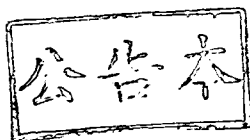


(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

850727



發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95125697

0070 417/14 (2006.01)

007F 9/571 (2006.01)

※申請日期：95 年 07 月 13 日

※IPC 分類：A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 抗病毒化合物類

(英) Antiviral compounds

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 吉李德科學股份有限公司

(英) GILEAD SCIENCES, INC.

代表人：(中) 1. 馬克 伯斯

(英) 1. BOSSE, MARK L.

地 址：(中) 美國加州佛斯特城湖邊路三三三號

(英) 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 艾索坡 趙

(英) CHO, AESOP

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 金正恩

(英) KIM, CHOUNG U.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

3. 姓 名：(中) 沈小寧

(英) SHENG, XIAONING C.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.美國 ; 2005/07/14 ; 60/699,096 ☒有主張優先權
- 2.美國 ; 2005/07/18 ; 60/700,559 ☒有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：抗病毒化合物類

本發明係有關於 HCV 抑制性化合物，含此化合物之藥學組成物，及投服此化合物之治療方法，以及製備此化合物之方法和中間物。

六、英文發明摘要

發明之名稱： Antiviral compounds

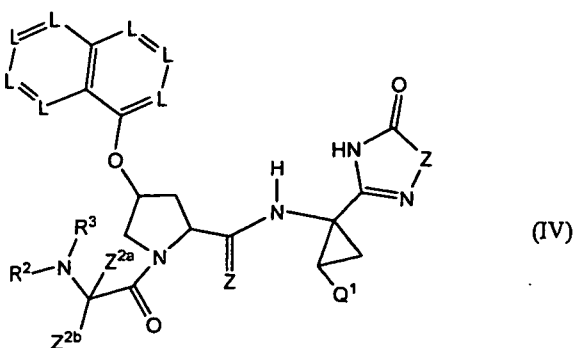
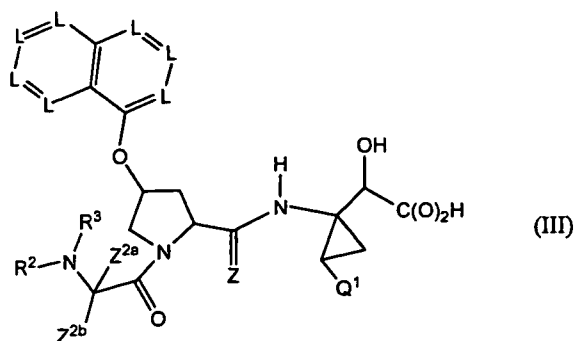
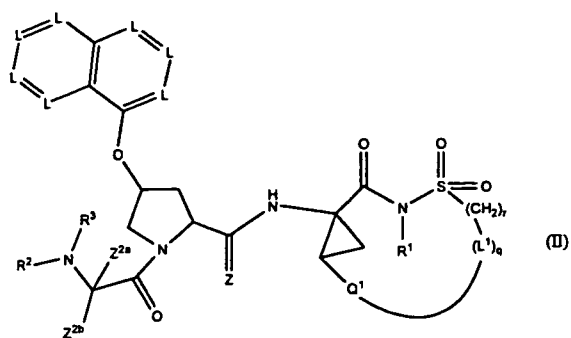
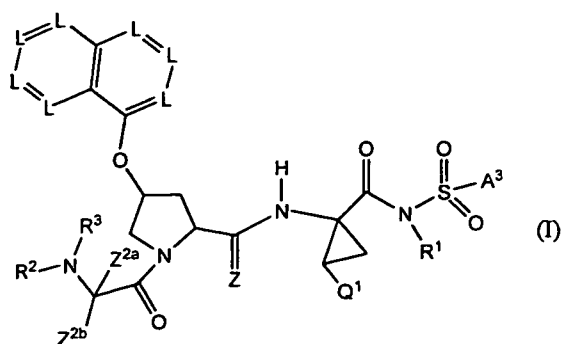
The invention is related to HCV inhibitory compounds, compositions containing such compounds, and therapeutic methods that include the administration of such compounds, as well as to processes and intermediates useful for preparing such compounds.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)

九、發明說明

發明之優先權

本發明根據 2005 年 7 月 14 日申請之美國臨時申請案 60/699,096 和 2005 年 7 月 18 日申請之美國臨時申請案 60/700,559 請求優先權。所述之臨時申請案之內容均併入本文以供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於 HCV 抑制性化合物，含此化合物之藥學組成物，及投服此化合物之治療方法，以及製備此化合物之方法和中間物。

【先前技術】

許多年來，相當多的研究著重於藥物和其他藥劑輸送至標的細胞和組織的改良。雖然已有許多嘗試發展有效地將生物活性分子輸送至細胞內的方法（活體內和活體外），但是無一完全令人滿意。使抑制性藥物與其細胞內標的結合最佳化，且同時使藥物的細胞間重新分配（例如至鄰近細胞）減至最低程度，通常是困難或無效率的。

目前大部份經胃腸外投服至患者的藥劑無法對準標的，導致藥劑全身輸送至不必要（且通常是非所欲）的細胞和組織。此可能導致藥物不良的副作用，且通常限制了藥物（例如糖皮質激素和其他消炎性藥物）之可以投服的劑量。相較之下，雖然口服藥物通常被認為是便利且經濟的

(2)

投服方法，但是口服可能導致（a）經由細胞和組織障壁（例如血液/大腦、上皮、細胞膜）而攝取藥物，如此導致非所欲的全身性分佈，或（b）藥物暫時地滯留於胃腸道內。因此，發展出使藥劑專一性地對準細胞和組織的方法已成為主要的目標。此種治療的利益包含防止不適當地輸送藥劑至其他細胞和組織（例如未感染的細胞）之一般生理上的影響。

C 型肝炎被認為是一種肝的慢性病毒性疾病，其特徵是肝的疾病。雖然對準肝的藥物已廣泛地使用，且已顯示具有效能，但是毒性和其他的副作用已限制其效用。

可測量 HCV 的存在、不存在或含量之分析方法已實際應用於探索 HCV 抑制劑以及診斷 HCV 的存在。

HCV 抑制劑可用於限制 HCV 感染的生成和發展以及用於 HCV 的診斷分析。

一般而言，仍然需要新的 HCV 治療劑。一些 HCV 治療劑已具有改良的抑制和藥物動力學性質，例如增強之對抗病毒抗性發展的活性、改良的口服生物吸收率、較大的效力、及持久且有效的活體內半生期。特別的化合物可具有較少的副作用、較不複雜的投藥時間表、及為口服活性的。

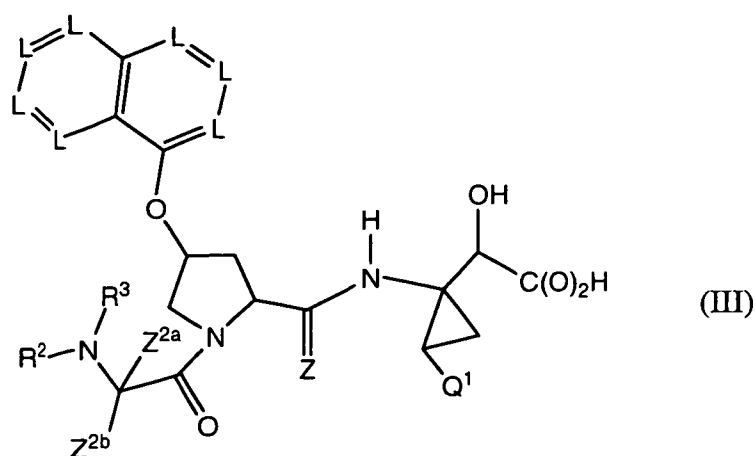
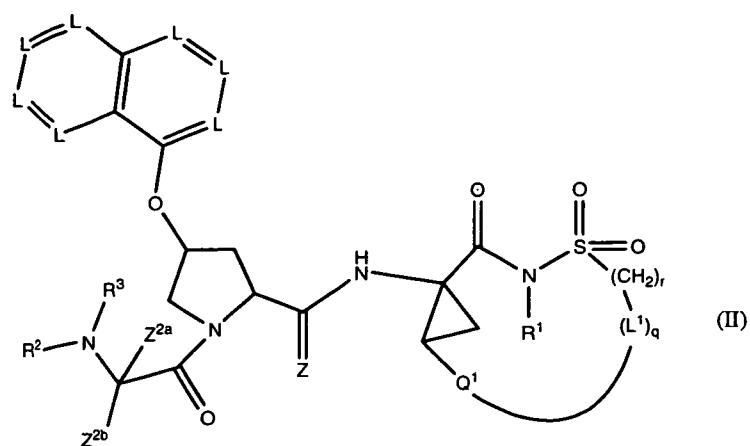
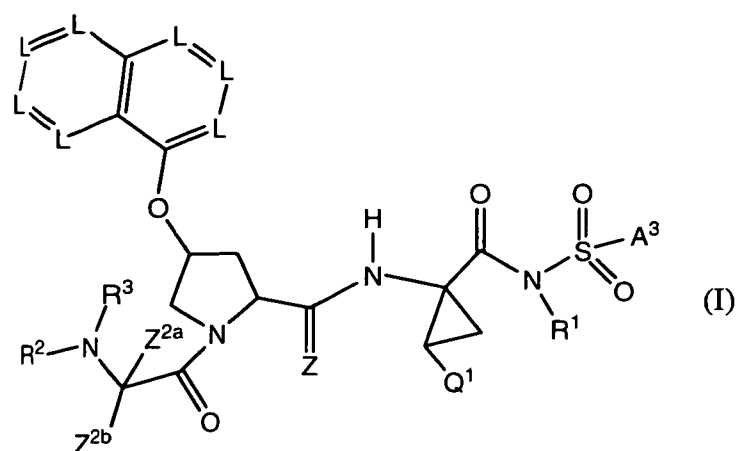
【發明內容】

發明總論

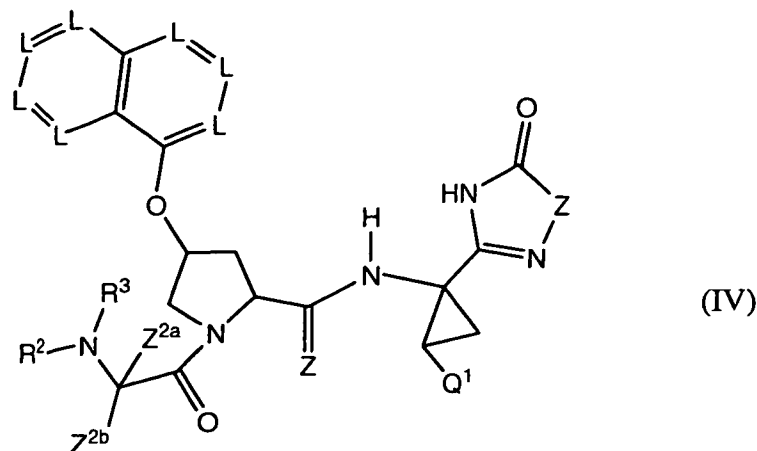
於一體系中，本發明提供用於抑制 HCV 或具有抗

(3)

HCV 的治療活性之化合物、組成物和方法。因此，於一體系中，本發明提供一種如下式 I、II、III 或 IV 所示之化合物，包含其鏡像異構物，



(4)



或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，

其中：

R¹ 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環、鹵素、鹵烷基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、-C(O)NHS(O)₂-、或-S(O)₂-，任意地經一或多個 A³ 所取代；

R² 是選自

a) -C(Y¹)(A³)，

b) (C2-10) 烷基、(C3-7) 環烷基或 (C1-4) 烷基 - (C3-7) 環烷基，

其中該環烷基和烷基-環烷基可經 (C1-3) 烷基所單、二或三取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可經選自羥基和 O-(C1-4) 烷基之取代基所單或二取代，或

其中各個該烷基可經鹵素所單、二或三取代，或

其中各個該環烷基是 5-、6-或 7-員環，一或二個不彼此直接連結之-CH₂-基可為-O-所取代使得 O-原子連結至與

(5)

R^2 經由至少二個 C-原子而連結之 N 原子，或

c) 苯基、(C1-3) 烷基-苯基、雜芳基或 (C1-3) 烷基-雜芳基，其中該雜芳基是具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子之 5-或 6-員環，其中該苯基和雜芳基可經選自鹵素、-OH、(C1-4) 烷基、O-(C1-4) 烷基、S-(C1-4) 烷基、-NH₂、-NH((C1-4) 烷基) 和 -N((C1-4) 烷基)₂、-CONH₂ 及 -CONH-(C1-4) 烷基之取代基所單、二或三取代；

R^3 是 PRT、H 或 (C1-6) 烷基；

L 是各自獨立地選自 C 或 N，其先決條件是沒有多於 3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

Z 是 O、S、C 或 N，任意地經 A^3 所取代；

Z^{2a} 是 H、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基，其中任一碳原子可為選自 O、S 或 N 的雜原子所取代，或 Z^{2a} 任意地與 Q^1 或任何 A^3 形成一碳環或雜環；

Z^{2b} 是 H、(C1-6) 烷基、(C2-8) 烯基、(C2-8) 炔基；

Q^1 是 (C1) 烷基、(C2-8) 烯基、或 (C2-8) 炔基；

A^3 是各自獨立地選自 PRT、H、-OH、-C(O)OH、-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、CF₃、CH₂CF₃、環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環、雜芳基、-C(A²)₃、-C(A²)₂-C(O)A²、

(6)

-C(O)A²、-C(O)OA²、-O(A²)、-N(A²)₂、-S(A²)、
 -CH₂P(O)(A²)(OA²)、-CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、
 -CH₂P(O)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(O)(OA²)(OA²)、
 -OCH₂P(O)(A²)(OA²)、-OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、
 -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²)、
 -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、
 -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)
 、-CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、
 -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、
 -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-(CH₂)_m-雜環、
 -(CH₂)_mC(O)O 烷基、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-O 烷基、
 -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-烷基、-(CH₂)_mO-C(O)-O-烷基
 、-(CH₂)_mO-C(O)-O-環烷基、-N(H)C(Me)C(O)O-烷基、或
 烷氧基芳磺醯胺，

其中各個 A³ 可任意地經 1 至 4 個 -R¹
 、-P(O)(OA²)(OA²)、-P(O)(OA²)(N(A²)₂)、
 -P(O)(A²)(OA²)、-P(O)(A²)(N(A²)₂)、或
 -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基
 、碳環、雜環、芳烷基、芳磺醯胺、芳基烷磺醯胺、芳氧
 基磺醯胺、芳氧基烷磺醯胺、芳氧基芳磺醯胺、烷磺醯胺
 、烷氧基磺醯胺、烷氧基烷磺醯胺、-(CH₂)_m雜環、
 -(CH₂)_m-C(O)O-烷基、-O(CH₂)_mOC(O)O 烷基、
 -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-烷基、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-烷基
 、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-環烷基、-N(H)C(CH₃)C(O)O-烷基、

(7)

烷氧基、 $-\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ 、或烷氧基芳磺醯胺所取代，任意地經 $-\text{R}^1$ 所取代，或

A^3 與任何其他的 A^3 或 Q^1 形成一碳環或雜環；

Y^1 是 O 、 S 、 $\text{N}(\text{R}_2)$ 、 $\text{N}(\text{OR}_2)$ 或 $\text{N}(\text{N}(\text{R}_2))_2$ ；

A^2 是各自獨立地選自 H 、烷基、烯基、炔基、胺基、胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、烷磺醯胺、或芳磺醯胺，任意地經 A^3 所取代；

m 是 0 至 6；

r 是 1 至 2；及

q 是 1 至 10。

於另一體系中，本發明係有關治療性化合物於細胞內的積聚和滯留。本發明更特別有關於在肝細胞中產生高濃度磷酸系化合物。此有效的對準標的方法可應用於多種治療性調合物和步驟。

本發明之組成物包括通常具有至少一個磷酸系基團之抗病毒化合物。因此，於一體系中，本發明提供一種連結有一或多個磷酸系基團之本發明化合物。

定義

除非特別指明，下文中所用的用辭和慣用語之定義如下：

當文中使用商標名時，申請人各自獨立地意指包括商標產物和該商標產物之活性藥學成份。

(8)

“生物吸收率”是指藥學活性劑在導入體內後變成可為標的組織所利用的程度。藥學活性劑之生物吸收率的增強可提供患者更有效和有力的治療，因為對於指定劑量而言，將有更多的藥學活性劑可應用在標的組織位置上。

“磷酸系基團”(phosphonate, phosphonate group)乙辭包括含有 1) 單鍵至碳，2) 雙鍵至一雜原子，3) 單鍵至一雜原子，及 4) 單鍵至另一雜原子之磷的分子內之官能基或部份體，其中各個雜原子可相同或不同。“磷酸系基團”乙辭亦包括含有相同氧化態的磷(如上所述之磷)之官能基或部份體，以及含有前驅藥物部份體(可與化合物分離而使該化合物仍保有一具上述特性的磷)之官能基或部份體。例如，“磷酸系基團”乙辭包括磷酸、磷酸單酯、磷酸二酯、磷酸醯胺酯(phosphonamidate)、和硫代磷酸酯官能基。於本發明之一特殊體系中，“磷酸系基團”乙辭包括含有 1) 單鍵至碳，2) 雙鍵至一氧，3) 單鍵至一氧，及 4) 單鍵至另一氧之磷的分子內之官能基或部份體，以及含有前驅藥物部份體(可與化合物分離而使該化合物仍保有具上述特性的磷)之官能基或部份體。於本發明之另一特殊體系中，“磷酸系基團”乙辭包括含有 1) 單鍵至碳，2) 雙鍵至一氧，3) 單鍵至一氧或氮，及 4) 單鍵至另一氧或氮之磷的分子內之官能基或部份體，以及含有前驅藥物部份體(可與化合物分離而使該化合物仍保有一具上述特性的磷)之官能基或部份體。

“PRT”乙辭是選自文中所定義之“前驅藥物部份體”和“

(9)

保護基”。

文中，“前驅藥物”乙辭意指當投服至生物系統時，經由自發的化學反應、酶催化的化學反應、光解反應、及/或代謝的化學反應而產生藥物物質（即活性成份）之任何化合物。因此，前驅藥物是治療活性化合物之共價改性的類似物或潛伏型。

“前驅藥物部份體”意指不穩定的官能基，其在代謝期間全身地，在細胞內，經由水解、酶促裂解、或一些其他的過程而與活性的抑制性化合物分離（Bundgaard, Hans, “Design and Application of Prodrugs” in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191）。可與本發明之磷酸系前驅藥物化合物進行酶促活化機制之酶包括，但不限於，醯胺酶、酯酶、微生物酶、磷脂酶、膽鹼酯酶、和磷酸酯酶（phosphatases）。前驅藥物部份體可用於增進溶解度、吸收性和親脂性（lipophilicity）以使藥物輸送、生物吸收率和效力達到最佳化。前驅藥物部份體可包括活性代謝物或藥物本身。

前驅藥物部份體的例子包括水解敏感性或不穩定的醯氧甲基酯 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 和醯氧甲基碳酸酯 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ ，其中 R^9 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 經取代的烷基、 C_6-C_{20} 芳基或 C_6-C_{20} 經取代的芳基。醯氧烷基酯是首先用作為羧酸之前驅藥物策略，之後被應用於磷酸酯

(10)

和磷酸酯，參見 Farquhar et al. (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324；及 US 專利 4816570、4968788、5663159 和 5792756。之後，醯氧烷基酯係用於輸送磷酸化合物橫過細胞膜及增進口服生物吸收率。醯氧烷基酯之一相近的變化，烷氧羰氧烷基酯（碳酸酯），亦可於本發明之組合物的化合物中以前驅藥物部份體的形式增進口服生物吸收率。醯氧甲基酯之一例子是特戊醯氧甲氧基， $(\text{POM})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。醯氧甲基碳酸酯前驅藥物部份體之一例子是特戊醯氧甲基碳酸酯 $(\text{POC})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 。

磷酸系基團可為磷酸系前驅藥物部份體。前驅藥物部份體可為對水解敏感者，例如，但不限於，特戊醯氧甲基碳酸酯（POC）或 POM 基。或者，前驅藥物部份體可為對酶加強的裂解反應敏感者，例如乳酸酯或磷酸醯胺-酯基團。

磷基團的芳酯，特別是苯酯，經報導可增進口服生物吸收率（De Lombaert et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498）。帶有鄰位於磷酸酯的羧酸酯之苯酯亦已經被揭示（Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115）。苄酯已經報導可形成母體磷酸。於一些例子中，在鄰位-或對位-位置之取代基可加速水解反應。具有醯化的苯酚或烷基化的苯酚之苄基類似物可經由酶（例如，酯酶、氧化酶等）的作用而形成酚系化合物，接著在苄基 C-O 鍵進行裂解而形成磷酸和醌甲基化物中間物。此類前

(11)

驅藥物的例子已揭示於 Mitchell et al. (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; Glazier WO 91/19721。仍有其他的苺基前驅藥物已經被揭示帶有連結至苺基的伸甲基之含羧酸酯的基團 (Glazier WO 91/19721)。含硫前驅藥物已經被揭示可用磷酸系藥物之細胞內輸送。這些原酯 (proesters) 含有乙硫基，其中硫醇基於被醯基酯化或與另一硫醇基結合一起形成二硫化物。此二硫化物之脫酯化反應或還原反應形成自由的硫中間物，其接著裂斷成磷酸和表硫化物 (episulfide) (Puech et al. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958)。環狀磷酸酯亦已經被揭示作為含磷化合物之前驅藥物 (Erion et al., US Patent No. 6312662)。

“保護基”意指化合物之一部份體，其會遮蔽或改變官能基的性質或全部化合物的性質。化學保護基和保護/去保護的方法已為熟悉此項技術人士所習知。參見，例如，Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991。保護基通常是用於遮蔽一些官能基的反應性，以促進所欲之化學反應的功效，例如，根據所計劃的方式依序形成和裂斷化學鍵。化合物之官能基的保護除了被保護的官能基的反應性之外亦改變其他的物理性質，例如極性、親脂性（斥水性）、和其他可由一般分析工具所測得的性質。化學保護的中間物本身可具生物活性或不具生物活性。

經保護的化合物於活體外和活體內亦可展現改變後的

(12)

性質，於一些情況中是最佳化的性質，例如，通過細胞膜的性質和抗酶促降解或螯合（sequestration）的性質。此時，具有所欲的治療功效之經保護的化合物可作為前驅藥物。保護基之其他功能是將母體藥物轉換成前驅藥物，如此，在前驅藥物進行活體內轉換時釋放出母體藥物。因為活性前驅藥物可比母體藥物更有效地被吸收，前驅藥物於活體內可具有比母體藥物較大的效力。保護基可於活體外除去（當為化學中間物的情況），或於活體內除去（當為前驅藥物的情況）。對於化學中間物，在去保護後所得的產物，例如醇，是否為生理可接受的並不特別重要，即使通常如果產物是藥理上無毒的情況是更為所欲的。

當涉及任何本發明之化合物時，同時亦涉及其生理上可接受的鹽。本發明之化合物之生理上可接受的鹽的例子包括由適當的鹼所形成的鹽，例如鹼金屬（例如，鈉）、鹼土金屬（例如，鎂）、銨和 NX_4^+ （其中 X 是 C_1-C_4 烷基）。氫原子或胺基之生理上可接受的鹽包括有機羧酸（例如乙酸、苯甲酸、乳酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、丙二酸、蘋果酸、2-羥基乙磺酸（isethionic acid）、乳糖醛酸和琥珀酸）；有機磺酸（例如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和對甲苯磺酸）；及無機酸（例如鹽酸、硫酸、磷酸和胺基磺酸）之鹽。羥基化合物之生理上可接受的鹽包括該化合物的陰離子與適合的陽離子（例如 Na^+ 和 NX_4^+ （其中 X 各自獨立地選自 H 或 C_1-C_4 烷基））之組合。

為了治療用途，本發明之化合物的活性成份的鹽將是

(13)

生理上可接受的，即其將是由生理上可接受的酸或鹼所產生的鹽。然而，不是生理上可接受的酸或鹼之鹽亦具有用途，例如於製備或純化生理上可接受的化合物時。所有的鹽，不論是否由生理上可接受的酸或鹼所衍生的，均是在本發明的範圍內。

“烷基”是含有正（直鏈）、第二、第三或環狀碳原子之 C_1-C_{18} 烴基。其例子是甲基 (Me, $-CH_3$)、乙基 (Et, $-CH_2CH_3$)、1-丙基 (n-Pr, n-丙基, $-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基 (i-Pr, i-丙基, $-CH(CH_3)_2$)、1-丁基 (n-Bu, n-丁基, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基 (i-Bu, i-丁基, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-丁基 (s-Bu, s-丁基, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基 (t-Bu, 第三丁基, $-C(CH_3)_3$)、1-戊基 (n-戊基, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基 ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基

(14)

(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基

(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基

(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基

(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)。

“烯基”是具至少一個未飽和位置（即碳-碳， sp^2 雙鍵）之含有正（直鏈）、第二、第三或環狀碳原子的 C₂-C₁₈ 烴基。其例子包括，但不限於，乙烯或乙烯基（-CH=CH₂）、烯丙基（-CH₂CH=CH₂）、環戊烯基（-C₅H₇）、和 5-己烯基（-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂）。

“炔基”是具至少一個未飽和位置（即碳-碳， sp 參鍵）之含有正（直鏈）、第二、第三或環狀碳原子的 C₂-C₁₈ 烴基。其例子包括，但不限於，乙炔基（-C≡CH）和炔丙基（-CH₂C≡CH）。

“伸烷基”意指具 1 至 18 個碳原子之飽和、支鏈或直鏈或環狀烴基且具有經由除去母體烷之相同或二個不同的碳原子的二個氫原子而衍生得的二個單價基團中心。典型的伸烷基包括，但不限於，伸甲基（-CH₂-）、1,2-伸乙基（-CH₂CH₂-）、1,3-伸丙基（-CH₂CH₂CH₂-）、1,4-伸丁基（-CH₂CH₂CH₂CH₂-）等。

“伸烯基”意指具 2 至 18 個碳原子之未飽和、飽和、支鏈或直鏈或環狀烴基且具有經由除去母體烯之相同或二個不同的碳原子的二個氫原子而衍生得的二個單價基團中心。典型的伸烯基包括，但不限於，1,2-伸乙烯基（-CH=CH-）。

(15)

“伸炔基”意指具 2 至 18 個碳原子之未飽和、飽和、支鏈或直鏈或環狀烴基且具有經由除去母體炔之相同或二個不同的碳原子的二個氫原子而衍生得的二個單價基團中心。典型的伸炔基包括，但不限於，伸乙炔基（ $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、伸炔丙基（ $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、和 4-伸戊炔基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$ ）。

“芳基”意指經由除去母體芳族環系統之一個碳原子的一個氫原子而衍生得之具 6 至 20 個碳原子的單價芳族烴基。典型的芳基包括，但不限於，由苯、經取代的苯、萘、蒽、聯苯等衍生得到的基團。

“芳烷基”意指其中連結至碳原子，通常是末端或 sp^3 碳原子，的一個氫原子被芳基所取代之非環狀烷基。典型的芳烷基包括，但不限於，苄基、2-苯基乙-1-基、萘甲基、2-萘乙-1-基、萘苄基、2-萘苯基乙-1-基等。芳烷基包括 6 至 20 個碳原子，例如芳烷基之烷基部份體，包括烷基、烯基或炔基具有 1 至 6 個碳原子而芳基部份體具有 5 至 14 個碳原子。

“經取代的烷基”、“經取代的芳基”、和“經取代的芳烷基”分別意指烷基、芳基、和芳烷基中之一或多個氫原子分別各自獨立地為一非氫的取代基所取代。典型的取代基包括，但不限於， $-\text{X}$ 、 $-\text{R}$ 、 $-\text{O}^-$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}^-$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NR}_3$ 、 $=\text{NR}$ 、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{NCS}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $\text{NC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{O}^-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ 、

(16)

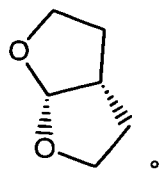
-OS(=O)₂OR、-S(=O)₂NR、-S(=O)R、-OP(=O)O₂RR、
 -P(=O)O₂RR、-P(=O)(O⁻)₂、-P(=O)(OH)₂、-C(=O)R、
 -C(=O)X、-C(S)R、-C(O)OR、-C(O)O⁻、-C(S)OR、
 -C(O)SR、-C(S)SR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-C(NR)NRR
 ，其中各個 X 各自獨立地為鹵素：F、Cl、Br、或 I；及
 各個 R 各自獨立地為-H、烷基、芳基、雜環、保護基或前
 驅藥物部份體。伸烷基、伸烯基、和伸炔基亦可類似地被
 取代。

本文中“雜環”包含（作為範列而不用於限制）
 Paquette, Leo A.; “Principles of Modern Heterocyclic
 Chemistry” (W.A. Benjamin, New York, 1968)，特別是
 第 1、3、4、6、7、和 9 章；“The Chemistry of
 Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John
 Wiley & Sons, New York, 1950 to present)，特別是第 13
 、14、16、19、和 28 冊；和 *J. Am. Chem. Soc.* (1960)
 82:5566 中所揭示的雜環。於本發明之一特定體系中，“雜
 環”包括其中的一或多個（例如，1、2、3、或 4 個）碳
 原子已經被一雜原子（例如，O、N、或 S）所取代之文中
 所定義的“碳環”。

雜環的例子包含（作為範列而不用於限制）吡啶基、
 二氫吡啶基、四氫吡啶基（哌啶基）、噻唑基、四氫噻吩
 基、硫氧化的四氫噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡
 咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯並呋喃基、硫萘基（
 thianaphthalenyl）、吲哚基、吲哚烯基（indolenyl）、喹

(17)

啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、氮雜環辛四烯基 (azocinyl)、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻吩基、噻蒎烯基 (thianthrenyl)、吡喃基、異苯並呋喃基、色烯基、咕啞基、吩噻噁基 (phenoxathinyl)、2H-吡咯基、異噻唑基、異噁唑基、吡嗪基、噻嗪基、吲嗪基 (indoliziny)、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲哚基、嘌呤基、4H-喹啉基、酞嗪基、蔡啶基、喹噁啉基、喹啉基、噲啉基、蝶啶基、4aH-呋唑基、呋唑基、β-呋啉基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲繞啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋喃基、吩噁嗪基、異色滿基、色滿基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、吲哚啉基、異吲哚啉基、奎寧環基、嗎啉基、噁唑烷基、苯並三唑基、苯並異噁唑基、羧吲哚基、苯並噁唑啉基、和靛紅醯基 (isatinoyl)、和雙-四氫呋喃基：



舉例說明但不用於限制，碳連結的雜環是連結在吡啶的第 2、3、4、5、或 6 位置、噻嗪的第 3、4、5、或 6 位置、嘧啶的第 2、4、5、或 6 位置、吡嗪的第 2、3、5、或 6 位置、呋喃、四氫呋喃、硫呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯的第 2、3、4、或 5 位置、噁唑、咪唑或噻唑的第 2、4、或 5 位置、異噁唑、吡唑、或異噻唑的第 3、4、或

(18)

5 位置、氮雜環丙烷的第 2 或 3 位置、氮雜環丁烷的第 2、3、或 4 位置、喹啉的第 2、3、4、5、6、7、或 8 位置、或異喹啉的第 1、3、4、5、6、7、或 8 位置。更典型地，碳連結的雜環包含 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-噻嗪基、4-噻嗪基、5-噻嗪基、6-噻嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、或 5-噁唑基。

舉例說明但不用於限制，氮連結的雜環是連結在氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、吡啶啉、1H-吡啶的第 1 位置、異吡啶、或異吡啶啉的第 2 位置、嗎啉的第 4 位置、及呋唑、或 β -呋啉的第 9 位置。更典型地，氮連結的雜環包含 1-氮雜環丙烷基、1-氮雜環丁烷基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基、和 1-哌啶基。

“碳環”意指飽和、未飽和或芳族環，具 3 至 7 個碳原子時為單環，具 7 至 12 個碳原子時為雙環，及具高達約 20 個碳原子時為多環。單環碳環具有 3 至 6 個環原子，更典型地具有 5 或 6 個環原子。雙環碳環具有 7 至 12 個環原子，例如，排列成為雙環 [4,5]、[5,5]、[5,6] 或 [6,6] 系統，或具有 9 或 10 個環原子，排列成雙環 [5,6] 或 [6,6] 系統。單環碳環的例子包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯

(19)

基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、苯基、螺環基 (spirylyl) 和萘基。

“連結基 (linking 或 linker)”意指共價鍵地連結磷酸系基團與藥物之化學部份體，包含一共價鍵或一原子的鏈或基團。連結基包括取代基 A^1 和 A^3 之一部份，其包括下列部份體，例如：烷氧基的重覆單元（例如，聚乙氧基，PEG，聚甲氧基）和烷胺基的重覆單元（例如，聚乙胺基，Jeffamine™）；及二酸酯和醯胺，包括琥珀酸酯、琥珀醯胺、二乙醇酸酯、丙二酸酯、和己醯胺。

“對掌性 (chiral)”乙辭意指具有無法重疊於鏡像夥伴的性質之分子，然而，“非對掌性 (achiral)”乙辭意指可重疊於其鏡像夥伴之分子。

“立體異構物”乙辭意指具有相同的化學組成但原子或基團的空間排列並不相同之化合物。

“非鏡像異構物”意指具有二或多個對掌中心且其分子不相互為鏡像之立體異構物。非鏡像異構物具有不同的物質性質，例如熔點、沸點、光學性質、和反應性。非鏡像異構物的混合物可在高解析分析步驟（例如電泳和層析）下分離。

“鏡像異構物”意指化合物之相互為無法重疊鏡像之二個立體異構物。

“治療” (treatment”或”treating) 乙辭，當有關於一種疾病或病況時，包括預防該疾病或病況的發生、抑制該疾病或病況、消除該疾病或病況、及/或緩和該疾病或病況

(20)

之一或多種徵兆。

本文中所用之立體化學的定義和慣例一般是根據 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York ; 及 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。許多有機化合物存在有光學活性型，即其具有旋轉平面偏光的平面之能力。在描述光學活性化合物時，字首 D 和 L 或 R 和 S 係用於表示該分子相對於其對掌中心的絕對構型。字首 d 和 l 或 (+) 和 (-) 係用以表示平面偏光被該分子旋轉的符號，(-) 或 l 表示該化合物是左旋的。字首 (+) 或 d 表示化合物為右旋。對於指定的化學結構，這些立體異構物是相同的，除了其相互為彼此的鏡像。一特定的立體異構物亦可為鏡像異構物，而此異構物的混合物通常稱為鏡像異構混合物。鏡像異構物之 50 : 50 混合物稱為外消旋混合物或外消旋物，其可發生於沒有立體選擇性或立體專一性的化學反應或過程的情況。“外消旋混合物”和“外消旋物”意指二鏡像異構物之等莫耳混合物，不具光學活性。

保護基

於本發明中，保護基包括前驅藥物部份體和化學保護基。

保護基是可獲致的，習知和常用的，且任意地用於防

(21)

止被保護的基團在合成過程（即製備本發明之化合物的途徑或方法）中進行副反應。大部份而言，當進行保護時，決定那個基團被保護及化學保護基“PG”的性質將決定於待保護的反應所對抗的化學條件（例如酸性、鹼性、氧化、還原或其他條件）和所欲的合成目標。當化合物經數個PG取代時，PG基並不需要，通常不是，相同的。通常，PG將用於保護例如羧基、羥基、硫醇基、或胺基之官能基，及因而防止副反應或者另一方面利於合成的功效。釋出自由的去保護基團之去保護反應的順序決定於所欲的合成方向和所遭遇的反應條件，且可以熟悉此項技術人士決定之任何順序進行。

本發明之化合物的各種保護基可被保護。例如，-OH基（不論是羥基、羧酸、膦酸、或其他官能基）的保護基包括“醚-或酯-形成基”。醚-或酯-形成基可於下文所述之合成途徑中用作為化學保護基。然而，熟悉此項技術人士將明白，部份羥基和硫醇基保護基既不是醚-亦不是酯-形成基，且包括醯胺，如下所述。

許多羥基保護基和醯胺形成基和對應的化學裂斷反應已揭示於 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (“Greene”)。亦參見 Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)，其內容完全併入本文以供參考。特別是 Chapter 1, *Protecting Groups: An*

(22)

Overview, pages 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, pages 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, pages 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, pages 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, pages 155-184。對於羧酸、磷酸、磷酸酯、磺酸的保護基和其他酸的保護基請參見下文中之 Greene。此類基團包括（舉例說明但不用於限制）酯、醯胺、醯肼等。

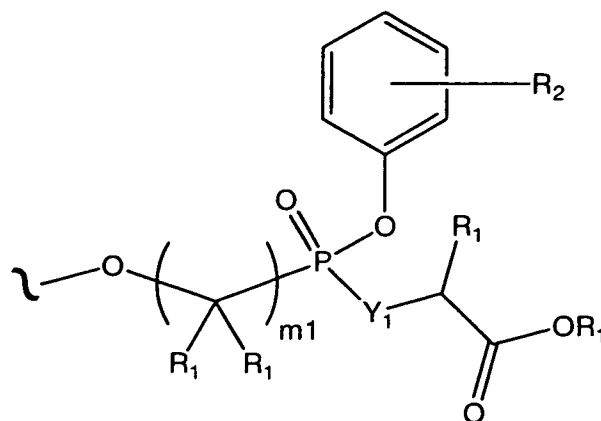
形成醚和酯的保護基

酯-形成基包括：（1）磷酸酯-形成基，例如磷酸醯胺酯-酯、硫代磷酸酯、磷酸酯、和磷酸二醯胺酯；（2）羧基酯-形成基；及（3）硫酯-形成基，例如磺酸酯、硫酸酯、和亞磺酸酯。

本發明之化合物的磷酸系部份體可或不可以是前驅藥物部份體，即其會或不會受到水解或酶促裂解或改性反應所影響。一些磷酸系部份體在大部份或幾乎所有的代謝條件下是安定的。例如，二烷基磷酸酯（其中該烷基具有二或多個碳原子）在活體內可具有相當可觀的安定性，因為其水解速率緩慢。

關於磷酸系前驅藥物部份體，許多結構上變化的前驅藥物已經揭示於討論磷酸的部份（Freeman and Ross in Progress in Medicinal Chemistry 34: 112-147（1997），且涵蓋在本發明的範圍內。磷酸酯-形成基的例子是如下式所示之次結構 A₃ 中之苯基碳環：

(23)



其中 R_1 可為 H 或 C_1-C_{12} 烷基； m_1 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8，及苯基碳環係經 0 至 3 個 R_2 基團所取代。當 Y_1 是 O 時，形成乳酸酯，當 Y_1 是 $N(R_2)$ 、 $N(OR_2)$ 或 $N(N(R_2)_2)$ 時，形成磷酸鹽胺酯-酯。

於酯-形成的角色中，保護基通常是結合至任何酸性基團，例如（舉例說明但不用於限制） $-CO_2H$ 或 $-C(S)OH$ 基，因而得到 $-CO_2R^x$ ，其中 R^x 是如文中所定義。此外， R^x 包括例如 WO 95/07920 中例舉的酯基。

保護基的例子包括：

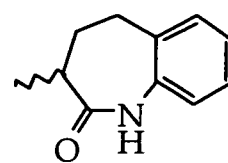
C_3-C_{12} 雜環（如上所述）或芳基。此芳族基團任意地為多環或單環。其例子包含苯基、螺環基（spirylyl）、2-和 3-吡咯基、2-和 3-噁吩基、2-和 4-咪唑基、2-、4-和 5-噁唑基、3-和 4-異噁唑基、2-、4-和 5-噻唑基、3-、4-和 5-異噻唑基、3-和 4-吡啶基、1-、2-、3-和 4-吡啶基、和 1-、2-、4-和 5-嘧啶基，

