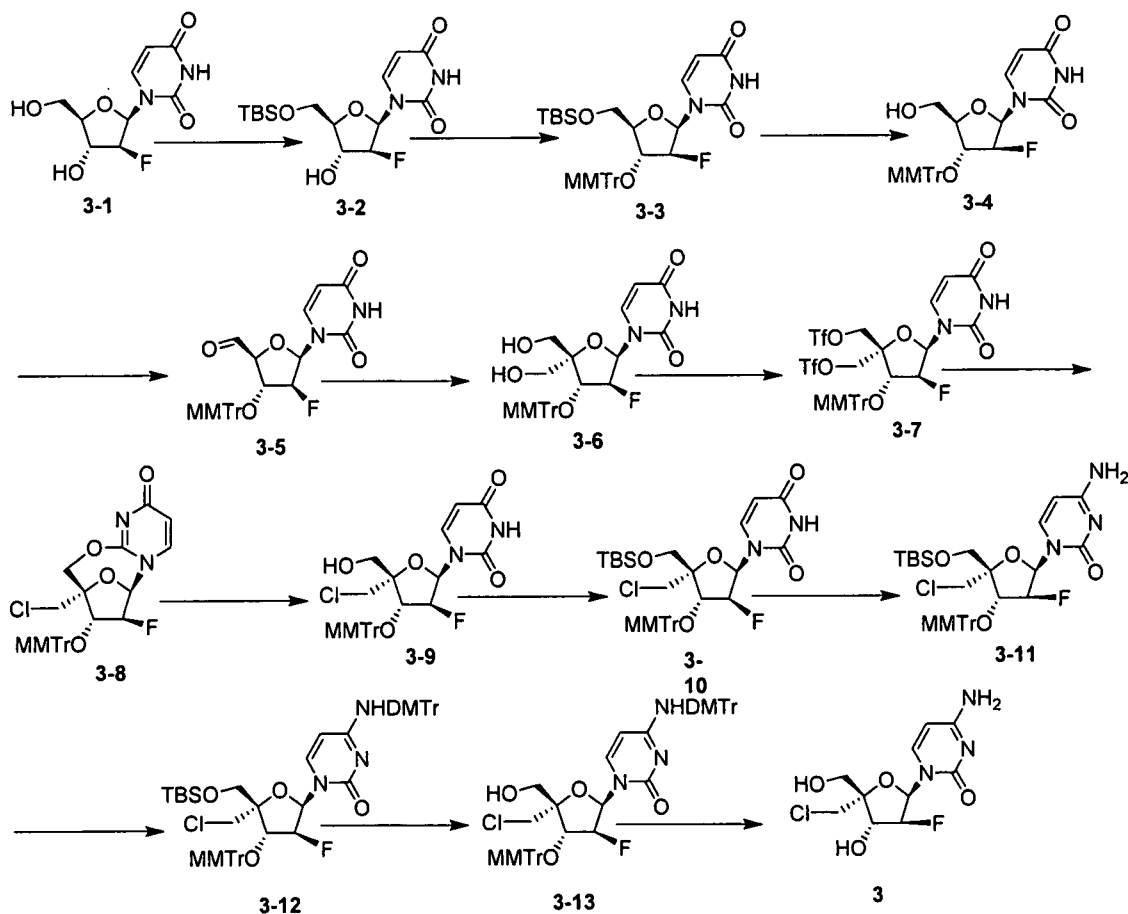
$[M+H]^+$ 。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之25 mL圓底燒瓶中置入**2-2** (300 mg, 1.02 mmol, 1.00當量)於吡啶(5 mL)中之溶液。添加乙酸酐(322 mg, 3.15 mmol, 3.00當量)。在25℃下攪拌溶液3小時。藉由CH₃OH (1 mL)淬滅反應物。溶液用CH₂Cl₂ (100 mL)稀釋，用1 N HCl水溶液 (20 mL)及NaCl水溶液(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮溶液獲得呈白色固體狀之**2-3** (300 mg, 78%)。MS (ESI)： m/z ： 379 $[M+H]^+$ 。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之50 mL圓底燒瓶中置入**2-3** (300 mg, 0.79 mmol, 1.00當量)於MeCN (5 mL)中之溶液。添加4-二甲胺基吡啶(96.8 mg, 0.79 mmol, 1.00當量)及三乙胺(240 mg, 2.37 mmol, 3.00當量)。接著添加2,4,6-三異丙基苯磺醯氯(721 mg, 2.38 mmol, 3.00當量)。在25℃下攪拌溶液2小時，接著添加氫氧化銨(5 mL, 28%)。在25℃下攪拌溶液2小時。減壓濃縮溶液。粗產物(1.1 g)藉由製備型HPLC使用以下條件純化：管柱，X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm；移動相，A：水/氫氧化銨(10 mmol/L)，移動相B：MeCN；梯度：10 min內5% B至15% B；偵測器，254 nm。獲得呈白色固體狀之化合物**2** (51.8 mg, 22%)。MS (ESI)： m/z ： 294 $[M+H]^+$ 。

實例3

製備化合物3



向**3-1** (8.67 g, 35.2 mmol)於無水吡啶(50 mL)中之溶液中添加TBSCl (5.84 g, 38.7 mmol)。在20℃下攪拌反應物18小時。減壓濃縮溶液且將殘基分配於EA與水之間。分離有機層，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮溶液獲得呈白色泡沫狀的**3-2** (12 g, 95%)。

向**3-2** (12 g, 33.3 mmol)於無水DCM (100 mL)中之溶液中添加AgNO₃ (11.8 g, 69.4 mmol)及三甲基吡啶(12.6 g, 0.1 mol)，且在20℃下攪拌混合物。將反應混合物冷卻至0℃，且添加MMTrCl(11.8 g, 38.2 mmol)。在室溫下攪拌18小時後，過濾固體。濾液用HCl溶液(0.1 N)及鹽水洗滌。有機溶液經無水MgSO₄乾燥且真空濃縮獲得**3-3**，其直接用於下一步驟。

將粗產物**3-3**溶解於THF (150 mL)中且添加TBAF (10.8 g, 42 mmol)。在20℃下攪拌反應物12小時。在低壓下蒸發混合物，且藉由矽膠直接純化殘餘物獲得呈微黃色固體狀的**3-4** (13.8 g, 經2步驟

81%)。

向**3-4** (13 g, 25 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加吡啶(6.9 g, 87 mmol)。將溶液冷卻至0℃，且接著一次性添加戴斯-馬丁高碘烷(13.5 g, 32 mmol)。在室溫下攪拌反應物18小時。反應物用4% Na₂S₂O₃/4% Na₂CO₃水溶液(調整pH至約6)淬滅。攪拌混合物15分鐘。分離有機層且用鹽水洗滌。減壓濃縮溶液，且藉由矽膠純化殘餘物獲得呈黃色油狀之**3-5** (9.5 g, 73%)。

向**3-5** (9.5 g, 18.4 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中添加37%甲醛水溶液(10 mL)及NaOH水溶液(2 N, 20 mL)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。接著使混合物冷卻至0℃且用硼氫化鈉(3.5 g, 84 mmol)處理。在室溫下攪拌30分鐘後，藉由NH₄Cl飽和水溶液淬滅反應物。將殘餘物溶解於EA (60 mL)中。溶液用鹽水洗滌且經無水MgSO₄乾燥。減壓濃縮有機溶劑。藉由矽膠純化殘餘物獲得呈黃色油狀之**3-6** (8.0 g, 83%)。

化合物**3-6** (5.0 g, 9.1 mmol)與甲苯(2×)一起共蒸發。將殘餘物溶解於無水DCM (30 mL)及吡啶(3.6 g, 45.5 mmol)中。將溶液冷卻至-35℃且經10分鐘逐滴添加三氟甲磺酸酐(5.66 g, 20.1 mmol)。混合物緩慢升溫至室溫，接著在室溫下攪拌1.5小時。反應物用水淬滅且用碳酸氫鈉洗滌混合物。有機層經無水MgSO₄乾燥，且低壓濃縮。藉由矽膠純化殘餘物獲得呈黃色泡沫狀之**3-7** (5.5 g, 75%)。

將化合物**3-7** (5.5 g, 6.77 mmol)溶解於無水DMF (20 mL)中。溶液冷卻至0℃，接著用NaH (礦物油中60%，0.3 g, 7.44 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物1小時。添加LiCl (0.86 g, 20.3 mmol)，且攪拌混合物2小時。藉由真空蒸發混合物獲得粗**3-8**，其直接用於下一步驟。

向**3-8**於THF中之溶液(40 mL)添加NaOH (2.0 N, 5.5 mL)，且在

室溫下攪拌混合物2小時。低壓蒸發溶劑後，將殘餘物溶解於DCM (40 mL)中。用NH₄Cl飽和水溶液及鹽水洗滌溶液。有機層經無水MgSO₄乾燥，且低壓濃縮。藉由矽膠純化殘餘物獲得**3-9** (3.75 g, 83%)。

向**3-9** (3.75 g, 6.6 mmol)及咪唑(0.676 g, 9.9 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加TBSCl (1.1 g, 7.3 mmol)及AgNO₃ (1.68 g, 9.9 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。濾出固體後，用Na₂CO₃飽和水溶液洗滌濾液。有機層用NH₄Cl飽和水溶液洗滌，經無水MgSO₄乾燥且低壓濃縮。藉由矽膠純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之**3-10** (2.7 g, 60%)。

向**3-10** (2.25 g, 3.3 mmol)於MeCN中之溶液中添加DMAP (0.8 g, 6.6 mmol)及TEA (0.67 g, 6.6 mmol)，且在室溫下攪拌混合物10分鐘。混合物用TPSCl (2.0 g, 6.6 mmol)處理，接著攪拌30分鐘。添加NH₃·H₂O (20 mL)，且攪拌溶液1小時。低壓蒸發混合物，且藉由矽膠純化殘餘物獲得**3-11** (2.0 g, 88%)。

在0°C下，向**3-11** (2.6 g, 3.82 mmol)及三甲基吡啶(1.4 g, 11.5 mmol)於無水DCM (40 mL)中之溶液中添加DMTrCl (3.88 g, 11.5 mmol)及AgNO₃ (1.95 g, 11.5 mmol)。在室溫下，在N₂下攪拌混合物2小時。過濾混合物且低壓蒸發濾液。藉由矽膠純化殘餘物獲得呈微黃色油狀之**3-12** (2.8 g, 75%)。

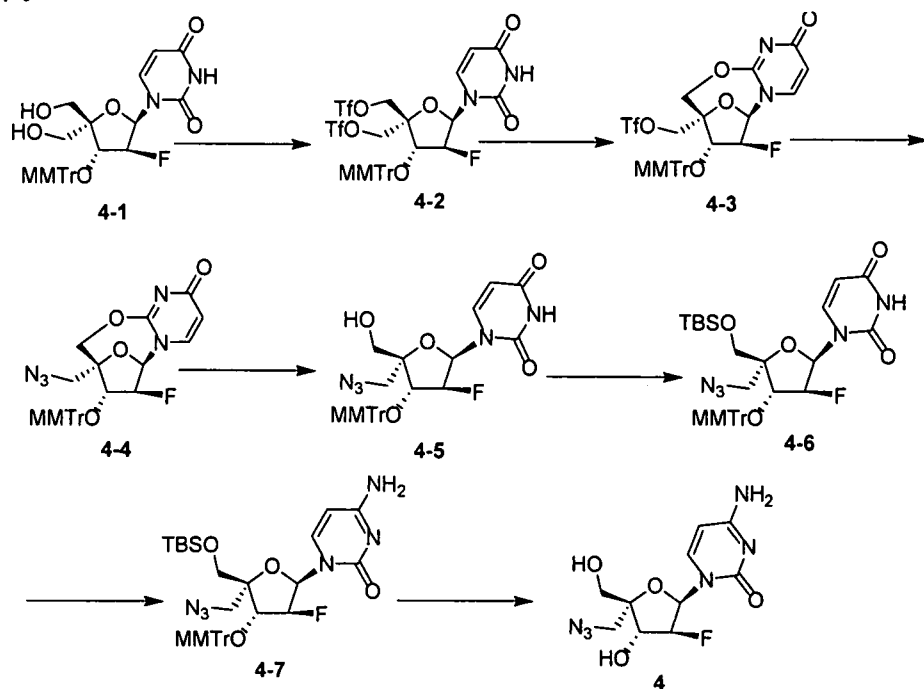
在室溫下攪拌**3-12** (2.5 g, 2.54 mmol)及TBAF (0.73 g, 2.8 mmol)於THF中之混合物2小時。低壓蒸發混合物，且藉由矽膠純化殘餘物獲得**3-13** (1.9 g, 86%)。

將化合物**3-13** (1.5 g, 1.53 mmol)溶解於CH₃COOH (80%, 20 mL)中。在60-70°C下攪拌混合物2小時。反應物用CH₃OH淬滅，且低壓濃縮混合物。藉由矽膠純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**3** (0.32 g,

70%)。MS (ESI) : m/z : 293.9 $[M+H]^+$ 。

實例4

製備化合物4



在25℃下向**4-1** (2.8 g, 5.21 mmol)於DCM (25 mL)中之經攪拌溶液中添加吡啶(2.1 g, 26.07 mmol)。將溶液冷卻至-35℃，且接著逐滴添加Tf₂O (3.2 g, 11.47 mmol)。在-35℃至25℃下攪拌混合物2小時。在25℃下用H₂O淬滅反應物。用DCM萃取混合物。有機層用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，經無水MgSO₄乾燥且低壓濃縮。藉由管柱層析法(PE:EA = 10:1至0:1)純化殘餘物。獲得呈黑褐色固體狀之化合物**4-2** (3.0 g, 71.5%)。

向**4-2** (3.0 g, 3.72 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加TEA (755 mg, 7.45 mmol)。在25℃下攪拌混合物6小時。減壓濃縮混合物，且藉由管柱層析法(PE:EA = 5:1至1:1)純化殘餘物。獲得呈黑褐色固體狀之化合物**4-3** (2.2 g, 69%)。

向**4-3** (2 g, 3.02 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加NaN₃ (785 mg, 12.08 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。用EA (40 mL)稀釋混合物。溶液用鹽水洗滌且經無水MgSO₄乾燥。減壓濃縮有機溶劑。粗

產物**4-4** (1.7 g)未經進一步純化即用於下一步驟。

向**4-4** (1.7 g, 粗產物)於THF (17 mL)中之溶液中添加NaOH (2 M, 2 mL)。在25℃下攪拌混合物5小時。混合物用H₂O稀釋且用EA (3 × 40 mL)萃取。經合併之有機層用NH₄Cl洗滌，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(PE:EA = 8:1至2:1)純化殘餘物。獲得呈淺褐色固體狀之化合物**4-5** (719 mg, 41.1%)。

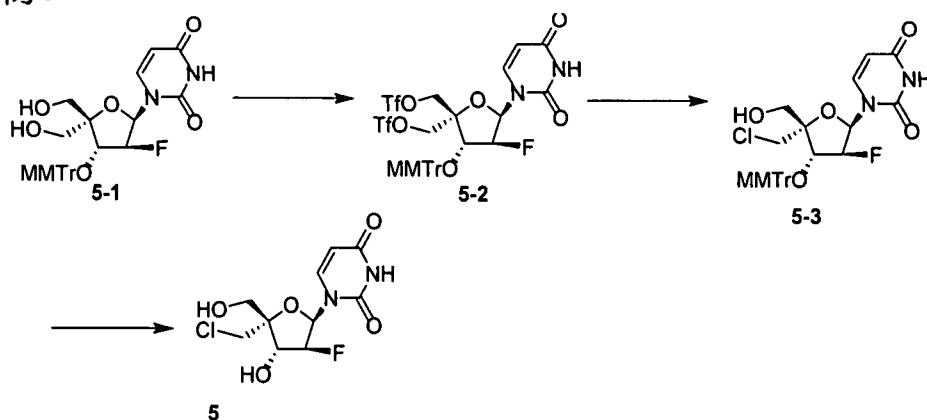
向**4-5** (719 mg, 1.25 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液中添加咪唑 (299 mg, 4.38 mmol)及TBSCl (472 mg, 3.13 mmol)。在25℃下攪拌混合物4小時。反應混合物用水稀釋且用CH₂Cl₂ (3 × 20 mL)萃取。有機層經無水MgSO₄乾燥，且低壓濃縮。藉由管柱層析法(PE:EA = 8:1至3:1)純化殘餘物。獲得呈淡黃色固體狀之化合物**4-6** (640 mg, 74.2%)。

向**4-6** (640 mg, 0.93 mmol)於MeCN (6 mL)中之溶液中添加DMAP (284 mg, 2.32 mmol)、TEA (235 mg, 2.32 mmol)及2,4,6-三異丙基苯磺醯氯(704 mg, 2.32 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。添加NH₃·H₂O (5 mL)，且在25℃下攪拌混合物1小時。混合物用H₂O稀釋且用EA (3 × 20 mL)萃取。有機層經無水MgSO₄乾燥，且低壓濃縮。藉由管柱層析法(PE:EA = 5:1至1:1)純化殘餘物。獲得呈淡黃色固體狀之化合物**4-7** (461 mg, 72.1%)。

在50℃下攪拌**4-7** (250 mg, 363.98 μmol)於HCOOH (4 mL)中之溶液16小時。減壓濃縮混合物，且將殘餘物溶解於CH₃OH (3 mL)中。添加NH₃/CH₃OH (7 M, 1 mL)且在25℃下攪拌混合物4小時。減壓濃縮混合物，且藉由管柱層析法(DCM:CH₃OH = 50:1至10:1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**4** (85 mg, 77%)。MS (ESI): *m/z*: 301.1 [M+H]⁺。

實例5

製備化合物5



向**5-1** (2.00 g, 1.82 mmol, 1.00當量)於無水DCM (10.00 mL)中之冰冷之溶液中添加吡啶(1.44 g, 18.23 mmol, 10.00當量)。在0℃下逐滴添加三氟甲基磺醯基三氟甲烷磺酸酯(1.18 g, 4.19 mmol, 2.30當量)於DCM (3.50 mL)中之溶液。在0℃下，攪拌混合物0.5小時。減壓濃縮混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析法(20% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**5-2** (2.00 g, 67.61%)。

在0℃下，在N₂下，向**5-2** (2.00 g, 1.23 mmol, 1.00當量)於無水DMF (10.00 mL)中之溶液中添加NaH (59 mg, 1.48 mmol, 1.20當量)。在20℃下攪拌混合物1小時。在0℃下，用LiCl (156 mg, 3.69 mmol, 3.00當量)處理混合物。在20℃下攪拌反應物2小時。混合物用EA (50 mL)稀釋且用NH₄Cl飽和溶液洗滌。溶液經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。

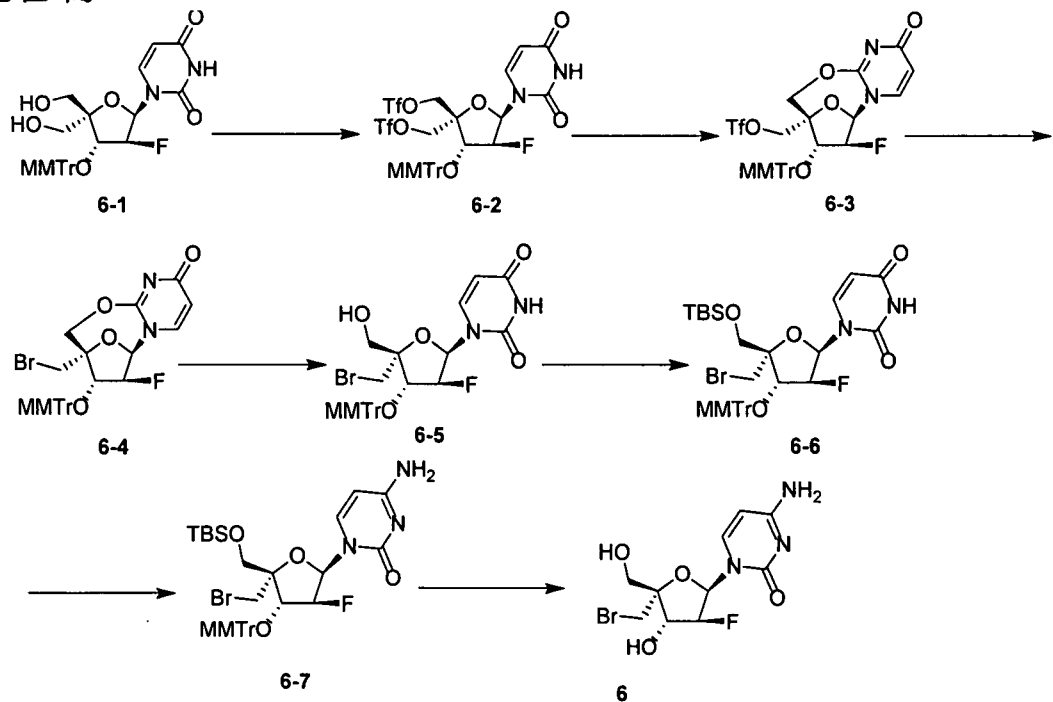
將殘餘物溶解於THF(10.00 mL)中。在20℃下，用NaOH溶液(1 M, 1.35 mL, 1.10當量)處理混合物。在相同溫度下攪拌混合物1小時。反應物用EA (30 mL)稀釋且用NH₄Cl飽和溶液洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且減壓濃縮。藉由管柱層析法(30% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**5-3** (740 mg, 53.05%)。

