



(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 201217392 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100134051

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 21 日

(51)Int. Cl. : *C07F9/165 (2006.01)*

C07F9/6571 (2006.01)

A61K31/665 (2006.01)

A61K31/661 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/22 美國

61/385,363

2010/12/22 美國

61/426,461

(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：史密斯 大衛 柏娜德 SMITH, DAVID BERNARD (US)；迪維爾 裘洛密 DEVAL, JEROME (FR)；達奇那 娜塔莉亞 DYATKINA, NATALIA (US)；貝奇曼 里歐尼德 BEIGELMAN, LEONID (US)；王剛奇 WANG, GUANGYI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：10 共 257 頁

(54)名稱

經取代之核苷酸類似物

SUBSTITUTED NUCLEOTIDE ANALOGS

(57)摘要

本發明揭示硫代磷酸酯核苷酸類似物、合成硫代磷酸酯核苷酸類似物之方法及用該等硫代磷酸酯核苷酸類似物治療諸如病毒感染、癌症及/或寄生物病之疾病及/或病況的方法。

編號	結構
6000	
6001	
6002	
6003	
6004	
6005	

編號	結構
6006	 <chem>CC(C)OC(=O)CNC(=O)OP(=O)(OC1=CC=CC=C1)O[C@H]2C[C@@H](C)[C@H](O)[C@H]2N3C=NC(=O)NC=C3</chem>
6007	 <chem>CC(C)OC(=O)CNC(=O)OP(=O)(OC1=CC=CC=C1)O[C@H]2C[C@@H](C)[C@H](O)[C@H]2N3C=NC(=O)NC=C3</chem>
6008	 <chem>CC(C)OC(=O)CNC(=O)OP(=O)(OC1=CC=CC=C1)O[C@H]2C[C@@H](C)[C@H](O)[C@H]2N3C=NC(=O)NC=C3</chem>
6009	 <chem>CC(C)OC(=O)CNC(=O)OP(=O)(OC1=CC=CC=C1)O[C@H]2C[C@@H](C)[C@H](O)[C@H]2N3C=NC(=O)NC=C3</chem>
6010	 <chem>CC(C)OC(=O)CNC(=O)OP(=O)(OC1=CC=CC=C1)O[C@H]2C[C@@H](C)[C@H](O)[C@H]2N3C=NC4=C(N)N=CN=C4N3</chem>
6011	 <chem>CC(C)OC(=O)CNC(=O)OP(=O)(OC1=CC=CC=C1)O[C@H]2C[C@@H](C)[C@H](O)[C@H]2N3C=NC4=C(N)N=CN=C4N3</chem>



(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 201217392 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100134051

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 21 日

(51)Int. Cl. : *C07F9/165 (2006.01)*

C07F9/6571 (2006.01)

A61K31/665 (2006.01)

A61K31/661 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/22 美國

61/385,363

2010/12/22 美國

61/426,461

(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：史密斯 大衛 柏娜德 SMITH, DAVID BERNARD (US)；迪維爾 裘洛密 DEVAL, JEROME (FR)；達奇那 娜塔莉亞 DYATKINA, NATALIA (US)；貝奇曼 里歐尼德 BEIGELMAN, LEONID (US)；王剛奇 WANG, GUANGYI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：10 共 257 頁

(54)名稱

經取代之核苷酸類似物

SUBSTITUTED NUCLEOTIDE ANALOGS

(57)摘要

本發明揭示硫代磷酸酯核苷酸類似物、合成硫代磷酸酯核苷酸類似物之方法及用該等硫代磷酸酯核苷酸類似物治療諸如病毒感染、癌症及/或寄生物病之疾病及/或病況的方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案係關於化學、生物化學及醫藥領域。更特定而言，本文揭示一種硫代磷酸酯核苷酸類似物，包括一或多種核苷酸類似物之醫藥組合物，及合成其之方法。本文亦揭示單獨用硫代磷酸酯核苷酸類似物，或以與其他藥劑之組合療法治療疾病及/或病況之方法。

相關申請案之交叉引用

本申請案主張2010年9月22日申請之美國臨時申請案第61/385,363號；及2010年12月22日申請之美國臨時申請案第61/426,461號之權益；其兩者係以全文引用之方式併入本文中，包括任何圖式。

【先前技術】

核苷類似物為已經展示在活體外及活體內發揮抗病毒及抗癌活性之一類化合物，且因此已為針對治療病毒感染及癌症進行廣泛研究之對象。核苷類似物通常為無治療活性化合物，其由宿主或病毒酶轉化成其各別活性抗代謝物，後者轉而可抑制涉及病毒或細胞增殖之聚合酶。可藉由多種機制進行活化，諸如添加一或多個磷酸酯基及其他代謝過程，或與其他代謝過程組合。

【發明內容】

本文揭示之一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療贅生性疾

病之方法，其可包括投與患有贅生性疾病之個體治療有效量之一或多種式(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。本文所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/或治療贅生性疾病之藥物。本文所述之其他實施例係關於可用於改善及/或治療贅生性疾病之一或多種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

本文揭示之一些實施例係關於抑制腫瘤生長之方法，其可包括投與患有腫瘤之個體治療有效量之一或多種式(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。本文所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抑制腫瘤生長之藥物。本文所述之其他實施例係關於可用於抑制腫瘤生長之一或多種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療病毒感染之方法，其可包括投與患有病毒感染之個體治療有效量之一或多種式(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。本文所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/或治療病毒感染之藥物。本文所述之其他實施例係關於可用於改善及/或治療病毒感染之一或多種式(I)化合物，或其醫藥學

上可接受之鹽。

本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療病毒感染之方法，其可包括使感染病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物，或一或多種本文所述化合物之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。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述化合物，或一或多種本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽來製造用於改善及/或治療病毒感染之藥物，該改善及/或治療病毒感染可包括使感染病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸。本文所述之其他實施例係關於可用於改善及/或治療病毒感染之一或多種本文所述化合物，或一或多種本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽，該改善及/或治療病毒感染係藉由使感染病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸而達成。

本文揭示之一些實施例係關於抑制病毒複製之方法，其可包括使感染病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物，或一或多種本文所述化合物之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。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述化合物，或一或多種本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽來製造用於抑制病毒複製之藥物，該抑制病毒複製可包括使感染病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸。本文所述之其他實施例係關於可用於抑

制病毒複製之一或多種本文所述化合物，或一或多種本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽，該抑制病毒複製係藉由使感染病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸而達成。

本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療寄生物病之方法，其可包括投與患有寄生物病之個體治療有效量之一或多種式(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。本文所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/或治療寄生物病之藥物。本文所述之其他實施例係關於可用於改善及/或治療寄生物病之一或多種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療病毒感染之方法，其可包括投與患有病毒感染之個體治療有效量之本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如一或多種式(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之醫藥組合物，以及選自以下之藥劑：干擾素、病毒唑(ribavirin)、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、其他抗病毒化合物；式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯或其醫藥學上可接受之鹽；式(BB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及式(DD)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療病毒感染之方法，其可包括使

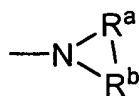
感染病毒感染之細胞與治療有效量之本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)，或包括本文所述化合物之醫藥組合物，以及選自以下之藥劑接觸：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、其他抗病毒化合物；式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯或其醫藥學上可接受之鹽；式(BB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及式(DD)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文揭示之一些實施例係關於抑制病毒複製之方法，其可包括投與個體治療有效量之本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)，或包括本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，以及選自以下之藥劑：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、其他抗病毒化合物；式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯或其醫藥學上可接受之鹽；式(BB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及式(DD)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該藥劑可為選自化合物 1001-1014、2001-2010、3001-3008、4001-4005、5001-5002、7000-7077、8000-8012或9000之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括一或多種上述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。在一些實施例中，該方法可包括投與選自以下之第二藥劑：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、其他

抗病毒化合物；式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯或其醫藥學上可接受之鹽；式(BB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及式(DD)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該病毒感染為HCV。

【實施方式】

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語的意義與一般技術者通常所瞭解之意義相同。除非另外說明，否則本文參考之所有專利、申請案、公開申請案及其他公開案係以全文引用方式併入本文中。在本文之術語存在複數種定義的狀況下，除非另外說明，否則以此部分中之定義為主。

如本文所用之任何「R」基團，諸如(不限於) R 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} 及 R'' 表示可連接至所示原子之取代基。 R 基團可經取代或未經取代。若兩個「R」基團被描述為「連在一起」，則該等 R 基團與其所連接之原子可形成環烷基、芳基、雜芳基或雜環。舉例而言(不限於)，若 $NR^{1a}R^{1b}$ 基團之 R^{1a} 與 R^{1b} 被指示為「連在一起」，則意謂其彼此共價鍵結形成環：



當基團被描述為「視情況經取代」時，彼基團可未經取

代或經一或多個所示取代基取代。同樣，當基團被描述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自一或多個所示取代基。若未指示取代基，則意謂所示之「視情況經取代」或「經取代」之基團可經一或多個個別且獨立地選自以下之基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、經保護之羥基、烷氧基、芳氧基、鹽基、巰基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲鹽基、N-胺甲鹽基、O-硫代胺甲鹽基、N-硫代胺甲鹽基、C-鹽胺基、N-鹽胺基、S-磺鹽胺基、N-磺鹽胺基、C-羧基、經保護之C-羧基、O-羧基、異氰酸酯基、硫氰基、異硫氰基、硝基、矽烷基、次磺鹽基、亞磺鹽基、磺鹽基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵甲烷磺鹽基、三鹵甲烷磺鹽胺基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基，及其經保護之衍生物。

如本文所用之「C_a至C_b」(其中「a」及「b」為整數)指烷基、烯基或炔基中之碳原子數，或環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基或雜脂環基之環中之碳原子數。即，烷基、烯基、炔基、環烷基之環、環烯基之環、環炔基之環、芳基之環、雜芳基之環或雜脂環基之環可含有「a」至「b」(包括「a」及「b」)個碳原子。因此，舉例而言，「C₁至C₄烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及(CH₃)₃C-。若對於烷基、烯基、炔基、

環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基或雜脂環基未指定「a」及「b」，則假定為此等定義中所述之最廣範圍。

如本文所用之「烷基」係指包含完全飽和(不含雙鍵或參鍵)之烴基的直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(當其在本文中出現時，諸如「1至20」之數值範圍係指既定範圍中之各整數；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20個碳原子(且包括20個碳原子)組成，儘管本發明定義亦涵蓋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個碳原子之低碳數烷基。化合物之烷基可指定為「C₁-C₄烷基」或類似指定。僅舉例而言，「C₁-C₄烷基」指示烷基鏈中存在1至4個碳原子，亦即該烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包括(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。

如本文所用之「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。烯基可未經取代或經取代。

如本文所用之「炔基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個參鍵之烷基。炔基可未經取代或經取代。

如本文所用之「環烷基」係指完全飽和(不含雙鍵或參鍵)之單環或多環烴環系統。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接於一起。環烷基在環中可含

有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。環烷基可未經取代或經取代。典型環烷基包括(但決不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

如本文所用之「環烯基」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；儘管若存在一個以上雙鍵，則雙鍵不能在整個所有環中形成完全離域之 π 電子系統(否則該基團為如本文所定義之「芳基」)。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接於一起。環烯基可未經取代或經取代。

如本文所用之「環炔基」係指在至少一個環中含有一或多個參鍵之單環或多環烴環系統。若存在一個以上參鍵，則參鍵不能在整個所有環中形成完全離域之 π 電子系統。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接於一起。環炔基可未經取代或經取代。

如本文所用之「芳基」係指碳環(皆為碳)單環或多環芳環系統(包括兩個碳環共用一化學鍵之稠環系統)，其在整個所有環中具有完全離域之 π 電子系統。芳基中之碳原子數可不同。舉例而言，芳基可為 C_6 - C_{14} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及甘菊環。芳基可經取代或未經取代。

如本文所用之「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(即除碳以外的元素，包括(但不限於)氮、氧及硫)之單環或多環芳環系統(具有完全離域之 π 電子系統的環系統)。雜芳基之環中之原子數可不同。舉例而言，雜芳基在環中可含有

4至14個原子，在環中含有5至10個原子或在環中含有5至6個原子。此外，術語「雜芳基」包括稠環系統，其中兩個環(諸如至少一個芳環及至少一個雜芳環，或至少兩個雜芳環)共用至少一個化學鍵。雜芳環之實例包括(但不限於)呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、喋啶、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹諾啉、吡啶及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

如本文所用之「雜環基」或「雜脂環基」係指3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員直至18員單環、雙環及三環系統，其中碳原子連同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，該一或多個不飽和鍵係以在整個所有環中不存在完全離域之 π 電子系統之方式安置。雜原子為除碳以外的元素，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，以使該定義包括氧代系統(oxo-system)及硫代系統(thio-system)，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫代醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接於一起。另外，雜脂環基中之任何氮可經四級銨化。雜環基或雜脂環基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-氧硫吡、1,4-噁噻吡、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二硫醇、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫吡、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、丁二醯亞胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、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、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶*N*-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯烷酮(pyrrolidione)、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-側氧基吡咯啶、四氫哌喃、4H-哌喃、四氫硫代哌喃、硫代嗎啉、硫代嗎啉亞砷、硫代嗎啉砷，及其苯稠合類似物(例如苯并咪唑啶酮、四氫喹啉、3,4-亞甲基二氧基苯基)。

如本文所用之「芳烷基」及「芳基(烷基)」指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之芳基。芳烷基之低碳數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。

如本文所用之「雜芳烷基」及「雜芳基(烷基)」指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之雜芳基。雜芳烷基之低碳數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、異噁唑基烷基及咪唑基烷基及其苯稠合類似物。

「(雜脂環基)烷基」及「(雜環基)烷基」指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之雜環基或雜脂環基。(雜脂環基)烷基之低碳數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-硫代噻喃-4-基)甲基及(1,3-噻嗪烷-4-基)甲基。

「低碳數伸烷基」為直鏈-CH₂-繫栓基團(tethering group)，其形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段。實例包括(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)及伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低碳數伸烷基可藉由用「經取代」之定義下所列出之取代基置換低碳數伸烷基之一或多個氫而經取代。

如本文所用之「烷氧基」係指式-OR，其中R為如上文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基或環炔基。烷氧基之非限制性清單為甲氧基、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、第二丁氧基及第三丁氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

如本文所用之「醯基」係指作為取代基經由羰基連接之氫、烷基、烯基、炔基或芳基。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。

如本文所用之「羥烷基」係指一或多個氫原子經羥基置換之烷基。例示性羥烷基包括(但不限於)2-羥乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基及2,2-二羥乙基。羥烷基可經取代或

未經取代。

如本文所用之「鹵烷基」係指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、三氟甲基及1-氯-2-氟甲基、2-氟異丁基。鹵烷基可經取代或未經取代。

如本文所用之「鹵烷氧基」係指一或多個氫原子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)。該等基團包括(但不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及1-氯-2-氟甲氧基、2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可經取代或未經取代。

如本文所用之「芳氧基」及「芳硫基」係指RO-及RS-，其中R為芳基，諸如(但不限於)苯基。芳氧基及芳硫基皆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、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。次磺醯基可經取代或未經取代。

「亞磺醯基」係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與對於次磺醯基相同定義。亞磺醯基可經取代或未經取代。

「磺醯基」係指「SO₂R」基團，其中R可與對於次磺醯基相同定義。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、環炔

基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。O-羧基可經取代或未經取代。

術語「酯」及「C-羧基」指「 $-C(=O)OR$ 」基團，其中R可與對於O-羧基相同定義。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可與對於O-羧基相同定義。硫羧基可經取代或未經取代。

「三鹵甲烷磺醯基」係指「 X_3CSO_2- 」基團，其中X為鹵素。

「三鹵甲烷磺醯胺基」係指「 $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ 」基團，其中X為鹵素且 R_A 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。

如本文所用之術語「胺基」係指 $-NH_2$ 基團。

如本文所用之術語「羥基」係指 $-OH$ 基團。

「氰基」係指「 $-CN$ 」基團。

如本文所用之術語「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。

「巯基」係指「 $-SH$ 」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、

環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。S-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「N-磺醯胺基」係指「 $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」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、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。N-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「O-胺甲醯基」係指「 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」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、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。O-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-胺甲醯基」係指「 $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」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、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)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、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)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、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)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、

環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)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、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。N-醯胺基可經取代或未經取代。

如本文所用之術語「鹵素原子」或「鹵素」意謂元素週期表(Periodic Table of the Elements)第7行之放射穩定性原子中任一者，諸如氟、氯、溴及碘。

在未說明取代基(例如鹵烷基)數目之情況下，可能存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包括一或多個相同或不同之鹵素。作為另一實例，「 C_1 - C_3 烷氧基苯基」可包括一或多個相同或不同之含有一個、兩個或三個原子之烷氧基。

除非另外指示，否則如本文所用之任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫係依照其常見用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(Commission on Biochemical Nomenclature)(參見Biochem. 11:942-944 (1972))。

術語「核苷」在本文中以其如由熟習此項技術者所瞭解之一般意義使用，且係指由經由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)之視情況經取代之戊糖部分或經修飾之戊糖部分構成的化合物。實例包括(但不限於)包含核糖部分之核糖

核苷及包含去氧核糖部分之去氧核糖核苷。經修飾之戊糖部分為氧原子經碳置換及/或碳經硫或氧原子置換之戊糖部分。「核苷」為可具有經取代之鹼基及/或糖部分之單體。另外，核苷可併入大DNA及/或RNA聚合物及寡聚物中。在一些情況下，核苷可為核苷類似物藥物。

如本文所用之術語「雜環鹼基」係指可連接至視情況經取代之戊糖部分或經修飾之戊糖部分的視情況經取代之含氮雜環基。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」在本文中以其如由熟習此項技術者所瞭解之一般意義使用，且包括其互變異構體。同樣，術語「嘧啶鹼基」在本文中以其如由熟習此項技術者所瞭解之一般意義使用，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清單包括嘌呤、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- N^6 -烷基腺嘌呤(例如8-側氧基- N^6 -甲基腺嘌呤)、7-去氮黃嘌呤、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、 N^4, N^4 -乙烯基胞嘧啶、 N^6, N^6 -乙烯-2,6-二胺基嘌呤、5-鹵尿嘧啶(例如5-氟尿嘧啶及5-溴尿嘧啶)、假異胞嘧啶、異

胞嘧啶、異鳥嘌呤及美國專利第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有限目的以引用方式併入本文中。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連接之胺基酸」係指經由主鏈胺基或單取代之胺基連接至所示部分的胺基酸。當胺基酸以N連接之胺基酸形式連接時，屬於主鏈胺基或單取代之胺基的一個氮不存在且胺基酸經由氮連接。如本文所用之術語「胺基酸」係指任何胺基酸(標準胺基酸及非標準胺基酸)，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、天冬醯胺酸、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(hypusine)、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。N連接之胺基酸可經取代或未經取代。

術語「N連接之胺基酸酯衍生物」係指主鏈羧酸基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)-，及苯甲基-O-C(=O)-。N連接之胺基酸酯衍生物可經取代或未經取代。

如本文所用之術語「保護基」指添加至分子中以防止分子中存在之基團進行不必要之化學反應的任何原子或原子團。保護基部分之實例係描述於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，其兩者皆出於揭示適合保護基之有限目的以引用方式併入本文中。保護基部分可以如下方式選擇，其對某些反應條件穩定且易於在適當階段使用自此項技術獲知之方法移除。保護基之非限制性清單包括苯甲基；經取代之苯甲基；烷基羰基及烷氧羰基(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(例如苯甲氧基羰基)；經取代之甲醚(例如甲氧基甲醚)；經取代之乙醚；經取代之苯甲基醚；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(例如二甲縮醛)；環狀縮酮(例如1,3-二噁烷、1,3-二氧雜環戊烷及本文所述者)；非環狀

縮醛；環狀縮醛(例如本文所述者)；非環狀半縮醛；環狀半縮醛；環狀二硫代縮酮(例如 1,3-二噻吡或 1,3-二硫雜環戊烷)；原酸酯(例如本文所述者)及三芳基甲基(例如三苯甲基；單甲氧基三苯甲基(MMTr)；4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)；4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr)；及本文所述者)。

如本文所用之「離去基」係指能夠在化學反應中由另一原子或部分置換之任何原子或部分。更特定而言，在一些實施例中，「離去基」係指在親核取代反應中被置換之原子或部分。在一些實施例中，「離去基」為作為強酸之共軛鹼的任何原子或部分。適合離去基之實例包括(但不限於)甲苯磺酸酯基及鹵素。離去基之非限制性特徵及實例可見於例如 *Organic Chemistry*，第 2 版，Francis Carey (1992)，第 328-331 頁；*Introduction to Organic Chemistry*，第 2 版，Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981)，第 169-171 頁；及 *Organic Chemistry*，第 5 版，John McMurry (2000)，第 398 及 408 頁中；其全部皆出於達成揭示離去基之特徵及實例之有限目的而以引用方式併入本文中。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指不會對所投與之生物體引起顯著刺激且不消除化合物之生物活性及特性的化合物之鹽。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(例如鹽酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸)反應而獲得。醫藥鹽亦可藉由使

化合物與諸如以下之有機酸反應而獲得：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、水楊酸或苯磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應形成鹽而獲得，諸如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣鹽或鎂鹽)、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，且可藉由使化合物與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)反應形成鹽而獲得。

除非另外明確表明，否則本申請案中，尤其隨附之申請專利範圍中所用之術語及片語及其變體應視作具開放性而非具限制性。作為上述之實例，術語『包括』應視作意謂『包括(不限於)』、『包括(但不限於)』或其類似表述；如本文所用之術語『包含』與『包括』、『含有』或『特徵在於』同義且具包括性或開放性且不排除其他未敘述之要素或方法步驟；術語『具有』應解釋為『具有至少』；術語『包括』應解釋為『包括(但不限於)』；術語『實例』用於提供論述中之項目之例示性例證而非其詳盡或限制性清單；且使用術語(如『較佳』、『所需』或『合乎需要』及具有相似意義之措辭)不應理解為表示某些特徵對於本發明之結構或功能而言為關鍵的、基本的或甚至重要的，而實際上僅意欲強調在本發明之一特定實施例中可能使用或可能不使用之替代或其他特徵。另外，術語「包含」係與片語「具有至少」或「包括至少」同義地解釋。當用於關

於方法之上下文中時，術語「包含」意謂該方法包括至少所敘述之步驟，但可能包括其他步驟。當用於關於化合物、組合物或器件之上下文中時，術語「包含」意謂該化合物、組合物或器件包括至少所敘述之特徵或組分(組件)，但亦可包括其他特徵或組分(組件)。同樣，除非另外明確表明，否則用連詞『及』連接之項目群組不應視作需要彼等項目中之各者及每一者成組存在，而應視作『及/或』。同樣，除非另外明確表明，否則用連詞『或』連接之項目群組不應視作彼群組中需要相互排他性，而應視作『及/或』。

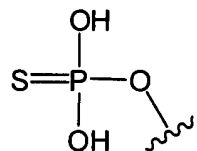
對於本文中使用的實質上任何複數及/或單數術語，具有此項技術之技能者可自複數闡釋成單數及/或自單數闡釋成複數，視上下文及/或應用之需要而定。為清晰起見，在本文中可能明確闡述各種單數/複數交換。不定冠詞「一」不排除複數個。單個處理器或其他單元可達成申請專利範圍中所敘述之若干項目之功能。在相互不同之附屬項中敘述某些量測值不指示此等量測值之組合不能有利地加以使用。申請專利範圍中之任何參考標記不應視作限制其範疇。

應瞭解，在具有一或多個對掌性中心之本文所述之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R組態或S組態或其混合物。因此，本文提供之化合物可為對映異構純，經對映異構性增濃，為外消旋混合物，為非對映異構純，經非對映異構性增濃，或為立體異

構混合物。另外，應瞭解，在具有一或多個產生可定義為E型或Z型之幾何異構體之雙鍵的本文所述之任何化合物中，各雙鍵可獨立地為E型或Z型或其混合物。

同樣，應瞭解，在所述之任何化合物中，亦意欲包括所有互變異構形式。舉例而言，意欲包括磷酸酯基及硫代磷酸酯基之所有互變異構體。硫代磷酸酯之互變異構體之實

例包括以下： $\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{wavy}$ 、 $\text{S}=\text{P}(\text{O}^-)-\text{O}-\text{wavy}$ 、 $\text{HS}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{O}-\text{wavy}$ 及



。此外，意欲包括此項技術中已知之雜環鹼基之所有互變異構體，包括天然及非天然嘌呤鹼基及嘧啶鹼基之互變異構體。

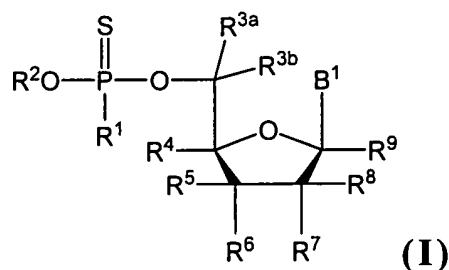
應瞭解，在本文揭示之化合物具有未滿原子價的情況下，將用氫或其同位素(例如氫-1(氕)及氫-2(氘))填滿原子價。

應瞭解，本文所述之化合物可經同位素標記。經同位素(諸如氕)取代可因代謝穩定性較大而提供某些治療優勢(諸如活體內半衰期延長或劑量需要減少)。化合物結構中所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，氫原子可明確地揭示或理解為存在於化合物中。在化合物中氫原子可能存在之任何位置上，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1(氕)及氫-2(氘)。因此，除非上下文另外明確規定，否則本文對化合物之提及涵蓋所有可能之同位素形式。

應瞭解，本文所述之方法及組合包括結晶形態(亦稱為多晶型物，其包括化合物之具有相同元素組成之不同晶體堆積排列)、非晶形相、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與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)形成之溶劑合物形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑合物形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且可在與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)一起結晶之製程期間形成。當溶劑為水時形成水合物，或當溶劑為醇時形成醇化物。另外，本文提供之化合物可以非溶劑合物以及溶劑合物形式存在。一般而言，出於本文提供之化合物及方法之目的，溶劑合物形式係視作等同於非溶劑合物形式。

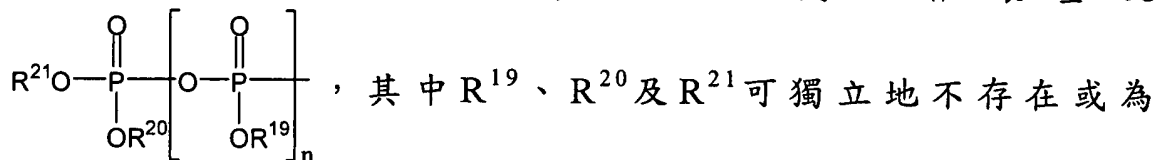
在提供值範圍之情況下，應瞭解在實施例中涵蓋上限及下限以及範圍之上限與下限之間的各居中值。

本文揭示之一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

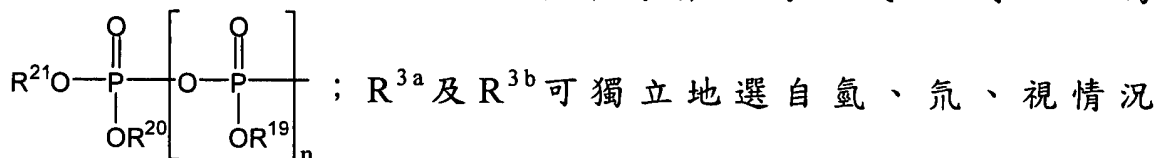


其中：B¹可為視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基；R¹可選自O⁻、OH、視情

況經取代之N連接之胺基酸及視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物； R^2 可選自視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及



氫，且 n 可為0或1；限制條件為當 R^1 為 O^- 或 OH 時， R^2 為



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_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基及芳基(C_{1-6} 烷基)；或 R^{3a} 可連同 R^{3b} 一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基； R^4 可選自氫、疊氮基、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^5 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{10}$ 及 $-OC(=O)R^{11}$ ； R^6 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{12}$ 及 $-OC(=O)R^{13}$ ； R^7 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 及 $-OC(=O)R^{15}$ ；或 R^6 及 R^7 可皆為氧原子且由羰基連接於一起； R^8 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{16}$ 及 $-OC(=O)R^{17}$ ； R^9 可選自氫、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及 $-OR^{18}$ ； R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 及 R^{18} 可獨立地選自氫及視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{15} 及 R^{17} 可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基；限制條件為當

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 及 R^9 皆為氫時， R^6 不可為疊氮基。

對於 R^2 ，在一些實施例中， R^2 可為視情況經取代之雜芳基。在其他實施例中， R^2 可為視情況經取代之雜環基。在其他實施例中， R^2 可為視情況經取代之芳基。舉例而言， R^2 可為視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基。若 R^2 為經取代之苯基或經取代之萘基，則苯環及萘環可經一或多次取代。視情況經取代之苯基及視情況經取代之萘基上可存在之適合取代基包括推電子基團及拉電子基團。在一些實施例中， R^2 可為對位上經取代之苯基。在其他實施例中， R^2 可為未經取代之苯基或未經取代之萘基。在其他實施例中， R^2 可為

R^2 可為 $R^{21}O-P(OR^{20})_2-O-P(OR^{19})_2$ ，其中 R^{19} 、 R^{20} 及 R^{21} 可獨立地不存在或為氫，且 n 可為0或1。在一些實施例中， n 可為0。在其他實施例中， n 可為1。熟習此項技術者應瞭解當 n 為0時， R^2 可為 α -硫代二磷酸酯基。同樣，熟習此項技術者應瞭解當 n 為1時， R^2 可為 α -硫代三磷酸酯基。在一些實施例中， R^{19} 、 R^{20} 及 R^{21} 中之至少一者可不存在。在其他實施例中， R^{19} 、 R^{20} 及 R^{21} 中之至少一者可為氫。在一些實施例中， R^{20} 及 R^{21} 可不存在。在其他實施例中， R^{20} 及 R^{21} 可為氫。在一些實施例中， R^{19} 、 R^{20} 及 R^{21} 可不存在。在一些實施例中， R^{19} 、 R^{20} 及 R^{21} 可為氫。熟習此項技術者應瞭解當 R^{19} 、 R^{20} 及 R^{21} 中任一者不存在時， R^{19} 、 R^{20} 及 R^{21} 所結合之氧原子可具有負電荷。舉例而言，當 R^{20} 不存在時，

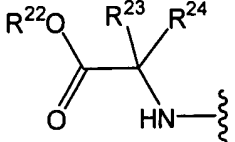
R^{20} 所結合之氧原子可為 O^- 。視連接至各磷原子之取代基而定，一或多個磷原子可為對掌性中心。舉例而言，當 n 為1時， α -磷(最靠近戊糖環之磷)可為對掌性中心。在一些實施例中， α -磷可為(R)立構中心。在其他實施例中， α -磷可為(S)立構中心。

在一些實施例中， R^1 可不存在。在其他實施例中， R^1 可為氫。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之N連接之 α -胺基酸。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之N連接之 α -胺基酸酯衍生物。可使用各種胺基酸及胺基酸酯衍生物，包括本文所述者。適合胺基酸包括(但不限於)丙胺酸、天冬醯胺酸、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。其他適合之胺基酸包括(但不限於) α -乙基-甘胺酸、 α -丙基-甘胺酸及 β -丙胺酸。N連接之胺基酸酯衍生物之實例包括(但不限於)以下任何胺基酸之酯衍生物：丙胺酸、天冬醯胺酸、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。N連接之胺基酸酯衍生物之其他實例包括(但不限於)以下任何胺基酸之酯衍生物： α -乙基-甘胺酸、 α -丙基-甘胺酸及 β -丙胺酸。

在一實施例中， R^1 可為丙胺酸之酯衍生物。在一實施例

中， R^1 可選自丙胺酸甲酯、丙胺酸乙酯、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，視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物可呈L組態。在其他實施例中，視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物可呈D組態。

在一些實施例中，當 R^1 為視情況經取代之N連接之 α -胺基酸或視情況經取代之N連接之 α -胺基酸酯衍生物時， R^2 可選自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雜環基。在一些實施例中，當 R^1 為視情況經取代之N連接之 α -胺基酸酯衍生物時， R^2 可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中，當 R^1 為視情況經取代之N連接之 α -胺基酸酯衍生物時， R^2 可為視情況經取代之雜芳基。在其他實施例中，當 R^1 為視情況經取代之N連接之 α -胺基酸酯衍生物時， R^2 可為視情況經取代之雜環基。

在一些實施例中， R^1 可具有結構 ，其中 R^{22}

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 C_{1-6} 鹵烷基；且 R^{23} 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^{24} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{23} 可連同 R^{24} 一起

形成視情況經取代之C₃₋₆環烷基。

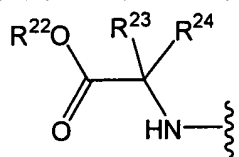
當R¹具有上文所示之結構時，R²³可為視情況經取代之C₁₋₆烷基。適合之視情況經取代之C₁₋₆烷基的實例包括下列基團之視情況經取代之變體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。當R²³經取代時，R²³可經一或多個選自以下之取代基取代：N-鹽胺基、巯基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在某一實施例中，R²³可為未經取代之C₁₋₆烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一實施例中，R²³可為甲基。

對於R²²，在一些實施例中，R²²可為視情況經取代之C₁₋₆烷基。視情況經取代之C₁₋₆烷基的實例包括下列基團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，R²²可為甲基或異丙基。在一些實施例中，R²²可為乙基或新戊基。在其他實施例中，R²²可為視情況經取代之C₃₋₆環烷基。視情況經取代之C₃₋₆環烷基之實例包括下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一實施例中，R²²可為視情況經取代之環己基。在其他實施例中，R²²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，R²²可為視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)。在一些實施

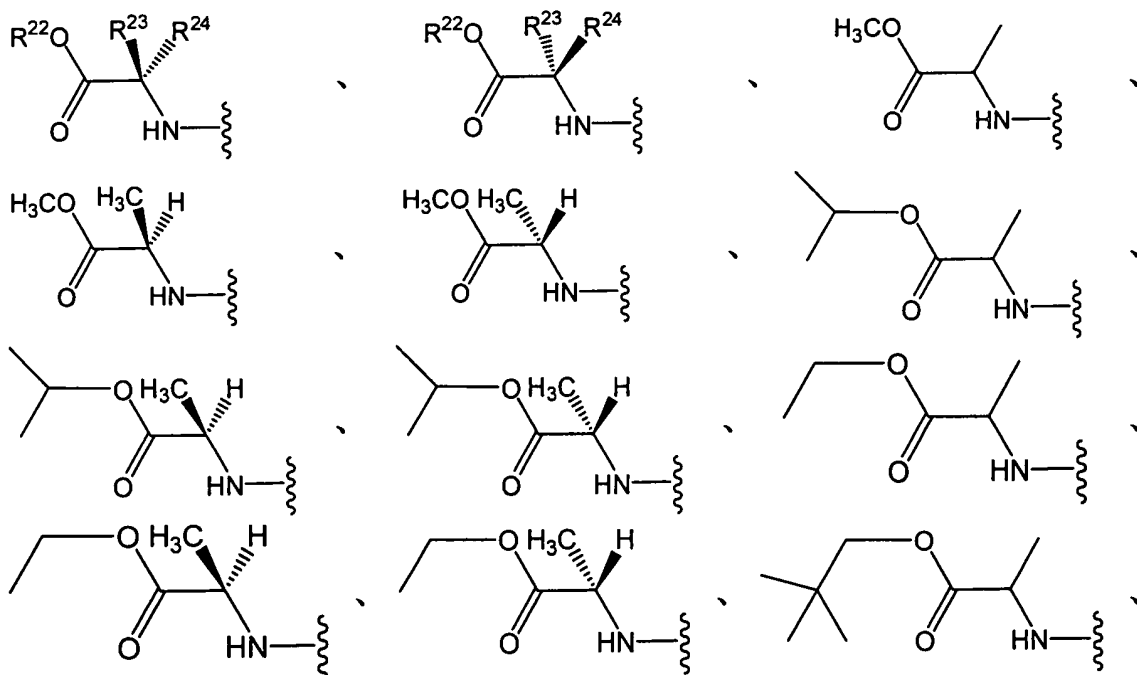
例中， R^{22} 可為視情況經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{22} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，例如 CF_3 。

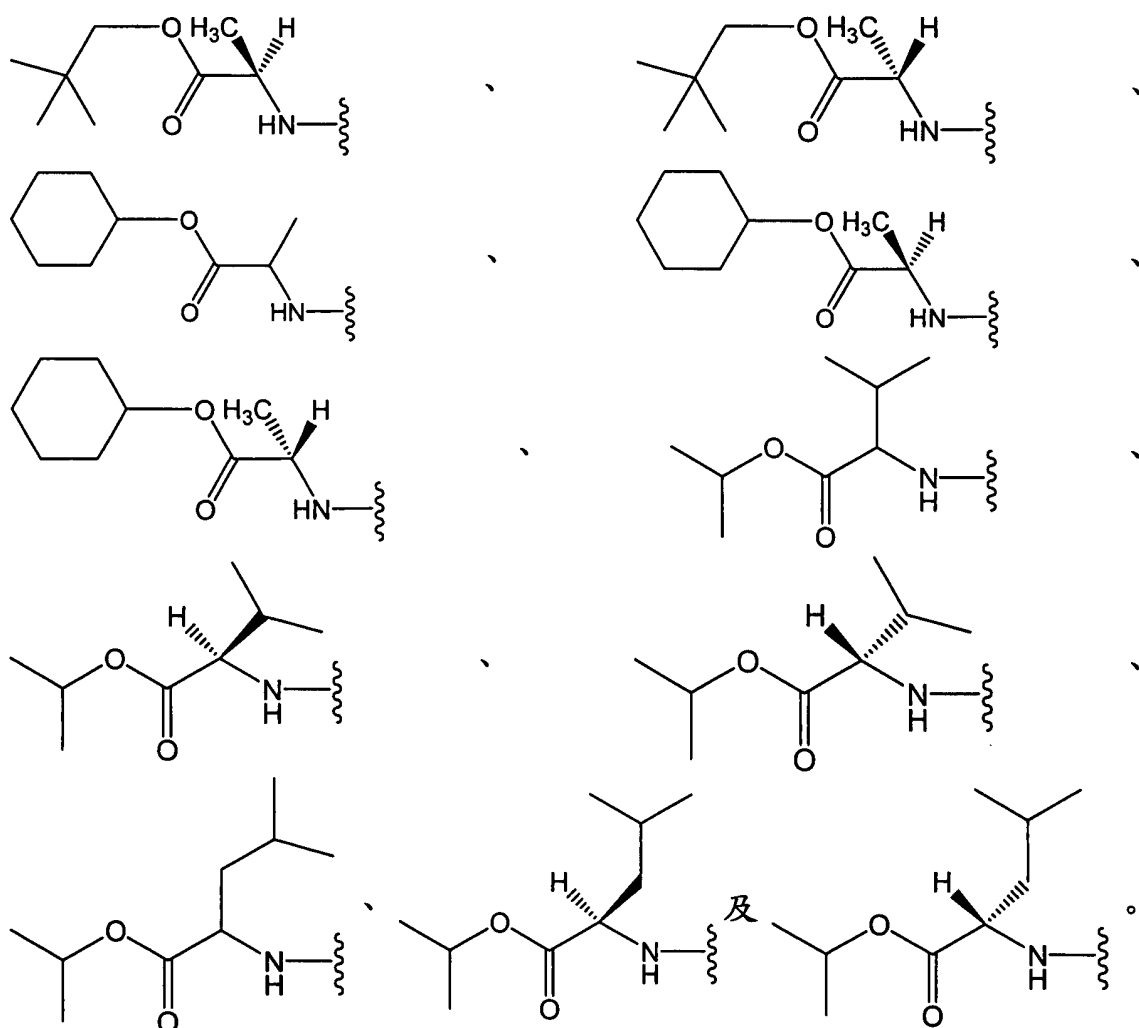
在一些實施例中， R^{24} 可為氫。在其他實施例中， R^{24} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一實施例中， R^{24} 可為甲基。在一些實施例中， R^{23} 可連同 R^{24} 一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。視選用於 R^{23} 及 R^{24} 之基團而定， R^{23} 及 R^{24} 所連接之碳可為對掌性中心。在某一實施例中， R^{23} 及 R^{24} 所連接之碳可為(R)對掌性中心。在其他實施例中， R^{23} 及 R^{24} 所連接之碳可為(S)對掌性中心。

適合之



基團的實例包括下列：





連接至式(I)化合物之5'位上之取代基可變化。在一些實施例中， R^{3a} 與 R^{3b} 可相同。在其他實施例中， R^{3a} 與 R^{3b} 可不同。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 可皆為氫。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另一者可為氫。適合之視情況經取代之 C_{1-6} 烷基的實例包括下列基團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)。在一實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 中之至少一者可為甲基，且 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另一者可為氫。在其他實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，且 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另一

者可為氫。適合之視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基的一個實例為 CF_3 。在其他實施例中， R^{3a} 可連同 R^{3b} 一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。當連接至5'碳上之取代基使5'碳具對掌性時，在一些實施例中，5'碳可為(R)立構中心。在其他實施例中，5'碳可為(S)立構中心。

連接至4'碳之取代基可變化。在一些實施例中， R^4 可為氫。在其他實施例中， R^4 可為疊氮基。在其他實施例中， R^4 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如以下基團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^4 可為視情況經取代之 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中， R^4 可為視情況經取代之 C_{2-6} 炔基。

連接至2'碳及3'碳之取代基亦可變化。在一些實施例中， R^5 可為氫。在其他實施例中， R^5 可為鹵素。在其他實施例中， R^5 可為疊氮基。在其他實施例中， R^5 可為氰基。在一些實施例中， R^5 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如以下基團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)。在其他實施例中， R^5 可為 $-OR^{10}$ ，其中 R^{10} 可為氫。在其他實施例中， R^5 可為 $-OR^{10}$ ，其中 R^{10} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^5 可為 $-OC(=O)R^{11}$ ，其中 R^{11} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。適合之 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基之實例係描述於本文中。

在一些實施例中， R^6 可為氫。在其他實施例中， R^6 可為鹵素。在其他實施例中， R^6 可為疊氮基。在其他實施例中， R^6 可為氰基。在一些實施例中， R^6 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^6 可為 $-OR^{12}$ ，其中 R^{12} 可為氫。在其他實施例中， R^6 可為 $-OR^{12}$ ，其中 R^{12} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。為 $-OR^{12}$ (其中 R^{12} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基)之 R^6 的實例之非限制性清單為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)及己氧基(直鏈或分支鏈)。在其他實施例中， R^6 可為 $-OC(=O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。適合之視情況經取代之 C_{1-6} 烷基的實例包括下列基團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)。適合之視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

在一些實施例中， R^7 可為氫。在其他實施例中， R^7 可為鹵素。在其他實施例中， R^7 可為疊氮基。在其他實施例中， R^7 可為氰基。在一些實施例中， R^7 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^7 可為 $-OR^{14}$ 。在一實施例中，當 R^{14} 為氫時， R^7 可為羥基。在其他實施例中，當 R^{14} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基時， R^7 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基。為 $-OR^{14}$ (其中 R^{14} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基)之

R^7 的實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)及己氧基(直鏈或分支鏈)。在其他實施例中， R^7 可為 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ，其中 R^{15} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如以下基團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^7 可為 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ，其中 R^{15} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

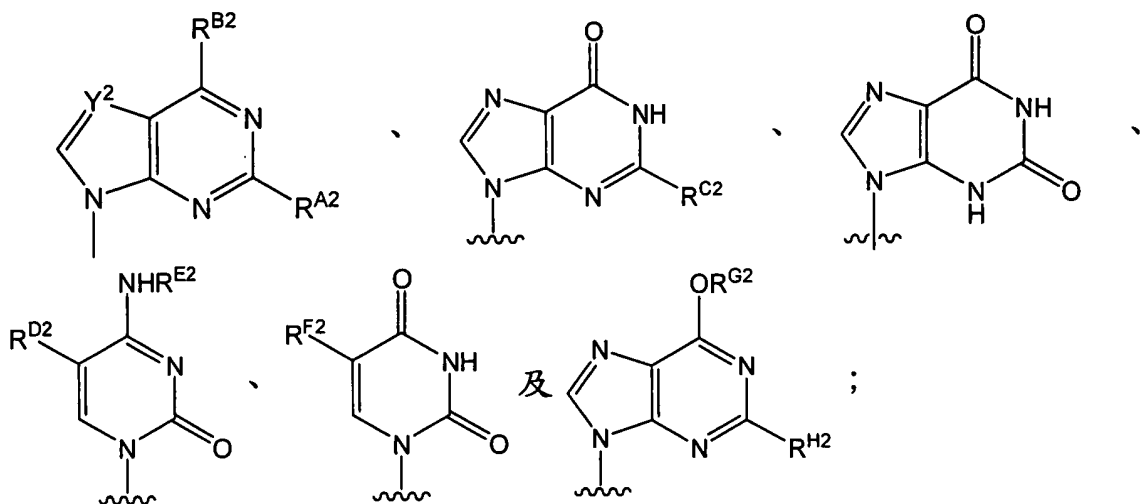
在一些實施例中， R^8 可為氫。在其他實施例中， R^8 可為鹵素。在其他實施例中， R^8 可為疊氮基。在其他實施例中， R^8 可為氰基。在一些實施例中， R^8 可為 $-\text{OR}^{16}$ 。當 R^{16} 為氫時， R^8 可為羥基。或者，當 R^{16} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基時， R^8 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基。適合之烷氧基係描述於本文中。在其他實施例中， R^8 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^8 可為 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{17}$ ，其中 R^{17} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^8 可為 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{17}$ ，其中 R^{17} 為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。適合之 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基之實例係描述於本文中。

在一些實施例中， R^6 及 R^7 可皆為羥基。在其他實施例中， R^6 及 R^7 可皆為氧原子且由羰基連接於一起，例如 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 。在一些實施例中， R^7 及 R^8 中之至少一者可為鹵素。在一些實施例中， R^7 及 R^8 可皆為鹵素。在其他實施例中， R^7 可為鹵素且 R^8 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如

本文所述者。在其他實施例中， R^7 可為氫且 R^8 可為鹵素。在其他實施例中， R^6 及 R^7 中之至少一者可為羥基且 R^8 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^6 可為羥基， R^7 可為羥基、H或鹵素，且 R^8 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 及 R^9 在此段中所述之任何實施例中可為氫。在一些實施例中， B^1 在此段中所述之任何實施例中可為視情況經取代之腺嘌呤、視情況經取代之鳥嘌呤及視情況經取代之胸嘧啶、視情況經取代之胞嘧啶或視情況經取代之尿嘧啶。

在一些實施例中， R^9 可為氫。在其他實施例中， R^9 可為疊氮基。在其他實施例中， R^9 可為氰基。在其他實施例中， R^9 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文所述者。在一些實施例中， R^9 可為 $-OR^{18}$ 。在一些實施例中，當 R^9 為 $-OR^{18}$ 時， R^9 可為羥基。在其他實施例中，當 R^9 為 $-OR^{18}$ 時， R^9 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基。視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基的實例包括以下：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(分支鏈及直鏈)及己氧基(分支鏈及直鏈)。

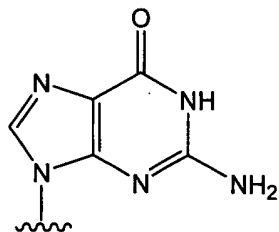
各種視情況經取代之雜環鹼基可連接至戊糖環。在一些實施例中，一或多個胺及/或胺基可經適合之保護基保護。舉例而言，胺基可藉由使胺及/或胺基轉化為鹽胺或胺基甲酸酯來加以保護。在一些實施例中，視情況經取代之雜環鹼基或具有一或多個經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基可具有下列結構中之一者：



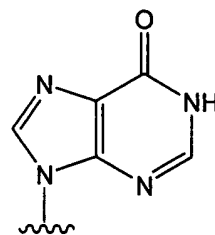
其中： R^{A2} 可選自氫、鹵素及 NHR^{J2} ，其中 R^{J2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{K2}$ 及 $-C(=O)OR^{L2}$ ； R^{B2} 可為鹵素或 NHR^{W2} ，其中 R^{W2} 係選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C(=O)R^{M2}$ 及 $-C(=O)OR^{N2}$ ； R^{C2} 可為氫或 NHR^{O2} ，其中 R^{O2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{P2}$ 及 $-C(=O)OR^{Q2}$ ； R^{D2} 可選自氫、鹵素、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、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 可為N(氮)或 CR^{I2} ，其中 R^{I2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； R^{G2} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^{H2} 可為氫或 NHR^{T2} ，其中 R^{T2} 可獨立地選自氫、 $-C(=O)R^{U2}$ 及 $-C(=O)OR^{V2}$ ，且

R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} 及 R^{V2} 可獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{3-6} 環炔基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、雜脂環基、芳基(C_{1-6} 烷基)、雜芳基(C_{1-6} 烷基)及雜脂環基(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提供用於「經取代」之定義的取代基之清單的取代基置換一或多個氫來加以修飾。視情況經取代之雜環鹼基或具有一或多個經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基上可存在之適合之視情況經取代之 C_{1-6} 烷基係描述於本文中，且包括以下基團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)。

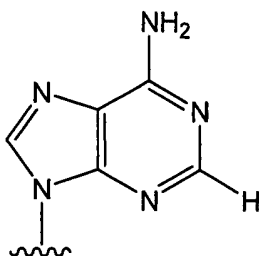
在一些實施例中， B^1 可選自腺嘌呤、鳥嘌呤、胸嘧啶、胞嘧啶及尿嘧啶。在一些實施例中， R^{B2} 可為 NH_2 。在其他實施例中， R^{E2} 可為氫。在一些實施例中， B^1 可為



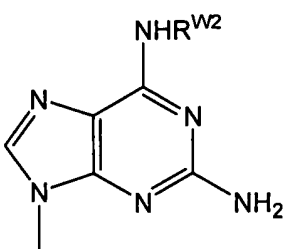
。在其他實施例中， B^1 可為

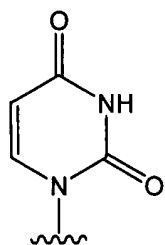


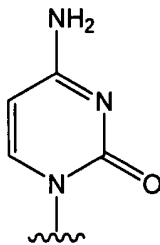
一些實施例中， B^1 可為

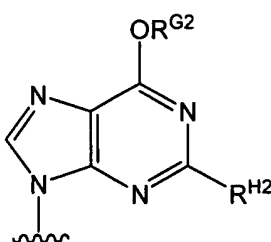


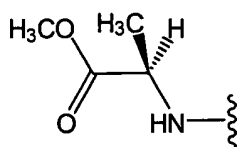
。在一些實施例中，

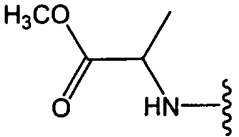
B^1 可為 。在其他實施例中， B^1 可為

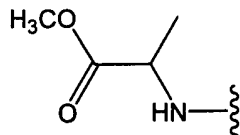


。在其他實施例中， B^1 可為 。在一些實施

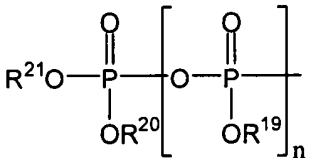
例中， B^1 可為 。在一些實施例中，當 R^2 為經

取代或未經取代之苯基時， R^1 不可為 。在其

他實施例中，當 R^2 為經取代或未經取代之苯基時， R^1 不可為 。在其他實施例中，當 R^2 為經取代或未經取

代之苯基且 R^1 為 時， R^5 及 R^6 中之至少一者不可

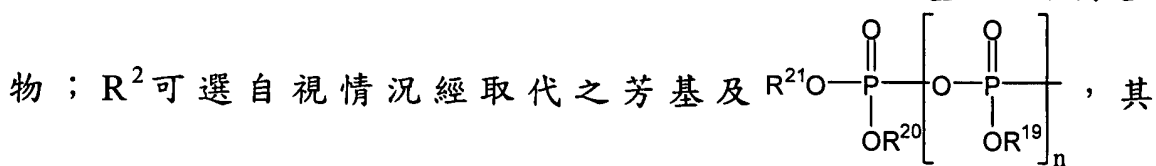
為羥基。

在一些實施例中，當 R^1 為 O^- 或 OH 時， R^2 不可為 。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 中之至少一

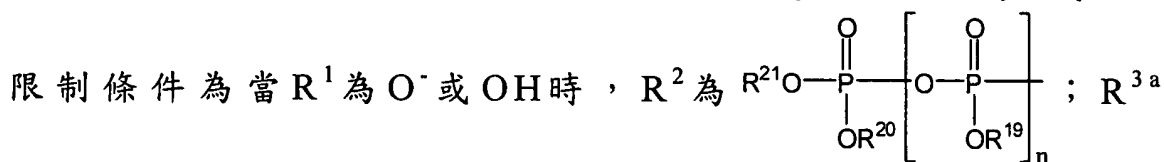
者不可為氫。在一些實施例中， R^4 不為疊氮基。在一些實施例中，當 R^4 不為疊氮基時， R^7 及 R^8 皆不為鹵素。在一些實施例中，當 R^4 為疊氮基時， B^1 不為視情況經取代之尿嘧啶、具有一或多個經保護之胺基的視情況經取代之尿嘧

啖、視情況經取代之胞嘧啶或具有一或多個經保護之胺基的視情況經取代之胞嘧啶。在一些實施例中， R^6 不可為疊氮基。在一些實施例中，當 R^1 為甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸或苯丙胺酸之甲酯； R^2 為對氯苯基或對硝基苯基； B^1 為胸嘧啶；且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 及 R^9 皆為氫時， R^6 不可為疊氮基。在一些實施例中， R^6 及 R^7 中之至少一者不可為羥基。舉例而言， R^6 不可為羥基， R^7 不可為羥基，或 R^6 及 R^7 皆不可為羥基。

本文揭示之一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中： B^1 可為如第[0106]段中所述之視情況經取代之雜環鹼基； R^1 可選自 O^- 、 OH 、視情況經取代之 N 連接之胺基酸及視情況經取代之 N 連接之胺基酸酯衍生物； R^2 可選自視情況經取代之芳基及