其中 C_3-C_{12} 雜環或芳基經下列基團所取代：鹵基、 R^1 、 $R^1-O-C_1-C_{12}$ 伸烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、CN、 NO_2 、OH、羧基、羧基酯、硫醇、硫酯、 C_1-C_{12} 鹵烷基（1-6 個鹵原子）、 C_2-C_{12} 烯基或 C_2-C_{12} 炔基。此類基團包含

(24)

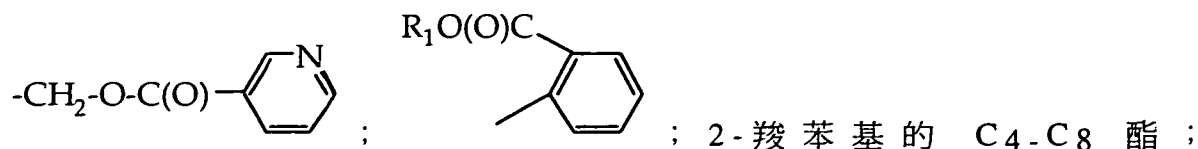
2-、3-和 4-烷氧基苄基 (C_1-C_{12} 烷基) 、 2-、3-和 4-甲氧基苄基、2-、3-和 4-乙氧基苄基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-和 3,5-二乙氧基苄基、2-和 3-乙氧羰基-4-羥基苄基、2-和 3-乙氧基-4-羥基苄基、2-和 3-乙氧基-5-羥基苄基、2-和 3-乙氧基-6-羥基苄基、2-、3-和 4-O-乙醯基苄基、2-、3-和 4-二甲胺基苄基、2-、3-和 4-甲硫基苄基、2-、3-和 4-鹵基苄基 (包含 2-、3-和 4-氟苄基和 2-、3-和 4-氯苄基) 、 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-和 3,5-二甲基苄基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-和 3,5-二羧乙基苄基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-和 3,5-二甲氧基苄基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-和 3,5-二鹵基苄基 (包含 2,4-二氟苄基和 3,5-二氟苄基) 、 2-、3-和 4-鹵烷基苄基 (1 至 5 個鹵原子、 C_1-C_{12} 烷基，包含 4-三氟甲基苄基) 、 2-、3-和 4-氟基苄基、2-、3-和 4-硝基苄基、2-、3-和 4-鹵烷基苄基 (1 至 5 個鹵原子、 C_1-C_{12} 烷基，包含 4-三氟甲基苄基) 和 2-、3-和 4-三氯甲基苄基和 2-、3-和 4-三氯甲基苄基) 、 4-N-甲基哌啶基、3-N-甲基哌啶基、1-乙基哌嗪基、苄基、烷基水楊基苄基 (C_1-C_4 烷基，包含 2-、3-和 4-乙基水楊基苄基) 、 2-、3-和 4-乙醯基苄基、1,8-二羥基萘基 ($-C_{10}H_6-OH$) 和芳氧基乙基 [C_6-C_9 芳基 (包含苯氧基乙基)] 、 2,2'-二羥基聯苄基、2-、3-和 4-N,N-二烷基胺基苯酚 ($-C_6H_4CH_2-N(CH_3)_2$) 、三甲氧基苄基、三

乙氧基苄基、2-烷基吡啶基 (C_{1-4} 烷基) ；



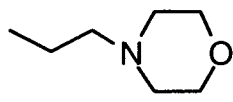
；

(25)



和 C₁-C₄ 伸烷基 -C₃-C₆ 芳基 (包含苄基、-CH₂-吡咯基、-CH₂-噻吩基、-CH₂-咪唑基、-CH₂-噁唑基、-CH₂-異噁唑基、-CH₂-噻唑基、-CH₂-異噻唑基、-CH₂-吡唑基、-CH₂-吡啶基和 -CH₂-嘧啶基) , 而其芳基經 3 至 5 個鹵原子或 1 至 2 個選自鹵素、C₁-C₁₂ 烷氧基 (包含甲氧基和乙氧基) 、氰基、硝基、OH、C₁-C₁₂ 鹵烷基 (1 至 6 個鹵原子 ; 包含 -CH₂CCl₃) 、C₁-C₁₂ 烷基 (包含甲基和乙基) 、C₂-C₁₂ 烯基或 C₂-C₁₂ 炔基的原子或基團所取代 ; 烷氧基乙基 [C₁-C₆ 烷基 , 包含 -CH₂-CH₂-O-CH₃ (甲氧基乙基)] ; 烷基 , 經如上所述之任何的芳基取代基所取代 , 特別是 OH , 或為 1 至 3 個鹵原子所取代 (包含 -CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂CH₃、

-(CH₂)₃CH₃、-(CH₂)₄CH₃、-(CH₂)₅CH₃、-CH₂CH₂F、

-CH₂CH₂Cl、-CH₂CF₃、和 -CH₂CCl₃) ;  ; -N-

2-丙基嗎啉基、2,3-二氫-6-羥基茚、芝麻酚 (sesamol) 、兒茶酚單酯、-CH₂-C(O)-N(R¹)₂、-CH₂-S(O)(R¹)、

-CH₂-S(O)₂(R¹)、

-CH₂-CH(OC(O)CH₂R¹)-CH₂(OC(O)CH₂R¹)、膽甾醇基、烯醇丙酮酸 (HOOC-C(=CH₂)-)、甘油 ;

5 或 6 碳的單糖、二糖或低聚糖 (3 至 9 個單糖基團) ;

三甘油酯 , 例如 α-D-β-二甘油酯 (其中含有甘油酯脂

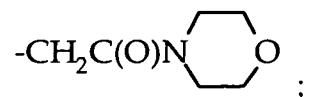
(26)

質的脂肪酸一般是天然存在的飽和或未飽和的 C₆-26、C₆-18 或 C₆-10 脂肪酸，例如亞油酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、棕櫚油酸、亞麻酸等脂肪酸），經由三甘油酯的甘油基的氧而與母體分子的鹽基相連結；

磷脂，經由磷脂的磷酸基而與羧基相連結；

酞基（如 Clayton et al., *Antimicrob. Agents Chemo.* (1974) 5 (6) :670-671 之圖 1 所示）；

環狀碳酸酯，例如（5-R_d-2-酮-1,3-二噁茂烯（dioxolen）-4-基）甲酯（Sakamoto et al., *Chem. Pharm. Bull.* (1984) 32 (6) 2241-2248），其中 R_d 是 R₁、R₄ 或芳基；及



本發明之化合物的羥基任意地經 WO94/21604 揭示之基團 III、IV 或 V 中之一者所取代，或經異丙基所取代。

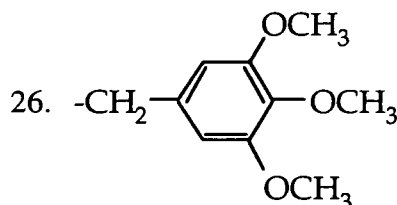
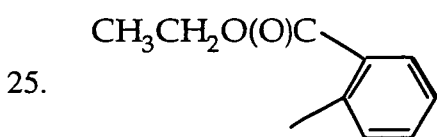
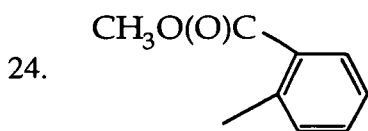
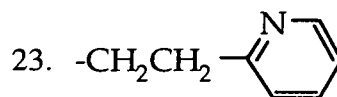
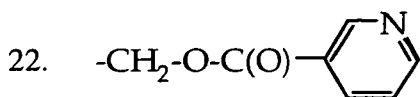
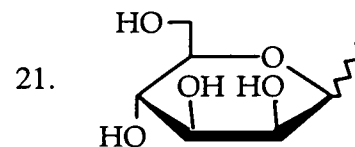
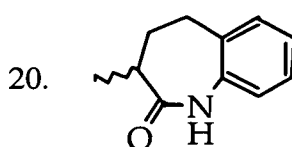
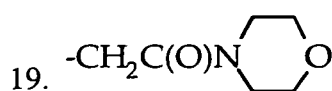
表 A 列示保護基酯部份體的例子，而其，例如，可經由氧而鍵結至 -C(O)O- 和 -P(O)(O-)₂ 基團。表中亦列示數個鹽胺化物（amidate），其係直接鍵結至 -C(O)- 或 -P(O)₂。結構式 1-5、8-10 和 16、17、19-22 的酯係藉由令具有自由羥基的該化合物與對應的鹵化物（氯化物或鹽鹵等）和 N,N-二環己基-N-嗎啉甲脒（或其他的鹼例如 DBU、三乙胺、CsCO₃、N,N-二甲基苯胺等）於 DMF（或其他的溶劑例如乙腈或 N-甲基吡咯烷酮）中反應而製得。當待保護的化合物是磷酸酯時，結構式 5-7、11、12、21、和 23-26 的酯係藉由令醇或醇鹽（或例如 13、14

(27)

和 15 化合物時，為對應的胺）與單氯磷酸酯或二氯磷酸酯（或其他活化的磷酸酯）反應而製得。

表 A

1. $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)_2^*$	10. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
2. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{R}_1)$	11. $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$
3. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}_1)$	12. $-\text{C}_6\text{H}_5$
4. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	13. $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
5. 3-膽甾基	14. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
6. 3-吡啶基	15. $-\text{NHR}_1$
7. N-乙基嗎啉基	16. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$
8. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	17. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
9. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$	18. $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{H}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)-\text{CH}_2-(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)^*$



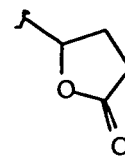
#-對掌中心是（R）、（S）或外消旋的。

其他適合於本文所用的酯揭示於 EP 632,048。

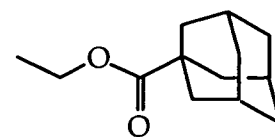
保護基亦包含形成“雙酯”的原官能性基團（

(28)

prof functionalities) , 例如 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、



$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ 、 或結構式 $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ 或 } \text{W}^5)\text{O}((\text{CO})\text{R}^{37})$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ 或 } \text{W}^5)((\text{CO})\text{OR}^{38})$ 所示之烷基 - 或芳基 - 醯氧基烷基 (連結至酸性基團的氧) , 其中 R^{37} 和 R^{38} 是烷基、芳基、或烷芳基 (參見 US 4,968,788) 。通常, R^{37} 和 R^{38} 是大體積的基團, 例如支鏈烷基、鄰位取代的芳基、間位取代的芳基、或其組合, 包含具 1 至 6 個碳原子之正 (直鏈) 、第二、異 - 和第三 - 烷基。其例子是特戊醯氧基甲基。這些基團是特別用作為口服的前驅藥物, 此類有用的保護基的例子是烷醯氧基甲酯及其衍生物,



包含 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、

$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、

$-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 、

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 和

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。

於一些體系中, 被保護的酸性基團是酸性基團的酯, 且是含有羥基的官能基。其他的體系中, 胺基化合物是用以保護酸官能基。適合之含有羥基或胺基的官能基係如上文所述或參見 WO 95/07920。特別有興趣的基團是胺基酸

(29)

、胺基酸酯、多肽、或芳醇。典型的胺基酸、多肽和羧基-酯化的胺基酸揭示於 WO 95/07920 第 11-18 頁和相關部份中之 L1 或 L2。WO 95/07920 特別教示磷酸的醯胺酯，但是須明白的是所述的醯胺酯是由任一種文中所述的酸基與 WO 95/07920 所述的胺基酸殘基所形成。

用於保護酸性官能基之典型的酯亦揭示於 WO 95/07920，同樣地，須明白的是相同的酯可由本文中所揭示的酸性基團與 '920 文獻的磷酸系基團所形成。典型的酯至少定義於 WO 95/07920 第 89-93 頁（在 R³¹ 或 R³⁵ 之定義內）、第 105 頁的表、和第 21-23 頁（R 的定義）。特別有興趣的是下列基團的酯：未經取代的芳基（例如苯基）或芳烷基（例如苄基）、或經羥基-、鹵基-、烷氧基-、羧基-及/或烷酯羧基-取代的芳基或烷芳基（特別是苯基、鄰-乙氧基苯基、或 C₁-C₄ 烷酯羧基苯基（水楊酸 C₁-C₁₂ 烷酯））。

經保護的酸性基團，特別是當使用 WO 95/07920 的酯或醯胺時，可用作為口服的前驅藥物。然而，並無必要為了使本發明的化合物有效地經口投服而保護酸性基團。當本發明之化合物具有被保護的基團時，特別是當全身或經口投服胺基酸的醯胺化物或經取代和未經取代的芳基酯時，其可進行活體內水解反應而產生自由酸。

可有一或多個酸性羥基被保護。如果一個以上的酸性羥基被保護，則可使用相同或不同的保護基，例如酯可不同或相同，或可使用混合的醯胺化物和酯。

(30)

典型的羥基保護基揭示於 Greene (第 14-118 頁) , 包含經取代的甲基和烷基醚類、經取代的苄基醚類、甲矽烷基醚類、酯類 (包括磺酸酯) 、和碳酸酯。

例如：

- 醚類 (甲基、第三丁基、烯丙基) ；
- 經取代的甲基醚類 (甲氧甲基、甲硫甲基、第三丁硫甲基、(苄基二甲基甲矽烷基) 甲氧甲基、苄氧甲基、*p*-甲氧基苄氧甲基、(4-甲氧基苯氧基) 甲基、癒瘡木酚 (guaiacol) 甲基、第三丁氧甲基、4-戊烯氧甲基、甲矽烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二 (2-氯乙氧基) 甲基、2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧甲基、四氫吡喃基、3-溴四氫吡喃基、四氫噻喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫噻喃基、*S,S*-二氧化物、1- [(2-氯-4-甲基) 苯基] -4-甲氧基哌啶-4-基、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫硫呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-伸甲基苯並呋喃-2-基)) ；
- 經取代的乙基醚類 (1-乙氧基乙基、1- (2-氯乙氧基) 乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲矽烷基乙基、2- (苯硫基) 乙基，
- *p*-氯苯基、*p*-甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基) ；
- 經取代的苄基醚類 (*p*-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄

(31)

基、*o*-硝基苄基、*p*-硝基苄基、*p*-鹵基苄基、2,6-二氯苄基、*p*-氰基苄基、*p*-苯基苄基、2-和 4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 *N*-氧化物、二苯基甲基、*p,p'*-二硝基二苯基甲基、5-二苯並環庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、*p*-甲氧基苯基二苯基甲基、二(*p*-甲氧基苯基)苯基甲基、三(*p*-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲醯甲氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯酞醯亞胺基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙醯丙醯氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲醯氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基甲基)二(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕啞基、9-(9-苯基-10-酮基)蒽基、1,3-苯並二噻茂烷(benzodithiolan)-2-基、苯並異噻唑基 *S,S*-二氧化物)；

- 甲矽烷基醚類(三甲基甲矽烷基、三乙基甲矽烷基、三異丙基甲矽烷基、二甲基異丙基甲矽烷基、二乙基異丙基甲矽烷基、二甲基己基甲矽烷基、第三丁基二甲基甲矽烷基、第三丁基二苯基甲矽烷基、三(苄基)甲矽烷基、三(對二甲苯基)甲矽烷基、三苯基甲矽烷基、二苯基甲基甲矽烷基、第三丁基甲氧基苯基甲矽烷基)；
- 酯類(甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、*p*-氯苯

(32)

氧基乙酸酯、*p*-聚-苯基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-酮戊酸酯（乙醯丙酸酯）、4,4-（乙二硫基）戊酸酯、特戊酸酯、金剛烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、*p*-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯（茱酸酯））；

- 碳酸酯類（甲基、9-芴基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-（三甲基甲矽烷基）乙基、2-（苯磺醯基）乙基、2-（三苯磷基）乙基、異丁基、乙烯基、烯丙基、*p*-硝基苯基、苈基、*p*-甲氧基苈基、3,4-二甲氧基苈基、*o*-硝基苈基、*p*-硝基苈基、*S*-苈基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基、甲基二硫代碳酸酯）；
- 促進裂斷的基團（2-碘苯甲酸酯、4-疊氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、*o*-（二溴甲基）苯甲酸酯、2-甲醯基苯磺酸酯、碳酸 2-（甲硫基甲氧基）乙酯、4-（甲硫基甲氧基）丁酸酯、2-（甲硫基甲氧基甲基）苯甲酸酯）；其他的酯類（2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-（1,1,3,3-四甲基丁基）苯氧基乙酸酯、2,4-二（1,1-二甲基丙基）苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、異丁酸酯、單琥珀酸酯、（*E*）-2-甲基-2-丁烯酸酯（惕各酸酯）、*o*-（甲氧羰基）苯甲酸酯、*p*-聚-苯甲酸酯、 α -萘酸酯、硝酸酯、*N,N,N',N'*-四甲基磷酸二醯胺酯（phosphorodiamidate）、*N*-苯基胺基甲酸酯、硼酸酯、二甲基磷硫醯基（dimethylphosphinothioyl）、2,4-二硝基苯基亞磺酸酯

(33)

(sulfenate)) ; 及

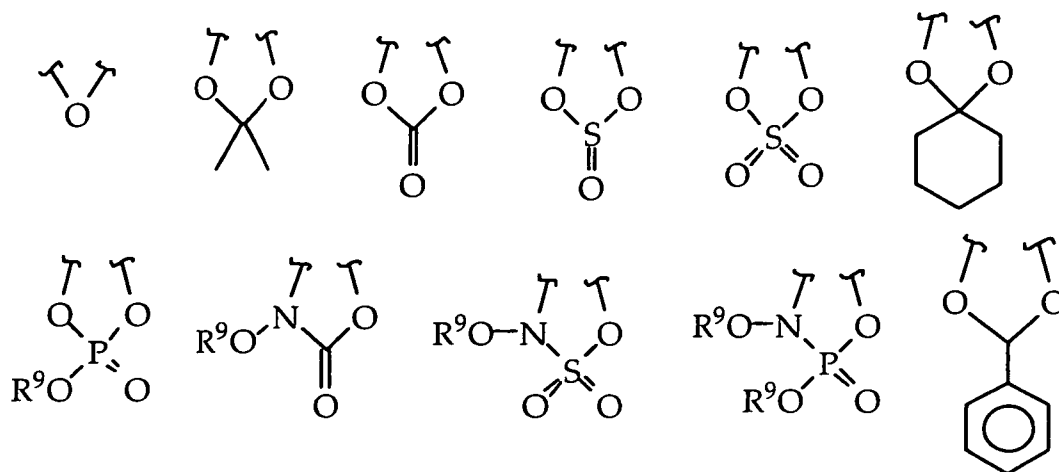
- 磺酸酯類 (硫酸酯、甲磺酸酯、苄基磺酸酯、對甲苯磺酸酯) 。

典型的 1,2-二醇保護基 (因此，通常是二個 OH 基與保護性官能基一起) 揭示於 Greene 文獻的第 118-142 頁，包含環狀縮醛和縮酮類 (亞甲基、亞乙基、1-第三丁基亞乙基、1-苯基亞乙基、(4-甲氧基苯基) 亞乙基、2,2,2-三氯亞乙基、丙酮化物 (acetone) (亞異丙基)、亞環戊基、亞環己基、亞環庚基、亞苄基、*p*-甲氧基亞苄基、2,4-二甲氧基亞苄基、3,4-二甲氧基亞苄基、2-硝基亞苄基) ; 環狀原酸酯類 (甲氧基亞甲基、乙氧基亞甲基、二甲氧基亞甲基、1-甲氧基亞乙基、1-乙氧基亞乙基、1,2-二甲氧基亞乙基、 α -甲氧基亞苄基、1- (*N,N*-二甲基胺基) 亞乙基衍生物、 α - (*N,N*-二甲基胺基) 亞苄基衍生物、2-氧雜亞環戊基) ; 甲矽烷基衍生物 (二-第三丁基亞甲矽烷基、1,3- (1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷亞基 (disiloxanylidene))、及四-第三丁氧基二矽氧烷-1,3-二亞基)、環狀碳酸酯類、環狀硼酸酯類、乙基硼酸酯和苯基硼酸酯。

更典型地，1,2-二醇保護基包含表 B 所示者，更典型地是環氧化物、丙酮化物、環狀縮酮和芳基縮醛。

(34)

表 B



其中 R^9 是 C_1 - C_6 烷基。

胺基保護基

其他類的胺基保護基包括 Greene 文獻第 315-385 頁所揭示之任何典型的胺基保護基。其包含：

- 胺基甲酸酯類：（甲基和乙基、9-芴甲基、9-（2-磺基）芴甲基、9-（2,7-二溴）芴甲基、2,7-二-第三丁基-〔9-（10,10-二酮-10,10,10,10-四氫嚙噁烷基）〕甲基、4-甲氧基苯甲醯甲基）；
- 經取代的乙基：（2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲矽烷基乙基、2-苯基乙基、1-（1-金剛烷基）-1-甲基乙基、1,1-二甲基-2-鹵乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、1-甲基-1-（4-聯苯基）乙基、1-（3,5-二-第三丁基苯基）-1-甲基乙基、2-（2'-和 4'-吡啶基）乙基、2-（*N,N*-二環己基甲醯胺基）乙基、第三丁基、1-金剛烷基、乙烯基、烯丙基、1-異丙基烯丙基、肉桂基、4-硝基肉桂基、8-喹啉基

(35)

、*N*-羥基哌啶基、烷二硫基、苄基、*p*-甲氧基苄基、*p*-硝基苄基、*p*-溴苄基、*p*-氯苄基、2,4-二氯苄基、4-甲基亞磺醯基苄基、9-蒾甲基、二苯基甲基)；

- 促進裂斷的基團：(2-甲硫基乙基、2-甲基磺醯基乙基、2-(*p*-甲苄磺醯基)乙基、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基、4-甲硫基苯基、2,4-二甲硫基苯基、2-膦醯基乙基、2-三苯膦醯基異丙基、1,1-二甲基-2-氰基乙基、*m*-氯-*p*-醯氧基苄基、*p*-(二羥基氧硼基)苄基、5-苯並異噁唑基甲基、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基)；

- 可光裂解的基團：(*m*-硝基苯基、3,5-二甲氧基苄基、*o*-硝基苄基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基、苯基(*o*-硝基苯基)甲基)；脲類衍生物(吩噻嗪基-(10)-羰基、*N'*-*p*-甲苄磺醯胺羰基、*N'*-苯基胺基硫羰基)；

- 其他的胺基甲酸酯類：(*t*-戊基、*S*-苄基硫代胺基甲酸酯、*p*-氰基苄基、環丁基、環己基、環戊基、環丙基甲基、*p*-癸氧基苄基、二異丙基甲基、2,2-二甲氧基羰乙烯基、*o*-(*N,N*-二甲基甲醯胺基)苄基、1,1-二甲基-3-(*N,N*-二甲基甲醯胺基)丙基、1,1-二甲基丙炔基、二(2-吡啶基)甲基、2-呋喃甲基、2-碘乙基、異冰片基、異丁基、異菸鹼基、*p*-(*p'*-甲氧基苯基偶氮基)苄基、1-甲基環丁基、1-甲基環己基、1-甲基-1-環丙基甲基、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)

(36)

乙基、1-甲基-1-(*p*-苯基偶氮苯基)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基、苯基、*p*-(苯基偶氮基)苄基、2,4,6-三-第三丁基苯基、4-(三甲基鉍)苄基、2,4,6-三甲基苄基)；

- 醯胺類：(*N*-甲醯基、*N*-乙醯基、*N*-氯乙醯基、*N*-三氯乙醯基、*N*-三氟乙醯基、*N*-苯基乙醯基、*N*-3-苯基丙醯基、*N*-吡啶甲醯基、*N*-3-吡啶基甲醯胺、*N*-苯甲醯基苯基丙胺醯基、*N*-苯甲醯基、*N*-*p*-苯基苯甲醯基)；
- 促進裂斷的醯胺類：(*N*-*o*-硝基苯基乙醯基、*N*-*o*-硝基苯氧基乙醯基、*N*-乙醯基乙醯基、(*N'*-二硫代苄氧羰胺基)乙醯基、*N*-3-(*p*-羥基苯基)丙醯基、*N*-3-(*o*-硝基苯基)丙醯基、*N*-2-甲基-2-(*o*-硝基苯氧基)丙醯基、*N*-2-甲基-2-(*o*-苯基偶氮苯氧基)丙醯基、*N*-4-氯丁醯基、*N*-3-甲基-3-硝基丁醯基、*N*-*o*-硝基肉桂醯基、*N*-乙醯基甲硫胺酸、*N*-*o*-硝基苯甲醯基、*N*-*o*-(苯甲醯氧基甲基)苯甲醯基、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮)；
- 環狀醯亞胺衍生物：(*N*-酞醯亞胺、*N*-二硫雜琥珀醯基、*N*-2,3-二苯基順丁烯二醯基、*N*-2,5-二甲基吡咯基、*N*-1,1,4,4-四甲基二甲矽烷基氮雜環戊烷加合物、5-取代的 1,3-二甲基-1,3,5-三氮雜環己-2-酮、5-取代的 1,3-二苄基-1,3,5-三氮雜環己-2-酮、1-取代的 3,5-二硝基-4-吡啶酮基)；

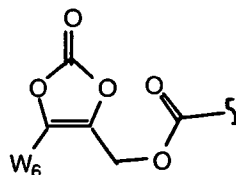
(37)

- *N*-烷基和 *N*-芳基胺類：（*N*-甲基、*N*-烯丙基、*N*-〔2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基〕甲基、*N*-3-乙醯氧基丙基、*N*-（1-異丙基-4-硝基-2-酮基-3-吡咯啉-3-基）、四級銨鹽、*N*-苄基、*N*-二（4-甲氧基苯基）甲基、*N*-5-二苯並環庚基、*N*-三苯基甲基、*N*-（4-甲氧基苯基）二苯基甲基、*N*-9-苯基芴基、*N*-2,7-二氯-9-芴基伸甲基、*N*-二茂鐵基甲基、*N*-2-吡啶甲胺 *N*'-氧化物）；
- 亞胺衍生物：（*N*-1,1-二甲硫基亞甲基、*N*-亞苄基、*N*-*p*-甲氧基亞苄基、*N*-二苯基亞甲基、*N*-〔（2-吡啶基）苯基〕亞甲基、*N*,（*N*',*N*'-二甲基胺基）亞甲基、*N*,*N*'-亞異丙基、*N*-*p*-硝基亞苄基、*N*-亞水楊基、*N*-5-氯亞水楊基、*N*-（5-氯-2-羥基苯基）苯基亞甲基、*N*-亞環己基）；
- 烯胺衍生物：（*N*-（5,5-二甲基-3-酮基-1-環己烯基））；
- *N*-金屬衍生物：（*N*-硼烷衍生物、*N*-二苯基亞硼酸（borinic acid）衍生物、*N*-〔苯基（五羰基鉻-或-鎢）〕碳烯基、*N*-銅或 *N*-鋅螯合物）；
- *N*-*N* 衍生物：（*N*-硝基、*N*-亞硝基、*N*-氧化物）；
- *N*-*P* 衍生物：（*N*-二苯膦基、*N*-二甲硫膦基、*N*-二苯硫膦基、*N*-二烷基磷醯基、*N*-二苄基磷醯基、*N*-二苯基磷醯基）；
- *N*-*Si* 衍生物、*N*-*S* 衍生物、和 *N*-亞磺醯基（sulfenyl

(38)

) 衍生物：(*N*-苯亞磺醯基、*N*-*o*-硝基苯亞磺醯基、*N*-2,4-二硝基苯亞磺醯基、*N*-五氯苯亞磺醯基、*N*-2-硝基-4-甲氧基苯亞磺醯基、*N*-三苯基甲基亞磺醯基、*N*-3-硝基吡啶亞磺醯基)；和 *N*-磺醯基衍生物(*N*-*p*-甲苯磺醯基、*N*-苯磺醯基、*N*-2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺醯基、*N*-2,4,6-三甲氧基苯磺醯基、*N*-2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺醯基、*N*-五甲基苯磺醯基、*N*-2,3,5,6,-四甲基-4-甲氧基苯磺醯基、*N*-4-甲氧基苯磺醯基、*N*-2,4,6-三甲基苯磺醯基、*N*-2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺醯基、*N*-2,2,5,7,8-五甲基色滿-6-磺醯基、*N*-甲磺醯基、*N*- β -三甲基甲矽烷基乙磺醯基、*N*-9-蒽磺醯基、*N*-4-(4',8'-二甲氧基萘甲基)苯磺醯基、*N*-苄基磺醯基、*N*-三氟甲磺醯基、*N*-苯甲磺醯甲磺醯基)。

更典型地，經保護的胺基包含胺基甲酸酯和磺胺，更典型地是 -NHC(O)R^1 或 $\text{-N=CR}^1\text{N(R}^1\text{)}_2$ 。其他可作為前驅藥物之胺基或 $\text{-NH(R}^5\text{)}$ 的保護基是：



參見，例如，Alexander, J. et al. (1996) *J. Med. Chem.* 39:480-486。

(39)

胺基酸和多肽保護基和共軛物

本發明之化合物的胺基酸或多肽保護基係如式 $R^{15}NHCH(R^{16})C(O)-$ 所示，其中 R^{15} 是 H、胺基酸或多肽殘基、或 R^5 ，及 R^{16} 係如下所定義。

R^{16} 是低級烷基 (C_1-C_6) 或經胺基、羧基、醯胺、羧基酯、羥基、 C_6-C_7 芳基、胍基、三唑基、吡啶基、巰基、亞砷、及/或烷基磷酸酯所取代的低級烷基 (C_1-C_6)。

R^{10} 亦與胺基酸 αN 一起形成脯胺酸殘基 ($R^{10}=-(CH_2)_3-$)。然而， R^{10} 通常是天然胺基酸的側基，例如 H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHCH_3-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-CH_2CH_2-S-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)-CH_3$ 、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2-C_6H_4OH$ 、 $-CH_2-CO-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CO-NH_2$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 和 $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)-NH_2$ 。 R_{10} 亦包括 1-胍基丙-3-基、苄基、4-羥苄基、咪唑-4-基、吡啶-3-基、甲氧苯基和乙氧苯基。

另一類的保護基包括含胺基的化合物的殘基，特別是胺基酸、多肽、保護基、 $-NH SO_2R$ 、 $NHC(O)R$ 、 $-N(R)_2$ 、 NH_2 或 $-NH(R)(H)$ ，因而，例如，羧酸與胺反應，即偶合，而形成醯胺， $C(O)NR_2$ 。磷酸可與胺反應而形成磷酸醯胺酯， $-P(O)(OR)(NR_2)$ 。

通常，胺基酸的結構為 $R^{17}C(O)CH(R^{16})NH-$ ，其中 R^{17} 是 $-OH$ 、 $-OR$ 、胺基酸或多肽殘基。胺基酸是低分子量化合物，低於約 1,000 MW，含有至少一個胺基或亞胺基

(40)

和至少一個羧基。通常，胺基酸存在於自然界，即可於生物材料中檢測得到，例如細菌或其他微生物、植物、動物或人類。適合的胺基酸典型地是 α -胺基酸，即特徵為一胺基或亞胺基氮原子與一羧基的碳原子被一單取代或未經取代的 α 碳原子所分隔開之化合物。特別有興趣的是斥水性殘基例如單-或二-烷基或芳基胺基酸、環烷基胺基酸等。此類殘基藉由增加母體藥物的分配係數而提供細胞穿透性。典型地，所述殘基不含有巰基或胍基取代基。

天然發生的胺基酸殘基是天然存在於植物、動物或微生物（特別是其蛋白質）中的殘基。最典型地，多肽是實質上由所述之天然發生的胺基酸殘基所組成。這些胺基酸是甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、穀胺酸、門冬胺酸、離胺酸、羥基離胺酸、精胺酸、組胺酸、苯基丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、脯胺酸、門冬醯胺、穀胺醯胺和羥基脯胺酸。此外，亦包括非天然的胺基酸，例如，valanine、苯基甘胺酸和高精胺酸。一般常見之未編碼的胺基酸亦可用於本發明。所有用於本發明之胺基酸可為D-或L-光學異構物。此外，其他的肽摹擬物（peptidomimetics）亦可用於本發明。一般的評論請參見 Spatola, A. F., in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*, B. Weinstein, eds., Marcel Dekker, New York, p. 267 (1983)。

當保護基是單一胺基酸殘基或多肽時，其任意地被取

(41)

代在本發明化合物中之取代基 A^1 、 A^2 或 A^3 的 R^3 上。此共軛物是藉由與胺基酸（或例如多肽的 C-端胺基酸）的羧基形成醯胺鍵而得到。同樣地，共軛物是在 R^3 與胺基酸或多肽的胺基間形成。通常，只有母體分子中的一個位置是被文中所述的胺基酸所醯胺化，雖然在導入一個以上之允許的位置上導入胺基酸是在本發明的範圍內。通常， R^3 的羧基被胺基酸所醯胺化。通常，胺基酸的 α -胺基或 α -羧基或多肽的末端胺基或羧基係鍵結至母體官能基，即胺基酸側鏈中的羧基或胺基通常是不用於與母體化合物形成醯胺鍵的（雖然上述基團在合成共軛物期間可能需要被保護，如下文所述）。

關於胺基酸或多肽之含羧基的側鏈，須明白的是，羧基將任意地，例如被 R^1 所阻斷、被 R^5 酯化或被醯胺化。同樣地，胺基側鏈 R^{16} 將任意地被 R^1 阻斷或被 R^5 取代。

所述之與側鏈胺基或羧基形成的酯或醯胺鍵，例如與母體分子形成的酯或醯胺，是任意地於活體內或活體外在酸性（ $pH < 3$ ）或鹼性（ $pH > 10$ ）條件下水解。或者，其在人類胃腸道內實質上是安定的，但是於血液或細胞內的環境下會進行酶促水解反應。酯或胺基酸或多肽醯胺化物亦可用作為製備含有自由胺基或羧基的母體分子的中間物。母體化合物的自由酸或鹼，例如，係由本發明之酯或胺基酸或多肽共軛物經由傳統的水解步驟而立即形成。

當胺基酸殘基含有一或多個對掌中心時，適當的話，可使用 D、L、內消旋、蘇型（threo）或赤型（erythro）

(42)

外消旋物、scalemates 或其混合物中任一者。通常，如果中間物是在非酶促的條件下水解時（在醯胺是用作爲自由酸或自由胺的化學中間物的情況），可使用 D 異構物。反之，L 異構物是更適合的，因爲其同時容許非酶促和酶促的水解反應，且於胃腸道內可更有效地爲胺基酸或二肽基轉送系統所傳送。

適合的胺基酸（其殘基係以 R^x 或 R^y 表示）的例子包含下列：

甘胺酸；

胺基多元羧酸，例如門冬胺酸、 β -羥基門冬胺酸、穀胺酸、 β -羥基穀胺酸、 β -甲基門冬胺酸、 β -甲基穀胺酸、 β,β -二甲基門冬胺酸、 γ -羥基穀胺酸、 β,γ -二羥基穀胺酸、 β -苯基穀胺酸、 γ -亞甲基穀胺酸、3-胺基己二酸、2-胺基庚二酸、2-胺基辛二酸和 2-胺基癸二酸；

胺基酸醯胺，例如穀胺醯胺和門冬醯胺；

多胺基-或多鹼式-單元羧酸，例如精胺酸、離胺酸、 β -胺基丙胺酸、 γ -胺基丁胺酸、鳥胺酸、瓜胺酸、高精胺酸、高瓜胺酸、羥基離胺酸、別羥離胺酸（allohydroxylsine）和二胺基丁酸；

其他鹼式胺基酸殘基，例如組胺酸；

二胺基二羧酸，例如 α,α' -二胺基琥珀酸、 α,α' -二胺基戊二酸、 α,α' -二胺基己二酸、 α,α' -二胺基庚二酸、 α,α' -二胺基- β -羥基庚二酸、 α,α' -二胺基辛二酸、 α,α' -二胺基壬二酸、和 α,α' -二胺基癸二酸；

(43)

亞胺酸，例如脯胺酸、羥基脯胺酸、別羥脯胺酸（allohydroxyproline）、 γ -甲基脯胺酸、哌啶酸、5-羥基哌啶酸、和氮雜環丁烷-2-甲酸；

單-或二-烷基（通常是 C_1-C_8 支鏈或直鏈）胺基酸，例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、烯丙基甘胺酸、丁胺酸、正纈胺酸、正白胺酸、庚胺酸、 α -甲基絲胺酸、 α -胺基- α -甲基- γ -羥基戊酸、 α -胺基- α -甲基- δ -羥基戊酸、 α -胺基- α -甲基- ϵ -羥基癸酸、異纈胺酸、 α -甲基穀胺酸、 α -胺基異丁酸、 α -胺基二乙基乙酸、 α -胺基二異丙基乙酸、 α -胺基二正丙基乙酸、 α -胺基二異丁基乙酸、 α -胺基二正丁基乙酸、 α -胺基乙基異丙基乙酸、 α -胺基-正丙基乙酸、 α -胺基二異戊基乙酸、 α -甲基門冬胺酸、 α -甲基穀胺酸、1-胺基環丙烷-1-甲酸、異白胺酸、別異白胺酸（alloisoleucine）、特白胺酸、 β -甲基色胺酸和 α -胺基- β -乙基- β -苯基丙酸；

β -苯基絲胺基（serinyl）；

脂族 α -胺基- β -羥基酸，例如絲胺酸、 β -羥基白胺酸、 β -羥基正白胺酸、 β -羥基正纈胺酸、和 α -胺基- β -羥基硬脂酸；

α -胺基、 α -、 γ -、 δ -或 ϵ -羥基酸，例如高絲胺酸、 δ -羥基正纈胺酸、 γ -羥基正纈胺酸和 ϵ -羥基正白胺酸殘基；刀豆胺酸（canavine）和副刀豆胺酸（canaline）； γ -羥基鳥胺酸；

2-胺基己糖酸，例如 D-胺基葡萄糖酸或 D-胺基半乳

(44)

糖 酸 ；

α -胺基- β -硫醇，例如青黴胺、 β -巰基正纈胺酸或 β -巰基丁胺酸；

其他含硫的胺基酸殘基，包含半胱胺酸；高胱胺酸、 β -苯基甲硫胺酸、甲硫胺酸、S-烯丙基-L-半胱胺酸亞砷、2-巰基組胺酸、胱硫醚、和半胱胺酸或高胱胺酸的硫醚；

苯基丙胺酸、色胺酸和環-取代的 α -胺基酸，例如苯基-或環己基胺基酸，例如 α -胺基苯基乙酸、 α -胺基環己基乙酸和 α -胺基- β -環己基丙酸；含有芳基、低級烷基、羥基、胍基、氧烷基醚、硝基、硫或鹵基-取代的苯基之苯基丙胺酸類似物和衍生物（例如酪胺酸、甲基酪胺酸和 o-氯-、p-氯-、3,4-二氯-、o-、m-或 p-甲基-、2,4,6-三甲基-、2-乙氧基-5-硝基-、2-羥基-5-硝基-和 p-硝基-苯基丙胺酸）；呋喃基-、噻吩基-、吡啶基-、嘧啶基-、嘌呤基-或萘基-丙胺酸；和含有犬尿胺酸、3-羥基犬尿胺酸、2-羥基色胺酸和 4-羧基色胺酸之色胺酸類似物和衍生物；

α -胺基取代的胺基酸，包含肌胺酸（N-甲基甘胺酸）、N-苄基甘胺酸、N-甲基丙胺酸、N-苄基丙胺酸、N-甲基苯基丙胺酸、N-苄基苯基丙胺酸、N-甲基纈胺酸和 N-苄基纈胺酸；及

α -羥基和經取代的 α -羥基胺基酸，包含絲胺酸、蘇胺酸、別蘇胺酸（allothreonine）、磷酸絲胺酸和磷酸蘇胺酸。

多肽是胺基酸的聚合物，其中胺基酸單體的羧基是藉

(45)