將化合物**5-3** (300 mg, 529.10 μmol, 1.00當量)溶解於80% CHOOH (10.00 mL)中，且在20℃下攪拌混合物16小時。減壓濃縮混

合物。藉由管柱層析法(5% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得粗產物。藉由製備型HPLC (中性條件)純化粗產物獲得呈白色固體狀之**5** (71 mg, 45.54%)。MS (ESI): *m/z*: 295 [M+H]⁺。

實例6

製備化合物6



在25℃下向**6-1** (2.9 g, 5.21 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加吡啶(2.1 g, 26.07 mmol)。將溶液冷卻至-35℃，且接著逐滴添加Tf₂O (3.2 g, 11.47 mmol)。在-35℃至25℃下攪拌混合物2小時。反應物用H₂O淬滅且用DCM (3 × 50 mL)萃取。用碳酸氫鈉飽和溶液及鹽水洗滌溶液。有機層經無水MgSO₄乾燥，且低壓濃縮。藉由管柱層析法(PE:EA = 10:1至0:1)純化殘餘物。獲得呈黑褐色固體狀之化合物**6-2** (3.0, 71.5%)。

向**6-2** (3.0 g, 3.72 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加TEA (755 mg, 7.45 mmol)。在25℃下攪拌混合物6小時。減壓濃縮混合物，且藉由管柱層析法(PE:EA = 5:1至1:1)純化殘餘物。獲得呈黑褐色固體狀之化合物**6-3** (2.2 g, 69%)。

向**6-3** (730 mg, 1.10 mmol)於DMF (7 mL)中之溶液中添加LiBr (287 mg, 3.30 mmol)。在25°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮混合物。粗物質**6-4**(653 mg)未經進一步純化即用於下一步驟中。

向**6-4** (653 mg, 1.10 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加NaOH溶液(2 M, 600 μ L)。在25°C下攪拌混合物6小時。低壓蒸發溶劑後，將殘餘物溶解於EA (40 mL)中且用NH₄Cl飽和溶液及鹽水洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥，且低壓濃縮。藉由管柱層析法(PE:EA = 10:1至2.5:1)純化殘餘物。獲得呈淡黃色固體狀之化合物**6-5** (281 mg, 41.7%)。

在25°C下，向**6-5** (281 mg, 459 μ mol)於吡啶(2.5 mL)中之溶液中添加TBSCl (121 mg, 804 μ mol)及咪唑(78 mg, 1.15 mmol)。在60°C下攪拌混合物4小時。混合物用水稀釋且用CH₂Cl₂ (20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。藉由管柱層析法(PE:EA = 5:1至1:1)純化殘餘物。獲得呈淡黃色固體狀的化合物**6-6** (204 mg, 61.1%)。

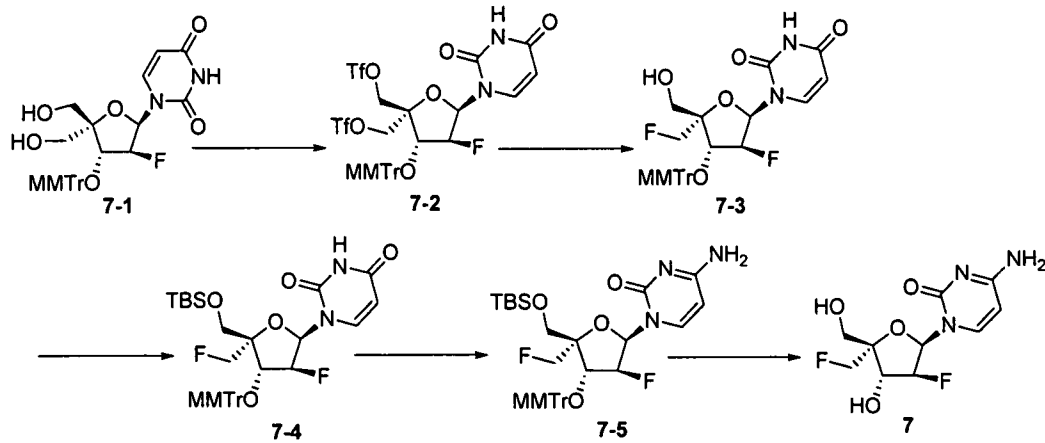
在25°C下，向**6-6** (204 mg, 281 μ mol)於無水MeCN (1.5 mL)中之溶液中添加2,4,6-三異丙基苯磺醯氯(213 mg, 702 μ mol)、DMAP (85 mg, 702 μ mol)及TEA (71 mg, 702 μ mol)。在25°C下攪拌混合物2小時。添加NH₃•H₂O (3 mL)，且攪拌混合物1小時。混合物用EA稀釋且用水洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥，且低壓濃縮。藉由管柱層析法(PE:EA = 10:1至0:1)純化殘餘物。獲得呈淡黃色固體狀之化合物**6-7** (180 mg, 88.3%)。

在25至50°C下攪拌**6-7** (180 mg, 248.36 μ mol)於HCOOH (1 mL)中之溶液17小時。減壓濃縮混合物。將殘餘物溶解於CH₃OH (2 mL)及NH₃/CH₃OH (7 M, 800 μ L)中。在25°C下攪拌混合物1小時。減壓濃縮混合物。藉由管柱層析法(DCM:CH₃OH = 30:1至10:1)純化殘餘

物。獲得呈白色固體狀之化合物**6** (76 mg, 90.2%)。MS (ESI): m/z : 677.1 $[2M+H]^+$ 。

實例7

製備化合物7



在0℃下，向**7-1** (1.0 g, 1.8 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加吡啶(1.4 g, 18.2 mmol)及Tf₂O (1.1 g, 4.0 mmol)。在0℃下，攪拌混合物1小時。在0℃下，用H₂O (30 mL)淬滅反應物。用DCM (2×20 mL)萃取混合物。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(10% EA/PE)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之**7-2** (1.2 g, 1.4 mmol, 77%)。

向**7-2** (1.2 g, 1.4 mmol)於MeCN (5 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M, 7 mL)。在20℃下攪拌混合物12小時。添加NaOH (水溶液) (1 M, 3 mL)，且在20℃下攪拌混合物1小時。在0℃下，用NH₄Cl飽和溶液(40 mL)淬滅反應物。用EtOAc(2 × 30 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(75 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(10% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**7-3** (500 mg, 908 μmol, 63%)。

向**7-3**於DMF中之溶液(8 mL)添加咪唑(99 mg, 1.5 mmol)及TBSCl (219 mg, 1.5 mmol)。在20℃下攪拌混合物3小時。在20℃下，用NaHCO₃飽和水溶液(30 mL)淬滅反應物。用EtOAc(2 × 30 mL)萃取

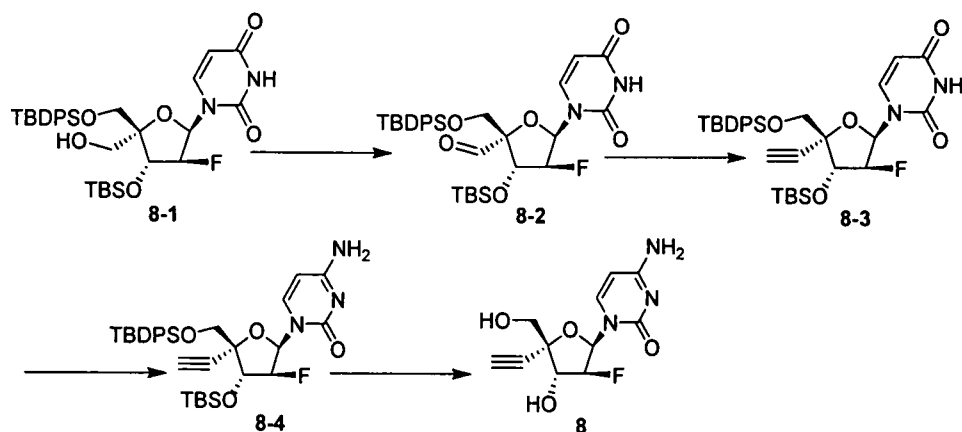
混合物。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(10% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**7-4** (370 mg, 556 μmol, 77%)。

向**7-4** (370 mg, 557 μmol)於MeCN (2.6 mL)中之溶液中添加DMAP (170 mg, 1.4 mmol)、TEA (141 mg, 1.4 mmol)及TPSCl (410 mg, 1.4 mmol)。在20℃下攪拌混合物2小時。添加NH₃·H₂O (2.3 mL)，且在20℃下攪拌混合物1小時。在20℃下，用NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)淬滅反應物。混合物用H₂O(10 mL)稀釋且用EtOAc(2 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(10% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**7-5** (300 mg, 452 μmol, 81%)。

將化合物**7-5**溶解於HCOOH (80 %)中，且在12℃下攪拌混合物20小時。減壓濃縮混合物。藉由製備型HPLC (0.1% NH₄HCO₃/水及MeCN)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**7** (71 mg, 45 %)。MS (ESI)：
m/z : 278 [M+H]⁺。

實例8

製備化合物8



在0℃下，向**8-1** (1.5 g, 2.4 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液添加戴斯-馬丁(1.5 g, 3.6 mmol)。在20℃下攪拌混合物1.5小時。在20℃下用NaHCO₃飽和水溶液:NaS₂O₃飽和水溶液(30 mL:30 mL)淬滅反應

物。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得粗產物**8-2** (1.50 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

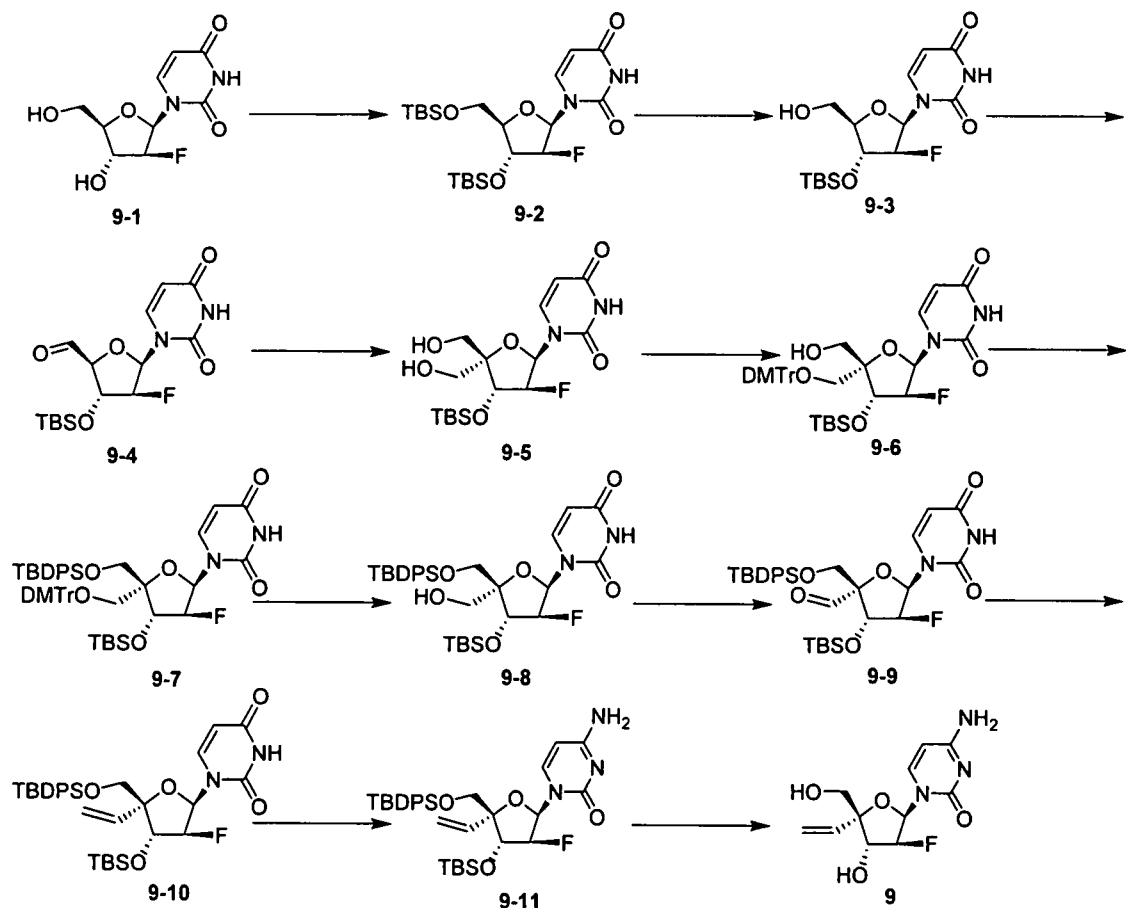
向K₂CO₃ (1.7 g, 12.0 mmol)及TsN₃ (943 mg, 4.9 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加CH₃COCH₂PO(OMe)₂ (793 mg, 4.9 mmol)。在20℃下攪拌混合物2小時。添加**8-2** (1.5 g, 2.4 mmol)於CH₃OH (10 mL)中之溶液，且在20℃下攪拌混合物12小時。在20℃下用H₂O (70 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2 × 70 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(15% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**8-3** (1.1 g, 1.8 mmol, 73%)。

向**8-3** (500 mg, 802 μmol)於MeCN (4 mL)中之溶液中添加TEA (203 mg, 2.0 mmol)、DMAP (245 mg, 2.0 mmol)及TPSCl (592 mg, 2.0 mmol)。在20℃下攪拌混合物12小時。添加NH₃·H₂O (3 mL)，且在20℃下攪拌混合物2小時。在20℃下用NaHCO₃飽和水溶液(30 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(10% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**8-4** (450 mg, 90%)。

向**8-4** (450 mg, 722 μmol)於CH₃OH (20 mL)中之溶液中添加NH₄F (535 mg, 14.5 mmol)。在80℃下攪拌混合物12小時。減壓濃縮混合物。藉由製備型HPLC (0.1% NH₄HCO₃/水及MeCN)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**8** (65 mg, 241 μmol, 33%)。MS (ESI): *m/z*: 270 [M+H]⁺。

實例9

製備化合物9



向**9-1** (20.0 g, 81.2 mmol)於DMF (160.0 mL)中之溶液中添加咪唑(22.1 g, 324.9 mmol)及TBSCl (49 g, 324.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。混合物用EA (100 mL)稀釋，且用H₂O及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(5% EA/PE)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之**9-2** (39.0 g, 粗產物)。

向**9-2** (20.0 g, 42.2 mmol)於THF (86.0 mL)中之溶液添加H₂O (379.6 mg, 21.07 mmol)及HOAc (97.9 g, 1.6 mol)，且在80℃下攪拌溶液12小時。混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(4% CH₃OH/DCM:CH₃OH)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之 **9-3** (12.2 g, 33.8 mmol, 80.3%)。

向**9-3** (13.0 g, 36.07 mmol)於MeCN (180.0 mL)中之溶液中添加IBX (20.2 g, 72.1 mmol)。在80℃下攪拌混合物1小時。濾出沈澱物，

且濃縮濾液獲得粗產物。粗產物未經純化即直接用於下一步驟獲得**9-4** (13.0 g, 粗產物)。

向**9-4** (13.0 g, 36.3 mmol)於1,4-二噁烷(140.0 mL)中之溶液添加HCHO (11.8 g, 145.1 mmol)及NaOH (2 M, 27.2 mL)。在25°C下攪拌混合物2小時，接著用AcOH中和至pH=7。混合物用EtOH (90.0 mL)及NaBH₄ (8.2 g, 217.6 mmol)處理，接著在25°C下攪拌1小時。反應物在0°C下用NH₄Cl飽和溶液淬滅，接著用EtOAc稀釋。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(4% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**9-5** (7.9 g, 20.2 mmol, 55.8%)。

向**9-5** (7.0 g, 17.9 mmol) 於吡啶(11.0 mL)中之溶液中添加DCM (45.0 mL)及DMTrCl (7.3 g, 21.5 mmol)。在0°C下攪拌混合物40分鐘。在0°C下，用CH₃OH (50 mL)淬滅反應物。減壓濃縮混合物獲得殘餘物。藉由管柱層析法(50% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**9-6** (8.0 g, 64.4%)。

向**9-6** (9.0 g, 13.0 mmol)於DCM (150.0 mL)中之溶液中添加咪唑 (3.5 g, 51.9 mmol)、AgNO₃ (6.6 g, 38.9 mmol)及TBDPSCl (27.0 g, 38.9 mmol)。在25°C下攪拌混合物4小時。過濾混合物且濾液用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥且低壓濃縮。藉由管柱層析法(33% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**9-7** (10.1 g, 83.5%)。

向**9-7** (12.0 g, 12.9 mmol)於DCM (40.0 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 g, 12.9 mmol)及Et₃SiH (5.8 g, 50.2 mmol)。在25°C下攪拌混合物30分鐘。反應物在25°C下用NaHCO₃飽和水溶液淬滅，接著用DCM稀釋。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**9-8** (7.5 g, 92.5%)。

向**9-8** (1.1 g, 1.7 mmol)於DCM (8.0 mL)中之溶液中添加戴斯-馬

丁(1.5 g, 3.5 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時。反應物在25℃下用Na₂S₂O₃飽和水溶液及NaHCO₃飽和水溶液淬滅，接著用EtOAc (3 × 40 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。化合物**9-9** (1.1 g, 粗產物)未經進一步純化即用於下一步驟。

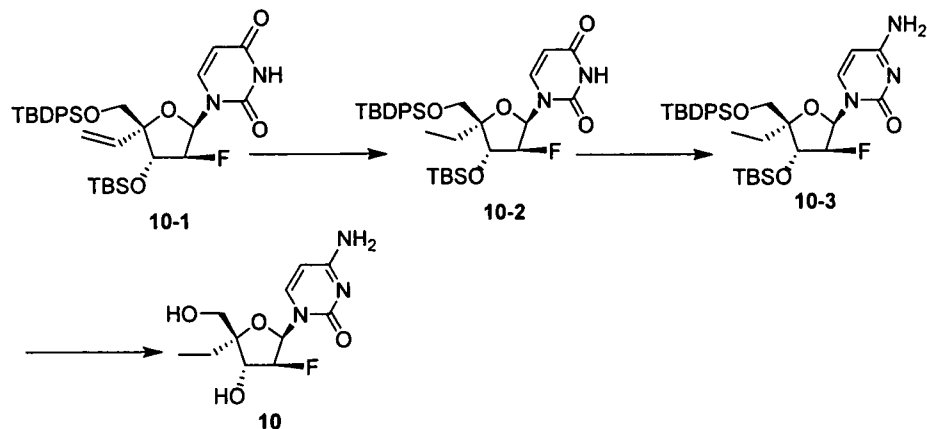
在-78℃下，在N₂下，向PPh₃Br (2.5 g, 7.1 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液添加n-BuLi (2.5 M, 2.8 mL)。在0℃下攪拌混合物30分鐘。在0℃，在N₂下，逐滴添加**9-9** (1.1 g, 1.8 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物1小時。反應物在25℃下用NH₄Cl飽和水溶液淬滅，接著用EtOAc稀釋。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(20% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**9-10** (700 mg, 63.3%)。

向**9-10** (350 mg, 0.56 mmol)於MeCN (3.0 mL)中之溶液中添加TPSCl (363 mg, 1.2 mmol)、Et₃N (124 mg, 1.2 mmol)及DMAP (150.5 mg, 1.2 mmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。混合物在25℃下用NH₃·H₂O (9.1 g, 259.6 mmol)處理，接著攪拌2小時。反應物在25℃下用NH₄Cl飽和水溶液淬滅，接著用EtOAc稀釋。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(20% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**9-11** (270.0 mg, 77.3%)。

向**9-11** (270 mg, 0.4 mmol)於CH₃OH (10.0 mL)中之溶液中添加NH₄F (320 mg, 8.6 mmol)。在80℃下攪拌混合物10小時。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液。藉由製備型HPLC (中性條件)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**9** (54 mg, 46.0%)。MS (ESI): *m/z*: 272.1 [M+H]⁺。