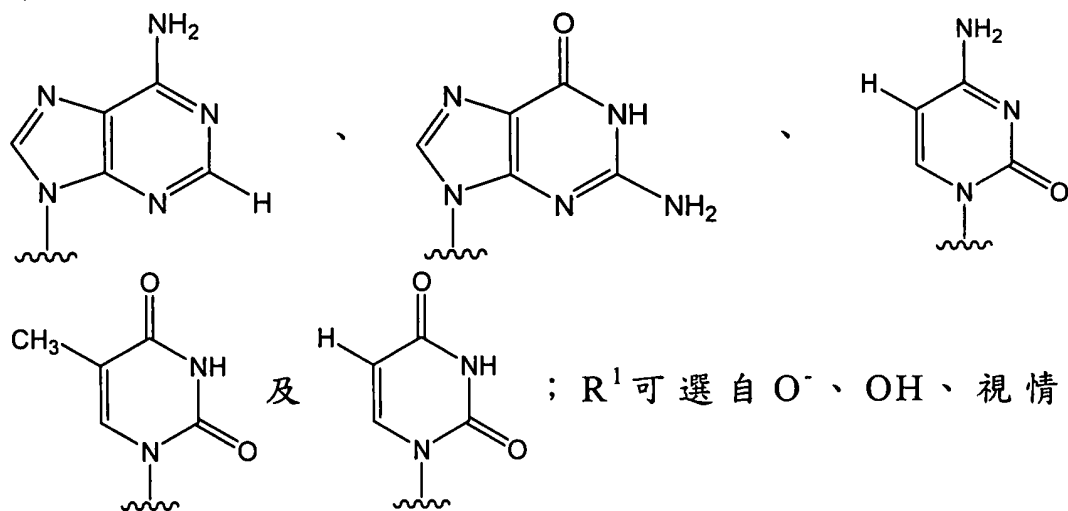
中 R^{19} 、 R^{20} 及 R^{21} 可獨立地不存在或為氫，且 n 可為0或1；



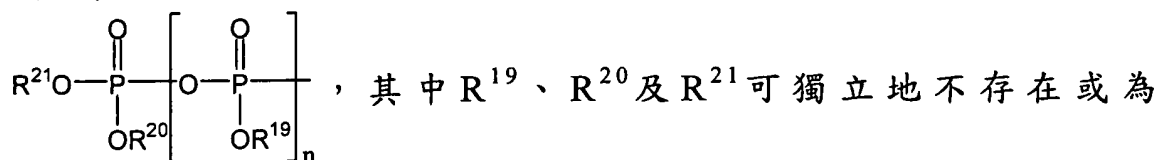
及 R^{3b} 可為氫； R^4 可為氫； R^5 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及 $-OR^{10}$ ； R^6 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{12}$ 及 $-OC(=O)R^{13}$ ； R^7 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 及 $-OC(=O)R^{15}$ ；或 R^6 及 R^7 可皆為氧原子且由羰基連接於一起； R^8 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及 $-OR^{16}$ ； R^9 可為氫； R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 及 R^{16} 可獨立地選自氫及

視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{13} 及 R^{15} 可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

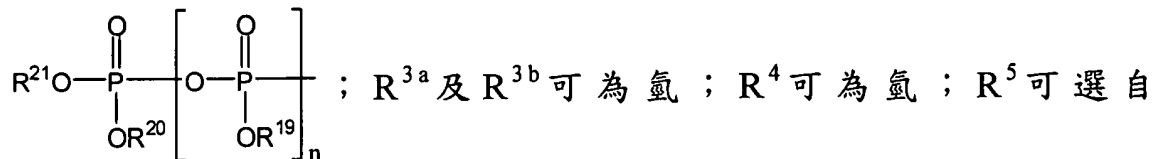
本文揭示之一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中： B^1 可為選自以下之視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基：



取代之N連接之胺基酸及視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物； R^2 可選自視情況經取代之芳基及



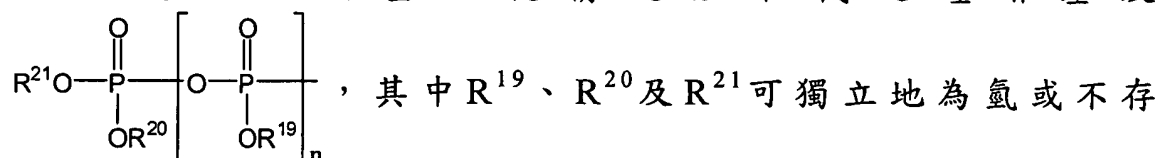
氫，且 n 可為 0 或 1；限制條件為當 R^1 為 O^- 或 OH 時， R^2 為



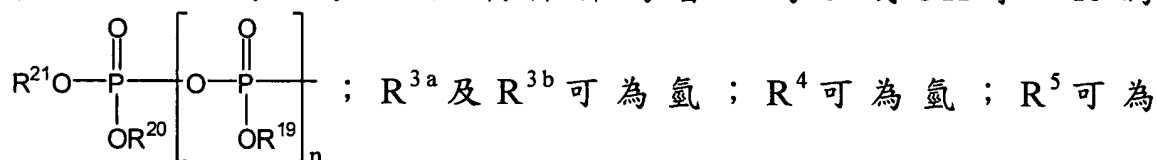
氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及 $-OR^{10}$ ； R^6 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{12}$ 及 $-OC(=O)R^{13}$ ； R^7 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 及 $-OC(=O)R^{15}$ ；或 R^6 及 R^7 可皆為氧原子且由羰基連接於一起； R^8 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6}

烷基及 $-OR^{16}$ ； R^9 可為氫； R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 及 R^{16} 可獨立地選自氫及視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{13} 及 R^{15} 可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

在一些實施例中，式(I)可為式(Ia)化合物，其中： B^1 可為選自以下之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：胞嘧啶、尿苷、胸苷、鳥嘌呤及腺嘌呤； R^1 可選自 O^- 、 OH ，及丙胺酸、纈胺酸或白胺酸之視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物； R^2 可選自視情況經取代之苯基、視情況經取代之萘基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之喹啉基及



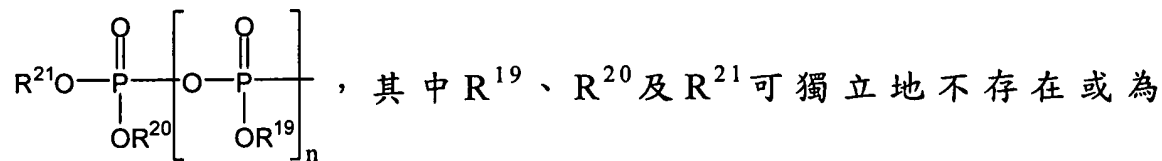
在，且 n 可為 0 或 1；限制條件為當 R^1 為 O^- 或 OH 時， R^2 為



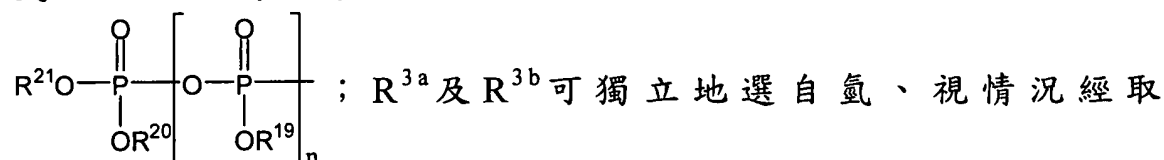
氫； R^6 可為 $-OR^{12}$ 或 $-OC(=O)R^{13}$ ； R^7 可選自鹵素、 $-OR^{14}$ 及 $-OC(=O)R^{15}$ ； R^8 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^9 可為氫； R^{12} 及 R^{14} 可獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{13} 及 R^{15} 可獨立地為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中： B^1 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^1 可選自 O^- 、 OH 、視情況經取代之N連接之胺基酸及視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物； R^2 可選自視情況經取代之芳基、視情

況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及



氫，且 n 可為 0 或 1；限制條件為當 R^1 為 O^- 或 OH 時， R^2 為



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_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基及芳基 (C_{1-6} 烷基)；或 R^{3a} 可連同 R^{3b} 一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基； R^4 可選自氫、疊氮基、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^5 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{10}$ 及 $-OC(=O)R^{11}$ ； R^6 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{12}$ 及 $-OC(=O)R^{13}$ ； R^7 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 及 $-OC(=O)R^{15}$ ；或 R^6 及 R^7 可皆為氧原子且由羰基連接於一起； R^8 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{16}$ 及 $-OC(=O)R^{17}$ ； R^9 可選自氫、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及 $-OR^{18}$ ； R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 及 R^{18} 可獨立地選自氫及視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{15} 及 R^{17} 可獨立地為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

在一些實施例中，式(I)化合物可為單一非對映異構體。

在其他實施例中，式(I)化合物可為非對映異構體之混合

物。在一些實施例中，式(I)化合物可為兩種非對映異構體之1:1混合物。在一些實施例中，式(I)化合物可經非對映異構性增濃(例如，一種非對映異構體可相較於其他非對映異構體之總濃度以>55%、≥75%、≥80%、≥90%、≥95%、≥98%或≥99%之濃度存在)。

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之 R^1 及 R^2 之一些實施例提供於表1中。表2至4分別提供變數bb01-bb12、aa01-aa11及es01-es14之結構。舉例而言，表1中之第一條目為「bb01,aa01,es01」，其對應於式(I)化合物，其中 R^2 為

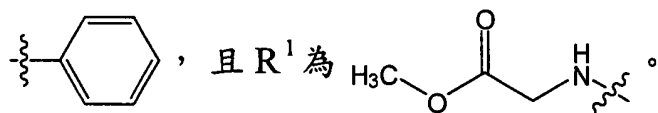


表 1

R^2, R^1, R_a	R^2, R^1, R_a	R^2, R^1, R_a	R^2, R^1, R_a	R^2, R^1, R_a
bb01,aa01,es01	bb03,aa01,es01	bb05,aa01,es01	bb07,aa01,es01	bb09,aa01,es01
bb01,aa01,es02	bb03,aa01,es02	bb05,aa01,es02	bb07,aa01,es02	bb09,aa01,es02
bb01,aa01,es03	bb03,aa01,es03	bb05,aa01,es03	bb07,aa01,es03	bb09,aa01,es03
bb01,aa01,es04	bb03,aa01,es04	bb05,aa01,es04	bb07,aa01,es04	bb09,aa01,es04
bb01,aa01,es05	bb03,aa01,es05	bb05,aa01,es05	bb07,aa01,es05	bb09,aa01,es05
bb01,aa01,es06	bb03,aa01,es06	bb05,aa01,es06	bb07,aa01,es06	bb09,aa01,es06
bb01,aa01,es07	bb03,aa01,es07	bb05,aa01,es07	bb07,aa01,es07	bb09,aa01,es07
bb01,aa01,es08	bb03,aa01,es08	bb05,aa01,es08	bb07,aa01,es08	bb09,aa01,es08
bb01,aa01,es09	bb03,aa01,es09	bb05,aa01,es09	bb07,aa01,es09	bb09,aa01,es09
bb01,aa01,es10	bb03,aa01,es10	bb05,aa01,es10	bb07,aa01,es10	bb09,aa01,es10
bb01,aa01,es11	bb03,aa01,es11	bb05,aa01,es11	bb07,aa01,es11	bb09,aa01,es11
bb01,aa01,es12	bb03,aa01,es12	bb05,aa01,es12	bb07,aa01,es12	bb09,aa01,es12
bb01,aa02,es01	bb03,aa02,es01	bb05,aa02,es01	bb07,aa02,es01	bb09,aa02,es01
bb01,aa02,es02	bb03,aa02,es02	bb05,aa02,es02	bb07,aa02,es02	bb09,aa02,es02
bb01,aa02,es03	bb03,aa02,es03	bb05,aa02,es03	bb07,aa02,es03	bb09,aa02,es03
bb01,aa02,es04	bb03,aa02,es04	bb05,aa02,es04	bb07,aa02,es04	bb09,aa02,es04
bb01,aa02,es05	bb03,aa02,es05	bb05,aa02,es05	bb07,aa02,es05	bb09,aa02,es05
bb01,aa02,es06	bb03,aa02,es06	bb05,aa02,es06	bb07,aa02,es06	bb09,aa02,es06
bb01,aa02,es07	bb03,aa02,es07	bb05,aa02,es07	bb07,aa02,es07	bb09,aa02,es07
bb01,aa02,es08	bb03,aa02,es08	bb05,aa02,es08	bb07,aa02,es08	bb09,aa02,es08
bb01,aa02,es09	bb03,aa02,es09	bb05,aa02,es09	bb07,aa02,es09	bb09,aa02,es09
bb01,aa02,es10	bb03,aa02,es10	bb05,aa02,es10	bb07,aa02,es10	bb09,aa02,es10
bb01,aa02,es11	bb03,aa02,es11	bb05,aa02,es11	bb07,aa02,es11	bb09,aa02,es11
bb01,aa02,es12	bb03,aa02,es12	bb05,aa02,es12	bb07,aa02,es12	bb09,aa02,es12

•

R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α
bb01,aa06,es12	bb03,aa06,es12	bb05,aa06,es12	bb07,aa06,es12	bb09,aa06,es12
bb01,aa07,es01	bb03,aa07,es01	bb05,aa07,es01	bb07,aa07,es01	bb09,aa07,es01
bb01,aa07,es02	bb03,aa07,es02	bb05,aa07,es02	bb07,aa07,es02	bb09,aa07,es02
bb01,aa07,es03	bb03,aa07,es03	bb05,aa07,es03	bb07,aa07,es03	bb09,aa07,es03
bb01,aa07,es04	bb03,aa07,es04	bb05,aa07,es04	bb07,aa07,es04	bb09,aa07,es04
bb01,aa07,es05	bb03,aa07,es05	bb05,aa07,es05	bb07,aa07,es05	bb09,aa07,es05
bb01,aa07,es06	bb03,aa07,es06	bb05,aa07,es06	bb07,aa07,es06	bb09,aa07,es06
bb01,aa07,es07	bb03,aa07,es07	bb05,aa07,es07	bb07,aa07,es07	bb09,aa07,es07
bb01,aa07,es08	bb03,aa07,es08	bb05,aa07,es08	bb07,aa07,es08	bb09,aa07,es08
bb01,aa07,es09	bb03,aa07,es09	bb05,aa07,es09	bb07,aa07,es09	bb09,aa07,es09
bb01,aa07,es10	bb03,aa07,es10	bb05,aa07,es10	bb07,aa07,es10	bb09,aa07,es10
bb01,aa07,es11	bb03,aa07,es11	bb05,aa07,es11	bb07,aa07,es11	bb09,aa07,es11
bb01,aa07,es12	bb03,aa07,es12	bb05,aa07,es12	bb07,aa07,es12	bb09,aa07,es12
bb01,aa08,es01	bb03,aa08,es01	bb05,aa08,es01	bb07,aa08,es01	bb09,aa08,es01
bb01,aa08,es02	bb03,aa08,es02	bb05,aa08,es02	bb07,aa08,es02	bb09,aa08,es02
bb01,aa08,es03	bb03,aa08,es03	bb05,aa08,es03	bb07,aa08,es03	bb09,aa08,es03
bb01,aa08,es04	bb03,aa08,es04	bb05,aa08,es04	bb07,aa08,es04	bb09,aa08,es04
bb01,aa08,es05	bb03,aa08,es05	bb05,aa08,es05	bb07,aa08,es05	bb09,aa08,es05
bb01,aa08,es06	bb03,aa08,es06	bb05,aa08,es06	bb07,aa08,es06	bb09,aa08,es06
bb01,aa08,es07	bb03,aa08,es07	bb05,aa08,es07	bb07,aa08,es07	bb09,aa08,es07
bb01,aa08,es08	bb03,aa08,es08	bb05,aa08,es08	bb07,aa08,es08	bb09,aa08,es08
bb01,aa08,es09	bb03,aa08,es09	bb05,aa08,es09	bb07,aa08,es09	bb09,aa08,es09
bb01,aa08,es10	bb03,aa08,es10	bb05,aa08,es10	bb07,aa08,es10	bb09,aa08,es10
bb01,aa08,es11	bb03,aa08,es11	bb05,aa08,es11	bb07,aa08,es11	bb09,aa08,es11
bb01,aa08,es12	bb03,aa08,es12	bb05,aa08,es12	bb07,aa08,es12	bb09,aa08,es12
bb01,aa09,es01	bb03,aa09,es01	bb05,aa09,es01	bb07,aa09,es01	bb09,aa09,es01
bb01,aa09,es02	bb03,aa09,es02	bb05,aa09,es02	bb07,aa09,es02	bb09,aa09,es02
bb01,aa09,es03	bb03,aa09,es03	bb05,aa09,es03	bb07,aa09,es03	bb09,aa09,es03
bb01,aa09,es04	bb03,aa09,es04	bb05,aa09,es04	bb07,aa09,es04	bb09,aa09,es04
bb01,aa09,es05	bb03,aa09,es05	bb05,aa09,es05	bb07,aa09,es05	bb09,aa09,es05
bb01,aa09,es06	bb03,aa09,es06	bb05,aa09,es06	bb07,aa09,es06	bb09,aa09,es06
bb01,aa09,es07	bb03,aa09,es07	bb05,aa09,es07	bb07,aa09,es07	bb09,aa09,es07
bb01,aa09,es08	bb03,aa09,es08	bb05,aa09,es08	bb07,aa09,es08	bb09,aa09,es08
bb01,aa09,es09	bb03,aa09,es09	bb05,aa09,es09	bb07,aa09,es09	bb09,aa09,es09
bb01,aa09,es10	bb03,aa09,es10	bb05,aa09,es10	bb07,aa09,es10	bb09,aa09,es10
bb01,aa09,es11	bb03,aa09,es11	bb05,aa09,es11	bb07,aa09,es11	bb09,aa09,es11
bb01,aa09,es12	bb03,aa09,es12	bb05,aa09,es12	bb07,aa09,es12	bb09,aa09,es12
bb01,aa10,es01	bb03,aa10,es01	bb05,aa10,es01	bb07,aa10,es01	bb09,aa10,es01
bb01,aa10,es02	bb03,aa10,es02	bb05,aa10,es02	bb07,aa10,es02	bb09,aa10,es02
bb01,aa10,es03	bb03,aa10,es03	bb05,aa10,es03	bb07,aa10,es03	bb09,aa10,es03
bb01,aa10,es04	bb03,aa10,es04	bb05,aa10,es04	bb07,aa10,es04	bb09,aa10,es04
bb01,aa10,es05	bb03,aa10,es05	bb05,aa10,es05	bb07,aa10,es05	bb09,aa10,es05
bb01,aa10,es06	bb03,aa10,es06	bb05,aa10,es06	bb07,aa10,es06	bb09,aa10,es06
bb01,aa10,es07	bb03,aa10,es07	bb05,aa10,es07	bb07,aa10,es07	bb09,aa10,es07
bb01,aa10,es08	bb03,aa10,es08	bb05,aa10,es08	bb07,aa10,es08	bb09,aa10,es08
bb01,aa10,es09	bb03,aa10,es09	bb05,aa10,es09	bb07,aa10,es09	bb09,aa10,es09
bb01,aa10,es10	bb03,aa10,es10	bb05,aa10,es10	bb07,aa10,es10	bb09,aa10,es10

[illegible]

[illegible]

R^2, R^1, R_a	R^2, R^1, R_a	R^2, R^1, R_a	R^2, R^1, R_a	R^2, R^1, R_a
bb02,aa08,es09	bb04,aa08,es09	bb06,aa08,es09	bb08,aa08,es09	bb10,aa08,es09
bb02,aa08,es10	bb04,aa08,es10	bb06,aa08,es10	bb08,aa08,es10	bb10,aa08,es10
bb02,aa08,es11	bb04,aa08,es11	bb06,aa08,es11	bb08,aa08,es11	bb10,aa08,es11
bb02,aa08,es12	bb04,aa08,es12	bb06,aa08,es12	bb08,aa08,es12	bb10,aa08,es12
bb02,aa09,es01	bb04,aa09,es01	bb06,aa09,es01	bb08,aa09,es01	bb10,aa09,es01
bb02,aa09,es02	bb04,aa09,es02	bb06,aa09,es02	bb08,aa09,es02	bb10,aa09,es02
bb02,aa09,es03	bb04,aa09,es03	bb06,aa09,es03	bb08,aa09,es03	bb10,aa09,es03
bb02,aa09,es04	bb04,aa09,es04	bb06,aa09,es04	bb08,aa09,es04	bb10,aa09,es04
bb02,aa09,es05	bb04,aa09,es05	bb06,aa09,es05	bb08,aa09,es05	bb10,aa09,es05
bb02,aa09,es06	bb04,aa09,es06	bb06,aa09,es06	bb08,aa09,es06	bb10,aa09,es06
bb02,aa09,es07	bb04,aa09,es07	bb06,aa09,es07	bb08,aa09,es07	bb10,aa09,es07
bb02,aa09,es08	bb04,aa09,es08	bb06,aa09,es08	bb08,aa09,es08	bb10,aa09,es08
bb02,aa09,es09	bb04,aa09,es09	bb06,aa09,es09	bb08,aa09,es09	bb10,aa09,es09
bb02,aa09,es10	bb04,aa09,es10	bb06,aa09,es10	bb08,aa09,es10	bb10,aa09,es10
bb02,aa09,es11	bb04,aa09,es11	bb06,aa09,es11	bb08,aa09,es11	bb10,aa09,es11
bb02,aa09,es12	bb04,aa09,es12	bb06,aa09,es12	bb08,aa09,es12	bb10,aa09,es12
bb02,aa10,es01	bb04,aa10,es01	bb06,aa10,es01	bb08,aa10,es01	bb10,aa10,es01
bb02,aa10,es02	bb04,aa10,es02	bb06,aa10,es02	bb08,aa10,es02	bb10,aa10,es02
bb02,aa10,es03	bb04,aa10,es03	bb06,aa10,es03	bb08,aa10,es03	bb10,aa10,es03
bb02,aa10,es04	bb04,aa10,es04	bb06,aa10,es04	bb08,aa10,es04	bb10,aa10,es04
bb02,aa10,es05	bb04,aa10,es05	bb06,aa10,es05	bb08,aa10,es05	bb10,aa10,es05
bb02,aa10,es06	bb04,aa10,es06	bb06,aa10,es06	bb08,aa10,es06	bb10,aa10,es06
bb02,aa10,es07	bb04,aa10,es07	bb06,aa10,es07	bb08,aa10,es07	bb10,aa10,es07
bb02,aa10,es08	bb04,aa10,es08	bb06,aa10,es08	bb08,aa10,es08	bb10,aa10,es08
bb02,aa10,es09	bb04,aa10,es09	bb06,aa10,es09	bb08,aa10,es09	bb10,aa10,es09
bb02,aa10,es10	bb04,aa10,es10	bb06,aa10,es10	bb08,aa10,es10	bb10,aa10,es10
bb02,aa10,es11	bb04,aa10,es11	bb06,aa10,es11	bb08,aa10,es11	bb10,aa10,es11
bb02,aa10,es12	bb04,aa10,es12	bb06,aa10,es12	bb08,aa10,es12	bb10,aa10,es12

表 2

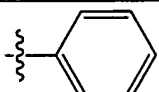
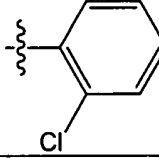
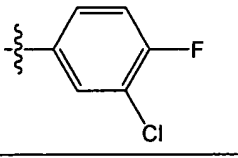
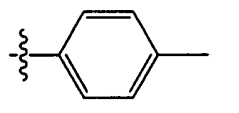
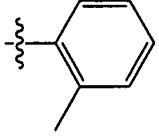
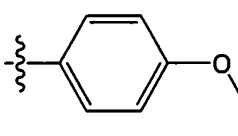
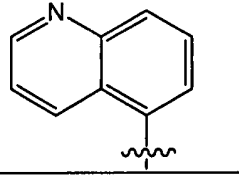
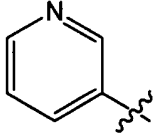
bb01		bb02		bb03	
bb04		bb05		bb06	
bb07		bb08		bb09	
bb10					

表 3

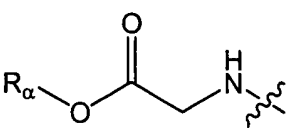
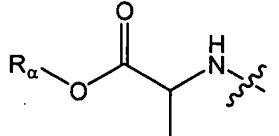
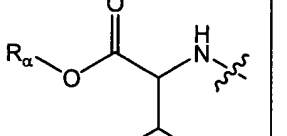
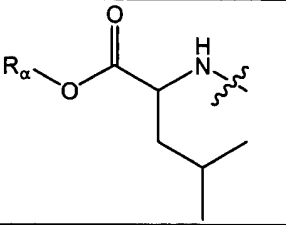
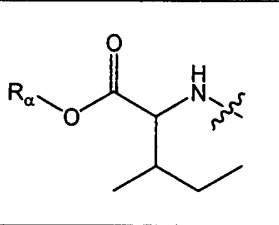
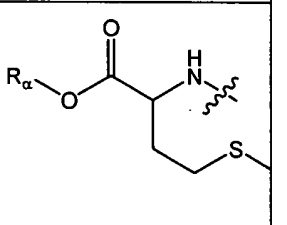
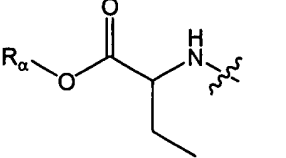
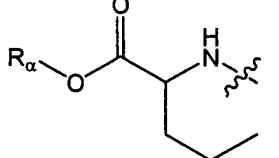
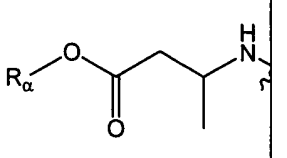
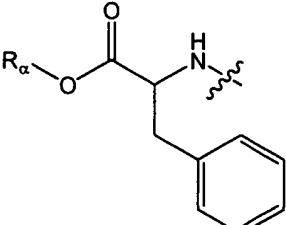
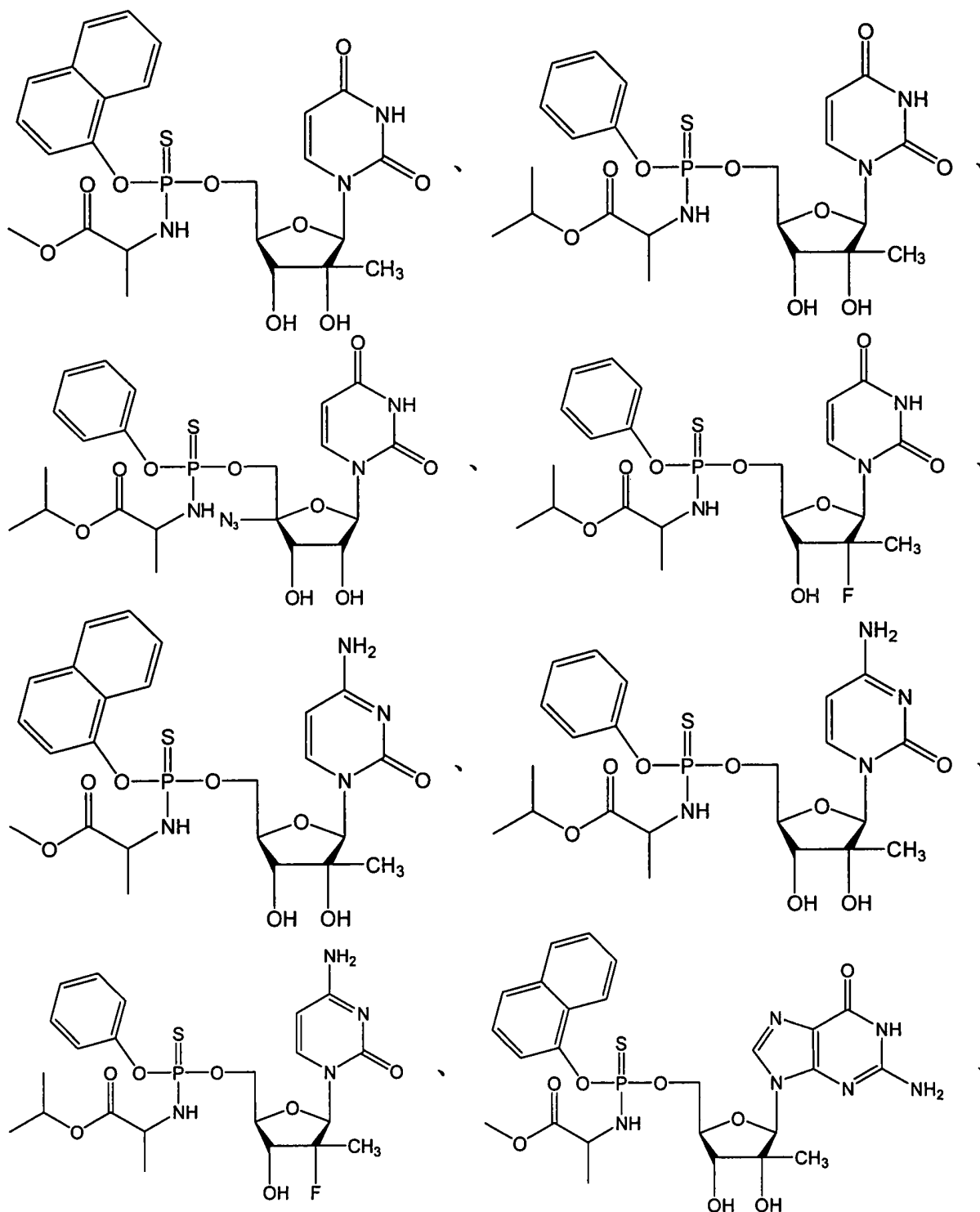
aa01		aa02		aa03	
aa04		aa05		aa06	
aa07		aa08		aa09	
aa10					

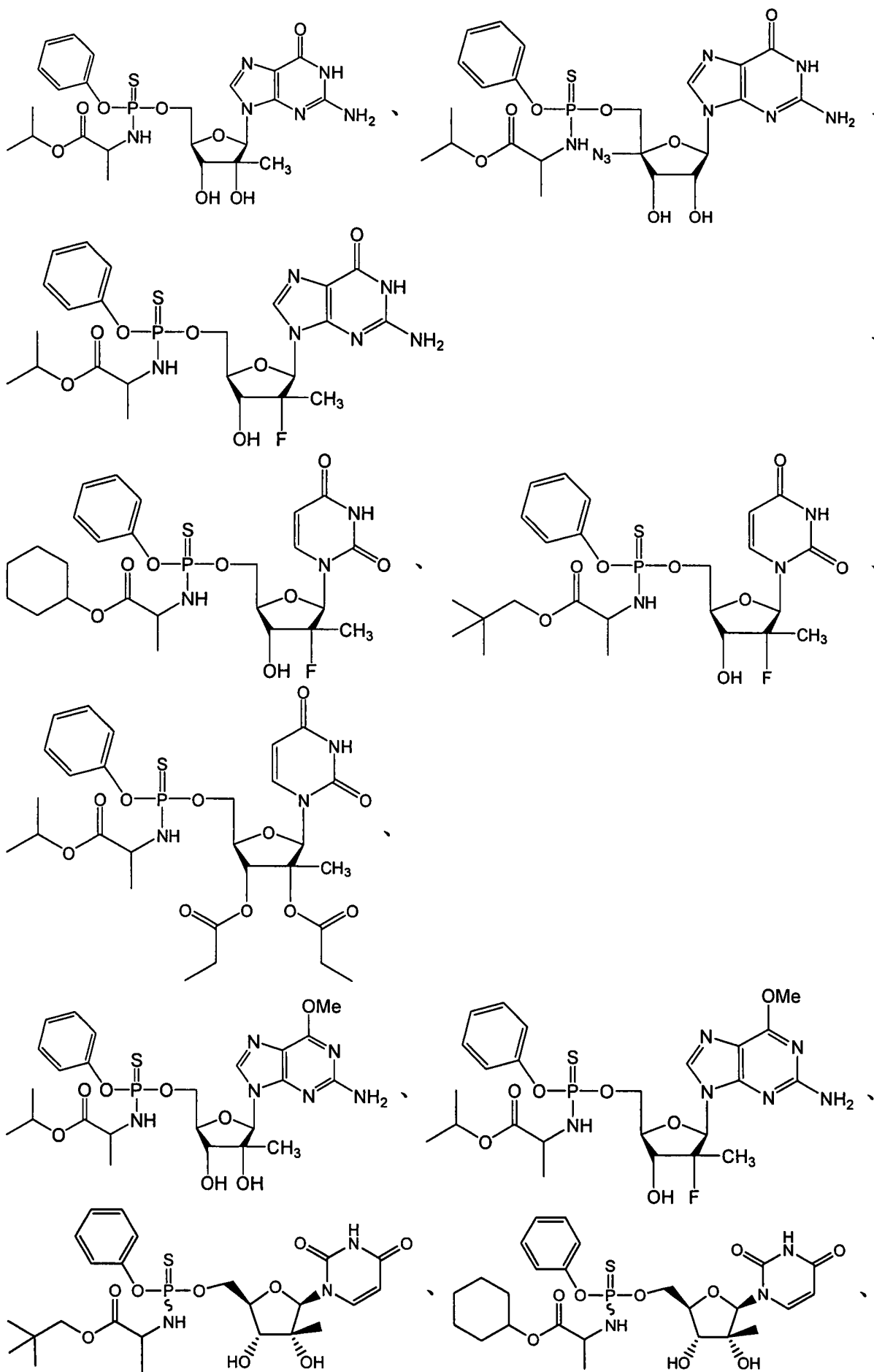
表 4

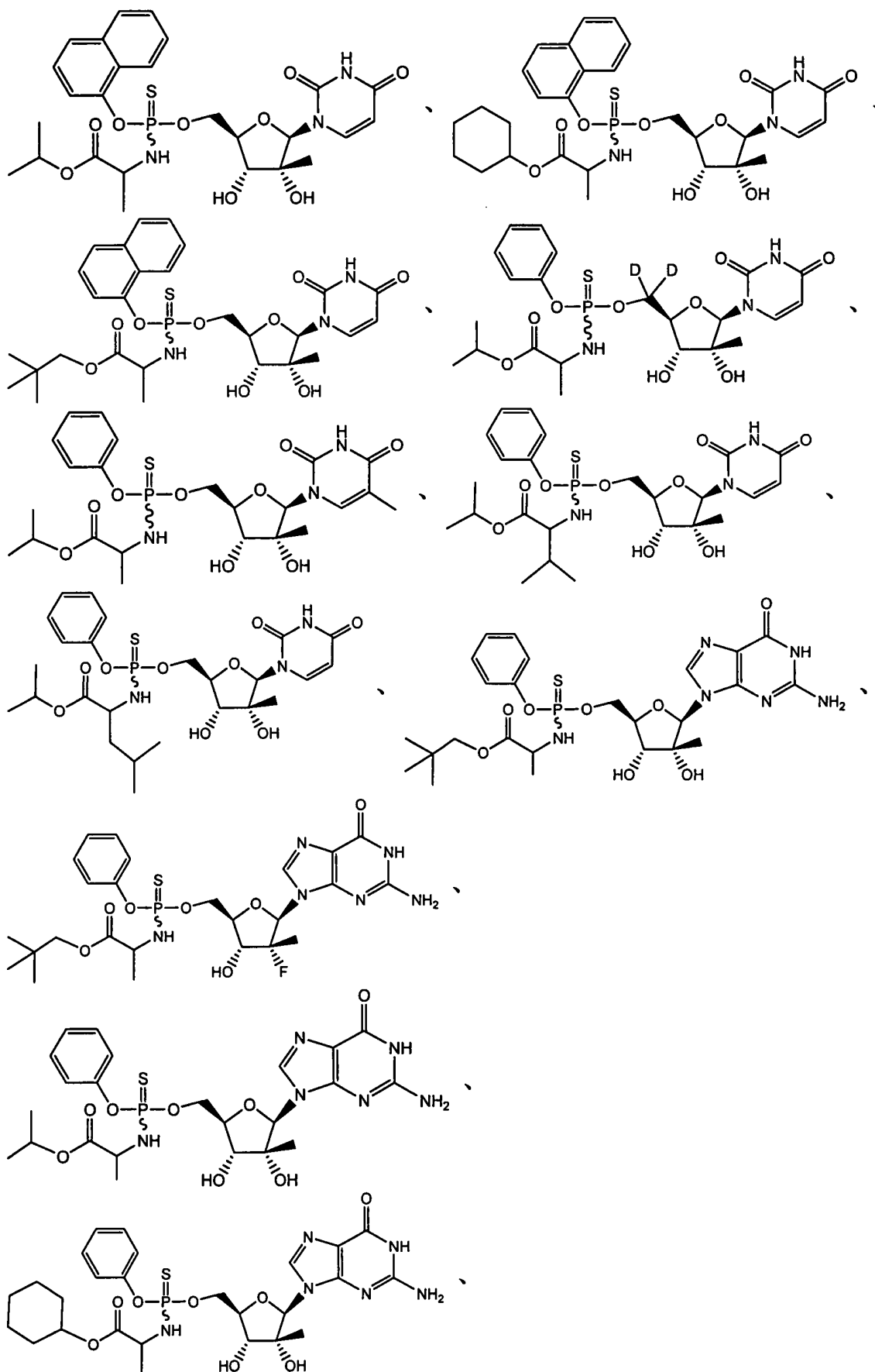
es01	R _α =甲基	es02	R _α =乙基	es03	R _α =異丙基
es04	R _α =丙基	es05	R _α =環己基	es06	R _α =環戊基
es07	R _α =環丁基	es08	R _α =環丙基	es09	R _α =苯甲基
es11	R _α =新戊基	es10	R _α =第三丁基	es12	R _α =氫

在一些實施例中，R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵及R⁹在表1中所述之任何實施例中可皆為氫。在一些實施例中，R⁶及R⁷中之至少一者在表1中所述之任何實施例中可為OH。在一些實施例中，R⁸在表1中所述之任何實施例中可為C₁₋₆烷基。在一些實施例中，B¹在表1中所述之任何實施例中可為腺嘌呤、鳥嘌呤、尿嘧啶、胸嘧啶或胱胺酸。在一些實施例中，R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及B¹可為表1中所述之任何實施例中對於式(Ia)所提供之基團。

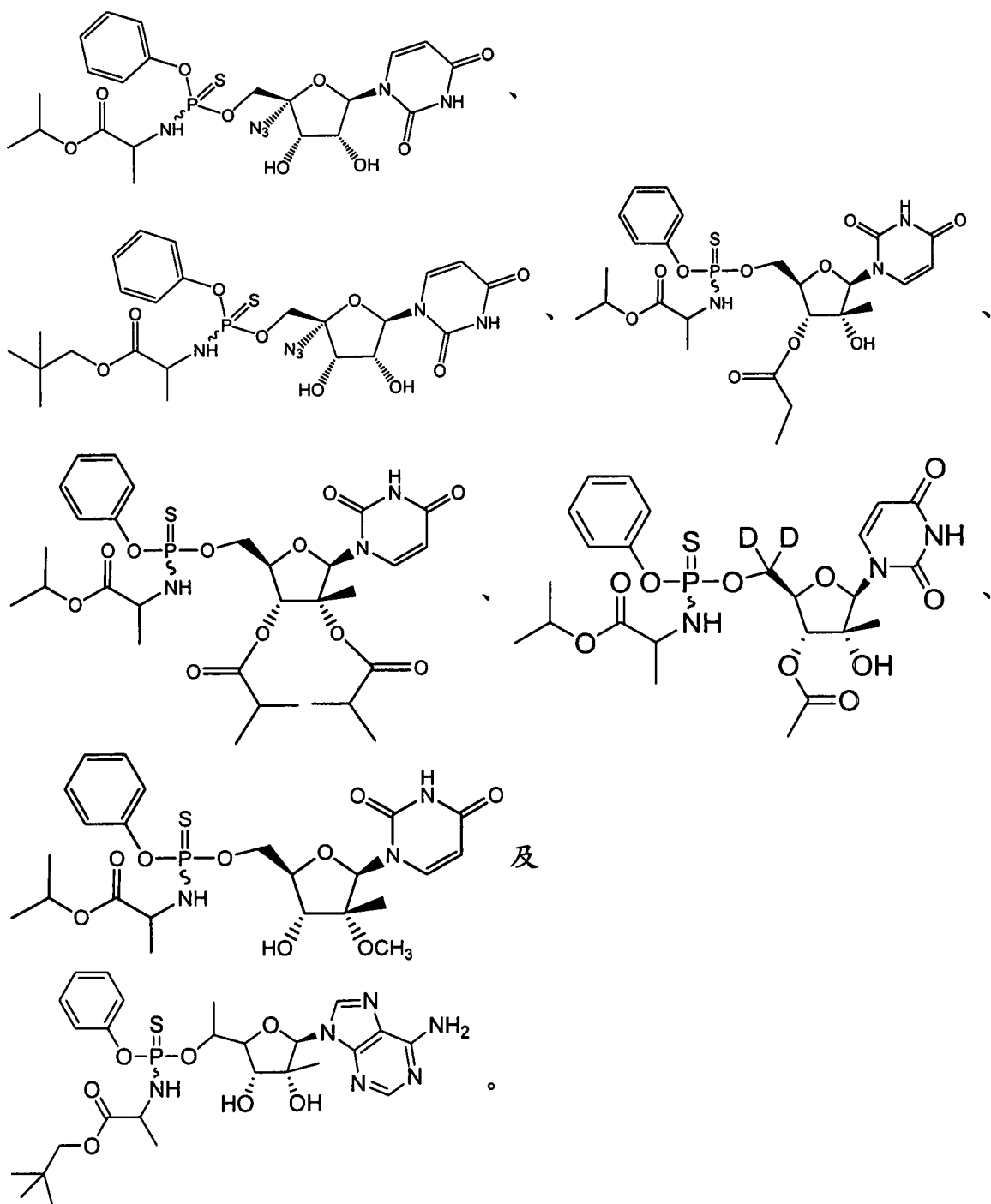
式(I)化合物之實例包括(但不限於)以下：



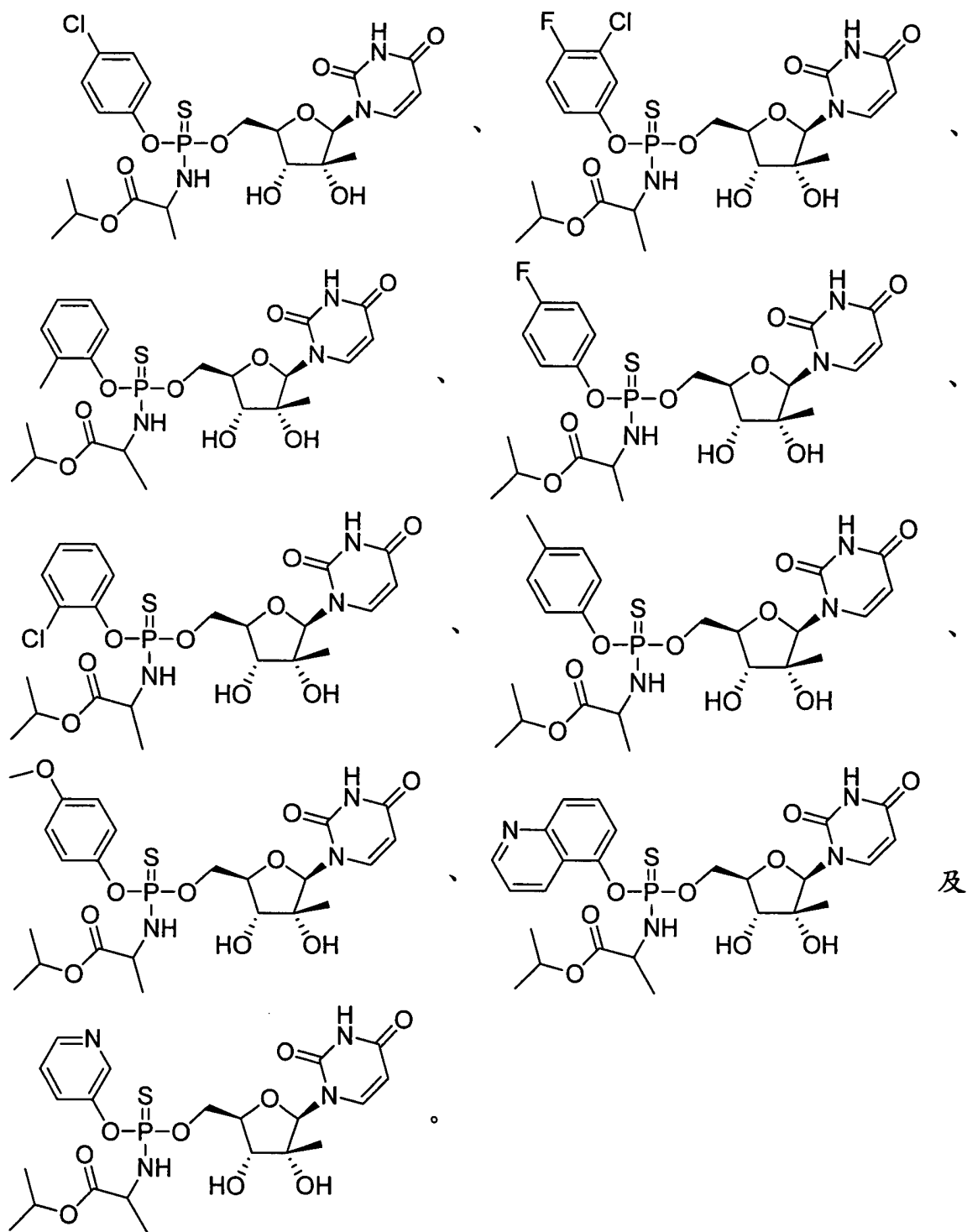




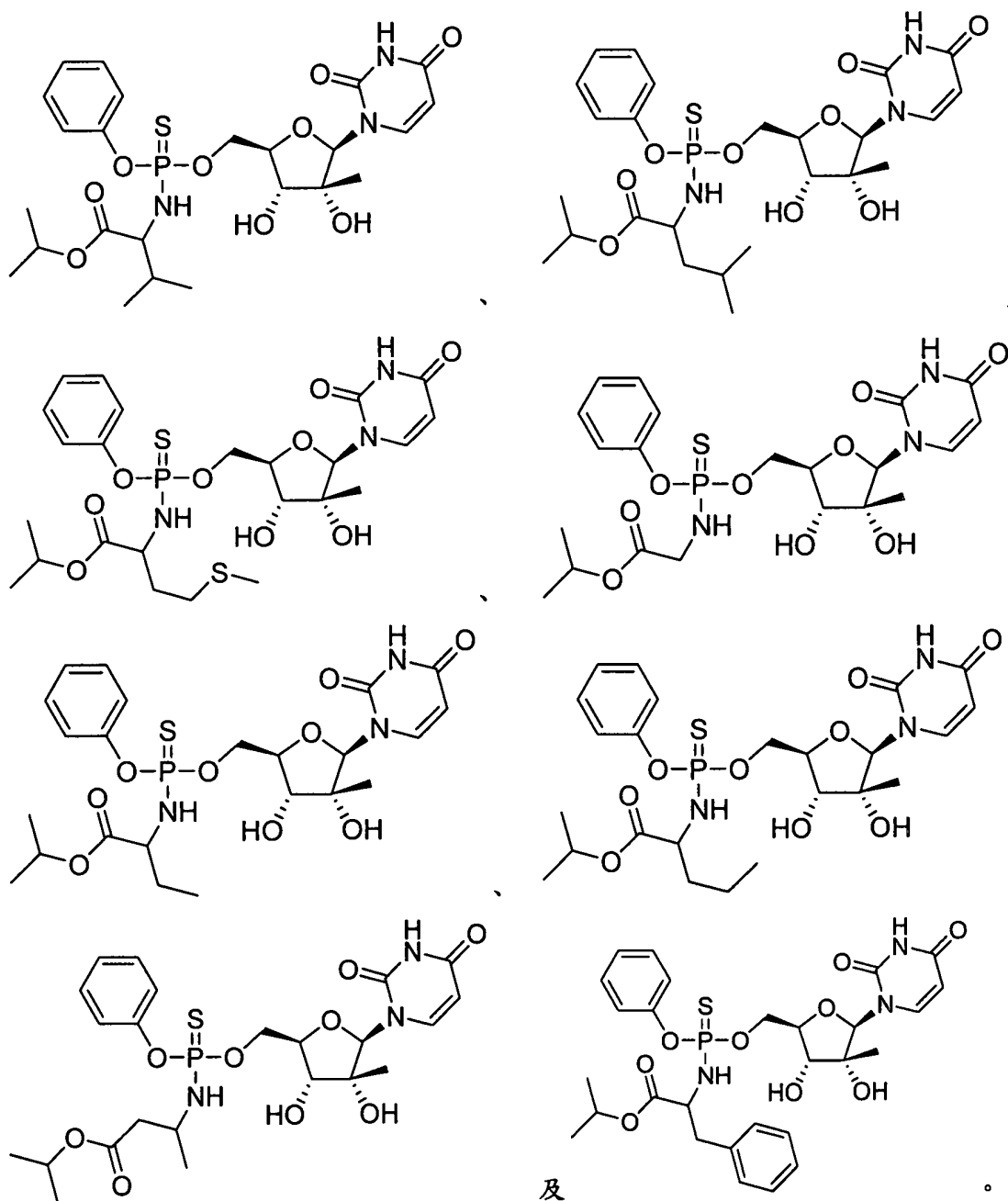




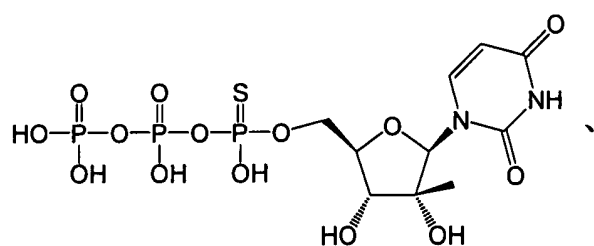
式(I)化合物之其他實例包括(但不限於)以下：

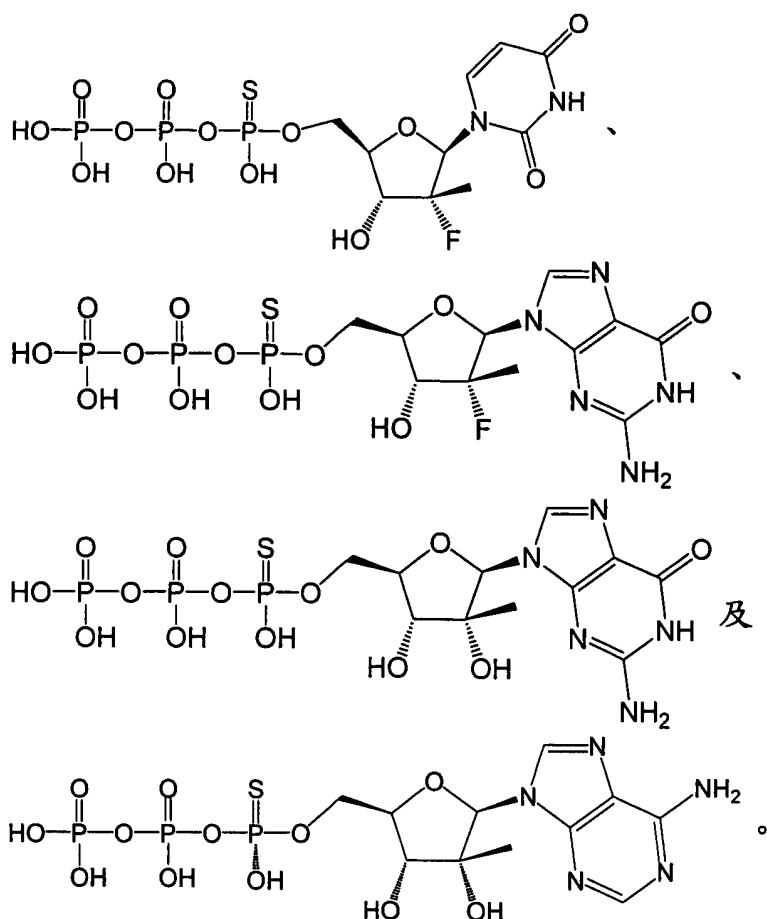


在一些實施例中，式(I)化合物可為以下：



式(I)化合物之其他實例包括以下：





在一些實施例中，中和硫代磷酸酯基上之電荷可藉由使化合物相較於具有具存在於磷酸酯基上之一或多個電荷之類似結構的硫代核苷酸更具親脂性而有助於式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)穿透細胞膜。在吸收及攝取至細胞內部之後，連接至硫代磷酸酯之基團可易於由酯酶、蛋白酶或其他酶移除。在一些實施例中，連接至硫代磷酸酯之基團可由單純水解移除。在細胞內部，由此釋放之硫代單磷酸酯可接著由細胞酶代謝成硫代二磷酸酯或活性硫代三磷酸酯。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的硫代單磷酸酯可進行立體選擇性磷酸化。舉例而言，式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)之硫代單磷酸酯可經磷酸化以得到 α -硫代二磷酸酯及/或 α -硫代三磷酸酯化合物。

物，其可增濃為關於5'-O-磷原子之(R)或(S)型非對映異構體。舉例而言， α -硫代二磷酸酯及/或 α -硫代三磷酸酯化合物關於5'-O-磷原子之(R)及(S)組態中之一者可以相較於關於5'-O-磷原子之(R)或(S)組態中之另一者之量>50%、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 99\%$ 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磷酸化可形成在5'-O-磷原子處具有(R)組態的化合物。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽磷酸化可形成在5'-O-磷原子處具有(S)組態的化合物。

在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(I α)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可充當HCV複製之鏈終止劑。舉例而言，併入在2'碳位置上含有部分之式(I)化合物可終止HCV之RNA鏈進一步延長。舉例而言，當R⁸為選自鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、-OR¹⁶及-OC(=O)R¹⁷之非氫基團時，式(I)化合物可含有2'碳修飾。

在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(I α)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可具有增強之代謝及/或血漿穩定性。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(I α)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可具有較大之水解抗性及/或較大之酶促轉化抗性。舉例而言，相較於在結構上相同但具有連接至核糖環之5'碳之磷酸酯基之化合物，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有增強之代謝穩定性、增強之血漿穩定性，可具有較大之水解抗性及/或可具有較大之酶促轉化抗性。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(I α))