由醯胺鍵而鍵結至鄰近的胺基酸單體的胺基或亞胺基。多肽包含二肽、低分子量多肽（約 1500-5000 MW）和蛋白質。蛋白質任意地含有 3、5、10、50、75、100 或更多的殘基，且適當地，實質上為人類、動物、植物或微生物蛋白質之序列同系物。其包含酶（例如過氧化氫酶）以及免疫原例如 KLH、或希望提升免疫反應之任何類型的抗體或蛋白質。多肽的性質和同一性可廣泛地變化。

● 多肽醯胺化物可作為免疫原以在本發明之化合物的其他部份提增對抗多肽（如果其在所投服的動物體內不是免疫抗原性的（immunogenic））或抗原決定基（epitope）的抗體。

● 可與母體的非肽化合物結合的抗體是用於自混合物中離出母體化合物，例如於診斷或製備母體化合物時。母體化合物和多肽的共軛物於親近的同種動物體內通常是比多肽更具免疫抗原性，因而使得多肽更具免疫抗原性而有利於提增抗體。因此，多肽或蛋白質典型地於用以提增抗體的動物（例如兔子、小鼠、馬或大鼠）體內未必是免疫抗原性的，但是最終的共軛產物於至少一個上述動物體內應是免疫抗原性的。多肽任意地在鄰近酸性雜原子之第一和第二殘基間的肽鍵含有酶促肽基裂解位置。此裂解位置與酶識別結構物（例如為肽基裂解酶所識別的殘基的特定序列）的側面相接。

用於裂解本發明之多肽共軛物的肽基裂解酶是為已知的，特別地，包含羧肽酶。羧肽酶藉由除去 C-端殘基而消

(46)

化多肽，且於許多情況中對特定的 C-端序列具專一性。此類酶和其受質的條件通常是已知的。例如，二肽（具有一對指定的殘基和自由羧基端基）是經由其 α -胺基與本文的化合物之磷或碳原子共價鍵結合的。於 W_1 是磷酸酯的體系中，預期此肽將被適合的肽基裂解酶所裂解，使鄰近胺基酸殘基的羧基自體催化地裂解磷酸醯胺酯（phosphonoamidate）鍵。

適合的二肽基（根據其單字母碼命名）是 AA、AR、AN、AD、AC、AE、AQ、AG、AH、AI、AL、AK、AM、AF、AP、AS、AT、AW、AY、AV、RA、RR、RN、RD、RC、RE、RQ、RG、RH、RI、RL、RK、RM、RF、RP、RS、RT、RW、RY、RV、NA、NR、NN、ND、NC、NE、NQ、NG、NH、NI、NL、NK、NM、NF、NP、NS、NT、NW、NY、NV、DA、DR、DN、DD、DC、DE、DQ、DG、DH、DI、DL、DK、DM、DF、DP、DS、DT、DW、DY、DV、CA、CR、CN、CD、CC、CE、CQ、CG、CH、CI、CL、CK、CM、CF、CP、CS、CT、CW、CY、CV、EA、ER、EN、ED、EC、EE、EQ、EG、EH、EI、EL、EK、EM、EF、EP、ES、ET、EW、EY、EV、QA、QR、QN、QD、QC、QE、QQ、QG、QH、QI、QL、QK、QM、QF、QP、QS、QT、QW、QY、QV、GA、GR、GN、GD、GC、GE、GQ、GG、GH、GI、GL、GK、GM、GF、GP、GS、GT、GW、GY、GV、HA、HR、HN、HD、HC、HE、HQ、HG、HH、HI、HL、HK、HM、HF、HP、HS、HT、HW、

(47)

HY、HV、IA、IR、IN、ID、IC、IE、IQ、IG、IH、II、
 IL、IK、IM、IF、IP、IS、IT、IW、IY、IV、LA、LR、
 LN、LD、LC、LE、LQ、LG、LH、LI、LL、LK、LM、LF
 、LP、LS、LT、LW、LY、LV、KA、KR、KN、KD、KC
 、KE、KQ、KG、KH、KI、KL、KK、KM、KF、KP、KS
 、KT、KW、KY、KV、MA、MR、MN、MD、MC、ME、
 MQ、MG、MH、MI、ML、MK、MM、MF、MP、MS、MT
 、MW、MY、MV、FA、FR、FN、FD、FC、FE、FQ、FG
 、FH、FI、FL、FK、FM、FF、FP、FS、FT、FW、FY、
 FV、PA、PR、PN、PD、PC、PE、PQ、PG、PH、PI、PL
 、PK、PM、PF、PP、PS、PT、PW、PY、PV、SA、SR、
 SN、SD、SC、SE、SQ、SG、SH、SI、SL、SK、SM、SF
 、SP、SS、ST、SW、SY、SV、TA、TR、TN、TD、TC、
 TE、TQ、TG、TH、TI、TL、TK、TM、TF、TP、TS、TT
 、TW、TY、TV、WA、WR、WN、WD、WC、WE、WQ、
 WG、WH、WI、WL、WK、WM、WF、WP、WS、WT、
 WW、WY、WV、YA、YR、YN、YD、YC、YE、YQ、YG
 、YH、YI、YL、YK、YM、YF、YP、YS、YT、YW、YY
 、YV、VA、VR、VN、VD、VC、VE、VQ、VG、VH、VI
 、VL、VK、VM、VF、VP、VS、VT、VW、VY 和 VV。

三肽殘基亦可用作爲保護基。當磷酸酯被保護時，序
 列 $-X^4\text{-pro-}X^5\text{-}$ （其中 X^4 是任意胺基酸殘基而 X^5 是一胺基
 酸殘基、脯胺酸的羧基酯、或氫）將可爲魯米那羧肽酶（
 luminal carboxypeptidase）所裂斷而形成具有自由羧基的

(48)

X^4 ，因而預計會自體催化裂斷磷酸醯胺酯鍵。 X^5 的羧基任意地被苄基所酯化。

二肽或三肽物質可根據已知之可影響腸黏膜或其他細胞類型的傳送之傳送性質及/或對肽酶的感受性而選擇。缺乏 α -胺基的二肽和三肽為發現於腸黏膜細胞的刷狀緣膜之肽傳送子的傳送受質 (Bai, J.P.F., (1992) "Pharm Res." 9:969-978)。因此，具傳送能力的肽可用於增進醯胺化物的生物吸收率。具有一或多個 D 構型之胺基酸的二-或三肽亦與肽的傳送相容，可用於本發明之醯胺化物。D 構型的胺基酸可藉由刷狀緣常見的蛋白酶 (例如胺基肽酶 N) 而用於減少二-或三肽對水解的感受性。此外，或者可根據其對發現於腸內腔的蛋白酶之水解的相對抗性而選擇二-或三肽。例如，缺 asp 及/或 glu 的三肽或多肽是胺基肽酶 A 的不良受質，斥水性胺基酸 (leu、tyr、phe、val、trp) 的 N-端缺乏胺基酸殘基的二-或三肽是肽鏈內切酶的不良受質，及在自由羧基端的倒數第二個位置上缺乏 pro 殘基的肽是羧肽酶 P 的不良受質。類似的考量亦可應用於對細胞溶質、腎臟的、肝臟的、血清或其他肽酶的水解作用具相對抗性或相對的感受性之肽的選擇。此類難以裂斷的多肽醯胺化物是免疫抗原 (immunogens) 或者可用於結合蛋白質以供製備免疫抗原。

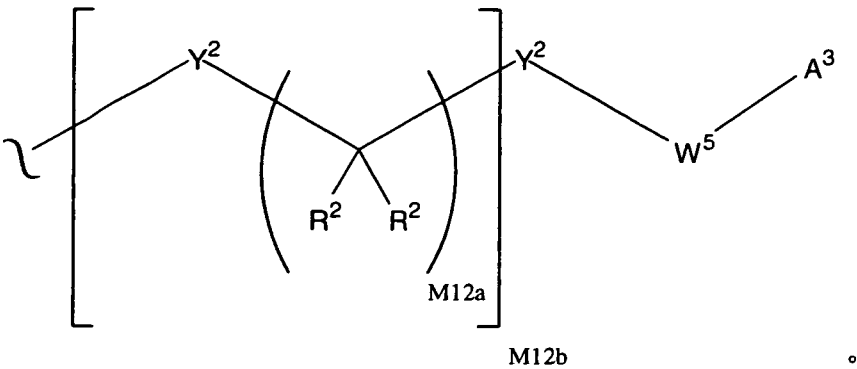
本發明之特殊體系

文中所述之本發明之特定的基團、取代基和範圍、以

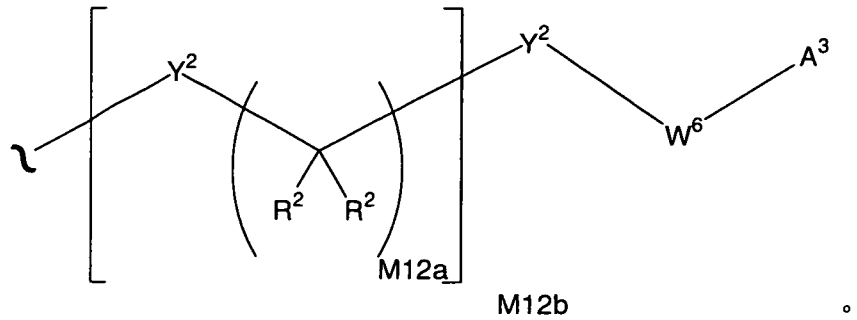
(49)

及特殊體系的特定數值僅係用以說明，決不排除其他定義的值或在所定義的範圍內之其他的值。

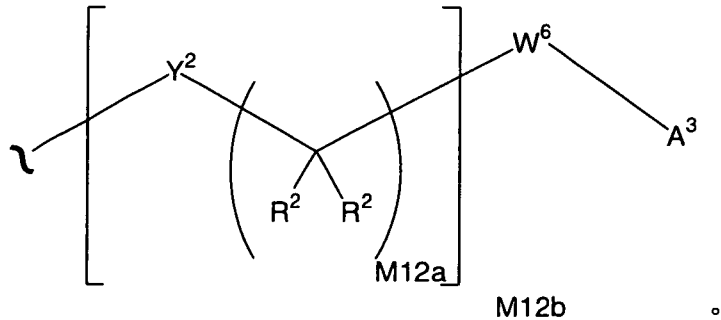
於本發明之一特殊體系中，A¹是如下式所示：



於本發明之另一特殊體系中，A¹是如下式所示：

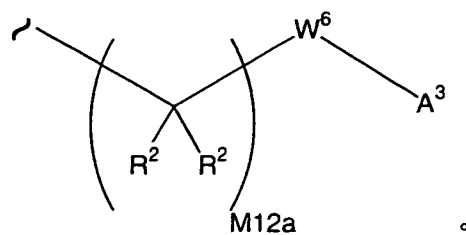


於本發明之另一特殊體系中，A¹是如下式所示：

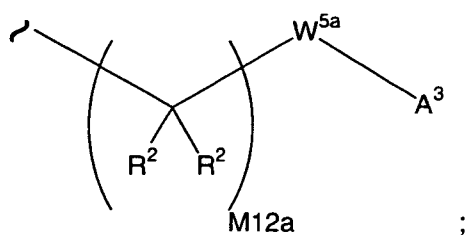


於本發明之另一特殊體系中，A¹是如下式所示：

(50)

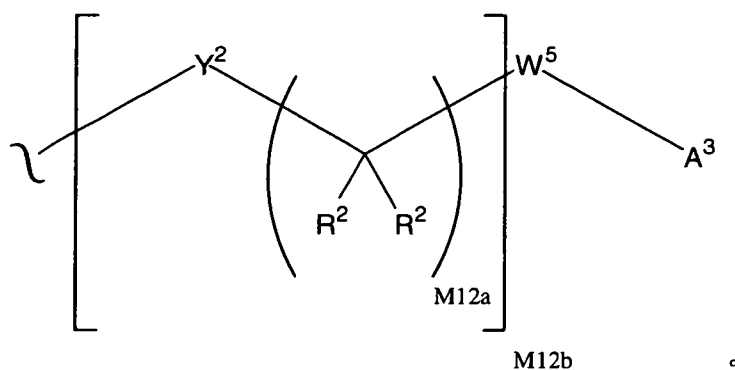


於本發明之另一特殊體系中， A^1 是如下式所示：

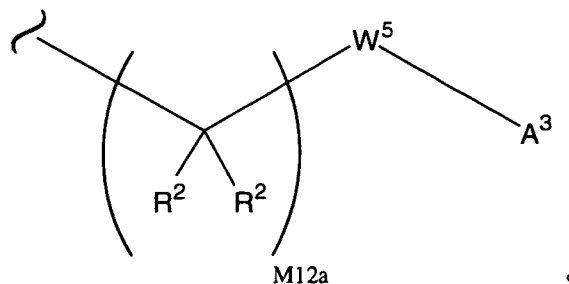


及 W^{5a} 是碳環或雜環，其中 W^{5a} 各自獨立地經 0 或 1 個 R^2 基團所取代。 $M12a$ 之一特殊的值是 1。

於本發明之另一特殊體系中， A^1 是如下式所示：

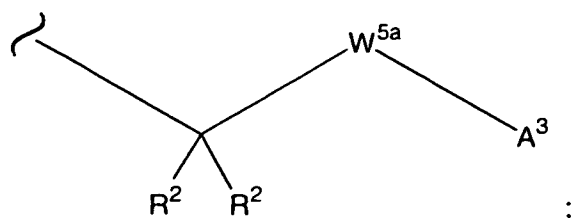


於本發明之另一特殊體系中， A^1 是如下式所示：



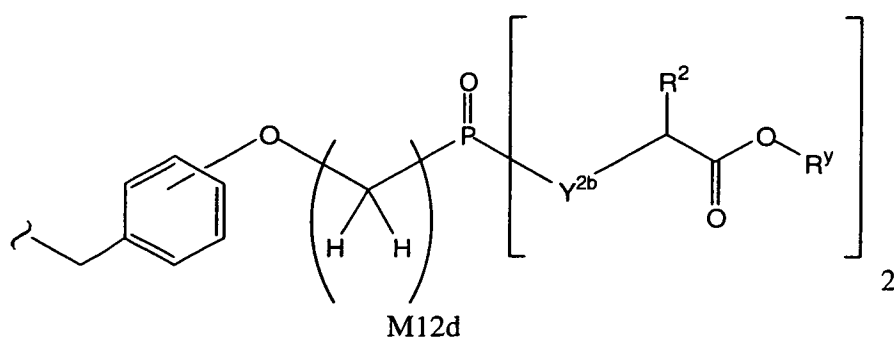
於本發明之另一特殊體系中， A^1 是如下式所示：

(51)



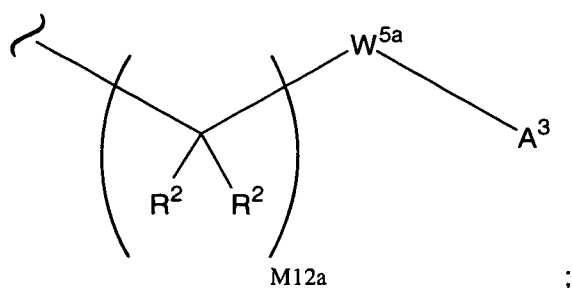
其中 W^{5a} 是各自獨立地經 0 或 1 個 R^2 基團所取代之碳環。

於本發明之另一特殊體系中， A^1 是如下式所示：



其中 Y^{2b} 是 O 或 $N(R^2)$ ；及 M12d 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

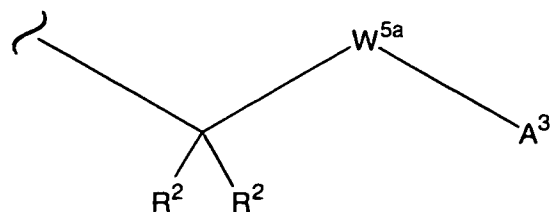
於本發明之另一特殊體系中， A^1 是如下式所示：



其中 W^{5a} 是各自獨立地經 0 或 1 個 R^2 基團所取代之碳環。

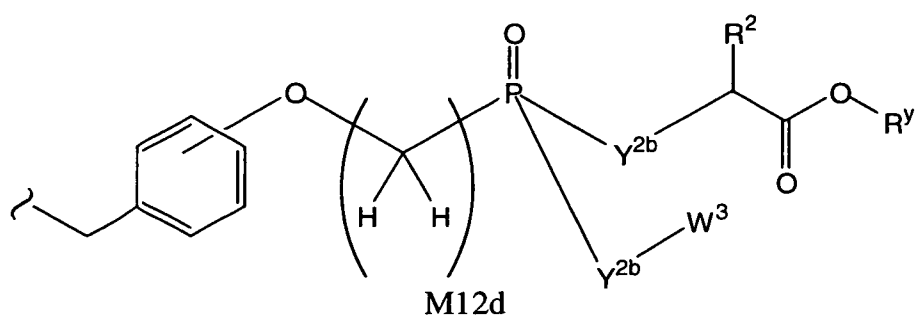
於本發明之另一特殊體系中， A^1 是如下式所示：

(52)



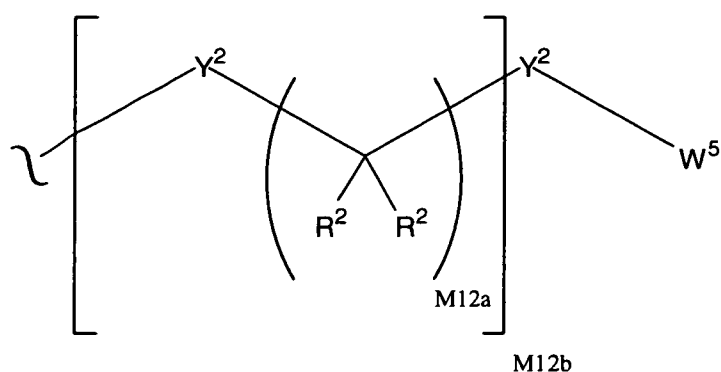
其中 W^{5a} 是碳環或雜環，其中 W^{5a} 各自獨立地經 0 或 1 個 R^2 基團所取代。

於本發明之另一特殊體系中， A^1 是如下式所示：



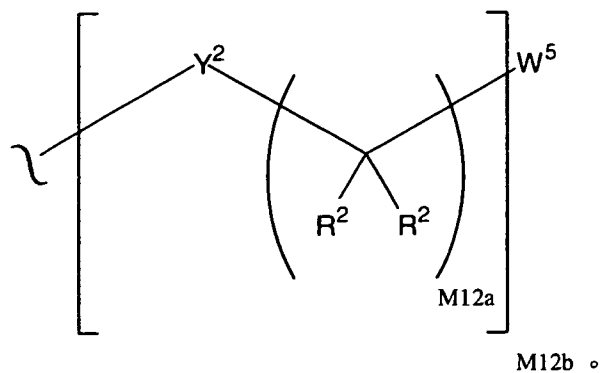
其中 Y^{2b} 是 O 或 N (R^2)；及 M12d 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

於本發明之一特殊體系中， A^2 是如下式所示：



於本發明之另一特殊體系中， A^2 是如下式所示：

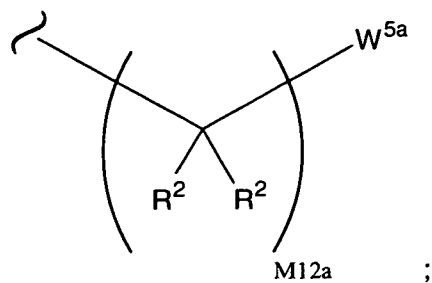
(53)



於本發明之另一特殊體系中，M12b 是 1。

於本發明之另一特殊體系中，M12b 是 0，Y² 是一鍵，及 W⁵ 是碳環或雜環，其中 W⁵ 是任意地及各自獨立地經 1、2、或 3 個 R² 基團所取代。

於本發明之另一特殊體系中，A² 是如下式所示：



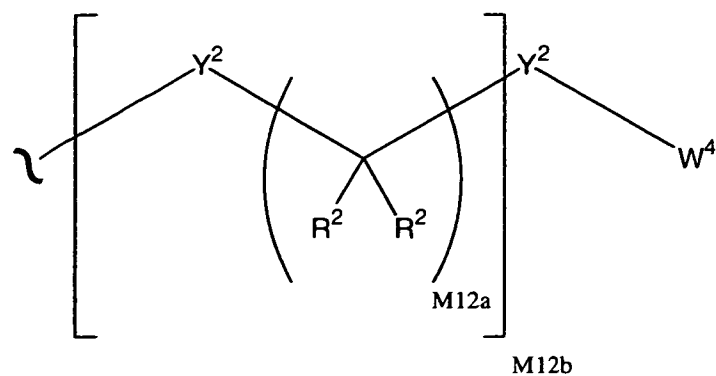
其中 W⁵ᵃ 是碳環或雜環，其中 W⁵ 是任意地及各自獨立地經 1、2、或 3 個 R² 基團所取代。

於本發明之另一特殊體系中，M12a 是 1。

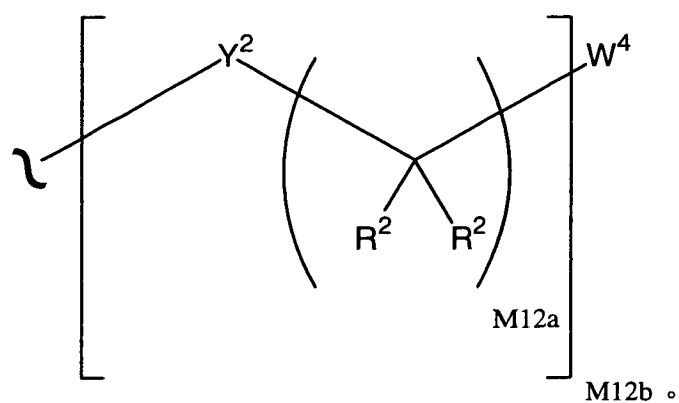
於本發明之另一特殊體系中，A² 是選自苯基、經取代的苯基、苄基、經取代的苄基、吡啶基和經取代的吡啶基。

於本發明之另一特殊體系中，A² 是如下式所示：

(54)

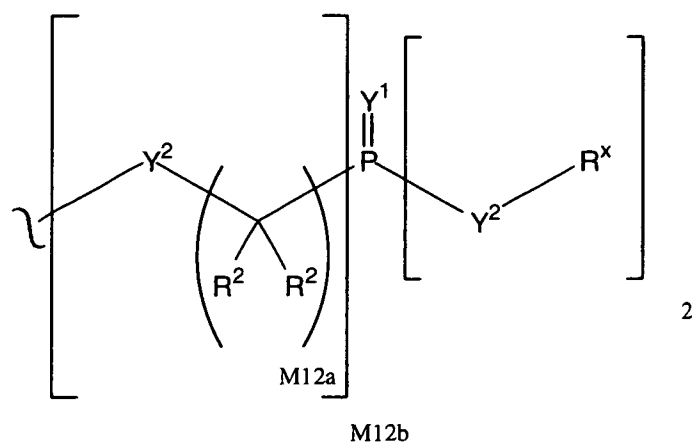


於本發明之另一特殊體系中， A^2 是如下式所示：



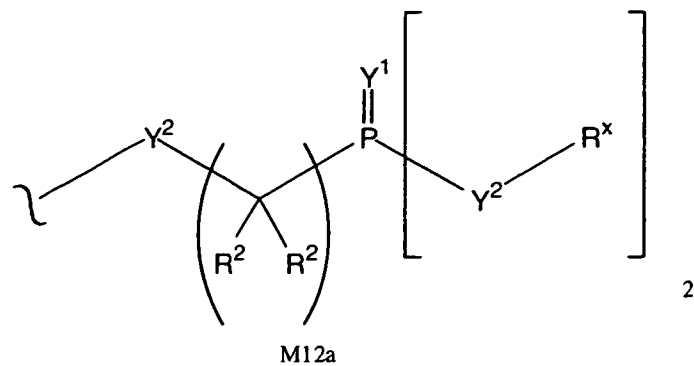
於本發明之另一特殊體系中， $M12b$ 是 1。

於本發明之一特殊體系中， A^3 是如下式所示：

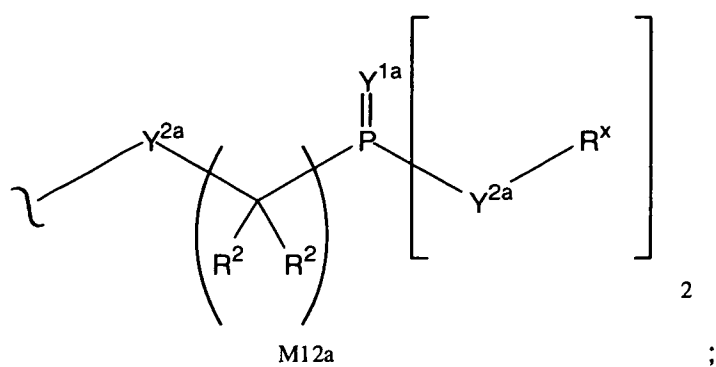


於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：

(55)

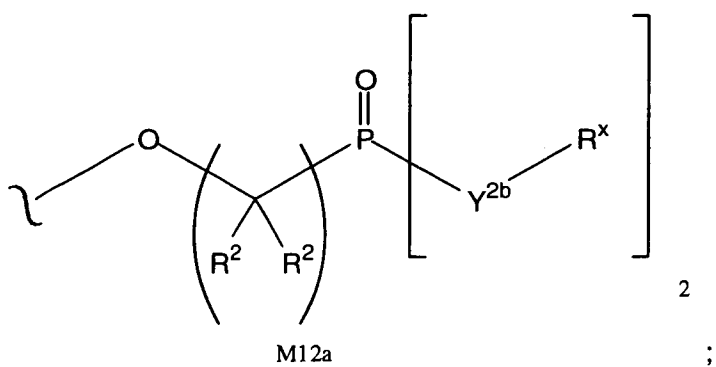


於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{1a} 是 O 或 S；及 Y^{2a} 是 O、N(R^x) 或 S。

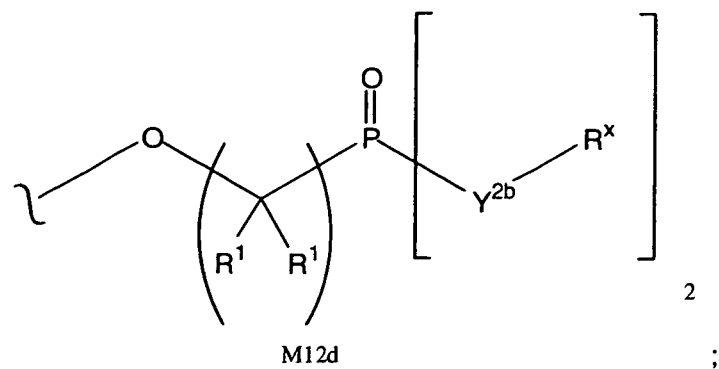
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{2b} 是 O 或 N(R^x)。

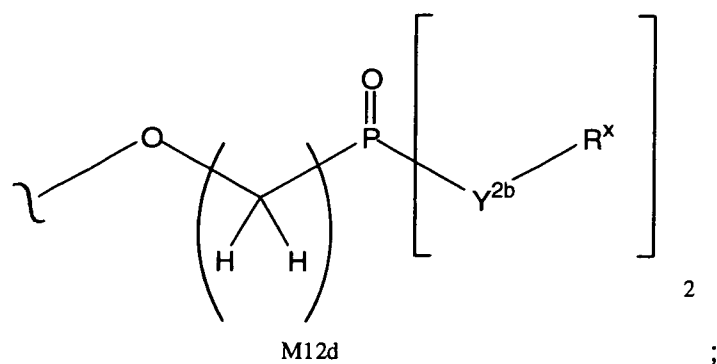
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：

(56)



其中 Y^{2b} 是 O 或 N (R^x) ; 及 M12d 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

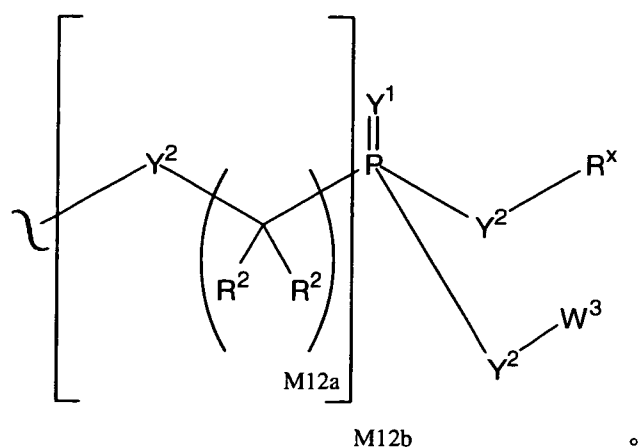
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{2b} 是 O 或 N (R^x) ; 及 M12d 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

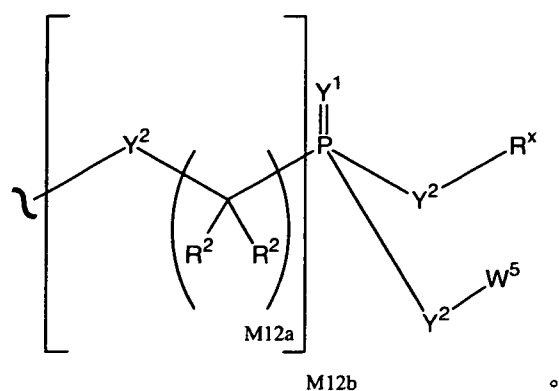
於本發明之另一特殊體系中，M12d 是 1。

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



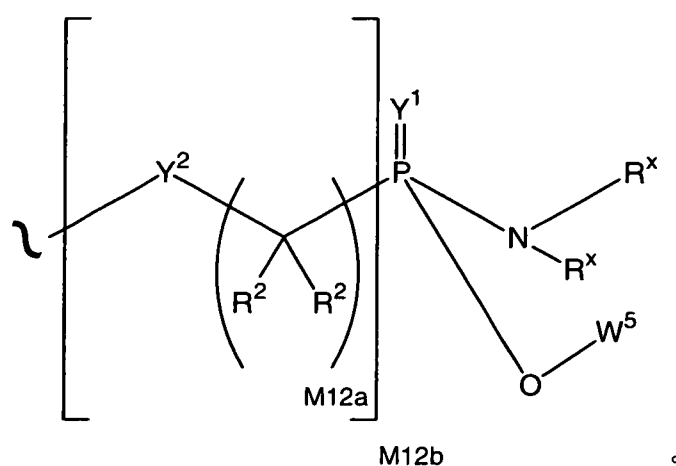
(57)

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



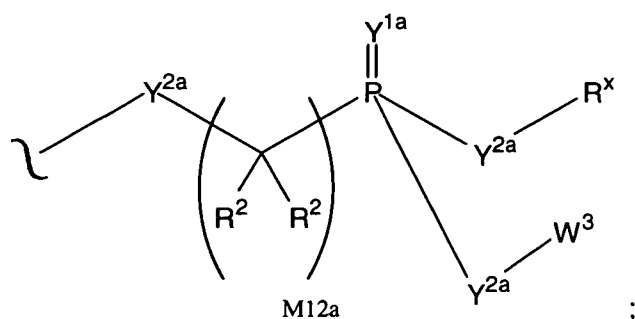
於本發明之另一特殊體系中， W^5 是一碳環。

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



於本發明之另一特殊體系中， W^5 是苯基。

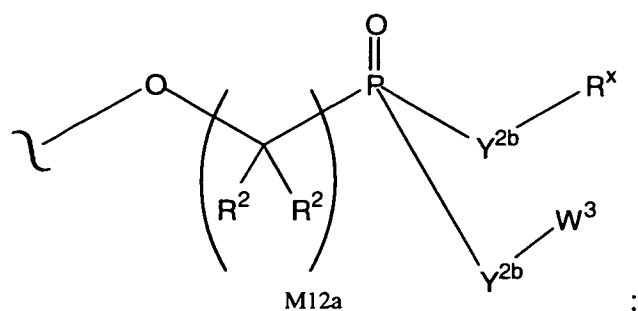
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{1a} 是 O 或 S；及 Y^{2a} 是 O、N(R^x) 或 S。

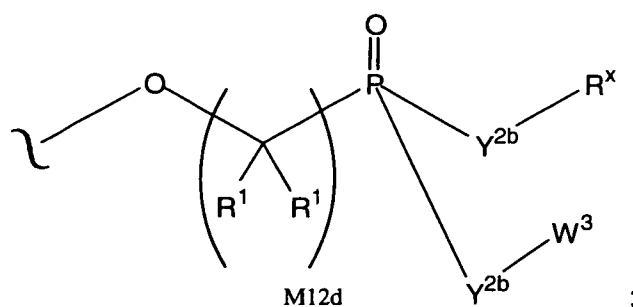
(58)

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{2b} 是 O 或 N (R^x)。

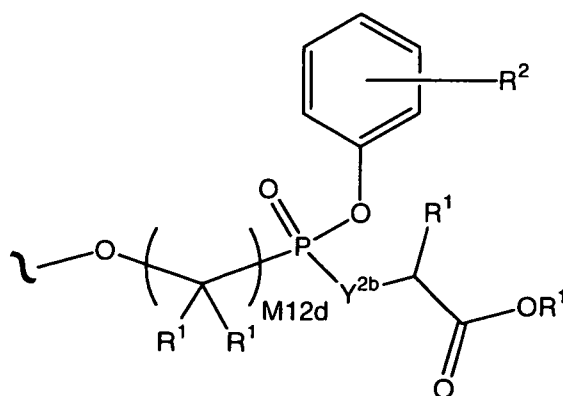
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{2b} 是 O 或 N (R^x)；及 M12d 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

於本發明之另一特殊體系中， R^1 是 H。

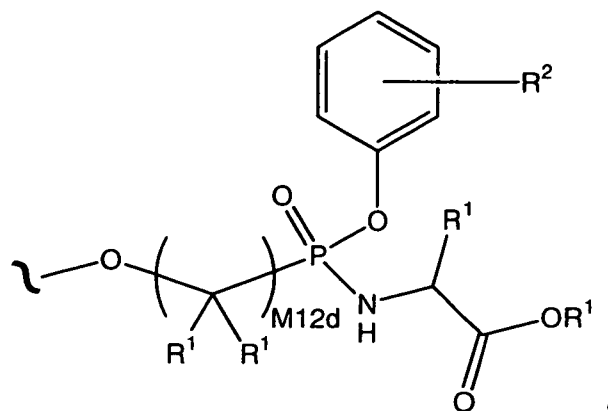
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



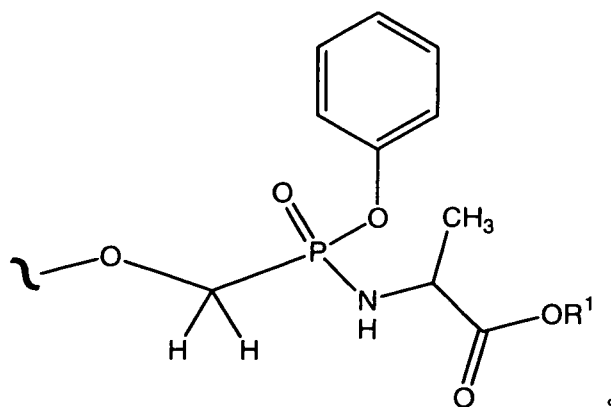
其中該苯基碳環是經 0、1、2、或 3 個 R^2 基團所取代。

(59)

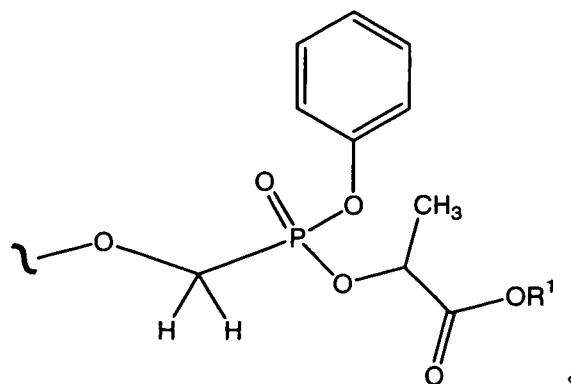
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：

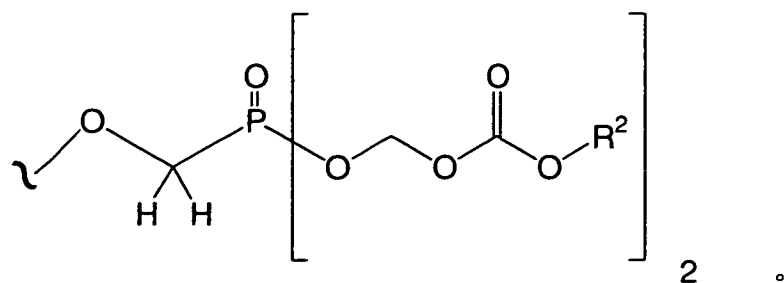


於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：

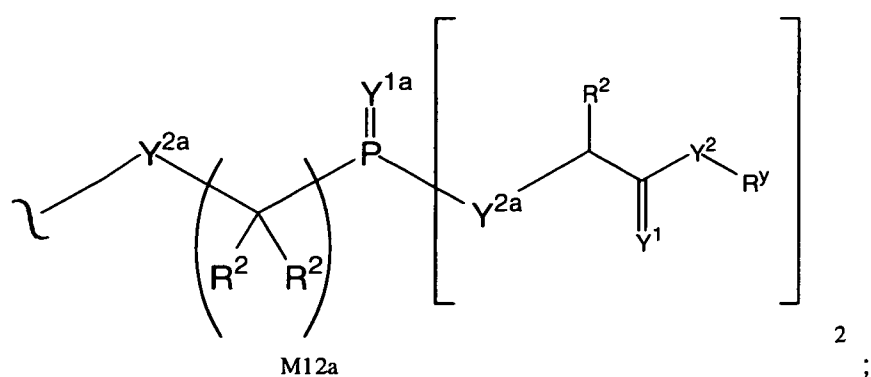


於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：

(60)

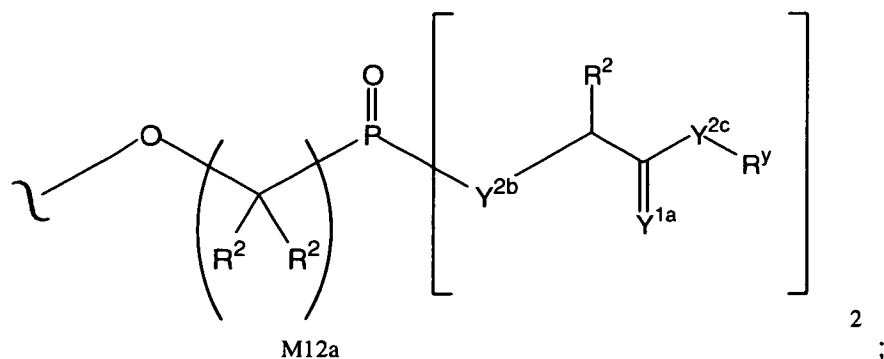


於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{1a} 是 O 或 S；及 Y^{2a} 是 O、N(R^2) 或 S。

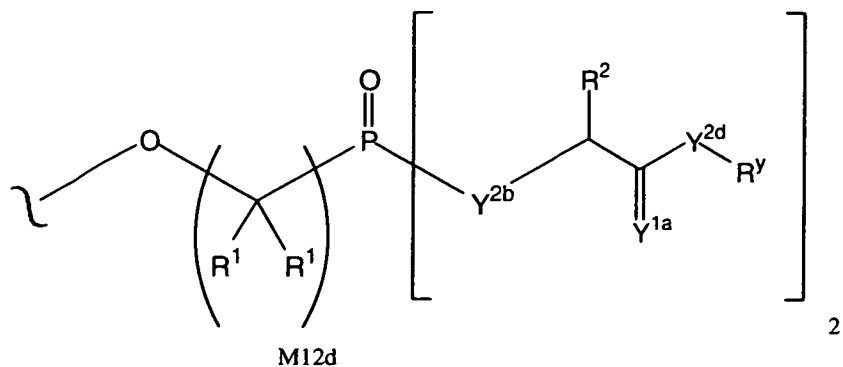
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{1a} 是 O 或 S； Y^{2b} 是 O 或 N(R^2)；及 Y^{2c} 是 O、N(R^y) 或 S。