實例10

製備化合物10



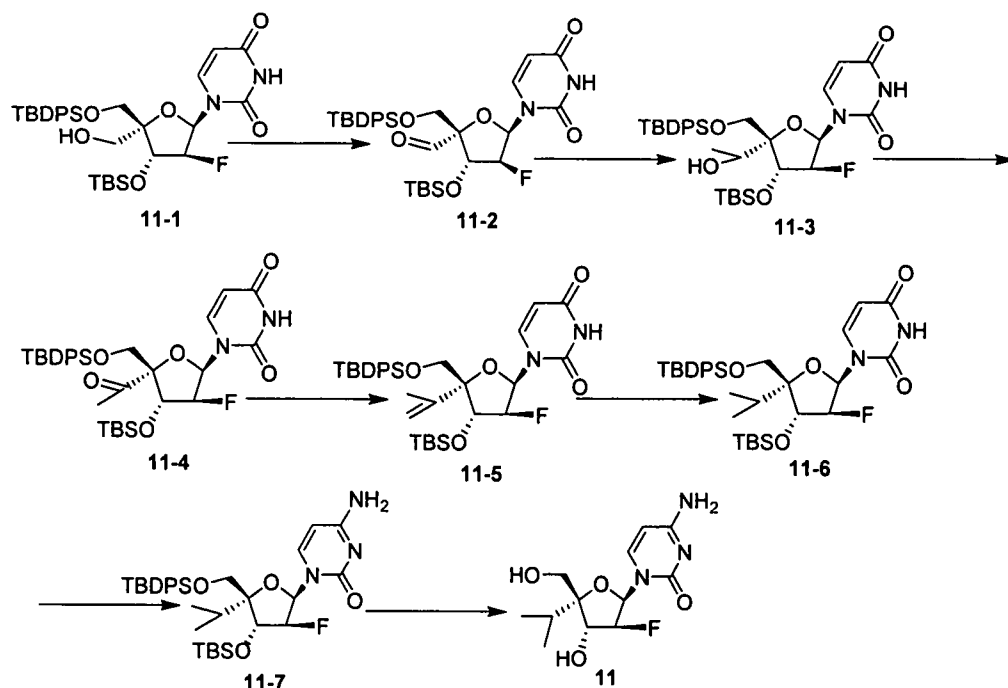
在N₂下，向**10-1** (350 mg, 0.56 mmol)於CH₃OH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (0.1 g)。將懸浮液脫氣且用H₂淨化(3×)。在H₂下，在25℃下攪拌混合物2小時。過濾混合物，且減壓濃縮濾液。粗產物未經純化直接用於下一步驟。獲得呈白色固體狀之化合物**10-2** (340 mg, 96.8%)。

向**10-2** (340 mg, 0.54 mmol)於MeCN (5.0 mL)中之溶液中添加TPSCl (361 mg, 1.2 mmol)、DMAP (146 mg, 1.2 mmol)及Et₃N (121 mg, 1.2 mmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。在25℃下用NH₃·H₂O (4.5 g, 129.8 mmol)處理混合物，接著攪拌2小時。反應物在25℃下用飽和NH₄Cl水溶液淬滅。用EtOAc稀釋混合物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(20% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**10-3** (270 mg, 79.5%)。

向**10-3** (270 mg, 0.43 mmol)於CH₃OH (10.0 mL)中之溶液中添加NH₄F (319 mg, 8.6 mmol)。在80℃下攪拌混合物10小時，接著減壓濃縮。藉由製備型HPLC (中性條件)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**10** (78 mg, 66.2%)。MS (ESI): *m/z*: 274.1 [M+H]⁺。

實例11

製備化合物11



在0℃下，向**11-1** (1.5 g, 2.4 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液添加戴斯-馬丁(1.5 g, 3.6 mmol)。在20℃下攪拌混合物1.5小時。在20℃下用NaHCO₃飽和水溶液:NaS₂O₃飽和水溶液 930 mL:30 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得粗產物**11-2** (1.50 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

在0℃下，向**11-2** (1.0 g, 1.6 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中逐滴添加CH₃MgBr (3 M, 1.6 mL)。在0℃下攪拌混合物0.5小時。反應物在0℃下用NH₄Cl飽和水溶液淬滅。用EtOAc (2 × 70 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(15% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**11-3** (900 mg, 88%)。

向**11-3** (900 mg, 1.4 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁(1.1 g, 2.8 mmol)。在20℃下攪拌混合物2小時。在20℃下用Na₂S₂O₃飽和水溶液:NaHCO₃飽和水溶液(30 mL:30 mL)淬滅反應物。用EtOAc(2×40 mL)萃取所得混合物。經合併之有機層用鹽水(70 mL)

洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮獲得粗產物**11-4** (850.00 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

在 0°C 下，向溴化甲基-三苯基-磷(3.4 g, 9.4 mmol)於THF (2.7 mL)中之溶液逐滴添加 $t\text{-BuOK}$ (1 M, 9.3 mL)。在 20°C 下攪拌混合物1小時。在 20°C 下添加**11-4** (850 mg, 1.3 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在 20°C 下攪拌混合物12小時。反應物在 20°C 下用 NH_4Cl 飽和水溶液(35 mL)淬滅。用EtOAc (2 $\times$ 30 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(70 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(20% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**11-5** (650 mg, 76%)。

11-5 (500 mg, 782 μmol)及Pd/C (270 mg)於EtOAc (20 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 (3 $\times$)淨化，接著在 20°C 下在 H_2 下攪拌混合物2小時。減壓過濾混合物。減壓濃縮濾液獲得粗產物**11-6** (500.00 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

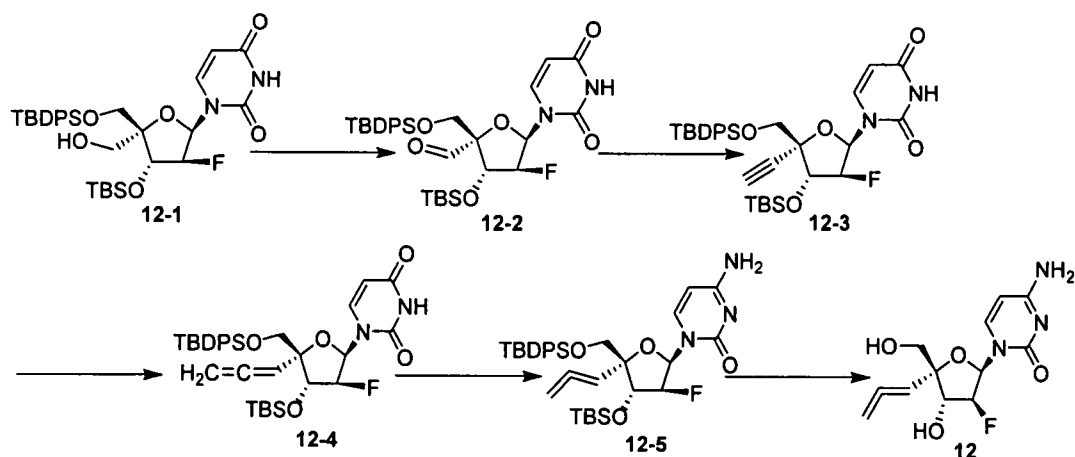
在 20°C 下，向**11-6** (500 mg, 780 μmol)於MeCN (7 mL)中之溶液中添加TEA (197 mg, 1.9 mmol)、DMAP (238 mg, 1.9 mmol)及TPSCI (575 mg, 1.9 mmol)。在 20°C 下攪拌混合物12小時。添加 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (7 mL)，且在 20°C 下攪拌混合物1小時。在 20°C 下用 NaHCO_3 飽和水溶液(30 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2 $\times$ 30 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(20% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**11-7** (400 mg, 80%)。

在 80°C 下，向**11-7** (400 mg, 625 μmol)於 CH_3OH (10 mL)中之溶液中添加 NH_4F (695 mg, 18.8 mmol)。在 80°C 下攪拌混合物12小時。過濾且減壓濃縮混合物。藉由製備型HPLC (0.1% NH_4HCO_3 /水及MeCN)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**11** (55 mg, 191 μmol , 21%)。

MS (ESI): m/z : 288 $[M+H]^+$ 。

實例12

製備化合物12



在0℃下，向**12-1** (1.5 g, 2.4 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液添加戴斯-馬丁(1.5 g, 3.6 mmol)。在20℃下攪拌混合物1.5小時。在20℃下用NaHCO₃飽和水溶液:NaS₂O₃飽和水溶液(30 mL:30 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮獲得粗產物**12-2** (1.50 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

向K₂CO₃ (1.7 g, 12.0 mmol)及TsN₃ (943 mg, 4.9 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加CH₃COCH₂PO(OMe)₂ (793 mg, 4.9 mmol)。在20℃下攪拌混合物2小時。添加**12-2** (1.5 g, 2.4 mmol)於CH₃OH (10 mL)中之溶液，且在20℃下攪拌混合物12小時。在20℃下用H₂O (70 mL)淬滅反應物。用EtOAc (70 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(15% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**12-3** (1.1 g, 73%)。

向**12-3** (500 mg, 802 μmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加CuBr (57 mg, 401 μmol)、(CH₂O)_n (48 mg, 1.6 mmol)及二異丙胺(203 mg, 2.0 mmol)。在140℃下攪拌混合物2.5小時。在15℃下，用NH₄Cl

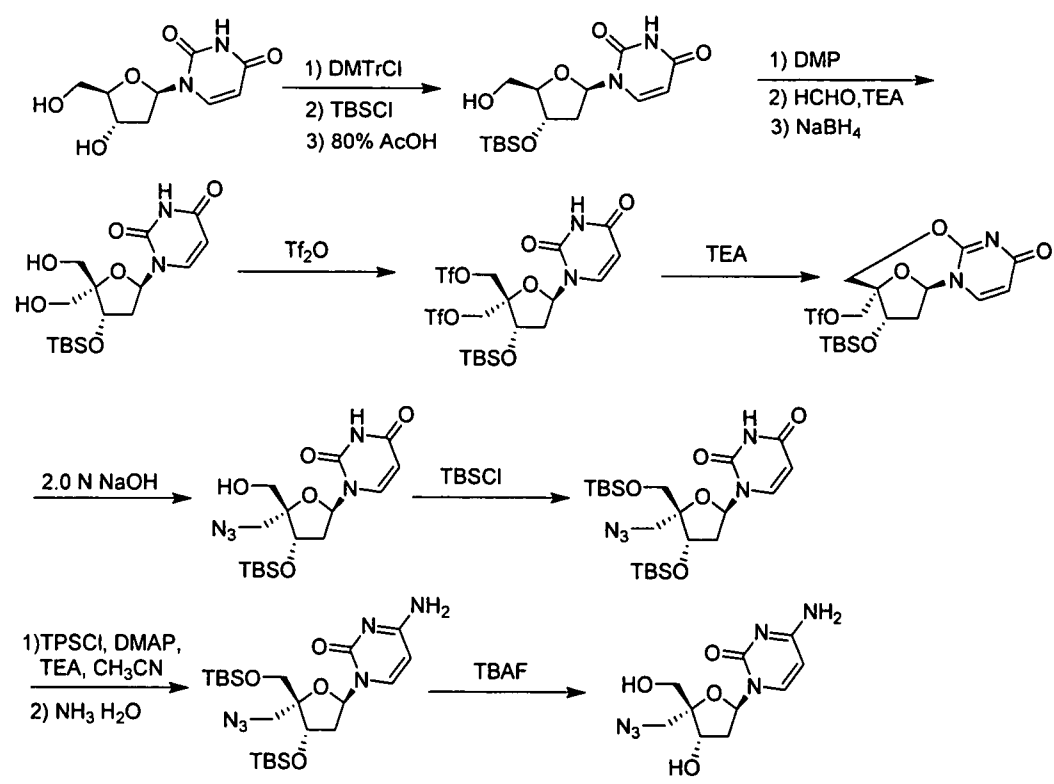
飽和水溶液(30 mL)淬滅反應物。用EtOAc(2 × 30 mL)萃取混合物。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經酸酐 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(15% EA/PE)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之**12-4** (350 mg, 68%)。

向**12-4** (350 mg, 549 μmol)於MeCN (3 mL)中之溶液中添加TEA (139 mg, 1.4 mmol)、DMAP (167 mg, 1.4 mmol)及TPSCl (405 mg, 1.4 mmol)。在15°C下攪拌混合物2小時。添加 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 mL)，且在15°C下攪拌混合物1小時。在15°C下用 NaHCO_3 飽和水溶液(20 mL)淬滅反應物。用EtOAc(2×20 mL)萃取混合物。將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經酸酐 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(15% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**12-5** (200 mg, 57%)。

在80°C下，向**12-5** (200 mg, 316 μmol)於 CH_3OH (15 mL)中之溶液中添加 NH_4F (350 mg, 9.5 mmol)。在80°C下攪拌混合物12小時。過濾混合物且減壓濃縮。藉由製備型HPLC (0.1% NH_4HCO_3 /水及MeCN)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**12** (40 mg, 44 %)。MS (ESI): m/z : 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例13

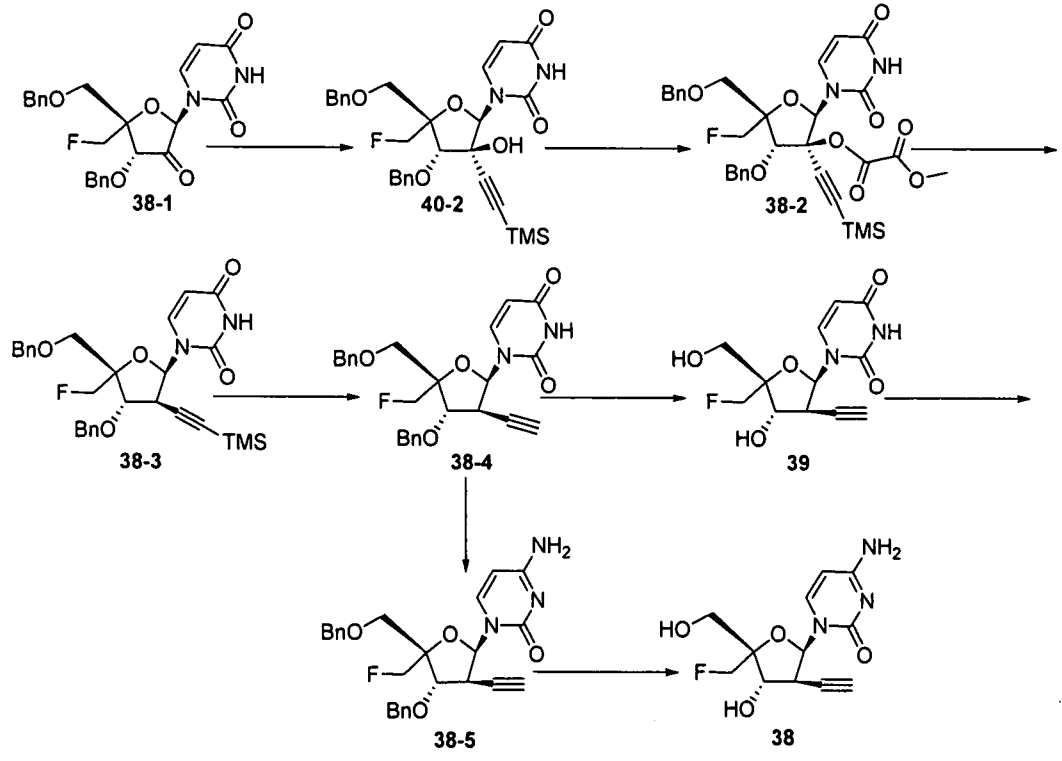
製備化合物37



根據上文提供之流程製備化合物37。MS (ESI) : m/z : 283.1
[M+H]⁺。

實例14

製備化合物38及39



向用惰性N₂氛圍淨化及保持之500 mL 3頸圓底燒瓶中置入乙炔基

甲基矽烷(3.24 g, 32.99 mmol, 3.00當量)於THF (25 mL)中之溶液。在-78℃下在攪拌下逐滴添加正丁基鋰(13 mL, 32.99 mmol, 3.00當量)。在-78℃下攪拌溶液20分鐘。在-78℃下在攪拌下向此溶液中逐滴添加**38-1** (5 g, 11.00 mmol, 1.00當量)於THF (25 mL)中之溶液。在-78℃下，在攪拌下使溶液反應2小時。反應物藉由添加飽和NH₄Cl淬滅，用EA萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物施加至具有EA/PE (1:5-1:2)的矽膠管柱上獲得呈黃色固體狀之**40-2** (2.5 g, 41%)。MS (ESI): m/z : 553 [M+H]⁺。

向用惰性N₂氛圍淨化及保持之100 mL圓底燒瓶置入**40-2** (400 mg, 0.72 mmol, 1.00當量)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液。在室溫下添加4-二甲胺基吡啶(176.8 mg, 1.45 mmol, 1.99當量)。接著在室溫下添加2-氯-2-側氧基乙酸甲酯(132.6 mg, 1.08 mmol及1.49當量)。在室溫下攪拌溶液1小時，接著用CH₂Cl₂稀釋。溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物施加至具有CH₂Cl₂/CH₃OH (50:1-30:1)的矽膠管柱上獲得呈白色固體狀之**38-2** (200 mg, 43%)。MS (ESI): m/z : 639 [M+H]⁺。

向用惰性N₂氛圍淨化及保持的250 mL圓底燒瓶中置入**38-2** (4.2 g, 6.58 mmol, 1.00當量)於甲苯(50 mL)中之溶液。在室溫下添加2, 2'-偶氮二異丁腈(2.16 g, 13.15 mmol, 2.02當量)及三丁基-3-錫烷基(38.2 g, 131.70 mmol, 20.04當量)。在110℃下攪拌溶液1小時，接著減壓濃縮。將殘餘物施加至具有CH₂Cl₂/CH₃OH (100:1-50:1)的矽膠管柱上獲得呈黃色固體狀之**38-3** (2.7 g, 77%)。MS (ESI): m/z : 537 [M+H]⁺。

向用惰性N₂氛圍淨化及保持之250 mL圓底燒瓶中置入**38-3** (2.7 g, 5.03 mmol, 1.00當量)於CH₃OH (30 mL)中之溶液。在室溫下添加碳酸鉀(1.39 g, 9.98 mmol, 1.99當量)。在室溫下攪拌溶液1小時且濾

出固體。減壓濃縮溶液。將殘餘物施加至具有EA/PE (1:10-1:1)之矽膠管柱上獲得呈白色固體狀之**38-4** (1.0 g, 43%)。MS (ESI): m/z : 465 $[M+H]^+$ 。

向用惰性 N_2 氛圍淨化及保持之25 mL圓底燒瓶置入**38-4** (200 mg, 0.43 mmol, 1.00當量)於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液。在 $-78^\circ C$ 下，在攪拌下逐滴添加三氯硼烷(0.12 mL, 5.00當量)。在室溫下攪拌溶液1小時。藉由添加 CH_2Cl_2 (0.5 mL)淬滅反應物。減壓濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱, X Bridge C18, 19×150 mm, $5 \mu m$; 移動相, A: 水/0.05% TFA, 移動相B: ACN; 流動速率: 20 mL/min; 梯度: 10分鐘內30%B至70%B; 偵測器, 254nm)純化粗產物(200 mg)獲得呈白色固體狀之**39** (48.8 mg, 40%)。MS (ESI): m/z : 285 $[M+H]^+$ 。

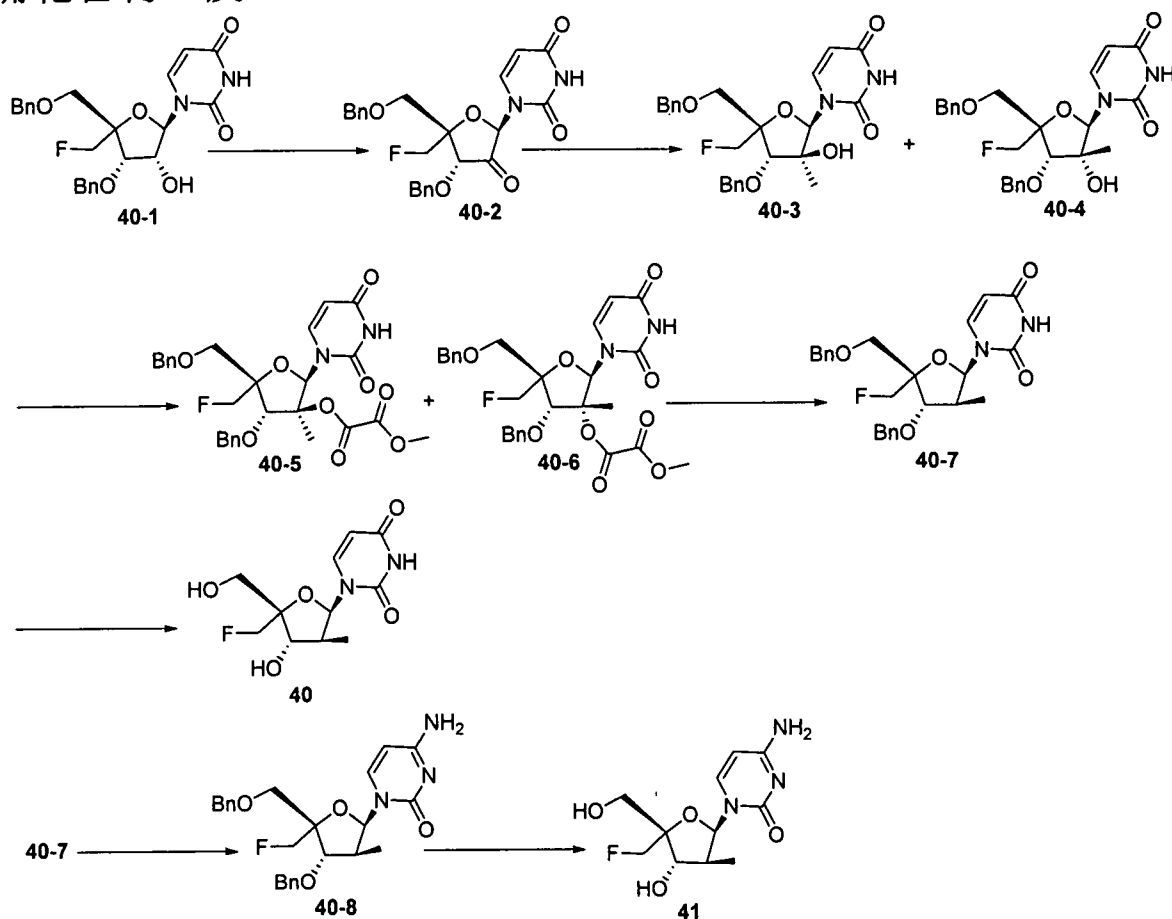
向用惰性 N_2 氛圍淨化及保持的25 mL圓底燒瓶中置入**38-4** (300 mg, 0.65 mmol, 1.00當量)於MeCN (5 mL)中之溶液。在室溫下添加4-二甲胺基吡啶(157 mg, 1.29 mmol, 1.99當量)及三乙胺(196 mg, 1.94 mmol, 3.00當量)。接著在室溫下添加2,4,6-三異丙基苯磺醯氯(587 mg, 1.94 mmol, 3.00當量)。在室溫下攪拌溶液1小時。在室溫下添加氫氧化銨(3 mL, 28%)，接著在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮混合物。將殘餘物施加至具有 CH_2Cl_2/CH_3OH (100:1-20:1)的矽膠管柱上獲得呈黃色固體狀之**38-5** (205 mg, 68%)。MS (ESI): m/z : 464 $[M+H]^+$ 。