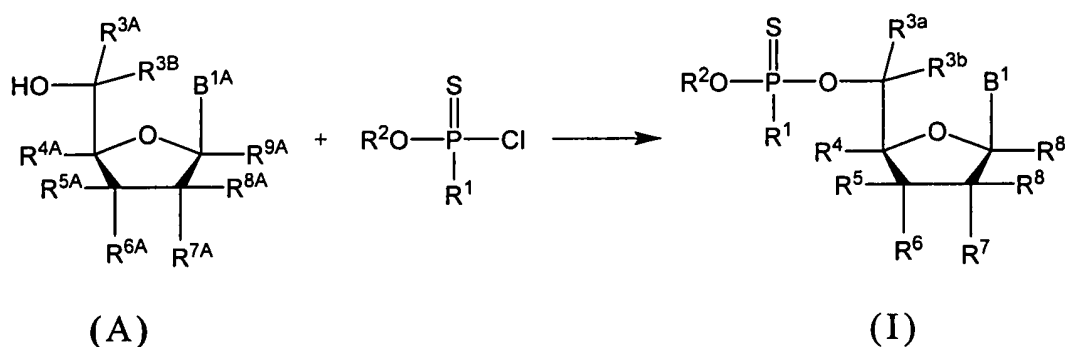
化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可具有改良之特性。在先前研究中，在核苷酸磷醯胺酸酯之 α -磷酸酯基上用氧置換硫會使效能產生1000倍以上之降低。參見Venkatachalam等人，*European Journal of Medicinal Chemistry* (2004) 39:665-683。例示性特性之非限制性清單包括(但不限於)生物半衰期延長、生物可用率提高、效能增強、持續活體內反應、給藥時間間隔延長、給藥量減少、細胞毒性降低、治療疾病病況所需之量減少、病毒負荷降低、血清轉化(亦即病毒在患者血清中變得不可偵測)之時間縮短、持續病毒反應增強、臨床結果中發病率或死亡率降低、個體順應性提高、肝臟病況(諸如肝纖維化、肝硬化及/或肝癌)減少，及與其他藥物之相容性。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之生物半衰期長於24小時。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之生物半衰期處於約40小時至約46小時範圍內。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可長於具有連接至核糖環之5'碳之磷酸酯基之化合物(例如，在結構上相同但具有連接至核糖環之5'碳之磷酸酯基的化合物)。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽相較於當前照護標準可具有較有效之抗病毒活性(例如，在HCV複製子檢定中 IC_{50} 較低)。

合成

式(I)化合物(包括式(I α)化合物)及本文所述者可以各種方式製備。式(I)化合物之一般合成途徑及用於合成式(I)化

合物之起始物質之一些實例係展示於流程1中且描述於本文中。本文所展示及描述之途徑僅具說明性而非意欲將其視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基於本文之揭示內容識別對所揭示之合成的修改且設想出替代途徑；所有該等修改及替代途徑處於申請專利範圍之範疇內。

流程1



形成式(I)化合物之一種方法展示於流程1中。在流程1中， R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} 及 B^{1A} 可與如本文對於式(I)所述之 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 B^1 相同；且 R^1 及 R^2 可與如本文對於式(I)所述相同。如流程1所示，可使式(A)化合物與具有式 $R^2O-P(=S)(R^1)-Cl$ 之化合物反應，形成式(I)化合物。

為減少副產物形成，可用一或多個適合之保護基保護連接至戊糖環之一或多個基團。舉例而言，若 R^{6A} 及/或 R^{7A} 為羥基，則可用適合之保護基(諸如三芳基甲基及/或矽烷基)保護羥基。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(乙醯丙醯氧基)三苯甲基(TLTr)、對大茴香甲基-1-萘基苯基甲基、二-鄰大茴香甲基-1-萘基甲基、對甲苯基二苯甲基、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、4-十六烷氧基三苯甲基、4,4'-二-十八烷基三苯甲基、9-(4-十八烷氧基苯基)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。適合之矽烷基之實例係描述於本文中。或者， R^{6A} 及/或 R^{7A} 可由單個非對掌性或對掌性保護基，例如藉由形成原酸酯、環狀縮醛或環狀縮酮而加以保護。適合之原酸酯包括甲氧基亞甲基縮醛、乙氧基亞甲基縮醛、2-氧雜亞環戊基原酸酯、二甲氧基亞甲基原酸酯、1-甲氧基亞乙基原酸酯、1-乙氧基亞乙基原酸酯、亞甲基原酸酯、苯酞原酸酯、1,2-二甲氧基亞乙基原酸酯及 α -甲氧基苯亞甲基原酸酯；適合之環狀縮醛包括亞甲基縮醛、亞乙基縮醛、第三丁基亞甲基縮醛、3-(苯甲氧基)丙基縮醛、苯亞甲基縮醛、3,4-二甲氧基苯亞甲基縮醛及對乙醯氧基苯亞甲基縮醛；且適合之環狀縮酮包括1-第三丁基亞乙基縮酮、1-苯基亞乙基縮酮、亞異丙基縮酮、亞環戊基縮酮、亞環己基縮酮、亞環庚基縮酮及1-(4-甲氧基苯基)亞乙基縮酮。

必要時，亦可用一或多個適合之保護基保護 B^{1A} 上存在

之任何 -NH 及 / 或 NH_2 基團。適合保護基之實例包括三芳基甲基及矽烷基。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。

適合之硫代氯磷酸酯可購得或藉由本文所述之合成方法來製備。硫代氯磷酸酯之通式結構之實例展示於流程 1 中。在一些實施例中，硫代氯磷酸酯可偶合至式(A)化合物。在一些實施例中，為促成偶合，可使用格林納試劑(Grignard reagent)。適合之格林納試劑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。在其他實施例中，可使用鹼將硫代氯磷酸酯添加至式(A)化合物中。適合之鹼為熟習此項技術者所知。適合之鹼為熟習此項技術者所知。鹼之實例包括(但不限於)胺鹼，諸如烷基胺(包括單烷基胺、二烷基胺及三烷基胺(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)。

當 R^{3a} 及 R^{3b} 中之至少一者為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基時，可使用為熟習此項技術者所知之方法將視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基添加至 5' 位置上。在一些實施例中，可將連接至 5' 碳上之羥基氧化成醛。適合之氧化條件包括(但不限於)DMSO 與活化劑(通常為醯化劑或酸)及胺鹼組合、莫法特氧化(Moffatt oxidation)、斯文氧化(Swern oxidation)及

科里-金姆氧化(Corey-Kim oxidation)，且適合之氧化劑包括(但不限於)戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)、TPAP/NMO(高鈳酸四丙基銨/N-甲基嗎啉N-氧化物)、斯文氧化試劑、PCC(氯鉻酸吡錠)及/或PDC(重鉻酸吡錠)、過碘酸鈉、柯林斯試劑(Collin's reagent)、硝酸高銻銨(ceric ammonium nitrate, CAN)、 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 水溶液、 Ag_2CO_3 /矽藻土、熱含 HNO_3 之乙二醇二甲醚水溶液、 O_2 -吡啶 CuCl 、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -吡啶及過氧化苯甲醯- NiBr_2 。可使所得醛化合物與格林納試劑、有機鋰試劑或三烷基鋁(例如三甲基鋁)反應，形成式(A)化合物，其中 $\text{R}^{3\text{A}}$ 及 $\text{R}^{3\text{B}}$ 中之至少一者為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基。視情況，烷基化試劑可在路易斯酸(Lewis acid)存在下。適合之路易斯酸為熟習此項技術者所知。

式(A)及/或(I)化合物之5'碳之對掌性可使用為熟習此項技術者所知之方法加以反轉。舉例而言，可使用適合之氧化劑將連接至5'碳之氧氧化成例如醛(對於式(A)化合物而言)或酮(對於式(I)化合物而言)。接著可使用適合之還原劑還原醛及/或酮。適合還原劑之實例包括(但不限於) NaH 、 LiH 、 NaBH_4 、 LiAlH_4 及 CaH_2 。適合之氧化劑及還原劑為熟習此項技術者所知。適合之氧化劑及條件之實例描述於本文中。

如本文所述，在一些實施例中， R^6 及 R^7 可皆為氧原子且由羰基連接於一起。 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 基團可使用為熟習此項技術者所知之方法形成。舉例而言，可用1,1'-羰基二咪唑

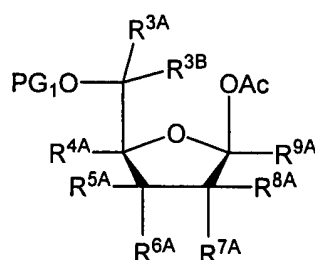
(CDI)處理 R^6 及 R^7 皆為羥基之式(I)化合物。

在一些實施例中， R^6 及/或 R^7 可分別為 $-\text{OC}(=\text{O})R^{13}$ 及 $-\text{OC}(=\text{O})R^{15}$ 。可使用為熟習此項技術者所知之各種方法在2'位置及3'位置上形成 $-\text{OC}(=\text{O})R^{13}$ 及 $-\text{OC}(=\text{O})R^{15}$ 基團。舉例而言，可用烷酸酐(例如乙酸酐及丙酸酐)或烷酸氯化物(例如乙醯氯)處理 R^6 及 R^7 皆為羥基之式(I)化合物。必要時，可使用催化劑促成反應。適合催化劑之實例為4-二甲基胺基吡啶(DMAP)。或者，可藉由使烷酸(例如乙酸及丙酸)在碳化二亞胺或偶合試劑存在下反應而在2'位置及3'位置上形成 $-\text{OC}(=\text{O})R^{13}$ 及 $-\text{OC}(=\text{O})R^{15}$ 基團。碳化二亞胺之實例包括(但不限於)N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)、N,N'-二異丙基碳化二亞胺(DIC)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDC)。

如本文所述， B^{1A} 可包括胺基甲酸酯及/或醯胺。熟習此項技術者已知在 B^{1A} 上形成胺基甲酸酯及/或醯胺之方法。在一些實施例中，可使用1,1'-羰基二咪唑及醇形成胺基甲酸酯。

B^{1A} 可使用為熟習此項技術者所知之各種方法添加至戊糖環中。在一些實施例中，可使式(B)化合物與含氮鹼基反應。在一些實施例中，式(B)化合物之 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} 及 B^{1A} 可與本文對於 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 B^1 所揭示相同；且 PG^1 可為適當之保護基。在一些實施例中， PG^1 可為對硝基苯甲基。在一些實施例中，可用一或多個適合之保護基保護連接至

戊糖環之任何羥基。在一些實施例中，可用苯甲醯基保護連接至戊糖環之任何羥基。含氮鹼基之實例包括本文所述之視情況經取代之雜環鹼基，其中連接至戊糖環之氮原子(-N)為-NH。必要時，可用一或多個適合之保護基保護含氮鹼基上存在之任何-NH及/或NH₂基團。適合之保護基描述於本文中。在一些實施例中，可在路易斯酸或TMSOTf存在下，經由偶合反應添加含氮鹼基。適合之路易斯酸為熟習此項技術者所知。



(B)

可使用各種方法製備式(I)化合物，其中R¹為

$$\text{R}^{21}\text{O}-\text{P}\left(\text{O}\right)\left[\text{O}-\text{P}\left(\text{O}\right)\left(\text{OR}^{19}\right)\right]_n$$

。舉例而言，可使具有通式P(=S)Cl₃之硫

代氯磷酸酯轉化成具有通式P(=S)LG₃之磷試劑，其中各LG可為基於胺之離去基。在一些實施例中，各LG可為三唑。可使具有通式P(=S)LG₃之磷試劑與式(I)化合物反應。可使用適合之焦磷酸化試劑，添加β及γ磷酸酯基。適合焦磷酸化試劑之實例為焦磷酸氫參(四丁銨)。

在合成本文所述任何化合物期間，必要時，可用一或多個適合之保護基保護連接至戊糖環之任何羥基及B^{1A}上存

在之任何 -NH 及 / 或 NH_2 基團。適合之保護基描述於本文中。熟習此項技術者應瞭解連接至戊糖環之基團及 B^{1A} 上存在之任何 -NH 及 / 或 NH_2 基團可用各種保護基加以保護，且所存在之任何保護基可交換成其他保護基。保護基之選擇及交換處於一般技術者之技能範圍內。任何保護基亦可藉由此項技術中已知之方法，例如用酸（例如無機酸或有機酸）、鹼或氟化物來源移除。

醫藥組合物

本文所述之一些實施例係關於醫藥組合物，其可包括治療有效量之一或多種本文所述化合物（例如式 (I) 或 (Ia) 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。在一些實施例中，醫藥組合物可包括式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之單個非對映異構體（例如，單個非對映異構體相較於其他非對映異構體之總濃度以大於 99% 之濃度存在於醫藥組合物中）。在其他實施例中，醫藥組合物可包括式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之非對映異構體之混合物。舉例而言，醫藥組合物可包括相較於其他非對映異構體之總濃度 >50%、≥60%、≥70%、≥80%、≥90%、≥95% 或 ≥98% 之濃度的一種非對映異構體。在一些實施例中，醫藥組合物包括式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之兩種非對映異構體之 1:1 混合物。

術語「醫藥組合物」係指本文所揭示之一或多種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

物促成向生物體投與化合物。醫藥組合物亦可藉由使化合物與諸如以下之無機酸或有機酸反應來獲得：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸。醫藥組合物一般適合於特定預期投藥途徑。

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

如本文所用之「載劑」係指有助於化合物併入細胞或組織中之化合物。舉例而言(不限於)，二甲亞砜(DMSO)為有助於多種有機化合物吸收至個體細胞或組織中之常用載劑。

如本文所用之「稀釋劑」係指醫藥組合物中缺乏藥理活性但可能為醫藥學上必要或所需之成分。舉例而言，稀釋劑可用於增加質量對於製造及/或投藥而言過小之有效藥物的體積。其亦可為溶解欲藉由注射、攝食或吸入而投與之藥物的液體。此項技術中之稀釋劑之常見形式為緩衝水性溶液，諸如(不限於)模擬人類血液組成之磷酸鹽緩衝生理食鹽水。

如本文所用之「賦形劑」係指添加至醫藥組合物中以提供組合物以(不限於)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」為一種類型之賦形劑。

本文所述之醫藥組合物本身可投與人類患者，或以其與如組合療法中之其他活性成分或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合的醫藥組合物形式投與人類患者。適當調配物

視所選投藥途徑而定。調配及投與本文所述化合物之技術為熟習此項技術者所知。

本文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、製備糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、覆埋或製錠方法來製造。另外，含有有效達成預期目的之量的活性成分。用於本文揭示之醫藥組合中之多種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。

在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、經直腸、表面、氣霧劑、注射及非經腸傳遞，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內腔、直接心室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。

亦可以局部而非全身性方式，例如經由將化合物直接注射至感染部位中來投與化合物，其常呈儲槽式或持續釋放調配物形式。此外，可以靶向藥物傳遞系統形式，例如以塗有組織特異性抗體之脂質體形式投與化合物。脂質體將選擇性靶向至器官且由該器官吸收。

必要時，組合物可存在於包裝或分配器件中，該包裝或分配器件可含有一或多個含有活性成分之單位劑型。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，諸如發泡包裝。包裝或分配器件可附有投藥說明書。包裝或分配器亦可帶有與容器締合之呈由管理藥物製造、使用或銷售之政府機構規定之形式的佈告，該佈告反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投藥。該佈告例如可為經美國食品及藥物管理局(U.S.

Food and Drug Administration)批准用於處方藥物之標籤或批准之產品說明書。亦可製備包括調配於相容醫藥載劑中之本文所述化合物之組合物，將其置於適當容器中，且標記其用於治療所示病況。

使用方法

本文揭示之一實施例係關於治療及/或改善疾病或病況之方法，其可包括投與個體治療有效量之一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物之醫藥組合物。

本文揭示之一些實施例係關於改善或治療贅生性疾病之方法，其可包括投與患有贅生性疾病之個體治療有效量之一或多種本文所述化合物(例如式(I)及/或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物之醫藥組合物。在一實施例中，贅生性疾病可為癌症。在一些實施例中，贅生性疾病可為腫瘤，諸如實體腫瘤。在一實施例中，贅生性疾病可為白血病。例示性白血病包括(但不限於)急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)及青少年骨髓單核細胞性白血病(JMML)。

本文揭示之一些實施例係關於抑制腫瘤生長之方法，其可包括投與具有腫瘤之個體治療有效量之一或多種本文所述化合物(例如式(I)及/或(Ia)化合物)或包括一或多種本文所述化合物之醫藥組合物。

本文揭示之其他實施例係關於改善或治療病毒感染之方法，其可包括投與患有病毒感染之個體治療有效量之一或

多種本文所述化合物(例如式(I)及/或(Ia)化合物)或包括一或多種本文所述化合物之醫藥組合物。在一實施例中,該病毒感染可由選自以下之病毒引起:腺病毒、 α 病毒科(Alphaviridae)、蟲媒病毒(Arbovirus)、星狀病毒(Astrovirus)、本揚病毒科(Bunyaviridae)、冠狀病毒科(Coronaviridae)、絲狀病毒科(Filoviridae)、黃熱病毒科(Flaviviridae)、肝炎病毒科(Hepadnaviridae)、疱疹病毒科(Herpesviridae)、 α 疱疹病毒亞科(Alphaherpesvirinae)、 β 疱疹病毒亞科(Betaherpesvirinae)、 γ 疱疹病毒亞科(Gammaherpesvirinae)、諾沃克病毒(Norwalk Virus)、星狀病毒科(Astroviridae)、杯狀病毒科(Caliciviridae)、正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)、副黏液病毒科(Paramyxoviridae)、副黏液病毒(Paramyxovirus)、腮腺炎病毒(Rubulavirus)、麻疹病毒(Morbillivirus)、乳多瘤病毒科(Papovaviridae)、小DNA病毒科(Parvoviridae)、小RNA病毒科(Picornaviridae)、口蹄疫病毒科(Aphthoviridae)、心病毒科(Cardioviridae)、腸病毒科(Enteroviridae)、柯薩奇病毒(Coxsackie virus)、脊髓灰質炎病毒(Polio Virus)、鼻病毒科(Rhinoviridae)、藻類DNA病毒科(Phycodnaviridae)、痘病毒科(Poxviridae)、呼腸孤病毒科(Reoviridae)、輪狀病毒(Rotavirus)、反轉錄病毒科(Retroviridae)、A型反轉錄病毒(Retrovirus)、免疫缺乏病毒、白血病毒、禽類肉瘤病毒、棒狀病毒(Rhabdovirus)、風疹病毒科(Rubiviridae)、披衣病毒科

(Togaviridae)、沙狀病毒科(Arenaviridae)及/或波納病毒科(Bornaviridae)。在一些實施例中，該病毒感染可為丙型肝炎病毒(HCV)感染。在其他實施例中，該病毒感染可為HIV。

本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療病毒感染之方法，其可包括使感染病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物，或本文所述化合物之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。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述化合物，或本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽來製造用於改善及/或治療病毒感染之藥物，該改善及/或治療病毒感染可包括使感染病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸。本文所述之其他實施例係關於可用於改善及/或治療病毒感染之一或多種本文所述化合物，或本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽，該改善及/或治療病毒感染係藉由使感染病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸而達成。在一些實施例中，化合物可為式(I)及/或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，化合物可為式(I)及/或(Ia)化合物之單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，病毒可為HCV病毒。

本文揭示之一些實施例係關於抑制病毒複製之方法，其可包括使感染病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物，或本文所述化合物之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。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述化合物，或本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽來製造用於抑制病毒複製之藥物，該抑制病毒複製可包括使感染病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸。本文所述之其他實施例係關於可用於抑制病毒複製之本文所述化合物，或本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽，該抑制病毒複製係藉由使感染病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸而達成。在一些實施例中，化合物可為式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，化合物可為式(I)及/或(I α)化合物之單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，病毒可為HCV病毒。

HCV為黃熱病毒科中之包膜正股RNA病毒。存在各種HCV非結構蛋白，諸如NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B。NS5B咸信為涉及HCV RNA複製之RNA依賴性RNA聚合酶。

本文所述之一些實施例係關於抑制NS5B聚合酶活性之方法，其可包括使細胞(例如感染HCV之細胞)與有效量之式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。本文所述之一些實施例係關於抑制NS5B聚合酶活性之方法，其可包括投與細胞(例如感染HCV之細胞)有效量之式(I)及/或(I α)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(包括式(I α)化合物)或其醫藥學上可接受

之鹽可抑制RNA依賴性RNA聚合酶。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(I α)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可抑制HCV聚合酶(例如NS5B聚合酶)。

本文所述之一些實施例係關於治療患有HCV感染之個體之HCV感染的方法，其可包括投與該個體有效量之式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括有效量之式(I)及/或(I α)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治療患有以下一或多種肝臟病況之個體的選自肝纖維化、肝硬化及肝癌之病況的方法，其可包括投與該個體有效量之本文所述化合物或醫藥組合物(例如式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)。肝纖維化、肝硬化及/或肝癌之一病因可為HCV感染。本文所述之一些實施例係關於提高患有HCV感染之個體之肝功能的方法，其可包括投與該個體有效量之本文所述化合物或醫藥組合物(例如式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)。亦涵蓋減少或消除患有HCV感染之個體進一步由病毒引起之肝臟損傷的方法，其係藉由投與該個體有效量之本文所述化合物或醫藥組合物(例如式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)來達成。在一實施例中，此方法包含減緩或制止肝病進展。在另一實施例中，逆轉疾病病程，且預期保持或改善肝功能。

存在多種HCV基因型，且在各基因型內存在多種亞型。舉例而言，目前已知存在11種(編號為1至11)主要HCV基因型，儘管他人將基因型分為6種主要基因型。此等基因型

各自進一步再分成各亞型(1a-1c；2a-2c；3a-3b；4a-4e；5a；6a；7a-7b；8a-8b；9a；10a；及11a)。在一些實施例中，有效量之式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括有效量之式(I)及/或(I α)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至少一種HCV基因型。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可有效治療所有11種HCV基因型。在一些實施例中，本文所述化合物(例如式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可有效治療3種或3種以上、5種或5種以上、7種或7種以上、9種或9種以上之HCV基因型。在一些實施例中，式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽相較於照護標準而言較有效針對較多種HCV基因型。在一些實施例中，式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽相較於照護標準而言較有效針對特定HCV基因型(諸如基因型1、2、3、4、5及/或6)。

確定治療HCV感染之方法之有效性的各種指標為熟習此項技術者所知。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(病毒在患者血清中不可偵測)時間縮短、對療法之持續病毒反應率提高、臨床結果中之發病率或死亡率降低、肝功能降低速率減小；肝功能穩定；肝功能改善；一或多種肝臟功能障礙標記物減少，包括丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶、總膽紅素、結合膽紅素、 γ 麩胺醯基轉胺酶；及/或其他疾病反應指示。同樣，以有效量之本文所述化合物或醫藥組合物(例如式

(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之成功療法可減少HCV患者之肝癌發病率。

在一些實施例中，式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為有效地使病毒效價降低至不可偵測水準，例如降低至每毫升血清約1000至約5000個、約500至約1000個，或約100至約500個基因組複本之量。在一些實施例中，式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為有效地使病毒負荷相較於投與式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的病毒負荷有所降低之量。舉例而言，其中在投與式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前量測病毒負荷，且在用式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽完成治療方案之後(例如，完成後1個月)再量測病毒負荷。在一些實施例中，式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量可為有效地使病毒負荷降低至每毫升血清約100個基因組複本以下之量。在一些實施例中，式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為有效地使個體血清中之病毒效價相較於投與式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的病毒負荷達成以下範圍內之降低的量：約1.5-log至約2.5-log降低、約3-log至約4-log降低或大於約5-log降低。舉例而言，可在投與式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前量測病毒負荷，且在用式(I)及/或(I α)化合物或其醫藥學上可接受之鹽完成治療方案之後(例如，完成後1個月)再量測病毒負荷。

在一些實施例中，式(I)及/或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可如在完成治療方案之後(例如完成後1個月)所測定使個體體內HCV之複製相對於治療前水準減少至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、50倍、75倍、100倍或100倍以上。在一些實施例中，式(I)及/或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可使HCV之複製相對於治療前水準減少約2倍至約5倍、約10倍至約20倍、約15倍至約40倍或約50倍至約100倍。在一些實施例中，式(I)及/或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可使HCV複製產生以下範圍內之減少：比由根據照護標準所投與之聚乙二醇化干擾素與病毒唑之組合所達成之HCV複製減少大1 log至1.5 log、1.5 log至2 log、2 log至2.5 log、2.5 log至3 log、3 log至3.5 log或3.5 log至4 log之HCV複製減少，或相較於用病毒唑及聚乙二醇化干擾素進行照護標準療法六個月後達成之減少，可在較短時段內，例如在一個月、兩個月或三個月內達成與照護標準療法所達成之減少相同之減少。

在一些實施例中，式(I)及/或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為有效達成持續病毒反應之量，該持續病毒反應例如在個體血清中存在不可偵測或實質上不可偵測之HCV RNA(例如每毫升血清少於約500個、少於約400個、少於約200個或少於約100個基因組複本)並在停止療法後維持至少約一個月、至少約兩個月、至少約三個月、至少約四個月、至少約五個月或至少約六個月之時段。

在一些實施例中，治療有效量之式(I)及/或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可使肝纖維化標記物含量相較於未經治療之個體或安慰劑治療之個體體內標記物之含量降低至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%或至少約80%或80%以上。量測血清標記物之方法為熟習此項技術者所知且包括使用對既定血清標記物具特異性之抗體進行的基於免疫學之方法，例如酶聯結免疫吸附劑檢定(ELISA)、放射免疫檢定及其類似方法。標記物之實例之非限制性清單包括使用已知方法量測血清丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、鹼性磷酸酶(ALP)、 γ -麩胺醯基轉胺酶(GGT)及總膽紅素(TBIL)之含量。一般而言，ALT含量低於約45 IU/L(國際單位/公升)、AST處於10至34 IU/L範圍內、ALP處於44-147 IU/L範圍內、GGT處於0-51 IU/L範圍內、TBIL處於0.3-1.9 mg/dL範圍內視為正常。在一些實施例中，式(I)及/或(Ia)化合物之有效量為有效地使ALT、AST、ALP、GGT及/或TBIL含量降低至視為正常含量之含量的量。

臨床上經診斷患有HCV感染之個體包括「未治療(naïve)」個體(例如先前未針對HCV進行治療之個體，尤其先前未接受基於IFN- α 及/或基於病毒唑之療法的個體)以及先前針對HCV之治療無效之個體(「治療無效」個體)。治療無效個體包括「無反應者」(亦即，先前針對HCV之

治療未顯著或充分降低HCV效價($\leq 0.5 \log \text{ IU/mL}$)之個體，該先前針對HCV之治療例如先前IFN- α 單療法、先前IFN- α 與病毒唑組合療法，或先前聚乙二醇化IFN- α 與病毒唑組合療法)；以及「復發者」(亦即先前針對HCV進行治療，例如接受先前IFN- α 單療法、先前IFN- α 與病毒唑組合療法，或先前聚乙二醇化IFN- α 與病毒唑組合療法，且HCV效價已降低而隨後升高之個體)。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與患有HCV之治療無效個體。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與患有HCV之無反應個體。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與患有HCV之復發個體。

一定時段後，感染物可能對一或多種治療劑產生抗性。如本文所用之術語「抗性」係指病毒株對治療劑呈現延遲、減弱及/或無效反應。舉例而言，在用抗病毒劑治療後，相較於由感染非抗性病毒株之個體所展現之病毒負荷降低量，感染抗性病毒之個體的病毒負荷可能降低達較低程度。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與感染對一或多種不同抗HCV劑具抗性之HCV病毒株的個體。在一些實施例中，當用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療患者時，可相較於對其他HCV藥物具有抗性之HCV病毒株之產生延遲抗性HCV病毒株產生。

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可投與對其他抗HCV藥物有禁忌之個體。舉例而

言，患有血紅素病(例如重型地中海貧血症、鐮狀細胞性貧血)之個體及存在當前療法之血液學副作用風險的其他個體對聚乙二醇化干擾素 α 與病毒唑組合投藥有禁忌。在一些實施例中，可向對干擾素或病毒唑過敏之個體提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

一些針對HCV進行治療之個體經歷病毒負荷回升。如本文所用之術語「病毒負荷回升」係指在治療結束之前病毒負荷在最低點以上持續 $\geq 0.5 \log \text{ IU/mL}$ 升高，其中最低點為自基線降低 $\geq 0.5 \log \text{ IU/mL}$ 。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與經歷病毒負荷回升之個體，或可在用於治療個體時防止該病毒負荷回升。

治療HCV之照護標準與若干副作用(不良事件)有關。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(I α)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可降低在根據照護標準用病毒唑及聚乙二醇化干擾素治療之HCV患者中所觀測到之副作用的數目及/或嚴重度。副作用之實例包括(但不限於)發熱、不適、心跳過速、寒顫、頭痛、關節痛、肌肉痛、疲勞、淡漠、食慾不振、噁心、嘔吐、認知改變、無力、嗜睡、缺乏主動性、易怒、困惑、抑鬱症、嚴重抑鬱症、自殺意念、貧血、低白血球計數及毛髮細化。在一些實施例中，可向因與一或多種其他HCV劑有關之一或多種不利作用或副作用而中止HCV療法之個體提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

表5提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與照護標

準比較之一些實施例。實例包括以下：在一些實施例中，接受式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的無反應者之百分比比接受照護標準之無反應者的百分比少10%；在一些實施例中，接受式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之個體所經歷之副作用數目比接受照護標準之個體所經歷之副作用數目少約10%至約30%；及在一些實施例中，接受式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之個體所經歷之副作用(諸如本文所述之一種副作用)嚴重度比接受照護標準之個體所經歷之相同副作用之嚴重度低25%。定量副作用嚴重度之方法為熟習此項技術者所知。

表 5

無反應者之百分比	復發者之百分比	抗性之百分比	病毒負荷回升之百分比	副作用數目	副作用嚴重度
少10%	少10%	少10%	少10%	少10%	低10%
少25%	少25%	少25%	少25%	少25%	低25%
少40%	少40%	少40%	少40%	少40%	低40%
少50%	少50%	少50%	少50%	少50%	低50%
少60%	少60%	少60%	少60%	少60%	低60%
少70%	少70%	少70%	少70%	少70%	低70%
少80%	少80%	少80%	少80%	少80%	低80%
少90%	少90%	少90%	少90%	少90%	低90%
少約10%至約30%	少約10%至約30%	少約10%至約30%	少約10%至約30%	少約10%至約30%	低約10%至約30%
少約20%至約50%	少約20%至約50%	少約20%至約50%	少約20%至約50%	少約20%至約50%	低約20%至約50%
少約30%至約70%	少約30%至約70%	少約30%至約70%	少約30%至約70%	少約30%至約70%	低約30%至約70%
少約20%至約80%	少約20%至約80%	少約20%至約80%	少約20%至約80%	少約20%至約80%	低約20%至約80%

本文揭示之其他實施例係關於改善或治療寄生物病之方法，其可包括投與患有寄生物病之個體治療有效量之一或



多種本文所述化合物(例如式(I)及/或(I α)化合物)，或包括一或多種本文所述化合物之醫藥組合物。在一實施例中，該寄生生物病可為南美錐蟲病(Chagas' disease)。

如本文所用之「個體」係指作為治療、觀測或實驗之對象的動物。「動物」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，諸如魚、貝類、爬行動物及尤其哺乳動物。「哺乳動物」包括(不限於)小鼠、大鼠、家兔、天竺鼠、狗、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物，諸如猴、黑猩猩及猿，以及尤其人類。在一些實施例中，個體為人類。

如本文所用之術語「治療」或「療法」未必意謂疾病或病況總體治癒或去除。疾病或病況之任何不必要之徵候或症狀在任何程度上之任何減輕可視作治療及/或療法。此外，治療可包括可能使患者之總體幸福感或外觀惡化的作用。

術語「治療有效量」用於指示活性化合物或醫藥藥劑引起所示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、減輕或改善疾病症狀或延長所治療個體之存活期所需之量。此反應可出現於組織、系統、動物或人類中，且包括減輕所治療疾病之徵候或症狀。鑒於本文提供之揭示內容，決定治療有效量應完全在熟習此項技術者能力範圍之內。本文所揭示之化合物所需之作為劑量之治療有效量將視投藥途徑、所治療之動物(包括人類)類型及考慮中之特定動物之身體特徵而定。該劑量可適於達成所需作用，但將視諸如體重、飲食、並用藥物及其他為熟習

醫藥技術者所公認之因素的因素而定。

如對於熟習此項技術者而言易於顯而易見，適用之活體內投藥劑量及特定投藥模式將視年齡、體重、病痛嚴重度及所治療之哺乳動物物種、所使用之特定化合物及使用此等化合物之特定用途而不同。可藉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)來決定達成所需結果所需之劑量的有效劑量。

劑量範圍可為廣泛的，視所需作用及治療適應症而定。或者，劑量可基於患者體表面積且根據患者體表面積來計算，如由熟習此項技術者所瞭解。儘管應根據不同藥物(on a drug-by-drug basis)來決定確切劑量，但在大多數狀況下，可作出關於劑量之一些概述。用於成人患者之日劑量方案可為例如0.01 mg至3000 mg，較佳1 mg至700 mg，例如5 mg至200 mg之各活性成分之口服劑量。該劑量可在一或多天內以單次給與或分兩次或兩次以上一系列給與，視個體需要而定。在一些實施例中，化合物將投與持續療法之時段，例如一週或超過一週，或數月或數年。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽的投藥頻率可少於照護標準內之藥劑的投藥頻率。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可每日投與一次。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可每日一次投與患有HCV感染之個體。在一些實施例中，以式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽之治療方案之總時間可

短於以照護標準之治療方案之總時間。

在化合物之人類劑量已經確立用於至少某種病況的情況下，可使用彼等相同劑量，或使用為所確立之人類劑量之約0.1%至500%，更佳約25%至250%的劑量。在未確立人類劑量的情況下，如同新發現之醫藥組合物一般，可自由由對動物進行之毒性研究及功效研究所限定之ED₅₀或ID₅₀值或由活體外或活體內研究獲得之其他適當值推斷適合之人類劑量。

在投與醫藥學上可接受之鹽之狀況下，劑量可按游離鹼計算。如由熟習此項技術者所瞭解，在某些情況下，可能需要投與超過，或甚至遠超過上述較佳劑量範圍之量的本文所揭示之化合物以有效且積極地治療尤具侵襲性之疾病或感染。

可個別地調整劑量及時間間隔來提供足以維持調節作用或最低有效濃度(MEC)之活性部分血漿含量。各化合物之MEC不同，但可由活體外資料估算。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檢定或生物檢定來確定血漿濃度。給藥時間間隔亦可使用MEC值來決定。組合物應使用在10%至90%(較佳30%至90%且最佳50%至90%)時段內維持血漿含量高於MEC之方案來投與。在局部投與或選擇性吸收之狀況下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

應注意，主治醫師應瞭解如何且何時因毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調節投藥。相反，主治醫師亦應瞭解

若臨床反應不充足則調節治療達較高水準(避免毒性)。在管理相關病症中所投與之劑量之量值將隨所治療之病況之嚴重度及投藥途徑而變。病況之嚴重度可例如在某種程度上藉由標準預後評估方法來評估。此外，劑量及或許給藥頻率亦將根據個別患者之年齡、體重及反應而變化。與上文所論述之方案類似之方案可用於獸醫學中。

可使用已知方法評估本文揭示之化合物的功效及毒性。舉例而言，可藉由確定針對細胞株(諸如哺乳動物且較佳人類細胞株)之活體外毒性來確立特定化合物或共有某些化學部分之化合物子集的毒理學。該等研究之結果常預示對動物，諸如哺乳動物，或更尤其人類的毒性。或者，可使用已知方法確定特定化合物對動物模型(諸如小鼠、大鼠、家兔或猴)之毒性。可使用若干公認方法(諸如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗)來確立特定化合物之功效。當選擇模型確定功效時，熟練技術人員可根據技術發展現狀來選擇適當模型、劑量、投藥途徑及/或方案。

組合療法

在一些實施例中，本文所揭示之化合物(諸如式(I)化合物(包括式(Ia)化合物))或其醫藥學上可接受之鹽，或包括本文所述化合物之醫藥組合物可與一或多種其他藥劑組合使用。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之其他藥劑之實例包括(但不限於)當前用於治療HCV之習知照護標準中之藥劑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶

抑制劑、NS5A抑制劑、其他抗病毒化合物、式(AA)化合物(包括式(AA)化合物之單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯，醫藥學上可接受之鹽，以及可包括式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物)、式(BB)化合物(包括醫藥學上可接受之鹽以及可包括式(BB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物)、式(DD)化合物(包括醫藥學上可接受之鹽以及可包括式(DD)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物)，及/或其組合。在一些實施例中，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可與本文所述之一種、兩種、三種或三種以上其他藥劑一起使用。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之組合之實例的非限制性清單係提供於表A、B、C及D中。

在一些實施例中，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可與當前用於習知照護標準療法中之藥劑組合使用。舉例而言，為治療HCV，本文所揭示之化合物可與聚乙二醇化干擾素- α -2a(商標名：PEGASYS®)及病毒唑，或聚乙二醇化干擾素- α -2b(商標名：PEG-INTRON®)及病毒唑組合使用。作為另一實例，本文揭示之化合物可與奧塞米韋(oseltamivir)(TAMIFLU®)或紮那米韋(zanamivir)(RELENZA®)組合用於治療流感感染。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，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可替代當前用於習知照護標準療法中之藥劑。舉例而言，為治療HCV，可使用式(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替代病毒唑。

在一些實施例中，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可與干擾素(諸如聚乙二醇化干擾素)組合使用。適合干擾素之實例包括(但不限於)聚乙二醇化干擾素- α -2a(商標名：PEGASYS®)、聚乙二醇化干擾素- α -2b(商標名：PEG-INTRON®)、複合干擾素(interferon alfacon)-1(商標名：INFERGEN®)、聚乙二醇化干擾素 λ 及/或其組合。

在一些實施例中，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可與HCV蛋白酶抑制劑組合使用。例示性HCV蛋白酶抑制劑之非限制性清單包括以下：VX-950(TELAPREVIR®)、MK-5172、ABT-450、BILN-2061、BI-201335、BMS-650032、SCH 503034(BOCEPREVIR®)、GS-9256、GS-9451、IDX-320、ACH-1625、ACH-2684、TMC-435、ITMN-191(DANOPREVIR®)及/或其組合。例示性HCV蛋白酶抑制劑之非限制性清單包括圖2中編號為1001-1014之化合物。

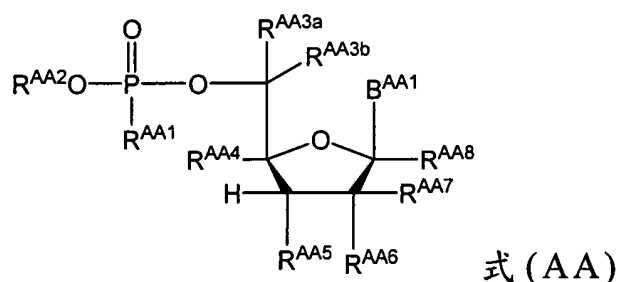
在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組

合物可與HCV聚合酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，HCV聚合酶抑制劑可為核苷抑制劑。在其他實施例中，HCV聚合酶抑制劑可為非核苷抑制劑。適合之核苷抑制劑之實例包括(但不限於)RG7128、PSI-7851、PSI-7977、INX-184、PSI-352938、PSI-661、4'-疊氮基尿苷(包括4'-疊氮基尿苷之已知前藥)、GS-6620、IDX-184及TMC649128，及/或其組合。例示性核苷抑制劑之非限制性清單包括圖3中編號為2001-2010之化合物。適合之非核苷抑制劑之實例包括(但不限於)ABT-333、ANA-598、VX-222、HCV-796、BI-207127、GS-9190、PF-00868554(FILIBUVIR®)、VX-497及/或其組合。例示性非核苷抑制劑之非限制性清單包括圖4中編號為3001-3008之化合物。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，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可與NS5A抑制劑組合使用。例示性NS5A抑制劑之非限制性清單包括BMS-790052、PPI-461、ACH-2928、GS-5885、BMS-824393及/或其組合。例示性NS5A抑制劑之非限制性清單包括圖5中編號為4001-4005之化合物。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，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可與其他抗病毒化合物組合使用。其他抗病毒化合物之實例包括(但不限於)Debio-025、MIR-122及/或其組合。例示性其他抗病毒化合物之非限制性清單包括圖6中編號為5001-5002之化合物。

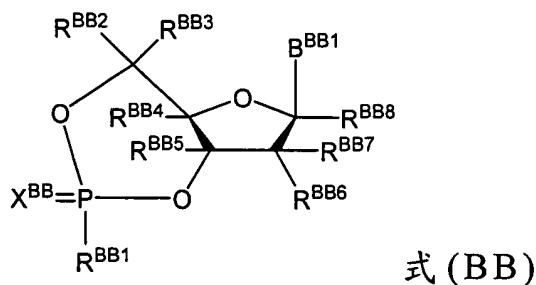
在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯，或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯，或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合使用(參見2010年9月22日申請之美國臨時申請案第61/385,425號及2010年12月22日申請之美國臨時申請案第61/426,467號，其內容係以全文引用方式併入本文中)：



其中 B^{AA1} 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^{AA1} 可為視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物； R^{AA2} 可選自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雜環基； R^{AA3a} 及 R^{AA3b} 可獨立地選自氫、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_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基及芳基(C_{1-6} 烷基)，限制條件為 R^{AA3a} 及 R^{AA3b} 中之至少一者不為氫；或 R^{AA3a} 可連同 R^{AA3b} 一起形成選自以下之基團：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 C_{3-6} 芳基及視情況經取代之 C_{3-6} 雜芳基； R^{AA4} 可為氫； R^{AA5} 可選自氫、 $-OR^{AA9}$ 及 $-OC(=O)R^{AA10}$ ； R^{AA6} 可選自氫、鹵素、 $-OR^{AA11}$ 及 $-OC(=O)R^{AA12}$ ；或 R^{AA5} 及 R^{AA6} 可皆為氧原子且由羰基連接於一起； R^{AA7} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{AA13}$ 及 $-OC(=O)R^{AA14}$ ； R^{AA8} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^{AA9} 、 R^{AA11} 及 R^{AA13} 可獨立地選自氫及視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{AA10} 、 R^{AA12} 及 R^{AA14} 可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。式(AA)化合物及其磷酸酯之實例的非限制性清單包括圖8A-8I中編號為7000至7077之化合物。在一些實施例中，式(AA)不可為化合物7044、7045、7046、7047、7048、7049、7050、7072、7073、7074、7075、7076或7077。

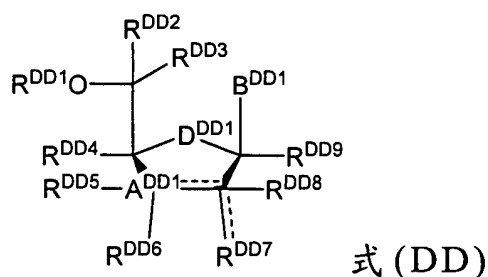
在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與式(BB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(BB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合使用(參見2010年12月22日申請之美國臨時申請案第61/426,471號，其內容係以全文引用方式併入本文中)：



其中 B^{BB1} 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； X^{BB} 可為O(氧)或S(硫)； R^{BB1} 可選自 $-Z^{BB}-R^{BB9}$ 、視情況經取代之N連接之胺基酸及視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物； Z^{BB} 可選自O(氧)、S(硫)及N(R^{BB10})； R^{BB2} 及 R^{BB3} 可獨立地選自氫、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_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；或 R^{BB2} 可連同 R^{BB3} 一起形成選自以下之基團：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 C_{3-6} 芳基及視情況經取代之 C_{3-6} 雜芳基； R^{BB4} 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、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_{2-6} 炔基及視情況經取代之丙二烯基； R^{BB5} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^{BB6} 可選自氫、鹵素、疊氮基、胺基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{BB11}$ 及 $-OC(=O)R^{BB12}$ ； R^{BB7} 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{BB13}$ 及 $-OC(=O)R^{BB14}$ ； R^{BB8} 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{BB15}$ 及 $-OC(=O)R^{BB16}$ ； R^{BB9} 可選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、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)； R^{BB10}

可選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、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)； R^{BB11} 、 R^{BB13} 及 R^{BB15} 可獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{BB12} 、 R^{BB14} 及 R^{BB16} 可獨立地為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。在一些實施例中， R^{BB2} 及 R^{BB3} 中之至少一者不為氫。例示性式(BB)化合物之非限制性清單包括圖9A-9B中編號為8000-8012之化合物。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，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可與式(DD)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(DD)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合使用(參見2010年3月19日申請之美國公開案第2010-0249068號，其內容係以全文引用方式併入本文中)：



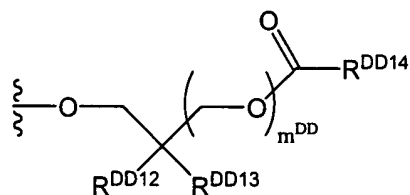
其中各-----可獨立地為雙鍵或單鍵； A^{DD1} 可選自C(碳)、O(氧)及S(硫)； B^{DD1} 可為視情況經取代之雜環鹼基或其衍

生物； D^{DD1} 可選自 $C=CH_2$ 、 CH_2 、 O (氧)、 S (硫)、 CHF 及
 CF_2 ； R^{DD1} 可為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之
環烷基、視情況經取代之芳烷基、二烷基胺基伸烷基、
烷基- $C(=O)$ -、芳基- $C(=O)$ -、烷氧基烷基- $C(=O)$ -、芳氧基
烷基- $C(=O)$ -、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳烷基磺醯

基、 $R^{DD10}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}-\overset{\curvearrowright}{\underset{\underset{R^{DD11}}{|}}{}}$ 、-O-連接之胺基酸、其二磷酸酯、三磷酸

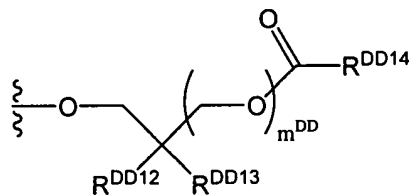
酯或衍生物； R^{DD2} 及 R^{DD3} 可各自獨立地選自氫、視情況經
取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之
 C_{2-6} 炔基及視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，限制條件為 R^{DD2}
及 R^{DD3} 中之至少一者不可為氫；或 R^{DD2} 連同 R^{DD3} 一起形成
選自以下之基團： C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{3-6} 芳基及 C_{3-6}
雜芳基； R^{DD4} 及 R^{DD9} 可獨立地選自氫、鹵素、 $-NH_2$ 、
 $-NHR^{DDa1}$ 、 $NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-OR^{DDa1}$ 、 $-SR^{DDa1}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、
 $-N(R^{DDc1})-NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-N(R^{DDc1})-OR^{DDa1}$ 、 $-S-SR^{DDa1}$ 、 $-C(=O)R^{DDa1}$ 、
 $-C(=O)OR^{DDa1}$ 、 $-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-O-(C=O)R^{DDa1}$ 、 $-O-$
 $C(=O)OR^{DDa1}$ 、 $-O-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-N(R^{DDc1})-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、
 $-S(=O)R^{DDa1}$ 、 $S(=O)_2R^{DDa1}$ 、 $-O-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-N(R^{DDc1})-$
 $S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、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_{2-6} 炔基、視情況經取代之芳
烷基及-O-連接之胺基酸； R^{DD5} 、 R^{DD6} 及 R^{DD7} 可獨立地不存
在或選自氫、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{DDa1}$ 、 $NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-OR^{DDa1}$ 、
 $-SR^{DDa1}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{DDc1})-NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-N(R^{DDc1})-$
 $-OR^{DDa1}$ 、 $-S-SR^{DDa1}$ 、 $-C(=O)R^{DDa1}$ 、 $-C(=O)OR^{DDa1}$ 、

$-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-O-(C=O)R^{DDa1}$ 、 $-O-C(=O)OR^{DDa1}$ 、 $-O-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-N(R^{DDc1})-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-S(=O)R^{DDa1}$ 、 $S(=O)_2R^{DDa1}$ 、 $-O-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-N(R^{DDc1})-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、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_{2-6} 炔基、視情況經取代之芳烷基及-O-連接之胺基酸；或 R^{DD6} 連同 R^{DD7} 一起形成 $-O-C(=O)-O-$ ； R^{DD8} 可不存在或選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{DDa1}$ 、 $NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-OR^{DDa1}$ 、 $-SR^{DDa1}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{DDc1})-NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-N(R^{DDc1})-OR^{DDa1}$ 、 $-S-SR^{DDa1}$ 、 $-C(=O)R^{DDa1}$ 、 $-C(=O)OR^{DDa1}$ 、 $-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-O-C(=O)OR^{DDa1}$ 、 $-O-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-N(R^{DDc1})-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-S(=O)R^{DDa1}$ 、 $S(=O)_2R^{DDa1}$ 、 $-O-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、 $-N(R^{DDc1})-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$ 、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_{2-6} 炔基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之羥烷基及-O-連接之胺基酸，或當由=====指示之與 R^{DD7} 之鍵為雙鍵時， R^{DD7} 為 C_{2-6} 亞烷基且 R^{DD8} 不存在； R^{DDa1} 、 R^{DDb1} 及 R^{DDc1} 可各自獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)； R^{DD10} 可選自 O^- 、 $-OH$ 、視情況經取代之芳氧基或芳基-O-、



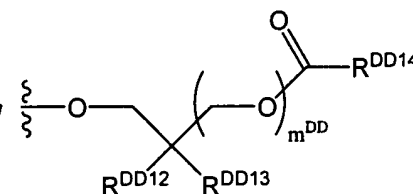
、烷基-C(=O)-O-CH₂-O-、烷基

-C(=O)-S-CH₂CH₂-O-及-N-連接之胺基酸；R^{DD11}可選自O⁻、-OH、視情況經取代之芳氧基或芳基-O-、



、烷基-C(=O)-O-CH₂-O-、烷基

-C(=O)-S-CH₂CH₂-O-及-N-連接之胺基酸；各R^{DD12}及各R^{DD13}可獨立地為-C≡N或選自C₁₋₈有機基羰基、C₁₋₈烷氧羰基及C₁₋₈有機基胺基羰基之視情況經取代之取代基；各R^{DD14}可為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基；各m^{DD}可獨立地

為1或2，且若R^{DD10}及R^{DD11}皆為 ，則

各R^{DD12}、各R^{DD13}、各R^{DD14}及各m^{DD}可相同或不同。在一些實施例中，R^{DD8}可為鹵素、-OR^{DDa1}、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基、視情況經取代之C₂₋₆炔基及視情況經取代之C₁₋₆鹵烷基。

本文所述之一些實施例係關於改善或治療病毒感染之方法，其可包括使感染病毒感染之細胞與治療有效量之式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種選自以下之藥劑接觸：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物；式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯；式(BB)化合物，及式(DD)化合物，或上述任何化合物之醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之一些實施例係關於改善或治療病毒感染之方

法，其可包括投與患有病毒感染之個體治療有效量之式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種選自以下之藥劑：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物；式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯；式(BB)化合物，及式(DD)化合物，或上述任何化合物之醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之一些實施例係關於抑制病毒複製之方法，其可包括使感染病毒之細胞與有效量之式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種選自以下之藥劑接觸：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物；式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯及/或三磷酸酯；式(BB)化合物，及式(DD)化合物，或上述任何化合物之醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之一些實施例係關於改善或治療病毒感染之方法，其可包括使感染病毒感染之細胞與治療有效量之式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種選自以下之藥劑接觸：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物，及式(DD)化合物，或上述任何化合物之醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之一些實施例係關於改善或治療病毒感染之方法，其可包括投與患有病毒感染之個體治療有效量之式(I)

化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種選自以下之藥劑：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物，及式(DD)化合物，或上述任何化合物之醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之一些實施例係關於抑制病毒複製之方法，其可包括使感染病毒之細胞與有效量之式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種選自以下之藥劑接觸：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物，及式(DD)化合物，或上述任何化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥劑一起於單個醫藥組合物中投與。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥劑以兩種或兩種以上各別醫藥組合物形式投與。舉例而言，式(I)化合物(包括式(Ia)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，且至少一種其他藥劑可以第二醫藥組合物形式投與。若存在至少兩種其他藥劑，則該等其他藥劑中之一或多者可處於包括式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽的第一醫藥組合物中，且至少一種另外之其他藥劑可處於第二醫藥組合物中。

在使用式(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以及一或多種其他藥劑時之給藥量及給藥時程處於熟習此項技術者之知識範圍內。舉例而言，當使用此項技術公認之給藥量及給藥時程進行習知照護標準療法時，除彼療法之外，亦可使用如本文所述之有效量及給藥方案投與式(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，或可使用如本文所述之有效量及給藥方案投與上述物質替代組合療法之藥劑中之一者。

投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與投與一或多種其他藥劑之次序可不同。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)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(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可在至少一種其他藥劑之前投與。在其他實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥劑同時投與。在其他實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)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(包括式(Ia)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可在投與所有其他藥劑之後投與。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖2-6及8-10中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合可產生累加效應。在一些實施例

中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖2-6及8-10中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合可產生協同效應。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖2-6及8-10中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合可產生強協同效應。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖2-6及8-10中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合無拮抗效應。

如本文所用之術語「拮抗效應」意謂化合物之組合之活性低於當個別地(亦即以單個化合物形式)測定各化合物之活性時組合中之各化合物活性之總和。如本文所用之術語「協同效應」意謂化合物之組合之活性大於當個別地測定各化合物之活性時組合中之個別化合物活性之總和。如本文所用之術語「累加效應」意謂化合物之組合之活性約等於當個別地測定各化合物之活性時組合中之個別化合物活性之總和。

將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖2-6及8-10中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)組合使用之潛在優勢在於可使圖2-6及8-10之一或多種化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)有效治療本文所揭示之疾病病況(例如HCV)所需之量相較於當投與圖2-6及8-10之一或多種化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)而不投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽時達成相同治療結果所需之量有所降低。舉例而言，圖2-6及8-10