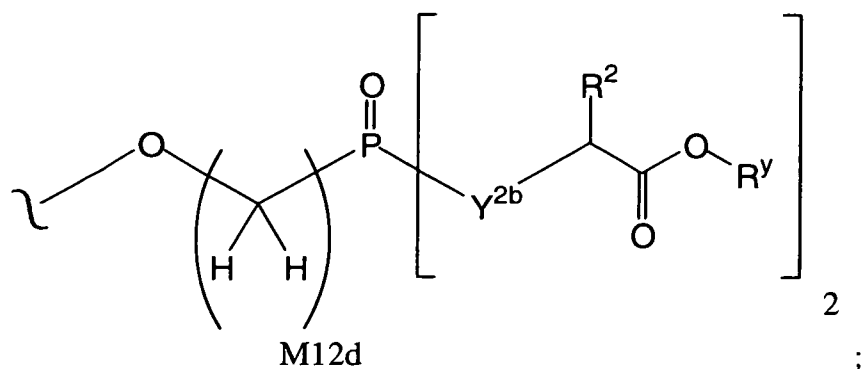
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：

(61)



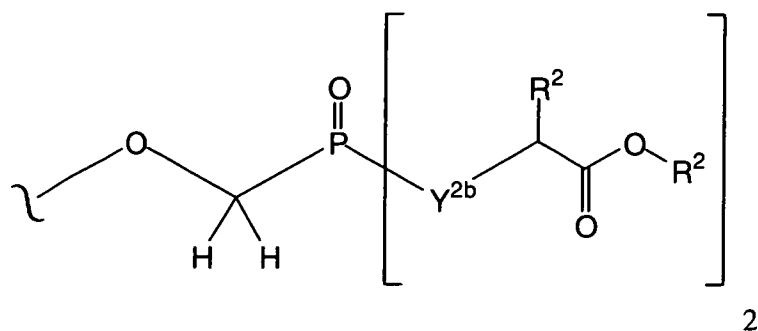
其中 Y^{1a} 是 O 或 S； Y^{2b} 是 O 或 N (R^2)； Y^{2d} 是 O 或 N (R^y)；及 M12d 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{2b} 是 O 或 N (R^2)；及 M12d 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

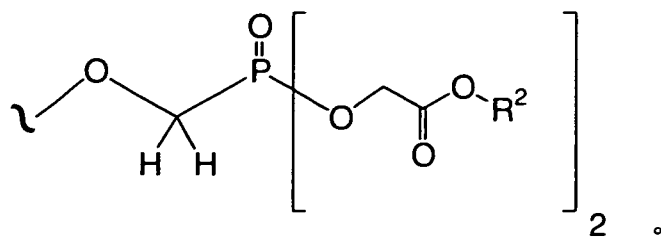
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



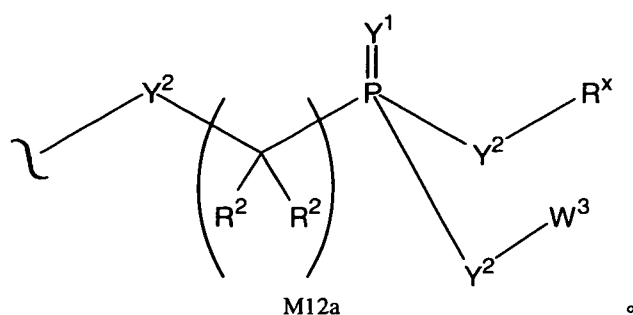
其中 Y^{2b} 是 O 或 N (R^2)。

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：

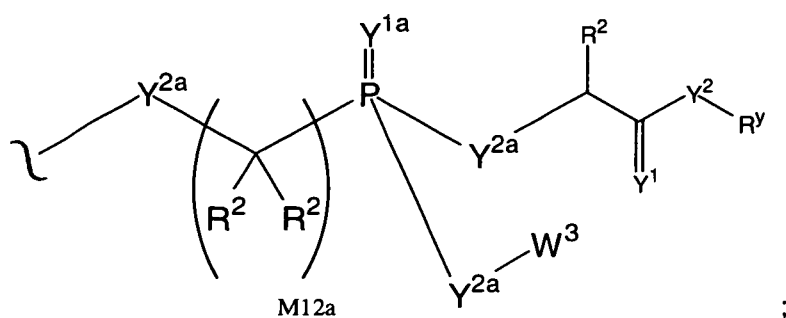
(62)



於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：

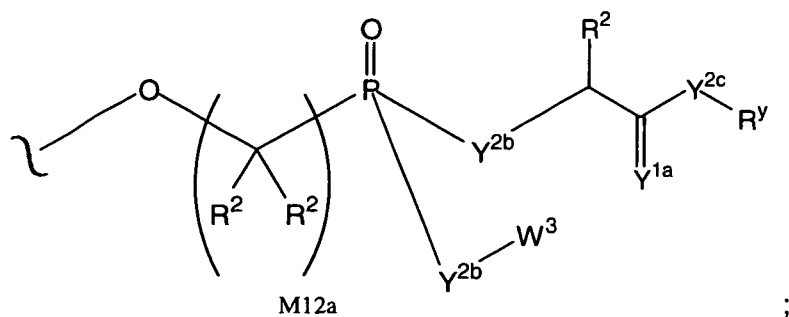


於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{1a} 是 O 或 S；及 Y^{2a} 是 O、N(R^2) 或 S。

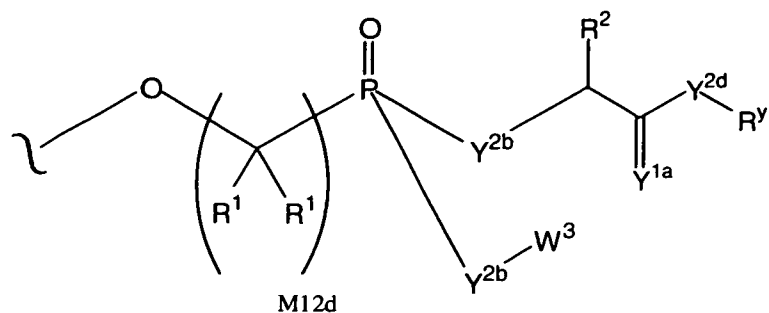
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{1a} 是 O 或 S； Y^{2b} 是 O 或 N(R^2)；及 Y^{2c} 是 O、N(R^y) 或 S。

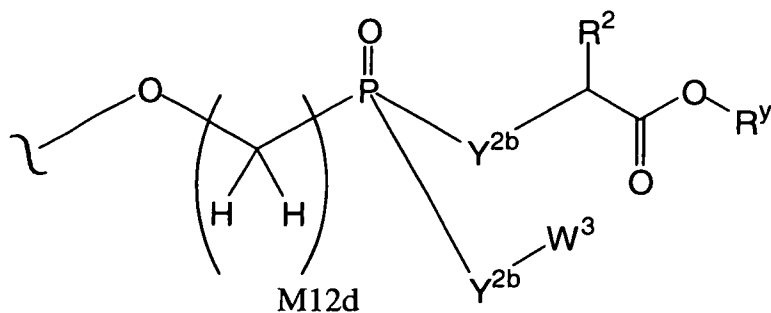
(63)

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



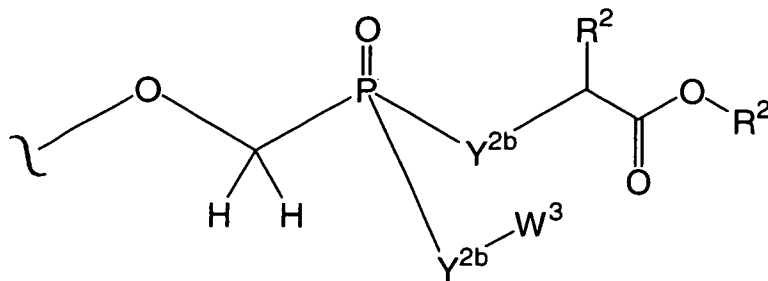
其中 Y^{1a} 是 O 或 S； Y^{2b} 是 O 或 N (R^2)； Y^{2d} 是 O 或 N (R^y)；及 M12d 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{2b} 是 O 或 N (R^2)；及 M12d 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

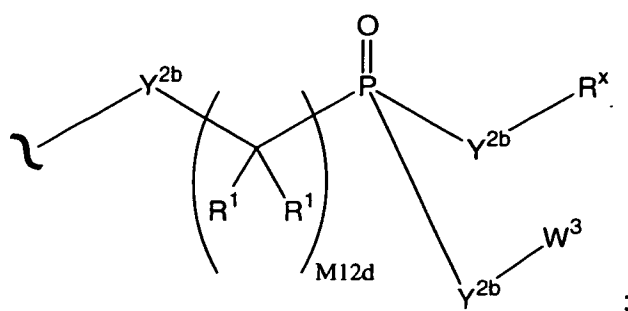
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中 Y^{2b} 是 O 或 N (R^2)。

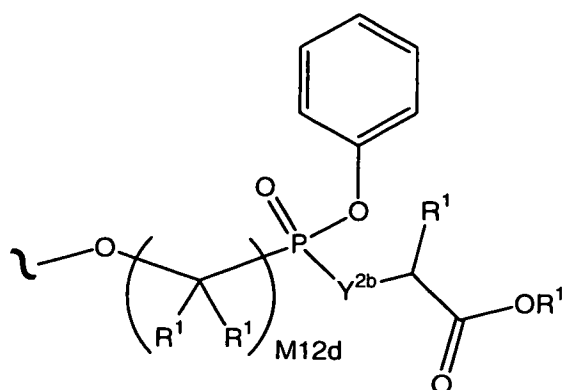
(64)

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



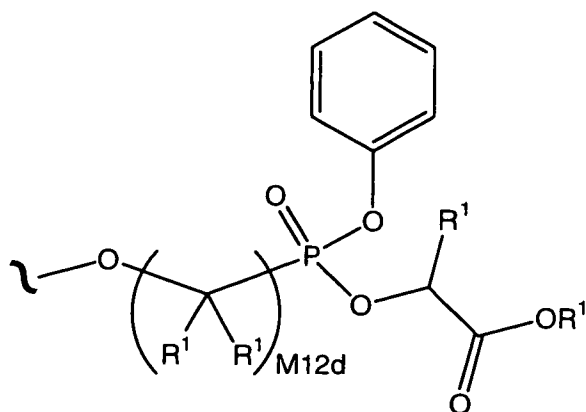
其中： Y^{2b} 是 O 或 N (R^x)；及 M12d 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



其中該苯基碳環是經 0、1、2、或 3 個 R^2 基團所取代。

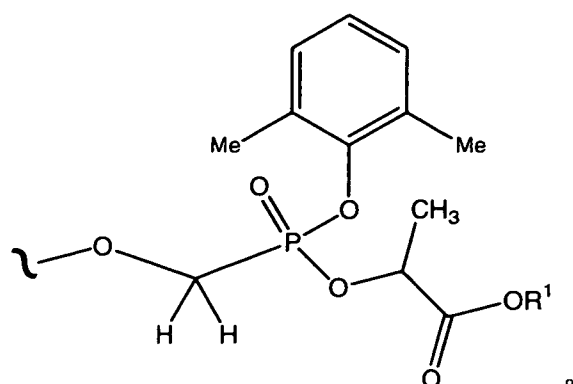
於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：



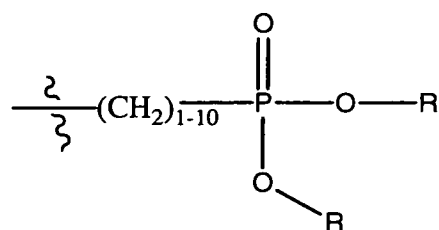
其中該苯基碳環是經 0、1、2、或 3 個 R^2 基團所取代。

(65)

於本發明之另一特殊體系中， A^3 是如下式所示：

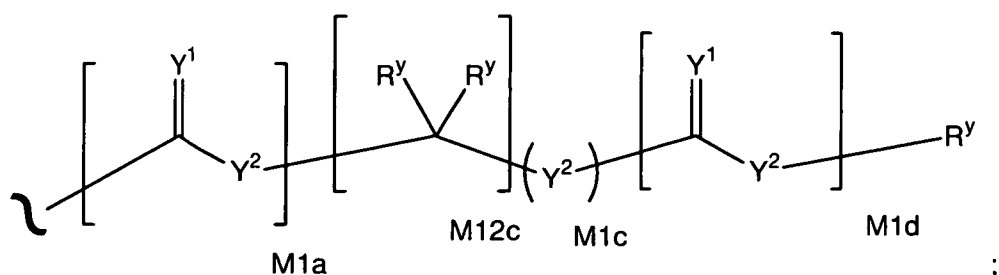


於本發明之一特殊體系中， A^0 是如下式所示：



其中各個 R 各自獨立地為 (C_1-C_6) 烷基。

於本發明之一特殊體系中， R^x 各自獨立地為 H、 R^1 、 W^3 、保護基、或如下式所示：



其中：

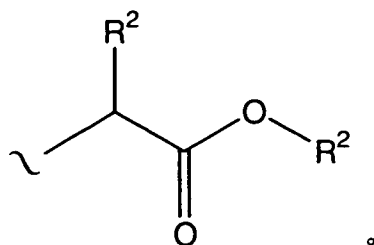
R^y 各自獨立地為 H、 W^3 、 R^2 或保護基；

R^1 各自獨立地為 H 或具 1 至 18 個碳原子的烷基；

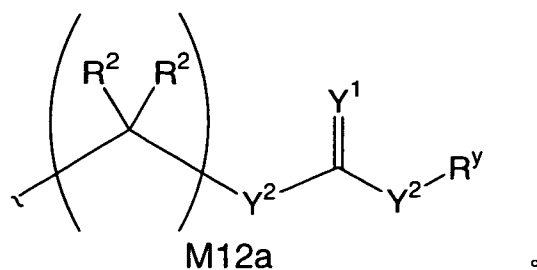
R^2 各自獨立地為 H、 R^1 、 R^3 或 R^4 ，其中各個 R^4 各自獨立地經 0 至 3 個 R^3 基團所取代，或二個 R^2 基團與碳原



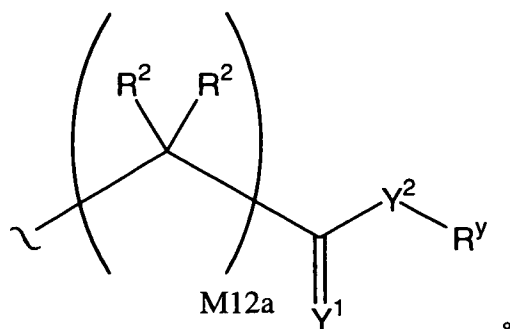
(67)



於本發明之一特殊體系中， R^x 是如下式所示：



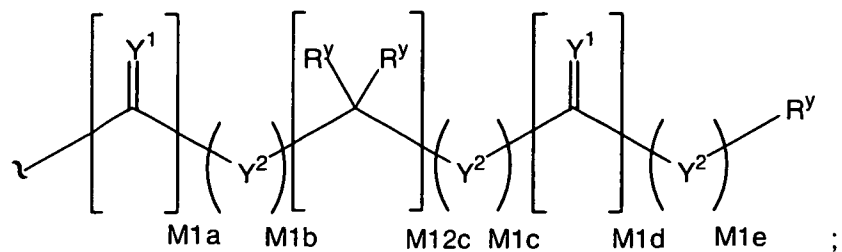
於本發明之一特殊體系中， R^x 是如下式所示：



於本發明之一特殊體系中， Y^1 是 O 或 S

於本發明之一特殊體系中， Y^2 是 O、N(R^y) 或 S。

於本發明之一特定體系中， R^x 是如下式所示之基團：



其中：

m1a、m1b、m1c、m1d 和 m1e 各自獨立地為 0 或 1；

(68)

m_{12c} 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；

R^y 是 H、 W^3 、 R^2 或保護基；

其中 W^3 、 R^2 、 Y^1 和 Y^2 是如文中所定義；

其先決條件是：

當 m_{1a} 、 m_{12c} 、和 m_{1d} 是 0 時，則 m_{1b} 、 m_{1c} 和 m_{1e} 是 0；

當 m_{1a} 和 m_{12c} 是 0 且 m_{1d} 不是 0 時，則 m_{1b} 和 m_{1c} 是 0；

當 m_{1a} 和 m_{1d} 是 0 且 m_{12c} 不是 0 時，則 m_{1b} 與 m_{1c} 和 m_{1e} 中至少一者是 0；

當 m_{1a} 是 0 且 m_{12c} 和 m_{1d} 不是 0 時，則 m_{1b} 是 0；

當 m_{12c} 和 m_{1d} 是 0 且 m_{1a} 不是 0 時，則 m_{1b} 、 m_{1c} 和 m_{1e} 中至少二者是 0；

當 m_{12c} 是 0 且 m_{1a} 和 m_{1d} 不是 0 時，則 m_{1b} 和 m_{1c} 中至少一者是 0；及

當 m_{1d} 是 0 且 m_{1a} 和 m_{12c} 不是 0 時，則 m_{1c} 和 m_{1e} 中至少一者是 0。

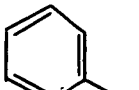
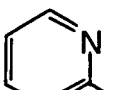
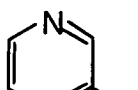
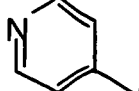
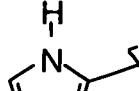
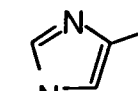
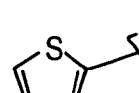
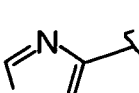
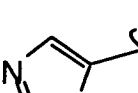
於本發明之化合物中， W^5 碳環和 W^5 雜環可各自獨立地經 0 至 3 個 R^2 基團所取代。 W^5 可為飽和、未飽和或芳族環，其包含單-或雙環碳環或雜環。 W^5 可具有 3 至 10 個環原子，例如，3 至 7 個環原子。 W^5 環當含有 3 個環原子時是飽和的環，當含有 4 個環原子時是飽和或單-未飽和

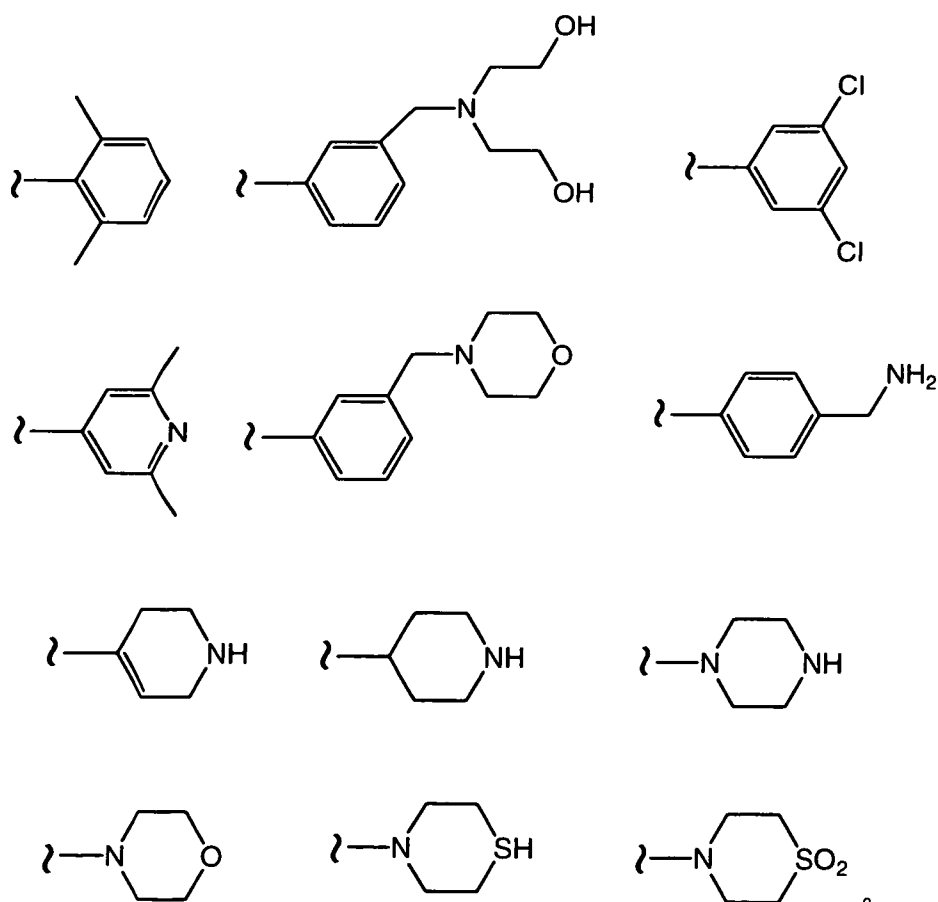
(69)

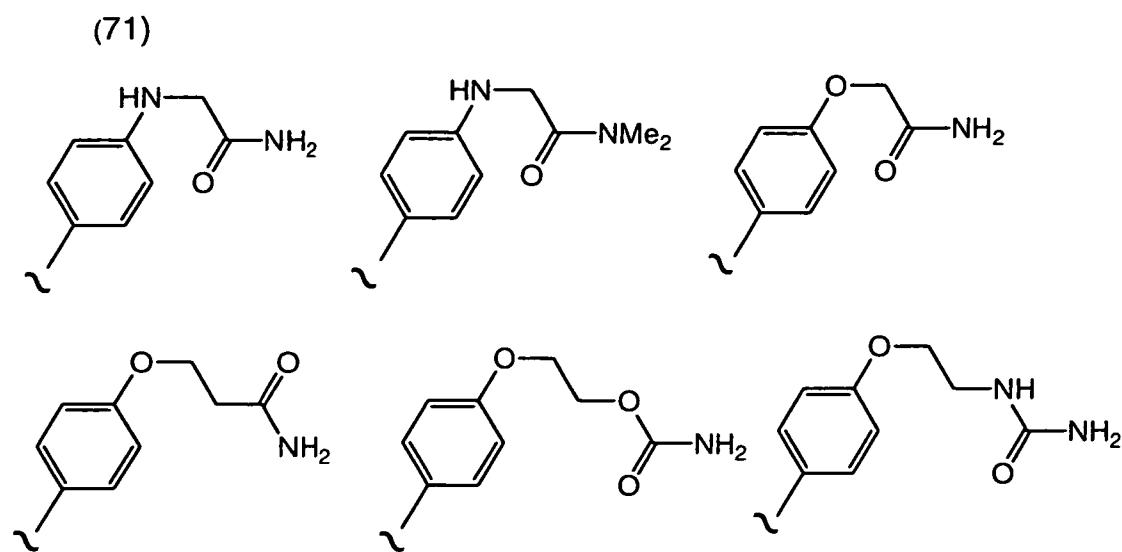
的環，當含有 5 個環原子時是飽和、或單-或二-未飽和的環，當含有 6 個環原子時是飽和、單-或二-未飽和、或芳族環。

W^5 雜環可為具 3 至 7 個環原子的單環（2 至 6 個碳原子和 1 至 3 個選自 N、O、P、和 S 的雜原子）或具 7 至 10 個環原子的雙環（4 至 9 個碳原子和 1 至 3 個選自 N、O、P、和 S 的雜原子）。 W^5 雜環單環可具有 3 至 6 個環原子（2 至 5 個碳原子和 1 至 2 個選自 N、O、和 S 的雜原子）；或具有 5 或 6 個環原子（3 至 5 個碳原子和 1 至 2 個選自 N 和 S 的雜原子）。 W^5 雜環雙環具有 7 至 10 個環原子（6 至 9 個碳原子和 1 至 2 個自 N、O、和 S 的雜原子），排列成雙環〔4,5〕、〔5,5〕、〔5,6〕、或〔6,6〕系統；或具有 9 至 10 個環原子（8 至 9 個碳原子和 1 至 2 個選自 N 和 S 的雜原子），排列成雙環〔5,6〕或〔6,6〕系統。 W^5 雜環可經由碳、氮、硫或其他原子利用安定的共價鍵而連結至 Y^2 。

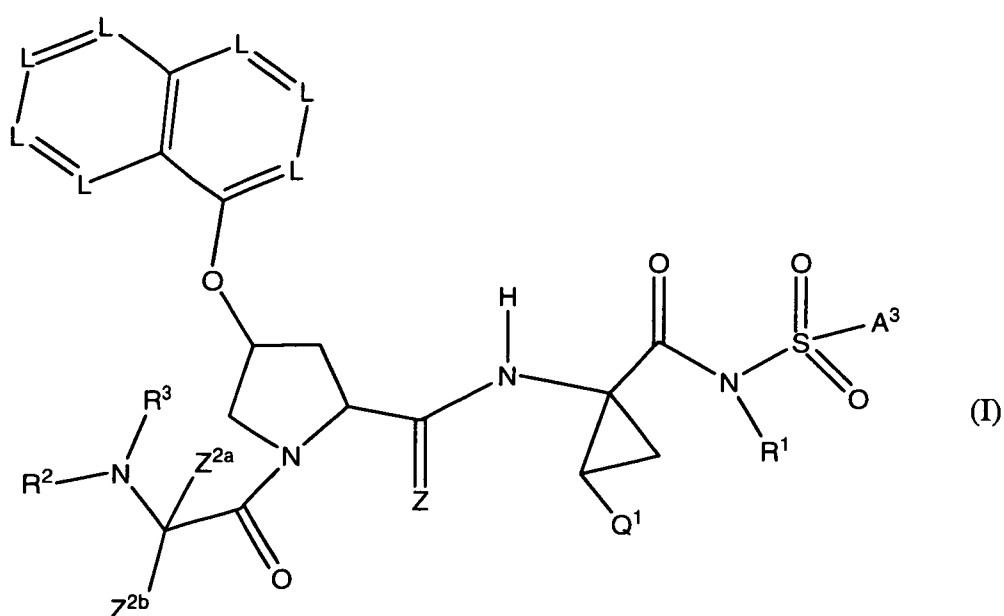
W^5 雜環包括，例如，吡啶基、二氫吡啶基異構物、哌啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、s-三嗪基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、呋喃基、硫呋喃基、噻吩基、和吡咯基。 W^5 亦包括，例如，下列（但不限此）：

 ,
  ,
  ,
 ,
  ,
  ,
 ,
  , 和
  。





於一特定體系中，本發明提供一種如下式 I 所示之化合物，



或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前驅藥物，
其中：

R^1 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環、鹵素、鹵烷基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，任意地經一或多

(72)

個 A^3 所取代；

R^2 是選自 (C2-10) 烷基、(C3-7) 環烷基或 (C1-4) 烷基 - (C3-7) 環烷基，

其中該環烷基和烷基 - 環烷基可經 (C1-3) 烷基所單、二或三取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基 - 環烷基可經選自羥基和 O - (C1-4) 烷基之取代基所單或二取代，或

其中各個該烷基可經鹵素所單、二或三取代，或

其中各個該環烷基是 5-、6-或 7-員環，一或二個不彼此直接連結之 $-CH_2-$ 基可為 $-O-$ 所取代使得 O-原子連結至與 R^2 經由至少二個 C-原子而連結之 N 原子，或

R^2 是苯基、(C1-3) 烷基 - 苯基、雜芳基或 (C1-3) 烷基 - 雜芳基，其中該雜芳基是具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子之 5-或 6-員環，其中該苯基和雜芳基可經選自鹵素、 $-OH$ 、(C1-4) 烷基、O - (C1-4) 烷基、S - (C1-4) 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ((C1-4) 烷基) 和 $-N$ ((C1-4) 烷基)₂、 $-CONH_2$ 及 $-CONH-$ (C1-4) 烷基之取代基所單、二或三取代；

R^3 是 H 或 (C1-6) 烷基；

L 是各自獨立地選自 C 或 N，其先決條件是沒有多於 3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

Z 是 O、S、C 或 N，任意地經 A^3 所取代；

Z^{2a} 是 H、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基，其中任一碳原子可為選自 O、S 或 N 的雜原子所

(73)

取代，或 Z^{2a} 任意地與 R^1 、 R^2 、 Q^1 或任何 A^3 形成一碳環或雜環；

Z^{2b} 是 H、(C1-6) 烷基、(C2-8) 烯基、(C2-8) 炔基；

Q^1 是 (C1) 烷基、(C2-8) 烯基、或 (C2-8) 炔基；

A^3 是各自獨立地選自 H、-OH、-C(O)、-C(O)OH、
 -(CH₂)_r-、-C(O)O-、-NH-、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、CF₃、CH₂CF₃、
 環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環、
 雜芳基、-C(A²)₂、-C(A²)₂-C(O)A²、-C(O)OA²、-O(A²)、
 -N(A²)₂、-S(A²)、-CH₂P(O)(A²)(OA²)、
 -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(O)(OA²)(OA²)、
 -OCH₂P(O)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(O)(A²)(OA²)、
 -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²)、
 -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、
 -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、
 -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)
 、-C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、
 -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-(CH₂)_m-雜環、
 -(CH₂)_mC(O)O 烷基、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-O 烷基、
 -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m- 烷基、-(CH₂)_mO-C(O)-O- 烷基
 、-(CH₂)_mO-C(O)-O-環烷基、-N(H)C(Me)C(O)O-烷基、或
 烷氧基芳磺醯胺，

(74)

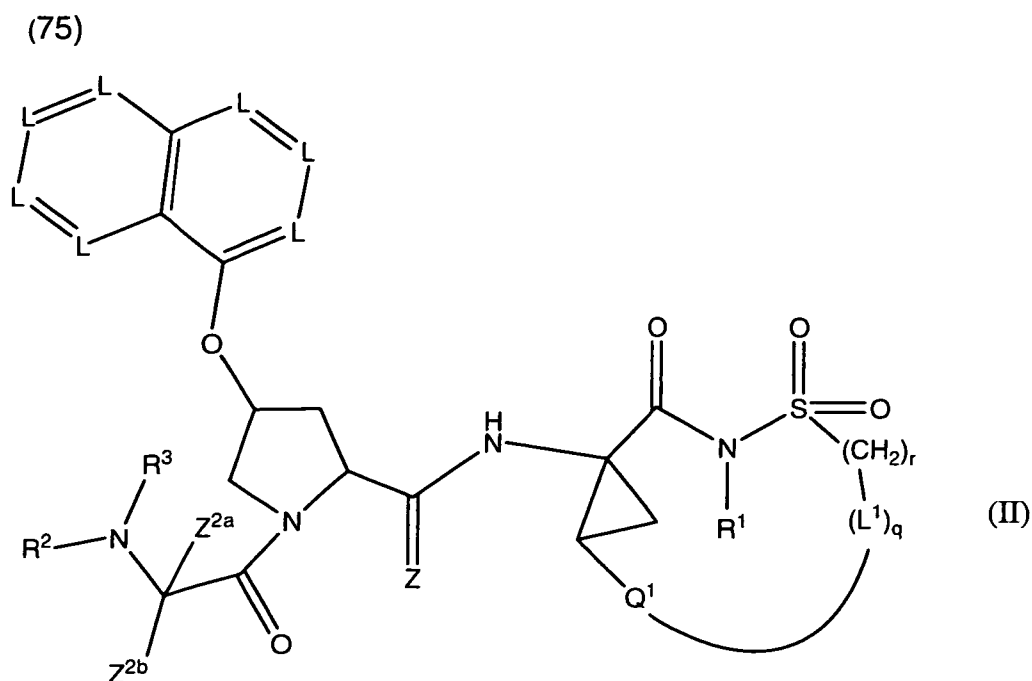
而其分別可任意地經 $-R^1$ 、 $-P(O)(OA^2)(OA^2)$ 、
 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$
 、或 $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、鹵素、烷基、烯基、炔基、
 芳基、碳環、雜環、芳烷基、芳磺醯胺、芳基烷磺醯胺、
 芳氧基磺醯胺、芳氧基烷磺醯胺、芳氧基芳磺醯胺、烷磺
 醯胺、烷氧基磺醯胺、烷氧基烷磺醯胺、 $-(CH_2)_m$ 雜環、
 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -烷基、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 烷基、
 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -烷基、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -烷基
 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -環烷基、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -烷基、
 或烷氧基芳磺醯胺所取代，任意地經 $-R^1$ 所取代，或

A^3 與任何其他的 A^3 或 Q^1 形成一碳環或雜環；

A^2 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、胺基、
 胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基
 、雜芳基、烷磺醯胺、或芳磺醯胺，任意地經 A^3 所取代
 ；及

m 是 0 至 6。

於另一特定體系中，本發明提供一種如下式 II 所示化
 合物：



或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前驅藥物，

其中：

R^1 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環、鹵素、鹵烷基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，任意地經一或多個 A^3 所取代；

R^2 是 (C2-10) 烷基、(C3-7) 環烷基或 (C1-4) 烷基 - (C3-7) 環烷基，

其中該環烷基和烷基 - 環烷基可經 (C1-3) 烷基所單、二或三取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基 - 環烷基可經選自羥基和 O - (C1-4) 烷基之取代基所單或二取代，或

其中各個該烷基可經鹵素所單、二或三取代，或

其中各個該環烷基是 5-、6-或 7-員環，一或二個不彼此直接連結之 $-CH_2-$ 基可為 $-O-$ 所取代使得 O-原子連結至與

(76)

R^2 經由至少二個 C-原子而連結之 N 原子，或

R^2 是苯基、(C1-3) 烷基-苯基、雜芳基或 (C1-3) 烷基-雜芳基，其中該雜芳基是具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子之 5-或 6-員環，其中該苯基和雜芳基可經選自鹵素、-OH、(C1-4) 烷基、O-(C1-4) 烷基、S-(C1-4) 烷基、-NH₂、-NH((C1-4) 烷基) 和 -N((C1-4) 烷基)₂、-CONH₂ 及 -CONH-(C1-4) 烷基之取代基所單、二或三取代；

R^3 是 H 或 (C1-6) 烷基；

L 是各自獨立地選自 C 或 N，其先決條件是沒有多於 3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

L^1 是各自獨立地選自 C、O、S、或 N，其先決條件是沒有多於 3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

Z 是 O、S、C 或 N，任意地經 A^3 所取代；

Z^{2a} 是 H、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基，其中任一碳原子可為選自 O、S 或 N 的雜原子所取代，或 Z^{2a} 任意地與 R^1 、 R^2 、 Q^1 或任何 A^3 形成一碳環或雜環；

Z^{2b} 是 H、(C1-6) 烷基、(C2-8) 烯基、(C2-8) 炔基；

Q^1 是 (C1) 烷基、(C2-8) 烯基、或 (C2-8) 炔基；

A^3 是各自獨立地選自 H、-OH、-C(O)、-C(O)OH、

(77)

- $(\text{CH}_2)_r$ -、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、 CF_3 、 CH_2CF_3 、環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環、雜芳基、 $-\text{C}(\text{A}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{A}^2)_2-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OA}^2$ 、 $-\text{O}(\text{A}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{A}^2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -雜環、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ - 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ - 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、或烷氧基芳磺醯胺，

而其分別可任意地經 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、或 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基、碳環、雜環、芳烷基、芳磺醯胺、芳基烷磺醯胺、芳氧基磺醯胺、芳氧基烷磺醯胺、芳氧基芳磺醯胺、烷磺醯胺、烷氧基磺醯胺、烷氧基烷磺醯胺、 $-(\text{CH}_2)_m$ 雜環、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 烷基、

(78)

-O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-烷基、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-烷基、
 -(CH₂)_m-O-C(O)-O-環烷基、-N(H)C(CH₃)C(O)O-烷基、
 或烷氧基芳磺醯胺所取代，任意地經-R¹所取代，或

A³與任何其他的 A³或 Q¹形成一碳環或雜環；

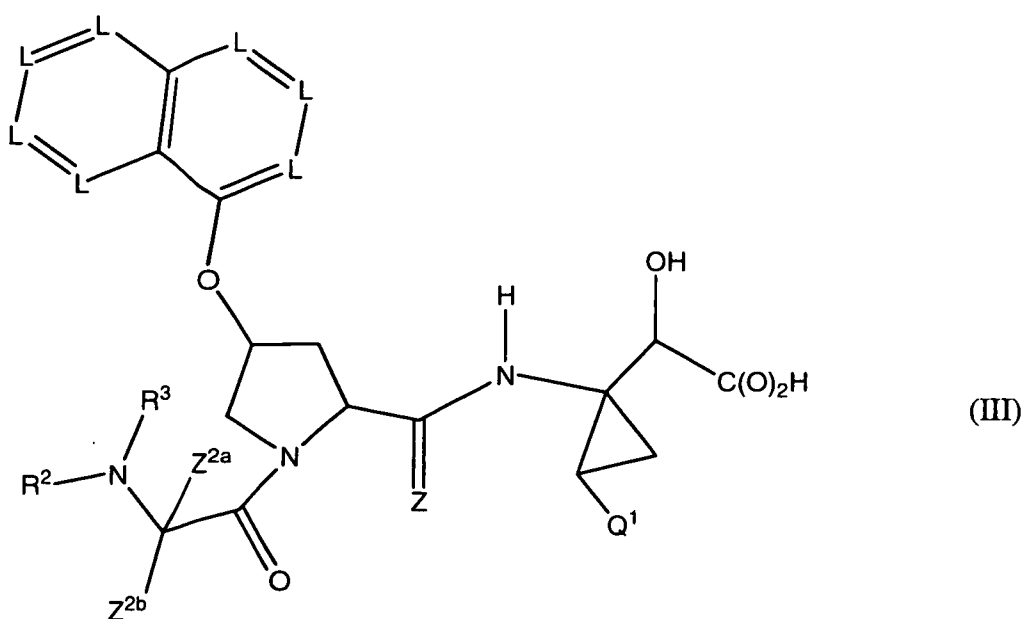
A²是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、胺基、
 胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基
 、雜芳基、烷磺醯胺、或芳磺醯胺，任意地經 A³所取代
 ；

m 是 0 至 6；

r 是 1 至 2；及

q 是 1 至 10。

於另一特定體系中，本發明提供一種如下式 III 所示
 化合物：



或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前驅藥物，

(79)

其中：

R^1 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環、鹵素、鹵烷基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，任意地經一或多個 A^3 所取代；

R^2 是 (C2-10) 烷基、(C3-7) 環烷基或 (C1-4) 烷基 - (C3-7) 環烷基，

其中該環烷基和烷基 - 環烷基可經 (C1-3) 烷基所單、二或三取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基 - 環烷基可經選自羥基和 O - (C1-4) 烷基之取代基所單或二取代，或

其中各個該烷基可經鹵素所單、二或三取代，或

其中各個該環烷基是 5-、6-或 7-員環，一或二個不彼此直接連結之 $-CH_2-$ 基可為 $-O-$ 所取代使得 O-原子連結至與 R^2 經由至少二個 C-原子而連結之 N 原子，或

R^2 是苯基、(C1-3) 烷基 - 苯基、雜芳基或 (C1-3) 烷基 - 雜芳基，其中該雜芳基是具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子之 5-或 6-員環，其中該苯基和雜芳基可經選自鹵素、 $-OH$ 、(C1-4) 烷基、O - (C1-4) 烷基、S - (C1-4) 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ((C1-4) 烷基) 和 $-N$ ((C1-4) 烷基) $_2$ 、 $-CONH_2$ 及 $-CONH-$ (C1-4) 烷基之取代基所單、二或三取代；

R^3 是 H 或 (C1-6) 烷基；

L 是各自獨立地選自 C 或 N，其先決條件是沒有多於

(80)

3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

Z 是 O、S、C 或 N，任意地經 A^3 所取代；

Z^{2a} 是 H、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基，其中任一碳原子可為選自 O、S 或 N 的雜原子所取代，或 Z^{2a} 任意地與 R^1 、 R^2 、 Q^1 或任何 A^3 形成一碳環或雜環；