向用惰性 N_2 氛圍淨化及保持之25 mL圓底燒瓶置入**38-5** (200 mg, 0.43 mmol, 1.00當量)於 CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液。在 $-78^\circ C$ 下，在攪拌下逐滴添加三氯硼烷(0.12 mL, 5.00當量)。在室溫下攪拌溶液1小時。用 CH_3OH 淬滅反應物。減壓濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱, X Bridge C18, 19×250 mm, $5 \mu m$; 移動相, A: 水/10 mM NH_4HCO_3 , 移動相B: ACN; 流動速率: 30 mL/min; 梯度: 6.5分鐘

內3%B至9.5%B；偵測器)純化粗產物(200 mg)獲得呈白色固體狀之**38** (40.4 mg, 33%)。MS (ESI): m/z : 284 $[M+H]^+$ 。

實例15

製備化合物**40**及**41**



向用惰性 N_2 氛圍淨化及保持之250 mL圓底燒瓶中置入**40-1** (13 g, 28.48 mmol, 1.00當量, **40-1**如Kitano等人, *Tetrahedron* (1997) 53(39):13315-13322中所提供製備)於MeCN (130 mL)中之溶液。在室溫下添加2-二氧碘基苯甲酸(16 g, 57.14 mmol, 2.00當量), 接著在80°C下攪拌2小時。冷卻混合物且濾出固體。減壓濃縮溶液獲得呈黃色固體狀之**40-2** (11 g, 85%)。MS (ESI): m/z : 455 $[M+H]^+$ 。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之100 mL 3頸圓底燒瓶中置入**40-2** (1.8 g, 3.96 mmol, 1.00當量)於THF (20 mL)中之溶液。在-78°C下, 在攪拌下逐滴添加甲基溴化鎂(THF中1M, 25 mL, 5.00當量)。接著

在-30℃下攪拌溶液4小時。藉由添加NH₄Cl水溶液(50 mL)淬滅反應物。用EA (2 × 50 mL)萃取溶液。合併有機層，用NaCl水溶液(1 × 25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物施加至具有PE/EA (1:1)之矽膠管柱上獲得呈白色固體狀之**40-3**及**40-4** (1.2 g，64%，混合物，比率1:1)。MS (ESI): m/z : 471 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之50 mL圓底燒瓶中置入**40-3**及**40-4** (混合物，比率1:1，1.2 g，2.55 mmol，1.00當量)於MeCN (20 mL)中之溶液。添加4-二甲胺基吡啶(930 mg，7.61 mmol，3.00當量)。接著在室溫下，在攪拌下逐滴添加2-氯-2-側氧基乙酸甲酯(635 mg，5.18 mmol，2.00當量)。接著在室溫下攪拌溶液1小時。溶液用EA (50 mL)稀釋，且接著用碳酸氫鈉水溶液(1 × 25 mL)及NaCl (1 × 25 mL)洗滌溶液。溶液經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮獲得呈黃色固體狀之**40-5**及**40-6** (1.2 g，85%，混合物，比率1:1)。MS (ESI): m/z : 557 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之100 mL圓底燒瓶中置入**40-5**及**40-6** (混合物，比率1:1，1.2 g，2.16 mmol，1.00當量)於甲苯(12 mL)中之溶液。添加三正丁基錫氫化物(12.1 g，41.72 mmol，20.00當量)，隨後2,2'-偶氮二異丁腈(708 mg，4.31 mmol，2.00當量)。在110℃下攪拌溶液1小時，接著減壓濃縮。將殘餘物施加至具有CH₂Cl₂/CH₃OH (50:1)之矽膠管柱上。藉由急驟HPLC (管柱，XB-C18，250×50 mm，10 μm；移動相，A：水/10mmol/L三氟乙酸，移動相B：乙腈；梯度：45分鐘內5%B至40%B；偵測器，254nm)純化粗產物(1.2 g)獲得呈白色固體狀之**40-7** (600 mg，61%)。MS (ESI): m/z : 455 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之10 mL圓底燒瓶中裝入**40-7** (500 mg，1.10 mmol，1.00當量)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液。在-78℃下添加三氯硼烷(CH₂Cl₂中1M，5 mL)。在-30℃下攪拌溶液1小時。用

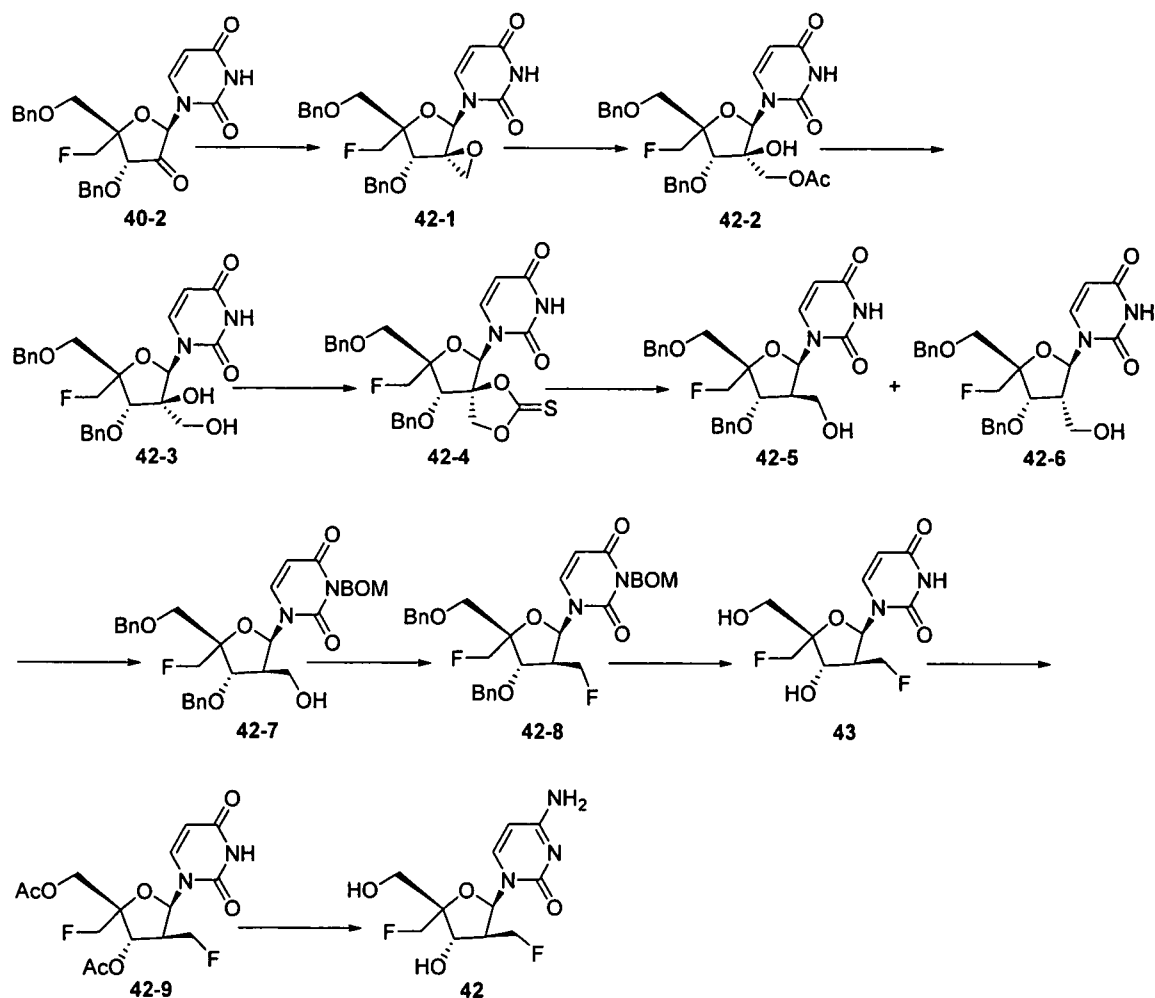
CH₃OH (2 mL)淬滅反應物。減壓濃縮溶液。藉由製備型HPLC (管柱, X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm; 移動相, A: 水/10mmol/L碳酸氫銨, 移動相B: 乙腈; 梯度: 15分鐘內5%B至15%B; 偵測器, 254nm)純化粗產物(250 mg)獲得呈白色固體狀之**40** (76 mg, 25%)。MS (ESI): m/z : 275 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之100 mL圓底燒瓶置入**40-7** (1 g, 2.20 mmol, 1.00當量)於MeCN (20 mL)中之溶液。添加4-二甲胺基吡啶(270 mg, 2.21 mmol, 1.00當量)、三乙胺(670 mg, 6.62 mmol, 3.00當量)及2,4,6-三異丙基苯磺醯氯(2 g, 3.00當量), 且在室溫下攪拌溶液2小時。添加NH₄OH氫氧化物(20 mL, 28%)。所得溶液在攪拌下在25℃下再反應2小時。溶液用EA (50 mL)稀釋, 用水(1 × 25 mL)及NaCl水溶液(1 × 25 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。將殘餘物施加至具有CH₂Cl₂/CH₃OH (50:1)的矽膠管柱上獲得呈白色固體狀之**40-8** (600 mg, 60%)。MS (ESI): m/z : 454 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之50 mL圓底燒瓶中裝入**40-8** (450 mg, 0.99 mmol, 1.00當量)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液。在-78℃下, 在攪拌下逐滴添加三氯硼烷(CH₂Cl₂中1M, 4.5 mL)。接著在-30℃下攪拌溶液1小時。用CH₃OH (1 mL)淬滅反應物, 接著減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱, X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm; 移動相, A: 水/10mmol/L碳酸氫銨, 移動相B: 乙腈; 梯度: 10分鐘內5%B至85%B; 偵測器, 254nm)純化粗產物(150 mg)獲得呈白色固體狀之**41** (73.5 mg, 27%)。MS (ESI): m/z : 274 [M+H]⁺。

實例16

製備化合物**42**及**43**



向用惰性 N_2 氛圍淨化及保持之2000 mL 3頸圓底燒瓶中置入DMSO (600 mL)、THF (20 mL)及碘化三甲基側氧基銻(43.5 g, 197.66 mmol, 3.00當量)。在 10°C 下添加NaH (5.41 g, 225.42 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌溶液1小時。在 0°C 下，在攪拌下逐滴添加**40-2** (30 g, 66.01 mmol, 1.00當量)於THF (200 mL)中之溶液。在 0°C 下，在攪拌下使溶液反應1小時。用 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物。用EA (2×1000 mL)萃取溶液。合併有機層，用NaCl水溶液(1×1000 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物施加至具有 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (30:1)之矽膠管柱上獲得呈黃色油狀之**42-1** (21.8 g, 70%)。MS (ESI): m/z : 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向用惰性 N_2 氛圍淨化及保持之1000 mL圓底燒瓶中置入**42-1** (21.8 g, 46.53 mmol, 1.00當量)於乙酸(300 mL)中之溶液。在室溫下添加

乙酸鈉(35 g, 426.65 mmol, 2.00當量)。在120℃下攪拌溶液3小時，接著減壓濃縮。殘餘物用CH₂Cl₂ (1000 mL)稀釋，用碳酸氫鈉水溶液(1 × 500 mL)及NaCl水溶液(1 × 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物施加至具有CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1)的矽膠管柱上獲得呈黃色固體狀之**42-2** (14.8 g, 60%)。MS (ESI): m/z : 529 [M+H]⁺。

向用惰性N₂氛圍淨化及保持之500 mL圓底燒瓶中置入**42-2** (20 g, 37.84 mmol, 1.00當量)於CH₃OH (200 mL)中之溶液。添加甲醇鈉(CH₃OH中30%, 4 mL)。在室溫下攪拌溶液4小時。用乙酸淬滅反應物。減壓濃縮混合物。將殘餘物施加至具有CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1)的矽膠管柱上獲得呈黃色固體狀之**42-3** (17.2 g, 93%)。MS (ESI): m/z : 487 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之500 mL 3頸圓底燒瓶置入**42-3** (17 g, 34.94 mmol, 1.00當量)於MeCN (200 mL)中之溶液。添加1,1'-硫羰基二咪唑(10.45 g, 58.64 mmol, 3.00當量)。在40℃下攪拌溶液3小時，接著減壓濃縮。將殘餘物施加至具有PE/EA (1:1)之矽膠管柱上獲得呈白色固體狀之**42-4** (13 g, 70%)。MS (ESI): m/z : 529 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之500 mL圓底燒瓶中置入**42-4** (13 g, 24.60 mmol, 1.00當量)於甲苯(130 mL)中之溶液。添加2,2'-偶氮二異丁腈(8 g, 48.72 mmol, 2.00當量)及三丁基-3-錫烷基(143 g, 493.02 mmol, 20.00當量)。在110℃下攪拌溶液3小時，接著減壓濃縮。將殘餘物施加至具有CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1)之矽膠管柱上獲得呈白色固體狀之**42-5** (8 g, 69%)及**42-6** (1 g, 8.6%)。MS (ESI): m/z : 471 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持的500 mL 3頸圓底燒瓶中置入**42-5** (7.8 g, 16.58 mmol, 1.00當量)及1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯(5 g,

32.84 mmol, 2.00當量)於THF (80 mL)中之溶液。在0℃下，在攪拌下逐滴添加苯甲基氯甲基醚(3.9 g, 24.90 mmol, 1.50當量)。在0℃下攪拌溶液2小時。用CH₃OH淬滅反應物，接著減壓濃縮。殘餘物用CH₂Cl₂ (500 mL)稀釋，用水(1 × 100 mL)及NaCl水溶液(1 × 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物施加至具有CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1)之矽膠管柱上獲得呈黃色油狀之**42-7** (8.4 g, 86%)。MS (ESI): m/z : 591 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之100 mL圓底燒瓶中置入**42-7** (4 g, 6.77 mmol, 1.00當量)於甲苯(40 mL)中之溶液。在0℃下，在攪拌下逐滴添加三氟化二乙基胺基硫(3.8 g, 23.57 mmol, 2.00當量)。在60℃下攪拌溶液4小時。用經冷卻之碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物。用EA (2 × 100 mL)萃取溶液。合併有機層，用NaCl水溶液(1 × 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物施加至具有PE/EA (1:1)之矽膠管柱上獲得呈黃色油狀之**42-8** (1.2 g, 30%)。MS (ESI): m/z : 593 [M+H]⁺。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之25 mL圓底燒瓶中裝入**42-8** (500 mg, 0.84 mmol, 1.00當量)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液。在-78℃下，在攪拌下逐滴添加三氯化硼(CH₂Cl₂中1 M, 5 mL)。接著在-78℃-30℃下攪拌溶液3小時。用CH₃OH淬滅反應物。減壓濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱, X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm; 移動相, A: 水/10mmol/L碳酸氫銨, 移動相B: 乙腈; 梯度: 15分鐘內5%B至15%B; 偵測器, 254nm)純化粗產物(220 mg)獲得呈白色固體狀之**43** (42.2 mg, 17%)。MS (ESI): m/z : 293 [M+H]⁺。

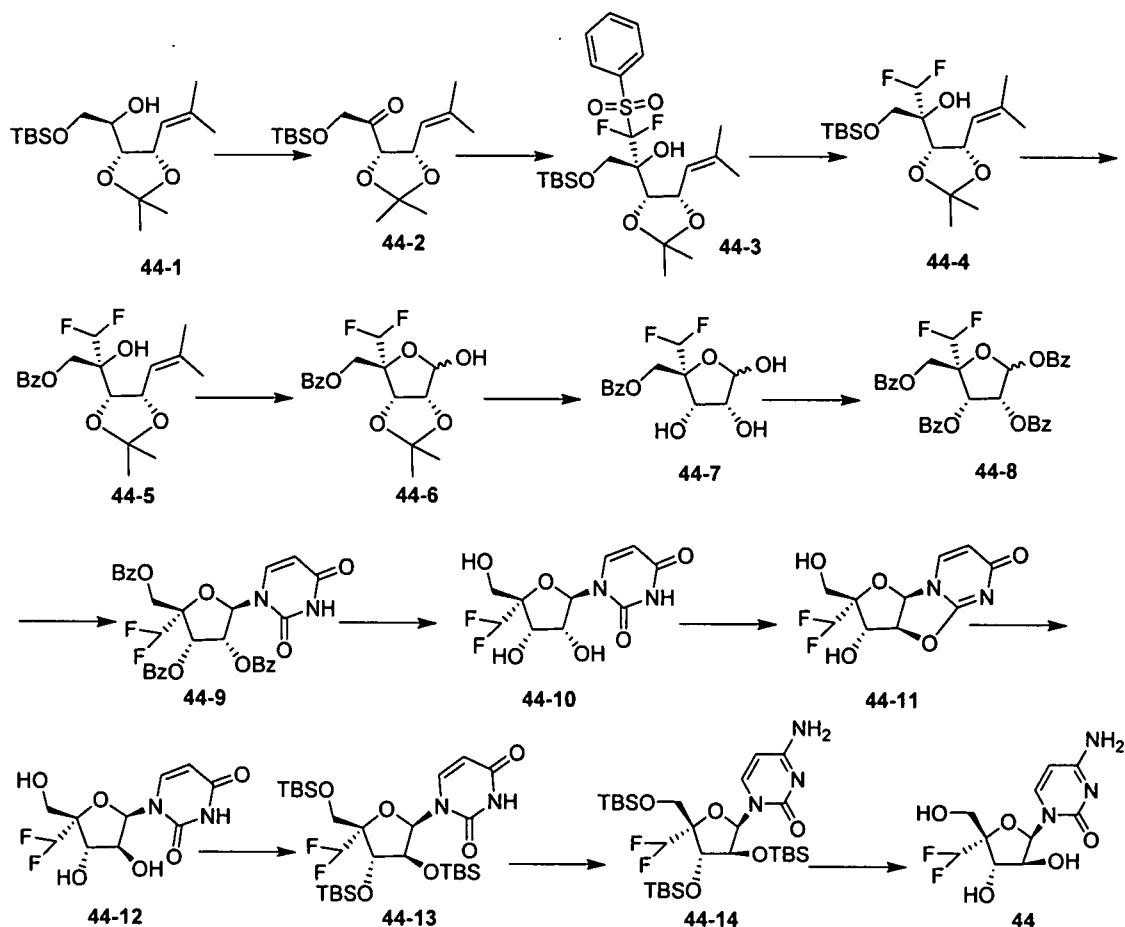
向用惰性Ar氛圍淨化及保持之100 mL圓底燒瓶中置入**43** (500 mg, 1.71 mmol, 1.00當量)於吡啶(5 mL)中之溶液。添加乙酸乙醯酯(2 mL)且在室溫下攪拌溶液2小時。減壓濃縮溶液。殘餘物用CH₂Cl₂

(100 mL)稀釋，用水(1 × 50 mL)及NaCl水溶液(1 × 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物施加至具有EA/PE (1:1)的矽膠管柱上獲得呈白色固體狀之**42-9** (500 mg, 78%)。MS (ESI): m/z : 377 $[M+H]^+$ 。

向用惰性Ar氛圍淨化及保持之25 mL圓底燒瓶中置入**42-9** (500 mg, 1.00當量)、4-二甲基胺基吡啶(162 mg, 1.33 mmol, 1.00當量)及三乙胺(482 mg, 4.76 mmol, 3.00當量)於MeCN (5 mL)中之溶液。添加2,4,6-三異丙基苯磺醯氯(1.2 g, 3.96 mmol, 3.00當量)，且在室溫下攪拌溶液2小時。添加NH₄OH (5 mL, 28%)，且在室溫下攪拌溶液2小時。減壓濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱，X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μ m; 移動相，A: 水/10mmol/L氫氧化銨，移動相B: 乙腈; 梯度: 15分鐘內5%B至10%B; 偵測器，254nm)純化粗產物(200 mg)獲得呈白色固體狀之**42** (63.2 mg, 16%)。MS (ESI): m/z : 292 $[M+H]^+$ 。

實例17

製備化合物44



在室溫下，在 N_2 下，向**44-1** (1 g, 3.03 mmol, **44-1**如Chen等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2002) 12(21):3093-3096中所提供製備)於無水MeCN (10 mL)中之經攪拌溶液中添加IBX (1.27 g, 4.55 mmol)。在 90°C 下攪拌混合物3小時。藉由過濾移除固體，且低壓濃縮濾液。藉由管柱層析法(5%至10%之EtOAc/PE)純化殘餘物獲得呈無色油狀之**44-2** (875 mg, 粗產物)。