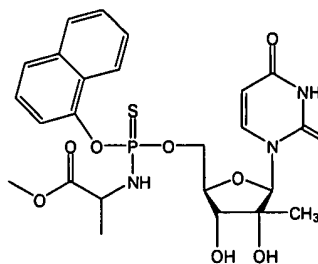
中之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之量可少於圖 2-6 及 8-10 中之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)在以單療法形式投與時達成相同病毒負荷降低作用所需之量。將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖 2-6 及 8-10 中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)組合使用之另一潛在優勢在於使用具有不同作用機制之兩種或兩種以上化合物可對抗性病毒株之產生造成相較於當以單療法形式投與化合物時之阻礙更大之阻礙。

將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖 2-6 及 8-10 中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)組合使用之其他優勢可包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖 2-6 及 8-10 中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之間幾乎無至無交叉抗性；式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖 2-6 及 8-10 中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之消除途徑不同；式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖 2-6 及 8-10 中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之間幾乎無至無重疊毒性；對細胞色素 P450 幾乎無至無顯著影響；及/或式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖 2-6 及 8-10 中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之間幾乎無至無藥物動力學相互作用。

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括本文所述

化合物之醫藥組合物與一或多種其他藥劑之例示性組合之非限制性清單係提供於表A、B、C及D中。表A、B、C及D中編號為X及Y之各化合物具有圖2至10中所提供之相應名稱及/或結構。表A、B、C及D中編號之化合物包括該等化合物之醫藥學上可接受之鹽及含有該等化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。舉例而言，1001包括對應於1001之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及包括化合物1001及/或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。表A、B、C及D中所例示之組合係由式X:Y指定，其表示化合物X與化合物Y之組合。舉例而言，表A中指定為1001:6001之組合表示化合物1001與化合物6001之組合，包括化合物1001及/或6001之醫藥學上可接受之鹽，及包括化合物1001及6001之醫藥組合物(包括含化合物1001及/或化合物6001之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物)。因此，表A中指定為1001:6001之組合表示特拉匹韋(Telaprevir)(化合物

1001，如圖2所示)與



(化合物6001，如圖

7A所示)之組合，包括化合物1001及/或6001之醫藥學上可接受之鹽，及包括化合物1001及6001之醫藥組合物(包括含化合物1001及/或化合物6001之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物)。表A、B、C及D中所提供之各組合可與本文所述之一種、兩種、三種或三種以上其他藥劑一起使用。在一些實施例中，本文所述之實施例、藥劑之組合可用於

治療、改善及/或抑制病毒及/或病毒感染，其中該病毒可為HCV且該病毒感染可為HCV病毒感染。

表A：化合物X與化合物Y之例示性組合

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:6000	1001:6001	1001:6002	1001:6003	1001:6004	1001:6005	1001:6006
1002:6000	1002:6001	1002:6002	1002:6003	1002:6004	1002:6005	1002:6006
1003:6000	1003:6001	1003:6002	1003:6003	1003:6004	1003:6005	1003:6006
1004:6000	1004:6001	1004:6002	1004:6003	1004:6004	1004:6005	1004:6006
1005:6000	1005:6001	1005:6002	1005:6003	1005:6004	1005:6005	1005:6006
1006:6000	1006:6001	1006:6002	1006:6003	1006:6004	1006:6005	1006:6006
1007:6000	1007:6001	1007:6002	1007:6003	1007:6004	1007:6005	1007:6006
1008:6000	1008:6001	1008:6002	1008:6003	1008:6004	1008:6005	1008:6006
1009:6000	1009:6001	1009:6002	1009:6003	1009:6004	1009:6005	1009:6006
1010:6000	1010:6001	1010:6002	1010:6003	1010:6004	1010:6005	1010:6006
1011:6000	1011:6001	1011:6002	1011:6003	1011:6004	1011:6005	1011:6006
1012:6000	1012:6001	1012:6002	1012:6003	1012:6004	1012:6005	1012:6006
1013:6000	1013:6001	1013:6002	1013:6003	1013:6004	1013:6005	1013:6006
1014:6000	1014:6001	1014:6002	1014:6003	1014:6004	1014:6005	1014:6006
2001:6000	2001:6001	2001:6002	2001:6003	2001:6004	2001:6005	2001:6006
2002:6000	2002:6001	2002:6002	2002:6003	2002:6004	2002:6005	2002:6006
2003:6000	2003:6001	2003:6002	2003:6003	2003:6004	2003:6005	2003:6006
2004:6000	2004:6001	2004:6002	2004:6003	2004:6004	2004:6005	2004:6006
2005:6000	2005:6001	2005:6002	2005:6003	2005:6004	2005:6005	2005:6006
2006:6000	2006:6001	2006:6002	2006:6003	2006:6004	2006:6005	2006:6006
2007:6000	2007:6001	2007:6002	2007:6003	2007:6004	2007:6005	2007:6006
2008:6000	2008:6001	2008:6002	2008:6003	2008:6004	2008:6005	2008:6006
2009:6000	2009:6001	2009:6002	2009:6003	2009:6004	2009:6005	2009:6006
2010:6000	2010:6001	2010:6002	2010:6003	2010:6004	2010:6005	2010:6006
3001:6000	3001:6001	3001:6002	3001:6003	3001:6004	3001:6005	3001:6006
3002:6000	3002:6001	3002:6002	3002:6003	3002:6004	3002:6005	3002:6006
3003:6000	3003:6001	3003:6002	3003:6003	3003:6004	3003:6005	3003:6006
3004:6000	3004:6001	3004:6002	3004:6003	3004:6004	3004:6005	3004:6006
3005:6000	3005:6001	3005:6002	3005:6003	3005:6004	3005:6005	3005:6006
3006:6000	3006:6001	3006:6002	3006:6003	3006:6004	3006:6005	3006:6006
3007:6000	3007:6001	3007:6002	3007:6003	3007:6004	3007:6005	3007:6006
3008:6000	3008:6001	3008:6002	3008:6003	3008:6004	3008:6005	3008:6006
4001:6000	4001:6001	4001:6002	4001:6003	4001:6004	4001:6005	4001:6006
4002:6000	4002:6001	4002:6002	4002:6003	4002:6004	4002:6005	4002:6006
4003:6000	4003:6001	4003:6002	4003:6003	4003:6004	4003:6005	4003:6006
4004:6000	4004:6001	4004:6002	4004:6003	4004:6004	4004:6005	4004:6006
4005:6000	4005:6001	4005:6002	4005:6003	4005:6004	4005:6005	4005:6006
5001:6000	5001:6001	5001:6002	5001:6003	5001:6004	5001:6005	5001:6006
5002:6000	5002:6001	5002:6002	5002:6003	5002:6004	5002:6005	5002:6006

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001 : 6014	1001 : 6015	1001 : 6016	1001 : 6017	1001 : 6018	1001 : 6019	1001 : 6020
1002 : 6014	1002 : 6015	1002 : 6016	1002 : 6017	1002 : 6018	1002 : 6019	1002 : 6020
1003 : 6014	1003 : 6015	1003 : 6016	1003 : 6017	1003 : 6018	1003 : 6019	1003 : 6020
1004 : 6014	1004 : 6015	1004 : 6016	1004 : 6017	1004 : 6018	1004 : 6019	1004 : 6020
1005 : 6014	1005 : 6015	1005 : 6016	1005 : 6017	1005 : 6018	1005 : 6019	1005 : 6020
1006 : 6014	1006 : 6015	1006 : 6016	1006 : 6017	1006 : 6018	1006 : 6019	1006 : 6020
1007 : 6014	1007 : 6015	1007 : 6016	1007 : 6017	1007 : 6018	1007 : 6019	1007 : 6020
1008 : 6014	1008 : 6015	1008 : 6016	1008 : 6017	1008 : 6018	1008 : 6019	1008 : 6020
1009 : 6014	1009 : 6015	1009 : 6016	1009 : 6017	1009 : 6018	1009 : 6019	1009 : 6020
1010 : 6014	1010 : 6015	1010 : 6016	1010 : 6017	1010 : 6018	1010 : 6019	1010 : 6020
1011 : 6014	1011 : 6015	1011 : 6016	1011 : 6017	1011 : 6018	1011 : 6019	1011 : 6020
1012 : 6014	1012 : 6015	1012 : 6016	1012 : 6017	1012 : 6018	1012 : 6019	1012 : 6020
1013 : 6014	1013 : 6015	1013 : 6016	1013 : 6017	1013 : 6018	1013 : 6019	1013 : 6020
1014 : 6014	1014 : 6015	1014 : 6016	1014 : 6017	1014 : 6018	1014 : 6019	1014 : 6020
2001 : 6014	2001 : 6015	2001 : 6016	2001 : 6017	2001 : 6018	2001 : 6019	2001 : 6020
2002 : 6014	2002 : 6015	2002 : 6016	2002 : 6017	2002 : 6018	2002 : 6019	2002 : 6020
2003 : 6014	2003 : 6015	2003 : 6016	2003 : 6017	2003 : 6018	2003 : 6019	2003 : 6020
2004 : 6014	2004 : 6015	2004 : 6016	2004 : 6017	2004 : 6018	2004 : 6019	2004 : 6020
2005 : 6014	2005 : 6015	2005 : 6016	2005 : 6017	2005 : 6018	2005 : 6019	2005 : 6020
2006 : 6014	2006 : 6015	2006 : 6016	2006 : 6017	2006 : 6018	2006 : 6019	2006 : 6020
2007 : 6014	2007 : 6015	2007 : 6016	2007 : 6017	2007 : 6018	2007 : 6019	2007 : 6020
2008 : 6014	2008 : 6015	2008 : 6016	2008 : 6017	2008 : 6018	2008 : 6019	2008 : 6020
2009 : 6014	2009 : 6015	2009 : 6016	2009 : 6017	2009 : 6018	2009 : 6019	2009 : 6020
2010 : 6014	2010 : 6015	2010 : 6016	2010 : 6017	2010 : 6018	2010 : 6019	2010 : 6020
3001 : 6014	3001 : 6015	3001 : 6016	3001 : 6017	3001 : 6018	3001 : 6019	3001 : 6020
3002 : 6014	3002 : 6015	3002 : 6016	3002 : 6017	3002 : 6018	3002 : 6019	3002 : 6020
3003 : 6014	3003 : 6015	3003 : 6016	3003 : 6017	3003 : 6018	3003 : 6019	3003 : 6020
3004 : 6014	3004 : 6015	3004 : 6016	3004 : 6017	3004 : 6018	3004 : 6019	3004 : 6020
3005 : 6014	3005 : 6015	3005 : 6016	3005 : 6017	3005 : 6018	3005 : 6019	3005 : 6020
3006 : 6014	3006 : 6015	3006 : 6016	3006 : 6017	3006 : 6018	3006 : 6019	3006 : 6020
3007 : 6014	3007 : 6015	3007 : 6016	3007 : 6017	3007 : 6018	3007 : 6019	3007 : 6020
3008 : 6014	3008 : 6015	3008 : 6016	3008 : 6017	3008 : 6018	3008 : 6019	3008 : 6020
4001 : 6014	4001 : 6015	4001 : 6016	4001 : 6017	4001 : 6018	4001 : 6019	4001 : 6020
4002 : 6014	4002 : 6015	4002 : 6016	4002 : 6017	4002 : 6018	4002 : 6019	4002 : 6020
4003 : 6014	4003 : 6015	4003 : 6016	4003 : 6017	4003 : 6018	4003 : 6019	4003 : 6020
4004 : 6014	4004 : 6015	4004 : 6016	4004 : 6017	4004 : 6018	4004 : 6019	4004 : 6020
4005 : 6014	4005 : 6015	4005 : 6016	4005 : 6017	4005 : 6018	4005 : 6019	4005 : 6020
5001 : 6014	5001 : 6015	5001 : 6016	5001 : 6017	5001 : 6018	5001 : 6019	5001 : 6020
5002 : 6014	5002 : 6015	5002 : 6016	5002 : 6017	5002 : 6018	5002 : 6019	5002 : 6020

•

•

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001 : 6035	1001 : 6036	1001 : 6037	1001 : 6038	1001 : 6039	1001 : 6040	1001 : 6041
1002 : 6035	1002 : 6036	1002 : 6037	1002 : 6038	1002 : 6039	1002 : 6040	1002 : 6041
1003 : 6035	1003 : 6036	1003 : 6037	1003 : 6038	1003 : 6039	1003 : 6040	1003 : 6041
1004 : 6035	1004 : 6036	1004 : 6037	1004 : 6038	1004 : 6039	1004 : 6040	1004 : 6041
1005 : 6035	1005 : 6036	1005 : 6037	1005 : 6038	1005 : 6039	1005 : 6040	1005 : 6041
1006 : 6035	1006 : 6036	1006 : 6037	1006 : 6038	1006 : 6039	1006 : 6040	1006 : 6041
1007 : 6035	1007 : 6036	1007 : 6037	1007 : 6038	1007 : 6039	1007 : 6040	1007 : 6041
1008 : 6035	1008 : 6036	1008 : 6037	1008 : 6038	1008 : 6039	1008 : 6040	1008 : 6041
1009 : 6035	1009 : 6036	1009 : 6037	1009 : 6038	1009 : 6039	1009 : 6040	1009 : 6041
1010 : 6035	1010 : 6036	1010 : 6037	1010 : 6038	1010 : 6039	1010 : 6040	1010 : 6041
1011 : 6035	1011 : 6036	1011 : 6037	1011 : 6038	1011 : 6039	1011 : 6040	1011 : 6041
1012 : 6035	1012 : 6036	1012 : 6037	1012 : 6038	1012 : 6039	1012 : 6040	1012 : 6041
1013 : 6035	1013 : 6036	1013 : 6037	1013 : 6038	1013 : 6039	1013 : 6040	1013 : 6041
1014 : 6035	1014 : 6036	1014 : 6037	1014 : 6038	1014 : 6039	1014 : 6040	1014 : 6041
2001 : 6035	2001 : 6036	2001 : 6037	2001 : 6038	2001 : 6039	2001 : 6040	2001 : 6041
2002 : 6035	2002 : 6036	2002 : 6037	2002 : 6038	2002 : 6039	2002 : 6040	2002 : 6041
2003 : 6035	2003 : 6036	2003 : 6037	2003 : 6038	2003 : 6039	2003 : 6040	2003 : 6041
2004 : 6035	2004 : 6036	2004 : 6037	2004 : 6038	2004 : 6039	2004 : 6040	2004 : 6041
2005 : 6035	2005 : 6036	2005 : 6037	2005 : 6038	2005 : 6039	2005 : 6040	2005 : 6041
2006 : 6035	2006 : 6036	2006 : 6037	2006 : 6038	2006 : 6039	2006 : 6040	2006 : 6041
2007 : 6035	2007 : 6036	2007 : 6037	2007 : 6038	2007 : 6039	2007 : 6040	2007 : 6041
2008 : 6035	2008 : 6036	2008 : 6037	2008 : 6038	2008 : 6039	2008 : 6040	2008 : 6041
2009 : 6035	2009 : 6036	2009 : 6037	2009 : 6038	2009 : 6039	2009 : 6040	2009 : 6041
2010 : 6035	2010 : 6036	2010 : 6037	2010 : 6038	2010 : 6039	2010 : 6040	2010 : 6041
3001 : 6035	3001 : 6036	3001 : 6037	3001 : 6038	3001 : 6039	3001 : 6040	3001 : 6041
3002 : 6035	3002 : 6036	3002 : 6037	3002 : 6038	3002 : 6039	3002 : 6040	3002 : 6041
3003 : 6035	3003 : 6036	3003 : 6037	3003 : 6038	3003 : 6039	3003 : 6040	3003 : 6041
3004 : 6035	3004 : 6036	3004 : 6037	3004 : 6038	3004 : 6039	3004 : 6040	3004 : 6041
3005 : 6035	3005 : 6036	3005 : 6037	3005 : 6038	3005 : 6039	3005 : 6040	3005 : 6041
3006 : 6035	3006 : 6036	3006 : 6037	3006 : 6038	3006 : 6039	3006 : 6040	3006 : 6041
3007 : 6035	3007 : 6036	3007 : 6037	3007 : 6038	3007 : 6039	3007 : 6040	3007 : 6041
3008 : 6035	3008 : 6036	3008 : 6037	3008 : 6038	3008 : 6039	3008 : 6040	3008 : 6041
4001 : 6035	4001 : 6036	4001 : 6037	4001 : 6038	4001 : 6039	4001 : 6040	4001 : 6041
4002 : 6035	4002 : 6036	4002 : 6037	4002 : 6038	4002 : 6039	4002 : 6040	4002 : 6041
4003 : 6035	4003 : 6036	4003 : 6037	4003 : 6038	4003 : 6039	4003 : 6040	4003 : 6041
4004 : 6035	4004 : 6036	4004 : 6037	4004 : 6038	4004 : 6039	4004 : 6040	4004 : 6041
4005 : 6035	4005 : 6036	4005 : 6037	4005 : 6038	4005 : 6039	4005 : 6040	4005 : 6041
5001 : 6035	5001 : 6036	5001 : 6037	5001 : 6038	5001 : 6039	5001 : 6040	5001 : 6041
5002 : 6035	5002 : 6036	5002 : 6037	5002 : 6038	5002 : 6039	5002 : 6040	5002 : 6041

1

•

1

2

1

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6077	1014 : 6077	3003 : 6077	1001 : 6078	1014 : 6078	3003 : 6078	--
1002 : 6077	2001 : 6077	3004 : 6077	1002 : 6078	2001 : 6078	3004 : 6078	
1003 : 6077	2002 : 6077	3005 : 6077	1003 : 6078	2002 : 6078	3005 : 6078	
1004 : 6077	2003 : 6077	3006 : 6077	1004 : 6078	2003 : 6078	3006 : 6078	
1005 : 6077	2004 : 6077	3007 : 6077	1005 : 6078	2004 : 6078	3007 : 6078	
1006 : 6077	2005 : 6077	3008 : 6077	1006 : 6078	2005 : 6078	3008 : 6078	
1007 : 6077	2006 : 6077	4001 : 6077	1007 : 6078	2006 : 6078	4001 : 6078	
1008 : 6077	2007 : 6077	4002 : 6077	1008 : 6078	2007 : 6078	4002 : 6078	
1009 : 6077	2008 : 6077	4003 : 6077	1009 : 6078	2008 : 6078	4003 : 6078	
1010 : 6077	2009 : 6077	4004 : 6077	1010 : 6078	2009 : 6078	4004 : 6078	
1011 : 6077	2010 : 6077	4005 : 6077	1011 : 6078	2010 : 6078	4005 : 6078	
1012 : 6077	3001 : 6077	5001 : 6077	1012 : 6078	3001 : 6078	5001 : 6078	
1013 : 6077	3002 : 6077	5002 : 6077	1013 : 6078	3002 : 6078	5002 : 6078	

•

•

•

2

10

•

;

1

[illegible]

10

•

10

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6059 : 7033	6059 : 7034	6059 : 7035	6059 : 7036	6059 : 7037	6059 : 7038	6059 : 7039
6060 : 7033	6060 : 7034	6060 : 7035	6060 : 7036	6060 : 7037	6060 : 7038	6060 : 7039
6041 : 7040	6041 : 7041	6041 : 7042	6041 : 7043	6041 : 7044	6041 : 7045	6041 : 7046
6042 : 7040	6042 : 7041	6042 : 7042	6042 : 7043	6042 : 7044	6042 : 7045	6042 : 7046
6043 : 7040	6043 : 7041	6043 : 7042	6043 : 7043	6043 : 7044	6043 : 7045	6043 : 7046
6044 : 7040	6044 : 7041	6044 : 7042	6044 : 7043	6044 : 7044	6044 : 7045	6044 : 7046
6045 : 7040	6045 : 7041	6045 : 7042	6045 : 7043	6045 : 7044	6045 : 7045	6045 : 7046
6046 : 7040	6046 : 7041	6046 : 7042	6046 : 7043	6046 : 7044	6046 : 7045	6046 : 7046
6047 : 7040	6047 : 7041	6047 : 7042	6047 : 7043	6047 : 7044	6047 : 7045	6047 : 7046
6048 : 7040	6048 : 7041	6048 : 7042	6048 : 7043	6048 : 7044	6048 : 7045	6048 : 7046
6049 : 7040	6049 : 7041	6049 : 7042	6049 : 7043	6049 : 7044	6049 : 7045	6049 : 7046
6050 : 7040	6050 : 7041	6050 : 7042	6050 : 7043	6050 : 7044	6050 : 7045	6050 : 7046
6051 : 7040	6051 : 7041	6051 : 7042	6051 : 7043	6051 : 7044	6051 : 7045	6051 : 7046
6052 : 7040	6052 : 7041	6052 : 7042	6052 : 7043	6052 : 7044	6052 : 7045	6052 : 7046
6053 : 7040	6053 : 7041	6053 : 7042	6053 : 7043	6053 : 7044	6053 : 7045	6053 : 7046
6054 : 7040	6054 : 7041	6054 : 7042	6054 : 7043	6054 : 7044	6054 : 7045	6054 : 7046
6055 : 7040	6055 : 7041	6055 : 7042	6055 : 7043	6055 : 7044	6055 : 7045	6055 : 7046
6056 : 7040	6056 : 7041	6056 : 7042	6056 : 7043	6056 : 7044	6056 : 7045	6056 : 7046
6057 : 7040	6057 : 7041	6057 : 7042	6057 : 7043	6057 : 7044	6057 : 7045	6057 : 7046
6058 : 7040	6058 : 7041	6058 : 7042	6058 : 7043	6058 : 7044	6058 : 7045	6058 : 7046
6059 : 7040	6059 : 7041	6059 : 7042	6059 : 7043	6059 : 7044	6059 : 7045	6059 : 7046
6060 : 7040	6060 : 7041	6060 : 7042	6060 : 7043	6060 : 7044	6060 : 7045	6060 : 7046
6041 : 7047	6041 : 7048	6041 : 7049	6041 : 7050	6041 : 7051	6041 : 7052	6041 : 7053
6042 : 7047	6042 : 7048	6042 : 7049	6042 : 7050	6042 : 7051	6042 : 7052	6042 : 7053
6043 : 7047	6043 : 7048	6043 : 7049	6043 : 7050	6043 : 7051	6043 : 7052	6043 : 7053
6044 : 7047	6044 : 7048	6044 : 7049	6044 : 7050	6044 : 7051	6044 : 7052	6044 : 7053
6045 : 7047	6045 : 7048	6045 : 7049	6045 : 7050	6045 : 7051	6045 : 7052	6045 : 7053
6046 : 7047	6046 : 7048	6046 : 7049	6046 : 7050	6046 : 7051	6046 : 7052	6046 : 7053
6047 : 7047	6047 : 7048	6047 : 7049	6047 : 7050	6047 : 7051	6047 : 7052	6047 : 7053
6048 : 7047	6048 : 7048	6048 : 7049	6048 : 7050	6048 : 7051	6048 : 7052	6048 : 7053
6049 : 7047	6049 : 7048	6049 : 7049	6049 : 7050	6049 : 7051	6049 : 7052	6049 : 7053
6050 : 7047	6050 : 7048	6050 : 7049	6050 : 7050	6050 : 7051	6050 : 7052	6050 : 7053
6051 : 7047	6051 : 7048	6051 : 7049	6051 : 7050	6051 : 7051	6051 : 7052	6051 : 7053
6052 : 7047	6052 : 7048	6052 : 7049	6052 : 7050	6052 : 7051	6052 : 7052	6052 : 7053
6053 : 7047	6053 : 7048	6053 : 7049	6053 : 7050	6053 : 7051	6053 : 7052	6053 : 7053
6054 : 7047	6054 : 7048	6054 : 7049	6054 : 7050	6054 : 7051	6054 : 7052	6054 : 7053
6055 : 7047	6055 : 7048	6055 : 7049	6055 : 7050	6055 : 7051	6055 : 7052	6055 : 7053
6056 : 7047	6056 : 7048	6056 : 7049	6056 : 7050	6056 : 7051	6056 : 7052	6056 : 7053
6057 : 7047	6057 : 7048	6057 : 7049	6057 : 7050	6057 : 7051	6057 : 7052	6057 : 7053
6058 : 7047	6058 : 7048	6058 : 7049	6058 : 7050	6058 : 7051	6058 : 7052	6058 : 7053
6059 : 7047	6059 : 7048	6059 : 7049	6059 : 7050	6059 : 7051	6059 : 7052	6059 : 7053
6060 : 7047	6060 : 7048	6060 : 7049	6060 : 7050	6060 : 7051	6060 : 7052	6060 : 7053
6041 : 7054	6041 : 7055	6041 : 7056	6041 : 7057	6041 : 7058	6041 : 7059	6041 : 7060
6042 : 7054	6042 : 7055	6042 : 7056	6042 : 7057	6042 : 7058	6042 : 7059	6042 : 7060
6043 : 7054	6043 : 7055	6043 : 7056	6043 : 7057	6043 : 7058	6043 : 7059	6043 : 7060
6044 : 7054	6044 : 7055	6044 : 7056	6044 : 7057	6044 : 7058	6044 : 7059	6044 : 7060
6045 : 7054	6045 : 7055	6045 : 7056	6045 : 7057	6045 : 7058	6045 : 7059	6045 : 7060
6046 : 7054	6046 : 7055	6046 : 7056	6046 : 7057	6046 : 7058	6046 : 7059	6046 : 7060
6047 : 7054	6047 : 7055	6047 : 7056	6047 : 7057	6047 : 7058	6047 : 7059	6047 : 7060
6048 : 7054	6048 : 7055	6048 : 7056	6048 : 7057	6048 : 7058	6048 : 7059	6048 : 7060
6049 : 7054	6049 : 7055	6049 : 7056	6049 : 7057	6049 : 7058	6049 : 7059	6049 : 7060
6050 : 7054	6050 : 7055	6050 : 7056	6050 : 7057	6050 : 7058	6050 : 7059	6050 : 7060
6051 : 7054	6051 : 7055	6051 : 7056	6051 : 7057	6051 : 7058	6051 : 7059	6051 : 7060
6052 : 7054	6052 : 7055	6052 : 7056	6052 : 7057	6052 : 7058	6052 : 7059	6052 : 7060

•

10

•

•

•

表 C：化合物 X 與化合物 Y 之例示性組合

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6007 : 8012	6028 : 8000	6028 : 8001	6028 : 8002	6028 : 8003	6028 : 8004
6008 : 8012	6029 : 8000	6029 : 8001	6029 : 8002	6029 : 8003	6029 : 8004
6009 : 8012	6030 : 8000	6030 : 8001	6030 : 8002	6030 : 8003	6030 : 8004
6010 : 8012	6031 : 8000	6031 : 8001	6031 : 8002	6031 : 8003	6031 : 8004
6011 : 8012	6032 : 8000	6032 : 8001	6032 : 8002	6032 : 8003	6032 : 8004
6012 : 8012	6033 : 8000	6033 : 8001	6033 : 8002	6033 : 8003	6033 : 8004
6013 : 8012	6034 : 8000	6034 : 8001	6034 : 8002	6034 : 8003	6034 : 8004
6014 : 8012	6035 : 8000	6035 : 8001	6035 : 8002	6035 : 8003	6035 : 8004
6015 : 8012	6036 : 8000	6036 : 8001	6036 : 8002	6036 : 8003	6036 : 8004
6016 : 8012	6037 : 8000	6037 : 8001	6037 : 8002	6037 : 8003	6037 : 8004
6017 : 8012	6038 : 8000	6038 : 8001	6038 : 8002	6038 : 8003	6038 : 8004
6018 : 8012	6039 : 8000	6039 : 8001	6039 : 8002	6039 : 8003	6039 : 8004
6019 : 8012	6040 : 8000	6040 : 8001	6040 : 8002	6040 : 8003	6040 : 8004
6020 : 8012					
6021 : 8005	6021 : 8006	6021 : 8007	6021 : 8008	6021 : 8009	6021 : 8010
6022 : 8005	6022 : 8006	6022 : 8007	6022 : 8008	6022 : 8009	6022 : 8010
6023 : 8005	6023 : 8006	6023 : 8007	6023 : 8008	6023 : 8009	6023 : 8010
6024 : 8005	6024 : 8006	6024 : 8007	6024 : 8008	6024 : 8009	6024 : 8010
6025 : 8005	6025 : 8006	6025 : 8007	6025 : 8008	6025 : 8009	6025 : 8010
6026 : 8005	6026 : 8006	6026 : 8007	6026 : 8008	6026 : 8009	6026 : 8010
6027 : 8005	6027 : 8006	6027 : 8007	6027 : 8008	6027 : 8009	6027 : 8010
6028 : 8005	6028 : 8006	6028 : 8007	6028 : 8008	6028 : 8009	6028 : 8010
6029 : 8005	6029 : 8006	6029 : 8007	6029 : 8008	6029 : 8009	6029 : 8010
6030 : 8005	6030 : 8006	6030 : 8007	6030 : 8008	6030 : 8009	6030 : 8010
6031 : 8005	6031 : 8006	6031 : 8007	6031 : 8008	6031 : 8009	6031 : 8010
6032 : 8005	6032 : 8006	6032 : 8007	6032 : 8008	6032 : 8009	6032 : 8010
6033 : 8005	6033 : 8006	6033 : 8007	6033 : 8008	6033 : 8009	6033 : 8010
6034 : 8005	6034 : 8006	6034 : 8007	6034 : 8008	6034 : 8009	6034 : 8010
6035 : 8005	6035 : 8006	6035 : 8007	6035 : 8008	6035 : 8009	6035 : 8010
6036 : 8005	6036 : 8006	6036 : 8007	6036 : 8008	6036 : 8009	6036 : 8010
6037 : 8005	6037 : 8006	6037 : 8007	6037 : 8008	6037 : 8009	6037 : 8010
6038 : 8005	6038 : 8006	6038 : 8007	6038 : 8008	6038 : 8009	6038 : 8010
6039 : 8005	6039 : 8006	6039 : 8007	6039 : 8008	6039 : 8009	6039 : 8010
6040 : 8005	6040 : 8006	6040 : 8007	6040 : 8008	6040 : 8009	6040 : 8010
6021 : 8011	6021 : 8012	6041 : 8000	6041 : 8001	6041 : 8002	6041 : 8003
6022 : 8011	6022 : 8012	6042 : 8000	6042 : 8001	6042 : 8002	6042 : 8003
6023 : 8011	6023 : 8012	6043 : 8000	6043 : 8001	6043 : 8002	6043 : 8003
6024 : 8011	6024 : 8012	6044 : 8000	6044 : 8001	6044 : 8002	6044 : 8003
6025 : 8011	6025 : 8012	6045 : 8000	6045 : 8001	6045 : 8002	6045 : 8003
6026 : 8011	6026 : 8012	6046 : 8000	6046 : 8001	6046 : 8002	6046 : 8003
6027 : 8011	6027 : 8012	6047 : 8000	6047 : 8001	6047 : 8002	6047 : 8003
6028 : 8011	6028 : 8012	6048 : 8000	6048 : 8001	6048 : 8002	6048 : 8003
6029 : 8011	6029 : 8012	6049 : 8000	6049 : 8001	6049 : 8002	6049 : 8003
6030 : 8011	6030 : 8012	6050 : 8000	6050 : 8001	6050 : 8002	6050 : 8003
6031 : 8011	6031 : 8012	6051 : 8000	6051 : 8001	6051 : 8002	6051 : 8003
6032 : 8011	6032 : 8012	6052 : 8000	6052 : 8001	6052 : 8002	6052 : 8003
6033 : 8011	6033 : 8012	6053 : 8000	6053 : 8001	6053 : 8002	6053 : 8003
6034 : 8011	6034 : 8012	6054 : 8000	6054 : 8001	6054 : 8002	6054 : 8003
6035 : 8011	6035 : 8012	6055 : 8000	6055 : 8001	6055 : 8002	6055 : 8003
6036 : 8011	6036 : 8012	6056 : 8000	6056 : 8001	6056 : 8002	6056 : 8003

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6037 : 8011	6037 : 8012	6057 : 8000	6057 : 8001	6057 : 8002	6057 : 8003
6038 : 8011	6038 : 8012	6058 : 8000	6058 : 8001	6058 : 8002	6058 : 8003
6039 : 8011	6039 : 8012	6059 : 8000	6059 : 8001	6059 : 8002	6059 : 8003
6040 : 8011	6040 : 8012	6060 : 8000	6060 : 8001	6060 : 8002	6060 : 8003
6041 : 8004	6041 : 8005	6041 : 8006	6041 : 8007	6041 : 8008	6041 : 8009
6042 : 8004	6042 : 8005	6042 : 8006	6042 : 8007	6042 : 8008	6042 : 8009
6043 : 8004	6043 : 8005	6043 : 8006	6043 : 8007	6043 : 8008	6043 : 8009
6044 : 8004	6044 : 8005	6044 : 8006	6044 : 8007	6044 : 8008	6044 : 8009
6045 : 8004	6045 : 8005	6045 : 8006	6045 : 8007	6045 : 8008	6045 : 8009
6046 : 8004	6046 : 8005	6046 : 8006	6046 : 8007	6046 : 8008	6046 : 8009
6047 : 8004	6047 : 8005	6047 : 8006	6047 : 8007	6047 : 8008	6047 : 8009
6048 : 8004	6048 : 8005	6048 : 8006	6048 : 8007	6048 : 8008	6048 : 8009
6049 : 8004	6049 : 8005	6049 : 8006	6049 : 8007	6049 : 8008	6049 : 8009
6050 : 8004	6050 : 8005	6050 : 8006	6050 : 8007	6050 : 8008	6050 : 8009
6051 : 8004	6051 : 8005	6051 : 8006	6051 : 8007	6051 : 8008	6051 : 8009
6052 : 8004	6052 : 8005	6052 : 8006	6052 : 8007	6052 : 8008	6052 : 8009
6053 : 8004	6053 : 8005	6053 : 8006	6053 : 8007	6053 : 8008	6053 : 8009
6054 : 8004	6054 : 8005	6054 : 8006	6054 : 8007	6054 : 8008	6054 : 8009
6055 : 8004	6055 : 8005	6055 : 8006	6055 : 8007	6055 : 8008	6055 : 8009
6056 : 8004	6056 : 8005	6056 : 8006	6056 : 8007	6056 : 8008	6056 : 8009
6057 : 8004	6057 : 8005	6057 : 8006	6057 : 8007	6057 : 8008	6057 : 8009
6058 : 8004	6058 : 8005	6058 : 8006	6058 : 8007	6058 : 8008	6058 : 8009
6059 : 8004	6059 : 8005	6059 : 8006	6059 : 8007	6059 : 8008	6059 : 8009
6060 : 8004	6060 : 8005	6060 : 8006	6060 : 8007	6060 : 8008	6060 : 8009
6041 : 8010	6041 : 8011	6041 : 8012			
6042 : 8010	6042 : 8011	6042 : 8012	6061 : 8000	6061 : 8001	6061 : 8002
6043 : 8010	6043 : 8011	6043 : 8012	6062 : 8000	6062 : 8001	6062 : 8002
6044 : 8010	6044 : 8011	6044 : 8012	6063 : 8000	6063 : 8001	6063 : 8002
6045 : 8010	6045 : 8011	6045 : 8012	6064 : 8000	6064 : 8001	6064 : 8002
6046 : 8010	6046 : 8011	6046 : 8012	6065 : 8000	6065 : 8001	6065 : 8002
6047 : 8010	6047 : 8011	6047 : 8012	6066 : 8000	6066 : 8001	6066 : 8002
6048 : 8010	6048 : 8011	6048 : 8012	6067 : 8000	6067 : 8001	6067 : 8002
6049 : 8010	6049 : 8011	6049 : 8012	6068 : 8000	6068 : 8001	6068 : 8002
6050 : 8010	6050 : 8011	6050 : 8012	6069 : 8000	6069 : 8001	6069 : 8002
6051 : 8010	6051 : 8011	6051 : 8012	6070 : 8000	6070 : 8001	6070 : 8002
6052 : 8010	6052 : 8011	6052 : 8012	6071 : 8000	6071 : 8001	6071 : 8002
6053 : 8010	6053 : 8011	6053 : 8012	6072 : 8000	6072 : 8001	6072 : 8002
6054 : 8010	6054 : 8011	6054 : 8012	6073 : 8000	6073 : 8001	6073 : 8002
6055 : 8010	6055 : 8011	6055 : 8012	6074 : 8000	6074 : 8001	6074 : 8002
6056 : 8010	6056 : 8011	6056 : 8012	6075 : 8000	6075 : 8001	6075 : 8002
6057 : 8010	6057 : 8011	6057 : 8012	6076 : 8000	6076 : 8001	6076 : 8002
6058 : 8010	6058 : 8011	6058 : 8012	6077 : 8000	6077 : 8001	6077 : 8002
6059 : 8010	6059 : 8011	6059 : 8012	6078 : 8000	6078 : 8001	6078 : 8002
6060 : 8010	6060 : 8011	6060 : 8012			
6061 : 8003	6061 : 8004	6061 : 8005	6061 : 8006	6061 : 8007	6061 : 8008
6062 : 8003	6062 : 8004	6062 : 8005	6062 : 8006	6062 : 8007	6062 : 8008
6063 : 8003	6063 : 8004	6063 : 8005	6063 : 8006	6063 : 8007	6063 : 8008
6064 : 8003	6064 : 8004	6064 : 8005	6064 : 8006	6064 : 8007	6064 : 8008
6065 : 8003	6065 : 8004	6065 : 8005	6065 : 8006	6065 : 8007	6065 : 8008
6066 : 8003	6066 : 8004	6066 : 8005	6066 : 8006	6066 : 8007	6066 : 8008

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6067:8003	6067:8004	6067:8005	6067:8006	6067:8007	6067:8008
6068:8003	6068:8004	6068:8005	6068:8006	6068:8007	6068:8008
6069:8003	6069:8004	6069:8005	6069:8006	6069:8007	6069:8008
6070:8003	6070:8004	6070:8005	6070:8006	6070:8007	6070:8008
6071:8003	6071:8004	6071:8005	6071:8006	6071:8007	6071:8008
6072:8003	6072:8004	6072:8005	6072:8006	6072:8007	6072:8008
6073:8003	6073:8004	6073:8005	6073:8006	6073:8007	6073:8008
6074:8003	6074:8004	6074:8005	6074:8006	6074:8007	6074:8008
6075:8003	6075:8004	6075:8005	6075:8006	6075:8007	6075:8008
6076:8003	6076:8004	6076:8005	6076:8006	6076:8007	6076:8008
6077:8003	6077:8004	6077:8005	6077:8006	6077:8007	6077:8008
6078:8003	6078:8004	6078:8005	6078:8006	6078:8007	6078:8008
6061:8009	6061:8010	6061:8011	6061:8012	--	--
6062:8009	6062:8010	6062:8011	6062:8012		
6063:8009	6063:8010	6063:8011	6063:8012		
6064:8009	6064:8010	6064:8011	6064:8012		
6065:8009	6065:8010	6065:8011	6065:8012		
6066:8009	6066:8010	6066:8011	6066:8012		
6067:8009	6067:8010	6067:8011	6067:8012		
6068:8009	6068:8010	6068:8011	6068:8012		
6069:8009	6069:8010	6069:8011	6069:8012		
6070:8009	6070:8010	6070:8011	6070:8012		
6071:8009	6071:8010	6071:8011	6071:8012		
6072:8009	6072:8010	6072:8011	6072:8012		
6073:8009	6073:8010	6073:8011	6073:8012		
6074:8009	6074:8010	6074:8011	6074:8012		
6075:8009	6075:8010	6075:8011	6075:8012		
6076:8009	6076:8010	6076:8011	6076:8012		
6077:8009	6077:8010	6077:8011	6077:8012		
6078:8009	6078:8010	6078:8011	6078:8012		

表 D：化合物 X 與化合物 Y 之例示性組合

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:9000	6020:9000	6040:9000	6060:9000
6001:9000	6021:9000	6041:9000	6061:9000
6002:9000	6022:9000	6042:9000	6062:9000
6003:9000	6023:9000	6043:9000	6063:9000
6004:9000	6024:9000	6044:9000	6064:9000
6005:9000	6025:9000	6045:9000	6065:9000
6006:9000	6026:9000	6046:9000	6066:9000
6007:9000	6027:9000	6047:9000	6067:9000
6008:9000	6028:9000	6048:9000	6068:9000
6009:9000	6029:9000	6049:9000	6069:9000
6010:9000	6030:9000	6050:9000	6070:9000
6011:9000	6031:9000	6051:9000	6071:9000
6012:9000	6032:9000	6052:9000	6072:9000

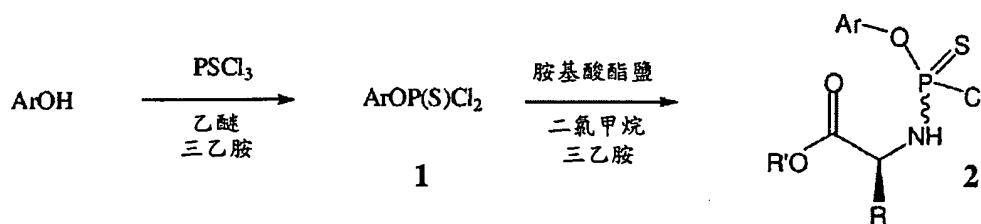
X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6013 : 9000	6033 : 9000	6053 : 9000	6073 : 9000
6014 : 9000	6034 : 9000	6054 : 9000	6074 : 9000
6015 : 9000	6035 : 9000	6055 : 9000	6075 : 9000
6016 : 9000	6036 : 9000	6056 : 9000	6076 : 9000
6017 : 9000	6037 : 9000	6057 : 9000	6077 : 9000
6018 : 9000	6038 : 9000	6058 : 9000	6078 : 9000
6019 : 9000	6039 : 9000	6059 : 9000	

實例

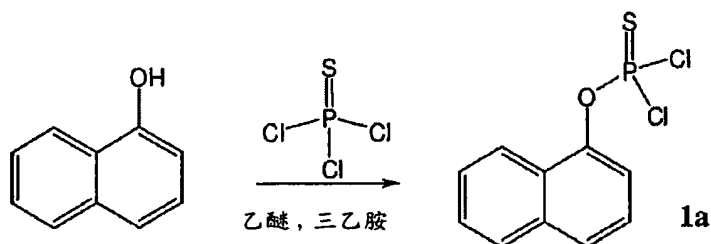
在下列實例中更詳細揭示其他實施例，其不意欲以任何方式限制申請專利範圍之範疇。

實例 1

試劑 1 及 2 之一般合成



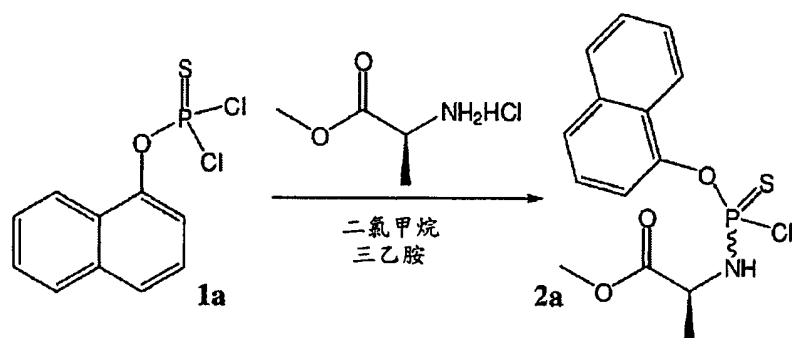
步驟 1：合成 1-萘氧基二氯硫代磷酸酯試劑 (1a)



向含有磁性攪拌棒之 500 mL 圓底燒瓶中饋入硫代三氯化磷 (5.7 g, 33.65 mmol) 及 1-萘酚 (4.85 g, 33.64 mmol)，且添加 40 mL 乙醚。在氫氣氛圍下，於乾冰/丙酮浴槽中冷卻溶液。冷卻 10 分鐘後，添加三乙胺 (4.7 mL, 33.7 mmol)，

且形成沈澱物。使混合物升溫至環境溫度且接著攪拌2天。濾出沈澱之鹽酸三乙胺，且用乙醚洗滌兩次。在減壓下移除溶劑，得到9.8 g呈渾濁淡黃色油狀之化合物**1a**。**1a**未經進一步純化即用於下一步中。

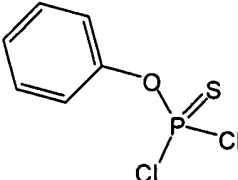
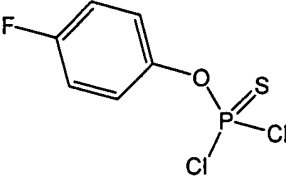
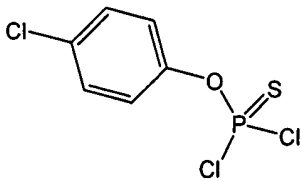
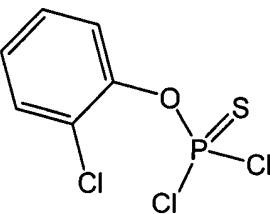
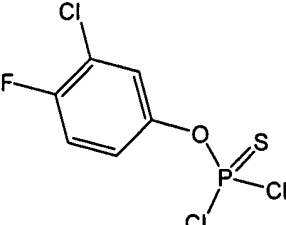
步驟2：合成L-丙胺酸甲酯衍生之1-萘氧基-氯硫代磷酸酯試劑(**2a**)



向容納1-萘酚-二氯硫代磷酸酯試劑**1a**(1.97 g, 7.1 mmol)及L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽(0.99 g, 7.1 mmol)之250 mL圓底燒瓶中添加50 mL二氯甲烷。在水/冰溫度下，於氫氣氛圍下添加三乙胺(1 mL, 7.2 mmol)。使反應物升溫至環境溫度且接著攪拌隔夜。使用旋轉式蒸發器移除溶劑。使用矽膠層析且用含20%乙酸乙酯之己烷溶離來純化殘餘物。得到呈黏性油狀之產物**2a**(1.0 g)。 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 64.78, 65.0)(約1:1非對映異構體混合物)。

使用對於化合物**1a**及**2a**所述之程序，用表6中所列之ArOH化合物替代1-萘酚，且用表7中所列之胺基酸之鹽酸鹽替代L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽來製備表6及7中所示之試劑。

表 6

ArOH	二氯化物	試劑編號
苯酚		1b
對氟苯酚		1c
對氯苯酚		1d
鄰氯苯酚		1e
對氯-間氯苯酚		1f

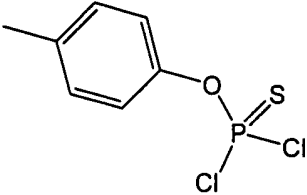
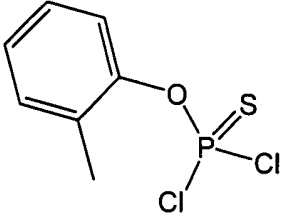
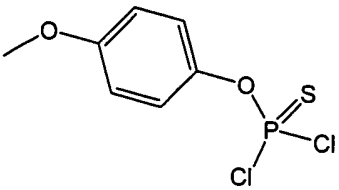
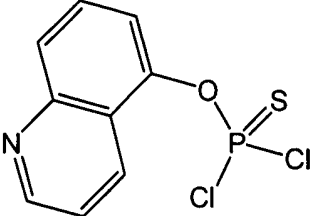
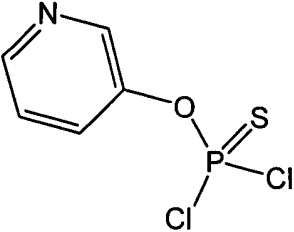
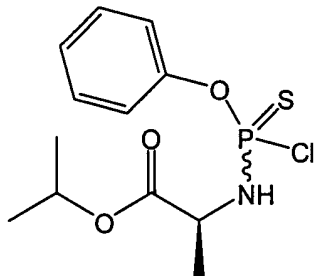
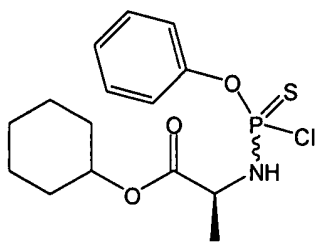
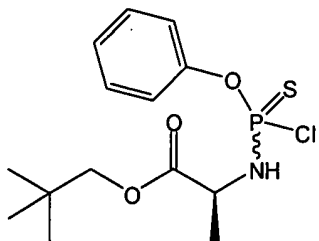
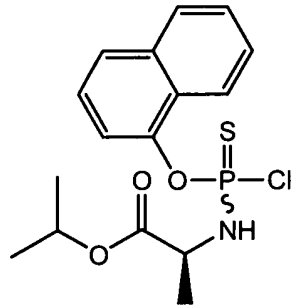
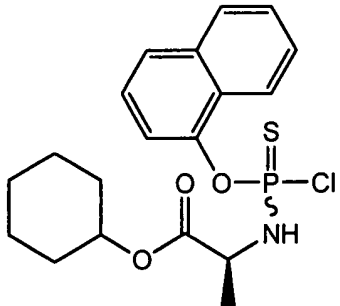
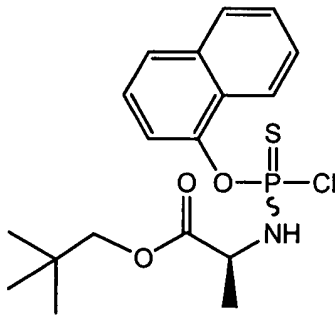
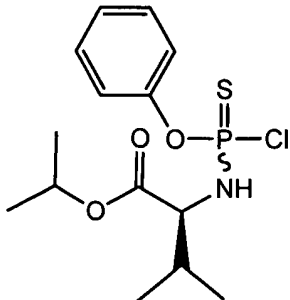
ArOH	二氯化物	試劑編號
對甲基苯酚		1g
鄰甲基苯酚		1h
對甲氧基苯酚		1i
喹啉-5-醇		1j
吡啶-3-醇		1k

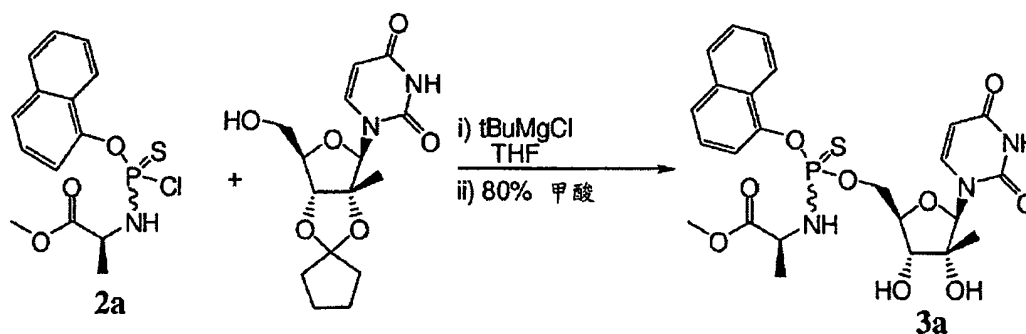
表 7

胺基酸	芳氧基胺基酸硫代氯磷酸酯	試劑編號	^{31}P NMR (CDCl_3)
L-丙胺酸異丙酯		2b	64.75 (s) 64.65 (s)
L-丙胺酸環己酯		2c	64.80 (s) 64.69 (s)
L-丙胺酸新戊酯		2d	64.59 (s) 64.31 (s)
L-丙胺酸異丙酯		2e	64.51 (s) 64.23 (s)
L-丙胺酸環己酯		2f	64.55 (s) 64.25 (s)

胺基酸	芳氧基胺基酸硫代氯磷酸酯	試劑編號	^{31}P NMR (CDCl_3)
L-丙胺酸新戊酯		2g	64.51 (s) 64.27 (s)
L-纈胺酸異丙酯		2h	67.72 65.87

實例 2

製備 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-(1-萘基)-N-(S)-1-(甲氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3a)

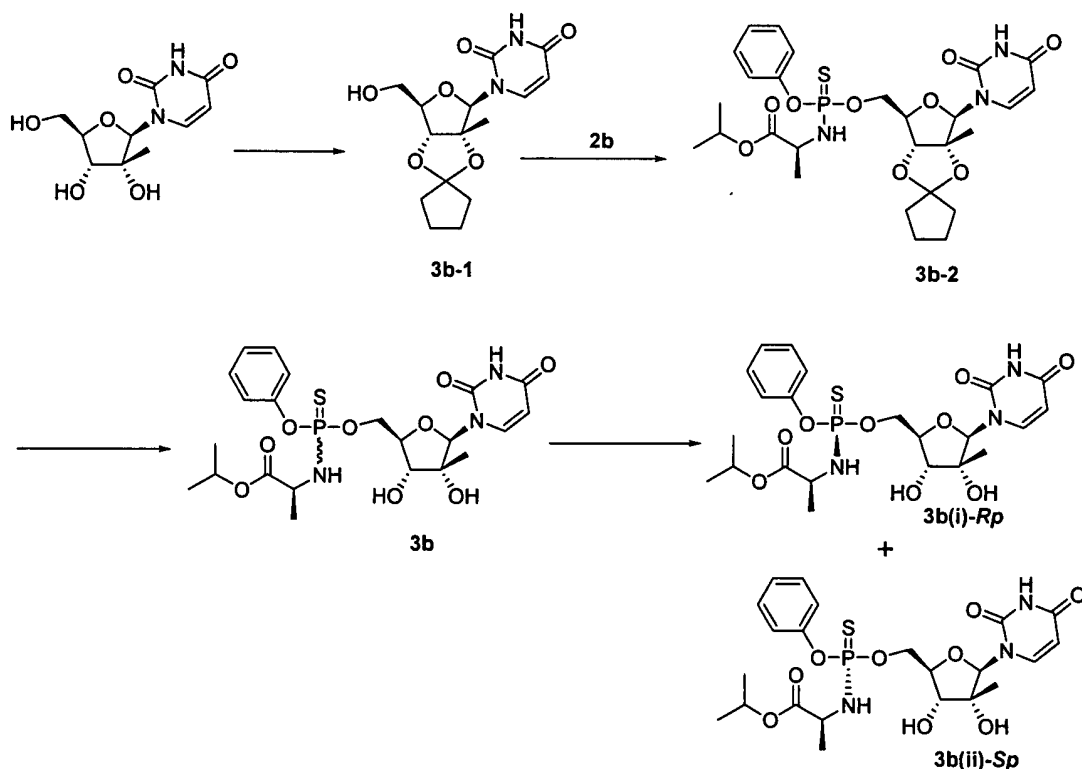


在氫氣下，在冰/水浴槽中冷卻經亞環戊基保護之 2'-C-甲基尿苷 (262 mg, 0.81 mmol) 於 2 mL 四氫呋喃中之溶液，且用 2.1 mL tBuMgCl (1 M, 2.1 mmol) 處理。10 分鐘後，添加試劑 2a (0.83 g, 2.4 mmol) 於 2 mL 四氫呋喃 (THF) 中之溶