Z^{2b} 是 H、(C1-6) 烷基、(C2-8) 烯基、(C2-8) 炔基；

Q^1 是 (C1) 烷基、(C2-8) 烯基、或 (C2-8) 炔基；

A^3 是各自獨立地選自 H、-OH、-C(O)、-C(O)OH、
 -(CH₂)_r-、-C(O)O-、-NH-、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、CF₃、CH₂CF₃、
 環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環、
 雜芳基、-C(A²)₂、-C(A²)₂-C(O)A²、-C(O)OA²、-O(A²)、
 -N(A²)₂、-S(A²)、-CH₂P(O)(A²)(OA²)、
 -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(O)(OA²)(OA²)、
 -OCH₂P(O)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(O)(A²)(OA²)、
 -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²)、
 -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、
 -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、
 -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、
 -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、
 -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-(CH₂)_m-雜環、

(81)

- $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 烷基、
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基
 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、或
 烷氧基芳磺醯胺，

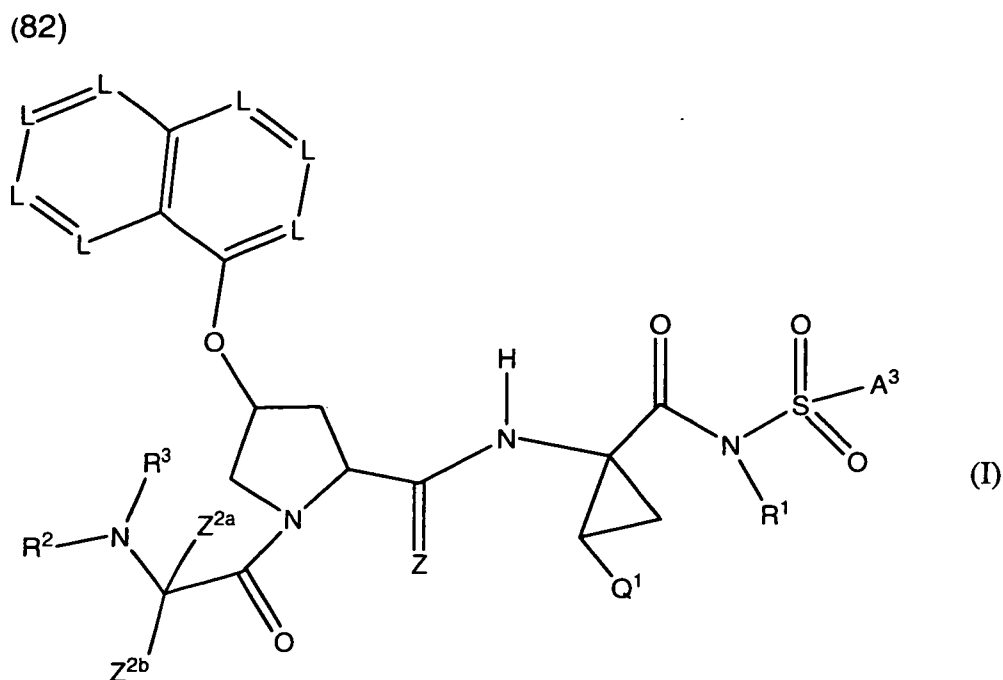
而其分別可任意地經 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$
 、或 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、鹵素、烷基、烯基、炔基、
 芳基、碳環、雜環、芳烷基、芳磺醯胺、芳基烷磺醯胺、
 芳氧基磺醯胺、芳氧基烷磺醯胺、芳氧基芳磺醯胺、烷磺
 醯胺、烷氧基磺醯胺、烷氧基烷磺醯胺、 $-(\text{CH}_2)_m$ 雜環、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 烷基、
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基
 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、
 或烷氧基芳磺醯胺所取代，任意地經 $-\text{R}^1$ 所取代，或

A^3 與任何其他 A^3 或 Q^1 形成一碳環或雜環；

A^2 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、胺基、
 胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基
 、雜芳基、烷磺醯胺、或芳磺醯胺，任意地經 A^3 所取代
 ；及

m 是 0 至 6。

於另一特定體系中，本發明提供一種如下式 I 所示的
 化合物，包含其鏡像異構物，



或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，

其中：

R^1 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環、鹵素、鹵烷基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，任意地經一或多個 A^3 所取代；

R^2 是選自

a) $-C(Y^1)(A^3)$ ，

b) (C2-10) 烷基、(C3-7) 環烷基或 (C1-4) 烷基 - (C3-7) 環烷基，

其中該環烷基和烷基 - 環烷基可經 (C1-3) 烷基所單、二或三取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基 - 環烷基可經選自羥基和 O - (C1-4) 烷基之取代基所單或二取代，或

其中各個該烷基可經鹵素所單、二或三取代，或

(83)

其中各個該環烷基是 5-、6-或 7-員環，一或二個不彼此直接連結之 $-\text{CH}_2-$ 基可為 $-\text{O}-$ 所取代使得 O-原子連結至與 R^2 經由至少二個 C-原子而連結之 N 原子，或

c) 苯基、(C1-3) 烷基-苯基、雜芳基或 (C1-3) 烷基-雜芳基，其中該雜芳基是具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子之 5-或 6-員環，其中該苯基和雜芳基可經選自鹵素、 $-\text{OH}$ 、(C1-4) 烷基、O-(C1-4) 烷基、S-(C1-4) 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ ((C1-4) 烷基) 和 $-\text{N}$ ((C1-4) 烷基) $_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及 $-\text{CONH}-$ (C1-4) 烷基之取代基所單、二或三取代；

R^3 是 PRT、H 或 (C1-6) 烷基；

L 是各自獨立地選自 C 或 N，其先決條件是沒有多於 3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

Z 是 O、S、C 或 N，任意地經 A^3 所取代；

Z^{2a} 是 H、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基，其中任一碳原子可為選自 O、S 或 N 的雜原子所取代，或 Z^{2a} 任意地與 Q^1 或任何 A^3 形成一碳環或雜環；

Z^{2b} 是 H、(C1-6) 烷基、(C2-8) 烯基、(C2-8) 炔基；

Q^1 是 (C1) 烷基、(C2-8) 烯基、或 (C2-8) 炔基；

A^3 是各自獨立地選自 PRT、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、 CF_3 、 CH_2CF_3 、

(84)

環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環、
 雜芳基、 $-C(A^2)_3$ 、 $-C(A^2)_2-C(O)A^2$ 、 $-C(O)A^2$ 、 $-C(O)OA^2$
 、 $-O(A^2)$ 、 $-N(A^2)_2$ 、 $-S(A^2)$ 、 $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$ 、
 $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$ 、
 $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$ 、
 $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$ 、
 $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、
 $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、
 $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$
 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、
 $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-(CH_2)_m$ -雜環、
 $-(CH_2)_mC(O)O$ 烷基、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ 烷基、
 $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ - 烷基、 $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ - 烷基
 、 $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -環烷基、 $-N(H)C(Me)C(O)O$ -烷基、或
 烷氧基芳磺醯胺，

其中各個 A^3 可任意地經 1 至 4 個 $-R^1$
 、 $-P(O)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、
 $-P(O)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、或
 $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基
 、碳環、雜環、芳烷基、芳磺醯胺、芳基烷磺醯胺、芳氧
 基磺醯胺、芳氧基烷磺醯胺、芳氧基芳磺醯胺、烷磺醯胺
 、烷氧基磺醯胺、烷氧基烷磺醯胺、 $-(CH_2)_m$ 雜環、
 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -烷基、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 烷基、
 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ - 烷基、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ - 烷基

(85)

、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、
或烷氧基芳磺醯胺所取代，任意地經 $-\text{R}^1$ 所取代，或

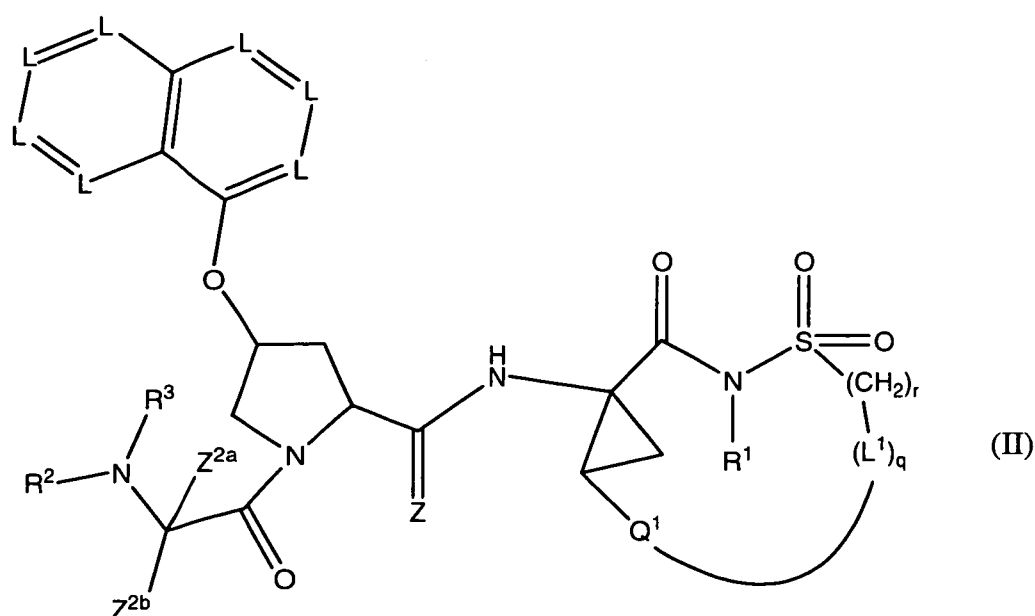
A^3 與任何其他 A^3 或 Q^1 形成一碳環或雜環；

Y^1 是 O 、 S 、 $\text{N}(\text{R}_2)$ 、 $\text{N}(\text{OR}_2)$ 或 $\text{N}(\text{N}(\text{R}_2))_2$ ；

A^2 是各自獨立地選自 H 、烷基、烯基、炔基、胺基、
胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基
、雜芳基、烷磺醯胺、或芳磺醯胺，任意地經 A^3 所取代
；及

m 是 0 至 6。

於另一特定體系中，本發明提供一種如下式 II 所示的
化合物，包含其鏡像異構物，



或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前驅藥物，

其中：

R^1 是各自獨立地選自 H 、烷基、烯基、炔基、芳基、

(86)

環烷基、雜環、鹵素、鹵烷基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，任意地經一或多個 A^3 所取代；

R^2 是選自

a) $-C(Y^1)(A^3)$ ，

b) (C2-10) 烷基、(C3-7) 環烷基或 (C1-4) 烷基 - (C3-7) 環烷基，

其中該環烷基和烷基-環烷基可經 (C1-3) 烷基所單、二或三取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可經選自羥基和 O-(C1-4) 烷基之取代基所單或二取代，或

其中各個該烷基可經鹵素所單、二或三取代，或

其中各個該環烷基是 5-、6-或 7-員環，一或二個不彼此直接連結之 $-CH_2-$ 基可為 $-O-$ 所取代使得 O-原子連結至與 R^2 經由至少二個 C-原子而連結之 N 原子，或

c) 苯基、(C1-3) 烷基-苯基、雜芳基或 (C1-3) 烷基-雜芳基，其中該雜芳基是具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子之 5-或 6-員環，其中該苯基和雜芳基可經選自鹵素、 $-OH$ 、(C1-4) 烷基、O-(C1-4) 烷基、S-(C1-4) 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH((C1-4) \text{ 烷基})$ 和 $-N((C1-4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-CONH_2$ 及 $-CONH-(C1-4) \text{ 烷基}$ 之取代基所單、二或三取代；

R^3 是 PRT、H 或 (C1-6) 烷基；

L 是各自獨立地選自 C 或 N，其先決條件是沒有多於

(87)

3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

L^1 是各自獨立地選自 C、O、S 或 N，其先決條件是沒有多於 3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

Z 是 O、S、C 或 N，任意地經 A^3 所取代；

Z^{2a} 是 H、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基，其中任一碳原子可為選自 O、S 或 N 的雜原子所取代，或 Z^{2a} 任意地與 Q^1 或任何 A^3 形成一碳環或雜環；

Z^{2b} 是 H、(C1-6) 烷基、(C2-8) 烯基、(C2-8) 炔基；

Q^1 是 (C1) 烷基、(C2-8) 烯基、或 (C2-8) 炔基；

A^3 是各自獨立地選自 PRT、H、-OH、-C(O)OH、
 -(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、CF₃、CH₂CF₃、
 環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環、
 雜芳基、-C(A²)₃、-C(A²)₂-C(O)A²、-C(O)A²、-C(O)OA²
 、-O(A²)、-N(A²)₂、-S(A²)、-CH₂P(O)(A²)(OA²)、
 -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(O)(OA²)(OA²)、
 -OCH₂P(O)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(O)(A²)(OA²)、
 -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²)、
 -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、
 -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、
 -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)

(88)

、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -雜環、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 烷基、
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基
 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、或
 烷氧基芳磺醯胺，

其中各個 A^3 可任意地經 1 至 4 個 $-\text{R}^1$

、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、或
 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基
 、碳環、雜環、芳烷基、芳磺醯胺、芳基烷磺醯胺、芳氧
 基磺醯胺、芳氧基烷磺醯胺、芳氧基芳磺醯胺、烷磺醯胺
 、烷氧基磺醯胺、烷氧基烷磺醯胺、 $-(\text{CH}_2)_m$ 雜環、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 烷基、
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基
 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、
 或烷氧基芳磺醯胺所取代，任意地經 $-\text{R}^1$ 所取代，或

A^3 與任何其他的 A^3 或 Q^1 形成一碳環或雜環；

Y^1 是 O 、 S 、 $\text{N}(\text{R}_2)$ 、 $\text{N}(\text{OR}_2)$ 或 $\text{N}(\text{N}(\text{R}_2))_2$ ；

A^2 是各自獨立地選自 H 、烷基、烯基、炔基、胺基、
 胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基
 、雜芳基、烷磺醯胺、或芳磺醯胺，任意地經 A^3 所取代
 ；

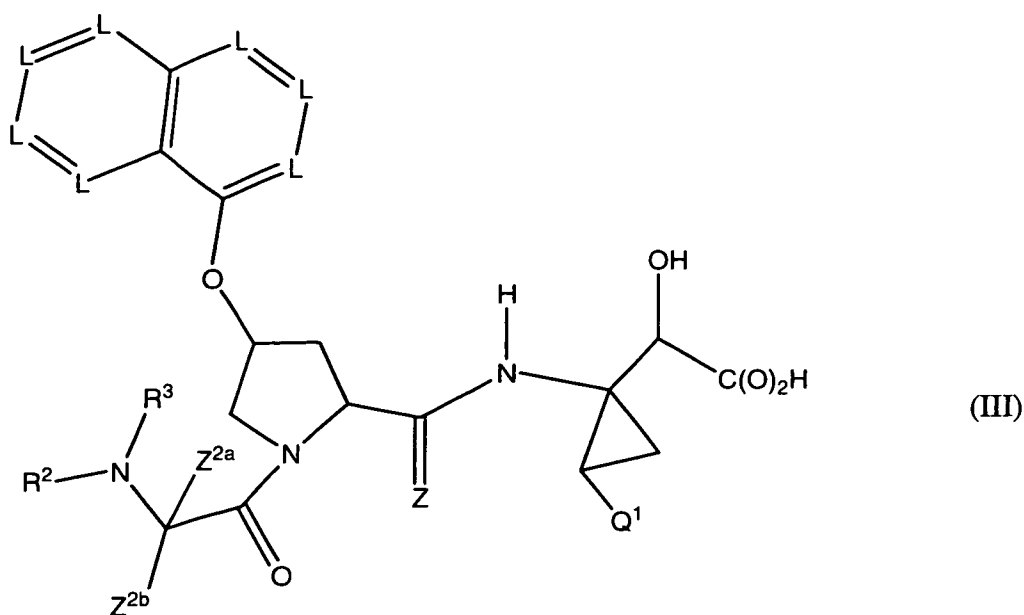
m 是 0 至 6；

(89)

r 是 1 至 2；及

q 是 1 至 10。

於另一特定體系中，本發明提供一種如下式 III 所示的化合物，包含其鏡像異構物，



或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前驅藥物，

其中：

R¹ 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環、鹵素、鹵烷基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、-C(O)NHS(O)₂-、或-S(O)₂-，任意地經一或多個 A³ 所取代；

R² 是選自

a) -C(Y¹)(A³)，

b) (C2-10) 烷基、(C3-7) 環烷基或 (C1-4) 烷基 - (C3-7) 環烷基，

(90)

其中該環烷基和烷基-環烷基可經 (C1-3) 烷基所單、二或三取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可經選自羥基和 O- (C1-4) 烷基之取代基所單或二取代，或

其中各個該烷基可經鹵素所單、二或三取代，或

其中各個該環烷基是 5-、6-或 7-員環，一或二個不彼此直接連結之 -CH₂-基可為 -O- 所取代使得 O-原子連結至與 R² 經由至少二個 C-原子而連結之 N 原子，或

c) 苯基、(C1-3) 烷基-苯基、雜芳基或 (C1-3) 烷基-雜芳基，其中該雜芳基是具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子之 5-或 6-員環，其中該苯基和雜芳基可經選自鹵素、-OH、(C1-4) 烷基、O- (C1-4) 烷基、S- (C1-4) 烷基、-NH₂、-NH ((C1-4) 烷基) 和 -N ((C1-4) 烷基)₂、-CONH₂ 及 -CONH- (C1-4) 烷基之取代基所單、二或三取代；

R³ 是 PRT、H 或 (C1-6) 烷基；

L 是各自獨立地選自 C 或 N，其先決條件是沒有多於 3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A³ 所取代；

Z 是 O、S、C 或 N，任意地經 A³ 所取代；

Z^{2a} 是 H、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基，其中任一碳原子可為選自 O、S 或 N 的雜原子所取代，或 Z^{2a} 任意地與 Q¹ 或任何 A³ 形成一碳環或雜環；

Z^{2b} 是 H、(C1-6) 烷基、(C2-8) 烯基、(C2-8) 炔基；

(91)

Q^1 是 (C1) 烷基、(C2-8) 烯基、或 (C2-8) 炔基

;

A^3 是各自獨立地選自 PRT、H、-OH、-C(O)OH、

-(CH₂)_m-、-C(O)O-、-NH-、氰基、烷基、烯基、炔基、胺

基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、CF₃、CH₂CF₃、

環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環、

雜芳基、-C(A²)₃、-C(A²)₂-C(O)A²、-C(O)A²、-C(O)OA²

、-O(A²)、-N(A²)₂、-S(A²)、-CH₂P(O)(A²)(OA²)、

-CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(O)(OA²)(OA²)、

-OCH₂P(O)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(O)(A²)(OA²)、

-OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²)、

-C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂)、

-CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、

-C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)

、-C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、

-OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-(CH₂)_m-雜環、

-(CH₂)_mC(O)O 烷基、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-O 烷基、

-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m- 烷基、-(CH₂)_mO-C(O)-O- 烷基

、-(CH₂)_mO-C(O)-O-環烷基、-N(H)C(Me)C(O)O-烷基、或

烷氧基芳磺醯胺，

其中各個 A^3 可任意地經 1 至 4 個 -R¹、

-P(O)(OA²)(OA²)、-P(O)(OA²)(N(A²)₂)、-P(O)(A²)(OA²)

、-P(O)(A²)(N(A²)₂)、或 -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、鹵素、

烷基、烯基、炔基、芳基、碳環、雜環、芳烷基、芳磺醯

(92)

胺、芳基烷磺醯胺、芳氧基磺醯胺、芳氧基烷磺醯胺、芳氧基芳磺醯胺、烷磺醯胺、烷氧基磺醯胺、烷氧基烷磺醯胺、 $-(CH_2)_m$ 雜環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -烷基、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 烷基、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -烷基、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -烷基、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -環烷基、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -烷基、或烷氧基芳磺醯胺所取代，任意地經 $-R^1$ 所取代，或

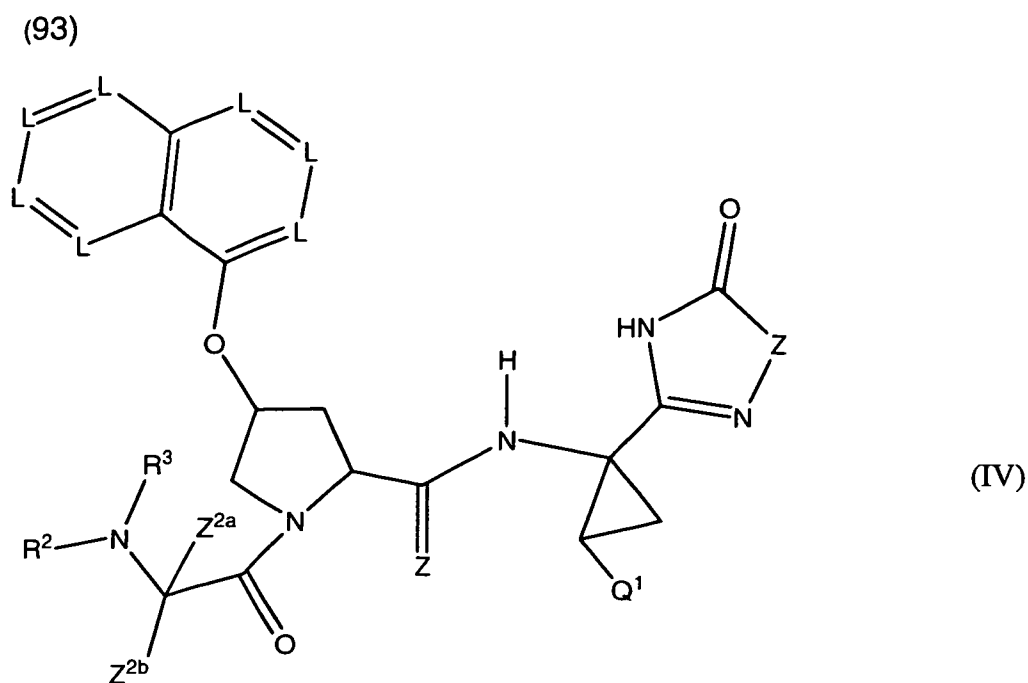
A^3 與任何其他的 A^3 或 Q^1 形成一碳環或雜環；

Y^1 是 O、S、 $N(R_2)$ 、 $N(OR_2)$ 或 $N(N(R_2))_2$ ；

A^2 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、胺基、胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、烷磺醯胺、或芳磺醯胺，任意地經 A^3 所取代；及

m 是 0 至 6。

於另一特定體系中，本發明提供一種如下式 IV 所示的化合物，包含其鏡像異構物，



或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前驅藥物，

其中：

R^1 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環、鹵素、鹵烷基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，任意地經一或多個 A^3 所取代；

R^2 是選自

a) $-C(Y^1)(A^3)$ ，

b) (C2-10) 烷基、(C3-7) 環烷基或 (C1-4) 烷基 - (C3-7) 環烷基，

其中該環烷基和烷基-環烷基可經 (C1-3) 烷基所單、二或三取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可經選自羥基和 O-(C1-4) 烷基之取代基所單或二取代，或

其中各個該烷基可經鹵素所單、二或三取代，或

(94)

其中各個該環烷基是 5-、6-或 7-員環，一或二個不彼此直接連結之 $-\text{CH}_2-$ 基可為 $-\text{O}-$ 所取代使得 O -原子連結至與 R^2 經由至少二個 C -原子而連結之 N 原子，或

c) 苯基、(C1-3) 烷基-苯基、雜芳基或 (C1-3) 烷基-雜芳基，其中該雜芳基是具有 1 至 3 個選自 N 、 O 和 S 的雜原子之 5-或 6-員環，其中該苯基和雜芳基可經選自鹵素、 $-\text{OH}$ 、(C1-4) 烷基、 $\text{O}-(\text{C1-4})$ 烷基、 $\text{S}-(\text{C1-4})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}((\text{C1-4}) \text{ 烷基})$ 和 $-\text{N}((\text{C1-4}) \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及 $-\text{CONH}-(\text{C1-4})$ 烷基之取代基所單、二或三取代；

R^3 是 PRT 、 H 或 (C1-6) 烷基；

L 是各自獨立地選自 C 或 N ，其先決條件是沒有多於 3 個連續的 N ，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

Z 是 O 、 S 、 C 或 N ，任意地經 A^3 所取代；

Z^{2a} 是 H 、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基，其中任一碳原子可為選自 O 、 S 或 N 的雜原子所取代，或 Z^{2a} 任意地與 Q^1 或任何 A^3 形成一碳環或雜環；

Z^{2b} 是 H 、(C1-6) 烷基、(C2-8) 烯基、(C2-8) 炔基；

Q^1 是 (C1) 烷基、(C2-8) 烯基、或 (C2-8) 炔基；

A^3 是各自獨立地選自 PRT 、 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、 CF_3 、 CH_2CF_3 、

(95)

環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環、
 雜芳基、 $-\text{C}(\text{A}^2)_3$ 、 $-\text{C}(\text{A}^2)_2-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OA}^2$
 、 $-\text{O}(\text{A}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{A}^2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$
 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$
 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$
 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -雜環、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 烷基、
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -烷基
 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、或
 烷氧基芳磺醯胺，

其中各個 A^3 可任意地經 1 至 4 個 $-\text{R}^1$
 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、或
 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基
 、碳環、雜環、芳烷基、芳磺醯胺、芳基烷磺醯胺、芳氧
 基磺醯胺、芳氧基烷磺醯胺、芳氧基芳磺醯胺、烷磺醯胺
 、烷氧基磺醯胺、烷氧基烷磺醯胺、 $-(\text{CH}_2)_m$ 雜環、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 烷基、
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -烷基

(96)

、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O-$ 環烷基、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O-$ 烷基、或烷氧基芳磺醯胺所取代，任意地經 $-R^1$ 所取代，或

A^3 與任何其他的 A^3 或 Q^1 形成一碳環或雜環；

Y^1 是 O、S、 $N(R_2)$ 、 $N(OR_2)$ 或 $N(N(R_2))_2$ ；

A^2 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、胺基、胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、烷磺醯胺、或芳磺醯胺，任意地經 A^3 所取代；及

m 是 0 至 6。

連結基團和連結基

本發明提供共軛物，其包括一種 HCV 抑制性化合物，而其任意地直接（例如經由一共價鍵）或經由一連結基團（即連結基）而連結至一或多個磷酸系基團。連結基的性質並不嚴格要求，其先決條件是不會干擾含磷酸系基團的化合物作為治療劑之能力。該磷酸系基團或連結基可經由除去氫或化合物的任何部份以得到一供連結該磷酸系基團或連結基之開放價而連結至化合物（例如式 A 所示的化合物）之任何合成可達到的位置。

於本發明之一體系中，連結基團或連結基（以“L”表示）可包括文中所述之基團 A^0 、 A^1 、 A^2 、或 W^3 之全部或部份。

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基之分子量是約 20 道耳頓至約 400 道耳頓。

(97)

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基之長度是約 5 Å 至約 300 Å。

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基將 DRUG 和 P (=Y¹) 基團分隔約 5 Å 至約 200 Å (含) 之長度。

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基是一二價的支鏈或直鏈之飽和或未飽和烴鏈，具 2 至 25 個碳原子，其中一或多個 (例如 1、2、3、或 4 個) 碳原子是任意地經 (-O-) 所置換，及其中鏈中的碳是任意地經一或多個 (例如 1、2、3、或 4 個) 選自 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₃-C₆) 環烷基、(C₁-C₆) 烷醯基、(C₁-C₆) 烷醯氧基、(C₁-C₆) 烷氧羰基、(C₁-C₆) 烷硫基、疊氮基、氰基、硝基、鹵基、羥基、酮基 (=O)、羧基、芳基、芳氧基、雜芳基、和雜芳氧基之取代基所取代。

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基是如式 W-A 所示，其中 A 是 (C₁-C₂₄) 烷基、(C₂-C₂₄) 烯基、(C₂-C₂₄) 炔基、(C₃-C₈) 環烷基、(C₆-C₁₀) 芳基或其組合，其中 W 是 -N(R)C(=O)-、-C(=O)N(R)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R)-、-C(=O)-、或一直接的鍵，其中各個 R 各自獨立地為 H 或 (C₁-C₆) 烷基。

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基是一由肽所形成的二價基團。

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基是一由胺基酸所形成的二價基團。

(98)

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基是一由聚-L-穀胺酸、聚-L-門冬胺酸、聚-L-組胺酸、聚-L-鳥胺酸、聚-L-絲胺酸、聚-L-蘇胺酸、聚-L-酪胺酸、聚-L-白胺酸、聚-L-離胺酸-L-苯基丙胺酸、聚-L-離胺酸或聚-L-離胺酸-L-酪胺酸所形成的二價基團。

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基是如式 $W-(CH_2)_n$ 所示，其中 n 是約 1 至約 10；及 W 是 $-N(R)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R)-$ 、或一直接的鍵，其中各個 R 各自獨立地為 H 或 (C_1-C_6) 烷基。

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基是伸甲基、伸乙基、或伸丙基。

於本發明之另一體系中，連結基團或連結基與磷酸系基團經由連結基的碳原子而連結。

細胞內對準標的

本發明之化合物的磷酸系基團可在已達到所欲的作用位置（即於細胞內）後於活體內裂斷。細胞內之一作用機制可能需要第一裂斷反應，例如經由酯酶，以得到負電荷之“被鎖定的（locked-in）”中間物。因此，本發明之化合物中的末端酯基的裂斷提供一不安定的中間物，釋放出負電荷之“被鎖定的（locked-in）”中間物。

在進入細胞內後，磷酸系基團或前驅藥物化合物之細胞內的酶促裂解或改性反應可導致裂斷或改性的化合物經由“捕捉（trapping）”機制而積聚於細胞內。此裂斷或改

(99)

性的化合物接著可經由顯地改變電荷、極性、或其他可降低該裂斷或改性的化合物離開細胞的速率（相對於以磷酸系前驅藥物形式進入細胞的速率）之物理性質而“被鎖定（locked-in）”於細胞內。其他可達到治療效果的機制仍同樣地進行著。可與本發明之磷酸系前驅藥物化合物進行酶促活化機制之酶包括，但不限於，醯胺酶、酯酶、微生物酶、磷脂酶、膽鹼酯酶、和磷酸酯酶（phosphatases）。

由上說明可知，明顯地，由本發明可衍生出許多不同的藥物。許多此類藥物明確地於本文中指出。然而，須明白的是，本發明之藥物家族和其特定的衍生物的討論將不僅限於此，其只是用於說明。

HCV-抑制性化合物

本發明之化合物包含具有 HCV-抑制活性的化合物。本發明之化合物任意地帶有一或多個（例如 1、2、3、或 4 個）磷酸系基團，而其可能為前驅藥物部份體。

“HCV-抑制性化合物”乙辭包含抑制 HCV 的化合物。

典型地，本發明之化合物的分子量是自約 400 amu 至約 10,000 amu；於本發明之一特定體系中，化合物的分子量低於約 5000 amu；於本發明之另一特定體系中，化合物的分子量低於約 2500 amu；於本發明之另一特定體系中，化合物的分子量低於約 1000 amu；於本發明之另一特定體系中，化合物的分子量低於約 800 amu；於本發明之另一

(100)

特定體系中，化合物的分子量低於約 600 amu；及於本發明之另一特定體系中，化合物的分子量低於約 600 amu 且分子量大於約 400 amu。

本發明之化合物之 $\log D$ （極性）亦典型地低於約 5。於一體系中，本發明提供 $\log D$ 低於約 4 之化合物；於另一體系中，本發明提供 $\log D$ 低於約 3 之化合物；於另一體系中，本發明提供 $\log D$ 大於約 -5 之化合物；於另一體系中，本發明提供 $\log D$ 大於約 -3 之化合物；及於另一體系中，本發明提供 $\log D$ 大於約 0 且低於約 3 之化合物。

在本發明之化合物中所擇之取代基出現遞歸（recursive）的現象。因此，“遞歸取代基”意指一取代基可引用本身的其他範例。由於此類取代基的遞歸性質，理論上，可多次地出現於任何指定的體系中。例如， R^x 含有 R^y 取代基。 R^y 可為 R^2 ，因此其可為 R^3 。如果 R^3 是經擇為 R^{3c} ，則可選擇為 R^x 的第二個例子。熟悉藥物化學技術的人士均知此類取代基的總數合理地受限於所指化合物的所欲性質。這些性質包含（僅作為範例而不用於限制發明）物理性質（例如分子量、溶解度或 $\log P$ ）、應用性質（例如對抗所欲標的之活性）、和實施性質（例如合成的容易性）。

僅作為範例而不用於限制發明，於特定體系中， W^3 、 R^y 和 R^3 均是遞歸取代基。典型地，於一特定體系中，各個所述取代基可各自獨立地出現 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、

(101)

或 0 次。更典型地，於一特定體系中，各個所述取代基可各自獨立地出現 12 或更少次。更典型地，於一特定體系中， W^3 將出現 0 至 8 次、 R^y 將出現 0 至 6 次及 R^3 將出現 0 至 10 次。更典型地，於一特定體系中， W^3 將出現 0 至 6 次、 R^y 將出現 0 至 4 次及 R^3 將出現 0 至 8 次。

遞歸取代基是為本發明之一預期的部份。熟悉藥物化學技術的人士將明白此類取代基的多樣性。根據遞歸取代基存在於本發明之體系內的程度，遞歸的總數將如上文所定義。

當本文所述之化合物係經一個以上之相同的指定基團所取代時，例如，“ R^1 ”或“ R^{6a} ”，則須明白的是，該基團可相同或不同，即各個基團係各自獨立地選擇。波浪線表示連結基團（group）、部份體（moiety）或原子之共價鍵的連結位置。

於本發明之一體系中，化合物係以單離或純化的形式存在。通常，“單離和純化”乙辭表示化合物實質上不含生物性物質（例如血液、組織、細胞等）。於本發明之一特定體系中，該辭表示至少約 50 wt.%之本發明的化合物或共軛物不含生物性物質；於另一特定體系中，該辭表示至少約 75 wt.%之本發明的化合物或共軛物不含生物性物質；於另一特定體系中，該辭表示至少約 90 wt.%之本發明的化合物或共軛物不含生物性物質；於另一特定體系中，該辭表示至少約 98 wt.%之本發明的化合物或共軛物不含生物性物質；及於另一特定體系中，該辭表示至少約 99

(102)

wt.%之本發明的化合物或共軛物不含生物性物質。於另一特定體系中，本發明提供由合成方法（例如，活體外）製備而得之本發明的化合物或共軛物。

細胞的積聚

於一體系中，本發明提供可於人類 PBMC（末梢血液單核細胞）中積聚的化合物。PBMC 意指具有圓形淋巴細胞和單核白血球之血液細胞。生理上，PBMC 是對抗感染的機制的關鍵成份。PBMC 可藉由以肝磷脂使正常健康提供者的全血或血沉棕黃層（buffy coats）凝固而單離出，其方法是標準密度梯度離心及由界面收集、沖洗（例如經磷酸鹽緩衝的鹽水）和貯存於冷凍介質中。PBMC 可於多井微量盤中培養。在數次的培養中，可除去上清液以進行評估，或者可收集和分析細胞（Smith R. et al (2003) *Blood* 102 (7):2532-2540）。此體系的化合物可進一步地含有磷酸基團或磷酸系前驅藥物。更典型地，磷酸基團或磷酸系前驅藥物可具有如文中所述之結構式 A³。

典型地，當與不具有磷酸基團或磷酸系前驅藥物之化合物的類似物相比較時，本發明之化合物證明於人類 PBMC 中之化合物或化合物的細胞內代謝物具有改良的細胞內半生期。典型地，半生期改良至少約 50%，更典型地至少在 50-100%的範圍內，更典型地至少約 100%，更典型地大於約 100%。

於本發明之一體系中，當與不具有磷酸基團或磷酸

(103)

系前驅藥物之化合物的類似物相比較時，於人類 PBMC 中之化合物的代謝物的細胞內半生期被改良。於此體系中，代謝物可於細胞內產生，例如在人類 PBMC 中生成。代謝物可為磷酸系前驅藥物於人類 PBMC 中之裂斷產物。磷酸系前驅藥物可裂斷而形成在生理 pH 下具有至少一個負電荷的代謝物。磷酸系前驅藥物可於人類 PBMC 中進行酶促裂解反應而形成具有至少一個呈 P-OH 形式之活性氫原子的磷酸系基團。

立體異構物

本發明之化合物可具有對掌中心，例如，對掌性碳或磷原子。本發明之化合物因此包含所有立體異構物的外消旋混合物，包含鏡像異構物、非鏡像異構物、和位阻鏡像異構物（atropisomers）。此外，本發明之化合物包含任何或全部不對稱的對掌性原子之富含或解析的光學異構物。換言之，以上說明所述之對掌中心係以對掌異構物或外消旋混合物的形式提供。外消旋和非鏡像異構混合物二者，以及單離或合成的個別光學異構物（實質上不含其鏡像異構夥伴或非鏡像異構夥伴），全部在本發明的範圍內。外消旋混合物係藉由已知的技術而單離成其個別之實質上光學純質的異構物，例如，分離由光學活性添加物（例如酸或鹼）所形成的非鏡像異構鹽，繼之轉換回光學活性物質。大多數的情況中，所欲的光學異構物是由所欲的起始物之適合的立體異構物開始利用立體專一性反應而製得的

(104)

。本發明之化合物於某些情況中亦可以互變異構物的形式存在。雖然只能描述一種不定位的 (delocalized) 共振結構式，但是所有此類的形式均涵蓋在本發明的範圍內。例如，烯-胺互變異構物可存在於嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒、和四唑系統內，而其所有可能的互變異構形式均在本發明的範圍內。

鹽和水合物

本發明之組成物任意地包含本文之化合物的鹽，特別是含有例如 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{+2} 和 Mg^{+2} 之藥學上可接受之無毒性的鹽。此類鹽可包含由適當的陽離子（例如鹼金屬和鹼土金屬離子或銨和四級胺基離子）與酸陰離子部份體（通常是羧酸）的組合所形成的鹽。當所欲的是水溶性鹽時，單價鹽是較合宜的。

金屬鹽典型地係藉由令金屬氫氧化物與本發明之化合物反應而製得。由此方法所製得的金屬鹽的例子是含有 Li^+ 、 Na^+ 、和 K^+ 的鹽。水溶性較低的金屬鹽可由水溶性較高的鹽藉由添加適合的金屬化合物而沉澱出。

此外，鹽可由一些有機和無機酸（例如， HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 或有機磺酸）與鹼性中心（典型地是胺）或酸性基團之酸加成反應而形成。最後，須明白的是，本文所述之組成物包含呈非離子化的形式及兩性離子形式之本發明的化合物，及當於水合物的情況，其與化學計量的

(105)

水之組合。

具有一或多個胺基酸之母體化合物的鹽亦涵蓋在本發明的範圍內。任一個上述的胺基酸是適合的，特別是天然發生之作爲蛋白質的組份之胺基酸，雖然胺基酸典型地帶有具鹼性或酸性基團的側鏈（例如離胺酸、精胺酸或穀胺酸）、或帶有具中性基團的側鏈（例如甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、異白胺酸、或白胺酸）。

HCV 的抑制方法

本發明之另一方面係有關抑制 HCV 活性的方法，包含以本發明之組成物處理懷疑含有 HCV 的樣品之步驟。

本發明之組成物可用作爲 HCV 的抑制劑、作爲此抑制劑的中間物、或用於下文所述的其他用途。抑制劑通常結合至肝的表面上或肝內腔內之位置。組成物可以不同程度的可逆性結合至肝內。實質上不可逆結合的化合物是本發明之方法的理想候選人。一旦標記後，實質上不可逆結合的組成物可用作爲檢測 HCV 的探計。因此，本發明係有關檢測懷疑含有 HCV 的樣品中之 NS3 的方法，包含下列步驟：以含有與標記物結合之本發明化合物之組成物處理懷疑含有 HCV 的樣品；及觀察樣品對標記物的活性之影響。適合的標記物係已知於診斷領域，包含安定的自由基、螢光團、放射線同位素、酶、化學發光團、和發色團。本文中之化合物藉由習用的方法利用官能基（例如羥基或胺基）而加以標記的。