在 -78°C 下，在 N_2 下，向**44-2** (870 mg, 2.65 mmol)及二氟甲基苯基磺(712.5 mg, 3.71 mmol)於無水THF (10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加LiHMDS (THF中之1.0 M, 4.2 mL)。在 -78°C 下攪拌3小時後，在室溫下攪拌溶液1小時。用飽和 NH_4Cl (5 mL)淬滅反應物。分離有機相且用EtOAc (2×20 mL)返萃取水相。經合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且低壓濃縮。藉由矽膠層析法(0.08%至2% EtOAc/PE)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之**44-3** (389 mg, 28.2 %)。

在室溫下，將**44-3** (389 mg, 0.74 mmol)及鎂(164 mg, 6.72 mmol)溶解於DMF (5 mL)、H₂O (0.5 mL)與CH₃COOH (448 mg, 7.5 mmol)之混合物中。在室溫下攪拌混合物12小時。用冷水(2 mL)淬滅反應物且藉由矽藻土過濾混合物。用EA(2 × 10 mL)萃取濾液。經合併之層用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮獲得粗產物。藉由管柱層析法(0.08%至1% EA/PE)純化粗產物獲得呈淡黃色油狀之**44-4** (95 mg, 33.42%)。

將**44-4** (10 g, 26.3 mmol)溶解於TBAF (1 M, THF中30 mL)中。在室溫下攪拌混合物4小時，且藉由TLC檢驗反應。用EA (2×250 mL)萃取混合物。用水(100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(2.5%至10% PE/EA)純化粗產物獲得呈黃色油狀之粗產物(5.1 g, 75.3%)。

在0℃下，向粗產物(5 g, 18.78 mmol)於無水DCM (50 mL)中之溶液中添加TEA (5.7 g, 56.34 mmol)、DMAP (46 mg, 0.375 mmol)及BzCl (5.28 g, 37.6 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時，接著在25℃下攪拌2小時。在0℃下用H₂O (10 mL)淬滅反應物，且用CH₂Cl₂ (2 × 50 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(2%至5% EtOAc/PE)純化殘餘物獲得呈黃色油狀之**44-5** (5.1 g, 73.3%)。

在-78℃下用O₃ (15 psi)鼓入**44-5** (5.1 g, 13.77 mmol)於無水DCM (80 mL)中之攪拌溶液持續10分鐘直至混合物變成藍色。接著向混合物鼓入O₂直至溶液變為無色。蒸發有機層獲得呈黃色油狀之粗產物**44-6** (4.66 g, 粗產物)。

在0℃下，向**44-6** (4.6 g, 13.36 mmol)於DCM (50 mL)中之經攪拌溶液中添加90% TFA溶液(25 mL)，接著使混合物升溫至室溫。攪拌混合物12小時，且藉由TLC檢驗反應。反應完成後，混合物與甲苯

(3×)一起共蒸發獲得呈固體狀之粗粗產物**44-7** (4 g粗產物)。

在0℃下，向**44-7** (4 g, 13.15 mmol)於無水DCM (60 mL)中之溶液中添加TEA (6.15 g, 65.7 mmol, 9.1 mL)、DMAP (8.03 g, 65.75 mmol)及BzCl (9.24 g, 65.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物12小時，接著在室溫下用CH₃OH (10 mL)及水(30 mL)淬滅反應物。用DCM (2×50 mL)萃取混合物。經合併之有機層用飽和NH₄Cl (3 × 30 mL)及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(2%至5% EtOAc/PE)純化殘餘物獲得呈固體狀之**44-8** (4.6 g, 56.7%)。

將尿嘧啶(0.4 g, 3.57 mmol)及(NH₄)₂SO₄ (5 mg)於HMDS (6 mL, 28.55 mmol)中之經攪拌懸浮液加熱至120℃持續2小時。固體溶解後，將混合物冷卻至室溫且濃縮獲得殘餘物(840 mg, 91.9%)。將殘餘物溶解於無水MeCN (10 mL)中，且在室溫下用**44-8** (1.0 g, 1.6 mmol)及TMSOTf (3.6 g, 16.2 mmol)處理溶液。在90℃下攪拌混合物12小時。反應物用飽和NaHCO₃ (10 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且過濾。低壓蒸發濾液。藉由管柱層析法(10%至25% EtOAc/PE)純化殘餘物獲得呈固體狀之**44-9** (0.83 g, 84.6%)。

在室溫下用NH₃/CH₃OH (20 mL, 7 M)處理**44-9** (1 g, 1.65 mmol)。在室溫下攪拌混合物12小時，接著低壓濃縮。藉由管柱層析法(2%至5% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**44-10** (395 mg, 81.2%)。

在室溫下，在N₂下，向**44-10** (800 mg, 2.72 mmol)於無水DMF (12 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸二苯酯(640 mg, 3 mmol)及NaHCO₃ (57 mg, 680 μmol)。在140℃下，在微波下，攪拌混合物1小時。減壓移除溶劑。藉由管柱層析法(1%至10% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈褐色固體狀之**44-11** (540 mg, 72%)。

用HCl-二噁烷(15 mL, 4 M)與H₂O (15 mL)之混合物處理**44-11** (540 mg, 1.96 mmol)。在80°C下攪拌混合物2小時。減壓移除溶劑。藉由管柱層析法(1%至10% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之**44-12** (545 mg, 94.5%)。

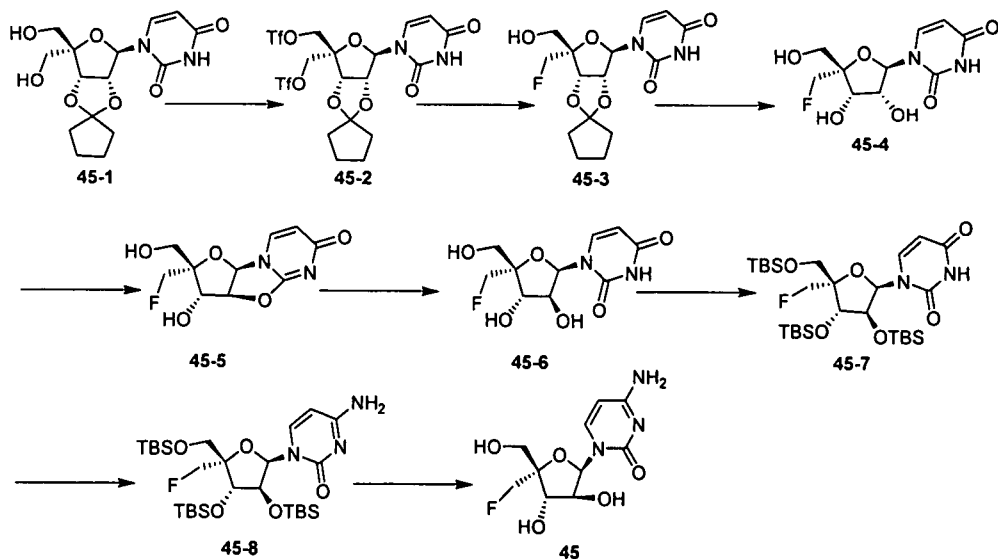
在室溫下，在N₂下，向**44-12** (545 mg, 1.85 mmol)於DMF (11 mL)中之溶液中添加咪唑(3.27 g, 48.15 mmol)、AgNO₃ (3.46 g, 20.3 mmol)及TBSCl (3.3 g, 22.2 mmol)。在100°C下攪拌混合物6小時。使混合物冷卻至室溫，接著用EA (50 mL)稀釋。用矽藻土過濾混合物。濾液用EA (60 mL)稀釋且用水(2 × 40 mL)洗滌。減壓濃縮有機層。藉由矽膠層析法(3%至20% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**44-13** (575 mg, 52.2%)。

在室溫下，向**44-13** (575 mg, 901 μmol)於無水MeCN (8 mL)中之經攪拌溶液中添加DMAP (220 mg, 1.80 mmol)、TEA (182 mg, 1.80 mol)及TPSCl (416 mg, 1.37 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。用NH₃·H₂O (10 mL)處理混合物，接著攪拌混合物2小時。減壓濃縮混合物。將殘餘物溶解於EA (30 mL)中。溶液用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(1%至2% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈淡黃色油狀之**44-14** (514 mg, 78%)。

在室溫下，在N₂下，向**44-14** (514 mg, 807 μmol)於CH₃OH (9 mL)中之溶液中添加NH₄F (898 mg, 24.2 mmol)。在90°C下攪拌混合物12小時。使混合物冷卻至室溫，且濾出固體。減壓移除濾液。藉由矽膠層析法(5%至20% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得粗產物**44**。藉由製備型HPLC (中性)純化粗產物**44**獲得呈白色固體狀之經純化**44** (175 mg, 74%)。MS (ESI): *m/z*: 294 [M+H]⁺及587[2M+H]⁺。

實例18

製備化合物45



在 0°C 下，向**45-1** (5.0 g, 14.7 mmol, **45-1**如Rolland de Ravel等人, *J. Med. Chem.* (2015) 58(4):1862-1878中所提供製備)於DCM (100.0 mL)中之溶液中添加吡啶(4.1 g, 51.4 mmol)及 Tf_2O (9.1 g, 32.3 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物1小時。在 15°C 下，用 H_2O (200 mL)淬滅反應物。用DCM (2 $\times$ 220.0 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析法(20% EA/PE)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之**45-2** (4.9 g, 55%)。

將**45-2** (4.9 g, 8.2 mmol)溶解於TBAF (THF中1 M, 81.1 mL)，且在 15°C 下，在 N_2 下，攪拌混合物30小時。在 15°C 下用 H_2O (100 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3 $\times$ 100 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(10% CH_3OH /DCM)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**45-3** (2.2 g, 79%)。

將**45-3** (1.0 g, 2.9 mmol)溶解於 HCOOH (H_2O 中80%, 30.0 mL)中。在 15°C 下攪拌混合物12小時。減壓濃縮混合物。將殘餘物溶解於 CH_3OH (80 mL)中，且攪拌30分鐘。減壓濃縮混合物。藉由管柱層析法(12% CH_3OH /DCM)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**45-4** (600 mg,

74%)。

向**45-4** (500 mg, 1.8 mmol)於DMF (6.0 mL)中之溶液中添加碳酸二苯酯(465 mg, 2.2 mmol)及NaHCO₃ (76 mg, 905 μmol)。在140℃下攪拌混合物1.5小時。減壓濃縮混合物以移除DMF。藉由管柱層析法(12% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**45-5** (260 mg, 55%)。

向**45-5** (500 mg, 1.9 mmol)於EtOH (9.0 mL)及H₂O (1.0 mL)中之溶液中添加NaOH (232 mg, 5.8 mmol)。在15℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮混合物移除EtOH及H₂O。藉由管柱層析法(12% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**45-6** (450 mg, 83%)。

向**45-6** (450 mg, 1.6 mmol)於DMF (1.0 mL)中之溶液中添加AgNO₃ (3.5 g, 19.7 mmol)、咪唑(2.8 g, 40.7 mmol)及TBSCl (3.0 g, 19.7 mmol)。在100℃下攪拌混合物5小時。在20℃下，用H₂O (30 mL)淬滅反應物。用EtOAc(2 × 30 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(30% EA/PE)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**45-7** (550 mg, 54%)。

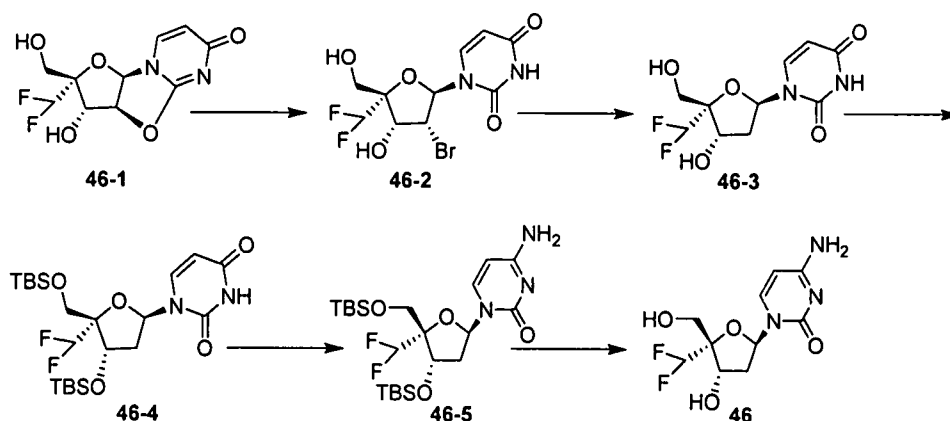
向**45-7** (550 mg, 888 μmol)於MeCN (7.0 mL)中之溶液中添加TEA (224 mg, 2.2 mmol)、DMAP (271 mg, 2.2 mmol)及TPSCl (670 mg, 2.22 mmol)。在20℃下攪拌混合物12小時。用NH₃·H₂O (3.5 mL, 28%純度)處理混合物，接著在20℃下攪拌1小時。在15℃下，用NH₄Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅反應物。混合物用H₂O(30 mL)稀釋且用EtOAc(2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析法(10% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**45-8** (500 mg, 91%)。

向**45-8** (200 mg, 324 μmol)於CH₃OH (10 mL)中之溶液添加NH₄F

(370 mg, 9.7 mmol)。在80℃下攪拌混合物12小時。藉由過濾移除固體。減壓濃縮濾液。藉由製備型HPLC (0.1% NH_4HCO_3 /水及MeCN)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**45** (35 mg, 40%)。MS (ESI): m/z : 551.1 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例19

製備化合物46



向**46-1** (600 mg, 2.17 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (338.79 mg, 2.39 mmol)及LiBr (245 mg, 2.82 mmol)。在60℃下攪拌混合物2小時。低壓濃縮混合物，且藉由管柱層析法(10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$)純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之**46-2** (720 mg, 93.09%)。

在 N_2 下，向**46-2** (700 mg, 1.96 mmol)於EA (5 mL)及EtOH (5.00 mL)中之溶液中添加Pd/C (300 mg, 10%純度)及NaOAc (234.76 mg, 2.86 mmol)。懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 (3×)淨化。在 H_2 (15 psi)氣球下在室溫下攪拌混合物2小時。濾出固體且低壓濃縮濾液。藉由管柱層析法(5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**46-3** (420 mg, 77.02%)。

向**46-3** (400 mg, 1.44 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加咪唑 (978.83 mg, 14.38 mmol)及 AgNO_3 (488.47 mg, 2.88 mmol)，隨後TBSCl (2.17 g, 14.38 mmol)。在80℃下攪拌混合物2小時。濾出固體

且低壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於EA(20 mL)中。用鹽水及水(1:1, 20 mL)洗滌溶液。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且低壓濃縮。藉由管柱層析法(EA:PE=2:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**46-4** (610 mg, 83.60%)。

向**46-4** (600 mg, 1.18 mmol)於MeCN (1.00 mL)中之溶液添加2,4,6-三異丙基苯-1-磺醯氯(714.75 mg, 2.36 mmol)、DMAP (288.32 mg, 2.36 mmol)及TEA (238.81 mg, 2.36 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。用NH₃•H₂O (2 mL, 28%純度)處理混合物，且攪拌1小時。用EA (30 mL)稀釋混合物。用NH₄Cl飽和溶液洗滌溶液。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且低壓濃縮。藉由管柱層析法(5% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之**46-5** (420 mg, 70.38%)。

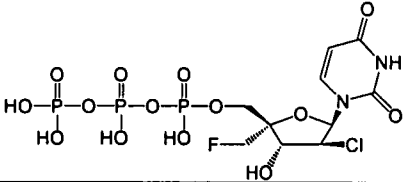
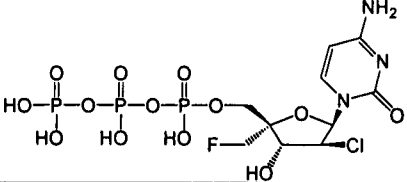
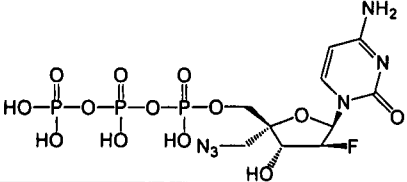
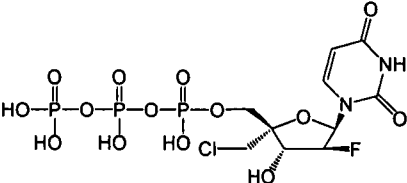
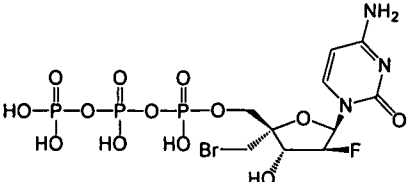
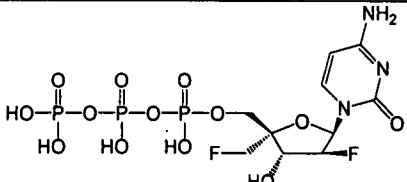
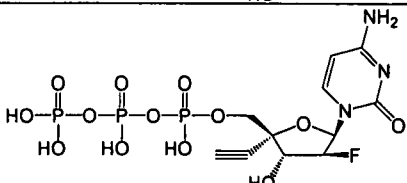
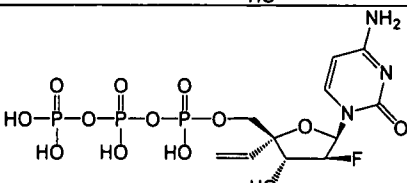
向**46-5** (420 mg, 830.47 μmol)於CH₃OH (20 mL)中之溶液添加NH₄F (153.80 mg, 4.15 mmol)。混合物在80-100°C下攪拌24小時，接著冷卻至室溫。藉由過濾移除固體。低壓濃縮濾液。藉由管柱層析法(5% CH₃OH/DCM)純化殘餘物獲得粗產物。藉由製備型HPLC (中性系統)純化粗產物獲得呈白色固體狀之經純化**46** (81 mg, 35.18%)。MS (ESI): *m/z*: 555.3 [2M+H]⁺。

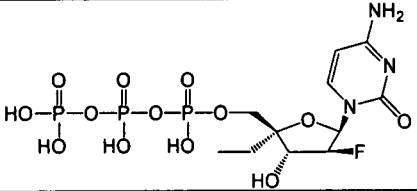
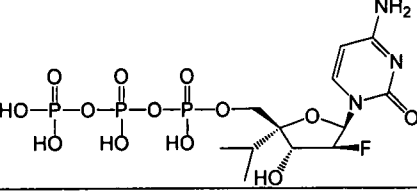
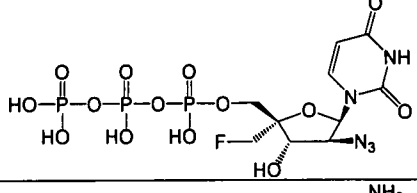
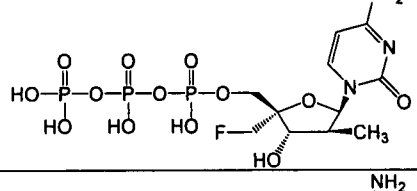
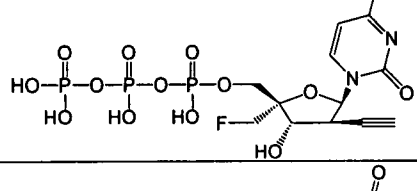
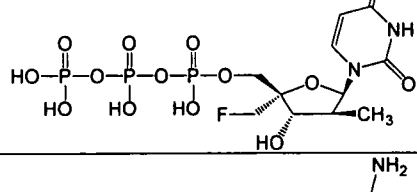
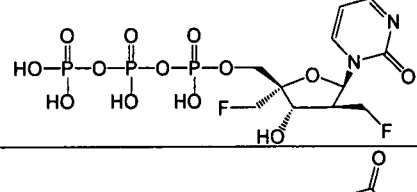
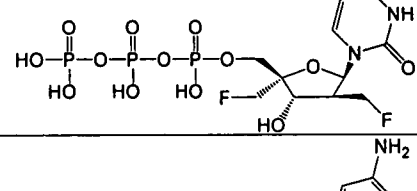
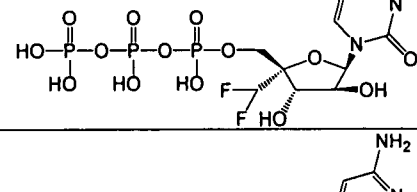
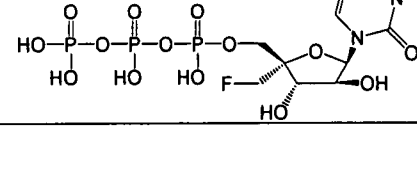
實例20

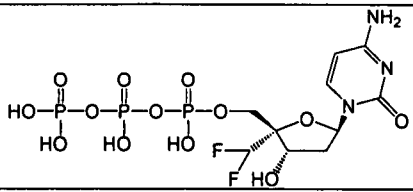
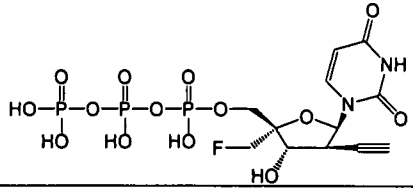
三磷酸酯