液。在環境溫度下攪拌反應物2天。接著再添加1 mL tBuMgCl(1 mmol)。再過2天後，用乙酸乙酯及水稀釋反應物。用鹽水洗滌有機層兩次，且經硫酸鈉乾燥。進行矽膠層析，使用含1%甲醇之二氯甲烷至含10%甲醇之二氯甲烷的梯度，得到0.2 g殘餘物，其未經進一步純化即供使用。向殘餘物中添加4 mL 80%甲酸水溶液。使用水浴將混合物加熱至50℃。2小時後，冷卻反應物，且在減壓下移除溶劑。將1:1甲醇:甲苯之溶液添加至殘餘物中。接著在減壓下移除溶劑。再重複添加1:1甲醇:甲苯溶液且移除溶劑的操作2次。在使用矽膠進行層析(含4%至8%甲醇之二氯甲烷的梯度)後分離出產物。移除溶劑，且將殘餘物溶解於氯仿中且用過量己烷處理。傾析出上清液，且使殘餘固體經受高真空隔夜。分離出呈無色固體狀之產物 **3a**(22.2 mg)。³¹P NMR(CDCl₃, 67.12, 67.86)及質譜資料(M-H⁺, 564.5)與所需產物 **3a**相符，其呈接近1:1之關於磷對掌性中心之非對映異構體混合物形式。

實例3

製備2'-C-甲基尿苷5'-(O-苯基-N-(S)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯(**3b**)



步驟1：化合物3b-1-向2'-甲基尿苷(20 g, 77.52 mmol)於無水CH₃CN(200 mL)中之懸浮液中添加環戊酮(20 mL)及原甲酸三甲酯(20 mL)，繼而添加單水合對甲苯磺酸(7.4 g, 38.76 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物隔夜。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用鹽水洗滌。乾燥有機層且蒸發，得到呈白色固體狀之純3b-1(14.5 g, 57.7%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.02-3.86 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.98, 1.83, 1.68 (m, 8H), 1.30 (s, 3H)。

步驟2：化合物3b-2-向3b-1(20 g, 61.7 mmol)於無水CH₃CN(100 mL)中之懸浮液中添加*N*-甲基咪唑(50 mL)及2b(80 g, 249.2 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2小時。

移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(500 mL)中。用鹽水洗滌溶液，乾燥且蒸發。經矽膠管柱(含20%-50%乙酸乙酯(EA)之石油醚(PE))純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**3b-2**(兩種異構體，12.5 g，33%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.79-8.92 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.09 (d, J =13.6 Hz, 1H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.38-4.09 (m, 6H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.66 (m, 5H), 1.39 (m, 3H), 1.23 (m, 9H); ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ 67.62, 67.31。

步驟3：化合物**3b**-將化合物**3b-2**(10 g，16.4 mmol)懸浮於100 mL 80%甲酸中且在50°C下攪拌反應混合物1.5小時。蒸發溶劑且將殘餘物與甲苯共蒸發以移除痕量之酸及水。藉由RP HPLC(含0.5% HCOOH之MeCN及水作為移動相)純化殘餘物，得到**3b**(兩種*P*-非對映異構體之混合物，5.6 g，63%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.79, 7.87 (2d, J =8.0 Hz, 1H), 7.18-7.38 (m, 5H), 5.98, 6.01 (2s, 1H), 5.59, 5.63 (2d, J =8.0 Hz, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 4.30-4.44 (m, 1H), 4.05-4.17 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 1H), 1.34, 1.38 (2d, J =7.2 Hz, 3H), 1.17, 1.25 (2d, J =6.0 Hz, 6H), 1.24, 1.25 (2s, 3H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 68.17, 68.40; ESI-LCMS: m/z 544.0 [M+H]⁺。

步驟4：分離**3b(i)-Rp**與**3b(ii)-Sp**-藉由以下兩種方法將化合物**3b**分離成其*Rp*型及*Sp*型非對映異構體：(a)超臨界流體層析(SFC)及(b)結晶。



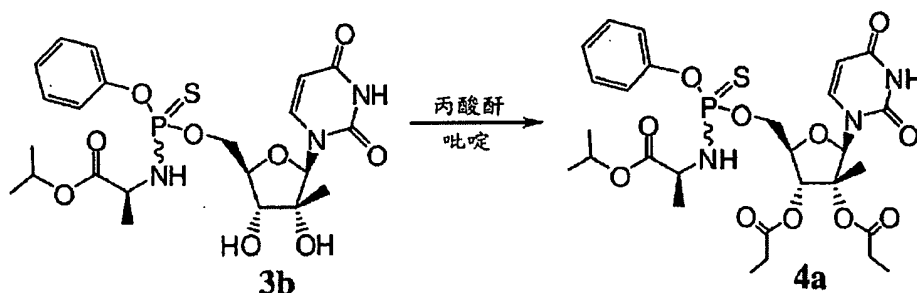
(a)經由SFC：藉由SFC(對掌性PAK AD, 5 μ m, 250 $\times$ 30 mm, 使用25% MeOH及75% CO₂作為移動相)對化合物**3b**(440 mg, 由約1:1比率之**3b(i)-Rp**與**3b(ii)-Sp**組成)進行分離, 得到呈白色固體狀之**3b(i)-Rp**(123.8 mg)及**3b(ii)-Sp**(162.5 mg); **3b(i)-Rp**: ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.87 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J =8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.19 (t, J =7.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.62 (d, J =8.0 Hz, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.56-4.92 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.86 (d, J =9.2 Hz, 1H), 1.34 (d, J =7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J =6.4 Hz, 6H), 1.16 (s, 3H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 68.18; ESI-LCMS: m/z =544 [M+H]⁺。**3b(ii)-Sp**: ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.89 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J =8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J =8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.60 (d, J =8.4 Hz, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.83 (d, J =9.2 Hz, 1H), 1.39 (d, J =7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J =6.4 Hz, 6H), 1.17 (s, 3H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 68.42; ESI-LCMS: m/z =566 [M+Na]⁺。

(b)經由結晶：將呈非對映異構體混合物形式之化合物**3b**(1:1, 10 g)溶解於100 mL二氯甲烷(DCM)/乙醚(1:3)中。逐滴添加己烷直至溶液變得渾濁為止。在室溫下留置溶液5小時且在-20 $^{\circ}$ C下留置隔夜。使沈澱之晶體自DCM/乙醚(1:3 v/v)中再結晶, 且再自DCM/乙醚(1:2)中結晶。得到呈

純單個非對映異構體形式之化合物 **3b(i)-Rp** (3 g)。濃縮首次結晶後之母液，且接著將其溶解於異丙醇中。添加己烷 (30 體積%)。在室溫下留置澄清溶液隔夜，得到少量晶體，將其用作晶種。蒸發母液且使其自己烷/異丙醇 (4:1) 中結晶 2 次，得到 2.3 g **3b(ii)-Sp**。

實例 4

製備 2',3'-*O*-二丙醯基-2'-*C*-甲基尿苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (**4a**)

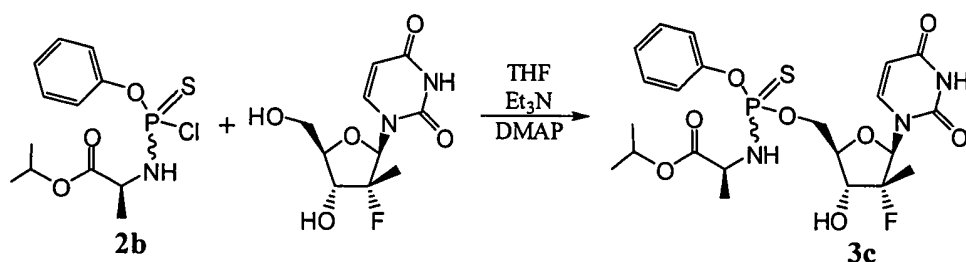


將化合物 **3b** (85 mg, 0.156 mmol) 溶解於 3 mL 無水吡啶中。添加丙酸酐 (0.1 mL, 0.624 mmol)，且在環境溫度下留置混合物 18 小時。添加水 (7 mL) 及乙酸乙酯 (7 mL)。分離有機相，且用乙酸乙酯 (2×5 mL) 萃取水相。用水、鹽水洗滌合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發。藉由急驟層析使用含 0% 至 4% 甲醇之二氯甲烷的梯度純化所得油狀物。合併含有硫代磷酸酯之溶離份且在真空中濃縮。藉由 RP HPLC 使用含 50% 至 100% 甲醇之水的梯度再純化，得到 44 mg 產物 **4a**。 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 67.71, 67.74) 及質譜分析 ($\text{M}-\text{H}^+$, 654.5) 與所需產物 **4a** 相符，其呈接近 1:1 之關於磷對

掌性中心之非對映異構體混合物形式。

實例 5

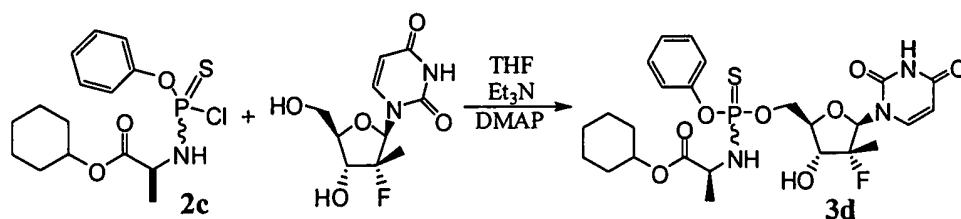
製備 2'-去氧-2'- α -氟-2'- β -C-甲基尿苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3c)



在 N_2 下，將 2'-去氧-2'-氟-2'-甲基尿苷 (200 mg, 0.62 mmol) 懸浮於無水 THF (20 mL) 中。在室溫下添加 2b 於無水 THF 中之溶液 (3 mL, 3 mmol)、DMAP (4-二甲基胺基吡啶) (100 mg, 0.9 mmol) 及三乙胺 (1 mL, 7 mmol)。在 80°C 下攪拌反應物 18 小時。移除溶劑，且藉由管柱及 RP HPLC (HCOOH 系統) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3c (3.5 mg)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.49, 8.31 (m, 1H), 7.49, 7.43 (2d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31, 7.26 (m, 2H), 7.19, 7.11 (m, 3H), 6.17, 6.11 (2d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.62, 5.53 (2d, 1H), 4.99, 4.93 (m, 1H), 4.54, 4.27 (m, 2H), 4.08, 4.02 (m, 3H), 3.89, 3.83 (m, 1H), 1.36, 1.22 (m, 6H), 1.20, 1.12 (m, 6H)。 ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 68.08, 67.05。LCMS m/z 545.8 (MH^+)。

實例 6

製備 2'-去氧-2'- α -氟-2'- β -C-甲基尿苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(環己氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3d)

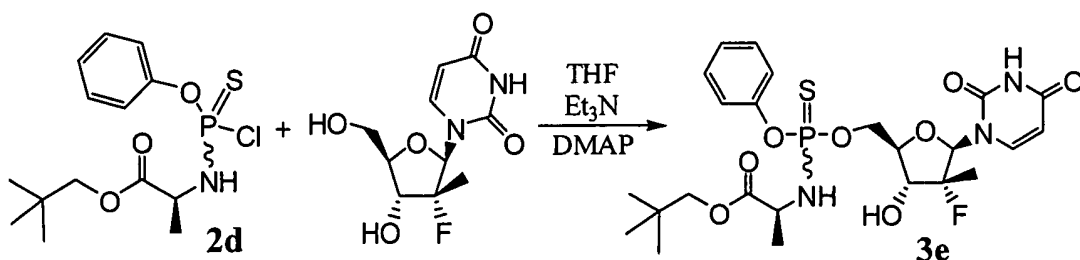


使用製備化合物 **3c** 之程序，用 **2c** 替代 **2b** 製備化合物 **3d**。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 0.43H), 7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 0.56H), 7.40 (m, 2H), 7.21 (重疊, 3H), 6.68 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.95 (d, $J=7.6$ Hz, 0.40H), 5.88 (d, $J=6.8$ Hz, 0.60H), 5.57 (s, 0.50H), 5.55 (s, 0.50H), 4.64 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.09-3.86 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.36 (brs, 1H), 1.34-1.29 (m, 11H)。 ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ 67.96, 67.89; MS m/z 586.2 (MH^+)。

實例 7

製備 2'-去氧-2'- α -氟-2'- β -C-甲基尿苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(新戊氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (**3e**)



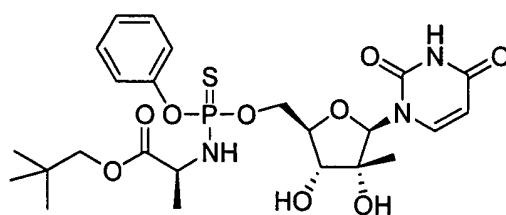
使用製備化合物 **3c** 之程序，用 **2d** 替代 **2b** 製備化合物 **3e**。

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.77-7.66 (q, $J=8.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 5H), 6.13 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.65-5.56 (q,

$J=8.4, 8.0$ Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.93-3.75 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 6H), 0.93 (s, 9H)。 ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 66.9, 66.9。MS m/z 574.2 (MH^+)。

實例 8

製備 2'-*C*-甲基尿苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(新戊氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3f)

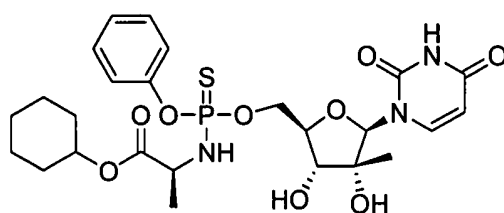


將 2'-*C*-甲基尿苷 (77 mg, 0.3 mmol) 溶解於 10 mL 無水乙腈及 2 mL *N*-甲基咪唑中。添加化合物 2d (0.3 g, 0.9 mmol) 且在 70°C 下加熱混合物 2 小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於 30 mL 乙酸乙酯中，用 10% 檸檬酸 (2×10 mL)、水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由急驟矽膠層析 (含甲醇 (0% 至 10%) 之二氯甲烷) 純化粗產物，得到呈淡棕褐色固體狀之 3f (224 mg)。藉由在 Synergy 4 μ Hydro-RP 管柱 (Phenomenex) 上進行 RP HPLC 純化 (含 10% 至 95% 甲醇之水的梯度) 得到呈無色固體狀之分析樣品。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.90 (bs, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.97 及 5.94 (2s, 1H), 5.65 及 5.52 (2d, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 1.39-1.32

(dd, 3H), 1.16-1.14 (d, 1H), 0.87-0.86 (m, 9H); ^{31}P NMR: δ 67.85, 67.16(1:1 非對映異構體混合物); ESI-LCMS: m/z 570.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 9

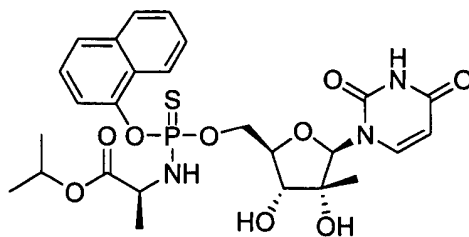
製備 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(環己氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3g)



使用製備化合物 3f 之程序，用 2c 替代 2d 製備化合物 3g。
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.40 (bs, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.29-7.11(m, 5H), 5.95 及 5.92 (2s, 1H), 5.63 及 5.53 (2d, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.50-4.23 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 1.80-1.05 (m, 17H); ^{31}P NMR: δ 67.80, 67.16(3:4 非對映異構體混合物); ESI-LCMS: m/z 582.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 10

製備 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-(1-萘基)-N-(S)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3h)

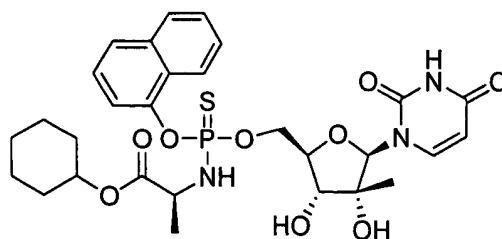


使用製備化合物 **3f** 之程序，用 **2e** 替代 **2d** 製備化合物 **3h**。

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.10 (bs, 1H), 8.05-7.20 (m, 9H), 5.95 & 5.92 (2s, 1H), 5.38 及 5.33 (2d, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.59-4.28 (m, 2H), 4.20-4.03 (m, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 1.36-1.27 (2d, 3H), 1.20-1.11 (m, 6H), 1.06-1.04 (2s, 3H); ^{31}P NMR: δ 67.92, 67.28 (2:3 非對映異構體混合物); ESI-LCMS: m/z 592.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 11

製備 2'-C-甲基尿苷 5'-(*O*-(1-萘基)-*N*-(*S*)-1-(環己氧基羰基)乙基)硫代磷鹽胺酸酯 (**3i**)



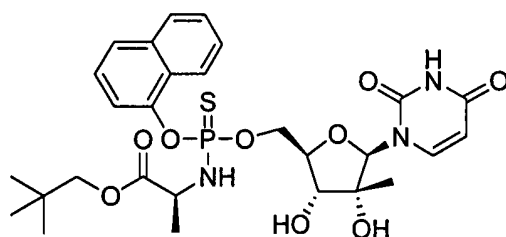
使用製備化合物 **3f** 之程序，用 **2f** 替代 **2d** 製備化合物 **3i**。

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.80 (bs, 1H), 8.05-7.30 (m, 9H), 5.92 及 5.91 (2s, 1H), 5.38-5.29 (2d, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.59-4.32 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.38-4.03 (m, 4H), 3.70-3.66 (m, 1H), 1.80-1.00 (m, 17H); ^{31}P NMR: δ

67.74, 67.43(1:1 非對映異構體混合物) ; ESI-LCMS: m/z 632.5 $[M+H]^+$ 。

實例 12

製備 2'-C-甲基尿苷 5'-(*O*-(1-萘基)-*N*-(*S*)-1-(新戊氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3j)

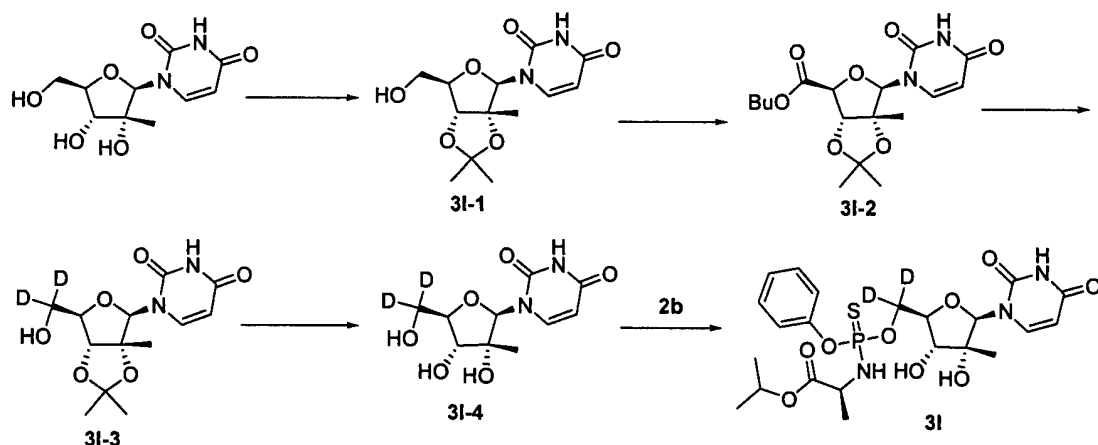


使用製備化合物 3f 之程序，用 2g 替代 2d 製備化合物 3j。

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.80 (bs, 1H), 8.05-7.30 (m, 9H), 5.90 及 5.87 (2s, 1H), 5.38 及 5.30 (2d, 1H), 4.60-3.60 (m, 9H), 3.72-3.69 (m, 1H), 1.41 及 1.39 (2d, 3H), 1.08 及 1.06 (2s, 3H), 0.87 及 0.86 (2s, 9H); ^{31}P NMR: δ 68.01, 67.35(1:1 非對映異構體混合物); ESI-LCMS: m/z 620.8 $[M+H]^+$ 。

實例 13

製備 5'-二氘化 2'-C-甲基尿苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3l)



步驟1：化合物 3I-1-向 2'-C-甲基尿苷 (2.50 g, 7.6 mmol) 於丙酮 (100 mL) 中之懸浮液中添加單水合對甲苯磺酸 (1.76 g, 9.2 mmol) 及 2,2-二甲氧基丙烷 (20 mL)。在室溫下攪拌混合物 16 小時。接著添加飽和 NaHCO_3 以將 pH 值調節至約 6-7。濃縮懸浮液且經矽膠管柱 (含 5% 至 7% MeOH 之 DCM) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3I-1 (2.30 g, 82%)。

步驟2：化合物 3I-2-向 3I-1 (2.30 g, 7.7 mmol) 於無水 DCM (50 mL) 中之溶液中添加重鉻酸吡錠 (PDC) (5.80 g, 15.4 mmol)，繼而添加乙酸酐 (7.87 g, 77.18 mmol) 及第三丁醇 (11.40 g, 154.0 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時。將混合物加載至極短矽膠管柱上且用 EA 溶離。合併含有 3I-2 之溶離份且濃縮。進行矽膠層析 (EA/己烷 (1:1 至 3:2))，得到呈白色泡沫狀之 3I-2 (2.07 g, 73%)。

步驟3：化合物 3I-3-在室溫下將 NaBD_4 (1.10 g, 26.22 mmol) 添加至 3I-2 (2.07 g, 6.9 mmol) 溶液中，且在 80°C 下攪拌所得混合物隔夜。在 0°C 下用乙酸 (AcOH) 淬滅反應。用 EA 稀釋混合物且用鹽水洗滌。乾燥有機相且濃縮。藉

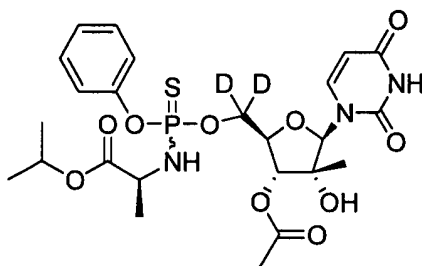
由矽膠層析(含2%至5% MeOH之DCM)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**3l-3**(854 mg，50.83%)。

步驟4：化合物**3l-4**-在0℃下將化合物**3l-3**(850 mg，2.8 mmol)溶解於95%三氟乙酸(TFA)/5%水中，且接著在室溫下攪拌30分鐘。蒸發溶劑且藉由矽膠層析(含5%至10% MeOH之DCM)純化殘餘物，得到**3l-4**(663 mg，90%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.16 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.69 (d, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 1.13 (s, 3H); ESI-MS: m/z 261.1 [M+H]⁺。

步驟5：化合物**3l**-在室溫下向**3l-4**(150 mg，0.57 mmol)於無水乙腈(1.0 mL)中之懸浮液中添加*N*-甲基咪唑(0.5 mL)，繼而添加**2b**(1.7 mmol，1 M CH₃CN溶液)。在室溫下攪拌所得溶液24小時。用EA稀釋混合物且濃縮。藉由RP HPLC(含0.5% HCOOH之MeCN及水)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**3l**(兩種異構體，122 mg，39%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.79, 7.87 (2d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 5.98, 6.01 (2s, 1H), 5.59, 5.62 (2d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.99-5.01(m, 1H), 4.10-4.12 (m, 2H), 3.82-3.84 (m, 1H), 1.34, 1.38 (2d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.24, 1.25(2s, 3H), 1.17, 1.26 (2d, $J=6.0$ Hz, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 68.42, 68.21; ESI-LCMS: m/z 546.1 [M+H]⁺。

實例 14

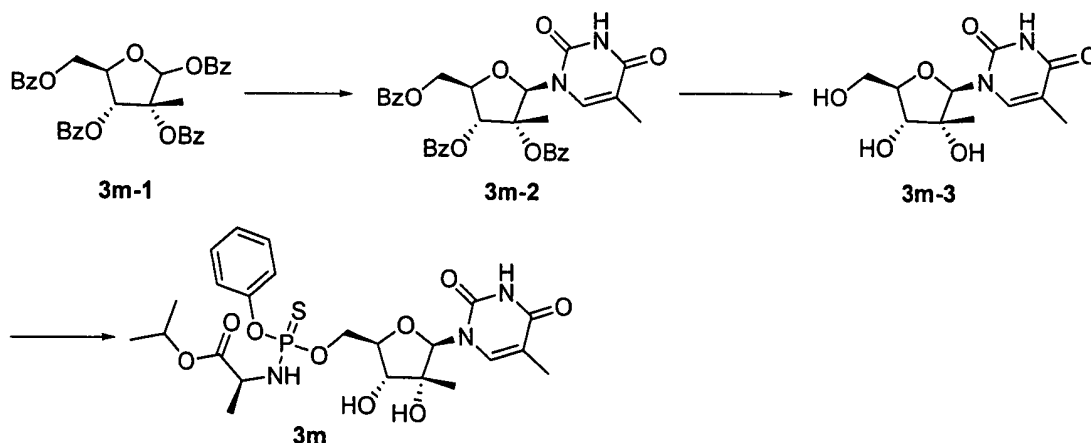
製備 3'-*O*-乙醯基-5'-二氘化 2'-*C*-甲基尿苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯(**4d**)



向 **3l** (750 mg, 1.38 mmol) 於無水吡啶 (50 mL) 中之懸浮液中添加乙酸酐 (704 mg, 6.9 mmol)。在 35°C 下加熱反應混合物 16 小時。用水淬滅反應且移除溶劑。經矽膠管柱 (含 1%-3% MeOH 之 DCM) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **4d** (710 mg, 88%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.78, 7.84 (2d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.17-7.38 (m, 5H), 5.99, 6.02 (2s, 1H), 5.59, 5.61 (2d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.13, 5.17 (2d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.52-4.25 (m, 3H), 4.14-4.06 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.35, 1.38 (2d, *J*=7.2 Hz, 1H), 1.18-1.24 (m, 9H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 68.90, 68.23; ESI-LCMS: *m/z*=585.9 [M+H]⁺。

實例 15

製備 2'-*C*-甲基胸苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (**3m**)



步驟1：化合物**3m-2**-向胸嘧啶(0.869 g, 5.63 mmol)於乙腈(27 mL)中之懸浮液中添加*N,O*-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺(5 mL)，且使混合物回流2小時。將所得溶液冷卻至環境溫度且添加**3m-1**(2.0 g, 3.45 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液。接著緩慢添加SnCl₄(1.6 mL, 13.6 mmol)且將反應混合物加熱至100℃並維持5小時。將反應混合物冷卻至0℃且添加固體NaHCO₃，且將最少量冰添加至混合物中。部分濃縮反應混合物，用EA稀釋且用冷飽和NaHCO₃水溶液處理。經矽藻土過濾鹽且用EA萃取。依次用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，且濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱(含0%至20% EA之CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**3m-2**(1.6 g, 85%)。

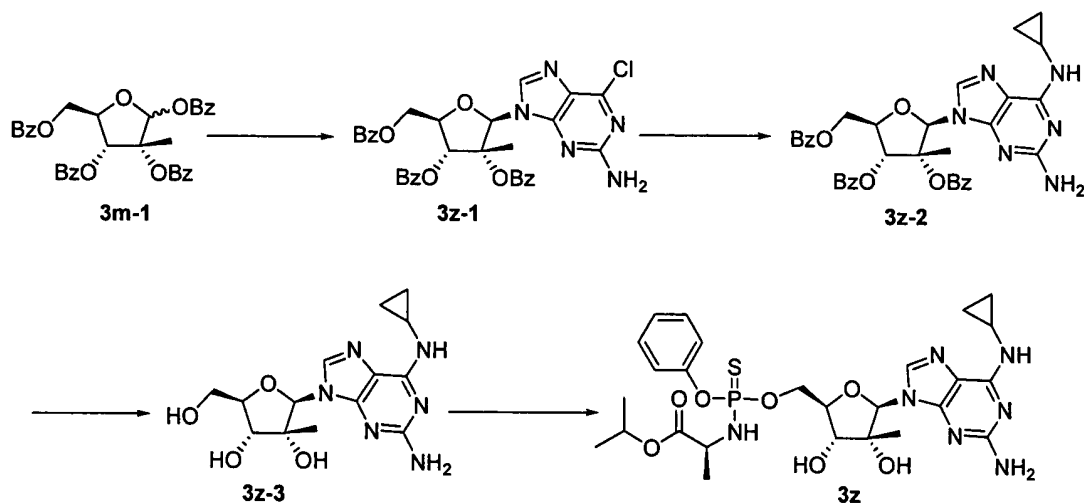
步驟2：化合物**3m-3**-將化合物**3m-2**(1.6 g, 2.74 mmol)溶解於氯甲醇溶液(120 mL，在0℃下飽和)中。在室溫下攪拌混合物20小時。將溶液蒸發至乾燥且經矽膠管柱(DCM:MeOH=100:1至50:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色泡沫狀之**3m-3**(620 mg, 83.1%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.80~3.76 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

步驟3：化合物**3m**-向**3m-3**(150 mg, 0.55 mmol)於無水CH₃CN(3 mL)中之懸浮液中添加*N*-甲基咪唑(0.4 mL)，繼而添加無水CH₃CN(1 mL)中之**2b**(530 mg, 1.65 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液12小時。用水淬滅反應且移除溶劑。藉由RP HPLC(含0.5% HCOOH之MeCN及水)純化殘餘物，

得到呈白色固體狀之化合物 **3m**(兩種異構體, 43 mg, 14.0%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.54, 7.64 (2s, 1H), 7.16~7.36 (m, 5H), 5.98, 6.01 (2s, 1H), 5.02~4.94 (m, 1H), 4.56~4.52 (m, 1H), 4.43~4.29 (m, 1H), 4.17~4.02 (m, 2H), 3.94~3.84 (m, 1H), 1.81, 1.84 (2s, 3H), 1.31, 1.36 (2d, J=7.2 Hz, 3H), 1.25~1.23 (m, 6H), 1.15 (s, 3H); ³¹P NMR (MeOD, 162MHz) δ 69.17, 68.68; ESI-LCMS: m/z=558.1 [M+H]⁺。

實例 16

製備 1-(2-胺基-6-環丙胺基嘌呤-9-基)-2-C-甲基- β -D-呋喃核糖 5-(O-苄基-N-(S)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (**3z**)



步驟 1：化合物 **3z-1**-在 0°C 下向化合物 **3m-1**(20.0 g, 34.47 mmol)及 6-氯-2-胺基嘌呤(5.90 g, 34.91 mmol)於無水 MeCN(300 mL)中之溶液中添加 1,8-二氮雜雙環十一-7-烯(DBU)(15.8 g, 103.9 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物 5 分

鐘，且接著逐滴添加三甲基矽烷基三氟甲烷磺酸酯 (TMSOTf)(27.0 mL, 137.8 mmol)。再繼續攪拌30分鐘且接著將混合物加熱至70℃且攪拌18小時。接著將反應物冷卻至室溫且用EA稀釋。用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌溶液。經Na₂SO₄乾燥有機層且接著濃縮。藉由矽膠管柱(含20%-40% EA之PE)純化殘餘物，且接著藉由RP HPLC(含0.5% HCOOH之MeCN及水)純化，得到呈白色固體狀之化合物23-2(5.4 g, 25.6%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.97 -8.05 (m, 4H), 7.82-7.85 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.39-7.53 (m, 4H), 7.18-7.37 (m, 2H), 7.19 (brs, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.94 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.70-4.89 (m, 3H), 1.58 (s, 3H)。

步驟2：製備化合物3z-2-將化合物3z-1(100 mg, 0.16 mmol)及THF(10 mL)置放於乾燥燒瓶中且接著添加環丙胺(1.61 g, 28.21 mmol)。添加後，將混合物加熱至回流隔夜。接著移除溶劑且經矽膠管柱(含2%-10% MeOH之DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3z-2(82 mg, 77.6%)。

步驟3：化合物3z-3-將化合物3z-2(402 mg, 0.62 mmol)溶解於氫甲醇溶液(20 mL, 在0℃下飽和)中且在室溫下攪拌混合物12小時。移除溶劑且經矽膠管柱(含2%-10% MeOH之DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3z-3(149 mg, 72.4%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.14 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 3.86 (d, *J*₁=12.8 Hz, *J*₂=3.2 Hz, 1H),

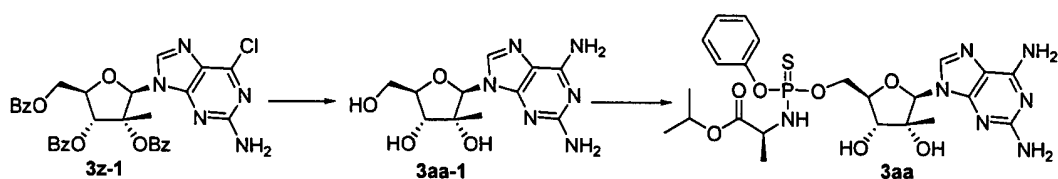
2.91 (s, 1H), 0.79-0.98 (m, 2H), 0.61-0.70 (m, 2H); ESI-LCMS: m/z 337.1 $[M+H]^+$, 360.1 $[M+Na]^+$ 。

步驟4：化合物3z-在室溫下向3z-3(110 mg, 0.33 mmol)於無水乙腈(1.0 mL)中之經攪拌懸浮液中添加*N*-甲基咪唑(0.5 mL)，繼而緩慢添加2b(1.05 g, 3.273 mmol, 1 M MeCN溶液)。在50℃下攪拌所得溶液4小時且接著用EA稀釋。用10% AcOH/H₂O、鹽水、5% NaHCO₃水溶液洗滌溶液，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且由RP HPLC(含0.5% HCOOH之MeCN及水)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3z(兩種異構體，131 mg, 64%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.96, 8.00 (2s, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.14-7.20 (m, 1H), 5.96, 5.99 (2s, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 4.37-4.57 (m, 2H), 4.04-4.23 (m, 3H), 2.91 (br, 1H), 1.36, 1.32 (2d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.17-1.23 (m, 7H), 0.96, 0.99 (2s, 3H), 0.87-0.90 (m, 2H), 0.63-0.69 (m, 2H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 68.53, 68.38; ESI-LCMS: m/z 622.2 $[M+H]^+$, 644.2 $[M+Na]^+$ 。

實例 17

製備1-(2,6-二氨基嘌呤-9-基)-2-*C*-甲基- β -*D*-呋喃核糖5-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯

(3aa)

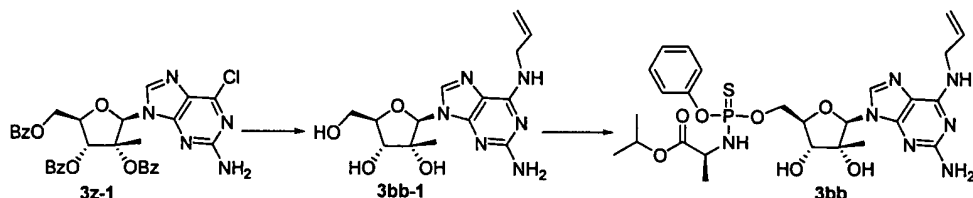


步驟1：化合物**3aa-1**-在密封容器中將化合物**3z-1**(1.01 g, 1.56 mmol)懸浮於氨水(28%, 40 mL)及二噁烷(4 mL)中。在100°C下加熱混合物隔夜。接著移除溶劑且經矽膠管柱(含2%-10% MeOH之DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**3aa-1**(418 mg, 88.9%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.01-4.04 (m, 2H), 3.86 (dd, $J_1=12.8$ Hz, $J_2=3.2$ Hz, 1H), 0.96 (s, 3H)；ESI-LCMS: m/z 297.1 [M+H]⁺。

步驟2：化合物**3aa**-在室溫下向**3aa-1**(62 mg, 0.20 mmol)於無水乙腈(1.0 mL)中之經攪拌懸浮液中添加*N*-甲基咪唑(0.5 mL)，繼而緩慢添加**2b**(652 mg, 2.02 mmol, 1 M MeCN溶液)。在室溫下攪拌所得溶液24小時。用EA稀釋溶液且用10% AcOH水溶液、鹽水、5% NaHCO₃水溶液洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且由RP HPLC(含0.5% HCOOH之MeCN及水)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**3aa**(31 mg, 25.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 77.81, 7.83 (2s, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.58-6.78 (m, 3H), 5.81-5.83 (m, 3H), 5.32-5.43 (m, 1H), 5.19, 5.20 (2s, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 4.21-4.42 (m, 2H), 3.87-4.15 (m, 3H), 1.24-1.26 (m, 3H), 1.08-1.15 (m, 6H), 0.83, 0.84 (2s, 3H)；³¹P NMR (DMSO-d₆, 162 MHz) δ 68.19, 67.90；ESI-LCMS: m/z 589.1[M+H]⁺, 604.1[M+Na]⁺。

實例 18

製備 1-(2-氨基-6-烯丙氨基嘧啶-9-基)-2-*C*-甲基- β -*D*-呋喃核糖 5-(*O*-苄基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3bb)



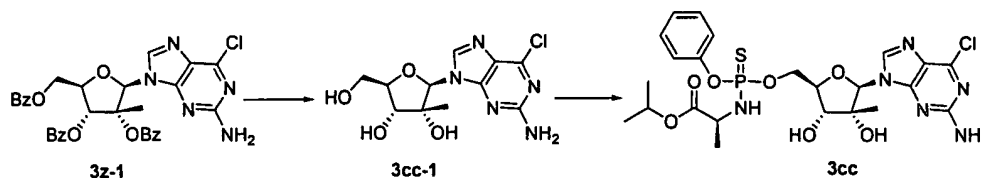
步驟 1：化合物 3bb-1-使 3z-1(802 mg, 1.27 mmol)及烯丙胺(7.26 g, 127.3 mmol)於 THF(30 mL)中之混合物回流隔夜。移除溶劑且經矽膠管柱(含 2%-10% MeOH 之 DCM)純化殘餘物，得到粗 3bb-1(405 mg)，將其溶解於 20 mL 氨甲醇溶液(在 0°C 下飽和)中。在室溫下攪拌混合物 12 小時。移除溶劑且經矽膠管柱(含 2%-10% MeOH 之 DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3bb-1(153 mg, 35.9%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 5.92-6.03 (m, 2H), 5.27 (d, J =17.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J =10.4 Hz, 1H), 4.18-4.24 (m, 3H), 4.03 (d, J =10.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J =10.4 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H); ESI-LCMS: m/z 337.1 [M+H]⁺。

步驟 2：化合物 3bb-在室溫下向 3bb-1(200 mg, 0.59 mmol)於無水乙腈(1.0 mL)中之經攪拌懸浮液中添加 *N*-甲基咪唑(0.5 mL)，繼而添加 2b(573 mg, 1.79 mmol, 1 M MeCN 溶液)。在室溫下攪拌所得溶液 24 小時且接著用 EA 稀釋。用 10% AcOH 水溶液、鹽水及 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌溶液。乾燥有機溶液且濃縮。藉由 RP HPLC(含 0.5%

HCOOH之MeCN及水)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**3bb**(兩種異構體，155 mg，40.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.94, 7.98 (2s, 1H), 7.29-7.34 (m, 4H), 7.18-7.28 (m, 1H), 5.96-6.09 (m, 2H), 5.27, 5.31 (2s, 1H), 5.15, 5.17 (2d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 4.35-4.57 (m, 2H), 4.01-4.28 (m, 5H), 1.32, 1.36 (2d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.16-1.25 (m, 6H), 0.97 (2s, 3H); ³¹P NMR (CD₃OD, 160 MHz) δ 68.51, 68.40; ESI-LCMS: m/z 622.1 [M+H]⁺, 644.1 [M+Na]⁺。

實例 19

製備 1-(2-胺基-6-氯嘌呤-9-基)-2-*C*-甲基- β -*D*-呋喃核糖
5-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯
(**3cc**)



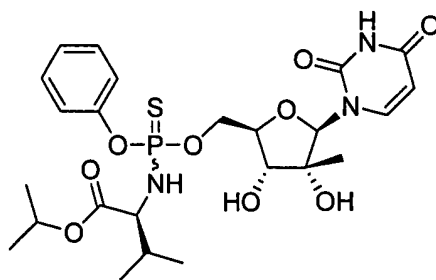
步驟 1：化合物**3cc-1**-將化合物**3z-1**(506 mg，0.79 mmol)溶解於100 mL 氯甲醇溶液中且在室溫下攪拌混合物12小時。移除溶劑且經矽膠管柱(含2%-10% MeOH之DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**3cc-1**(204 mg，產率：79.9%)。

步驟 2：化合物**3cc**-在室溫下向**3cc-1**(198 mg，0.63 mmol)於無水乙腈(1.0 mL)中之經攪拌懸浮液中添加 *N*-甲

基咪唑(0.5 mL)，繼而添加**2b**(611 mg，1.904 mmol，1 M MeCN溶液)。在30℃-40℃下攪拌所得溶液12小時且接著用EA稀釋。用10% AcOH水溶液、鹽水及5% NaHCO₃洗滌溶液。乾燥有機相且濃縮。藉由RP HPLC(含0.5% HCOOH之MeCN及水)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**3cc**(118 mg，31.6%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.25, 8.28 (2s, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.15-7.18 (m, 1H), 6.02, 6.05 (2s, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 1.15-1.35 (m, 9H), 0.99, 1.01 (2s, 3H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 68.66, 68.53; ESI-LCMS: m/z 601.1 [M+H]⁺。

實例 20

製備 2'-C- 甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(異丙氧基羰基)異丁基)硫代磷醯胺酸酯 (**3n**)

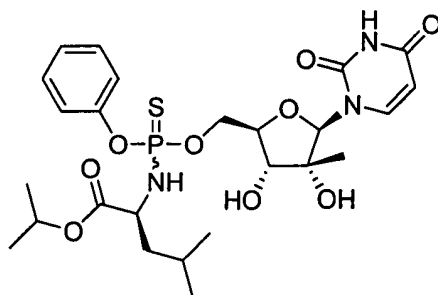


向 2'-C- 甲基尿苷(150 mg，0.581 mmol)於 MeCN(1 mL)及 N- 甲基咪唑(0.7 mL)中之溶液中添加 **2h**(651 mg，1.86 mmol)。在室溫下攪拌混合物 3 天。移除溶劑且由 RP HPLC(含 0.1% HCOOH 之 MeCN 及水)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **3n**(兩種異構體，22 mg，6.6%)。¹H NMR

(CD₃OD, 400 MHz) δ 7.76, 7.78 (2d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.14-7.35 (m, 5H), 5.95, 5.97 (2s, 1H), 5.56, 5.63 (2d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.95-5.03 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 4.30-4.41 (M, 1H), 4.08-4.11 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.12-1.25 (m, 6H), 1.11, 1.15 (2s, 3H), 0.87-0.97 (m, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 70.38, 69.13; ESI-LCMS: m/z 572 [M+H]⁺。

實例 21

製備 2'-C- 甲基尿苷 5'-(*O*- 苄基 -*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基) 異戊基) 硫代磷醯胺酸酯 (3o)

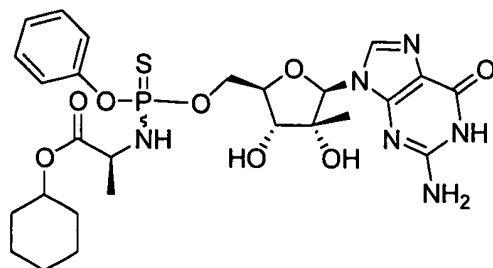


使用製備化合物 3n 之程序，用 2i 替代 2h 製備化合物 3o。

¹H NMR (CD₃OD, 400 M Hz) δ 7.77, 7.84 (2d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14-7.35 (m, 5H), 5.96 (2s, 1H), 5.57, 5.62 (2d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.84-4.98 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.28-4.42 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 2H), 3.80 (2s, 1H), 1.58-1.81 (m, 1H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 6H), 1.13 (2s, 3H), 0.81-0.92 (m, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 400 M Hz) δ 68.56, 69.15; ESI-MS: m/z 586 [M+H]⁺, m/z 608 [M+Na]⁺。

實例 22

製備 2'-*C*-甲基鳥苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(環己氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3s)

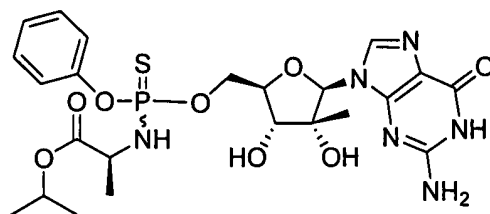


在室溫下，向市售之 2'-*C*-甲基鳥苷 (100 mg, 0.34 mmol) 於無水乙腈 (1.5 mL) 中之經攪拌懸浮液中添加 *N*-甲基咪唑 (0.56 mL, 6.8 mmol, 20 當量)，繼而添加 **2c** (303 mg, 0.84 mmol, 1 M MeCN 溶液)。在 40℃ 下攪拌所得溶液 3 小時且接著用 EA 稀釋。用 10% AcOH 水溶液及鹽水洗滌溶液。分離有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物，將其經矽膠管柱 (含 3%-7% MeOH 之 DCM) 純化。濃縮收集之溶離份且經矽膠管柱 (含 2%-5% MeOH 之 DCM) 再純化，得到呈白色固體狀之 **3s** (127.8 mg, 61.2%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.6 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.22-7.01 (m, 4H), 6.56-6.48 (m, 3H), 5.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.42 及 5.35 (2d, 各 *J*=6.4 Hz, 1H), 5.16 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.62-3.93 (m, 6H), 1.67-1.58 (m, 5H), 1.33-1.16 (m, 12H), 0.79 (s, 3H); ³¹P NMR (DMSO-*d*₆) δ 68.07, 67.71; ESI-LCMS: *m/z*=623.1 [M+H]⁺。

實例 23

製備 2'-C-甲基鳥苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)

乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3r)



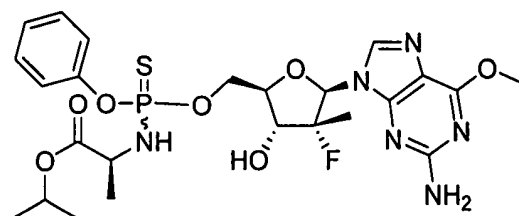
使用製備化合物 3s 之程序，用 2b 替代 2c 製備化合物 3r。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.6 (s, 1H), 7.76 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 4H), 6.62-6.48 (m, 3H), 5.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.42 及 5.33 (2d, 各 $J=6.8$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.84-3.77 (m, 1H), 4.42-3.85 (m, 5H), 1.25-1.1 (m, 12H), 0.81 及 0.8 (2s, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ 68.23, 67.64; ESI-LCMS: $m/z=583.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 24

製備 2'-去氧-2'-氟-2'-C-甲基-6-甲氧基鳥苷 5'-(*O*-苯基-

N-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)-硫代磷醯胺酸酯 (3t)

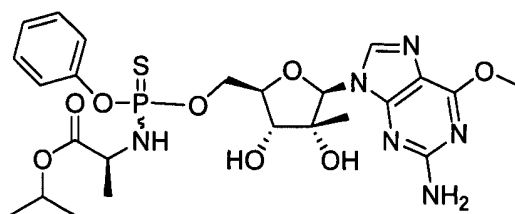


使用製備化合物 3s 之程序，用 2b 替代 2c 且用 2'-去氧-2'-

氟-2'-C-甲基-6-甲氧基鳥苷替代2'-C-甲基鳥苷來製備化合物 **3t**。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.96及9.95 (2s, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 6.57 (br s, 2H), 6.1及6.05 (2d, 各 $J=8.8$ Hz, 1H), 5.75 (br s, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.45-4.04 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.24-1.13 (m, 3H), 1.12-1.03 (m, 9H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ 68.21, 67.82; ESI-LCMS: $m/z=599.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 25

製備1-(2-胺基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-C-甲基- β -D-呋喃核糖5-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)-硫代磷鹽胺酸酯 (**3u**)

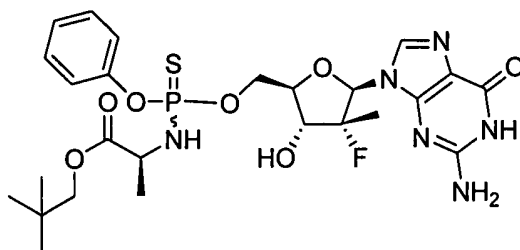


使用製備化合物 **3s**之程序，用 **2b**替代 **2c**且用1-(2-胺基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-C-甲基- β -D-呋喃核糖替代2'-C-甲基鳥苷來製備化合物 **3u**。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 5.86 (d, 各 $J=5.2$ Hz, 1H), 5.43, 5.32 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.36-4.04 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 1.24-1.15 (m, 3H), 1.19-1.06 (m, 6H), 0.8-0.78 (m, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ

68.21, 67.65 ; ESI-LCMS: $m/z=597.5$ $[M+H]^+$ 。

實例 26

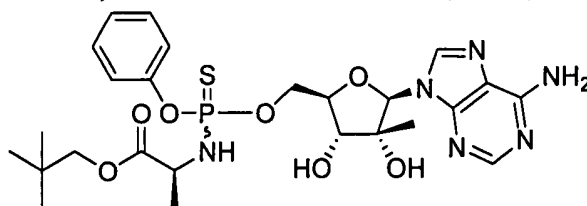
製備 2'-去氧-2'- α -氟-2'- β -C-甲基鳥苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(新戊氧基羰基乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3q)



使用製備化合物 3s 之程序，用 2d 替代 2c 且用 2'-去氧-2'- α -氟-2'- β -C-甲基鳥苷替代 2'-C-甲基鳥苷來製備化合物 3q。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.66 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.72-6.56 (m, 3H), 6.00, 5.95 (2d, $J=8.0, 8.4$ Hz, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 4.43-3.92 (m, 5H), 3.76-3.53 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 3H), 1.09-1.00 (m, 4H), 0.84, 0.81 (2s, 8H); ³¹P NMR (DMSO- d_6) δ 68.09, 68.03 ; ESI-LCMS: $m/z=613.7$ $[M+H]^+$ 。

實例 27

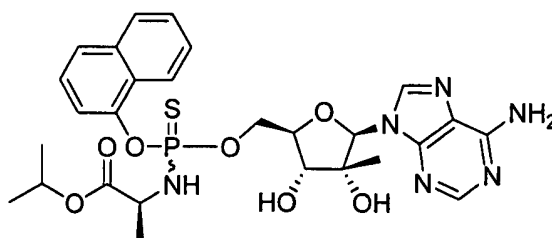
製備 2'-C-甲基腺苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(新戊氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3dd)



使用製備化合物 **3s** 之程序，用 **2d** 替代 **2c**，且用 2'-C-甲基腺苷替代 2'-C-甲基鳥苷來製備化合物 **3dd**。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.22, 8.2 (2s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36-7.13 (m, 6H), 6.61-6.55 (m, 1H), 5.97, 5.94 (2s, 1H), 5.40, 5.34, 5.31 (3d, $J=6.8, 6.8, 6.0$ Hz, 2H), 4.39-3.99 (m, 5H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.42 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.27-1.23 (m, 3H), 0.83, 0.77 (2s, 4H), 0.77, 0.76 (2s, 8H); ³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 68.15, 67.74; ESI-LCMS: $m/z=595.0$ [M+H]⁺。

實例 28

製備 2'-C-甲基腺苷 5'-(*O*-(1-萘基)-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (**3ee**)



使用製備化合物 **3s** 之程序，用 **2e** 替代 **2c**，且用 2'-C-甲基腺苷替代 2'-C-甲基鳥苷來製備化合物 **3dd**。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.28, 8.24 (2s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.29-7.68 (m, 1H), 7.54-7.37 (m, 4H), 7.26 (br s, 2H), 6.82-6.72 (m, 1H), 6.00, 5.98 (2s, 1H), 5.47, 5.39, 5.31 (3d, $J=6.4, 6.8, 10.0$ Hz, 2H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.28-4.15 (m, 2H), 4.03-3.96

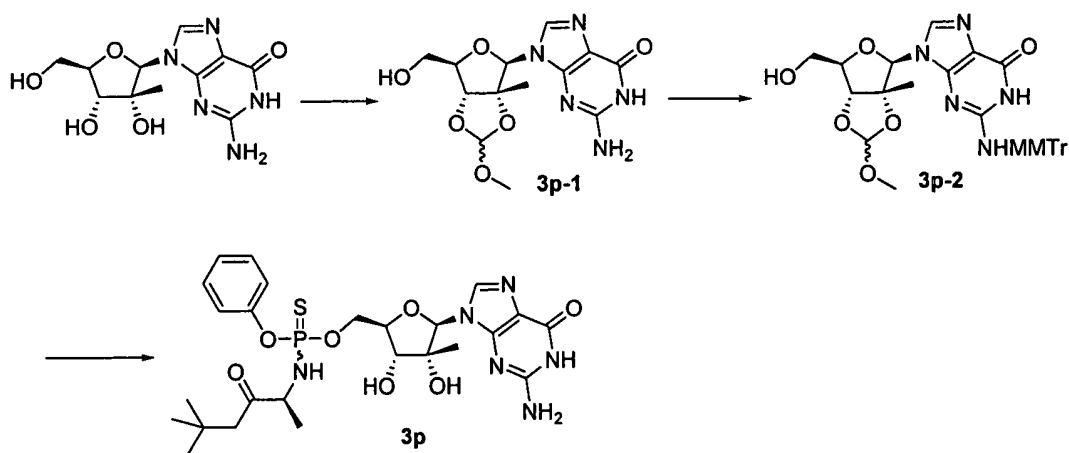
(m, 1H), 1.27-1.24 (m, 3H), 1.1-1.00 (m, 6H), 0.8 (s, 3H) ;