(106)

在本發明範圍內，懷疑含有 HCV 的樣品包含天然或人造的材料例如活的有機體；組織或細胞培養物；生物性樣品例如生物材料樣品（血液、血清、尿液、腦髓液、淚液、痰、唾液、組織樣品等等）；實驗室樣品；食物、水、或空氣樣品；生物產物樣品例如細胞萃取物，特別是用於合成所欲的糖蛋白之重組合的細胞；等等。典型地樣品被懷疑含有 HCV。樣品可置於任何介質中，包含水和有機溶劑/水混合物。樣品包含活的有機體例如人類、和人造的材料例如細胞培養物。

本發明之處理（治療）步驟包含將本發明之組成物加至樣品或包含將組成物的前驅物加至樣品。添加步驟包含任何上文所述之投服方法。

必要時，在應用上述的組成物後，HCV 的活性可利用任何方法觀察，包含直接或間接的檢測 HCV 活性的方法。涵蓋所有定量、定性、和半定量之檢測 HCV 活性的方法。典型地使用一種上文所揭示之篩選方法，然而，亦可應用任何其他的方法，例如活的有機體的生理性質的觀察。

許多有機體含有 HCV。本發明之化合物可用於治療或預防動物或人類之與 HCV 的活化相關的病症。

然而，篩選可抑制 HCV 的化合物時，須注意的是酶分析的結果可能與細胞培養物分析無關連性。因此，以細胞為基礎的分析應是為主要的篩選工具。

(107)

HCV 抑制劑的篩選

本發明之組成物係利用傳統之酶活性的評估技術而篩選出抗 HCV 的抑制活性。在本發明的範圍內，典型地，組成物是先根據活體外抑制 HCV 的活性而篩選，接著根據活體內活性而篩選出具有抑制活性的組成物。適合於活體內使用之組成物的活體外 K_i （抑制常數）是低於約 5×10^{-6} M，典型地低於約 1×10^{-7} M，更宜低於約 5×10^{-8} M。

可用的活體外篩選方法已經有詳細描述。

藥學調合物

本發明之化合物係與根據一般實務所擇之傳統的載體和賦形劑一起調製。錠劑將含有賦形劑、助流劑、填充劑、結合劑等。水性調合物係製成無菌的形式，而當以口服以外的途徑輸送時，通常調成等滲透壓。所有調合物將任意地含有賦形劑，例如 Handbook of Pharmaceutical Excipients（1986）所揭示者。賦形劑包含抗壞血酸和其他抗氧化劑、螯合劑例如 EDTA、碳水化合物例如糊精、羥基烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸等。調合物的 pH 範圍是自約 3 至約 11，但通常是約 7 至 10。

雖然活性成份可單獨投服，但較宜是以藥學調合物的形式提供。本發明之調合物（包括獸醫和人類使用者）包含至少一種如上所述之活性成份，以及一或多種可接受的載體，及任意地其他的治療成份。就與調合物的其他成份

(108)

相容性而言，載體必須是“可接受的”，且對患者是生理上無毒性的。

調合物包含適合於上述的投服途徑者。調合物可便利地以單劑形式存在，且可由任何製藥界已知的方法製備。技術和調合物一般可見於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)。此類方法包含將活性成份與由一或多種輔助成份構成的載體混合在一起的步驟。通常，調合物係藉由均勻和緊密地將活性成份和液態載體或微細分的固態載體或二者混合在一起，接著必要時使產物塑形。

適合經口投服之本發明的調合物可以不連續的單元形式存在，例如膠囊、藥包或錠劑，而其分別含有預定量的活性成份；或以粉末或顆粒的形式存在；於水性或非水性的液體中之溶液或懸浮液的形式存在；或以水包油液態乳液或油包水液態乳液的形式存在。活性成份亦可以大丸劑、藥糖劑或膏劑的形式投服。

錠劑可經由任意地與一或多種輔助成份一起壓製或模塑而製得。壓製的錠劑可經由適合的機器中壓製自由流動狀態（例如粉末或顆粒）的活性成份，任意地混合黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑，而製得。模塑的錠劑可經由適合的機器中模製經惰性液態稀釋劑潤濕的粉末狀活性成份的混合物而製得。錠劑可任意地塗覆或劃切割線，及任意地製調成緩釋或控釋活性成份的形式。

(109)

爲了投服至眼睛或其他外部組織（例如口和皮膚），調合物宜以局部使用的軟膏或乳霜的形式應用，而其中活性成份的含量爲，例如，0.075 至 20% w/w（包含活性成份的範圍在 0.1%和 20%之間，並以 0.1% w/w 的增量（例如 0.6% w/w、0.7% w/w 等）增加），宜爲 0.2 至 15% w/w，更宜爲 0.5 至 10% w/w。當調製成軟膏時，活性成份可與石蠟性或水混溶性軟膏基質一起應用。或者，活性成份可與水包油乳霜基質一起調製成乳霜。

必要時，乳霜基質的水相可包含，例如，至少 30% w/w 的多元醇，即具有二或多個羥基的醇，例如丙二醇、丁烷 1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇（包含 PEG 400）及其混合物。局部用的調合物希望可含有可增進活性成份通過皮膚或其他受影響的區域之吸收或穿透能力的化合物。此類皮膚穿透增進劑包含二甲亞砷和相關的類似物。

本發明之乳液的油相可利用已知的方法由已知的成份製得。雖然油相可只含有一種乳化劑（emulsifier，或稱爲 emulgent），希望可含有由至少一種乳化劑與脂肪或油或脂肪和油二者所形成的混合物。較佳的是，親水性乳化劑與作爲安定劑之親脂性乳化劑一起混合使用。使用油和脂肪二者亦屬較合宜的。乳化劑與或不與安定劑形成所謂的乳化蠟，而該蠟與油和脂肪一起形成所謂的乳化的軟膏基質，而其形成乳霜調合物的油性分散相。

適合用於本發明之調合物的乳化劑（emulgent）和乳

(110)

液安定劑包含 Tween® 60、Span® 80、鯨蠟基硬脂醇、苯甲醇、肉豆蔻醇、甘油單硬脂酸酯和月桂基硫酸鈉。

適合於調合物之油或脂肪的選擇係根據達成所欲的化粧品性質。乳霜宜為不油膩、不沾染和可沖洗的產物，且具有適合的堅實度以避免由管子或其他容器漏出。可使用直鏈或支鏈之單-或二鹼式烷酯例如二-異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸 2-乙基己酯或支鏈酯的摻合物（稱為 Crodamol CAP），其中以最後三種為較佳的酯。其可單獨使用或混合使用，決定於所欲的性質。或者，可使用高熔點脂質（例如白軟石蠟及/或液態石蠟或其他礦油）。

本發明之藥學調合物含有一或多種本發明之化合物及一或多種藥學上可接受之載體或賦形劑，以及任意地含有其他的治療劑。含有活性成份的藥學調合物可為任何適合所欲的投服方法的形式。當用於口服時，可製成例如，錠劑、糖錠、藥片、水性或油性懸浮液、分散性粉末或粒劑、乳液、硬或軟質膠囊、糖漿或酏劑。供口服用的組成物可根據任何先前技藝已知之藥學組成物的製法而製備，而為了提供美味的製劑，此類組成物可含有一或多種包含增甜劑、調味劑、染色劑和防腐劑之試劑。含有活性成份且混有適合於製造錠劑之無毒性的藥學上可接受的賦形劑之錠劑是可接受的。所述之賦形劑可為，例如，惰性稀釋劑，例如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、乳糖單水合物、交聯纖維

(111)

素鈉、聚乙烯吡咯烷酮 (povidone)、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑和崩散劑，例如玉米澱粉、或藻酸；黏合劑，例如纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠或金合歡膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經塗覆或可利用已知技術（包括微包膠）加以塗覆，以延遲於胃腸中的崩散和吸附，如此而提供長期的緩釋作用。例如，可使用時間延遲材料例如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，單獨或與蠟併用。

口服用調合物亦可以硬質明膠膠囊的形式存在，其中活性成份與惰性固態稀釋劑（例如磷酸鈣或高嶺土）混合，或者以軟質明膠膠囊的形式存在，其中活性成份與水或油性介質（例如花生油、液態石蠟或橄欖油）混合。

本發明之水性懸浮液含有活性成份且混合有適合於製備水性懸浮液用的賦形劑。此類賦形劑包含懸浮劑（例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮、黃耆膠和金合歡膠）、及崩散劑或潤濕劑（例如天然發生的磷脂（例如卵磷脂）、環氧烷和脂肪酸的縮合產物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯）、環氧乙烷與長鏈脂族醇的縮合產物（例如十七（伸乙氧基）十六烷醇）、環氧乙烷與由脂肪酸和己糖醇酐所得的部份酯之縮合產物（例如聚氧伸乙基山梨糖醇酐單油酸酯）。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑（例如對羥基苯甲酸乙酯或正丙酯）、一或多種染色劑、一或多種調味劑、及一或多種增甜劑（例如蔗糖或糖精）。

(112)

油性懸浮液可藉由將活性成份懸浮於植物油（例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油）或礦物油（例如液態石蠟）中而製得。口服懸浮液可含有增稠劑例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可加入增甜劑（例如上文所述者）和調味劑以得到美味的口服製劑。上述的組成物中可加添加抗氧化劑（例如抗壞血酸）加以防腐。

適合於加水而製成水性懸浮液之本發明之分散性粉劑和粒劑含有活性成份並混合有分散劑或潤濕劑、懸浮劑、及一或多種防腐劑。適合的分散劑或潤濕劑和懸浮劑係如上文所列舉。亦可存在有其他的賦形劑例如增甜劑、調味劑和染色劑。

本發明之藥學組成物亦可以水包油乳液的形式存在。油相可為植物油（例如橄欖油或花生油）、礦物油（例如液態石蠟）、或其混合物。適合的乳化劑包含天然發生的膠（例如金合歡膠和黃蓍膠）、天然發生的磷脂（例如大豆卵磷脂）、由脂肪酸和己糖醇酐所得的酯或部份酯（例如山梨糖醇酐單油酸酯）、和上述的部份酯與環氧乙烷的縮合產物（例如聚氧伸乙基山梨糖醇酐單油酸酯）。乳化劑亦可含有增甜劑和調味劑。糖漿和酞劑可利用增甜劑（例如甘油、山梨糖醇或蔗糖）加以調製。此類調合物亦可含有緩和劑（demulcent）、防腐劑、調味劑或染色劑。

本發明之藥學組成物可呈無菌注射製劑的形式，例如無菌注射水性或油質懸浮液。此懸浮液可根據先前技藝利用上述之適合的分散劑或潤濕劑和懸浮劑而調製。無菌注

(113)

射製劑亦可為於無毒性胃腸外可接受的稀釋劑或溶劑中之無菌注射液或懸浮液，例如於 1,3-丁-二醇中的溶液或製成冷凍乾燥粉末。在可接受的載體和溶劑中，可使用的是水、Ringer 氏溶液和等滲透壓的氯化鈉溶液。除此之外，無菌的非揮發性（fixed）油類可便利地用作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用任何溫和的非揮發性油類，包含合成的單-或二甘油酯。此外，脂肪酸（例如油酸）可同樣地應用於注射製劑。

可與載體材料併用以形成單一劑型之活性成份的量可根據待處理的宿主和特定的投服模式而變化。例如，用於經口投服至人類的緩釋型調合物可含有約 1 至 1000 mg 的活性材料，並混合有適合和便利量的載體材料，而該載體材料的量可佔總組成物的約 5 至約 95%（重量：重量）。藥學組成物可製成供投服用之容易測量的量。例如，供靜脈內注射用之水溶液可於每毫升溶液內含有約 3 至 500 μg 的活性成份，如此可產生約 30 mL/hr 速率之適合的注射量。

適合於投服至眼睛之調合物包含眼睛滴劑，其中活性成份溶解或懸浮於適合的載體中，特別是適合活性成份之水性溶劑。活性成份存在於此類調合物中的量宜為 0.5 至 20%，有利的是 0.5 至 10%，特別是約 1.5% w/w。

適合於口腔內局部投服之調合物包含藥片，含有活性成份以及調味的基質，通常是蔗糖和金合歡膠或黃蓍膠；糊劑，含有活性成份以及惰性基質，例如明膠和甘油、或

(114)

蔗糖和金合歡膠；及漱口水，含有活性成份以及適合的液態載體。

經直腸投服的調合物可為與適合的基質（包含例如椰子油或水楊酸酯）製成的栓劑形式。

適合於經肺內或鼻投服之調合物的顆粒大小為，例如，0.1 至 500 微米（包含介於 0.1 至 500 微米範圍內之以例如 0.5、1、30、35 微米等量增加者），其係利用鼻通道快速吸入或口腔吸入以達到肺泡囊而投服。適合的調合物包含活性成份之水性或油性溶液。適合於氣溶膠或乾粉投服之調合物可根據習知的方法製備，且可與其他的治療劑一起輸送，例如在本發明之前之用於治療或預防與 HCV 活性相關的病症之化合物。

適合於經陰道投服之調合物可製成子宮托、棉塞、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫或噴劑調合物的形式，除了活性成份外，其亦含有先前技藝習知之適合的載體。

適合於胃腸外投服之調合物包含水性和非水性無菌注射液（可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑和可使調合物與所欲的患者的血液等滲透壓的溶質）；及水性和非水性無菌懸浮液（可包含懸浮劑和增稠劑）。

調合物係裝在單劑或多重劑容器（例如密封的安瓿和小瓶）內，且可貯存在冷凍乾燥（凍乾）的條件下，只需要在使用前即時添加無菌液態載體，例如注射用的水。立即注射的溶液和懸浮液係由上文所述之無菌粉末、顆粒和錠劑製成。較佳的單位劑型調合物是含有如上文所述之每

(115)

日劑量或每日多次劑量或其適合的分數之活性成份者。

須明白的是，除了上文特別提及的成份之外，本發明之調合物可包含其他先前技藝中所欲類型的調合物之其他習用的試劑，例如適合於經口投服的調合物可包含調味劑。

本發明另外提供獸醫用組成物，其包含至少一種上述之活性成份以及獸醫用載體。

獸醫用載體是適合於投服組成物的目的之材料，可為固態、液態或氣態材料，為惰性或可為獸醫界所接受者，且可與活性成份相容。獸醫用組成物可經口、胃腸外或任何其他所欲的途徑投服。

本發明之化合物亦可調製成控制活性成份的釋出以使減少投藥的頻率或改良活性成份之藥動學或毒性量變曲線。因此，本發明亦提供含有一或多種調製成供持釋或控釋用之本發明化合物的組成物。

活性成份的有效劑量至少決定於待治療的病症的性質、毒性、藥物是否預防性地使用（低劑量）、輸送方法、及藥學調合物，且將由臨床醫生根據習知之劑量漸增研究的結果而決定。有效劑量可預期為每日自約 0.0001 至約 100 mg/kg 體重，典型地每日自約 0.01 至約 10 mg/kg 體重，更典型地每日自約 0.01 至約 5 mg/kg 體重。更典型地每日自約 0.05 至約 0.5 mg/kg 體重。例如，對約 70 kg 體重的成人而言，每日的候選劑量為 1 mg 至 1000 mg，宜為 5 mg 至 500 mg，且可以單劑或多重劑的形式投服。

(116)

投服途徑

一或多種本發明之化合物（本文中稱為活性成份）可由任何適合於待治療的病症之途徑投服。適合的途徑包含口、直腸、鼻、局部（包含頰和舌下）、陰道和胃腸外（包含皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內和硬腦膜外）等等。須明白的是較佳的投服途徑可因例如患者的病症而變化。本發明之化合物的一優點是其為口服生物可吸收的，且可每日投服。

組合治療

本發明之活性成份亦可與其他的活性成份併用。此類組合物係根據待治療的病症、成份的交互反應性和組合物的藥學性質而選擇。

本發明之任何化合物亦可與一或多種其他的活性成份混合於單一劑型中以供同時或依序投服至患者。組合式治療可以同時或依序的攝生法投服。當依序投服時，組合物可以二或多次投服的方法投服。

組合治療可提供“協同性”和“協同作用”，即當活性成份一起使用時所達到的效果大於各個化合物分開使用時的效果的總和。協同作用可於下列情況下獲致：（1）活性成份於一組合的調合物中共同調製及同時投服或輸送；（2）活性成份係以獨立不同的調合物的形式交互或平行地輸送；或（3）活性成份係由其他的攝生法輸送。當以交

(117)

互治療的方式輸送時，化合物相繼地投服或輸送（例如，於獨立的錠劑、丸劑或膠囊內，或於獨立的針筒內利用不同的注射方式）時，可得到協同作用。通常，在交互治療期間，有效劑量之各個活性成份是相繼投服的，即連續地投服，然而於組合式治療中，有效劑量之二或多種活性成份的是一起投服的。

● 本發明之化合物的代謝物

本文之化合物的活體內代謝產物亦涵蓋在本發明的範圍內。此類產物可由所投服的化合物之例如氧化反應、還原反應、水解作用、醯胺化作用、酯化反應等所產生，主要是由酶促反應產生。因此，本發明包含由令本發明之化合物與哺乳動物接觸一段足以產生其代謝產物的時間之方法所產生的化合物。此類產物通常是經由下列方法鑑定的：製備經放射標記（例如， C^{14} 或 H^3 ）之本發明的化合物，利用胃腸外途徑將可檢測的劑量（例如，大於約 0.5 mg/kg）投服至動物（例如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴或人類），給予充份的時間使進行代謝作用（通常約 30 秒至 30 小時），及由尿液、血液或其他生物樣品中單離出轉換產物。此類產物是輕易地被單離出，因為其是被標記的（其他的是利用存活於代謝物中之可結合抗原決定基的抗體而單離出）。代謝物的結構係由習知的方法測定，例如，利用 MS 或 NMR 分析。通常，代謝物的分析係利用與熟悉此項技術人士所習知之傳統的藥物代謝研究相同的方法

(118)

進行。只要轉換產物是未於活體內被發現，其可用於本發明之化合物的治療性投藥的診斷分析，即使其本身可能不具有 HCV-抑制活性。

化合物於替代的胃腸分泌物中的安定性的測量步驟和方法係為已知。本文中之化合物於胃腸道中是安定的，在 37 °C 下培育 1 小時後，低於約 50 莫耳百分率的被保護基團在替代的腸液或胃液中被去保護。簡單地因為化合物於胃腸道中安定並不表示其無法於活體內被水解。本發明之磷酸系前驅藥物典型地於消化系統中是安定的，但其於消化腔、肝或其他代謝器官內或於一般細胞內實質上水解成母體藥物。

本發明之化合物的製備方法之範例

本發明亦有關製備本發明之組成物的方法。組成物係由任何適當的有機合成技術而製備。許多此類技術已見於先前技藝。然而，許多已知技術詳述於 *Compendium of Organic Synthetic Methods* (John Wiley & Sons, New York) , Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984 ; 及 Vol. 6, Michael B. Smith ; 以及 March, J., *Advanced Organic Chemistry, Third Edition*, (John Wiley & Sons, New York, 1985) , *Comprehensive Organic*

(119)

Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 印刷中)。

許多製備本發明之組成物的方法例子揭示於下文中。這些方法係用於說明製法的特性，決不用於限制所應用的方法的範圍。

一般而言，反應條件（例如溫度、反應時間、溶劑、收拾步驟等）將是先前技藝中對所欲進行的特定反應所習見的條件。引用的參考文獻以及其中所引用的文獻包括該條件的詳細說明。溫度典型地為 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，溶劑為非質子性或質子性，及反應時間為 10 秒至 10 天。收拾步驟典型地包括使任何未反應的試劑驟熄及繼之於水/有機層系統間分配（萃取）和分離出含有產物的層。

氧化和還原反應典型地在接近室溫（約 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）的溫度下進行，雖然金屬氫化物還原反應之溫度常降低至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，還原反應之溶劑典型地是非質子性，而氧化反應之溶劑可為質子性或非質子性。反應時間可調整至達到所欲的轉換率。

縮合反應典型地在接近室溫的溫度下進行，雖然對未平衡之動力學控制的縮合反應而言，較低的溫度（ $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）亦是常見的。溶劑可為質子性（常見於平衡反應）或非質子性（常見於動力學控制的反應）。

標準的合成技術（例如共沸蒸餾除去反應副產物和利用無水反應條件（例如惰性氣體環境））是先前技藝中所

(120)

習見的，且將適當地應用。

反應圖和實例

例示的方法將概括性地揭示於下文和實例中。下列方法中的各個產物在用於後續的方法之前任意地分離、單離、及/或純化。

一般而言，反應條件（例如溫度、反應時間、溶劑、收拾步驟等）將是先前技藝中對所欲進行的特定反應所習見的條件。引用的參考文獻以及其中所引用的文獻包括該條件的詳細說明。溫度典型地為 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，溶劑為非質子性或質子性，及反應時間為 10 秒至 10 天。收拾步驟典型地包括使任何未反應的試劑驟熄及繼之於水/有機層系統間分配（萃取）和分離出含有產物的層。

氧化和還原反應典型地在接近室溫（約 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）的溫度下進行，雖然金屬氫化物還原反應之溫度常降低至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，還原反應之溶劑典型地是非質子性，而氧化反應之溶劑可為質子性或非質子性。反應時間可調整至達到所欲的轉換率。

縮合反應典型地在接近室溫的溫度下進行，雖然對未平衡之動力學控制的縮合反應而言，較低的溫度（ $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）亦是常見的。溶劑可為質子性（常見於平衡反應）或非質子性（常見於動力學控制的反應）。

標準的合成技術（例如共沸蒸餾除去反應副產物和利用無水反應條件（例如惰性氣體環境））是先前技藝中所

(121)

習見的，且將適當地應用。

“處理”(treated、treating、treatment等)乙辭，當用於化學合成操作時，意指接觸、混合、反應、使之反應、使之接觸、及其他此技術領域常用的用語，用以表示以此方法處理一或多種化學個體以使之轉換成一或多種其他的化學個體。此表示“以化合物2處理化合物1”同義於“使化合物1與化合物2反應”、“令化合物1與化合物2接觸”、“反應化合物1和化合物2”、及其他有機合成技術領域常用的表示法，以合理地表示化合物1經化合物2“處理”、化合物1與化合物2“反應”、“使”化合物1與化合物2“反應”等。例如，“處理”表示使有機化學品反應之合理和一般的方法。除非特別指明，使用的是普通的濃度(0.01 M至10 M，典型地是0.1 M至1 M)、溫度(-100 °C至250 °C，典型地是-78 °C至150 °C，較典型地是-78 °C至100 °C，更典型地是0 °C至100 °C)、反應容器(典型地是玻璃、塑膠、金屬)、溶劑、壓力、氣氛(對氧和水不敏感的反應典型地是空氣，或者，對氧或水敏感的反應典型地是氮或氬)等等。有機合成技術領域中已知的類似反應的知識可用於選擇特定方法中之“處理”的條件和裝置。特別地，熟悉有機合成技術之人士根據先前技藝的知識而選擇可合理地預期會成功地進行所述之方法的化學反應之條件和裝置。

各個例示的反應圖和實例(以下稱“例示的反應圖”)的改良可得到特定例示的材料之多種類似物。上文引用之

(122)

揭示有適合的有機合成方法的文獻可應用於所述的改良。

於各個例示的反應圖中，有利的是將反應產物彼此分離及/或與反應起始物分離。利用先前技藝習知的技術將各步驟或連續步驟之所欲的產物分離及/或純化（以下稱為分離）至所欲的均勻度。此種分離典型地包括多相萃取、由溶劑或溶劑混合物結晶、蒸餾、昇華、或層析。層析可包括多種方法，例如，包含：逆相和正相；體積排阻（size exclusion）；離子交換；高、中、和低壓液相層析法和裝置；小量分析；模擬移動床（simulated moving bed）（SMB）和製備型薄層或厚層層析，以及小量薄層和快速層析。

另一種分離方法包括以一試劑處理混合物，而該試劑經擇以結合或者提供可分離之所欲的產物、未反應的反應起始物、反應副產物等。該試劑包含吸附劑或吸收劑，例如活性碳、分子篩、離子交換介質等。或者，該試劑可為酸（當為鹼性材料時）、鹼（當為酸性材料時）、結合劑（例如抗體、結合性蛋白質、選擇性螯合劑（例如冠醚）、液/液離子萃取試劑（LIX））等。

適當的分離方法的選擇決定於所涉及的材料性質。例如，蒸餾和昇華時之沸點和分子量、層析時是否存在有極性官能基、多相萃取時物質於酸性和鹼性介質中的安定性等。熟悉此項技術人士將應用最可能的技術以達到所欲的分離。

單一立體異構物，例如鏡像異構物，實質上不含其之

(123)

他種立體異構物，可藉由外消旋混合物的解析而得到，其方法是例如利用光學活性解析劑形成非鏡像異構物之方法（*Stereochemistry of Carbon Compounds*, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113: (3) 283-302）。本發明之對掌性化合物的外消旋混合物可由任何適合的方法分離和單離，包含：（1）與對掌性化合物形成離子性非鏡像異構鹽及利用分步結晶或其他方法而分離，（2）與對掌性衍生試劑形成非鏡像異構化合物、分離非鏡像異構物、及轉換成純質的立體異構物，及（3）直接在對掌性條件下分離出實質上純質或富含的立體異構物。

方法（1）中，非鏡像異構鹽可經由令鏡像異構純質的對掌性鹼（例如番木鱉鹼（*brucine*）、金雞納鹼、麻黃鹼、馬錢子鹼（*strychnine*）、 α -甲基- β -苯基乙胺（安非他命）等）與帶有酸性官能基（例如羧酸和磺酸）之不對稱的化合物反應而形成。非鏡像異構鹽可藉由分步結晶或離子層析法而分離。分離胺基化合物的光學異構物時，添加對掌性羧酸或磺酸（例如樟腦磺酸、酒石酸、扁桃酸、或乳酸）可形成非鏡像異構鹽。

或者，方法（2）中，待解析的受質與對掌性化合物之一鏡像異構物反應而形成一對非鏡像異構物（Eliel, E. and Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322）。非鏡像異構化合物的製法包含：令不對稱的化合物與鏡像異構純質

(124)

的對掌性衍生試劑（例如薄荷基衍生物）反應，及繼之分離非鏡像異構物和進行水解反應而得自由且富含鏡像異構物的咕噸。光學純度的測量方法包括：製備外消旋混合物之對掌性酯（例如薄荷醇酯，例如（-）氯甲酸薄荷醇酯在鹼的存在下，或 Mosher 酯（ α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸酯）（Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165），及分析 NMR 光譜以檢測二個位阻異構之非鏡像異構物的存在。位阻異構的化合物之安定的非鏡像異構物可經由分離位阻異構的萘基-異喹啉及接著進行正相和逆相層析法而分離和單離（Hoye, T., WO 96/15111）。方法（3）中，二個鏡像異構物之外消旋混合物可利用對掌性固相的層析法而分離（*Chiral Liquid Chromatography* (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378）。富含或純化的鏡像異構物可利用可區分其他對掌性分子的不對稱碳原子的方法而加以區別，例如旋光度和偏極光譜（circular dichroism）。

實例的一般部份

本文提供許多製備本發明之化合物的方法之範例，例如，下列的實例。這些方法是用以說明製法的性質，決不用於限定所應用的方法之範圍。一些本發明之化合物可用作為製備本發明之其他化合物的中間物。例如，本發明之各種磷酸系化合物間的交互轉換是如下文所述。

(125)

磷酸系化合物 R-連結基 $-P(O)(OR^1)_2$ 、R-連結基 $-P(O)(OR^1)(OH)$ 和 R-連結基 $-P(O)(OH)_2$ 之交互轉換

下列反應圖 32-38 揭示一般式 R-連結基 $-P(O)(OR^1)_2$ 所示的磷酸酯之製法，其中基團 R^1 可相同或不同。連結至磷酸酯或其前驅物之 R^1 基可利用已知的化學轉換反應而加以變化。磷酸系化合物的交互轉換反應揭示於反應圖 S32 中。反應圖 32 中之 R 基團表示本發明之化合物或其前驅物中之次結構式，即與取代基，連結基 $-P(O)(OR^1)_2$ ，相連結之藥物“架構”。在進行磷酸系化合物的交互轉換的合成途徑中，R 中的一些官能基可被保護。特定的磷酸系化合物轉換所用的方法決定於取代基 R^1 的性質，及磷酸系基團所連結的受質的性質。磷酸酯的製備和水解作用揭示於 *Organic Phosphorus Compounds*, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 9ff。

一般而言，磷酸酯的合成是藉由偶合親核性胺或醇與對應之活化的磷酸系親電子性前驅物而達成。例如，氯磷酸酯加成至核苷的 5'-羥基的反應是為已知之製備核苷磷酸單酯的方法。活化的前驅物可由數種已知的方法製備。可用於合成前驅藥物之氯磷酸酯係由經取代的-1,3-丙二醇製備 (Wissner, et al, (1992) *J. Med Chem.* 35:1650)。氯磷酸酯係由氧化對應的氯磷烷 (chlorophosphorane) 而製得 (Anderson, et al, (1984) *J. Org. Chem.* 49:1304)，而其係由經取代的二醇與三氯化磷反應而製得。或者，

(126)

氯膦酸酯試劑係由以三氯氧化磷處理經取代的-1,3-二醇而製得 (Patois, et al, (1990) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1577)。氯膦酸酯物質亦可由對應的環狀亞磷酸系化合物在當場製得 (Silverburg, et al., (1996) *Tetrahedron lett.*, 37:771-774)，因而其可由氯磷烷或磷酸醯胺酯 (phosphoramidate) 中間物製得。由焦磷酸酯或磷酸製得之氟膦酸酯 (phosphoroflouridate) 中間物亦可於環狀前驅藥物的製法中用作為前驅物 (Watanabe et al., (1988) *Tetrahedron lett.*, 29:5763-66)。

本發明之膦酸系前驅藥物亦可由自由酸利用 Mitsunobu 反應 (Mitsunobu, (1981) *Synthesis*, 1; Campbell, (1992) *J. Org. Chem.* 57:6331) 及其他的酸偶合劑 (包含但不限於碳二亞胺 (Alexander, et al, (1994) *Collect. Czech. Chem. Commun.* 59:1853; Casara et al, (1992) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2:145; Ohashi et al, (1988) *Tetrahedron Lett.*, 29:1189) 和苯並三唑氧基三 (二甲胺基) 鎂鹽 (Campagne et al (1993) *Tetrahedron Lett.* 34:6743)) 而製得。

芳基鹵化物與亞磷酸酯衍生物進行 Ni^{+2} 催化的反應而得到含有膦酸芳酯的化合物 (Balthazar, et al (1980) *J. Org. Chem.* 45:5425)。膦酸酯亦可由氯膦酸酯在鈀觸媒的存在下利用芳族三氟甲磺酸酯而製得 (Petrakis et al (1987) *J. Am. Chem. Soc.* 109:2831; Lu et al (1987) *Synthesis* 726)。另一方法中，膦酸芳酯化合物係由膦酸

(127)

芳酯在陰離子重排反應的條件下製得 (Melvin (1981) *Tetrahedron Lett.* 22:3375; Casteel et al (1991) *Synthesis*, 691)。N-烷氧基芳基鹽與環狀烷基磷酸系化合物之鹼金屬衍生物得到雜芳基-2-磷酸酯連結基的一般合成方法 (Redmore (1970) *J. Org. Chem.* 35:4114)。上述的方法亦可擴大至 W^5 基是雜環之化合物。磷酸系化合物之環狀-1,3-丙烷基前驅藥物亦可由磷二酸和經取代的丙烷-1,3-二醇利用偶合劑 (例如 1,3-二環己基碳二亞胺 (DCC)) 在鹼 (例如吡啶) 的存在下反應製得。其他之以碳二亞胺為基礎的偶合劑 (例如 1,3-二異丙基碳二亞胺或水溶性試劑 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)) 亦可用於環狀磷酸系前驅藥物的合成。

磷酸二酯 S32.1 轉換成對應的磷酸單酯 S32.2 之反應 (反應圖 32, 反應 1) 係利用許多方法完成。例如, 酯 S32.1 (其中 R^1 是芳烷基例如苄基) 經由與三級有機鹼 (例如二氮雜二環辛烷 (DABCO) 或奎寧環) 反應而轉換成單酯化合物 S32.2, 如 *J. Org. Chem.* (1995) 60:2946 所揭示。反應係在惰性烴類溶劑 (例如甲苯或二甲苯) 中在約 110 °C 之溫度下進行。二酯 S32.1 (其中 R^1 是芳基例如苯基、或烯基例如烯丙基) 轉換成單酯 S32.2 之反應係藉由令酯 S32.1 經以鹼 (例如氫氧化鈉水溶液於乙腈中或氫氧化鋰於水性四氫呋喃中) 處理而完成。磷酸二酯 S32.1 (其中 R^1 中之一者是芳烷基, 例如苄基, 而另一者是烷基) 藉由氫化反應而轉換成單酯 S32.2 (其中 R^1 是烷

(128)

基)，例如利用披鈹碳觸媒。磷酸二酯（其中二個 R^1 是烯基，例如烯丙基）經由以氯三（三苯磷）銻（Wilkinson 氏觸媒）於水性乙醇中在回流的情況下任意地在二氮雜二環辛烷的存在下處理而轉換成單酯 S32.2（其中 R^1 是烯基），例如利用 *J. Org. Chem.* (1973) 38:3224 所述之裂斷羧酸烯丙酯的步驟。

磷酸二酯 S32.1 或磷酸單酯 S32.2 轉換成對應的磷酸 S32.3 之反應（反應圖 32，反應 2 和 3）可藉由令二酯或單酯與三甲基甲矽烷基溴反應而達成，如 *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1979) 739 所揭示。反應係於惰性溶劑（例如二氯甲烷）中任意地在矽化劑（例如二（三甲基甲矽烷基）三氟乙醯胺）的存在下在環溫下進行。磷酸單酯 S32.2（其中 R^1 是芳烷基，例如苄基）經由於鈹觸媒上進行氫化反應或以氯化氫於醚類溶劑（例如二噁烷）中處理而轉換成對應的磷酸 S32.3。磷酸單酯 S32.2（其中 R^1 是烯基，例如烯丙基）經由與 Wilkinson 氏觸媒於水性有機溶劑（例如於 15% 水性乙腈中，或於水性乙醇中）反應，而轉換成磷酸 S32.3，例如利用 *Helv. Chim. Acta.* (1985) 68:618 所述的步驟。磷酸酯 S32.1（其中 R^1 是苄基）之鈹催化的氫解反應揭示於 *J. Org. Chem.* (1959) 24:434。磷酸酯 S32.1（其中 R^1 是苯基）之鉑-催化的氫解反應揭示於 *J. Am. Chem. Soc.* (1956) 78:2336。

磷酸單酯 S32.2 轉換成磷酸二酯 S32.1 之反應（反應圖 32，反應 4）（其中新導入的 R^1 基是烷基、芳烷基、

(129)

鹵烷基（例如氯乙基）、或芳烷基）係由許多種反應方法完成，其中受質 **S32.2** 與羥基化合物 R^1OH 在偶合劑的存在下反應。典型地，第二個磷酸酯基不同於第一個被導入的磷酸酯基，即 R^1 之後接著導入 R^2 ，其中 R^1 和 R^2 分別是烷基、芳烷基、鹵烷基（例如氯乙基）、或芳烷基（反應圖 32，反應 4a），如此 **S32.2** 轉換成 **S32.1a**。適合的偶合劑是用於製備羧酸酯的方法中所用者，包含碳二亞胺（例如二環己基碳二亞胺）（此時反應宜在鹼性有機溶劑（例如吡啶）中進行），或六氟磷酸（苯並三唑-1-基氧基）三吡咯烷鎂鹽（PYBOP, Sigma）（此時反應宜在極性溶劑（例如二甲基甲醯胺）中在三級有機鹼（例如二異丙基乙胺）的存在下進行），或 Aldrithiol-2（2,2'-二吡啶基二硫化物）（Aldrich）（此時反應係在鹼性溶劑（例如吡啶）中在三芳膦（例如三苯膦）的存在下進行）。或者，磷酸單酯 **S32.2** 轉換成二酯 **S32.1** 之反應係利用如上所述之 Mitsunobu 反應而進行。受質與羥基化合物 R^1OH 在偶氮二甲酸二乙酯和三芳膦（例如三苯膦）的存在下反應。或者，磷酸單酯 **S32.2** 經由令單酯與鹵化物 R^1Br （其中 R^1 是烯基或芳烷基）反應而轉換成磷酸二酯 **S32.1**（其中被導入的 R^1 基是烯基或芳烷基）。烷基化反應係於極性有機溶劑（例如二甲基甲醯胺或乙腈）中在鹼（例如碳酸鈉）的存在下進行。或者，磷酸單酯於二步驟的方法中轉換成磷酸二酯。第一步中，磷酸單酯 **S32.2** 經由與亞硫醯氯或草醯氯等反應而轉換成氯類似物 $RP(O)(OR^1)Cl$ ，如

(130)

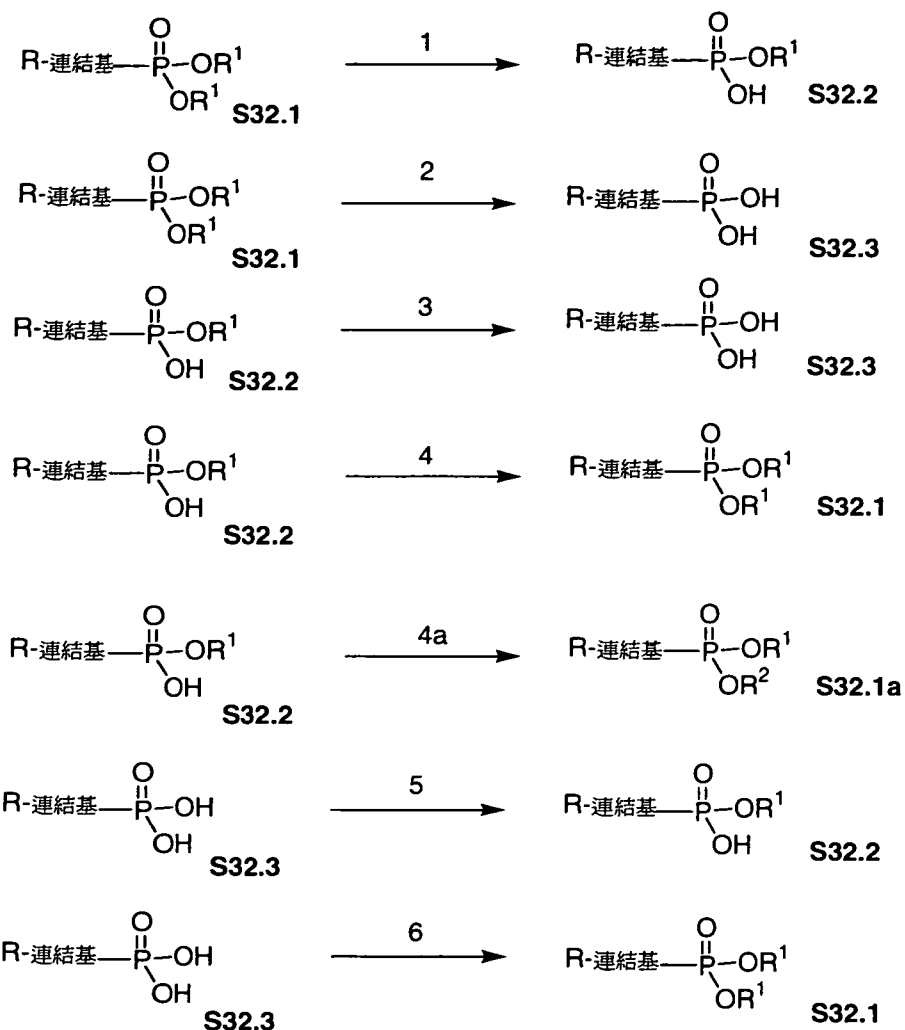
Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17 所揭示，而所得的產物 $\text{RP(O)(OR}^1\text{)Cl}$ 接著與羥基化合物 R^1OH 在鹼（例如三乙胺）的存在下反應，得磷酸二酯 **S32.1**。