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。在浴槽溫度(42°C)下真空蒸發混合物15分鐘，接著冷卻至室溫。添加N-甲基咪唑(0.009 mL, 0.11 mmol)，隨後POCl₃ (9 μL, 0.11 mmol)，且混合物在室溫下保持20-40分鐘。反應藉由LCMS控制且藉由相應核苷5'-單磷酸酯之外觀監測。完成後，添加焦磷酸四丁銨鹽(150 mg)，隨後添加DMF (0.5 mL)獲得均質溶液。在環境溫度下1.5小時後，反應物用水(10 mL)稀釋且裝載至具有高效能Q瓊脂糖

之管柱HiLoad 16/10上。以50 mM TRIS緩衝液(pH 7.5)中0至1N NaCl之線性梯度進行分離。在75-80% B中溶離三磷酸酯。濃縮相應溶離份。在Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenominex)上藉由RP HPLC達成脫鹽。使用0至30%甲醇/50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)之線性梯度來溶離。合併相應溶離份，濃縮，且凍乾3次以移除過量緩衝液。

	結構	MS [M-1]	P(α)	P(β)	P(γ)
15		533.1	-7.23(d)	-22.50(t)	-11.70(d)
16		532.4	-10.75(d)	-23.18(t)	-11.76(d)
18		539.6	-9.69(d)	-23.15(t)	-11.91(d)
19		533.3	-11.02(d)	-23.43(t)	-12.00(d)
20		576.1	-7.39(s)	-22.50(br.s)	-11.86(s)
21		516.1	-7.39(s)	-22.49(br.s)	-11.74(s)
22		508.4	-10.15(br.s)	-23.01(br.s)	-12.09(d)
23		510.1	-9.09(d)	-22.86(t)	-11.82(d)

	結構	MS [M-1]	P(α)	P(β)	P(γ)
24		512.1	-10.67(br.s)	-23.06(br.s)	-11.51(d)
25		526.2	-10.28(br.s)	-22.82(br.s)	-11.48(d)
27		540.6	-8.21(d)	-22.69(t)	-11.75(d)
47		512.2	-10.01(d)	-22.23(br.s)	-11.48(s)
48		522.3	-11.50(br.s)	-21.68(br.s)	-11.50(br.s)
49		513.0	-9.70(s)	-22.68(s)	-11.65(s)
50		529.8	-10.55(br.s)	-22.90(br.s)	-11.72(br.s)
51		531.2	-11.49(br.s)	-22.66(br.s)	-11.49(br.s)
52		532.3	-10.63(br.s)	-22.95(t)	-11.92(d)
53		514.1	-10.78(br.s)	-23.16(t)	-11.78(d)

	結構	MS [M-1]	P(α)	P(β)	P(γ)
54		516.1	-10.87(d)	-23.17(t)	-11.83(d)
55		523.5	-10.79(s)	-23.09(s)	-11.87(d)

實例 A

小核糖核酸病毒分析法

將HeLa-OHIO細胞(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)以每孔 1.5×10^5 個細胞之密度接種至96孔培養盤中的分析培養基(不具有酚紅或L-麩醯胺酸之MEM，補充有1% FBS、1%青黴素 (penicillin)/鏈黴素 (streptomycin)、2mM GlutaGro及1× MEM非必需胺基酸，均來自Cellgro, Manassas, VA)中。細胞黏附24小時之後進行分析設定。溶解於DMSO中之化合物連續稀釋於分析培養基中直至2×最終濃度。自細胞抽吸培養基，且一式三份添加100 μl具有化合物之培養基。人類鼻病毒1B (ATCC, Manassas, VA)稀釋於分析培養基中，且向細胞及化合物中添加100 μL。選擇在4天內引起80-90%細胞病變效應的病毒接種物。經感染之細胞在33℃，5% CO₂培育4天。為了進行分析，將100 μL培養基換為100 μL CellTiter-Glo®試劑(Promega, Madison, WI)，且在室溫下培育10分鐘。在Victor X3多標籤盤讀取器上量測發光。

式(I)化合物在此分析中為活性的。例示性化合物之抗病毒活性展示於表2中，其中『A』指示EC₅₀ <1 μM，『B』指示EC₅₀ ≥1 μM且 < 10 μM，且『C』指示EC₅₀ ≥10 μM且 < 100 μM。

表2

化合物#	EC ₅₀	化合物#	EC ₅₀	化合物#	EC ₅₀
2	B	7	A	37	A
3	A	9	A		
4	A	10	B		

將HeLa-OHIO細胞(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)以每孔 1.5×10^5 個細胞之密度接種至96孔培養盤中的分析培養基(不具有酚紅或L-麩醯胺酸之MEM，補充有1% FBS、1%青黴素/鏈黴素、2mM GlutaGro及1× MEM非必需胺基酸，均來自Cellgro, Manassas, VA)中。細胞黏附24小時之後進行分析設定。溶解於DMSO中之化合物連續稀釋於分析培養基中直至2×最終濃度。自細胞抽吸培養基，且一式三份添加100 μl具有化合物之培養基。感染之前，細胞與經稀釋化合物一起培育24小時。人類鼻病毒1B (ATCC, Manassas, VA)稀釋於分析培養基中，且向細胞及化合物中添加100 μL。選擇在4天內引起80-90%細胞病變效應的病毒接種物。經感染之細胞在33℃，5% CO₂培育4天。為了進行分析，將100 μL培養基換為100 μL CellTiter-Glo®試劑(Promega, Madison, WI)，且在室溫下培育10分鐘。在Victor X3多標籤盤讀取器上量測發光。

式(I)化合物在此分析中為活性的。例示性化合物之抗病毒活性展示於表3中，其中『A』指示EC₅₀ <1 μM，『B』指示EC₅₀ ≥1 μM且< 10 μM，且『C』指示EC₅₀ ≥10 μM且< 100 μM。

表3

化合物#	EC ₅₀	化合物#	EC ₅₀
41	B	44	C
42	C	45	B

實例B

小核糖核酸病毒聚合酶抑制分析法

向酸不溶性RNA產物中併入氚化NMP來量測人類鼻病毒16聚合酶(HRV16pol)之酶活性。HRV16pol分析反應含有30 Nm重組酶、50 Nm雜聚RNA、約0.5 μCi氚化NTP、0.1 Mm競爭冷NTP、40 Mm Tris-HCl (Ph 7.0)、3 Mm二硫蘇糖醇及0.5 Mm MgCl₂。在增加濃度之抑制劑存在下，在30℃下培育標準反應物2.5小時。在反應結束時，用10%

TCA使RNA沈澱，且在尺寸排阻96孔盤上過濾酸不溶性RNA產物。在洗滌盤之後，添加閃爍液體，且根據標準程序用Trilux Microbeta閃爍計數器偵測放射性標記之RNA產物。藉由將資料擬合為非線性回歸(S形)來計算酶催化速率降低50%所處之化合物濃度(IC₅₀)。

自若干獨立實驗之平均值推導IC₅₀值且顯示於表4中。式(I)化合物在此分析中展示活性。下表中『A』值指示IC₅₀ < 5 μM，『B』值指示IC₅₀ < 20 μM，且『C』值指示IC₅₀值< 100 μM。

表4

化合物#	IC ₅₀	化合物#	IC ₅₀	化合物#	IC ₅₀
16	C	22	B	50	B
18	B	23	A	52	A
19	A	24	A	53	A
20	C	47	A	54	A
21	A	48	A		

實例C

腸病毒分析法

細胞

HeLa OHIO細胞購自Sigma Aldrich (St Louis, MO)且在37°C及5% CO₂下，在具有Glutamax (Gibco目錄號41090)且補充有10% FBS (Mediatech目錄號35-011-CV)及1%青黴素/鏈黴素(Mediatech目錄號30-002-CI)之MEM中培養。RD細胞購自ATCC (Manassas, VA)且在37°C及5% CO₂下，在補充有10% FBS (Mediatech目錄號35-011-CV)及1%青黴素/鏈黴素(Mediatech目錄號30-002-CI)之DMEM中培養。

抗腸病毒活性之判斷

對於HRV16、EV68及CVB3，HeLa-OHIO細胞以每毫升1.5 × 10⁵個細胞(每孔1.5 × 10⁴個細胞)密度接種於透明底黑色96孔培養盤中的分析培養基(不具有酚紅或L-麩醯胺酸之MEM (Gibco目錄號51200)，補充有1% FBS、1%青黴素/鏈黴素(Mediatech目錄號30-002-CI)，及

1% Glutamax (Gibco目錄號35050))中。對於EV71，RD細胞以每毫升 5×10^4 個細胞(每孔5000個細胞)之密度接種於分析培養基(補充有2% FBS及1%青黴素/鏈黴素之DMEM)中。24小時後，移除培養基且換為在分析培養基中連續稀釋之化合物。對於EC₅₀量測，細胞在具有足以獲得感染對照細胞相較於未感染對照細胞中細胞活力10倍降低之病毒接種體的100 μ L分析培養基中感染。2-6天後，使用CellTiter Glo發光細胞活力分析(Promega目錄號G7572)量測細胞活力。感染EV-71及CVB3之細胞在37℃下培養，而感染HRV-16或EV-68之細胞在33℃下培養。自各孔移除100 μ L培養基且添加100 μ L CellTiter Glo試劑。培養盤在室溫下培育5分鐘，接著使用Perkin Elmer多標籤計數器Victor3V量測發光。使用XLFit測定EC₅₀值。

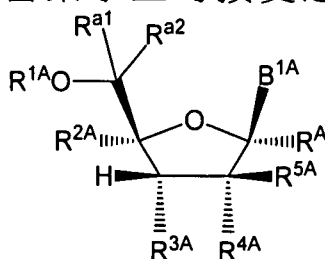
雖然已出於明確性及理解之目的藉助於說明及實例相當詳細地描述前文，但熟習此項技術者應理解，可在不悖離本發明之精神之情況下進行眾多及各種修改。因此，應清楚地理解，本文中所揭示之形式僅為說明性且並不意欲限制本發明之範疇，而確切而言亦涵蓋屬於本發明之真實範疇及精神內的所有修改及替代方案。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其中：

B^{1A} 為視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基；

R^A 為氫或氘；

R^{1A} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之鹼基、視情

況經取代之 O-連接胺基酸、

$$R^{6A}O-P(=Z^{1A})(OR^{7A})$$
、

$$R^{8A}O-P(=Z^{2A})(R^{9A})$$
 及
$$R^{10A}-P(=Z^{3A})(R^{11A})$$
；

R^{a1} 及 R^{a2} 獨立地為氫或氘；

R^{2A} 為未經取代之 C_{1-4} 烷基、未經取代之 C_{2-4} 烯基、未經取代之 C_{2-4} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 疊氮基烷基或 C_{1-6} 胺基烷基；

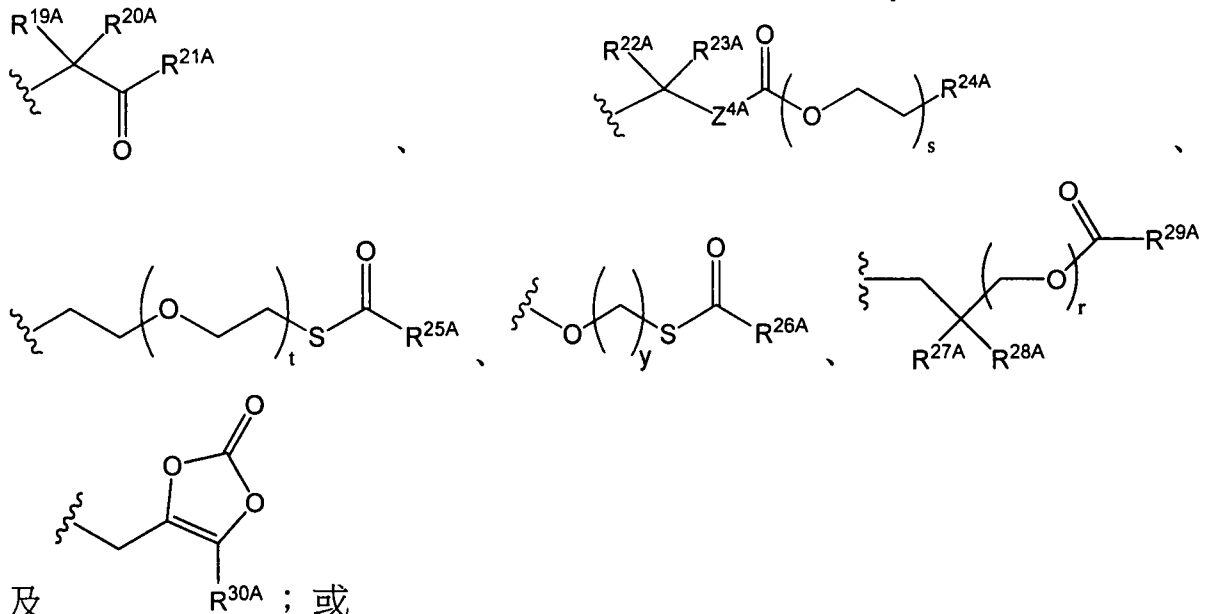
R^{3A} 係選自由以下組成之群：氫、氘、鹵基、OH、 $-OC(=O)R''^A$ 及視情況經取代之 O-連接胺基酸；

R^{4A} 為氫或氘；

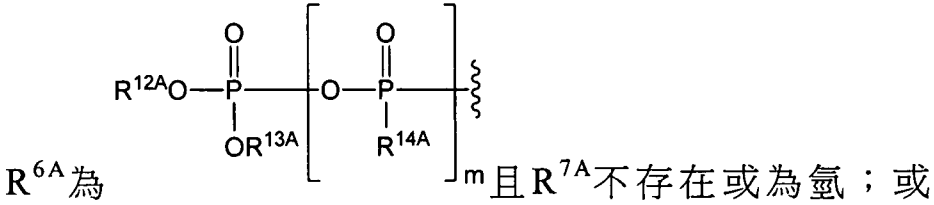
R^{5A} 為氫、氘、鹵素、 N_3 、OH、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基；

R^{6A} 、 R^{7A} 及 R^{8A} 獨立地選自由以下組成之群：不存在、氫、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、視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)、視情況經取代之 $^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基、視情況經取代之 $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1-24}$ 烯基、



及 R^{30A}；或



R^{6A}與R^{7A}一起形成選自由以下組成之群的部分：視情況經取代之 及視情況經取代之 ，其中連接至R^{6A}及R^{7A}之氧、磷及該部分形成六員至十員環系統；

R^{9A}獨立地選自由以下組成之群：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、NR^{31A}R^{32A}、視情況經取代之N-連接胺基酸及視情況經取代之N-連接胺基酸酯衍生物；

R^{10A}及R^{11A}獨立地為視情況經取代之N-連接胺基酸或視情況經取代之N-連接胺基酸酯衍生物；

R^{12A}及R^{13A}獨立地不存在或為氫；

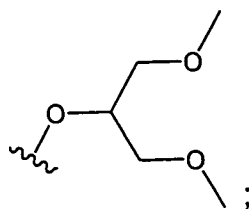
R^{14A} 為 O^- 、 OH 或甲基；

各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} 及各 R^{18A} 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} 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^{21A} 及 R^{24A} 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、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



R^{25A} 、 R^{26A} 及 R^{30A} 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^{27A} 及 R^{28A} 獨立地為 $-C\equiv N$ 或視情況經取代之選自由以下組成之群的取代基： C_{2-8} 有機基羰基、 C_{2-8} 烷氧羰基及 C_{2-8} 有機基胺基羰基；

R^{29A} 係選自由以下組成之群：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^{31A} 及 R^{32A} 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、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、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基及視情況經取代之芳基(C_{1-4} 烷基)；

R''^A 為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基；

m 及 t 獨立地為 0 或 1；

p 及 q 係獨立地選自由以下組成之群：1、2 及 3；

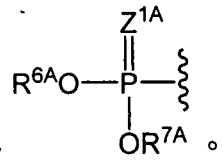
s為0、1、2或3；

r及u獨立地為1或2；

y為3、4或5；以及

Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 及 Z^{4A} 獨立地為O或S。

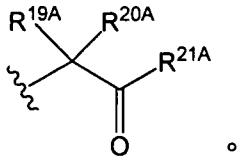
- 2. 如請求項1之化合物，其中 R^{2A} 為未經取代之 C_{1-4} 烷基。
- 3. 如請求項1之化合物，其中 R^{2A} 為未經取代之 C_{2-4} 烯基。
- 4. 如請求項1之化合物，其中 R^{2A} 為未經取代之 C_{2-4} 炔基。
- 5. 如請求項1之化合物，其中 R^{2A} 為 C_{1-6} 鹵烷基。
- 6. 如請求項1之化合物，其中 R^{2A} 為 C_{1-6} 疊氮基烷基。
- 7. 如請求項1之化合物，其中 R^{2A} 為 C_{1-6} 胺基烷基。



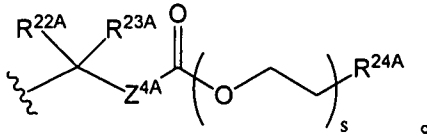
- 8. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中 R^{1A} 為
- 9. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為氫。
- 10. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆不存在。
- 11. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{3-24} 烯基、視情況經取代之 C_{3-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。
- 12. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。
- 13. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為視情況經取代之 C_{3-24} 烯基。
- 14. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為 $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基。

- 15. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為 $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基。
- 16. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為視情況經取代之芳基。
- 17. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。

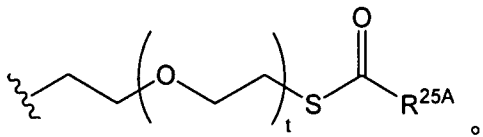
- 18. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為



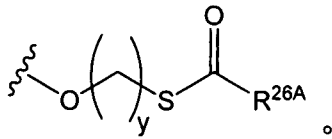
- 19. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為



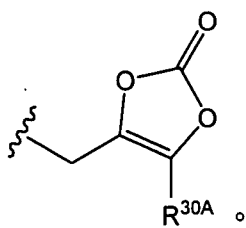
- 20. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為



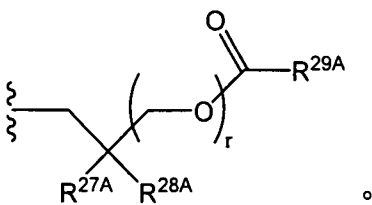
- 21. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為



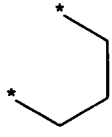
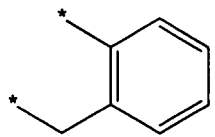
- 22. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為



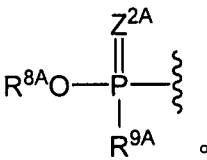
- 23. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 及 R^{7A} 皆為



- 24. 如請求項8之化合物，其中 R^{6A} 與 R^{7A} 一起可形成選自由以下組成

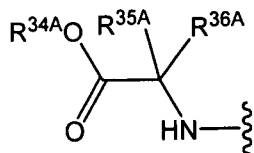
之群的部分：視情況經取代之  及視情況經取代之 ，其中連接至 R^{6A} 及 R^{7A} 之氧、磷及該部分形成六員至十員環系統。

- 25. 如請求項1至24中任一項之化合物，其中 Z^{1A} 為O。
- 26. 如請求項1至24中任一項之化合物，其中 Z^{1A} 為S。



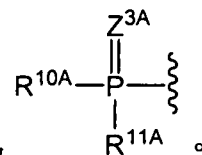
- 27. 如請求項1之化合物，其中 R^{1A} 為
- 28. 如請求項27之化合物，其中 R^{8A} 為氫，且 R^{9A} 為 $NR^{31A}R^{32A}$ ，其中 R^{30} 及 R^{31} 獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基及視情況經取代之芳基(C_{1-4} 烷基)。
- 29. 如請求項27之化合物，其中 R^{8A} 為視情況經取代之芳基；且 R^{9A} 為視情況經取代之N-連接胺基酸或視情況經取代之N-連接胺基酸酯衍生物。

- 30. 如請求項27之化合物，其中 R^{8A} 為視情況經取代之芳基；且 R^{9A} 具



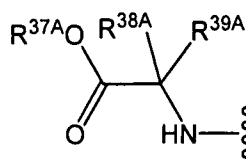
有結構，其中 R^{34A} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵烷基； R^{35A} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{36A} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{35A} 及 R^{36A} 一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

- 31. 如請求項27至30中任一項之化合物，其中 Z^{2A} 為O。
- 32. 如請求項27至30中任一項之化合物，其中 Z^{2A} 為S。



33. 如請求項1之化合物，其中 R^{1A} 為
34. 如請求項33之化合物，其中 R^{10A} 及 R^{11A} 皆為視情況經取代之N-連接胺基酸或視情況經取代之N-連接胺基酸酯衍生物。

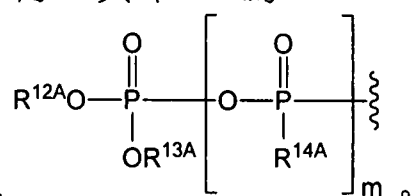
35. 如請求項33之化合物，其中 R^{10A} 及 R^{11A} 獨立地具有結構



，其中 R^{37A} 係選自由以下組成之群：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烷基； R^{38A} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、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^{39A} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{38A} 與 R^{39A} 一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