ESI-LCMS: $m/z=617.1$ $[M+H]^+$ 。

實例 29

製備 2'-C-甲基鳥苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(新戊氧基羰基)

乙基)硫代磷醯胺酸酯 (3p)



步驟 1：化合物 3p-1-在室溫下攪拌 2'-C-甲基鳥苷 (1.0 g, 3.36 mmol)、原甲酸三甲酯 (20 mL) 及單水合對甲苯磺酸 (961 mg, 5.05 mmol) 於 1,4-二噁烷 (30 mL) 中之混合物 24 小時。添加陶瓦士 (Dowex) MWA-1 鹼性樹脂且攪拌直至中和溶液為止。過濾樹脂，且用 MeOH 且接著用 MeOH/DCM (1:1) 充分洗滌。濃縮濾液且對殘餘物進行急驟矽膠管柱層析，用含 5% 至 10% MeOH 之 DCM 溶離，得到呈白色固體狀之 3p-1 (0.94 g)。

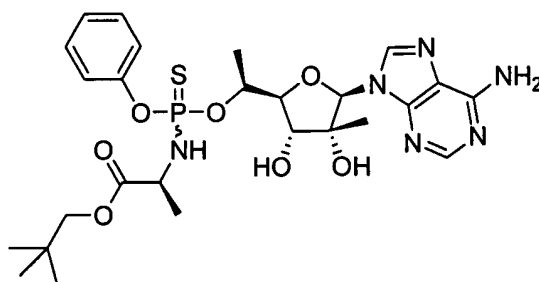
步驟 2：化合物 3p-2-在 25°C 下攪拌 3p-1 (0.94 g, 2.77 mmol)、二甲基胺基吡啶 (DMAP) (338 mg, 2.77 mmol) 及第三丁基二甲基氯矽烷 (TBSCl) (543 mg, 3.60 mmol) 於吡啶

(10 mL)中之溶液隔夜。添加4-甲氧基三苯甲基氯(1.56 g, 5.0 mmol), 且在RT 50℃攪拌所得混合物3小時。用乙酸乙酯稀釋混合物, 且用鹽水洗滌三次。蒸發溶劑且對殘餘物進行矽膠層析(含3%至5% MeOH之DCM), 得到1.66 g呈泡沫固體狀之經保護中間物。在室溫下靜置中間物(1.66 g, 2.66 mmol)及1.0 M氟化四丁銨(TBAF)/THF(4 mL)於10 mL THF中之溶液20小時。濃縮溶液。對殘餘物進行急驟矽膠層析(含5%至6% MeOH之DCM), 得到1.33 g呈白色泡沫狀之**3p-2**。MS m/z 611.9 (MH^+)。

步驟3: 化合物**3p**-將化合物**2d**(1.0 M MeCN溶液, 0.5 mL)逐滴添加至**3p-2**(61 mg, 0.1 mmol)及二異丙基乙胺(0.3 mL)於無水乙腈(0.4 mL)中之溶液中。在82℃下加熱所得溶液20小時, 用乙酸乙酯稀釋, 用鹽水洗滌三次, 經硫酸鈉乾燥且濃縮。進行矽膠層析(含20%至30%乙酸乙酯之己烷), 得到82 mg呈白色泡沫狀之經保護中間物, 將其溶解於80%甲酸與20%水之混合物(3 mL)中。在室溫下靜置溶液隔夜, 濃縮, 且接著與MeOH/甲苯共蒸發三次。進行矽膠層析(含6%至10% MeOH之DCM), 得到27 mg呈白色固體狀之**3p**; 1H NMR (丙酮- d_6) δ 7.83, 7.92 (2s, 1H), 7.10-7.34 (m, 5H), 5.88, 5.90 (2s, 1H), 4.33-3.53 (m, 2H), 4.11-4.24 (m, 3H), 3.61-3.79 (m, 2H), 1.39, 1.36 (2d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.94, 0.95 (2s, 3H), 0.84, 0.87 (2s, 9H); ^{31}P NMR (丙酮- d_6) δ 68.27, 67.85; ESI-LCMS: m/z 611.3 [$M+H$] $^+$ 。

實例30

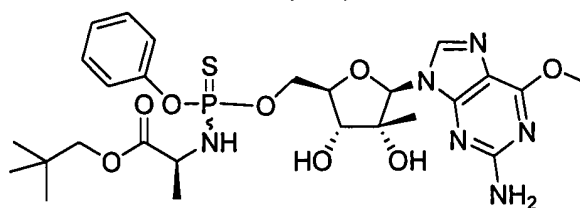
製備 2',5'-(*S*)-*C,C*-二甲基腺苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(新戊氧基羰基)乙基)-硫代磷醯胺酸酯 (3hh)



使用製備化合物 **3p** 之程序，用 2',5'-*C,C*-二甲基腺苷替代 2'-*C*-甲基鳥苷來製備化合物 **3hh**。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.40, 8.36 (2s, 1H), 8.22, 8.20 (2s, 1H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.06, 6.05 (2d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.88, 5.90 (2s, 1H), 4.59 (t, $J=5.2$ Hz, 0.5 H), 4.50 (q, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=3.6, 5.2$ Hz, 0.5H), 4.04 -4.19 (m, 2H), 3.81 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.52, 1.40 (2d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.29, 1.30 (2s, 3H), 0.93, 0.87 (2s, 9H); ³¹P NMR (丙酮-*d*₆) δ 68.40, 67.43; ESI-LCMS: m/z 595.1 [M+H]⁺。

實例 31

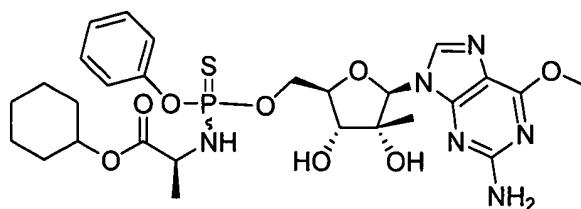
製備 1-(2-氨基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-*C*-甲基- β -*D*-呋喃核糖 5-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(新戊氧基羰基)乙基)-硫代磷醯胺酸酯 (3v)



使用製備化合物 **3p** 之程序，用 1-(2-胺基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-*C*-甲基- β -*D*-呋喃核糖替代 2'-*C*-甲基鳥苷來製備化合物 **3v**。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.97, 8.00 (2s, 1H), 7.10-7.33 (m, 5H), 5.99, 5.96 (2s, 1H), 4.33-4.55 (m, 2H), 4.031, 4.034 (2s, 3H), 3.56-3.72 (m, 2H), 1.31-1.36 (m, 3H), 0.94, 0.92 (2s, 3H), 0.89, 0.85 (2s, 9H); ³¹P NMR (DMSO-*d*₆) δ 68.52, 68.27。ESI-LCMS: *m/z* 625.3 [M+H]⁺。

實例 32

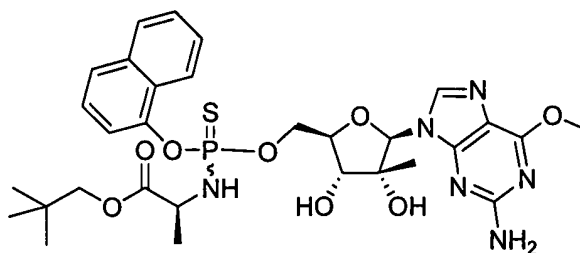
製備 1-(2-胺基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-*C*-甲基- β -*D*-呋喃核糖 5-(*O*-苄基-*N*-(*S*)-1-(環己氧基羰基)乙基)-硫代磷醯胺酸酯 (**3w**)



使用製備化合物 **3p** 之程序，用 **2c** 替代 **2d** 且用 1-(2-胺基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-*C*-甲基- β -*D*-呋喃核糖替代 2'-*C*-甲基鳥苷來製備化合物 **3w**。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.98, 8.01 (2s, 1H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.10-7.17 (m, 1H), 6.00, 5.96 (2s, 1H), 4.36-4.73 (m, 3H), 4.036, 4.034 (2s, 3H), 4.01-4.22 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.19-1.55 (m, 9H), 0.92, 0.94 (2s, 3H); ³¹P NMR (DMSO-*d*₆) δ 68.43, 68.32。ESI-LCMS: *m/z* 637.6 [M+H]⁺。

實例 33

製備 1-(2-胺基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-*C*-甲基- β -*D*-呋喃核糖 5-(*O*-(1-萘基)-*N*-(*S*)-1-(新戊氧基羰基)乙基)-硫代磷酸酯 (3x)



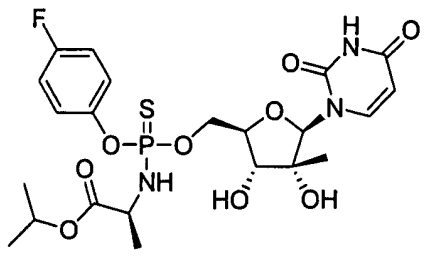
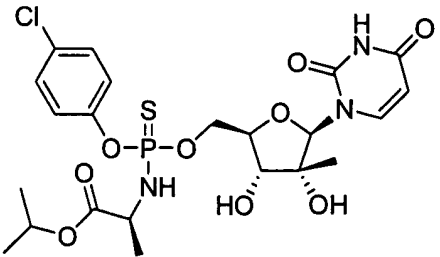
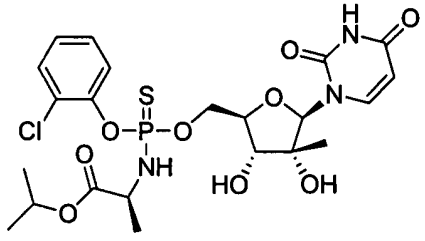
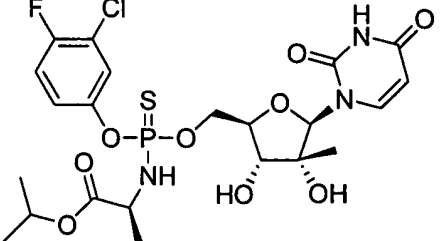
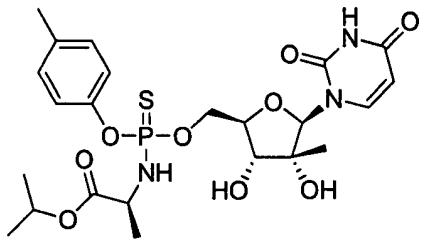
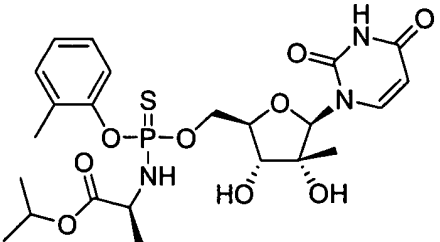
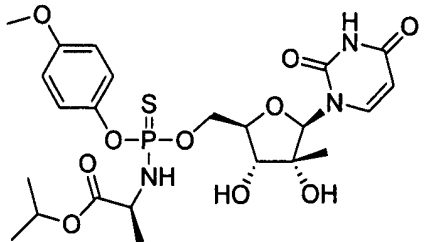
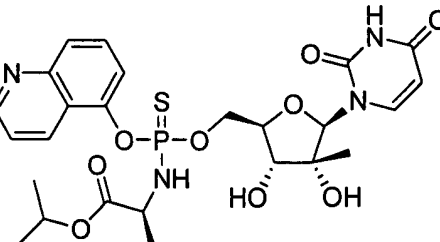
使用製備化合物 3p 之程序，用 2g 替代 2d 且用 1-(2-胺基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-*C*-甲基- β -*D*-呋喃核糖替代 2'-*C*-甲基鳥苷來製備化合物 3x。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.15-8.19 (m, 1H), 8.03, 7.97 (2s, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.31-7.67 (m, 5H), 6.00, 5.98 (2s, 1H), 4.43-4.62 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.57-3.79 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 3H), 0.941, 0.946 (2s, 3H), 0.855, 0.848 (2s, 9H); ³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 68.55, 68.57。ESI-LCMS: *m/z* 675.3 [M+H]⁺。

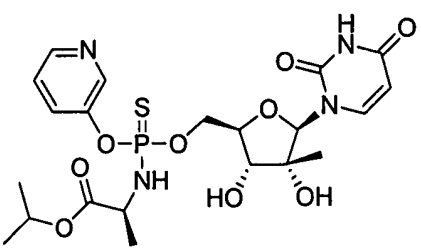
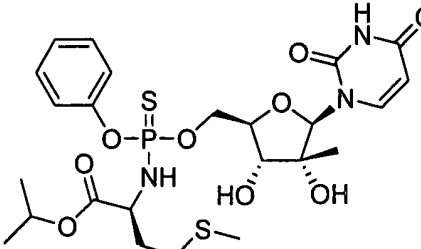
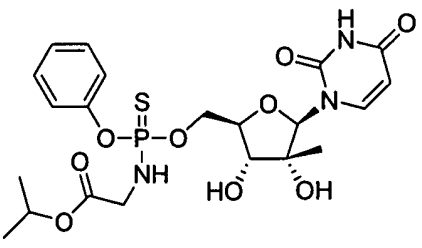
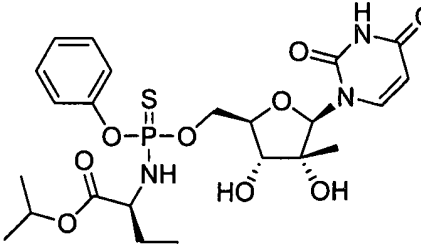
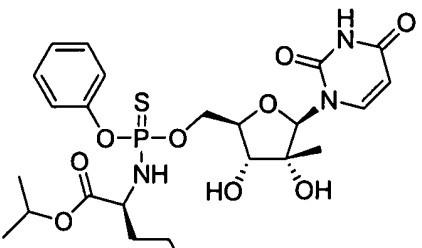
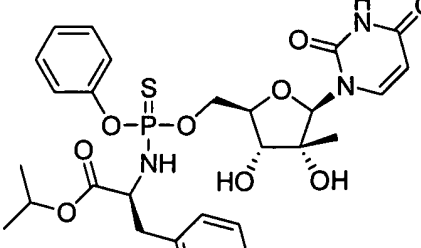
實例 34

製備其他 2'-*C*-甲基尿苷 5'-硫代磷酸酯

使用製備化合物 3n 之類似程序製備如表 8 中所示之化合物 3ii-3vv。

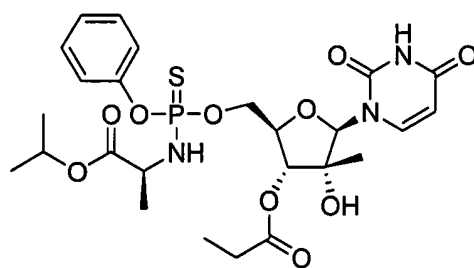
表 8

化合物	³¹ P NMR ppm	化合物	³¹ P NMR ppm
 3ii	69.30 69.09	 3jj	68.92 68.58
 3kk	68.45 68.16	 3ll	69.69 69.28
 3mm	68.60 68.42	 3nn	68.25 67.79
 3oo	69.25 69.12	 3pp	69.52 68.53

化合物	³¹ P NMR ppm	化合物	³¹ P NMR ppm
 3qq	70.03 69.56	 3rr	68.87 68.76
 3ss	70.83 69.38	 3tt	69.12 68.45
 3uu	69.14 68.46	 3vv	68.74 66.82

實例 35

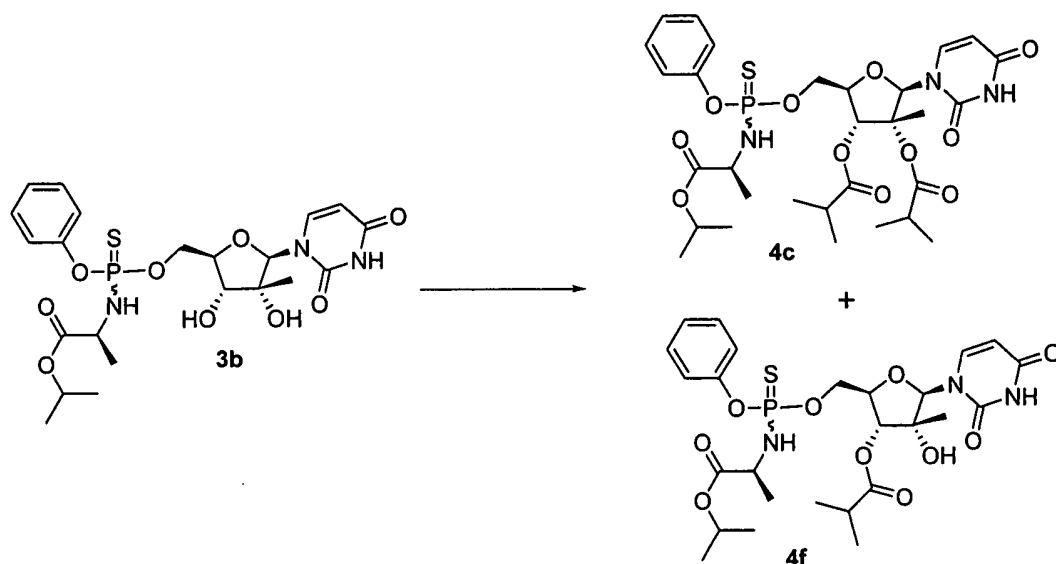
製備 2'-C-甲基-3'-O-丙醯基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(異
丙氧基羰基)乙基)-硫代磷醯胺酸酯 (4b)



將化合物 **3b** (1 g, 1.88 mmol) 溶解於 10 mL 無水吡啶中，添加丙酸酐 (385 mg, 2.81 mmol) 且在室溫下留置反應混合物隔夜。TLC 展示反應未完成。再添加酸酐 (385 mg, 2.81 mmol) 且在 40°C 下加熱混合物 2 小時。蒸發溶劑。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。用水、鹽水洗滌有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析 (含 2% 至 7% 甲醇之 DCM 的梯度) 純化，得到 725 mg **4b** (64%)。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.70 及 8.66 (2s, 1H), 7.59-7.48 (2d, 1H), 7.30-7.08 (m, 5H), 5.93 及 5.90 (2s, 1H), 5.60 及 5.49 (2d, 1H), 5.01-4.94 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.32-4.02 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.20-1.11 (m, 12H); ³¹P NMR: δ 67.72, 67.54 (1:1 非對映異構體混合物); ESI-LCMS: m/z 598.3 [M+H]⁺。

實例 36

製備 2',3'-*O*-二異丁基-2'-*C*-甲基尿苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (**4c**) 與
製備 2'-*C*-甲基-3'-*O*-異丁基尿苷 5'-(*O*-苯基-*N*-(*S*)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯 (**4f**)

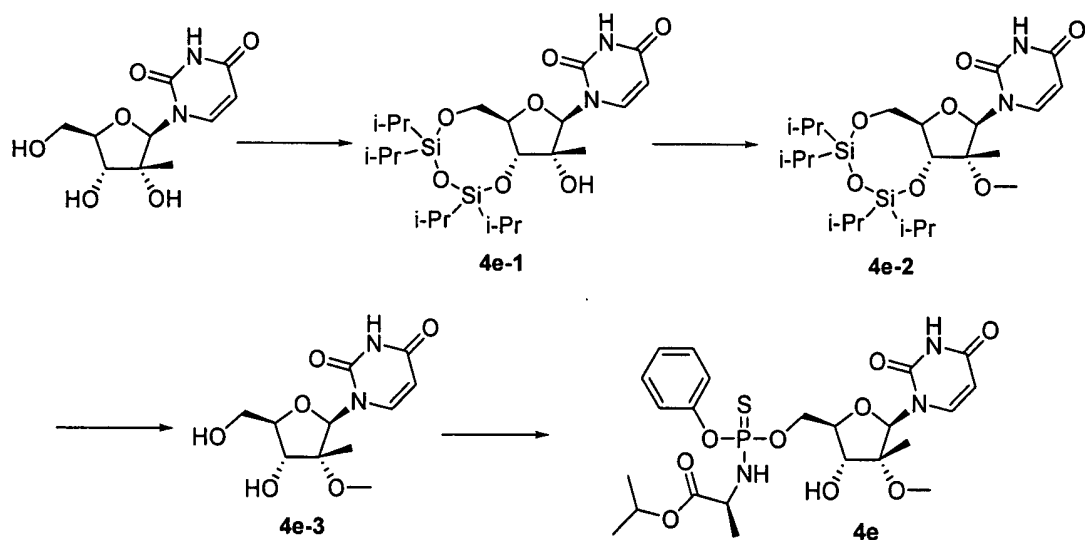


步驟1：化合物4c-在N₂氛圍下，向3b(0.1 g, 0.18 mmol)於無水吡啶(2 mL)中之溶液中添加DMAP(22 mg, 0.18 mmol)，繼而添加異丁酸酐(0.1 mL, 0.63 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由添加異丙醇(0.5 mL)淬滅反應。在真空下移除溶劑且將殘餘物溶解於EA(100 mL)中。用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌溶液。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物，將其經矽膠管柱(含1%-5% MeOH之DCM)純化，得到呈白色固體狀之較快溶離之產物4c(36.5 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 7.59及7.55 (2d, *J*=8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.67-6.66 (m, 1H), 6.14及6.11 (各單峰, 1H), 5.58 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.2 (br s, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 2H), 1.38及1.36 (2s, 3H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.56-1.12 (m, 6H), 1.09-1.05 (m, 12H)；³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 68.44, 68.42；ESI-LCMS: *m/z*=682.4 [M-H]⁻。

步驟2：化合物4f-在矽膠管柱上使用含5% MeOH之DCM進一步溶離殘餘物，在真空中蒸發溶劑後得到呈白色泡沫狀之較慢溶離之產物4f(54.5 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.42 (s, 1H), 7.65及7.63 (2d, *J*=8.0, 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.68-6.61 (m, 1H), 5.84及5.81 (各單峰, 1H), 5.71及5.68 (各單峰, 1H), 5.56及5.47 (各二重峰, 各*J*=8.0 Hz, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 1.26及1.2 (各二重峰, *J*=7.2, 6.8 Hz, 3H), 1.16-1.08 (m, 12H), 1.01 (s, 3H); ³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 68.93, 67.96; ESI-LCMS: *m/z*=612.4 [M+H]⁺。

實例37

製備2'-C-2'-O-二甲基尿苷5'-(O-苯基-N-(S)-1-(異丙氧基羰基)乙基)硫代磷醯胺酸酯(4e)



步驟1：化合物4e-1-在N₂下，向2'-C-甲基尿苷(2.0 g，

7.6 mmol)於無水吡啶(20 mL)中之冰冷溶液中分數小份添加1,3-二氯-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷(TIPDSCl₂)(2.40 g, 7.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空下移除溶劑且將殘餘物溶解於EA(100 mL)中。用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌溶液。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物，將其經矽膠管柱(DCM/MeOH=100/1至50/1)純化，得到呈白色泡沫狀之**4e-1**(3.2 g, 85%)。

步驟2：化合物**4e-2**-在0℃下向**4e-1**(2.0 g, 4.0 mmol)於無水THF(30 mL)中之溶液中添加NaH(384 mg, 16 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，之後添加CH₃I(1.2 g, 8 mmol)。在0℃下繼續攪拌4小時。用EA(100 mL)稀釋混合物，用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。用Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮，得到殘餘物，將其經矽膠管柱(DCM/MeOH=100/1至50/1)純化，得到呈白色泡沫狀之**4e-2**(556 mg, 26.93%)。

步驟3：化合物**4e-3**-向**4e-2**(556 mg, 1.08 mmol)於MeOH(10 mL)中之經攪拌溶液中添加NH₄F(232 mg, 6.46 mmol)。在80℃下攪拌混合物12小時。移除溶劑且經矽膠管柱(DCM/MeOH=100/1至20/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**4e-3**(220 mg, 74%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.39 (brs, 1H), 8.07 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.21 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 5.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.78-3.82 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 2H),

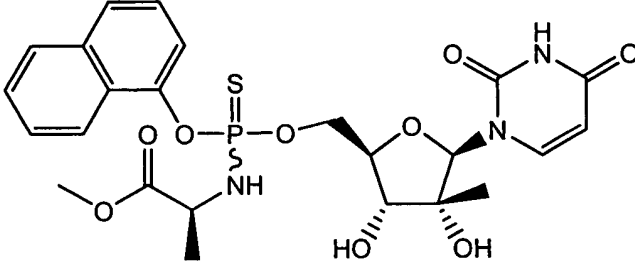
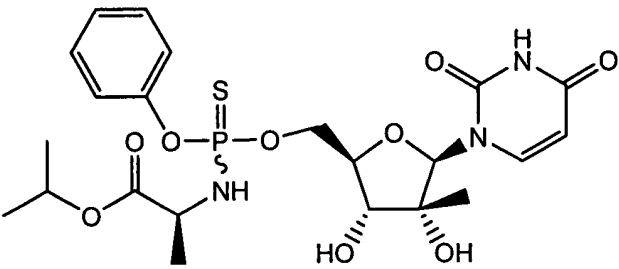
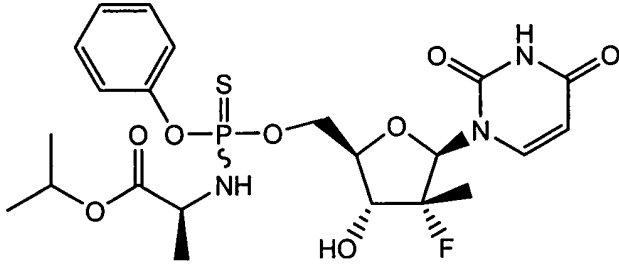
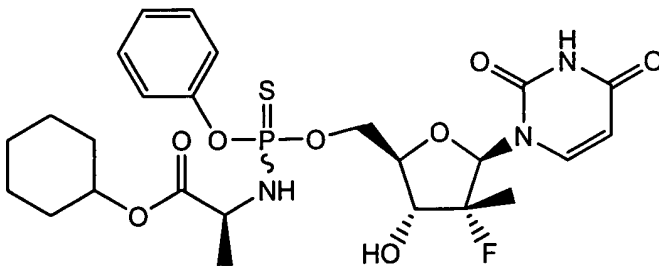
3.36 (3, 3H), 1.08 (s, 3H); ESI-LCMS: $m/z=273.1$ $[M+H]^+$ 。

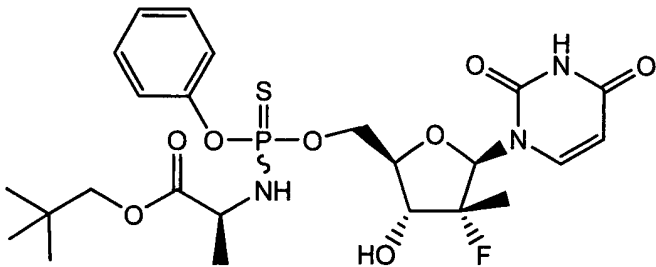
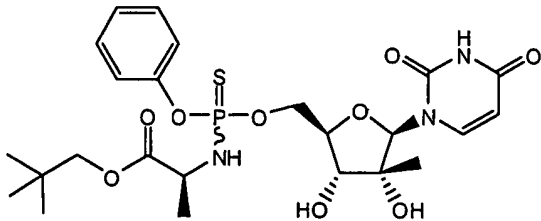
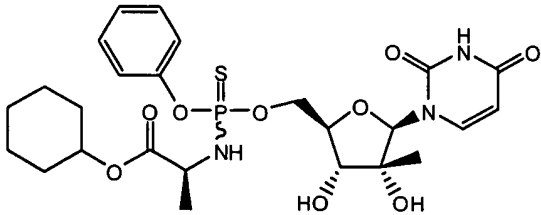
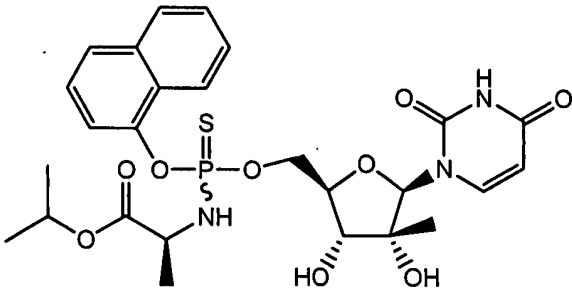
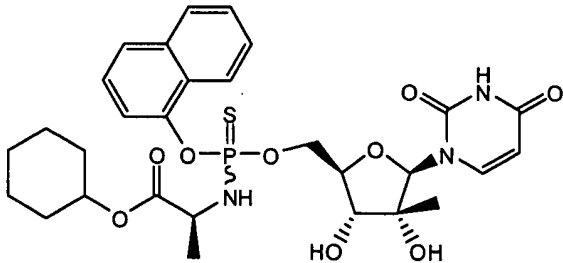
步驟 4：化合物 **4e**-向 **4e-3**(170 mg, 0.63 mmol)於無水 THF(2 mL)中之經攪拌懸浮液中添加 *N*-甲基咪唑(0.5 mL)，繼而添加 **2b**(598 mg, 1.875 mmol)。在 70°C 下攪拌反應混合物 1 小時。蒸發溶劑且由 RP HPLC(MeCN 及含 0.1% HCOOH 之水)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **4e**(兩種異構體，108 mg, 30.2%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.77, 7.85 (2d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 6.09, 6.12 (2s, 1H), 5.54, 5.63 (2d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.94-5.01 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 1H), 4.03-4.13 (m, 2H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.32, 1.36 (2d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.18-1.24 (m, 6H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ 68.2, 67.7; ESI-MS: m/z 558.2 $[M+H]^+$ 。

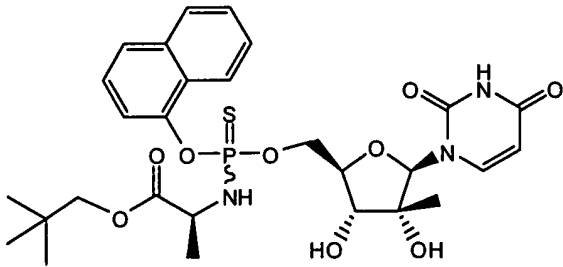
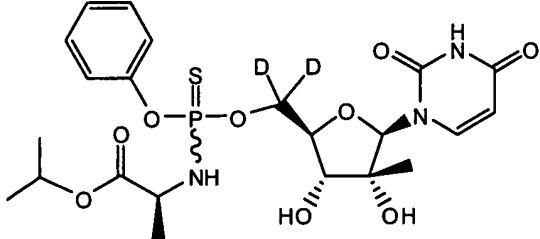
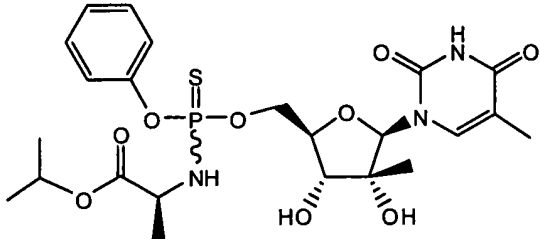
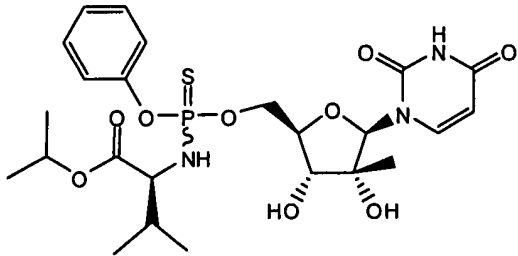
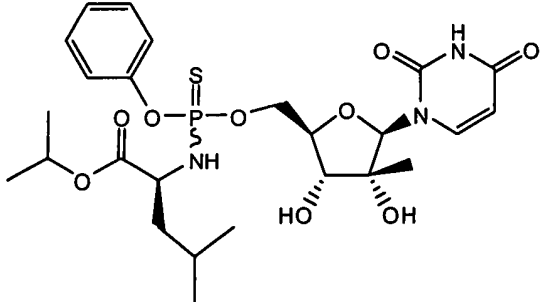
實例 38

化合物 **3a**至 **3vv**及 **4a**至 **4f**之結構展示於表 9 中。

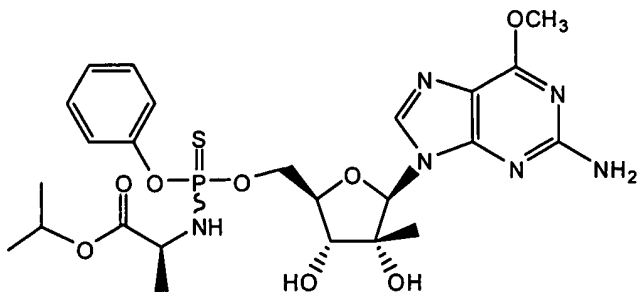
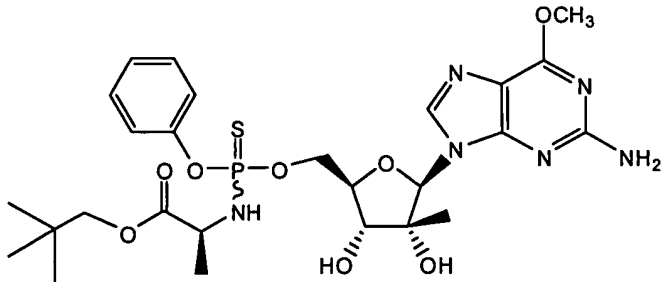
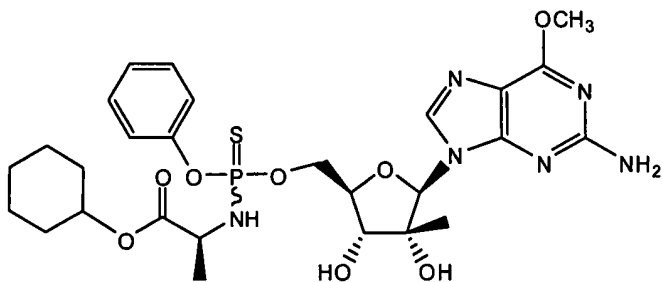
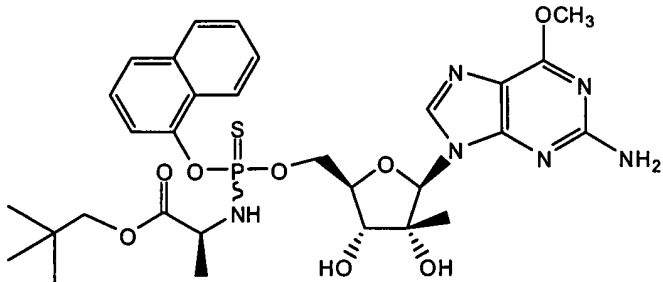
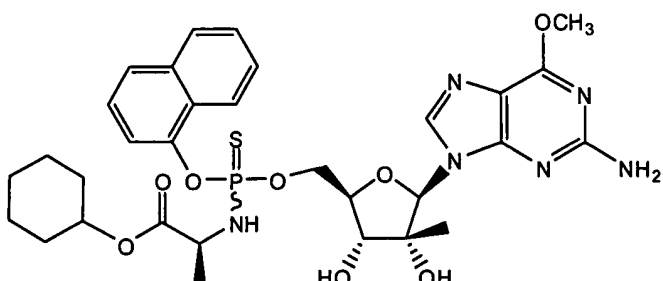
表 9

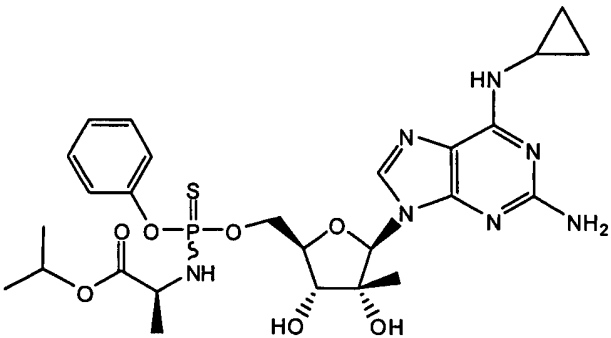
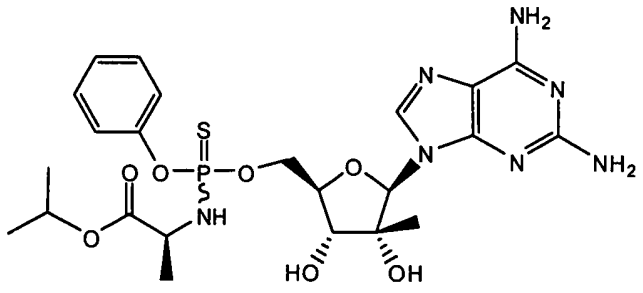
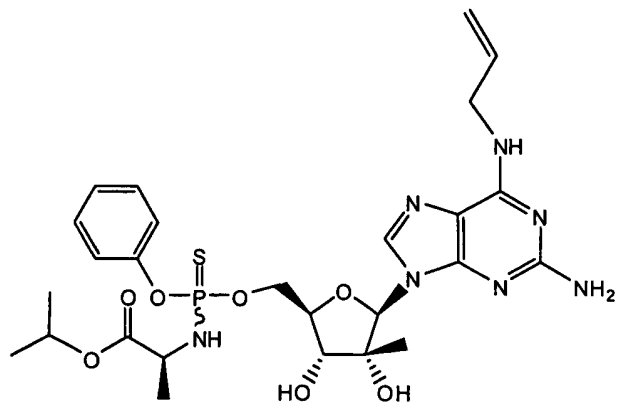
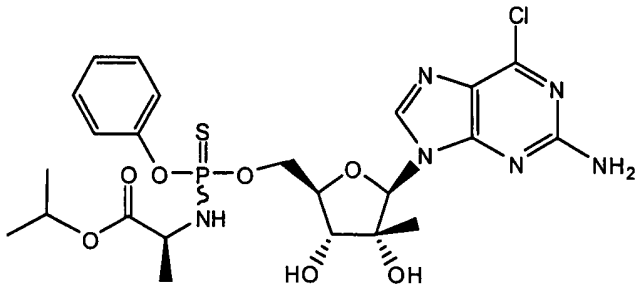
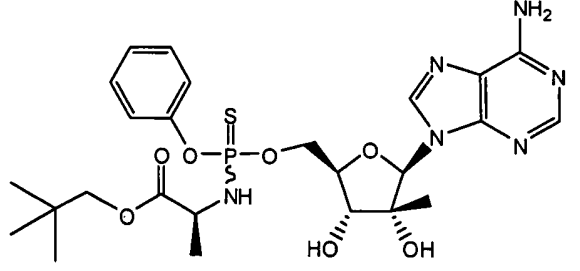
化合物	產物	^{31}P NMR (溶劑)	MS
	3a	67.12 67.86 (CDCl_3)	564.5 (M-H^-)
	3b	67.16 67.71 (CDCl_3)	543.2 (M-H^-)
	3c	67.05 68.08 (CDCl_3)	545.8 (MH^+)
	3d	67.89 67.96 (DMSO)	586.2 (MH^+)

化合物	産物	^{31}P NMR (溶剤)	MS
	3e	66.9 66.9 (CD ₃ OD)	574.2 (MH ⁺)
	3f	67.85 67.16	570.4 (MH ⁺)
	3g	67.80 67.16	582.5 (MH ⁺)
	3h	67.92 67.28	592.2 (MH ⁺)
	3i	67.74 67.43	632.5 (MH ⁺)

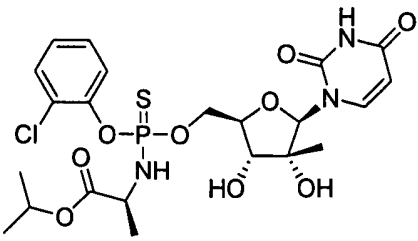
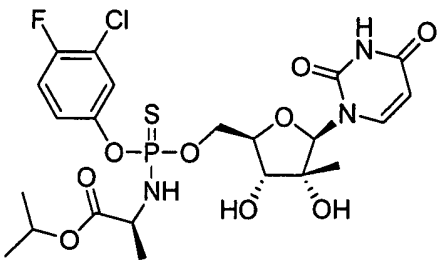
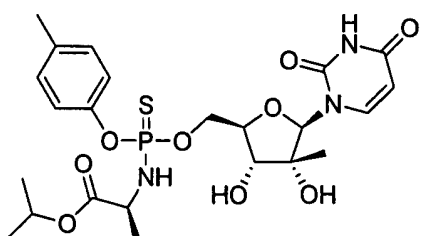
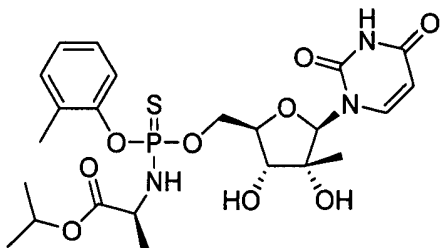
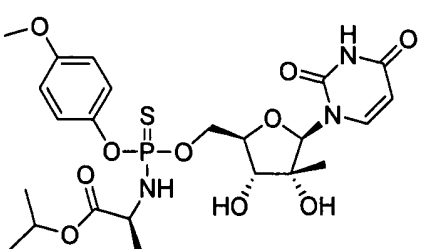
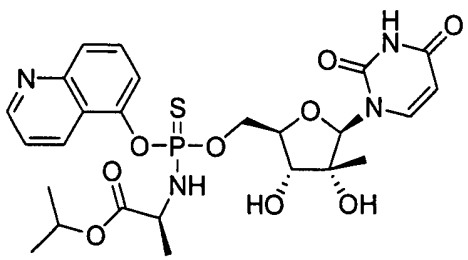
化合物	產物	³¹ P NMR (溶劑)	MS
	3j	68.01 67.35	620.8 (MH ⁺)
	3l	68.42 68.21	546.1 (MH ⁺)
	3m	69.17 68.68	558.1 (MH ⁺)
	3n	70.38 69.13	572 (MH ⁺)
	3o	69.15 68.56	586 (MH ⁺)

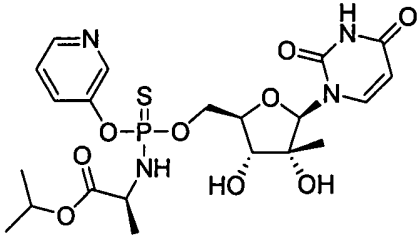
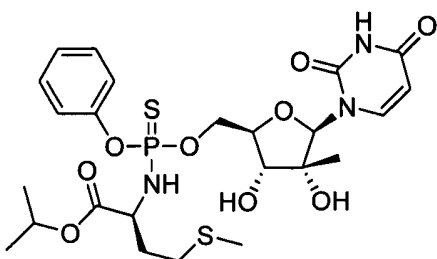
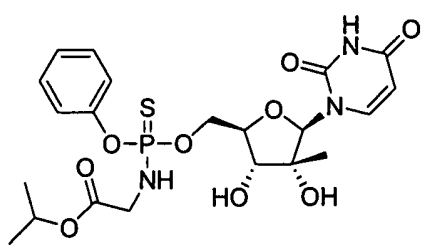
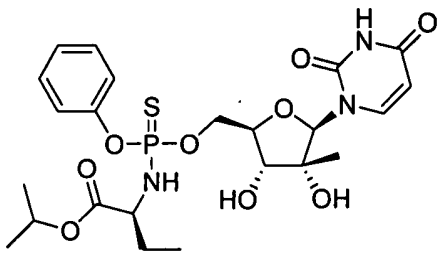
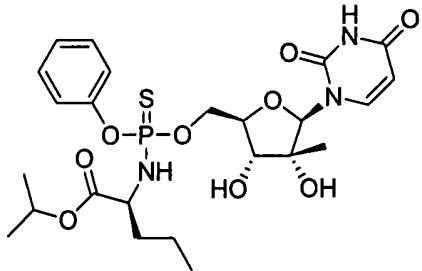
化合物	產物	³¹ P NMR (溶劑)	MS
	3p	68.27 67.85	611.3 (MH ⁺)
	3q	68.09 68.03	613.7 (MH ⁺)
	3r	68.23 67.64	583.4 (MH ⁺)
	3s	68.07 67.71	623.1 (MH ⁺)
	3t	68.21 67.82	599.4 (MH ⁺)

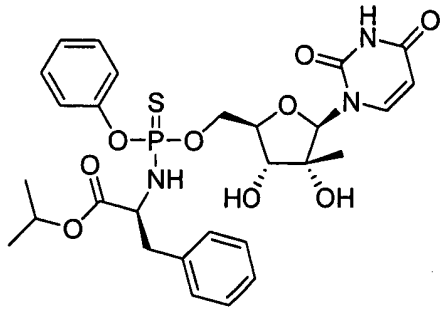
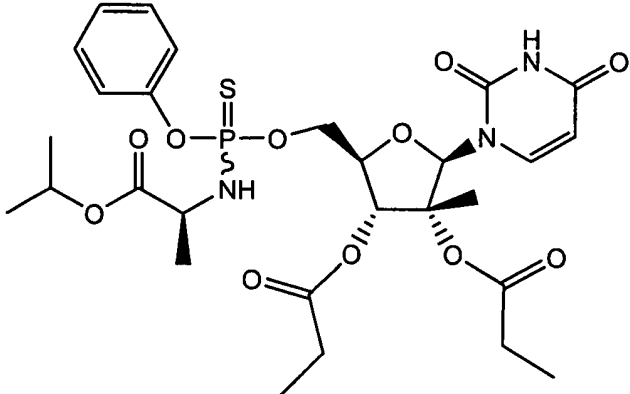
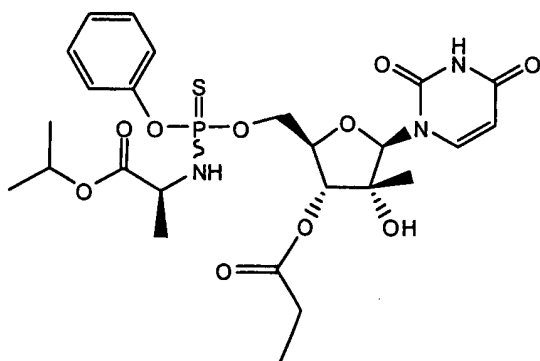
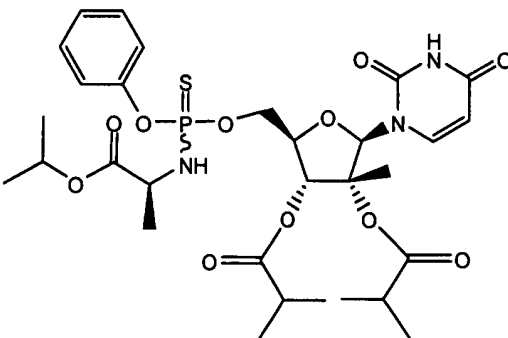
化合物	產物	³¹ P NMR (溶劑)	MS
	3u	68.21 67.65	597.5 (MH ⁺)
	3v	68.52 68.27	625.3 (MH ⁺)
	3w	68.43 68.32	637.6 (MH ⁺)
	3x	68.55 68.57	675.3 (MH ⁺)
	3y	68.66 68.36	687.4 (MH ⁺)

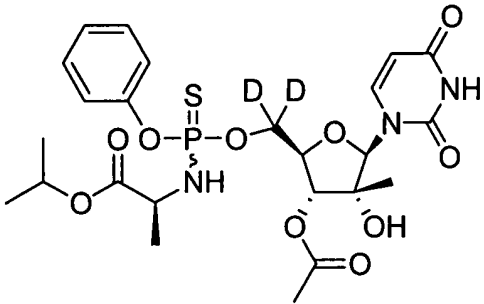
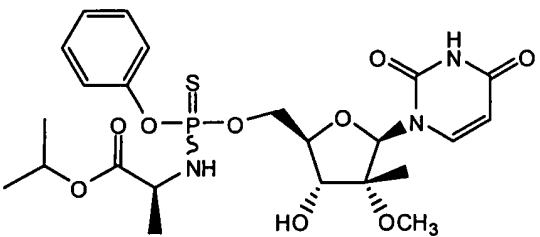
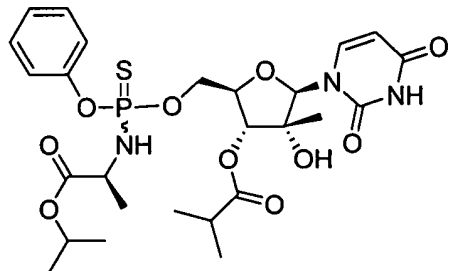
化合物	產物	³¹ P NMR (溶劑)	MS
	3z	68.53 68.38	622.2 (MH ⁺)
	3aa	68.19 67.90	589.1 (MH ⁺)
	3bb	68.51 68.40	622.1 (MH ⁺)
	3cc	68.66 68.53	601.1 (MH ⁺)
	3dd	68.15 67.74	595.0 (MH ⁺)

化合物	產物	³¹ P NMR (溶劑)	MS
	3ee	68.49 67.46	617.1 (MH ⁺)
	3ff	67.78 66.86	569.4 (M-1) ⁻
	3gg	68.11 67.06	597.5 (M-1) ⁻
	3hh	68.40 67.43	595.1 (MH ⁺)
	3ii	69.30 69.09	562.2 (MH ⁺)
	3jj	68.92 68.58	578.0 (MH ⁺)

化合物	產物	³¹ P NMR (溶劑)	MS
	3kk	68.45 68.16	578.1 (MH ⁺)
	3ll	69.69 69.28	618.0 (M+Na) ⁺
	3mm	68.60 68.42	558.0 (MH ⁺)
	3nn	68.25 67.79	558.2 (MH ⁺)
	3oo	69.25 69.12	574.0 (MH ⁺)
	3pp	69.52 68.53	595.0 (MH ⁺)

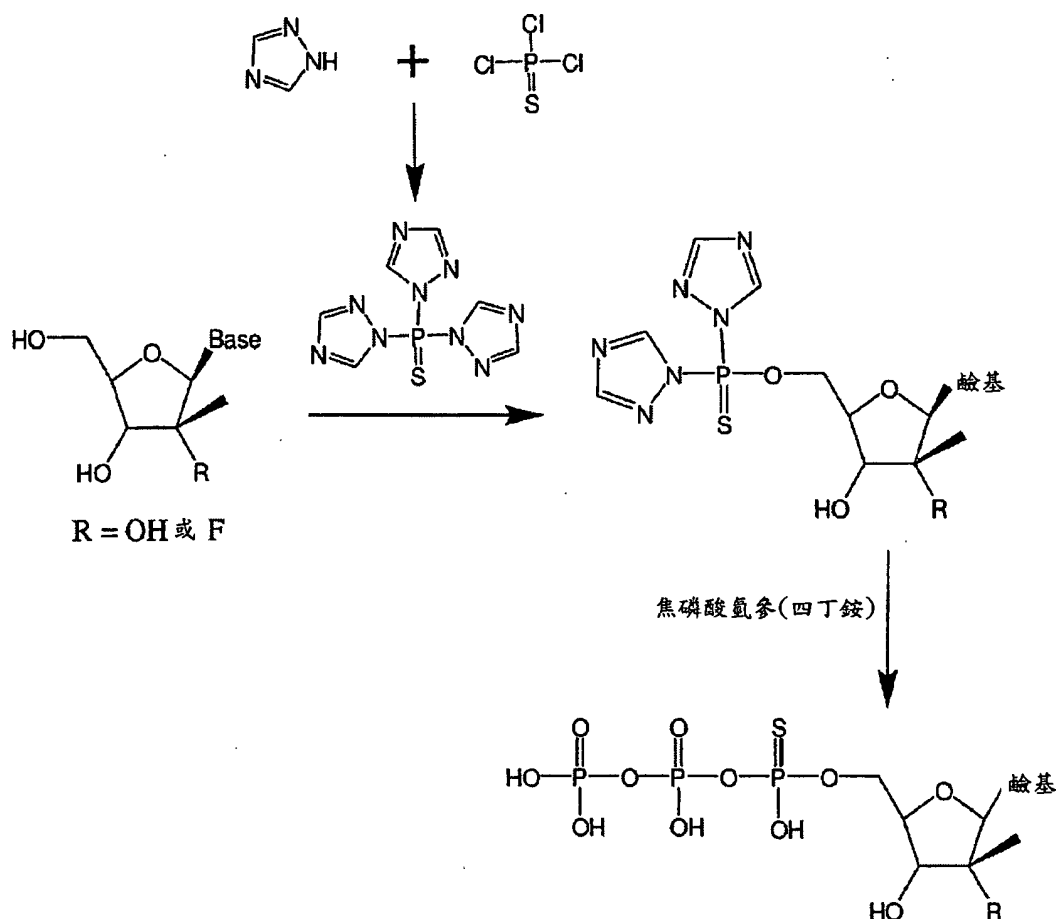
化合物	產物	³¹ P NMR (溶劑)	MS
	3qq	70.03 69.56	545.1 (MH ⁺)
	3rr	68.87 68.76	626.2 (M+Na) ⁺
	3ss	70.83 69.38	530.0 (MH ⁺)
	3tt	69.12 68.45	558.0 (MH ⁺)
	3uu	69.14 68.46	572.0 (MH ⁺)

化合物	產物	^{31}P NMR (溶劑)	MS
	3vv	68.74 66.82	620.0 (MH ⁺)
	4a	67.71 67.74 (CDCl ₃)	654.5 (M-H ⁺)
	4b	67.72 67.54	598.3 (MH ⁺)
	4c	68.44 68.42	682.4 (MH ⁺)

化合物	產物	^{31}P NMR (溶劑)	MS
	4d	68.90 68.23	585.9 (MH ⁺)
	4e	68.2 67.7	558.2 (MH ⁺)
	4f	68.93 67.96	612.4 (MH ⁺)

實例 39

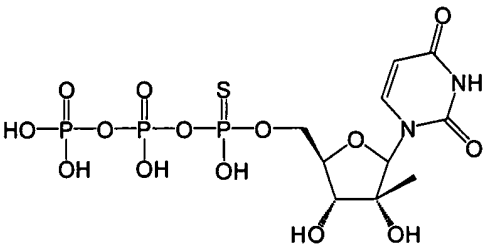
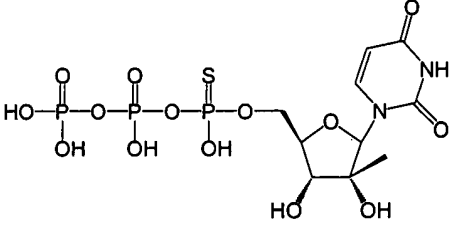
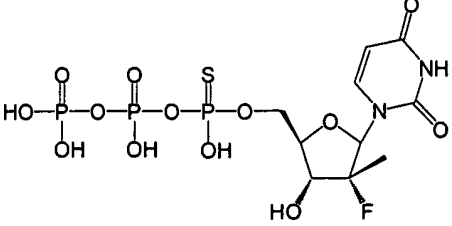
核苷 5'-O-(1-硫代三磷酸酯)之一般合成