磷酸，R-連結基- P(O)(OH)_2 ，利用上述之製備磷酸二酯，R-連結基- $\text{P(O)(OR}^1\text{)}_2$ **S32.1**，的方法轉換成磷酸單酯 $\text{RP(O)(OR}^1\text{)(OH)}$ （反應圖 32，反應 5），惟只使用一莫耳比率的 R^1OH 或 R^1Br 。磷酸二烷酯可根據：Quast et al (1974) *Synthesis* 490；Stowell et al (1990) *Tetrahedron Lett.* 3261；US 5663159 所述之方法製備。

磷酸，R-連結基- P(O)(OH)_2 **S32.3**，利用與羥基化合物 R^1OH 在偶合劑（例如 Aldrithiol-2（2,2'-二吡啶基二硫化物）（Aldrich）和三苯磷的存在下進行偶合反應而轉換成磷酸二酯，R-連結基- $\text{P(O)(OR}^1\text{)}_2$ **S32.1**（反應圖 32，反應 6）。反應係於鹼性溶劑（例如吡啶）中進行。或者，磷酸 **S32.3** 利用，例如，二環己基碳二亞胺於吡啶中在約 70 °C 之溫度下進行偶合反應而轉換成磷酸酯 **S32.1**（其中 R^1 是芳基）。或者，磷酸 **S32.3** 利用烷基化反應而轉換成磷酸酯 **S32.1**（其中 R^1 是烯基）。磷酸與烯基溴化物 R^1Br 於極性有機溶劑（例如乙腈溶液）中在回流溫度下在鹼（例如碳酸鈉）的存在下反應，得磷酸酯 **S32.1**。

(131)

反應圖 32



磷酸酯胺基甲酸酯的製備

磷酸酯可含有胺基甲酸酯連結基。胺基甲酸酯的製備揭示於 Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A. R. Katritzky, ed., Pergamon, 1995, Vol. 6, p. 416ff、和 Organic Functional Group Preparations, by S. R. Sandler and W. Karo, Academic Press, 1986, p. 260ff。胺甲醯基可根據先前技藝中已知的方法經由羥基的反應而形成，包含 Ellis 之 US 2002/0103378 A1 和 Hajima 之 US 6018049 所揭示者。

反應圖 33 說明各種合成胺基甲酸酯連結基的方法。

(132)

如反應圖 33 所示，於一般合成胺基甲酸酯的方法中，如本文所述，醇 S33.1 轉換成活化的衍生物 S33.2（其中 Lv 是離去基例如鹵基、咪唑基、苯並三唑基等）。活化的衍生物 S33.2 接著與胺 S33.3 反應，得胺基甲酸酯產物 S33.4。反應圖 33 中之實例 1-7 說明一般反應的進行方法。實例 8-10 說明胺基甲酸酯之替代製法。

反應圖 33 實例 1 說明利用醇 S33.5 之氯甲醯基衍生物製備胺基甲酸酯的方法。於此步驟中，醇 S33.5 與光氣應於惰性溶劑（例如甲苯）中在約 0 °C 下反應，如 *Org. Syn. Coll. Vol. 3*, 167, 1965 所述，或與等同的試劑（例如氯甲酸三氯甲酯）反應，如 *Org. Syn. Coll. Vol. 6*, 715, 1988 所述，得氯甲酸酯 S33.6。後者化合物接著與胺成份 S33.3 在有機或無機鹼的存在下反應，得胺基甲酸酯 S33.7。例如，氯甲醯基化合物 S33.6 與胺 S33.3 於水互溶性溶劑（例如四氫呋喃）中在氫氧化鈉水溶液的存在下反應，如 *Org. Syn. Coll. Vol. 3*, 167, 1965 所述，得胺基甲酸酯 S33.7。或者，反應係於二氯甲烷中有機鹼（例如二異丙基乙胺或二甲胺基吡啶）的存在下進行。

反應圖 33 實例 2 說明氯甲酸酯化合物 S33.6 與咪唑反應以形成咪唑化物 S33.8。咪唑化物產物接著與胺 S33.3 反應，得胺基甲酸酯 S33.7。咪唑化物的製備係於非質子性溶劑（例如二氯甲烷）中在 0 °C 的溫度下進行，而胺基甲酸酯的製備係於類似的溶劑中在環溫下任意地在鹼（例如二甲胺基吡啶）的存在下進行，如 *J. Med. Chem.*,

(133)

1989, 32, 357 所述。

反應圖 33 實例 3 說明氯甲酸酯 S33.6 與活化的羥基化合物 $R''OH$ 反應，得混合的碳酸酯 S33.10。反應係於惰性有機溶劑（例如醚或二氯甲烷）中在鹼（例如二環己胺或三乙胺）的存在下進行。羥基成份 $R''OH$ 是選自反應圖 33 中所示之化合物 S33.19-S33.24 及類似的化合物。例如，當成份 $R''OH$ 是羥基苯並三唑 S33.19、N-羥基琥珀醯亞胺 S33.20、或五氯苯酚 S33.21 時，由氯甲酸酯與羥基化合物於醚類溶劑中在二環己胺的存在下反應而得到混合的碳酸酯 S33.10，如 *Can. J. Chem.*, 1982, 60, 976 所述。成份 $R''OH$ 是五氟苯酚 S33.22 或 2-羥基吡啶 S33.23 之類似的反應係於醚類溶劑中在三乙胺的存在下進行，如 *Syn.*, 1986, 303，和 *Chem. Ber.* 118, 468, 1985 所述。

反應圖 33 實例 4 說明利用烷氧羰基咪唑 S33.8 之胺基甲酸酯的製備。於此步驟中，醇 S33.5 與等莫耳量之羰基二咪唑 S33.11 反應以製備中間物 S33.8。反應係於非質子性有機溶劑（例如二氯甲烷或四氫呋喃）中進行。醯氧咪唑 S33.8 接著與等莫耳量之胺 $R'NH_2$ 反應以得胺基甲酸酯 S33.7。反應係於非質子性有機溶劑（例如二氯甲烷）中進行，如 *Tet. Lett.*, 42, 2001, 5227 所述，得胺基甲酸酯 S33.7。

反應圖 33 實例 5 說明利用中間物烷氧羰基苯並三唑 S33.13 之胺基甲酸酯的製備。於此步驟中，醇 ROH 在環溫下與等莫耳量之苯並三唑羰基氯 S33.12 反應，得烷氧

(134)

羰基產物 **S33.13**。反應係於有機溶劑（例如苯或甲苯）中在三級有機胺（例如三乙胺）的存在下進行，如 *Synthesis.*, 1977, 704 所述。此產物接著與胺 $R'NH_2$ 反應得胺基甲酸酯 **S33.7**。反應係於甲苯或乙醇中在自環溫至約 $80^\circ C$ 的溫度下進行，如 *Synthesis.*, 1977, 704 所述。

反應圖 33 實例 6 說明胺基甲酸酯的製備，其中碳酸酯 $(R''O)_2CO$, **S33.14**，與醇 **S33.5** 反應得中間物烷氧羰基中間物 **S33.15**。後者試劑接著與胺 $R'NH_2$ 反應得胺基甲酸酯 **S33.7**。由羥基苯並三唑 **S33.19** 製備試劑 **S33.15** 的步驟揭示於 *Synthesis*, 1993, 908；由 N-羥基琥珀醯亞胺 **S33.20** 製備試劑 **S33.15** 的步驟揭示於 *Tet. Lett.*, 1992, 2781；由 2-羥基吡啶 **S33.23** 製備試劑 **S33.15** 的步驟揭示於 *Tet. Lett.*, 1991, 4251；由 4-硝基苯酚 **S33.24** 製備試劑 **S33.15** 的步驟揭示於 *Synthesis*, 1993, 103。等莫耳量之醇 ROH 與碳酸酯 **S33.14** 之反應係於惰性有機溶劑中在環溫下進行。

反應圖 33 實例 7 說明由烷氧羰基疊氮 **S33.16** 製備胺基甲酸酯之方法。於此步驟中，氯甲酸烷酯 **S33.6** 與疊氮化物（例如疊氮化鈉）反應，得烷氧羰基疊氮 **S33.16**。後者化合物接著與等莫耳量之胺 $R'NH_2$ 反應得胺基甲酸酯 **S33.7**。反應係在環溫下於極性非質子性溶劑（例如二甲亞碸）中進行，例如，如 *Synthesis.*, 1982, 404 所述。

反應圖 33 實例 8 說明利用醇 ROH 與胺的氯甲醯基衍生物 **S33.17** 的反應製備胺基甲酸酯之方法。於此步驟（

(135)

揭示於 *Synthetic Organic Chemistry*, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 647) 中，反應物在環溫下於非質子性溶劑（例如乙腈）中在鹼（例如三乙胺）的存在下混合，得胺基甲酸酯 **S33.7**。

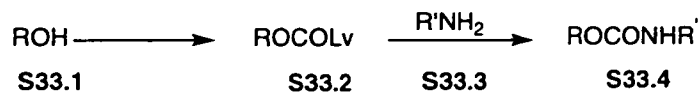
反應圖 33 實例 9 說明利用醇 ROH 和異氰酸酯 **S33.18** 的反應製備胺基甲酸酯的方法。於此步驟（揭示於 *Synthetic Organic Chemistry*, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 645) 中，反應物在環溫下於非質子性溶劑（例如醚或二氯甲烷等）中混合，得胺基甲酸酯 **S33.7**。

反應圖 33 實例 10 說明利用醇 ROH 與胺 R'NH₂ 的反應製備胺基甲酸酯之方法。於此步驟（揭示於 *Chem. Lett.* 1972, 373) 中，反應物在環溫下於非質子性有機溶劑（例如四氫呋喃）中在三級鹼（例如三乙胺）和硒的存在下混合。使一氧化碳通過溶液，進行反應得胺基甲酸酯 **S33.7**。

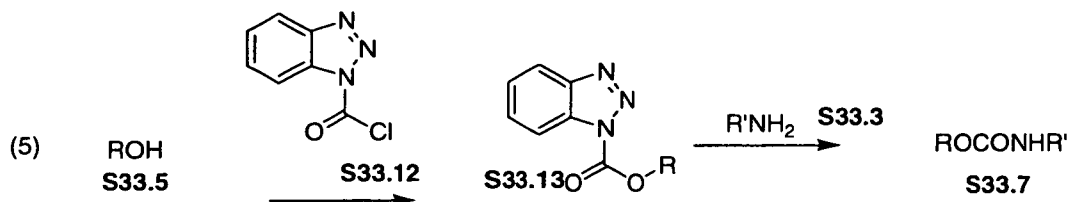
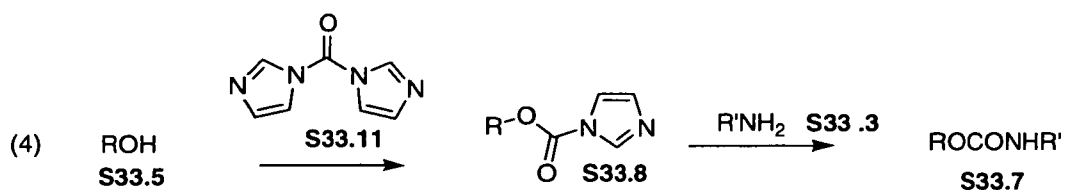
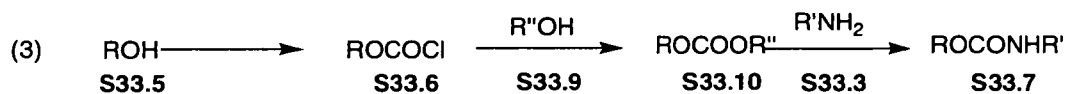
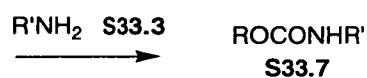
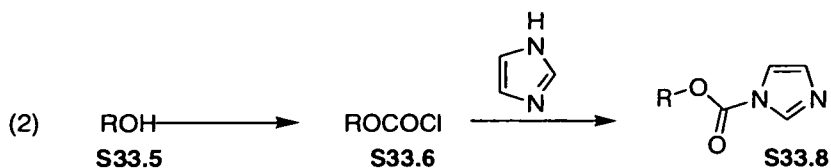
(136)

反應圖 33. 胺基甲酸酯的製備.

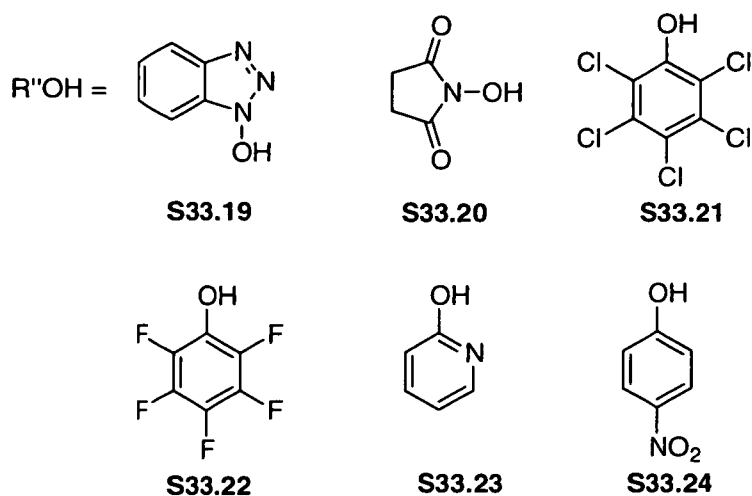
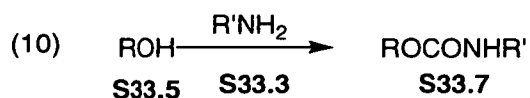
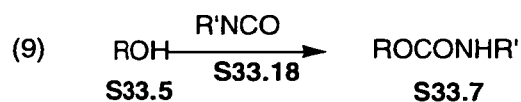
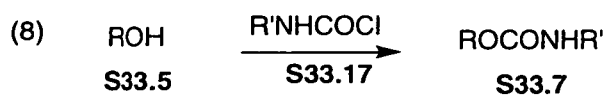
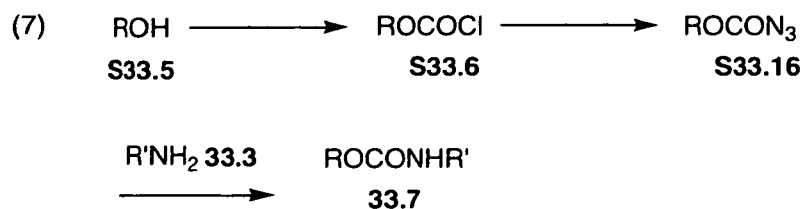
一般反應



實例



(137)



烷氧羰基-取代的磷酸二醯胺酯、單醯胺酯、二酯和單酯之製備

許多方法可用於將磷酸轉換成醯胺化物和酯。於其中一類的方法中，磷酸可轉換成單離的活化的中間物例如磷

(138)

醯氯，或者磷酸在當場被活化而與胺或羥基化合物反應。

磷酸轉換成磷醯氯的反應係經由與亞硫醯氯反應而達成，例如，如 *J. Gen. Chem. USSR*, 1983, 53, 480、*Zh. Obschei Khim.*, 1958, 28, 1063、或 *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6144 所述，或經由與草醯氯反應而達成，如 *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3251 或 *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6144 所述，或經由與五氯化磷反應而達成，如 *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 329 或 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372 所述。所得的磷醯氯接著與胺或羥基化合物在鹼的存在下反應得醯胺化物或酯產物。

磷酸經由與羰基二咪唑反應而轉換成活化的咪唑衍生物，如 *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1991) 312 或 *Nucleosides & Nucleotides* (2000) 19:1885 所述。活化的磺醯氧基衍生物係經由令磷酸與三氯甲磺醯氯或與三異丙基苯磺醯氯反應而製得，如 *Tet. Lett.* (1996) 7857 或 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8:663 所述。活化的磺醯氧基衍生物接著與胺或羥基化合物反應得醯胺化物或酯。

或者，磷酸與胺或羥基反應物在二醯亞胺偶合劑的存在下混合。利用在二環己基碳二亞胺的存在下的偶合反應以製備磷酸醯胺化物和酯之反應已揭示於，例如，*J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1991) 312 或 *Coll. Czech. Chem. Comm.* (1987) 52:2792。利用乙基二甲胺丙基碳二亞胺以活化和偶合磷酸的方法已揭示於 *Tet. Lett.*, (2001

(139)

) 42:8841 或 *Nucleosides & Nucleotides* (2000) 19:1885。

多種其他的偶合劑已揭示用於由膦酸製備醯胺化物和酯之反應。此類試劑包含 Aldrithiol-2 (2,2'-二吡啶基二硫化物)、和 PYBOP 和 BOP (如 *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5214 和 *J. Med. Chem.* (1997) 40:3842 所述)、苄基-2-磺醯基-3-硝基-1,2,4-三唑 (MSNT) (如 *J. Med. Chem.* (1996) 39:4958 所述)、二苯基磷醯疊氮 (如 *J. Org. Chem.* (1984) 49:1158 所述)、1-(2,4,6-三異丙基苯磺醯基-3-硝基-1,2,4-三唑) (TPSNT) (如 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8:1013 所述)、六氟磷酸溴三(二甲胺基)磷鹽 (BroP) (如 *Tet. Lett.*, (1996) 37:3997 所述)、2-氯-5,5-二甲基-2-酮基-1,3,2-二氧磷雜環己烷 (dioxaphosphinane) (如 *Nucleosides & Nucleotides* 1995, 14, 871 所述)、及氯磷酸二苯酯 (如 *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1305 所述)。

膦酸利用 Mitsunobu 反應轉換成醯胺化物和酯，其中膦酸與胺或羥基反應物在三芳膦和偶氮二羧酸二烷酯的存在下混合。此步驟揭示於 *Org. Lett.*, 2001, 3, 643 或 *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 3842。

膦酸酯亦可由膦酸和鹵基化合物在適合的鹼的存在下反應而得到。此方法揭示於，例如，*Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056，或 *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I*, 1993, 19, 2303，或 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372，或 *Tet. Lett.*,

(140)

2002, 43, 1161。

反應圖 34-37 說明將磷酸酯和磷酸轉換成烷氧羰基-取代的磷酸二醯胺酯（反應圖 34）、磷酸醯胺酯（反應圖 35）、磷酸單酯（反應圖 36）和磷酸二酯（反應圖 37）。反應圖 38 說明偕二烷基胺基磷酸酯試劑的合成。

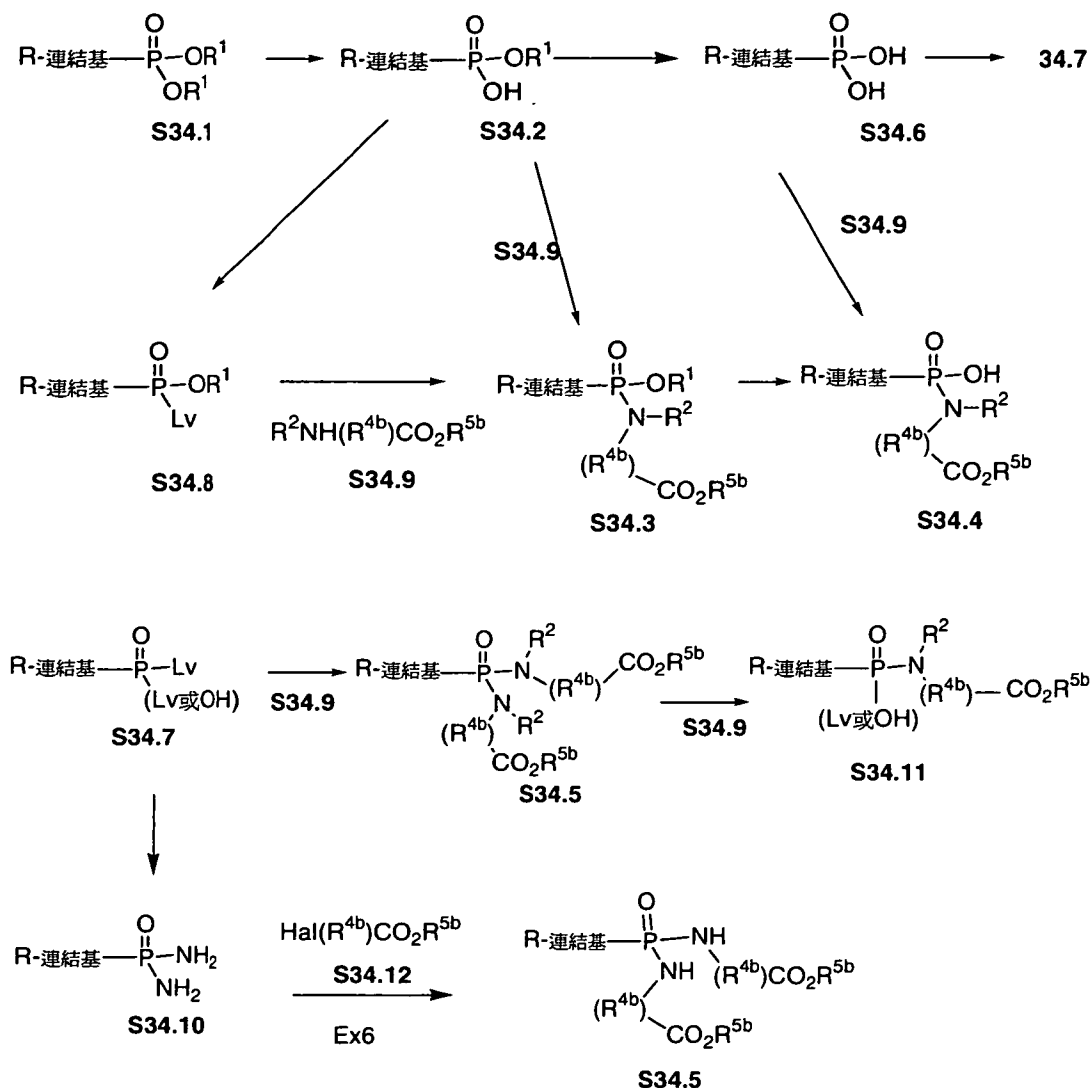
反應圖 34 說明各種將磷酸二酯 S34.1 轉換成磷酸二醯胺酯 S34.5 之方法。根據上述的方法製備的二酯 S34.1 經水解成單酯 S34.2 或磷酸 S34.6。上述轉換反應的方法係如上文所述。單酯 S34.2 經由與胺基酯 S34.9 反應而轉換成單醯胺酯 S34.3，其中 R^2 基團是 H 或烷基； R^{4b} 基團是二價伸烷基例如 $CHCH_3$ 、 $CHCH_2CH_3$ 、 $CH(CH(CH_3)_2)$ 、 $CH(CH_2Ph)$ 等，或存在於天然或改性的胺基酸中之側鏈基；及 R^{5b} 基團是 C_1 - C_{12} 烷基（例如甲基、乙基、丙基、異丙基、或異丁基）、 C_6 - C_{20} 芳基（例如苯基或經取代的苯基）、或 C_6 - C_{20} 芳烷基（例如苄基或二苯甲基）。反應物係在偶合劑（例如碳二亞胺，例如二環己基碳二亞胺）的存在下混合，如 *J. Am. Chem. Soc.*, (1957) 79:3575 所述，任意地在活化劑（例如羥基苯並三唑）的存在下進行，得醯胺酯產物 S34.3。形成醯胺酯的反應亦可在偶合劑（例如 BOP（如 *J. Org. Chem.* (1995) 60:5214 所述）、Aldrithiol（二吡啶基二硫化物）、PYBOP 和類似之用於製備醯胺和酯的偶合劑）的存在下進行。或者，反應物 S34.2 與 S34.9 利用 Mitsunobu 反應而轉換成單醯胺酯 S34.3。利用 Mitsunobu 反應製備醯胺酯

(141)

之方法揭示於 *J. Med. Chem.* (1995) 38:2742。等莫耳量之反應物係於惰性溶劑（例如四氫呋喃）中在三芳磷和偶氮二羧酸二烷酯的存在下混合。所得之單醯胺酯-酯 **S34.3** 接著轉換成醯胺酯磷酸 **S34.4**。所用之水解反應之條件決定於 R^1 基團的性質，如上所述。磷酸醯胺酯 **S34.4** 接著與胺基酯 **S34.9** 反應，如上所述，得二醯胺酯產物 **S34.5**，其中胺基取代基是相同或不同。或者，磷酸 **S34.6** 可同時經二種不同的胺基酯試劑處理，即 **S34.9** 中的 R^2 、 R^{4b} 或 R^{5b} 是不相同的。所得之二醯胺酯產物 **S34.5** 的混合物可接著分離，例如利用層析法。

(142)

反應圖 34



反應圖 34 實例 1 揭示所述方法之一例。於此方法中，磷酸二苄酯 S34.14 與二氮雜二環辛烷 (DABCO) 於甲苯中在回流的情況下反應，如 *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 2946 所述，得磷酸單苄酯 S34.15。此產物接著與等莫耳量之丙胺酸乙酯 S34.16 和二環己基碳二亞胺於吡啶中反應，得醯胺酯產物 S34.17。接著除去苄基，例如利用鈹觸媒之氫解反應，得單酸產物 S34.18，其根據 *J. Med.*

(143)

Chem. (1997) 40 (23) :3842 可能是不安定的。此化合物 S34.18 接著於 Mitsunobu 反應中與白胺酸乙酯 S34.19、三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯反應，如 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2742 所述，得二醯胺酯產物 S34.20。

利用上述的方法，但以不同的胺基酯 S34.9 取代白胺酸乙酯 S34.19 或丙胺酸乙酯 S34.16，得到對應的產物 S34.5。

或者，膦酸 S34.6 利用上述的偶合反應轉換成二醯胺酯 S34.5。反應係於一步驟的方法進行，此時產物 S34.5 中之氮相關的取代基是相同的，或於二步驟的方法進行，此時氮相關的取代基可以不同。

反應圖 34 實例 2 揭示所述方法之一例。於此方法中，膦酸 S34.6 於吡啶溶液中與過量的苯基丙胺酸乙酯 S34.21 和二環己基碳二亞胺反應，例如，如 *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1991, 1063 所述，得二醯胺酯產物 S34.22。

利用上述的方法，惟使用不同的胺基酯 S34.9 以取代苯基丙胺酸乙酯，得對應的產物 S34.5。

或者，膦酸 S34.6 轉換成單或雙-活化的衍生物 S34.7，其中 Lv 是離去基例如氯基、咪唑基、三異丙基苯磺醯氧基等。膦酸轉換成氯化物 S34.7 (Lv = Cl) 之反應係經由與亞硫醯氯或草醯氯等反應而達成，如 *Organic Phosphorus Compounds*, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17 所述。膦酸轉換成單咪唑化物 S34.7 (

(144)

Lv = 咪唑基) 之反應揭示於 *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284 和 *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312。或者，膦酸經由與三異丙基苯磺醯氯反應而被活化，如 *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, 10, 1885 所述。活化的產物接著與胺基酯 S34.9 在鹼的存在下反應，得二醯胺酯 S34.5。反應係於一步驟的方法進行，此時產物 S34.5 中之氮取代基是相同的，或於經過中間物 S34.11 之第二步驟的方法進行，此時氮取代基可以不同。

反應圖 34 實例 3 和 5 揭示所述方法之例子。於反應圖 34 實例 3 所述的方法中，膦酸 S34.6 與 10 莫耳當量的亞硫醯氯反應，如 *Zh. Obshchei Khim.*, 1958, 28, 1063 所述，得二氯化物 S34.23。產物接著在回流溫度下於極性非質子性溶劑（例如乙腈）中及在鹼（例如三乙胺）的存在下與絲胺酸丁酯 S34.24 反應得二醯胺酯產物 S34.25。

利用上述的方法，惟使用不同的胺基酯 S34.9 以取代絲胺酸丁酯 S34.24，得對應的產物 S34.5。

於反應圖 34 實例 5 所述的方法中，膦酸 S34.6，如 *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312 所述，與羰基二咪唑反應，得咪唑化物 S34.32。產物接著於乙腈溶液中在環溫下與一莫耳當量的丙胺酸乙酯 S34.33 反應，得單取代產物 S34.34。後者化合物接著與羰基二咪唑反應得活化的中間物 S34.35，產物接著在相同的條件下與 N-甲基丙胺酸乙酯 S34.33a 反應得二醯胺酯產物 S34.36。

利用上述的方法，惟使用不同的胺基酯 S34.9 以取代

(145)

丙胺酸乙酯 S34.33 或 N-甲基丙胺酸乙酯 S34.33a，得對應的產物 S34.5。

中間物單醯胺酯 S34.3 亦是由單酯 S34.2 製備，方法是根據上述的步驟先將單酯轉換成活化的衍生物 S34.8（其中 Lv 是離去基例如鹵基、咪唑基等）。產物 S34.8 接著與胺基酯 S34.9 在鹼（例如吡啶）的存在下反應，得中間物單醯胺酯產物 S34.3。後者化合物接著經由除去 R¹ 基團及如上所述地偶合產物與胺基酯 S34.9 而轉換成二醯胺酯 S34.5。

反應圖 34 實例 4 揭示所述方法之一例，其中膦酸經由轉換成氯衍生物 S34.26 而被活化。於此方法中，膦酸單苄酯 S34.15 於二氯甲烷中與亞硫醯氯反應，如 *Tet. Letters.*, 1994, 35, 4097 所述，得磷醯氯 S34.26。產物接著於乙腈溶液中在環溫下與一莫耳當量的 3-胺基-2-甲基丙酸乙酯 S34.27 反應，得單醯胺酯產物 S34.28。後者化合物經由於乙酸乙酯中利用 5% 披鉀碳觸媒進行氫化反應而得單酸產物 S34.29。使產物與等莫耳量之丙胺酸丁酯 S34.30、三苯膦、偶氮二羧酸二乙酯和三乙胺於四氫呋喃中進行 Mitsunobu 偶合步驟，得二醯胺酯產物 S34.31。

利用上述的方法，惟使用不同的胺基酯 S34.9 以取代 3-胺基-2-甲基丙酸乙酯 S34.27 或丙胺酸丁酯 S34.30，得對應的產物 S34.5。

活化的膦酸衍生物 S34.7 亦可經由二胺基化合物 S34.10 而轉換成二醯胺酯 S34.5。活化的膦酸衍生物（例

(146)

如磷醯氯) 經由與氨反應而轉換成對應的胺基類似物 **S34.10**) 之反應揭示於 *Organic Phosphorus Compounds*, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976。二胺基化合物 **S34.10** 接著在高溫下與鹵酯 **S34.12** ($\text{Hal} = \text{鹵素}$, 即 F、Cl、Br、I) 於極性有機溶劑(例如二甲基甲醯胺)中在鹼(例如 4,4-二甲胺基吡啶(DMAP)或碳酸鉀)的存在下反應, 得二醯胺酯 **S34.5**。或者, **S34.6** 可同時與二種不同的胺基酯試劑反應, 即 **S34.12** 中的 R^{4b} 或 R^{5b} 是不相同的。所得之二醯胺酯產物 **S34.5** 的混合物可接著分離, 例如利用層析法。

反應圖 34 實例 6 揭示所述方法之一例。於此方法中, 磷醯二氯 **S34.23** 與氨反應得二醯胺 **S34.37**。反應係於水溶液、水性醇溶液或醇溶液中在回流溫度下進行。所得之二胺基化合物接著與二莫耳當量的 2-溴-3-甲基丁酸乙酯 **S34.38** 於極性有機溶劑(例如 N-甲基吡咯烷酮)中在約 150°C 的溫度下在鹼(例如碳酸鉀)的存在下, 及任意地在催化劑量的碘化鉀的存在下反應, 得二醯胺酯產物 **S34.39**。

利用上述的方法, 惟使用不同的鹵酯 **S34.12** 以取代 2-溴-3-甲基丁酸乙酯 **S34.38**, 得對應的產物 **S34.5**。

反應圖 34 中所示的方法亦可應用至二醯胺酯的製備, 其中胺基酯基團加入不同的官能基。反應圖 34 實例 7 說明由酪胺酸所衍生的二醯胺酯的製備。於此方法中, 單咪唑化物 **S34.32** 與酪胺酸丙酯 **S34.40** 反應, 如實例 5 所

(147)

述，得單醯胺酯 S34.41。產物與羰基二咪唑反應得咪唑化物 S34.42，此物質再與一莫耳當量的酪胺酸丙酯反應得二醯胺酯產物 S34.43。

利用上述的方法，惟使用不同的胺基酯 S34.9 以取代酪胺酸丙酯 S34.40，得對應的產物 S34.5。上述方法的二個階段中所用的胺基酯可相同或不同，因此可製得具有相同或不同的胺基取代基之二醯胺酯。

反應圖 35 說明製備膦酸單醯胺酯的方法。

於一方法中，膦酸單酯 S34.1 如反應圖 34 所述地轉換成活化的衍生物 S34.8。此化合物接著如上所述地與胺基酯 S34.9 在鹼的存在下反應，得單醯胺酯產物 S35.1。

所述之方法揭示於反應圖 35 實例 1 中。於此方法中，膦酸單苯酯 S35.7 與例如亞硫醯氯反應，如 *J. Gen. Chem. USSR.*, 1983, 32, 367 所述，得氯產物 S35.8。產物接著，如反應圖 34 所述，與丙胺酸乙酯 S35.9 反應，得醯胺酯 S35.10。

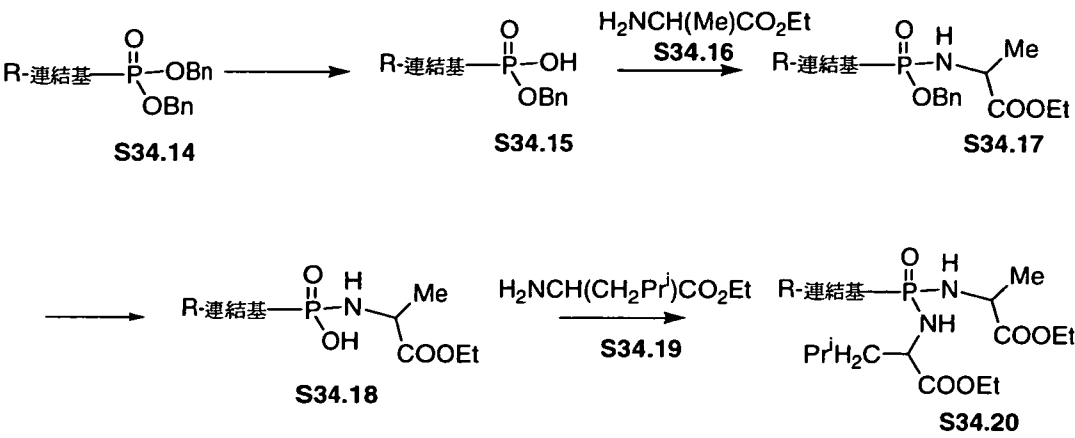
利用上述的方法，惟使用不同的胺基酯 S34.9 以取代丙胺酸乙酯 S35.9，得對應的產物 S35.1。

或者，膦酸單酯 S34.1，如反應圖 34 所述，與胺基酯 S34.9 偶合以得醯胺酯 S35.1。必要時，R¹ 取代基接著先進行裂斷反應而轉換成膦酸 S35.2。此轉換的步驟決定於 R¹ 基團的性質，如上所述。接著利用與反應圖 34 之胺和膦酸的偶合反應相同的偶合步驟（碳二亞胺、Aldrithiol-2（2,2'-二吡啶基二硫化物）、PYBOP、Mitsunobu 反應等

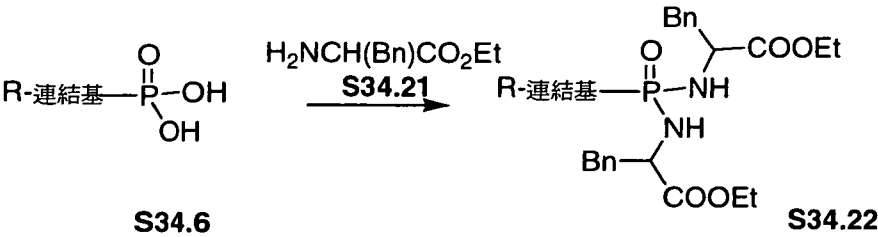
(148)

），磷酸與羥基化合物 R^3OH （其中 R^3 基團是芳基、雜環、烷基、環烷基、鹵烷基等）反應而轉換成酯鹽胺酯產物 S35.3。

反應圖 34 實例 1

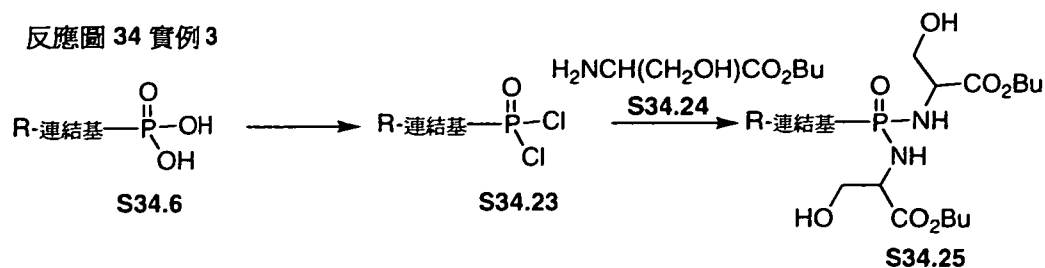


反應圖 34 實例 2

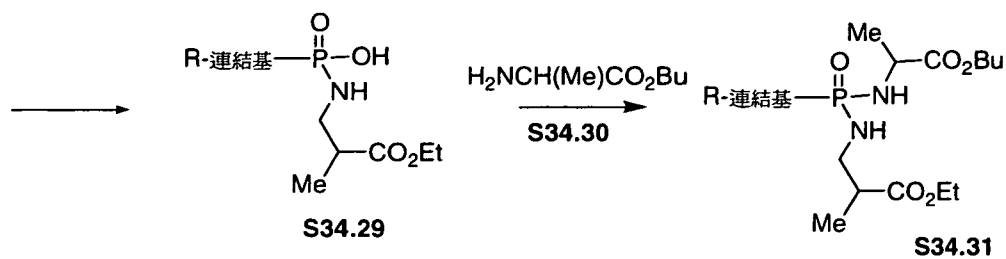
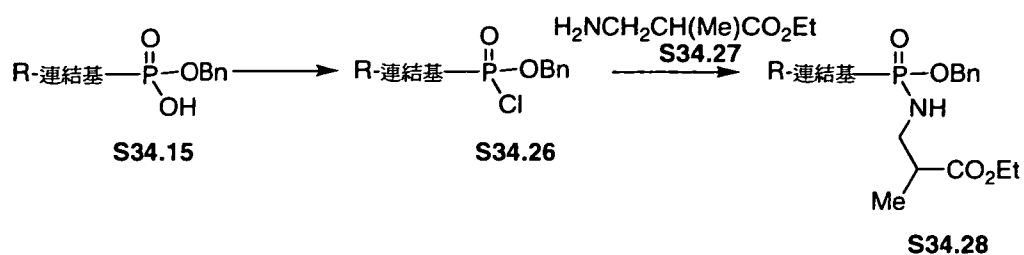


(149)