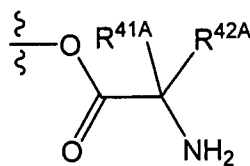
36. 如請求項33至35中任一項之化合物，其中 Z^{3A} 為O。

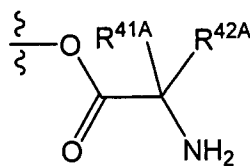
37. 如請求項33至35中任一項之化合物，其中 Z^{3A} 為S。

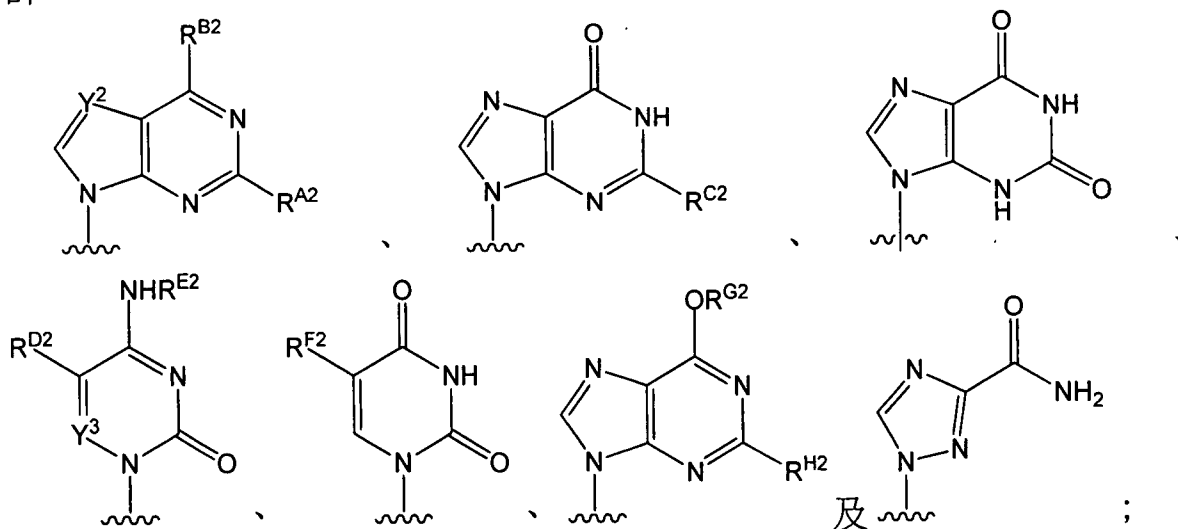


38. 如請求項1之化合物，其中 R^{1A} 為
39. 如請求項38之化合物，其中 m 為0，且 R^{12A} 及 R^{13A} 獨立地不存在或為氫。
40. 如請求項38之化合物，其中 m 為1， R^{12A} 及 R^{13A} 獨立地不存在或為氫，且 R^{14A} 為O⁻或OH。
41. 如請求項38之化合物，其中 m 為1， R^{12A} 及 R^{13A} 獨立地不存在或為氫且 R^{14A} 為甲基。

42. 如請求項1之化合物，其中 R^{1A} 為H。
43. 如請求項1之化合物，其中 R^{1A} 為視情況經取代之醯基。
44. 如請求項1之化合物，其中 R^{1A} 為視情況經取代之O-連接胺基酸。



45. 如請求項1之化合物，其中 R^{1A} 為 ，其中 R^{41A} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、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^{42A} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{41A} 與 R^{42A} 一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。
46. 如請求項1至45中任一項之化合物，其中 B^{1A} 係選自由以下組成之群：



其中：

R^{A2} 係選自由以下組成之群：氫、鹵素及 NHR^{J2} ，其中 R^{J2} 係選自由以下組成之群：氫、 $-C(=O)R^{K2}$ 及 $-C(=O)OR^{L2}$ ；

R^{B2} 為鹵素或 NHR^{W2} ，其中 R^{W2} 係選自由以下組成之群：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} 為氫或 NHR^{O2} ，其中 R^{O2} 係選自由以下組成之群：氫、 $-C(=O)R^{P2}$ 及 $-C(=O)OR^{Q2}$ ；

R^{D2} 係選自由以下組成之群：氫、氖、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} 係選自由以下組成之群：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} 係選自由以下組成之群：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；

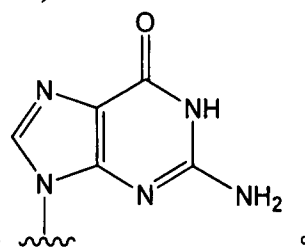
Y^2 及 Y^3 獨立地為N或 CR^{I2} ，其中 R^{I2} 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基；

R^{G2} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

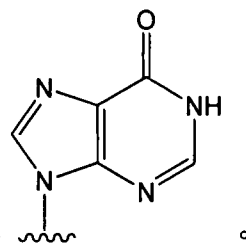
R^{H2} 為氫或 NHR^{T2} ，其中 R^{T2} 獨立地選自由以下組成之群：氫、 $-C(=O)R^{U2}$ 及 $-C(=O)OR^{V2}$ ；以及

R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} 及 R^{V2} 獨立地選自由以下組成之群： 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)。

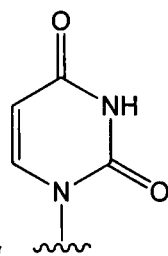
47. 如請求項46之化合物，其中 B^{IA} 為



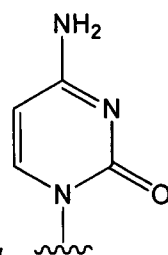
48. 如請求項46之化合物，其中 B^{IA} 為



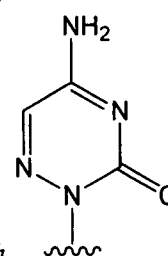
49. 如請求項46之化合物，其中 B^{1A} 為



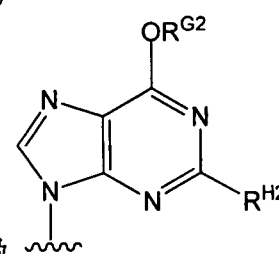
50. 如請求項46之化合物，其中 B^{1A} 為



51. 如請求項46之化合物，其中 B^{1A} 為



52. 如請求項46之化合物，其中 B^{1A} 為



53. 如請求項1至52中任一項之化合物，其中 R^{3A} 為氫。

54. 如請求項1至52中任一項之化合物，其中 R^{3A} 為氘。

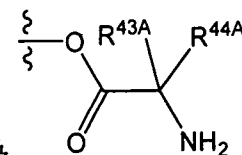
55. 如請求項1至52中任一項之化合物，其中 R^{3A} 為鹵基。

56. 如請求項1至52中任一項之化合物，其中 R^{3A} 為OH。

57. 如請求項1至52中任一項之化合物，其中 R^{3A} 為 $-OC(=O)R^{''A}$ 。

58. 如請求項1至52中任一項之化合物，其中 R^{3A} 為O-連接胺基酸。

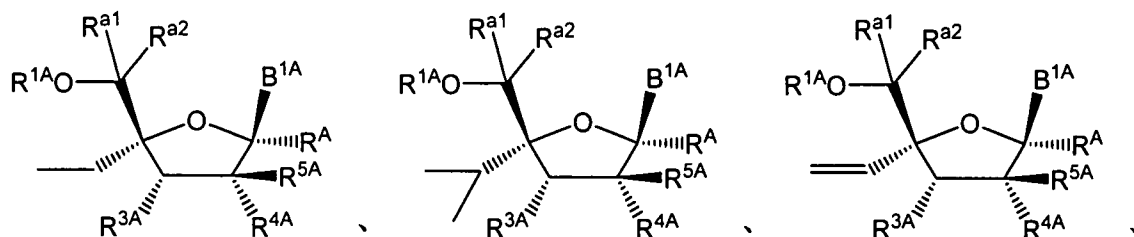
59. 如請求項1至52中任一項之化合物，其中 R^{3A} 為

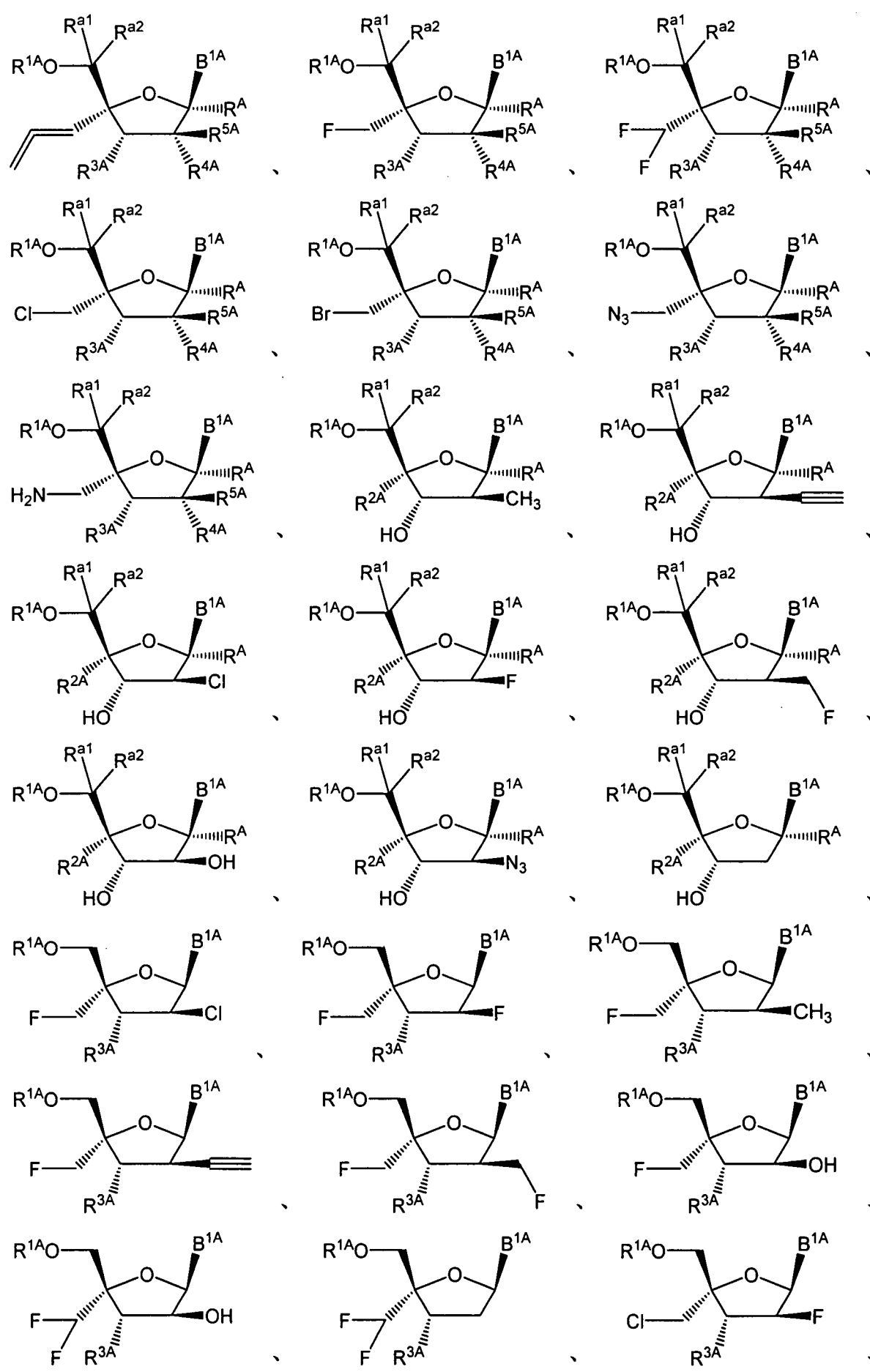


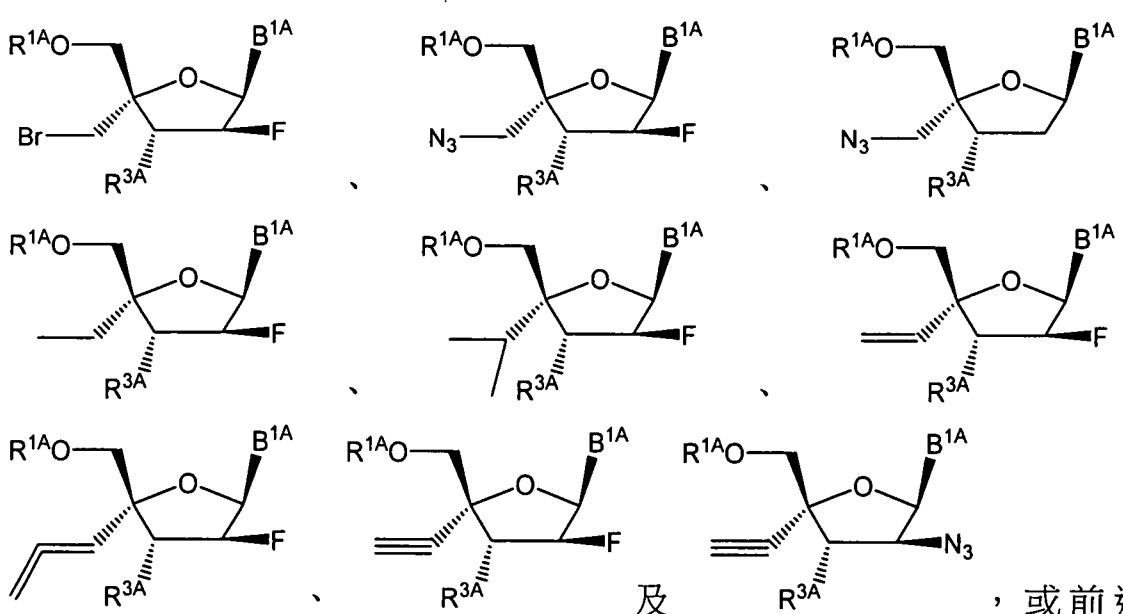
其中 R^{43A} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{44A} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{43A}

與 R^{4A} 一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

60. 如請求項1至59中任一項之化合物，其中 R^{4A} 為氫。
61. 如請求項1至59中任一項之化合物，其中 R^{4A} 為氘。
62. 如請求項1至61中任一項之化合物，其中 R^{5A} 為氫。
63. 如請求項1至61中任一項之化合物，其中 R^{5A} 為氘。
64. 如請求項1至61中任一項之化合物，其中 R^{5A} 為鹵素。
65. 如請求項1至61中任一項之化合物，其中 R^{5A} 為 N_3 。
66. 如請求項1至61中任一項之化合物，其中 R^{5A} 為OH。
67. 如請求項1至61中任一項之化合物，其中 R^{5A} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
68. 如請求項1至61中任一項之化合物，其中 R^{5A} 為視情況經取代之 C_{2-6} 烯基。
69. 如請求項1至61中任一項之化合物，其中 R^{5A} 為視情況經取代之 C_{2-6} 炔基。
70. 如請求項1至69中任一項之化合物，其中 R^{a1} 及 R^{a2} 皆為氫。
71. 如請求項1至69中任一項之化合物，其中 R^{a1} 及 R^{a2} 皆為氘。
72. 如請求項1至71中任一項之化合物，其中 R^A 為氫。
73. 如請求項1至71中任一項之化合物，其中 R^A 為氘。
74. 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：