將1,2,4-三唑(42 mg, 0.6 mmol)懸浮於1 mL無水 CH_3CN 中。添加三乙胺(0.088 mL, 0.63 mmol)，且渦旋混合物，得到澄清溶液。添加 PCl_3 (0.01 mL, 0.1 mmol)後，渦旋混合物且留置20分鐘。接著離心混合物。將上清液添加至核苷(0.05 mmol)中，且將混合物在環境溫度下保持1小時。添加三磷酸氫參(四丁銨)(180 mg, 0.2 mmol)。接著將混合物在室溫下保持2小時。在冰水浴槽中冷卻反應物且用水淬滅。藉由在AKTA探測器(AKTA Explorer)上使用具有高效Q瓊脂糖(Q Sepharose High Performance)之管柱HiLoad 16/10進行IE層析分離出呈非對映異構體混合物形式之5'-三磷酸酯。使用於50 mM TRIS 緩衝液(pH 7.5)中0

N至1 N NaCl之線性梯度進行分離。合併含有核苷酸 α -硫代三磷酸酯之溶離份，濃縮且藉由在與實例3中之管柱相同之管柱上進行RP HPLC來去鹽。使用含0%至30%甲醇之50 mM三乙銨緩衝液的線性梯度經20分鐘進行溶離，流速為10毫升/分鐘。收集對應於關於磷對掌性中心之個別非對映異構體的兩種各別化合物。在Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenomenex)上，在7分鐘內，於含有0%至25%線性梯度之乙腈的50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)中進行分析型RP HPLS。個別非對映異構體之滯留時間(R.T.)提供於表10中。

表10. α -硫代三磷酸酯

結構		^{31}P NMR $\text{P}\alpha$	^{31}P NMR $\text{P}\beta$	^{31}P NMR $\text{P}\gamma$	MS	R.T. 分鐘
	5b	43.17 d	-21.69 m	-5.32 d	513.0	4.17
	5a	42.89 d	-21.75 q	-5.28 d	513.0	4.50
	5c	43.14 d	-23.80 m	-10.20 bs	515.0	4.90

結構		^{31}P NMR $\text{P}\alpha$	^{31}P NMR $\text{P}\beta$	^{31}P NMR $\text{P}\gamma$	MS	R.T. 分鐘
	5d	42.12 d	-23.48 q	-6.49 d	515.0	5.52
	5e	43.42 d	-21.93 q	-5.47 d	554.3	5.39
	5f	43.07 d	-21.90 q	-5.40 d	554.2	5.79
	5g	43.41 d	-23.26 m	-10.10 bs	552.2	5.23
	5h	43.12 d	-24.20 m	-11.05 d	552.2	5.82

R.T.=滯留時間

在表 10 中，**5a**與**5b**為非對映異構體，且可由 α -硫代磷酸酯之對掌性加以區別。同樣，**5b**與**5c**；**5d**與**5e**；以及**5f**與**5h**分別為非對映異構體且可由 α -硫代磷酸酯之對掌性加以區別。

實例 40

HCV複製子檢定

細胞

在含有 2 mM L-麩醯胺酸且補充有 10% 熱不活化胎牛血清 (FBS)、1% 青黴素-鏈黴素 (penicillin-streptomycin)、1% 非必需胺基酸及 0.5 mg/ml G418 之杜氏改良伊格氏培養基 (Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM) 中培養含有具穩定螢光素酶 (LUC) 報導基因之自複製次基因組 HCV 複製子的 Huh-7 細胞。

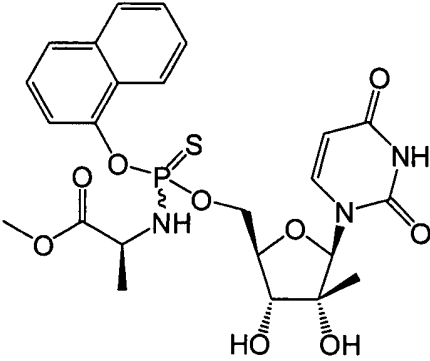
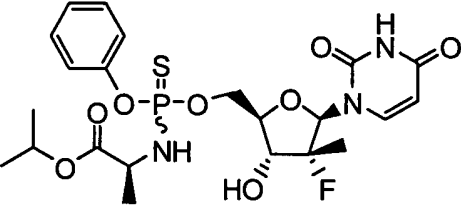
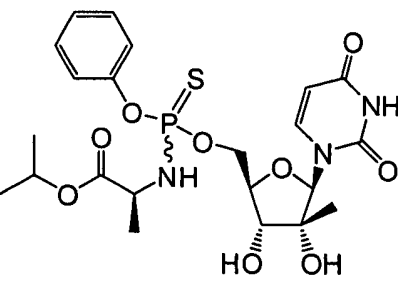
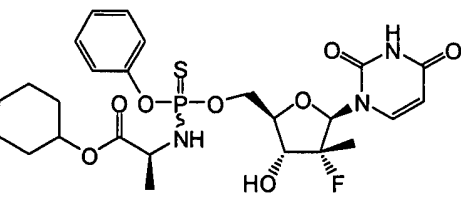
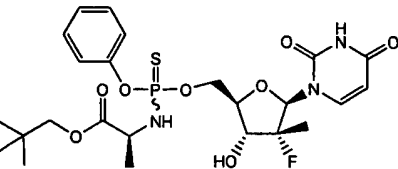
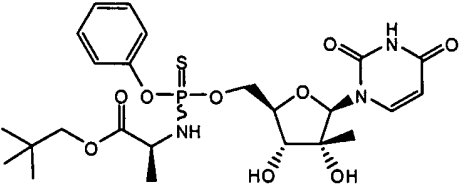
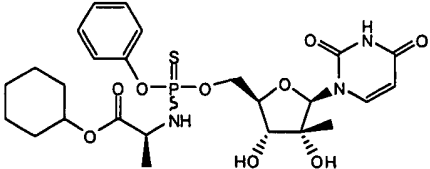
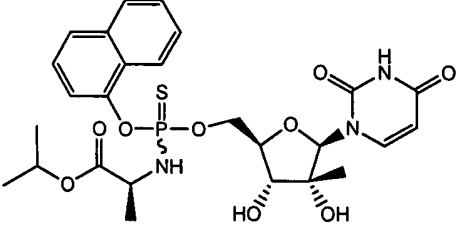
測定抗 HCV 活性

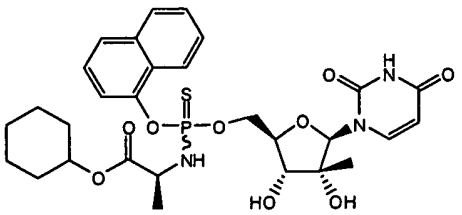
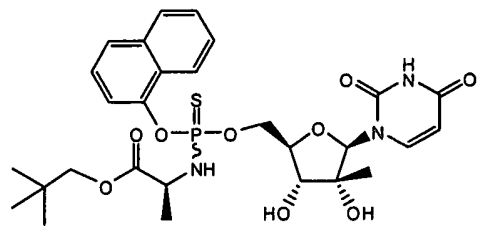
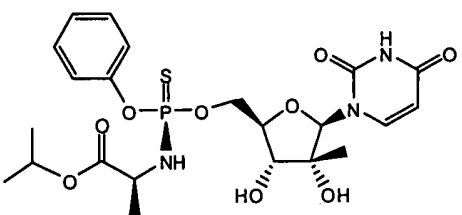
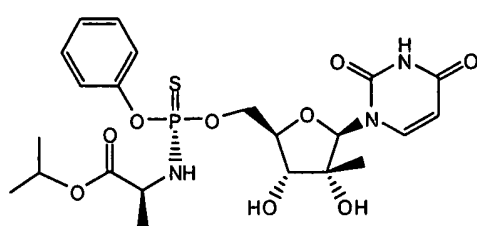
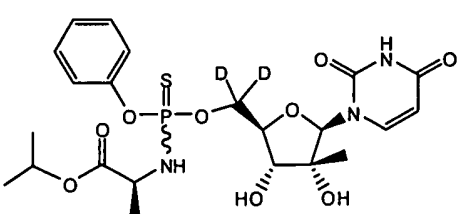
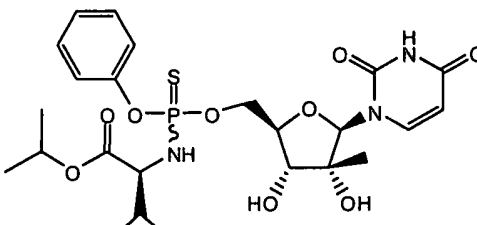
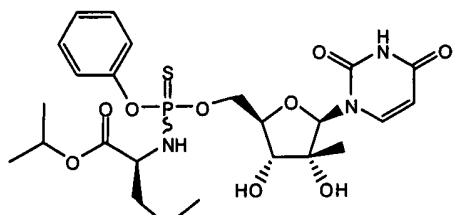
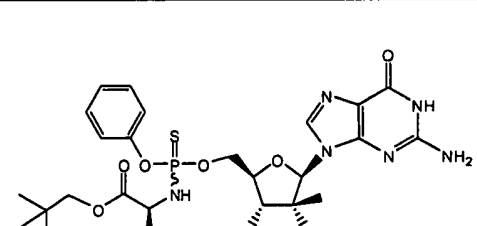
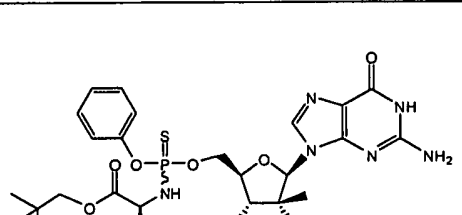
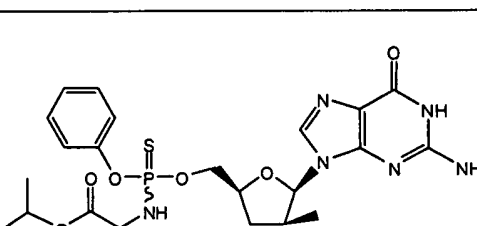
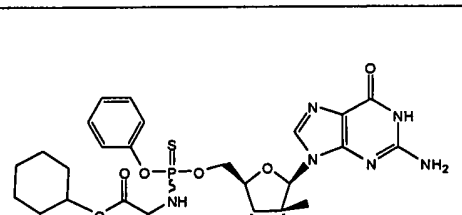
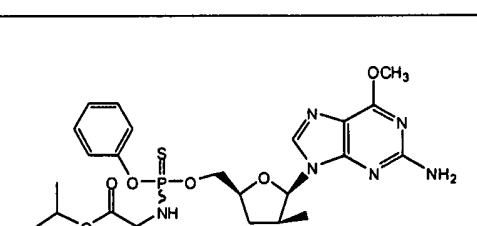
藉由以下程序測定化合物對 HCV 複製子細胞之 50% 抑制濃度 (EC_{50})。在第一天，將每孔 5,000 個 HCV 複製子細胞接種於 96 孔培養盤中。在第二天，將測試化合物溶解於 100% DMSO 中達 100× 所需最終測試濃度。接著將各化合物連續稀釋 (1:3) 至 9 個不同濃度。藉由在細胞培養基中 1:10 稀釋將含化合物之 100% DMSO 降低至 10% DMSO。用細胞培養基將化合物稀釋至 10% DMSO，將其用於對 96 孔型式中之 HCV 複製子細胞進行給藥。最終 DMSO 濃度為 1%。在 37°C 下培育 HCV 複製子細胞 72 小時。在第 72 小時，在細胞仍未匯合 (subconfluent) 時處理細胞。藉由 Bright-Glo 螢光素酶檢定 (Promega, Madison, WI) 確定降低 LUC 信號之化合物。相對於對照細胞 (未經處理之 HCV 複製子) 確定在各化合物濃度下之抑制百分比以計算 EC_{50} 。

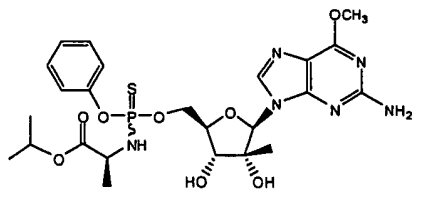
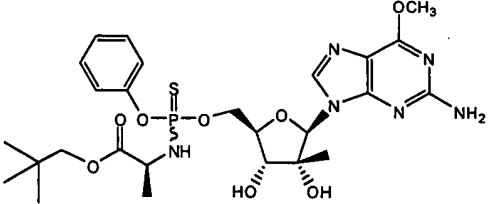
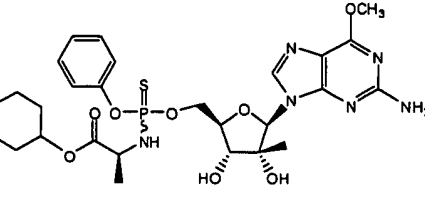
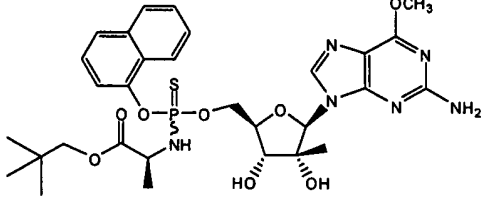
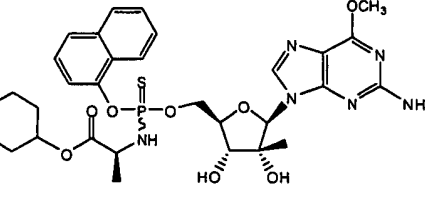
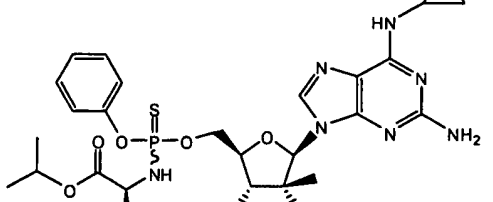
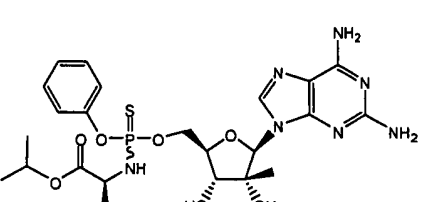
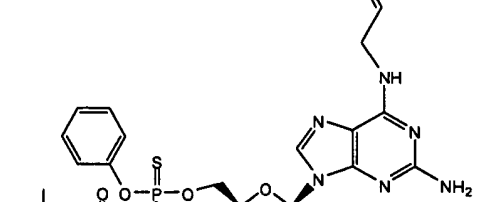
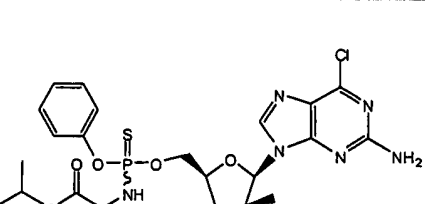
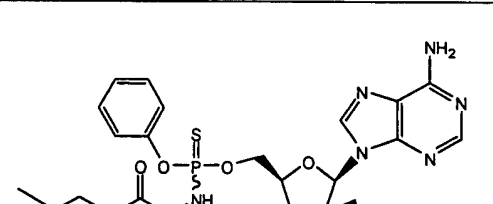
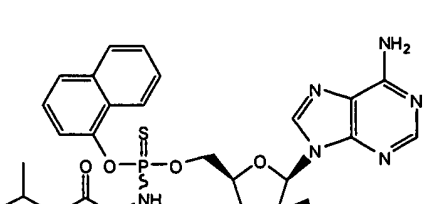
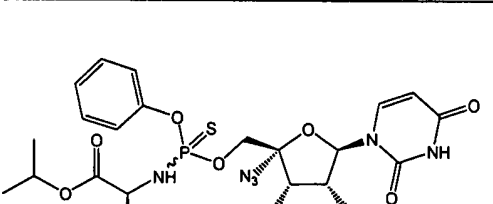
式 (I) 化合物在複製子檢定中具有活性。例示性化合物之

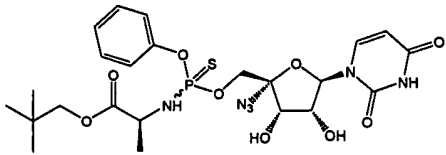
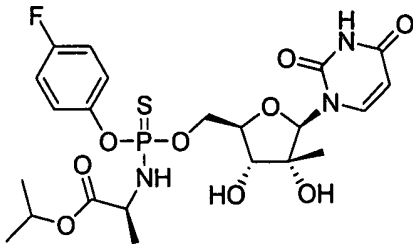
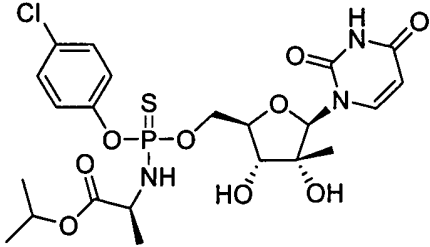
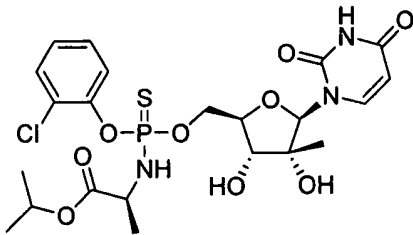
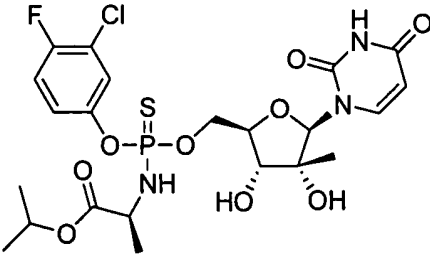
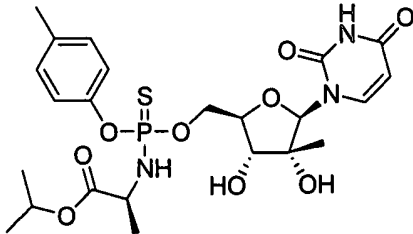
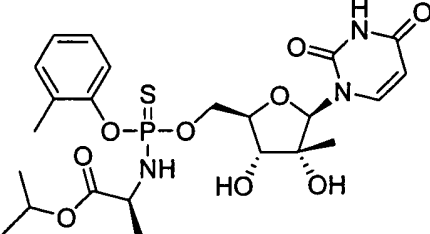
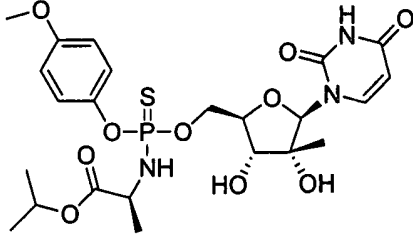
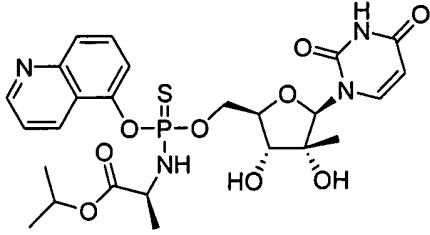
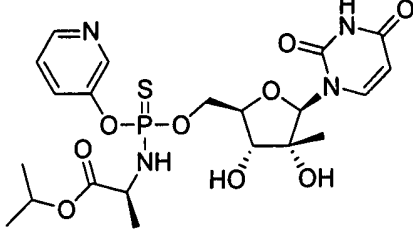
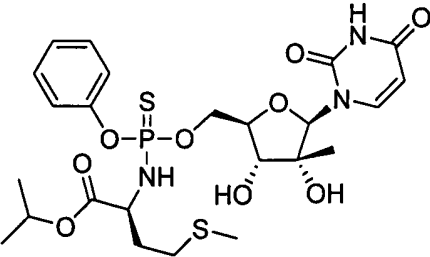
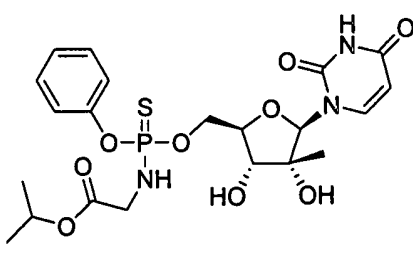
抗病毒活性展示於表11中，其中『A』指示 $EC_{50} < 1 \mu M$ ，
『B』指示 $EC_{50} < 10 \mu M$ ，且『C』指示 $EC_{50} < 100 \mu M$ 。

表 11

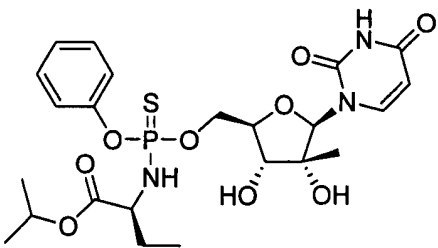
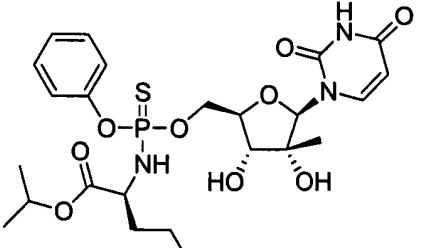
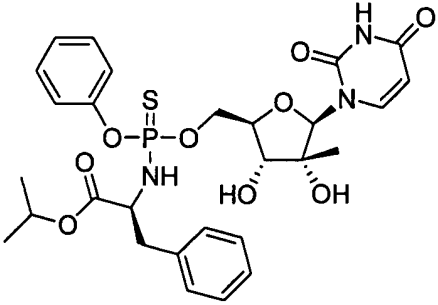
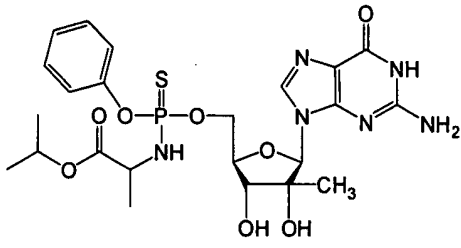
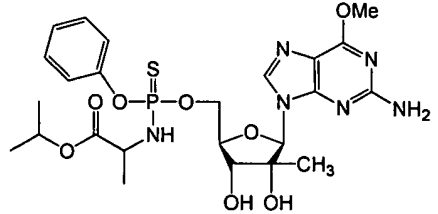
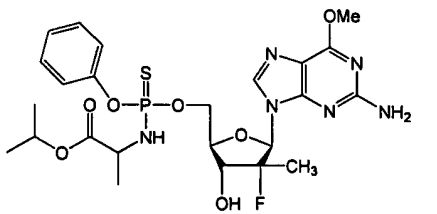
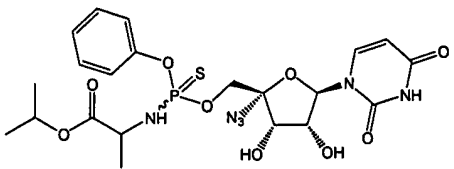
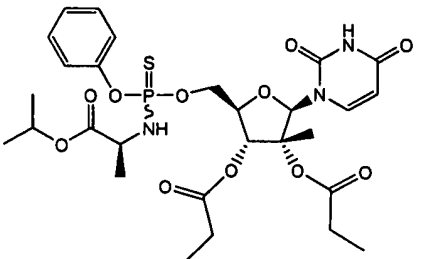
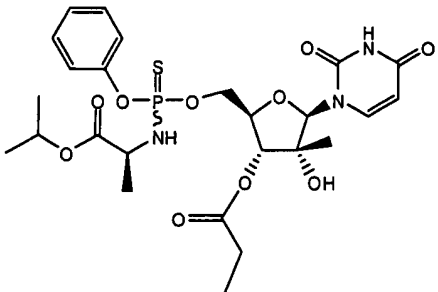
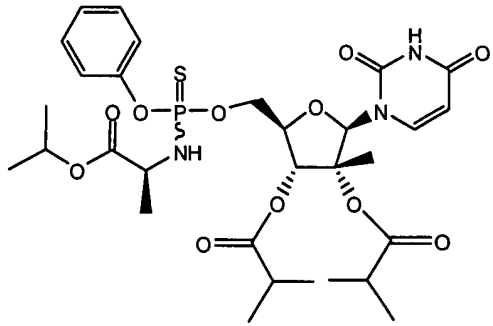
化合物	EC_{50}	化合物	EC_{50}
	A		B
	A		A
	A		A
	A		A

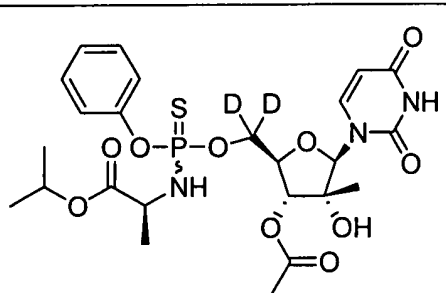
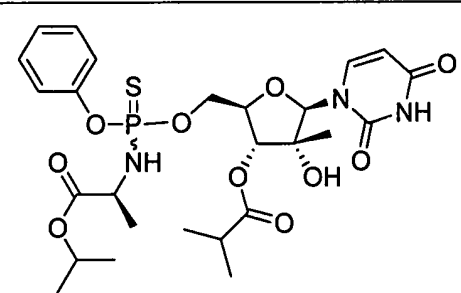
化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		A
	A		A
	A		C
	B		A
	A		A
	A		A

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		C

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	C		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	B		B



化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		A
	B		A
	A		A
	C		A
	A		A

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		A

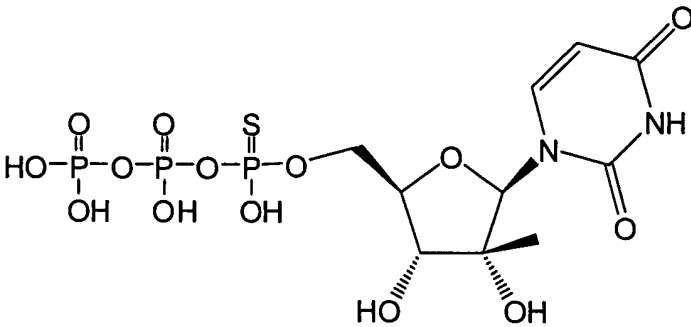
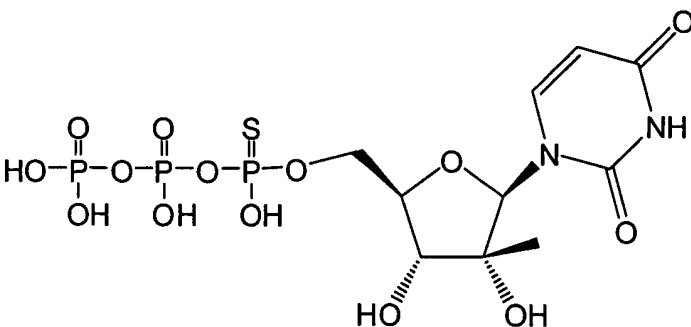
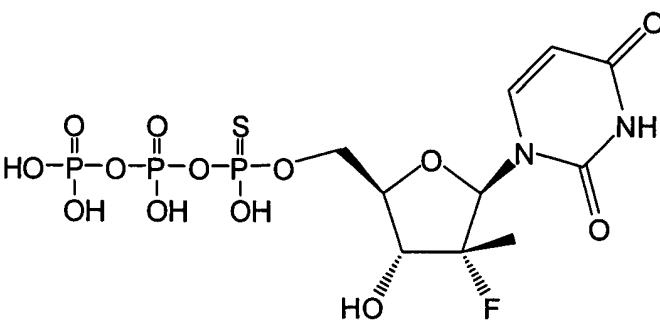
實例 41

NS5B抑制檢定

將 NS5B570-Con1(δ -21)之酶活性量測為酸不可溶性 RNA 產物中氘化 NTP 之併入量。使用互補 IRES(cIRES)RNA 序列作為模板，其對應於來自 Con-1 病毒株之 HCV(-) 股 RNA 之 3' 端的 377 個核苷酸，其鹼基含量為 21% Ade、23% Ura、28% Cyt 及 28% Gua。使用 T7 轉錄套組 (Ambion, Inc.) 活體外轉錄 cIRES RNA 且使用 Qiagen RNeasy maxi 套組進行純化。HCV 聚合酶反應物含有 50 nM NS5B570-Con1、50 nM cIRES RNA、約 0.5 μ Ci 氘化 NTP、1 μ M 競爭冷 NTP、20 mM NaCl、40 mM Tris-HCl(pH 8.0)、4 mM 二硫蘇糖醇及 4 mM MgCl₂。在 37°C 下，在遞增濃度之抑制劑存在下培育標準反應物 2 小時。在反應結束時，用 10% TCA 使 RNA 沈澱，且經尺寸排阻 96 孔培養盤過濾酸不可溶性 RNA 產物。在洗滌培養盤後，添加閃爍液且根據標準程序用 Trilux Topcount 閃爍計數器偵測放射性標記之 RNA 產物。藉由將數據進行非線性回歸 (S 型曲線) 擬合來計算酶催化速率降低 50% 時之化合物濃度 (IC₅₀)。由多次獨立實驗

之平均值獲得 IC_{50} 值且展示於表12中。式(I)化合物在此檢定中展示活性。下表中『A』值指示 $IC_{50} < 1 \mu M$ ，『B』值指示 $IC_{50} < 10 \mu M$ ，且『C』值指示 IC_{50} 值 $< 100 \mu M$ 。

表 12

	結構	IC_{50} 值
5a		C
5b		A
5c		B

	結構	IC ₅₀ 值
5d		C
5e		A
5f		A
5g		A
5h		B

實例 42

肝細胞活化檢定

接種之人類肝細胞係購自 CellzDirect。將 30 μL 之 5 mM 測試物品(化合物 **3a**)之 DMSO 溶液投與各孔含有約 150 萬個人類肝細胞之培養基(3 mL)中以達到 50 μM 之最終濃度。在 37°C 下培育 6 小時後，移除培養基且用 500 μL 冷 0.9% NaCl 水溶液洗滌細胞兩次。將 500 μL 冷甲醇/ H_2O (70/30)之等分試樣添加至孔中以溶解肝細胞。自孔中刮下細胞，且將全部內含物移入微量離心管(Eppendorf tube)中。在 -20°C 下儲存超過 3 小時後，使溶胞物升溫至室溫，渦旋且離心。在 Speed-Vac 中蒸發上清液，且用 500 μL 1 mM 磷酸銨水溶液復原樣品。將 20 μL 注射至 LC/MS/MS 系統中以特異性偵測測試物品之 α -硫代三磷酸酯(參見圖 1，畫面 D)。使用 Thermo HyPurity C18 管柱(50 $\times$ 2.1 mm，3 μ 粒徑)達成 HPLC 分離。移動相 A 由 3 mM 甲酸銨及 10 mM 二甲基己胺水溶液組成，且移動相 B 由 3 mM 甲酸銨及 10 mM 二甲基己胺之乙腈/ H_2O (50/50)溶液組成。經由移動相 B 遞增的線性梯度以 0.22 毫升/分鐘之流速進行 HPLC 分離。藉由 Sciex API 3200 經陰離子 MRM 模式偵測化合物 **5a** 及 **5b**。

在圖 1 中，畫面 A、B、C 及 D 展示以下。畫面 A：300 nM 於 1 mM 磷酸銨水溶液中之 α -硫代三磷酸酯 **5a** 之合成樣品的 HPLC 層析圖。畫面 B：300 nM 於 1 mM 磷酸銨水溶液中之 α -硫代三磷酸酯 **5b** 之合成樣品的 HPLC 層析圖。畫面 C：特意製備的各 150 nM 之於 1 mM 磷酸銨水溶液中之 α -硫代三磷酸酯非對映異構體 **5a** 與 **5b** 之合成樣品之 1:1 混合物的 HPLC 層析圖。此展示可區分化合物 **5a** 與 **5b**。畫面 D：在於

人類肝細胞中培育化合物**3a**之後形成之 α -硫代三磷酸酯非對映異構體的HPLC層析圖。如畫面D所說明，僅形成化合物**5b**。

實例 43

化合物組合

組合測試

使用Huh7細胞中所具有之帶有穩定螢光素酶(LUC)報導基因之HCV基因型1b HCV複製子測試彼此組合之兩種或兩種以上測試化合物。在標準條件下，於含有10%熱不活化胎牛血清(FBS；Mediatech Inc, Herndon, VA)、2 mM L-麩醯胺酸及非必需胺基酸(JRH Biosciences)之杜氏改良伊格氏培養基(DMEM；Mediatech Inc, Herndon, VA)中培養細胞。將HCV複製子細胞以每孔 10^4 個細胞之密度於含10% FBS之DMEM中接種於96孔培養盤中。在第二天，用不含化合物之DMEM(作為對照)、含有在2% FBS及0.5% DMSO存在下連續稀釋之測試化合物的DMEM，或含有在2% FBS及0.5% DMSO存在下連續稀釋之化合物**3b**與一或多種測試化合物之組合的DMEM替換培養基。將細胞在無化合物下(作為對照)、在測試化合物存在下，或在化合物組合存在下培育72小時。如由Bright-Glo螢光素酶檢定(Promega, Madison, WI)所測定，使用基於螢光素酶(LUC)之報導基因研究測試化合物組合之直接作用。測定個別化合物及固定比率之兩種或兩種以上測試化合物之組合的劑量-反應曲線。

藉由兩種各別方法評估測試化合物組合之作用。在洛伊累加模型 (Loewe additivity model) 中，藉由使用 CalcuSyn(Biosoft, Ferguson, MO)(一種基於周與特拉雷方法(method of Chou and Talalay)之電腦程式)分析實驗複製子數據。該程式使用實驗數據計算所測試之各實驗組合之組合指數(CI)值。CI值<1指示協同效應，CI值為1則指示累加效應，且CI值>1指示拮抗效應。

用於評估組合作用之第二種方法使用稱為MacSynergy II之程式。MacSynergy II軟體由M. Prichard博士(University of Michigan)友情提供。普里查德模型(Prichard Model)允許對藥物相互作用進行三維研究且計算由使用兩種或兩種以上抑制劑之棋盤式組合進行複製子檢定所產生的協同容量(synergy volume)(單位： $\mu\text{M}^2\%$)。協同容量(正向容量)或拮抗容量(負向容量)表示兩種藥物之濃度每次變化時協同作用或拮抗作用之相對量。協同容量及拮抗容量係基於布利斯獨立模型(Bliss independence model)定義。在此模型中，協同容量小於-25則指示拮抗相互作用，容量處於-25至25範圍內則指示累加作用，容量處於25至100範圍內則指示協同作用且容量>100則指示強協同作用。測定化合物組合之活體外累加作用、協同作用及強協同作用可用於預測對感染患者活體內投與化合物組合之治療益處。

組合之CI及協同容量結果提供於表13中。

表 13

組合化合物	在EC ₅₀ 下之CI	協同容量($\mu\text{M}^2\%$)
INX-189	0.42	65
PSI-938	0.73	27
PSI-6130	0.78	15
PSI-7851	1.1	0
GS-9190	0.92	79
菲利布韋(filibuvir)	0.85	23
ANA-598	0.02	161
7008	0.01	127
VX-222	0.67	38
VX-950	0.06	76
ITMN-191	0.28	126
TMC-435	0.5	126
BMS-790052	0.64	26
病毒唑	1	22
聚乙二醇化干擾素	0.33	117
複合干擾素	1	31
環孢素A(Cyclosporin A)	0.07	60
BILN-2061	0.7	31
HCV-796	0.42	31
IFN- λ 1	0.35	116
IFN- λ 2	0.49	34
IFN- λ 3	0.63	35

此外，儘管已出於清楚及瞭解之目的以說明及實例方式較詳細地描述上文，但熟習此項技術者應瞭解可進行多種及各種修改而不背離本發明之精神。因此，應清楚地瞭解，本文所揭示之形式僅具說明性且不意欲限制本發明之範疇，而亦涵蓋在本發明之真實範疇及精神下出現之所有修改及替代物。

【圖式簡單說明】

圖1說明來自肝細胞活化檢定之結果的四個標記為A、B、C及D之層析圖。

圖2展示例示性HCV蛋白酶抑制劑。

圖3展示例示性核苷HCV聚合酶抑制劑。

圖 4 展示例示性非核苷 HCV 聚合酶抑制劑。

圖 5 展示例示性 NS5A 抑制劑。

圖 6 展示例示性其他抗病毒劑。

圖 7A-7I 展示例示性式 (I) 化合物。

圖 8A-8I 展示例示性式 (AA) 化合物及其三磷酸酯。

圖 9A-9B 展示例示性式 (BB) 化合物。

圖 10 展示式 (DD)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100(34051

C07F 9/165 (2006.01)

※申請日： 100.9.21

※IPC 分類：

C07F 9/6571 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/665 (2006.01)

經取代之核苷酸類似物

A61K 31/661 (2006.01)

SUBSTITUTED NUCLEOTIDE ANALOGS

A61P 31/4 (2006.01)

二、中文發明摘要：

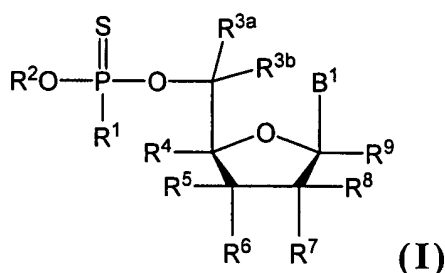
本發明揭示硫代磷酸酯核苷酸類似物、合成硫代磷酸酯核苷酸類似物之方法及用該等硫代磷酸酯核苷酸類似物治療諸如病毒感染、癌症及/或寄生物病之疾病及/或病況的方法。

三、英文發明摘要：

Disclosed herein are phosphorothioate nucleotide analogs, methods of synthesizing phosphorothioate nucleotide analogs and methods of treating diseases and/or conditions such as viral infections, cancer, and/or parasitic diseases with the phosphorothioate nucleotide analogs.

七、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，

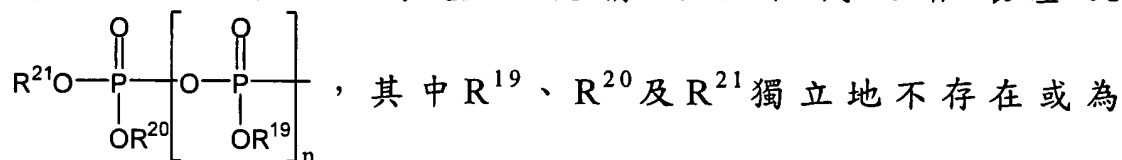


其中：

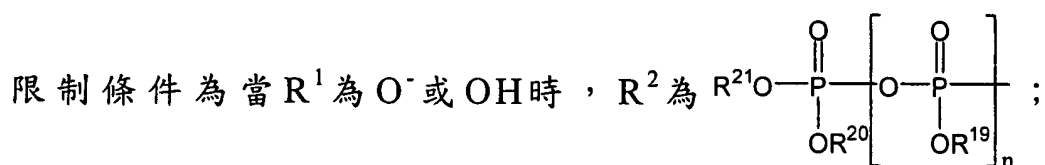
B¹為視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基；

R¹係選自由以下組成之群：O⁻、OH、視情況經取代之N連接之胺基酸及視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物；

R²係選自由以下組成之群：視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及



氫，且n為0或1；



R^{3a}及R^{3b}係獨立地選自由以下組成之群：氫、氘、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基、視情況經取代之C₂₋₆炔基、視情況經取代之C₁₋₆鹵烷基及芳基(C₁₋₆烷基)；或R^{3a}連同R^{3b}一起形成視情況經取代之C₃₋₆環烷基；

R^4 係選自由以下組成之群：氫、疊氮基、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^5 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{10}$ 及 $-OC(=O)R^{11}$ ；

R^6 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{12}$ 及 $-OC(=O)R^{13}$ ；

R^7 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 及 $-OC(=O)R^{15}$ ；

或 R^6 及 R^7 皆為氧原子且由羰基連接於一起；

R^8 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{16}$ 及 $-OC(=O)R^{17}$ ；

R^9 係選自由以下組成之群：氫、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及 $-OR^{18}$ ；

R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 及 R^{18} 係獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{15} 及 R^{17} 獨立地為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基；

限制條件為當 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 及 R^9 皆為氫時， R^6 不為疊氮基。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^8 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
3. 如請求項2之化合物，其中 R^8 為甲基。
4. 如請求項1之化合物，其中 R^8 為鹵素。

5. 如請求項1之化合物，其中R⁸為氫。
6. 如請求項1或2之化合物，其中R²為視情況經取代之芳基。
7. 如請求項6之化合物，其中該視情況經取代之芳基為視情況經取代之苯基。
8. 如請求項6之化合物，其中該視情況經取代之芳基為視情況經取代之萘基。
9. 如請求項1或2之化合物，其中R²為視情況經取代之雜芳基。

10. 如請求項1或2之化合物，其中R²為
$$R^{21}O-P\left(\begin{array}{c} O \\ || \\ OR^{20} \end{array}\right)-\left[O-P\left(\begin{array}{c} O \\ || \\ OR^{19} \end{array}\right)\right]_n$$
；n為

1；且R¹、R¹⁹、R²⁰及R²¹獨立地為O⁻或OH。

11. 如請求項1或2之化合物，其中R²為
$$R^{21}O-P\left(\begin{array}{c} O \\ || \\ OR^{20} \end{array}\right)-\left[O-P\left(\begin{array}{c} O \\ || \\ OR^{19} \end{array}\right)\right]_n$$
；n為

0；且R¹、R²⁰及R²¹獨立地為O⁻或OH。

12. 如請求項1或2之化合物，其中R¹為視情況經取代之N連接之α-胺基酸。
13. 如請求項1或2之化合物，其中R¹為視情況經取代之N連接之α-胺基酸酯衍生物。
14. 如請求項1或2之化合物，其中R¹係選自由以下組成之群：丙胺酸、天冬醯胺酸、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

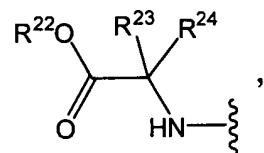
物。

15. 如請求項14之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：

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。

16. 如請求項15之化合物，其中 R^1 為丙胺酸異丙酯。

17. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 具有結構



其中 R^{22} 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^{23} 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^{24} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{23} 連同 R^{24} 一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

18. 如請求項17之化合物，其中 R^{23} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

19. 如請求項18之化合物，其中該視情況經取代之 C_{1-6} 烷基為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。

20. 如請求項19之化合物，其中該視情況經取代之 C_{1-6} 烷基為甲基。

21. 如請求項18之化合物，其中該視情況經取代之 C_{1-6} 烷基

經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：N-鹽胺基、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、C-羧基及胺基。

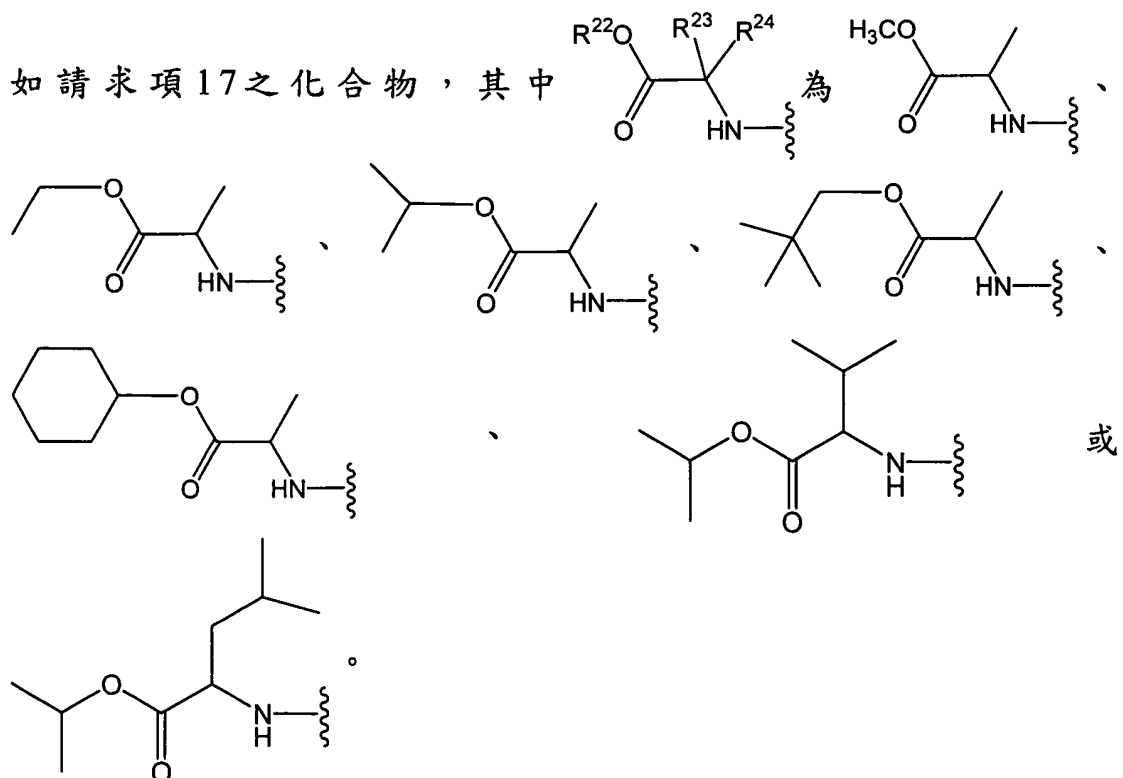
22. 如請求項17之化合物，其中 R^{24} 為氫。

23. 如請求項17之化合物，其中 R^{24} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

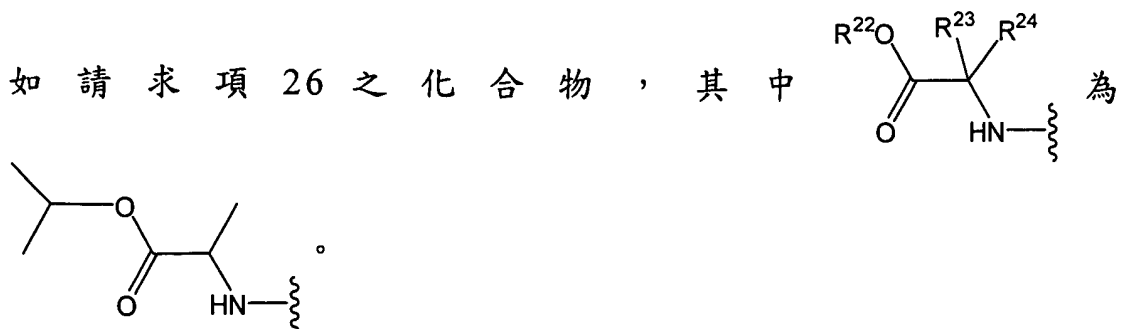
24. 如請求項17之化合物，其中 R^{22} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

25. 如請求項17之化合物，其中 R^{22} 為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

26. 如請求項17之化合物，其中

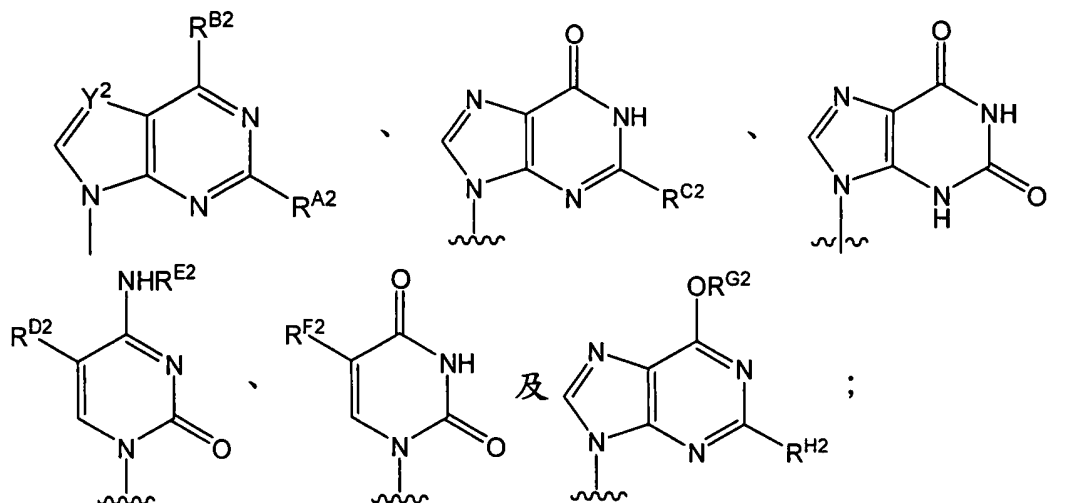


27. 如請求項26之化合物，其中



28. 如請求項1或2之化合物，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 中之至少一者為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另一者為氫。
29. 如請求項28之化合物，其中該視情況經取代之 C_{1-6} 烷基為甲基。
30. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 為氫。
31. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 為疊氮基。
32. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
33. 如請求項1或2之化合物，其中 R^5 為氫。
34. 如請求項1或2之化合物，其中 R^6 為氫。
35. 如請求項1或2之化合物，其中 R^6 為 $-OR^{12}$ 。
36. 如請求項35之化合物，其中 R^{12} 為氫。
37. 如請求項35之化合物，其中 R^{12} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
38. 如請求項1或2之化合物，其中 R^6 為 $-OC(=O)R^{13}$ 。
39. 如請求項1或2之化合物，其中 R^7 為 $-OR^{14}$ 。
40. 如請求項39之化合物，其中 R^{14} 為氫。
41. 如請求項39之化合物，其中 R^{14} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
42. 如請求項1或2之化合物，其中 R^7 為 $-OC(=O)R^{15}$ 。
43. 如請求項1或2之化合物，其中 R^7 為鹵素。
44. 如請求項1或2之化合物，其中 R^6 與 R^7 皆為氧原子且由羰基連接於一起。
45. 如請求項1或2之化合物，其中 R^9 為氫。

46. 如請求項1或2之化合物，其中 B^1 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、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、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

$-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S}2}$;

$\text{R}^{\text{F}2}$ 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；

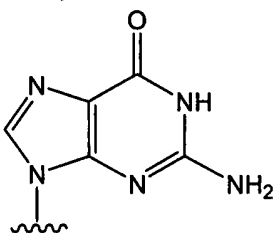
Y^2 為 N 或 $\text{CR}^{\text{I}2}$ ，其中 $\text{R}^{\text{I}2}$ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基；

$\text{R}^{\text{G}2}$ 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

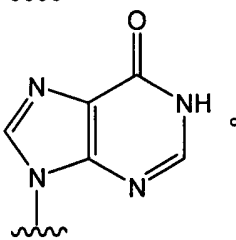
$\text{R}^{\text{H}2}$ 為氫或 $\text{NHR}^{\text{T}2}$ ，其中 $\text{R}^{\text{T}2}$ 係獨立地選自由以下組成之群：氫、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{U}2}$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{V}2}$ ，且

$\text{R}^{\text{K}2}$ 、 $\text{R}^{\text{L}2}$ 、 $\text{R}^{\text{M}2}$ 、 $\text{R}^{\text{N}2}$ 、 $\text{R}^{\text{P}2}$ 、 $\text{R}^{\text{Q}2}$ 、 $\text{R}^{\text{R}2}$ 、 $\text{R}^{\text{S}2}$ 、 $\text{R}^{\text{U}2}$ 及 $\text{R}^{\text{V}2}$ 係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_{3-6} 環炔基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、雜脂環基、芳基(C_{1-6} 烷基)、雜芳基(C_{1-6} 烷基)及雜脂環基(C_{1-6} 烷基)。

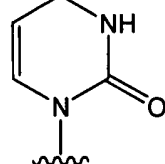
47. 如請求項46之化合物，其中 B^1 為



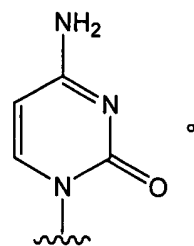
48. 如請求項46之化合物，其中 B^1 為



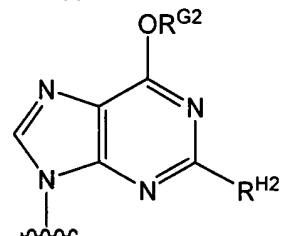
49. 如請求項46之化合物，其中 B^1 為



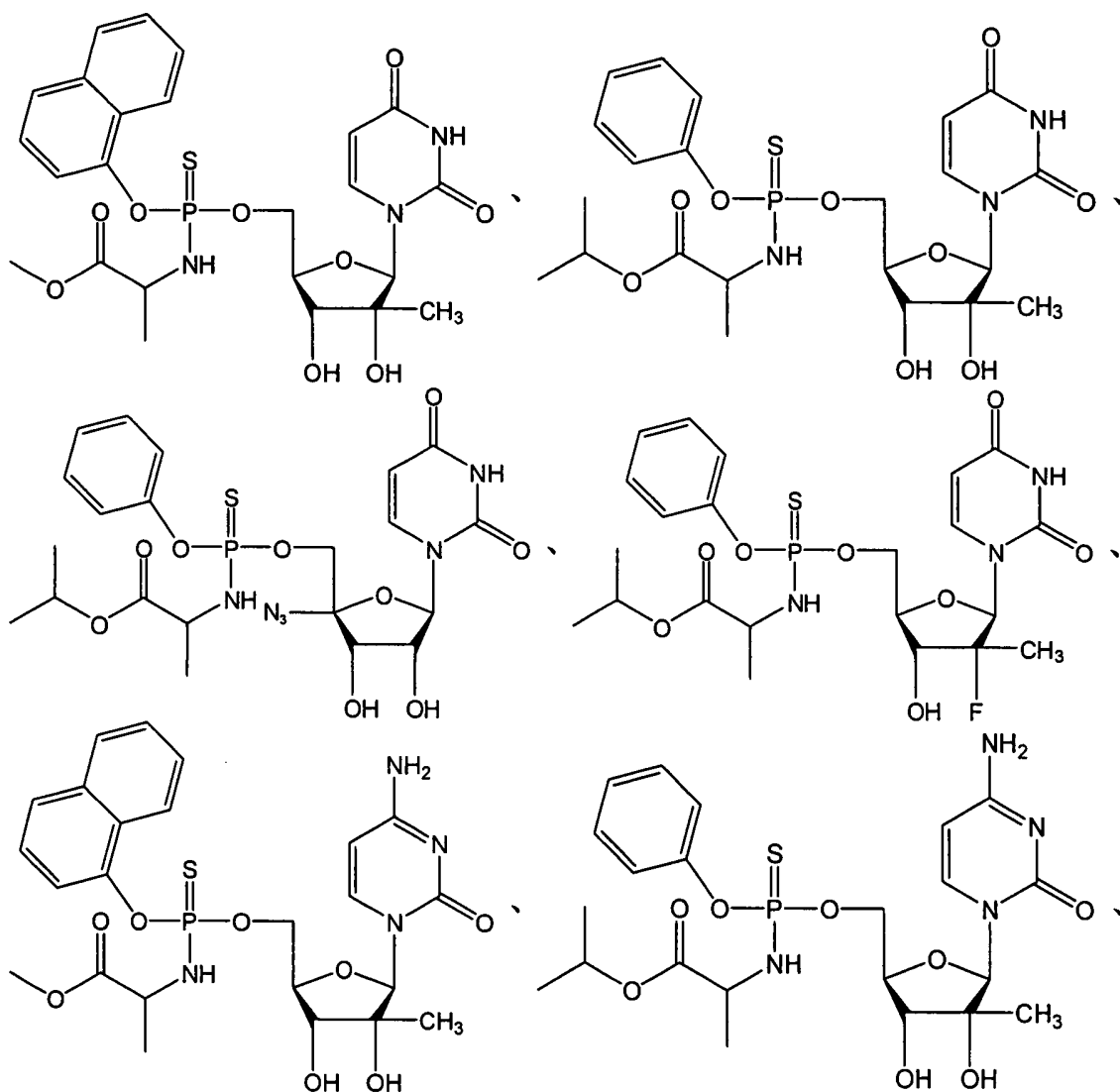
50. 如請求項46之化合物，其中B¹為

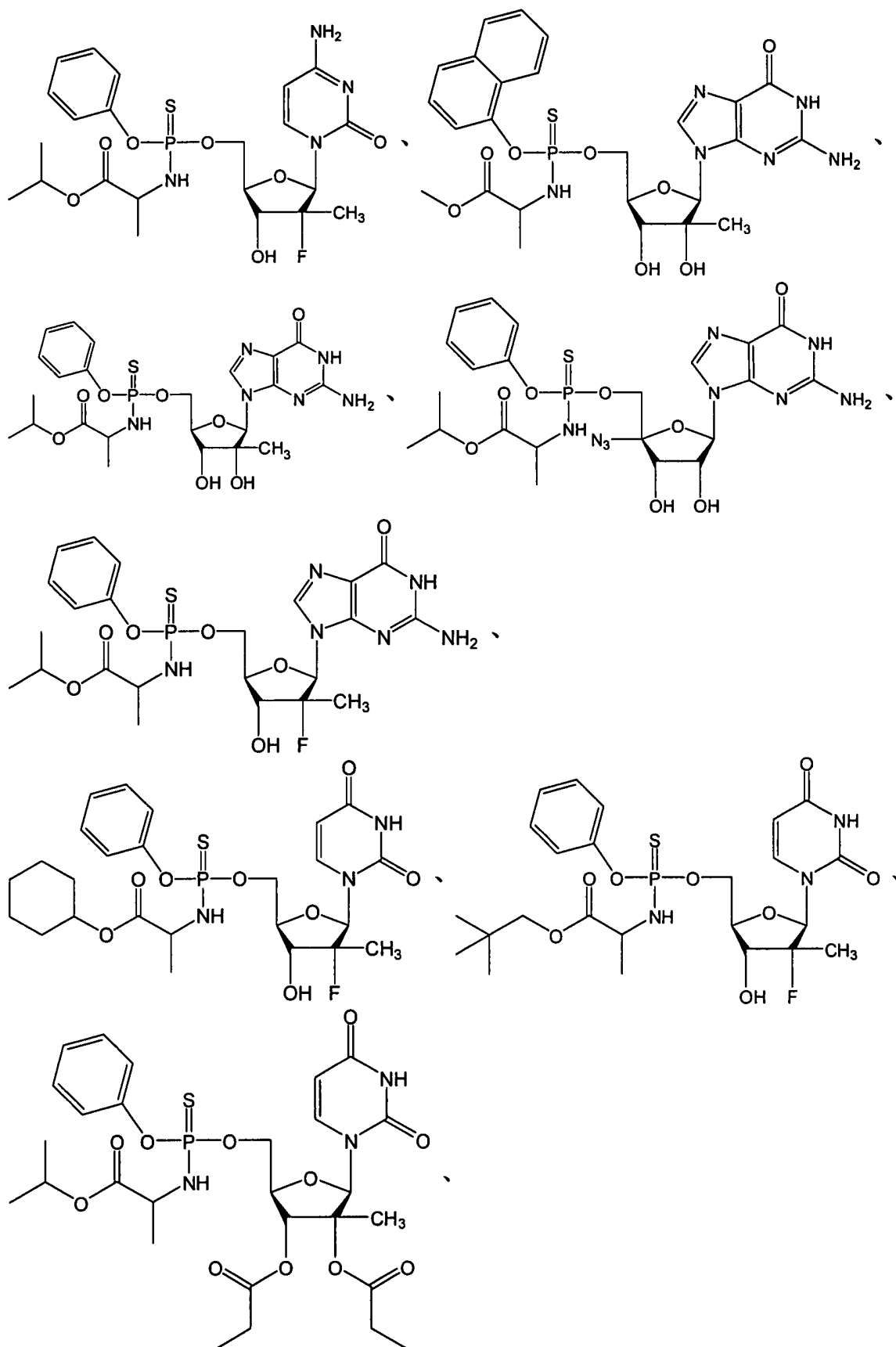


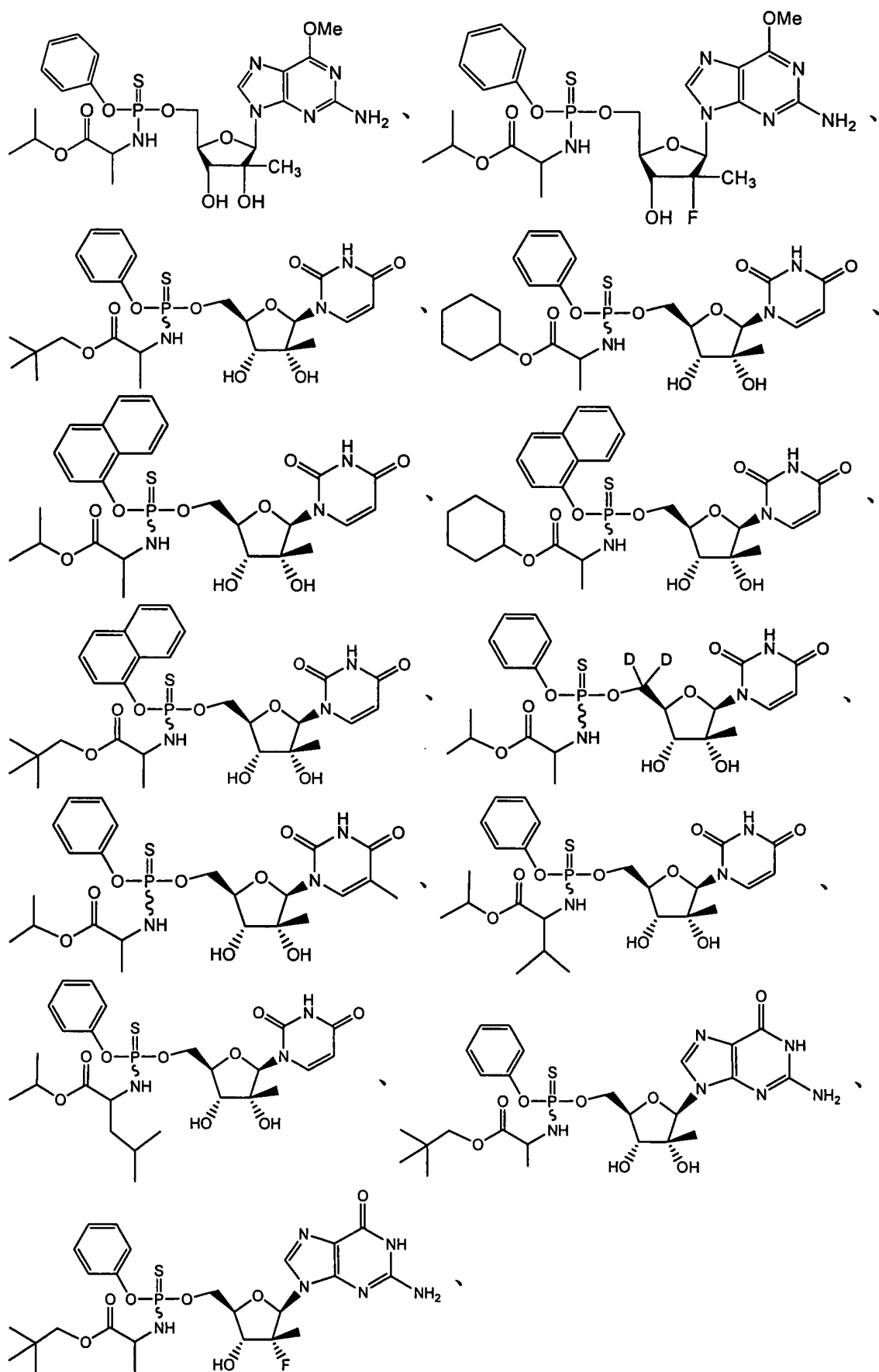
51. 如請求項46之化合物，其中B¹為

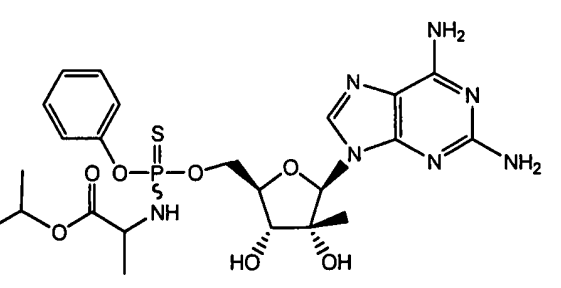
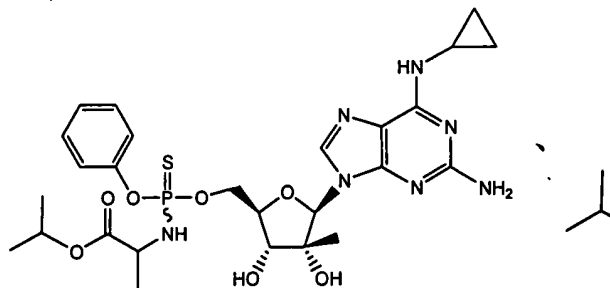
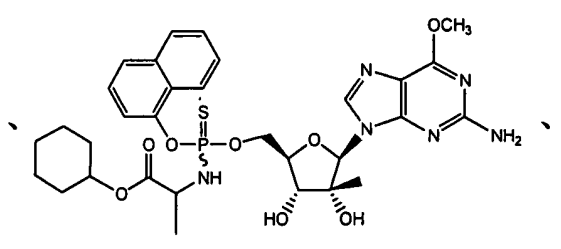
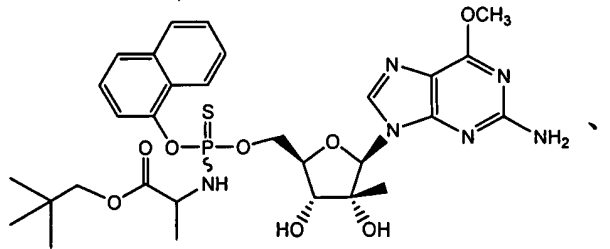
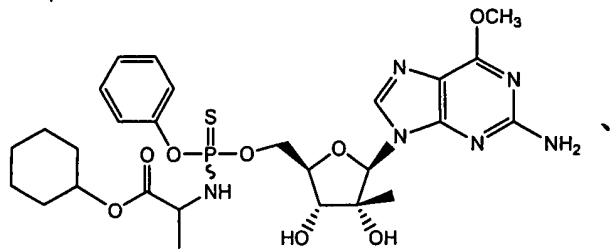
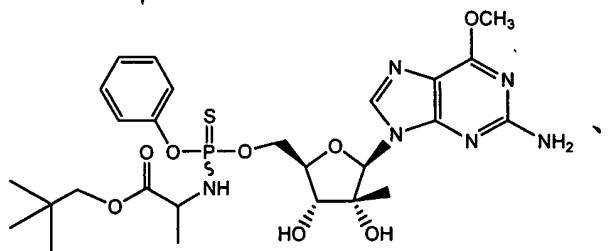
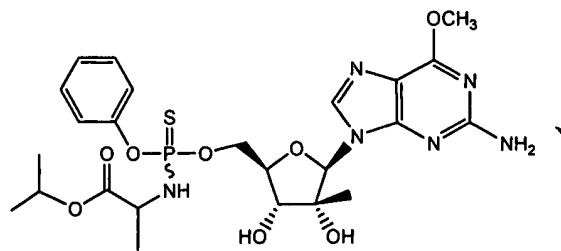
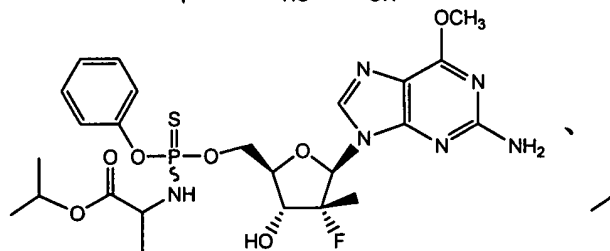
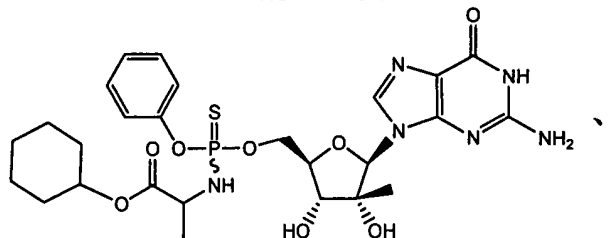
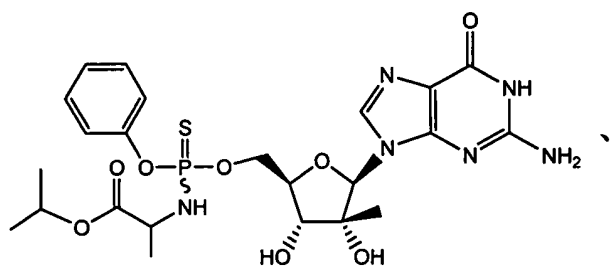


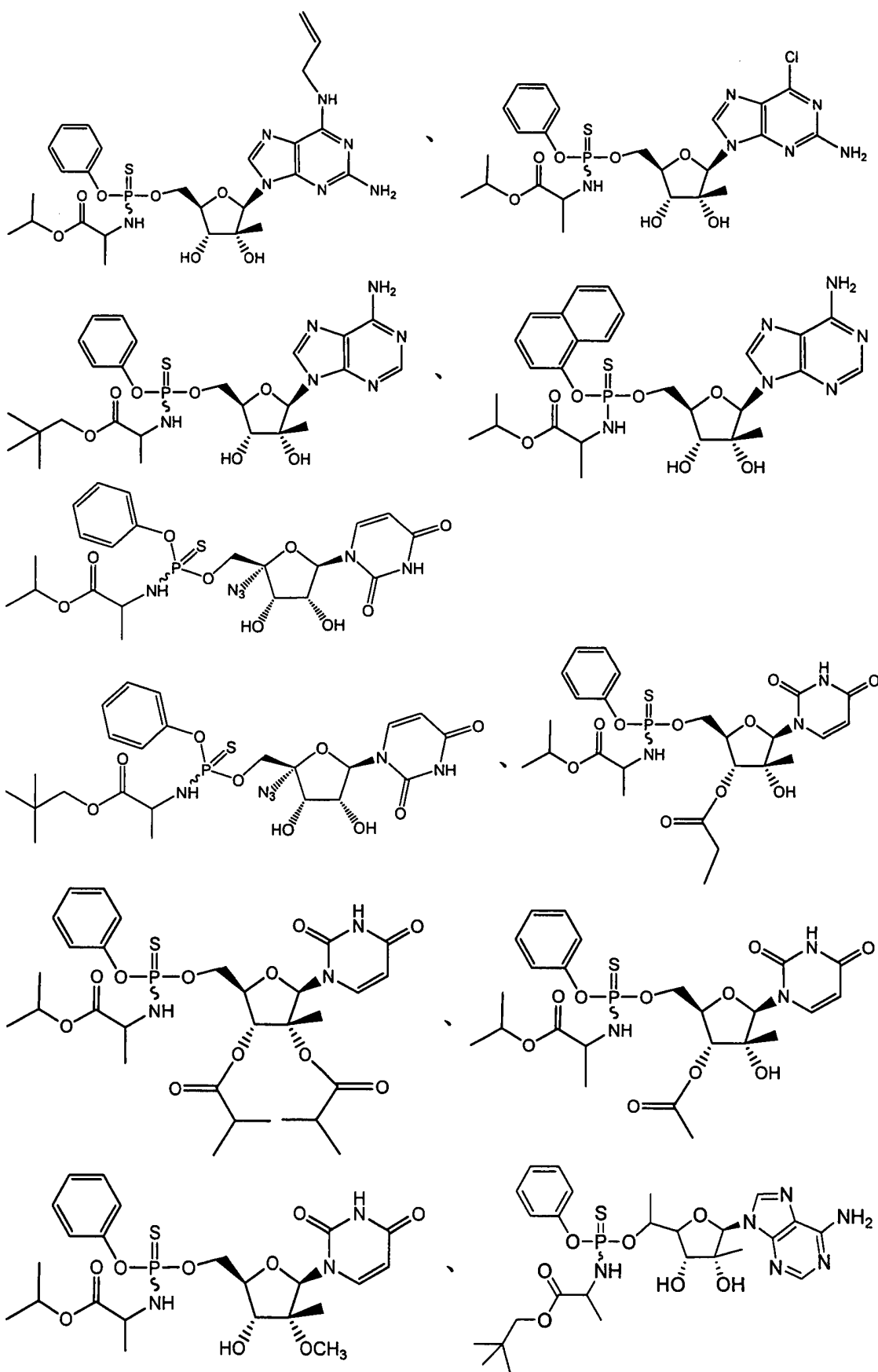
52. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物係選自由以下組成之群：

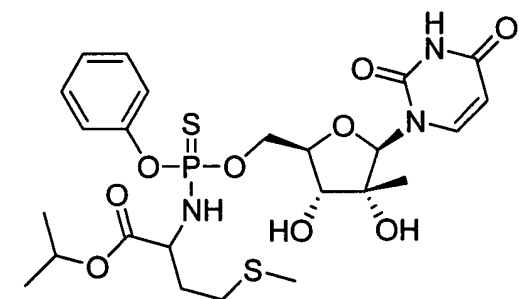
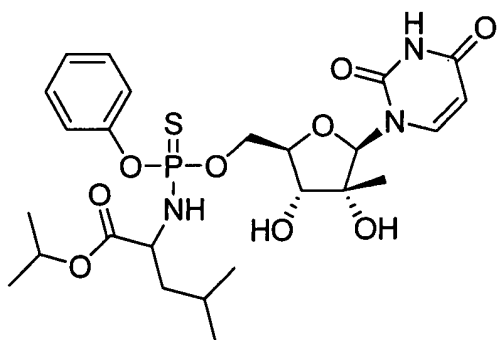
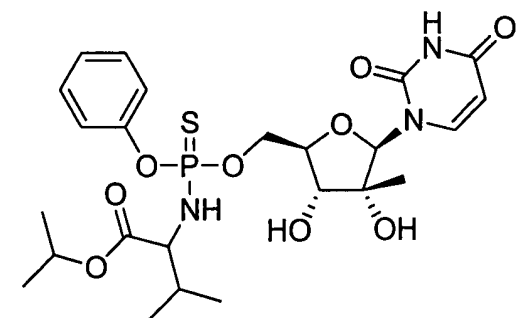
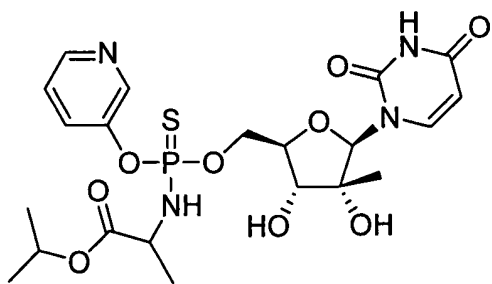
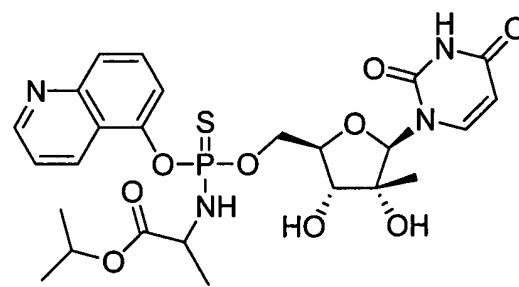
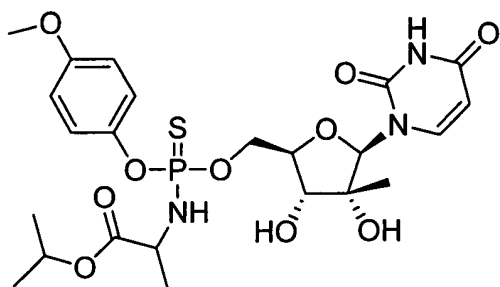
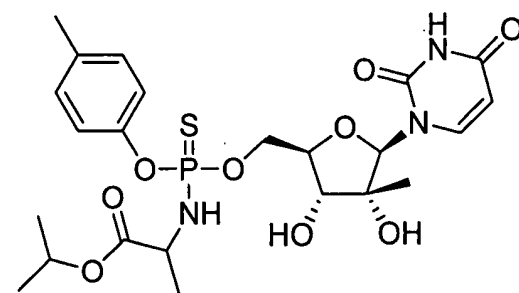
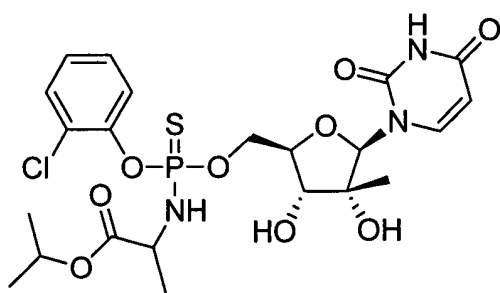
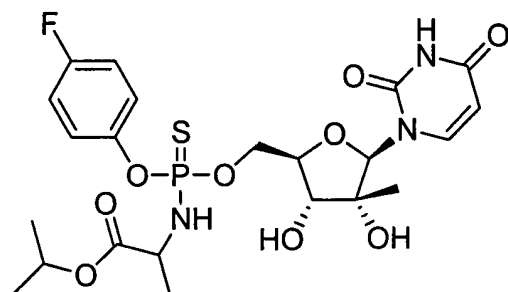
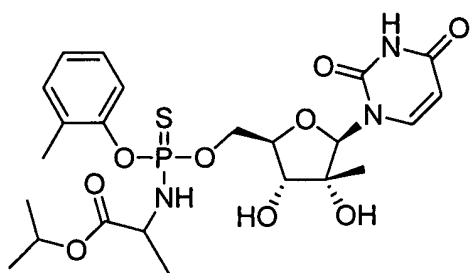
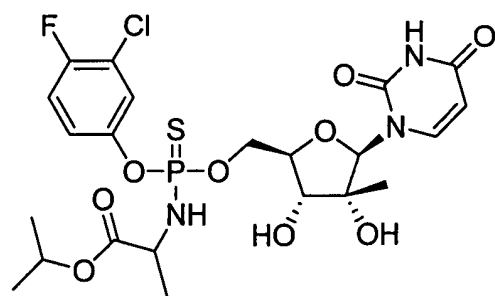
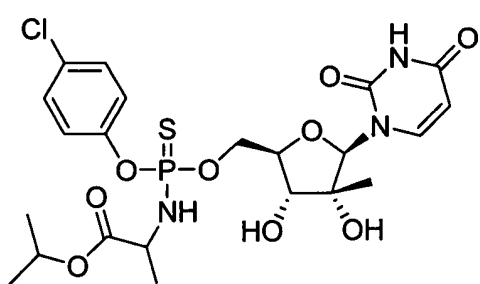


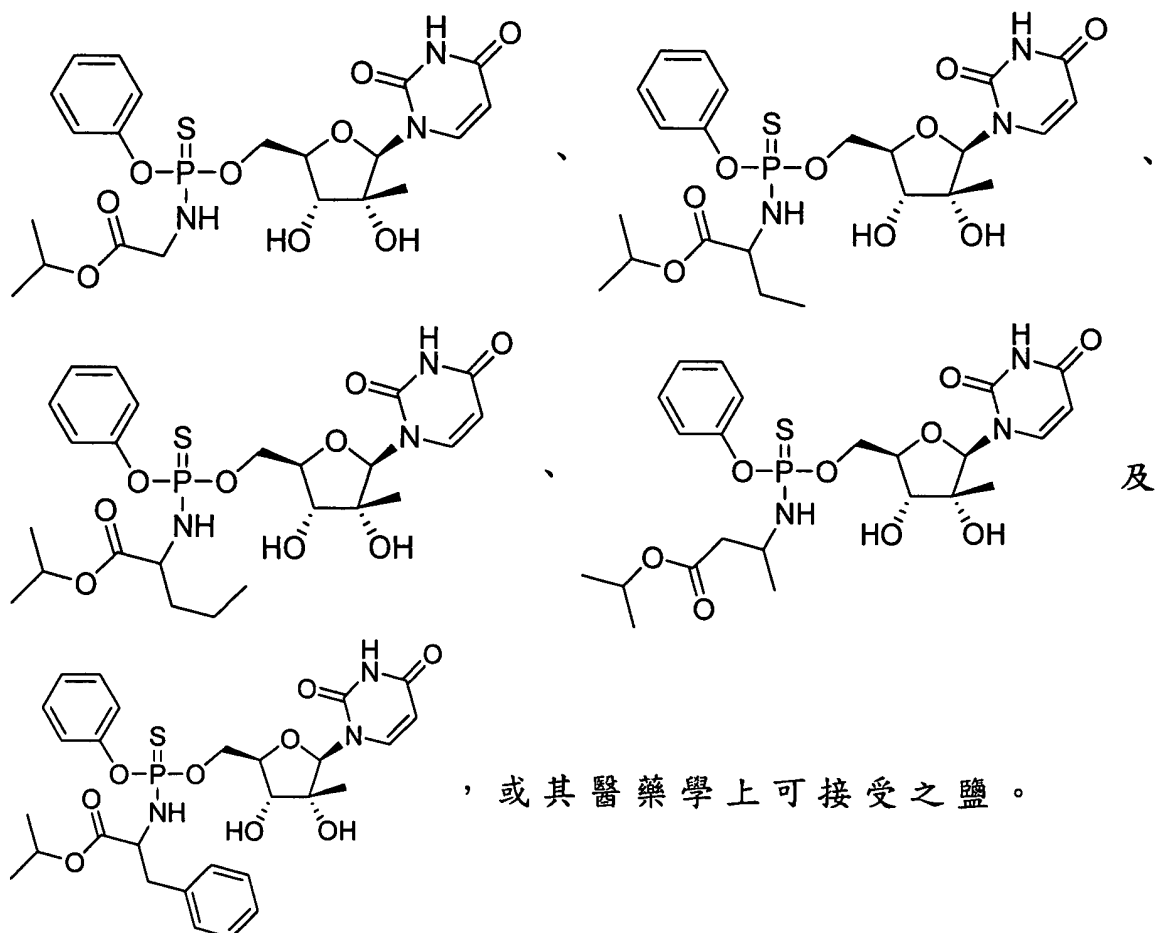






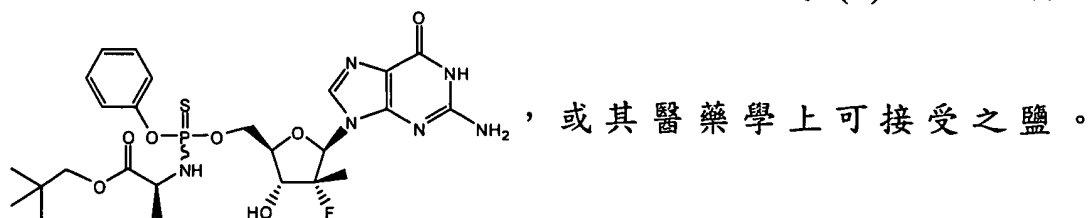






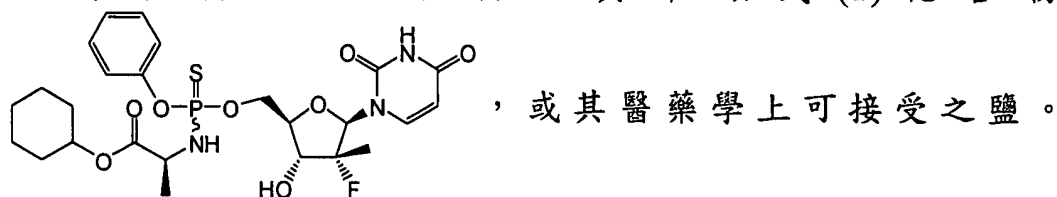
，或其醫藥學上可接受之鹽。

53. 如請求項 1 之化合物，其中該式 (I) 化合物為



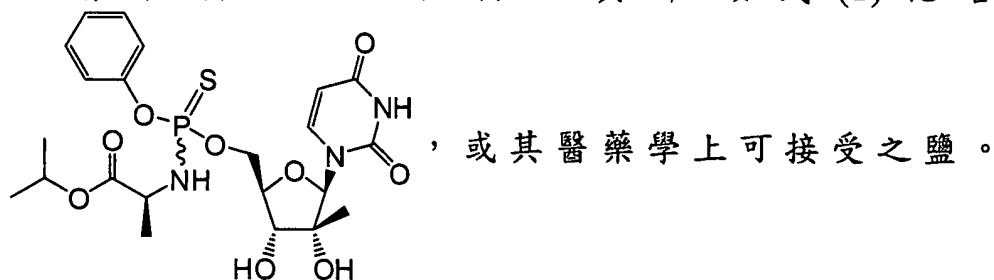
，或其醫藥學上可接受之鹽。

54. 如請求項 1 之化合物，其中該式 (I) 化合物為



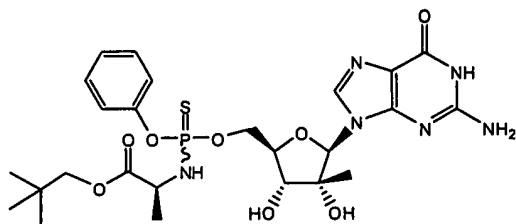
，或其醫藥學上可接受之鹽。

55. 如請求項 1 之化合物，其中該式 (I) 化合物為



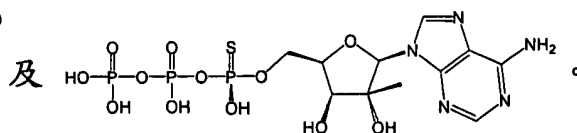
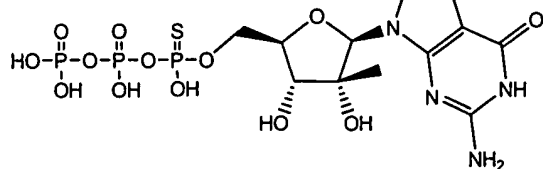
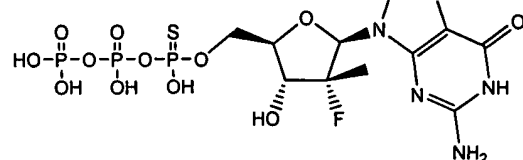
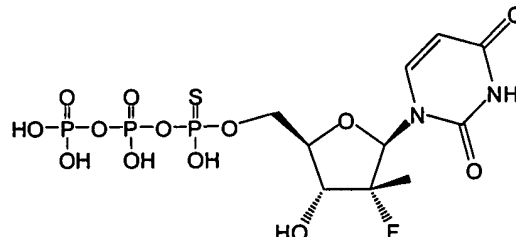
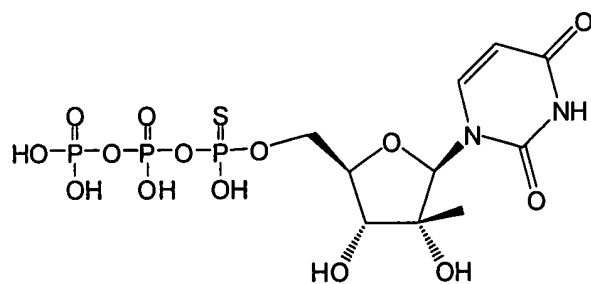
，或其醫藥學上可接受之鹽。

56. 如請求項 1 之化合物，其中該式 (I) 化合物為



，或其醫藥學上可接受之鹽。

57. 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：



58. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

59. 一種如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項58之醫藥組合物的用途，其用於製備改善或治療病毒感染之藥物。

60. 如請求項59之用途，其中該病毒感染由選自由以下組成之群的病毒引起：腺病毒、 α 病毒科(Alphaviridae)、蟲媒病毒(Arbovirus)、星狀病毒(Astrovirus)、本揚病毒科



(Bunyaviridae)、冠狀病毒科(Coronaviridae)、絲狀病毒科(Filoviridae)、黃熱病毒科(Flaviviridae)、肝炎病毒科(Hepadnaviridae)、疱疹病毒科(Herpesviridae)、 α 疱疹病毒亞科(Alphaherpesvirinae)、 β 疱疹病毒亞科(Betaherpesvirinae)、 γ 疱疹病毒亞科(Gammaherpesvirinae)、諾沃克病毒(Norwalk Virus)、星狀病毒科(Astroviridae)、杯狀病毒科(Caliciviridae)、正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)、副黏液病毒科(Paramyxoviridae)、副黏液病毒(Paramyxovirus)、腮腺炎病毒(Rubulavirus)、麻疹病毒(Morbillivirus)、乳多瘤病毒科(Papovaviridae)、小DNA病毒科(Parvoviridae)、小RNA病毒科(Picornaviridae)、口蹄疫病毒科(Aphthoviridae)、心病毒科(Cardioviridae)、腸病毒科(Enteroviridae)、柯薩奇病毒(Coxsackie virus)、脊髓灰質炎病毒(Polio Virus)、鼻病毒科(Rhinoviridae)、藻類DNA病毒科(Phycodnaviridae)、痘病毒科(Poxviridae)、呼腸孤病毒科(Reoviridae)、輪狀病毒(Rotavirus)、反轉錄病毒科(Retroviridae)、A型反轉錄病毒(Retrovirus)、免疫缺乏病毒、白血病毒、禽類肉瘤病毒、棒狀病毒(Rhabdovirus)、風疹病毒科(Rubiviridae)及披衣病毒科(Togaviridae)。

61. 一種如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項58之醫藥組合物的用途，其用於製備改善或治療HCV感染之藥物。

62. 一種如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備抑制NS5B聚合酶活性之藥物。
63. 一種如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備抑制病毒複製之藥物。
64. 一種如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備用於接觸感染病毒之細胞藉以改善或治療該病毒感染之藥物。
65. 如請求項62、63或64之用途，其中該藥物改善或治療HCV病毒感染。
66. 一種如請求項1至57中任一項之化合物或如請求項58之醫藥組合物的用途，其用於製備改善或治療病毒感染之藥物，其中該藥物經製造以與一或多種選自由以下組成之群的藥劑組合使用：干擾素、病毒唑(ribavirin)、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物；式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯；式(BB)化合物，及式(DD)化合物，或該等上述化合物中任一者的醫藥學上可接受之鹽。
67. 如請求項66之用途，其中該一或多種藥劑係選自由以下組成之群：化合物1001至1014、2001至2010、3001至3008、4001至4005、5001至5002、7000至7077、8000至8012及9000，或該等上述化合物中任一者之醫藥學上可接受之鹽。
68. 如請求項66或67之用途，其中該藥物改善或治療HCV病

毒感染。

69. 一種如請求項1至57中任一項之化合物的用途，其用於製備用於接觸感染病毒感染之細胞的藥物，其中該藥物經製造以與一或多種選自由以下組成之群的藥劑組合使用：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物；式(AA)化合物、其單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯；式(BB)化合物，及式(DD)化合物，或該等上述化合物中任一者的醫藥學上可接受之鹽。
70. 如請求項69之用途，其中該一或多種藥劑係選自由以下組成之群：化合物1001至1014、2001至2010、3001至3008、4001至4005、5001至5002、7000至7077、8000至8012及9000，或該等上述化合物中任一者之醫藥學上可接受之鹽。
71. 如請求項69或70之用途，其中該藥物改善或治療HCV病毒感染。

八、圖式：

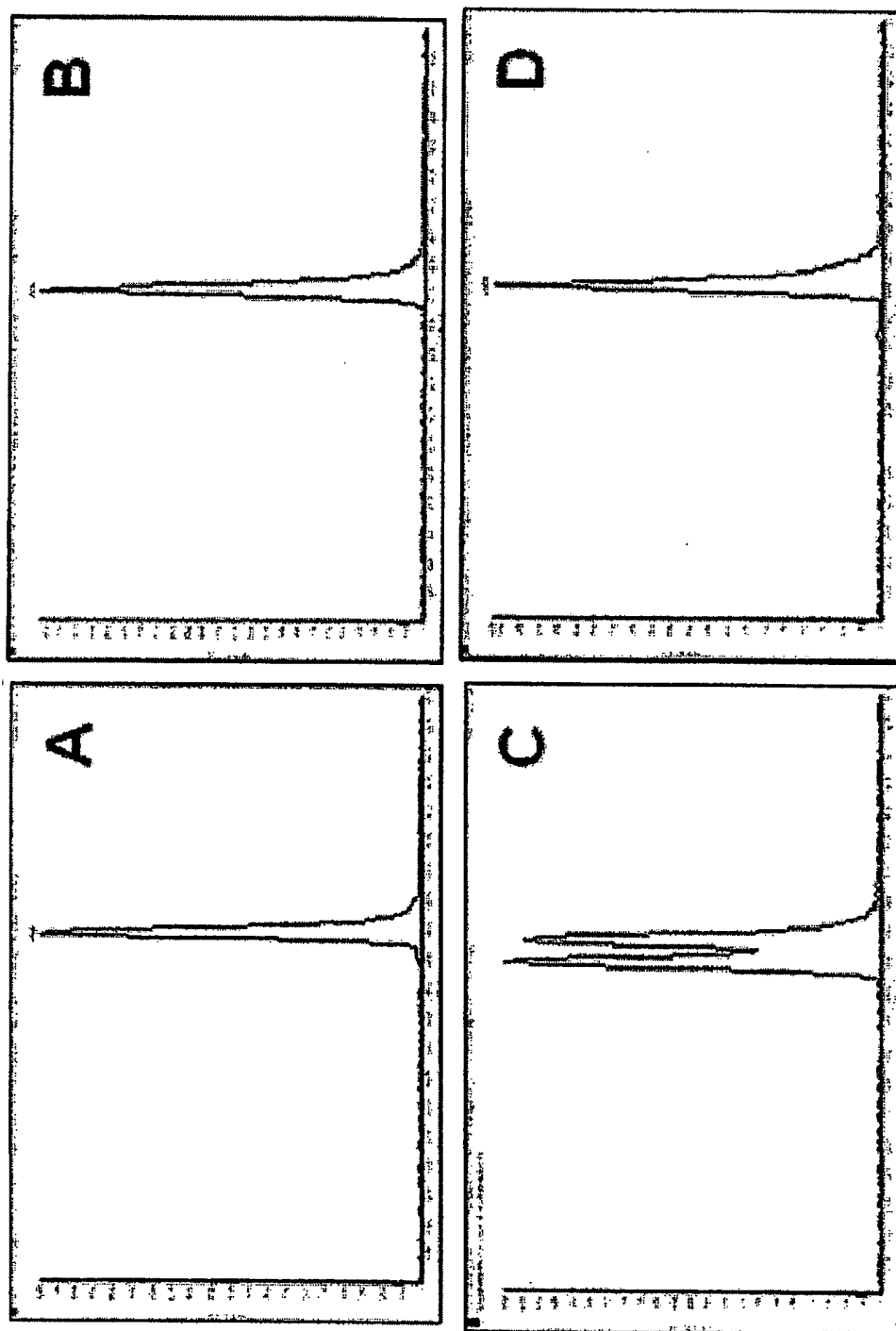
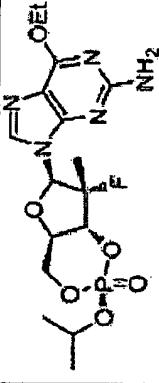
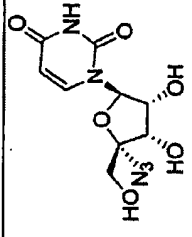
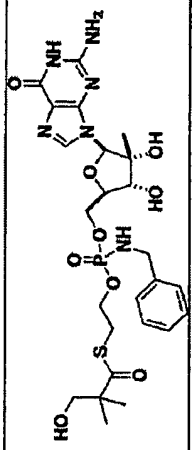


圖 1

編號	名稱	結構
1001	特拉匹韋 VX-950	
1002	MK-5172	
1003	ABT-450	
1004	BILN-2061	
1005	BI-201335	
1006	BMS-650032	
1007	伯賽匹韋 (Boceprevir) SCH 503034	
1008	GS-9256	
1009	GS-9451	
1010	IDX-320	
1011	ACH-1625	
1012	ACH-2684	
1013	TMC-435 TMC-435350	
1014	德諾匹韋 (Danoprevir) ITMN-191 RG7227 RO5190591	

圖2

編號	名稱	結構
2005	PSI-352938	
2006	4'-疊氮基尿 苷及其前藥	
2007	PSI-661	
2008	GS-6620	
2009	IDX-184	
2010	TMC649128	

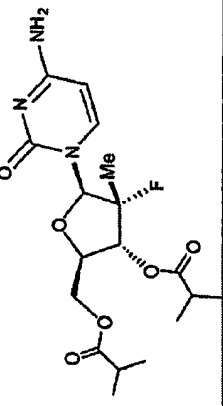
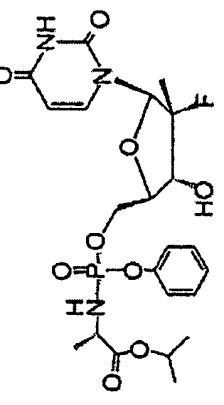
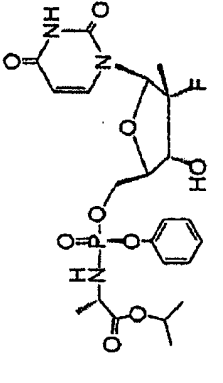
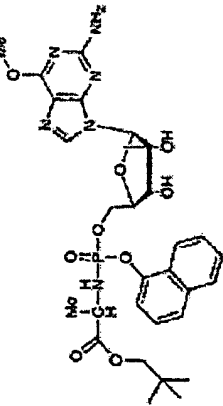
編號	名稱	結構
2001	RG7128	
2002	PSI-7851	
2003	PSI-7977	
2004	INX-189	

圖3

編號	名稱	結構
3006	GS-9190	
3007	菲利布韋 PF- 00868554	
3008	VX-497	

編號	名稱	結構
3001	ABT-333	
3002	ANA-598	
3003	VX-222 SI480 VCH-222	
3004	HCV-796	
3005	BI-207127	

圖4

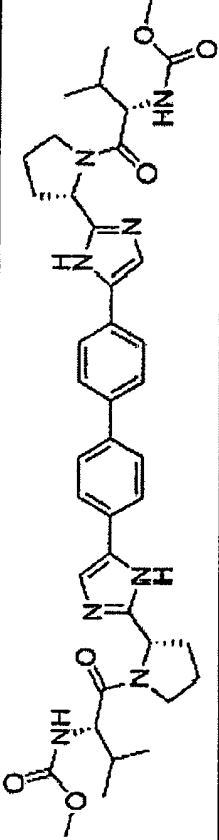
編號	名稱	結構
4001	BMS-790052 S1482	
4002	PPI-461	
4003	ACH-2928	
4004	GS-5885	
4005	BMS-824393	

圖5

編號	名稱
5001	Debio-025
5002	MIR-122

圖6

編號	結構
6006	
6007	
6008	
6009	
6010	
6011	

編號	結構
6000	
6001	
6002	
6003	
6004	
6005	

圖7A

編號	結構
6018	
6019	
6020	
6021	
6022	

編號	結構
6012	
6013	
6014	
6015	
6016	
6017	

圖7B

編號	結構
6027	
6028	
6029	
6030	

編號	結構
6023	
6024	
6025	
6026	

圖7C

編號	結構
6036	
6037	
6038	
6039	
6040	

編號	結構
6031	
6032	
6033	
6034	
6035	

圖7D

編號	結構
6045	
6046	
6047	
6048	

圖7E

編號	結構
6041	
6042	
6043	
6044	

編號	結構
6053	
6054	
6055	
6056	

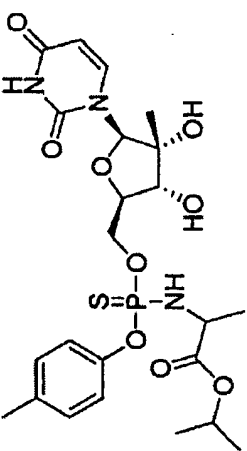
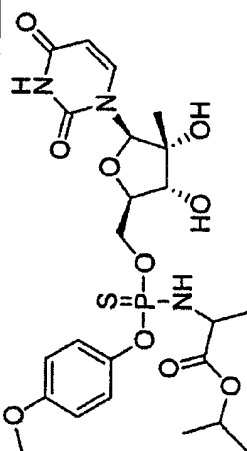
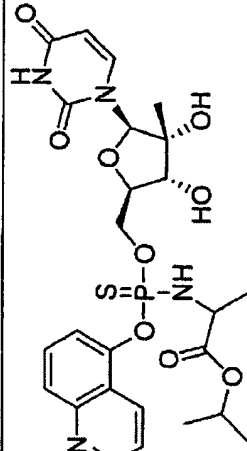
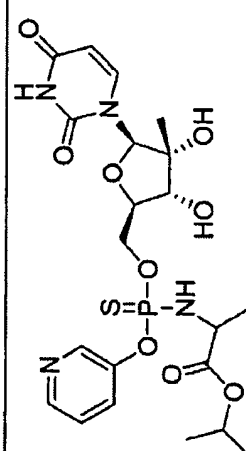
編號	結構
6049	
6050	
6051	
6052	

圖 7F

編號	結構
6061	
6062	
6063	
6064	

圖 7G

編號	結構
6057	
6058	
6059	
6060	

編號	結構
6069	
6070	
6071	
6072	

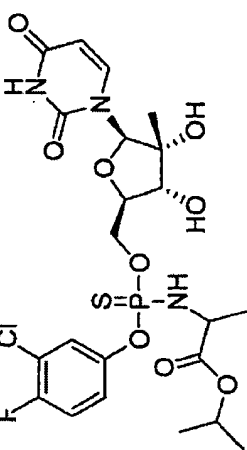
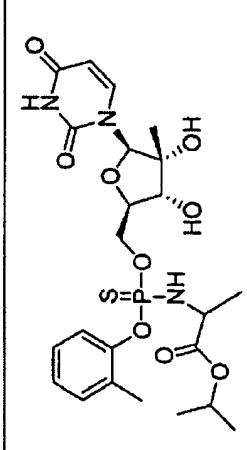
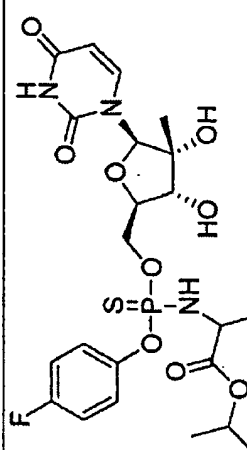
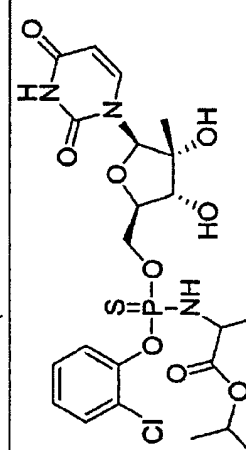
編號	結構
6065	
6066	
6067	
6068	

圖7H

編號	結構
6076	
6077	
6078	

編號	結構
6073	
6074	
6075	

圖7I

編號	結構
7004	
7005	
7006	
7007	

編號	結構
7000	
7001	
7002	
7003	

圖 8A

編號	結構
7013	
7014	
7015	
7016	
7017	

編號	結構
7008	
7009	
7010	
7011	
7012	

圖 8B

編號	結構
7022	
7023	
7024	
7025	

編號	結構
7018	
7019	
7020	
7021	

圖8C

編號	結構
7031	
7032	
7033	
7034	
7035	

編號	結構
7026	
7027	
7028	
7029	
7030	

圖 8D

編號	結構	編號	結構
7041		7036	
7042		7037	
7043		7038	
7044		7039	
7045		7040	

圖 8E

編號	結構
7052	
7053	
7054	
7055	
7056	

編號	結構
7046	
7047	
7048	
7049	
7050	
7051	

圖 8F

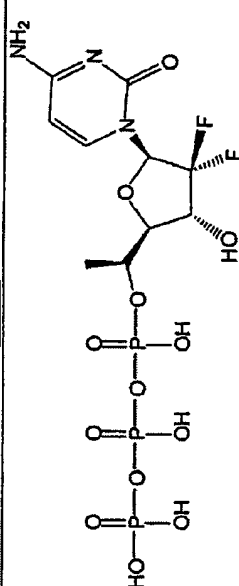
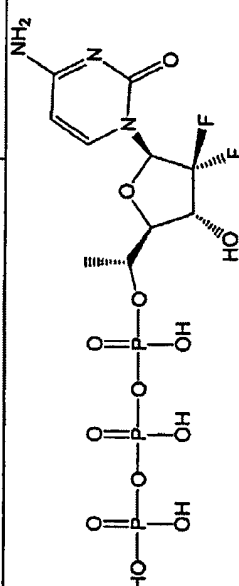
編號	結構
7061	
7062	
7063	
7064	

編號	結構
7057	
7058	
7059	
7060	

圖8G

編號	結構
7069	
7070	
7071	
7072	
7065	
7066	
7067	
7068	

圖 8H

編號	結構
7076	
7077	

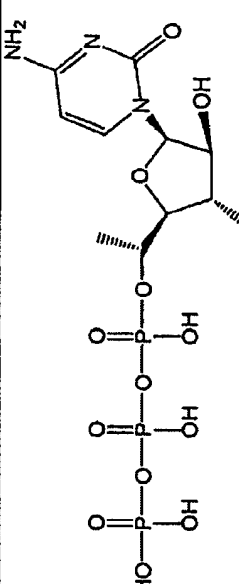
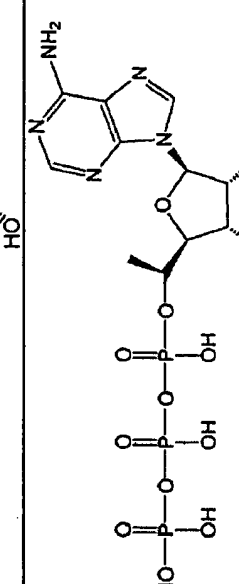
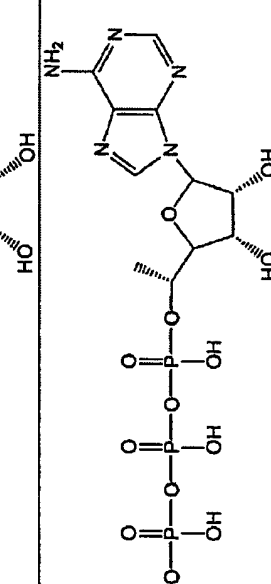
編號	結構
7073	
7074	
7075	

圖8I

編號	結構
8004	
8005	
8006	
8007	
8008	

圖9A

編號	結構
8000	
8001	
8002	
8003	

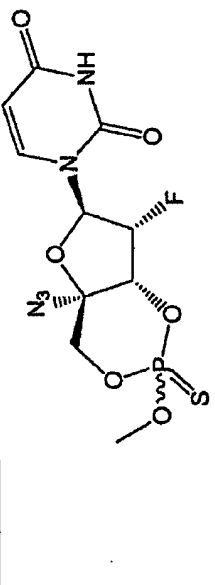
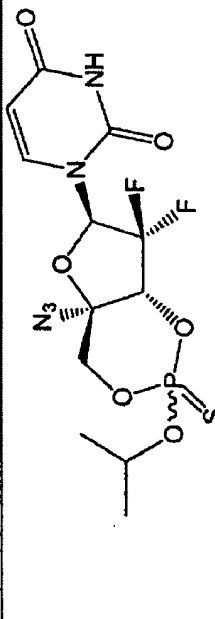
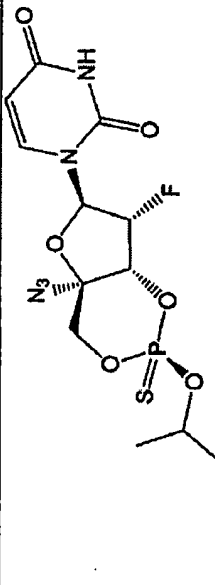
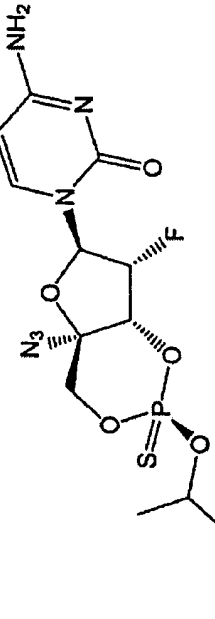
	8009
	8010
	8011
	8012

圖9B

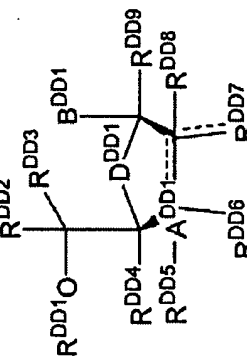
編號	結構
9000	

圖10

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(7A)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：