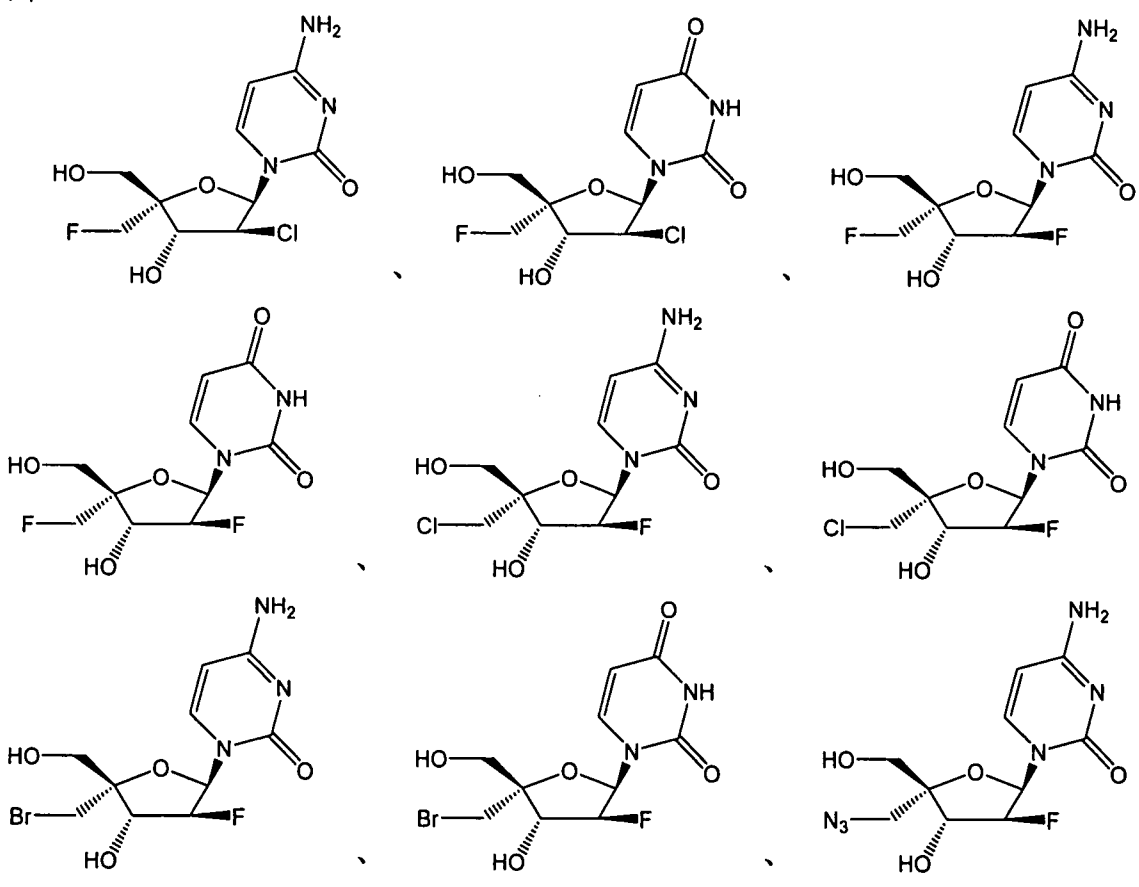


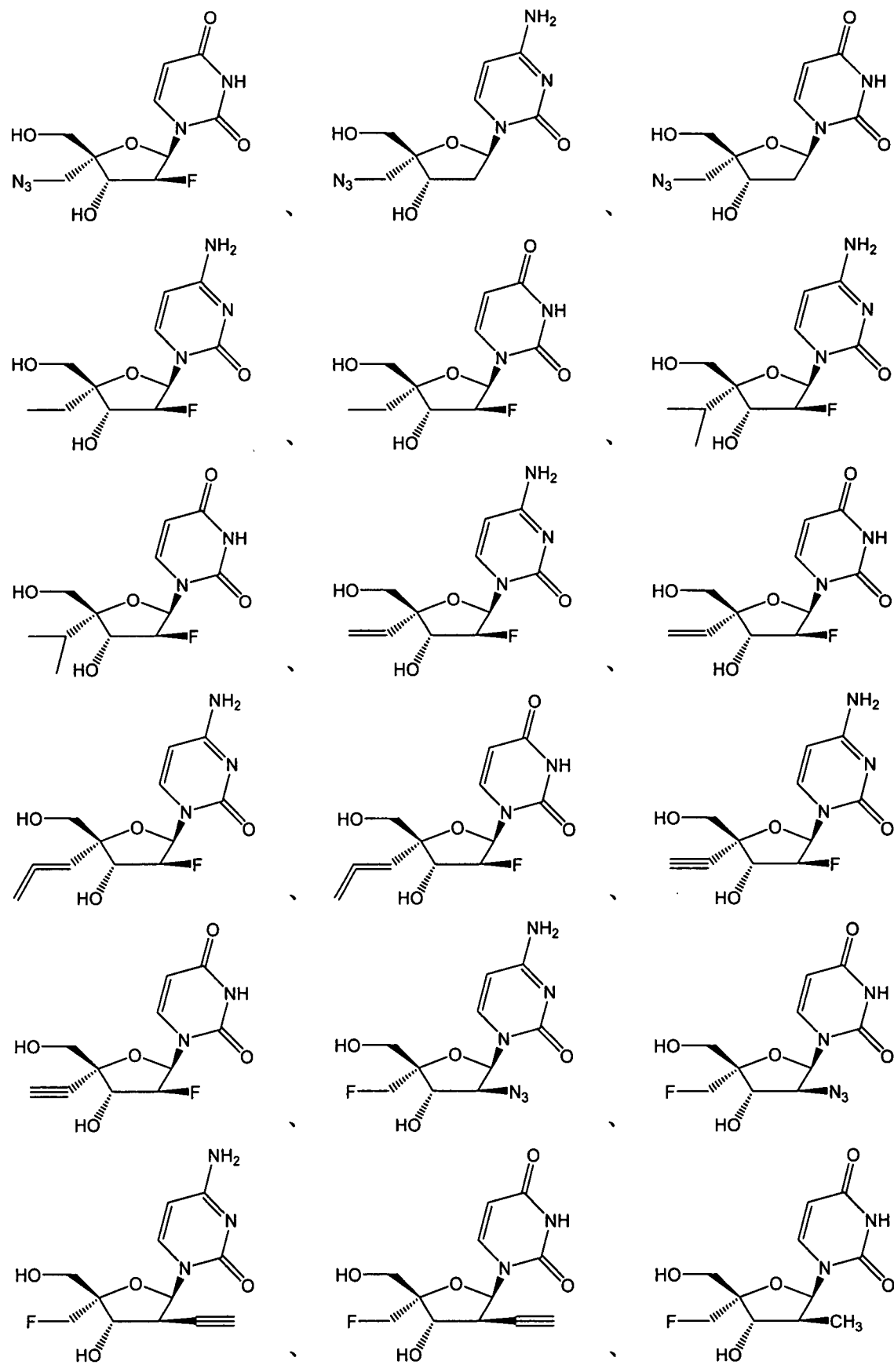


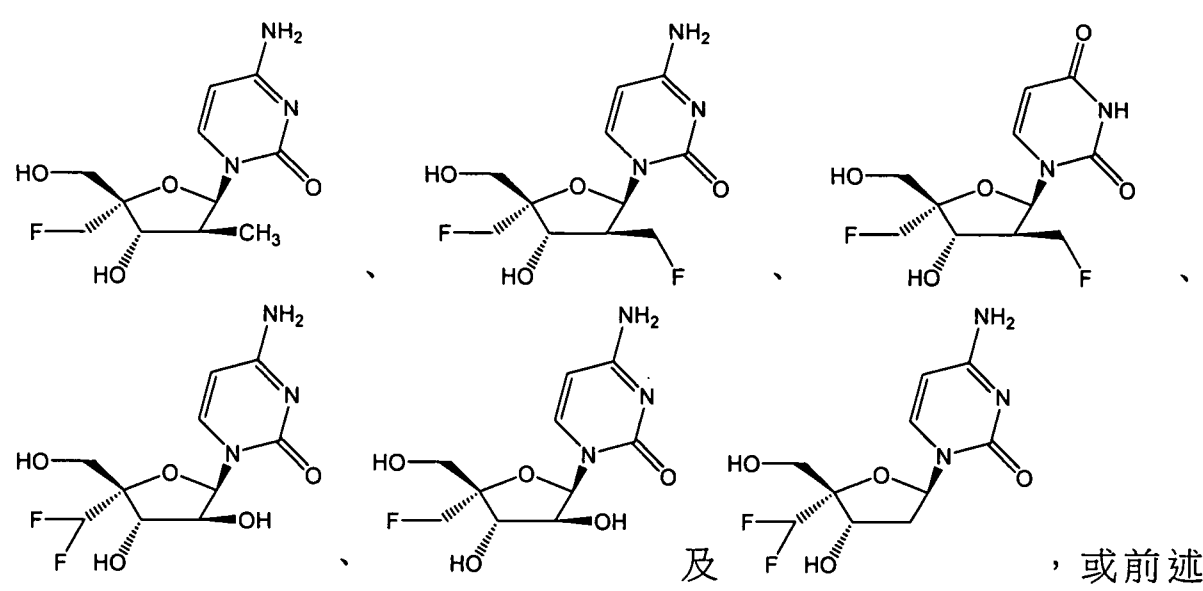


醫藥學上可接受之鹽。

75. 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：

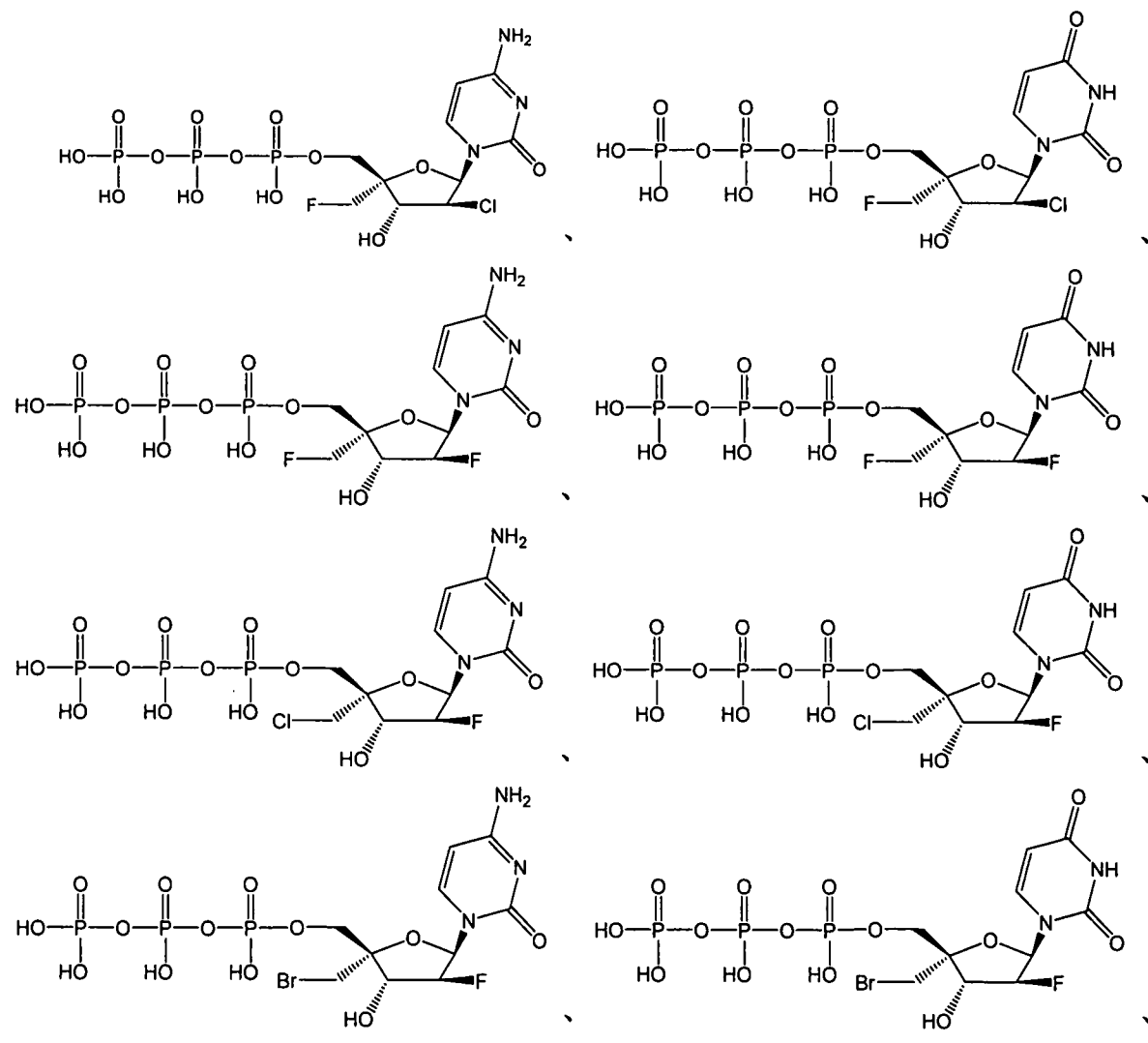


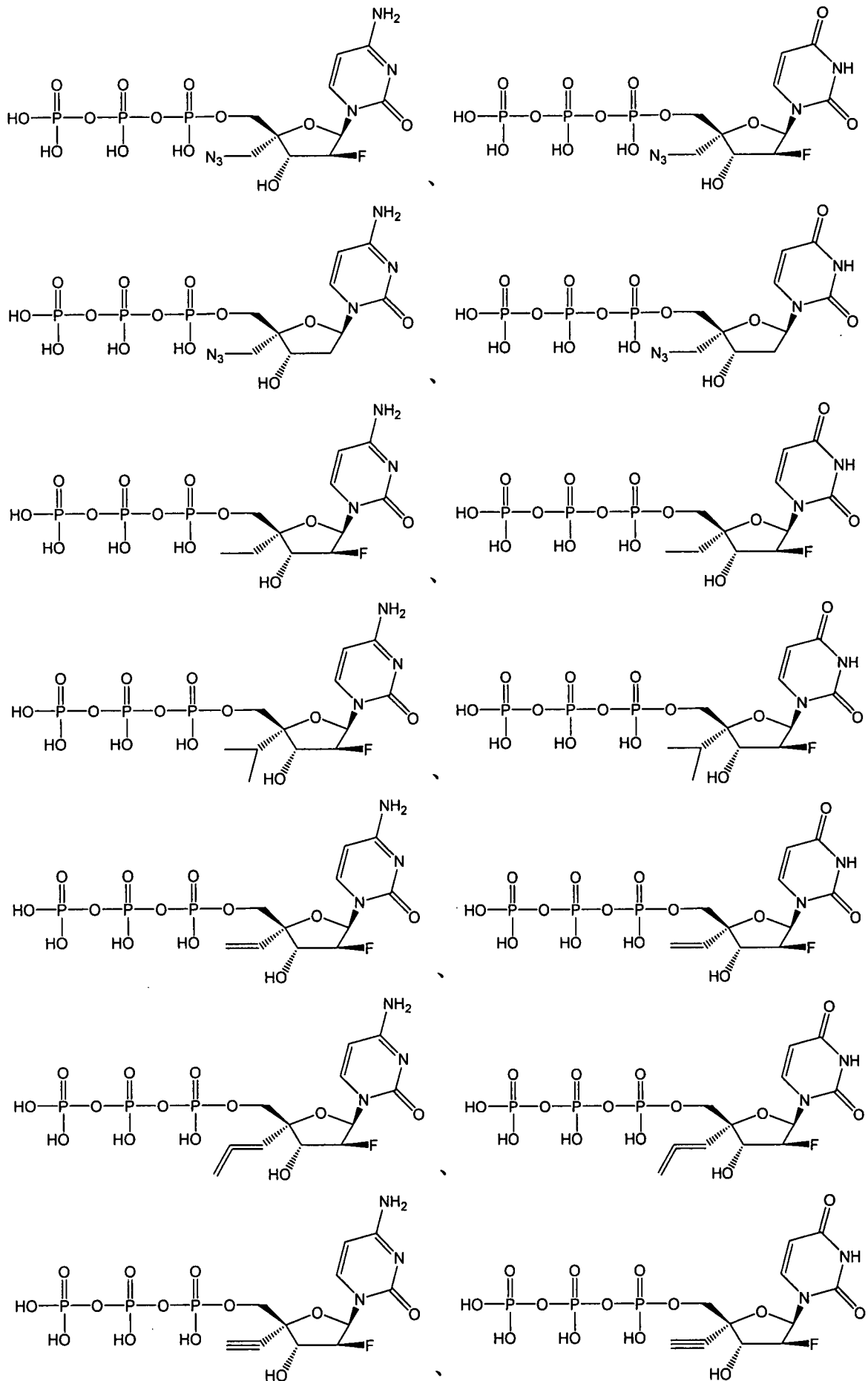


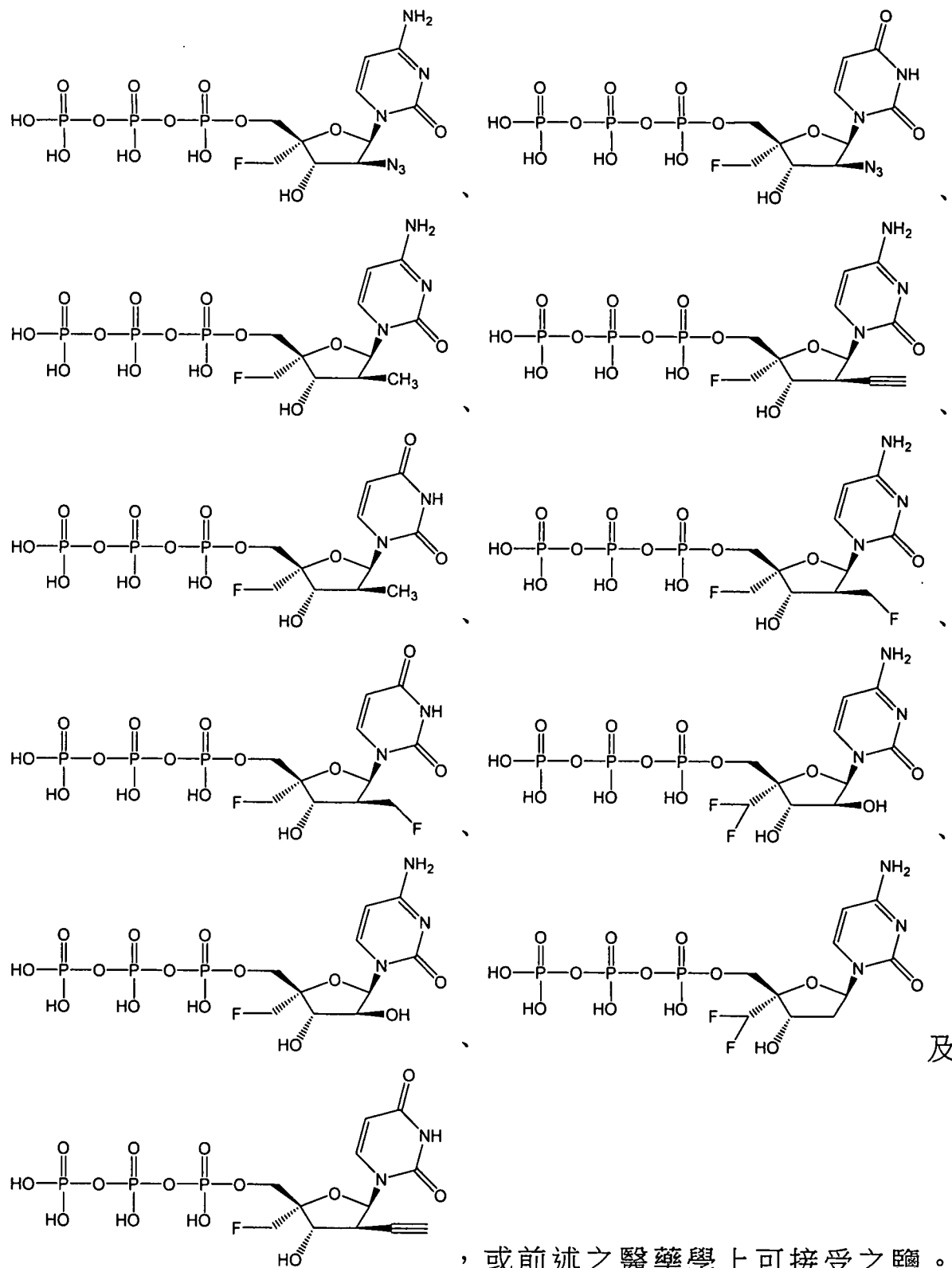


之醫藥學上可接受之鹽。

76. 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：







77. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至76中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。
78. 一種用於活體外抑制小核糖核酸病毒複製之方法，其包含使感

染該小核糖核酸病毒之細胞與有效量之如請求項1至76中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項77之醫藥組合物接觸。

79. 一種用於活體外改善或治療小核糖核酸病毒感染之方法，其包含使識別為遭受該病毒感染之個體體內的感染該小核糖核酸病毒之細胞與有效量之如請求項1至76中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項77之醫藥組合物接觸。
80. 如請求項78至79中任一項之方法，其進一步包含一或多種藥劑。
81. 如請求項78至80中任一項之方法，其中該小核糖核酸病毒係選自由以下組成之群：口蹄疫病毒 (Aphthovirus)、腸病毒 (Enterovirus)、鼻病毒 (Rhinovirus)、肝病毒 (Hepatovirus) 及雙埃柯病毒 (Parechovirus)。
82. 如請求項81之方法，其中該腸病毒係選自由以下組成之群：腸病毒A、腸病毒B、腸病毒C、腸病毒D、腸病毒E、腸病毒F、腸病毒G、腸病毒H及腸病毒J。
83. 如請求項81之方法，其中該腸病毒係選自由以下組成之群：脊髓灰白質炎病毒1 (poliovirus 1)、脊髓灰白質炎病毒2、脊髓灰白質炎病毒3、CV-A1、CV-A2、CV-A3、CV-A4、CV-A5、CV-A6、CV-A7、CV-A8、CV-A9、CV-A10、CV-A11、CV-A12、CV-A13、CV-A14、CV-A15、CV-A16、CV-A17、CV-A18、CV-A19、CV-A20、CV-A21、CV-A22、CV-A23、CV-B1、CV-B2、CV-B3、CV-B4、CV-B5、CV-B6、埃可病毒1 (echovirus 1)、埃可病毒2、埃可病毒3、埃可病毒4、埃可病毒5、埃可病毒6、埃可病毒7、埃可病毒9、埃可病毒11、埃可病毒12、埃可病毒13、埃可病毒14、埃可病毒15、埃可病毒16、埃可病毒17、埃可病

毒18、埃可病毒19、埃可病毒20、埃可病毒21、埃可病毒24、埃可病毒25、埃可病毒26、埃可病毒27、埃可病毒29、埃可病毒30、埃可病毒31、埃可病毒32、埃可病毒33、腸病毒68、腸病毒69、腸病毒70、腸病毒71及維爾紐斯人類腦脊髓炎病毒(viluis human encephalomyelitis virus)。

84. 如請求項81之方法，其中該腸病毒係選自由以下組成之群：鼻病毒A、鼻病毒B及鼻病毒C。
85. 如請求項81之用途，其中肝病毒為A型肝炎。
86. 如請求項81之方法，其中該雙埃柯病毒係選自由以下組成之群：人類雙埃柯病毒1、人類雙埃柯病毒2、人類雙埃柯病毒3、人類雙埃柯病毒4、人類雙埃柯病毒5及人類雙埃柯病毒6。
87. 如請求項78至80中任一項之方法，其中該小核糖核酸病毒係選自由以下組成之群：艾誇瑪病毒(Aquamavirus)、禽肝炎病毒(Avihepatovirus)、心病毒(Cardiovirus)、科薩病毒(Cosavirus)、地西匹病毒(Dicipivirus)、馬鼻病毒(Erbovirus)、崙病毒(Kobuvirus)、美格瑞病毒(Megrivirus)、薩利病毒(Salivirus)、薩佩洛病毒(Sapelovirus)、塞尼卡病毒(Senecavirus)、捷申病毒(Teschovirus)及震顫病毒(Tremovirus)。
88. 一種有效量的如請求項1至76中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項77之醫藥組合物的用途，其用於製備用以改善或治療識別為遭受小核糖核酸病毒感染之個體體內的小核糖核酸病毒感染的藥劑。
89. 一種有效量的如請求項1至76中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項77之醫藥組合物的用途，其用於製備用以抑制小核糖核酸病毒複製之藥劑。
90. 一種有效量的如請求項1至76中任一項之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽或如請求項77之醫藥組合物的用途，其用於製備用以接觸感染小核糖核酸病毒之細胞的藥劑。

91. 如請求項88至90中任一項之用途，其進一步包含一或多種藥劑。
92. 如請求項88至91中任一項之用途，其中該小核糖核酸病毒係選自由以下組成之群：口蹄疫病毒、腸病毒、鼻病毒、肝病毒及雙埃柯病毒。
93. 如請求項92之用途，其中該腸病毒係選自由以下組成之群：腸病毒A、腸病毒B、腸病毒C、腸病毒D、腸病毒E、腸病毒F、腸病毒G、腸病毒H及腸病毒J。
94. 如請求項92之用途，其中該腸病毒係選自由以下組成之群：脊髓灰白質炎病毒1、脊髓灰白質炎病毒2、脊髓灰白質炎病毒3、CV-A1、CV-A2、CV-A3、CV-A4、CV-A5、CV-A6、CV-A7、CV-A8、CV-A9、CV-A10、CV-A11、CV-A12、CV-A13、CV-A14、CV-A15、CV-A16、CV-A17、CV-A18、CV-A19、CV-A20、CV-A21、CV-A22、CV-A23、CV-B1、CV-B2、CV-B3、CV-B4、CV-B5、CV-B6、埃可病毒1、埃可病毒2、埃可病毒3、埃可病毒4、埃可病毒5、埃可病毒6、埃可病毒7、埃可病毒9、埃可病毒11、埃可病毒12、埃可病毒13、埃可病毒14、埃可病毒15、埃可病毒16、埃可病毒17、埃可病毒18、埃可病毒19、埃可病毒20、埃可病毒21、埃可病毒24、埃可病毒25、埃可病毒26、埃可病毒27、埃可病毒29、埃可病毒30、埃可病毒31、埃可病毒32、埃可病毒33、腸病毒68、腸病毒69、腸病毒70、腸病毒71及維爾紐斯人類腦脊髓炎病毒。
95. 如請求項92之用途，其中該腸病毒係選自由以下組成之群：鼻病毒A、鼻病毒B及鼻病毒C。

96. 如請求項92之用途，其中肝病毒為A型肝炎。
97. 如請求項92之用途，其中該雙埃柯病毒係選自由以下組成之群：人類雙埃柯病毒1、人類雙埃柯病毒2、人類雙埃柯病毒3、人類雙埃柯病毒4、人類雙埃柯病毒5及人類雙埃柯病毒6。
98. 如請求項88至91中任一項之用途，其中該小核糖核酸病毒係選自由以下組成之群：艾誇瑪病毒、禽肝炎病毒、心病毒、科薩病毒、地西匹病毒、馬鼻病毒、嶙病毒、美格瑞病毒、薩利病毒、薩佩洛病毒、塞尼卡病毒、捷申病毒及震顫病毒。