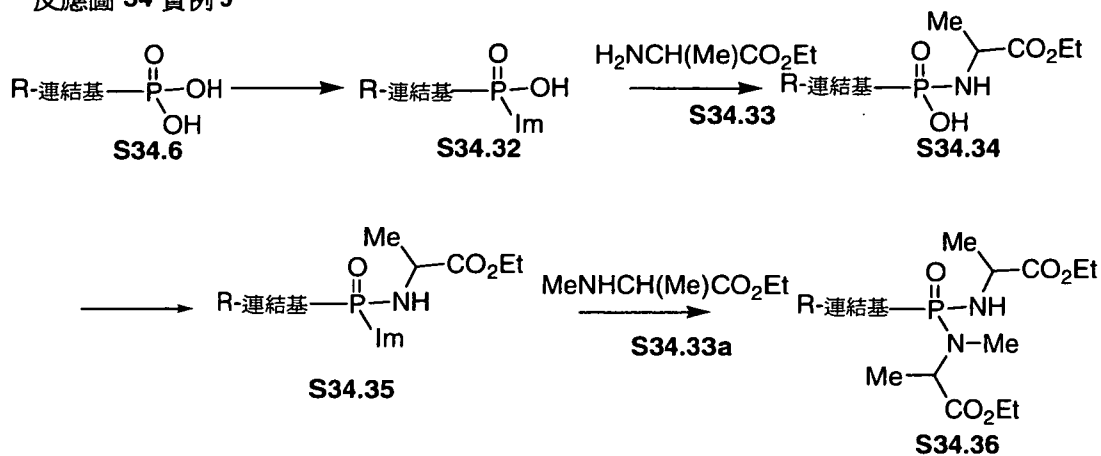
反應圖 34 實例 3



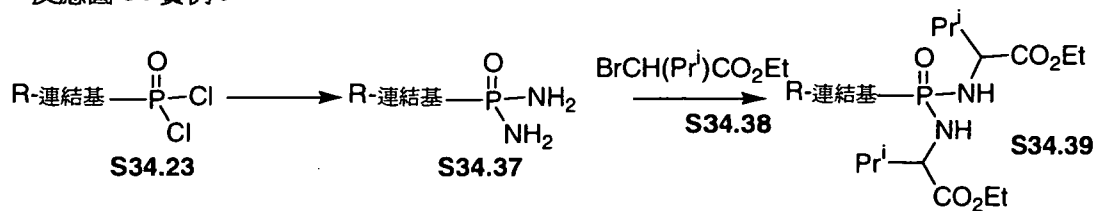
反應圖 34 實例 4



反應圖 34 實例 5

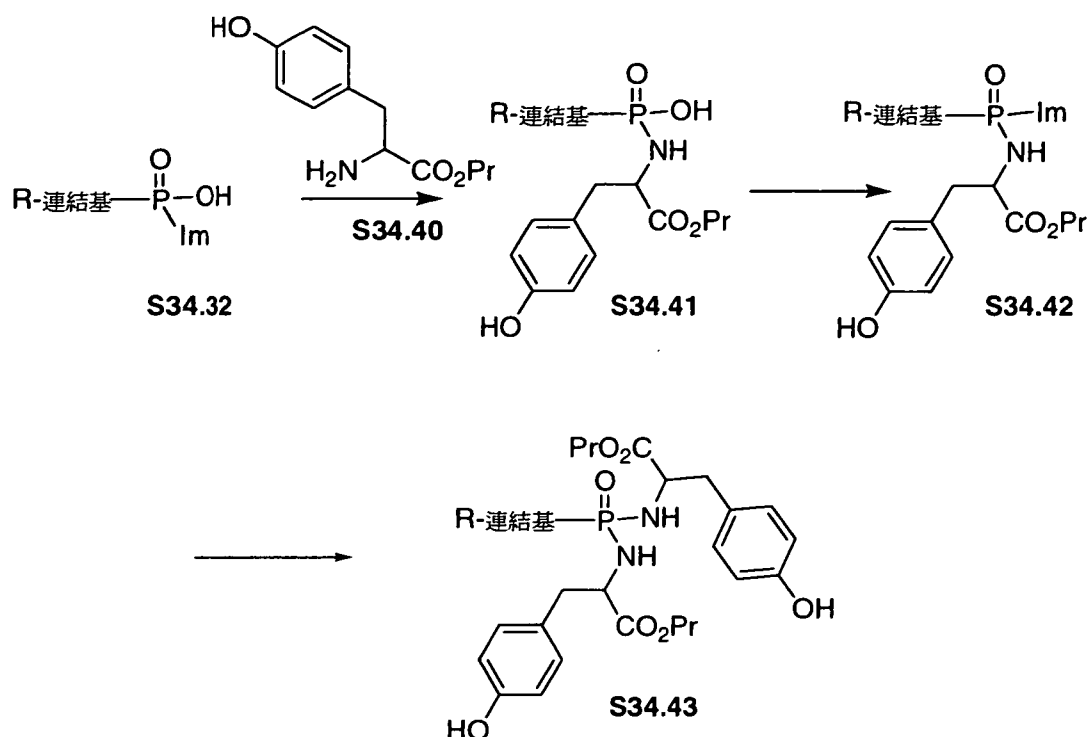


反應圖 34 實例 6



(150)

反應圖 34 實例 7



反應圖 35 實例 2 和 3 揭示所述方法之例子。於實例 2 所示的反應流程中，磷酸單苄酯 S35.11 利用一種上述之方法經由與丙胺酸乙酯反應而轉換成單醯胺酯 S35.12。苄基接著於乙酸乙酯溶液中經由 5% 披鉕碳觸媒的催化性氫化反應而除去，得磷酸醯胺酯 S35.13。產物接著於二氯甲烷溶液中在環溫下與等莫耳量之 1-(二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺和三氟乙醇 S35.14 反應，例如，如 *Tet. Lett.*, 2001, 42, 8841 所述，得醯胺酯-酯 S35.15。

於反應圖 35 實例 3 所示的反應流程中，單醯胺酯 S35.13 於四氫呋喃溶液中在環溫下與等莫耳量的二環己基碳二亞胺和 4-羥基-N-甲基哌啶 S35.16 偶合，得醯胺酯-酯產物 S35.17。

利用上述的方法，惟使用不同的單酸 S35.2 以取代丙

(151)

胺酸乙酯產物 **S35.12**，及利用不同的羥基化合物 R^3OH 以取代三氟乙醇 **S35.14** 或 4-羥基-N-甲基哌啶 **S35.16**，得對應的產物 **S35.3**。

或者，活化的磷酸酯 **S34.8** 與氨反應，得醯胺化物 **S35.4**。產物接著，如反應圖 34 所述，與鹵酯 **S35.5** 在鹼的存在下反應，得醯胺酯產物 **S35.6**。適合的話，利用上述的步驟變化 R^1 基團的性質，得產物 **S35.3**。所述之方法揭示於反應圖 35 實例 4 中。於此方法中，單苯酯磷醯氯 **S35.18**，如反應圖 34 所示，與氨反應，得胺基產物 **S35.19**。此物質接著於 N-甲基吡咯烷酮溶液中在 $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的溫度下與 2-溴-3-苯基丙酸丁酯 **S35.20** 和碳酸鉀反應，得醯胺酯產物 **S35.21**。

利用上述的方法，惟使用不同的鹵酯 **S35.5** 以取代 2-溴-3-苯基丙酸丁酯 **S35.20**，對應的產物 **S35.6**。

單醯胺酯產物 **S35.3** 亦可由雙活化的磷酸衍生物 **S34.7** 製備。於此方法（其範例揭示於 *Synlett.*, 1998, 1, 73）中，中間物 **S34.7** 與限定量的胺基酯 **S34.9** 反應得單取代產物 **S34.11**。後者化合物接著與羥基化合物 R^3OH 於極性有機溶劑（例如二甲基甲醯胺）中在鹼（例如二異丙基乙胺）的存在下反應，得單醯胺酯-酯 **S35.3**。

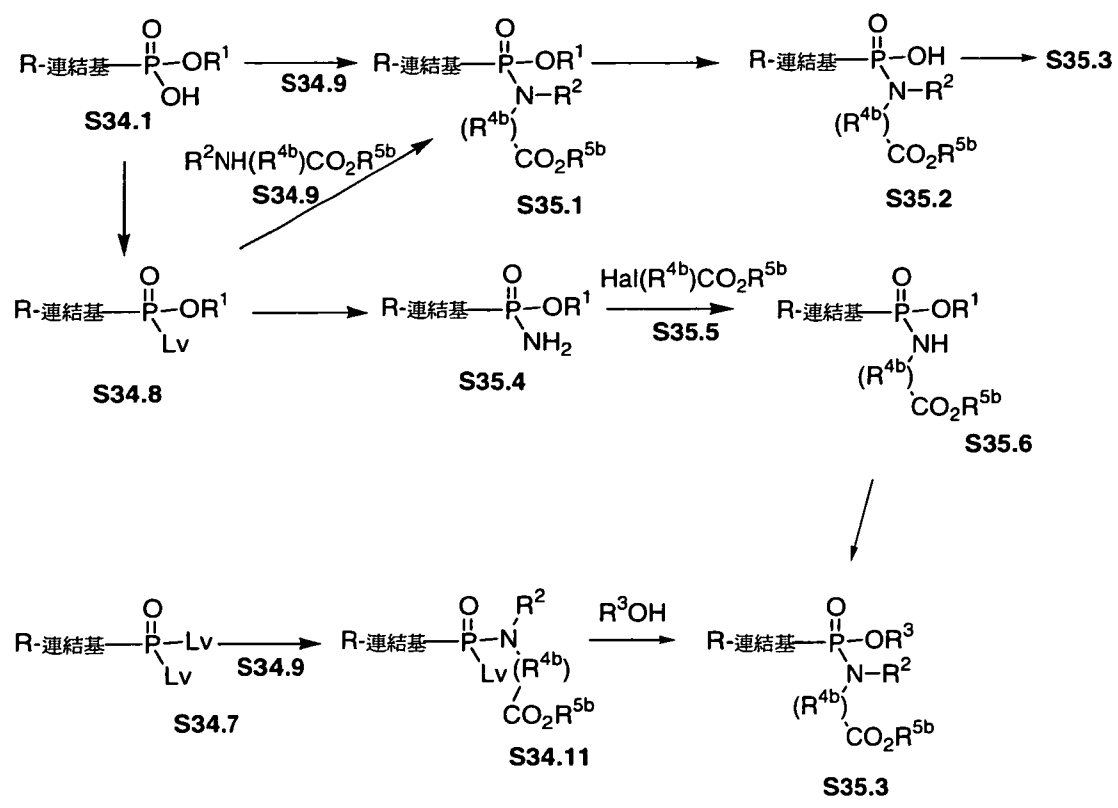
所述之方法揭示於反應圖 35 實例 5 中。於此方法中，磷醯二氯 **S35.22** 於二氯甲烷溶液中與一莫耳當量的 N-甲基酪胺酸乙酯 **S35.23** 和二甲基胺基吡啶反應，得單醯胺酯 **S35.24**。產物接著與苯酚 **S35.25** 於含有碳酸鉀的二甲

(152)

基甲醯胺中反應，得酯-醯胺酯產物 S35.26。

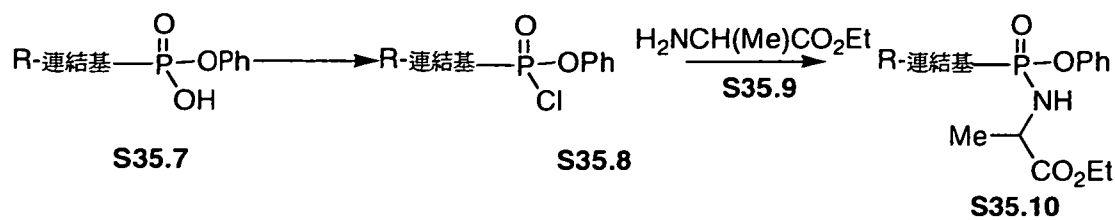
利用上述的方法，惟使用胺基酯 34.9 及 / 或 羥基化合物 R^3OH 以取代 N-甲基醯胺酸乙酯 S35.23 或 苯酚 S35.25，得對應的產物 S35.3。

反應圖 35

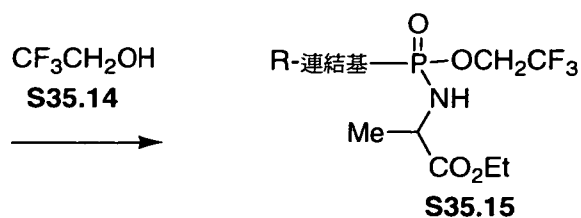
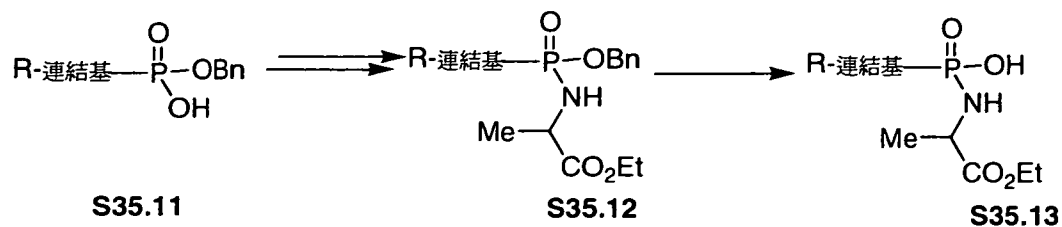


(153)

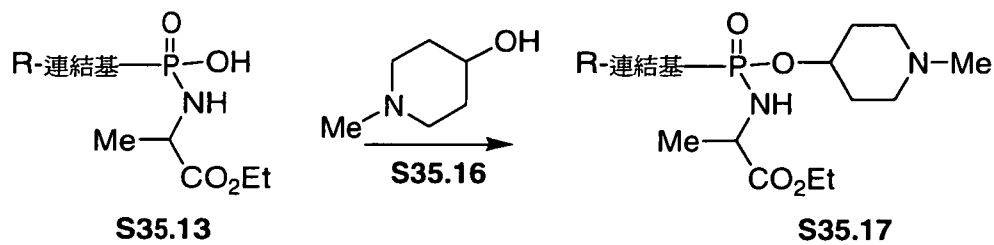
反應圖 35 實例 1



反應圖 35 實例 2

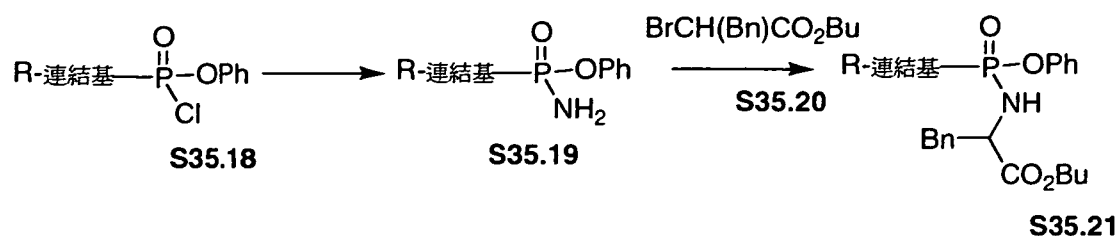


反應圖 35 實例 3

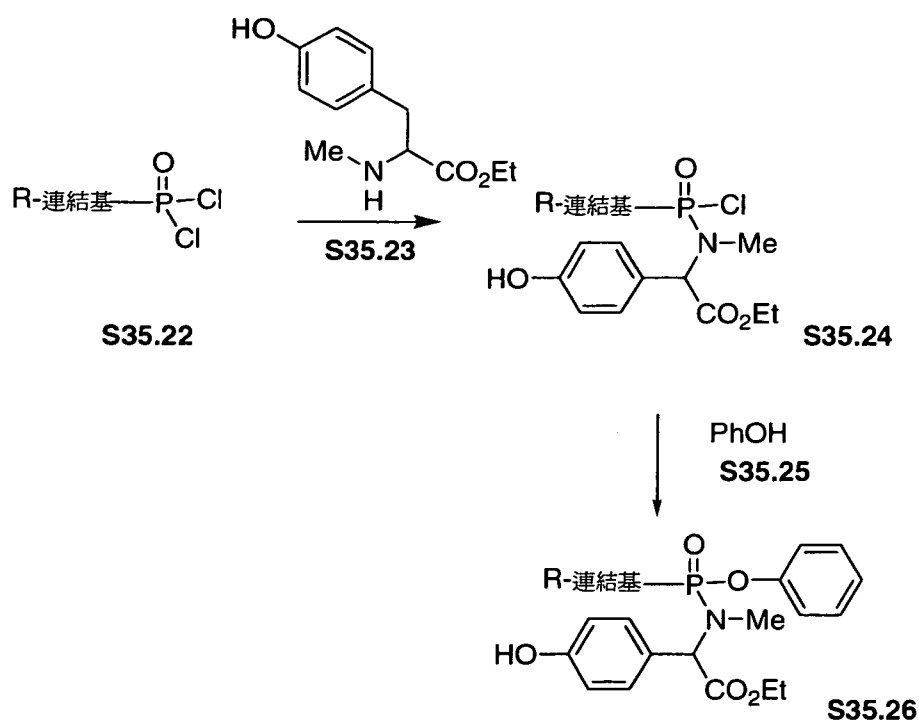


(154)

反應圖 35 實例 4



反應圖 35 實例 5



反應圖 36 說明烷氧羰基-取代的磷酸二酯之製備方法，其中酯基中之一者帶有一烷氧羰基取代基。

於一種方法中，由上述方法製得的磷酸單酯 S34.1 根據上述方法與羥基酯 S36.1 偶合，其中 R^{4b} 和 R^{5b} 基團係如反應圖 34 所述。例如，等莫耳量的反應物在碳二亞胺（例如二環己基碳二亞胺）的存在下（如 *Aust. J. Chem.*, 1963, 609 所述），任意地在二甲胺基吡啶的存在下（如 *Tet.*, 1999, 55, 12997 所述），進行偶合。反應係於惰性溶劑中在環溫下進行。

(155)

所述方法示於反應圖 36 實例 1 中。於此方法中，膦酸單苯酯 S36.9 於二氯甲烷溶液中在二環己基碳二亞胺的存在下與 3-羥基-2-甲基丙酸乙酯 S36.10 偶合，得膦酸混合二酯 S36.11。

利用上述的方法，惟使用不同的羥基酯 S33.1 以取代 3-羥基-2-甲基丙酸乙酯 S36.10，對應的產物 S33.2。

膦酸單酯 S34.1 轉換成混合二酯 S36.2 之反應亦是利用與羥基酯 S36.1 的 Mitsunobu 偶合反應而達成，如 *Org. Lett.*, 2001, 643 所述。於此方法中，反應物 34.1 和 S36.1 於極性溶劑（例如四氫呋喃）中在三芳膦和偶氮二羧酸二烷酯的存在下混合，得混合二酯 S36.2。根據上述的方法經由裂斷反應而變化 R¹ 取代基，得單酸產物 S36.3。產物接著例如利用上述的方法與羥基化合物 R³OH 偶合，得二酯產物 S36.4。

所述方法示於反應圖 36 實例 2。於此方法中，膦酸單烯丙酯 S36.12 於四氫呋喃溶液中在三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯的存在下與乳酸乙酯 S36.13 偶合得混合二酯 S36.14。產物與氯化三（三苯膦）鉑（Wilkinson 觸媒）乙腈中偶合，如上所述，以除去烯丙基及形成單酸產物 S36.15。後者化合物接著於吡啶溶液中在環溫下在二環己基碳二亞胺的存在下與一莫耳當量的 3-羥基吡啶 S36.16 偶合，得混合二酯 S36.17。

利用上述的方法，惟使用不同的羥基酯 S36.1 及 / 或不同的羥基化合物 R³OH 以取代乳酸乙酯 S36.13 或 3-羥基

(156)

吡啶，得對應的產物 **S36.4**。

混合二酯 **S36.2** 亦可由單酯 **S34.1** 經由作為中間物之活化的單酯 **S36.5** 而製得。於此步驟中，單酯 **S34.1** 轉換成活化的化合物 **S36.5**，方法是，例如，與五氯化磷反應（如 *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 329 所述），或與亞硫醯氯或草醯氯（Lv = Cl）反應，或與三異丙基苯磺醯氯於吡啶中反應（如 *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, 19, 1885 所述），或與羰基二咪唑反應（如 *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284 所述）。所得之活化的單酯接著與羥基酯 **S36.1** 反應，如上所述，得混合二酯 **S36.2**。

所述方法示於反應圖 36 實例 3。於此方法中，磷酸單苯酯 **S36.9** 於乙腈溶液中在 70 °C 的溫度下與 10 當量的亞硫醯氯反應，以生成磷醯氯 **S36.19**。產物接著與 4-胺甲醯基-2-羥基丁酸乙酯 **S36.20** 於含有三乙胺的二氯甲烷中反應，得混合二酯 **S36.21**。

利用上述的方法，惟使用不同的羥基酯 **S36.1** 以取代 4-胺甲醯基-2-羥基丁酸乙酯 **S36.20**，得對應的產物 **S36.2**。

混合的磷酸二酯亦可由替代途徑製備，方法是將 R^3O 基導入已經導入有羥基酯基團的中間物 **S36.3** 中。於此方法中，單酸中間物 **S36.3** 如上所述地轉換成活化的衍生物 **S36.6**，其中 Lv 是離去基例如氯、咪唑等。活化的中間物接著與羥基化合物 R^3OH 在鹼的存在下反應，得混合二酯產物 **S36.4**。

(157)

所述之方法示於反應圖 36 實例 4。於此方法中，膦酸酯單酸 S36.22 與三氯甲磺醯氯於含有三甲基吡啶（collidine）的四氫呋喃中反應，如 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4648 所述，得三氯甲磺醯氧基產物 S36.23。此化合物與 3-（嗎啉甲基）苯酚 S36.24 於含有三乙胺的二氯甲烷中反應，得混合二酯產物 S36.25。

利用上述的方法，惟使用不同的醇 R^3OH 以取代 3-（嗎啉甲基）苯酚 S36.24，得對應的產物 S36.4。

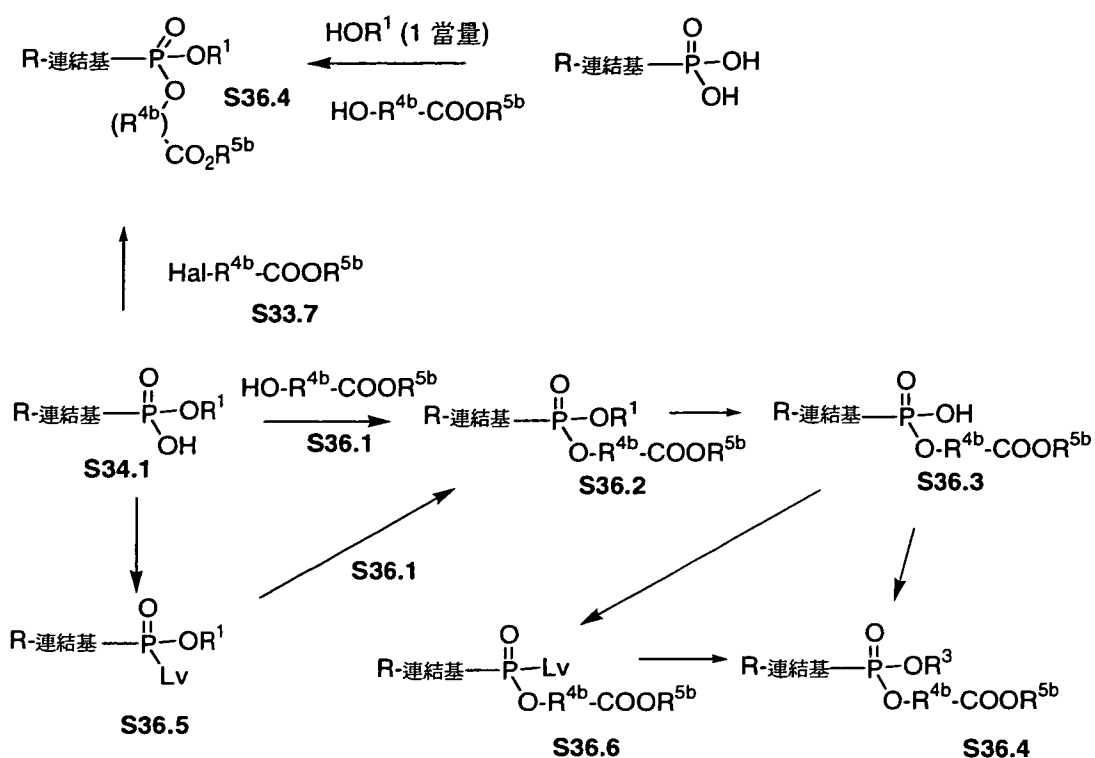
膦酸酯 S36.4 亦可利用單酯 S34.1 的烷基化反應而製得。單酸 S34.1 和鹵酯 S36.7 之反應係於極性溶劑中在例如二異丙基乙胺的鹼的存在下進行（如 *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056 所述），或在例如三乙胺的鹼的存在下進行（如 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372 所述），或於非極性溶劑（例如苯）中在 18-冠醚-6 的存在下進行（如 *Syn. Comm.*, 1995, 25, 3565 所述）。

所述之方法示於反應圖 36 實例 5。於此方法中，單酸 S36.26 與 2-溴-3-苯基丙酸乙酯 S36.27 和二異丙基乙胺於二甲基甲醯胺中在 80 °C 的溫度下反應，得混合二酯產物 S36.28。

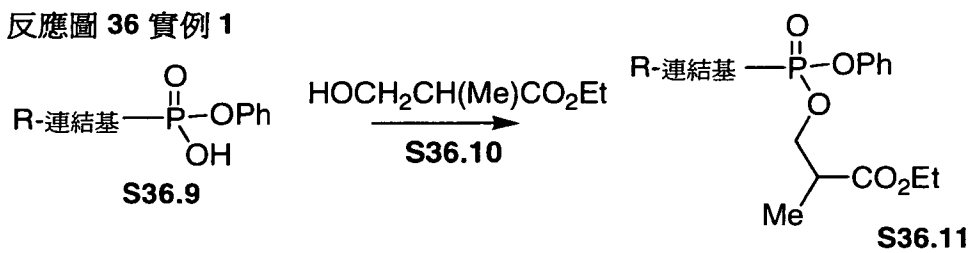
利用上述的方法，惟使用不同的鹵酯 S36.7 以取代 2-溴-3-苯基丙酸乙酯 S36.27，得對應的產物 S36.4。

(158)

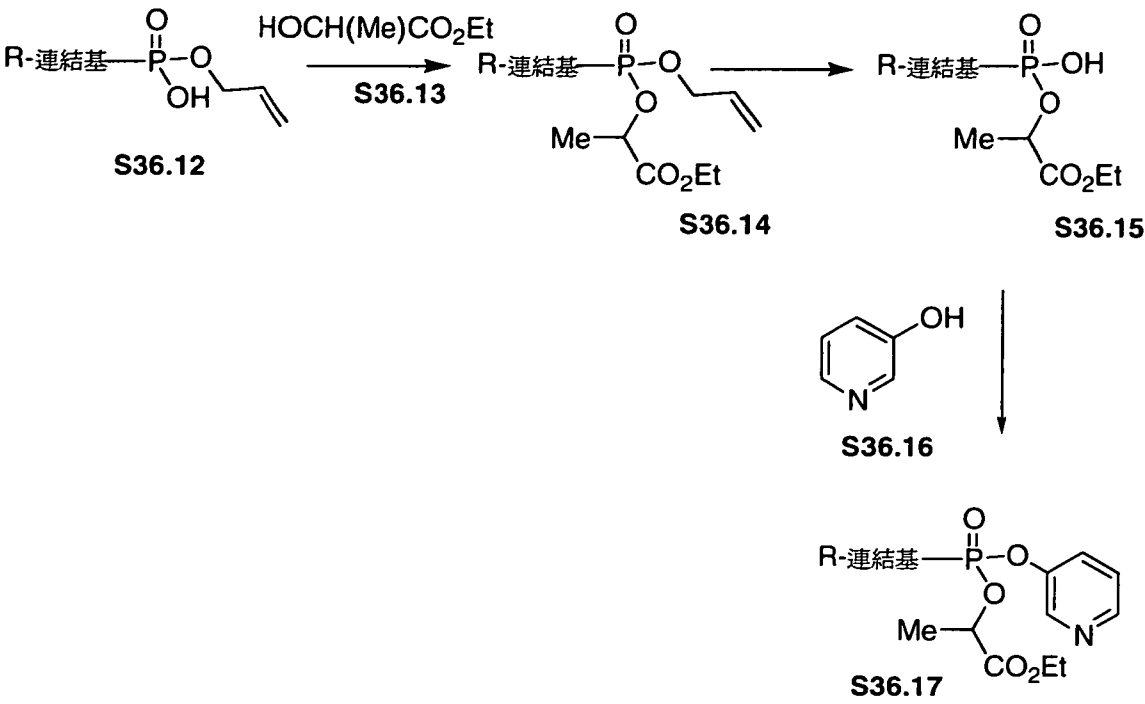
反應圖 36



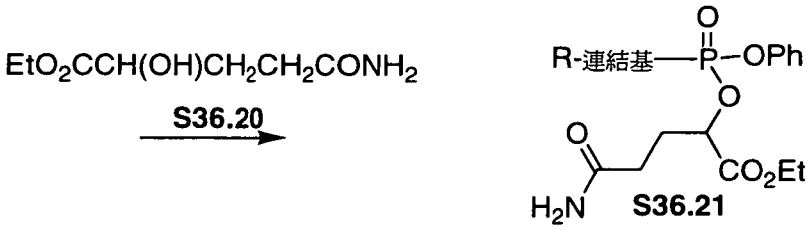
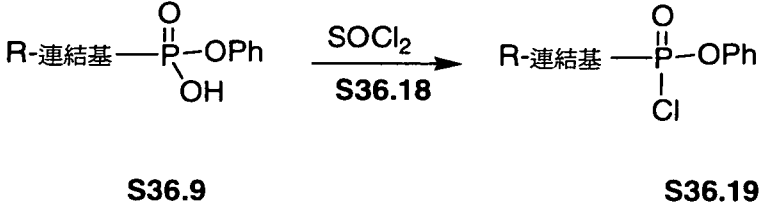
反應圖 36 實例 1



(159)
反應圖 36 實例 2

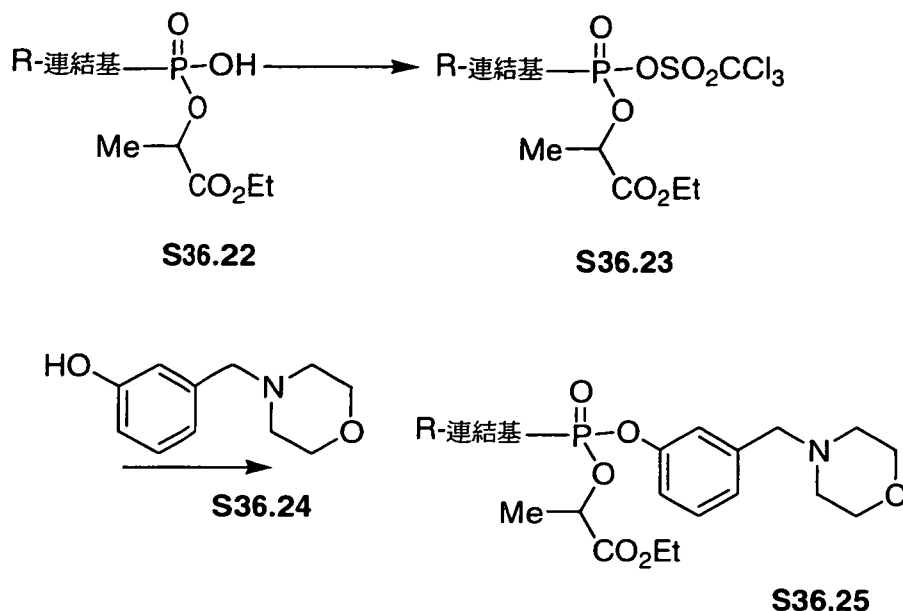


反應圖 36 實例 3



(160)

反應圖 36 實例 4



反應圖 36 實例 5



反應圖 37 說明磷酸二酯的製法，其中二個酯取代基帶有烷氧羰基。

化合物係直接或間接地由磷酸 S34.6 製備。於一替代方法中，磷酸與羥基酯 S37.2 根據上述反應圖 34-36 的反應條件而偶合，例如利用二環己基碳二亞胺或類似的試劑之偶合反應，或在 Mitsunobu 反應之條件下，得二酯產物 S37.3，其中酯取代基是相同的。

反應圖 37 實例 1 說明此方法。於此方法中，磷酸 S34.6 與 3 莫耳當量的乳酸丁酯 S37.5 在 Aldrithiol-2 (2,2'-二吡啶基二硫化物) 和三苯磷的存在下於吡啶中在約

(161)

70 °C 的溫度下反應，得二酯 S37.6。

利用上述的方法，惟使用不同的羥基酯 S37.2 以取代乳酸丁酯 S37.5，得對應的產物 S37.3。

或者，二酯 S37.3 可由膦酸 S34.6 與鹵酯 S37.1 之烷基化反應而製得。烷基化反應係根據反應圖 36 所揭示之酯 S36.4 的製法而進行。

反應圖 37 實例 2 說明此方法。於此方法中，膦酸 S34.6 與過量的 3-溴-2-甲基丙酸乙酯 S37.7 和二異丙基乙胺於二甲基甲醯胺中在約 80 °C 的溫度下反應，如 *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056 所述，得二酯 S37.8。

利用上述的方法，惟使用不同的鹵酯 S37.1 以取代 3-溴-2-甲基丙酸乙酯 S37.7，得對應的產物 S37.3。

二酯 S37.3 亦可經由膦酸的活化衍生物 S34.7 與羥基酯 S37.2 之取代反應而製得。取代反應係於極性溶劑中在適合的鹼的存在下進行，如反應圖 36 所述。取代反應係在過量的羥基酯的存在下進行，得二酯產物 S37.3（其中酯取代基是相同的），或者依序與限定量之不同的羥基酯反應而得二酯 S37.3（其中酯取代基是不相同的）。

所述之方法於反應圖 37 實例 3 和 4 中加以說明。如實例 3 所示，磷醯二氯 S35.22 與 3 莫耳當量的 3-羥基-2-（羥甲基）丙酸乙酯 S37.9 於含有碳酸鉀的四氫呋喃中反應，得二酯產物 S37.10。

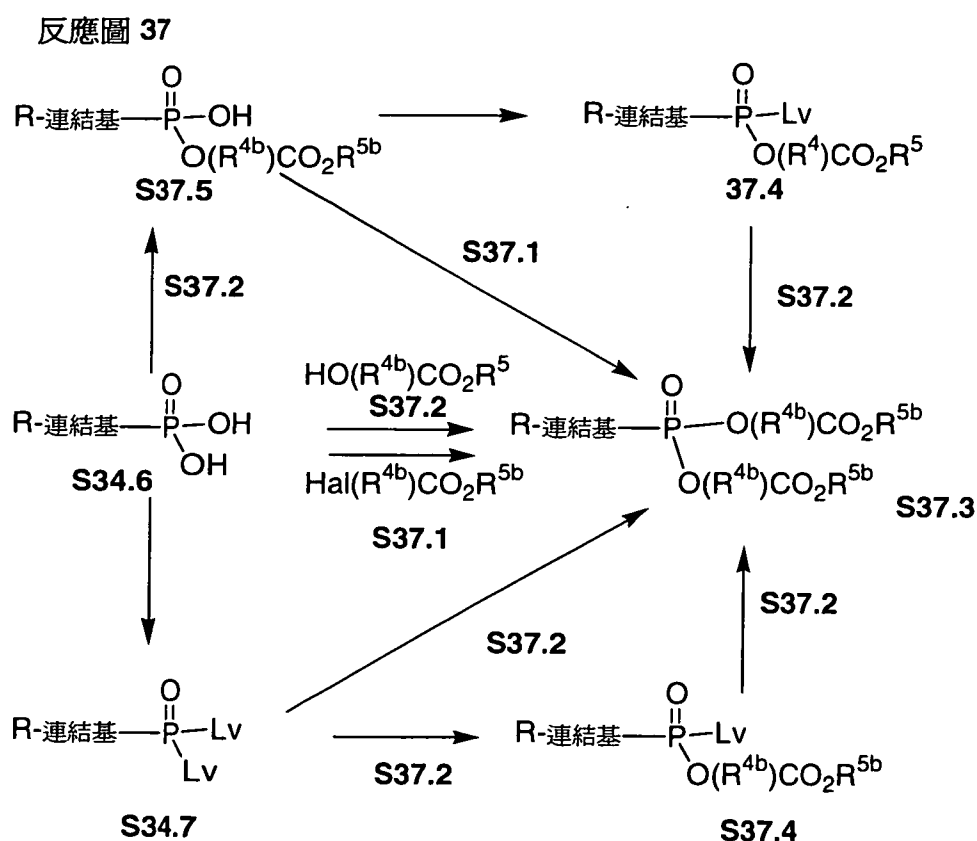
利用上述的方法，惟使用不同的羥基酯 S37.2 以取代 3-羥基-2-（羥甲基）丙酸乙酯 S37.9，得對應的產物

(162)

S37.3。

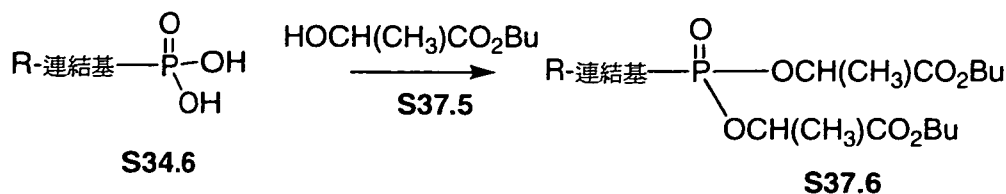
反應圖 37 實例 4 說明等莫耳量之磷醯二氯 S35.22 和 2-甲基-3-羥基丙酸乙酯 S37.11 間的取代反應，得單酯產物 S37.12。反應係於乙腈中在 70 °C 的溫度下在二異丙基乙胺的存在下進行。產物 S37.12 接著在相同的條件下與一莫耳當量的乳酸乙酯 S37.13 反應，得二酯產物 S37.14。

利用上述的方法，惟依序地與不同的羥基酯 S37.2 反應以取代 2-甲基-3-羥基丙酸乙酯 S37.11 和乳酸乙酯 S37.13，得對應的產物 S37.3。

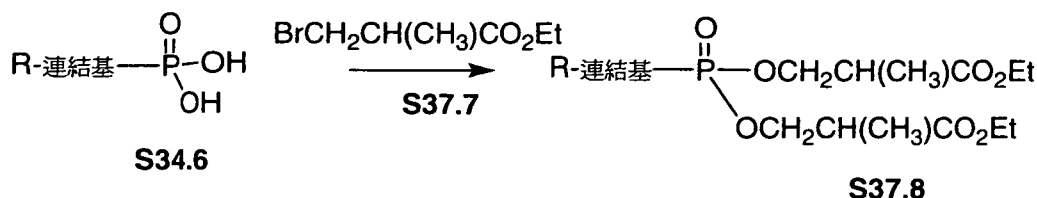


(163)

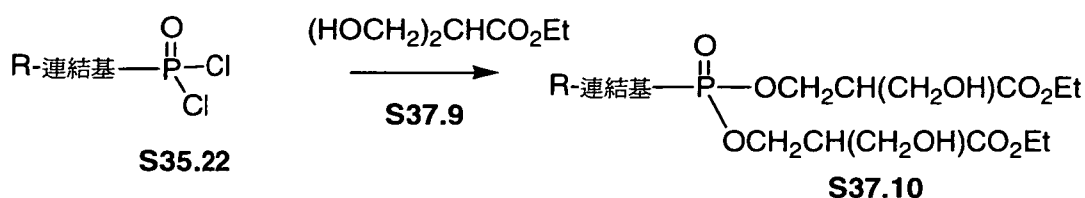
反應圖 37 實例 1



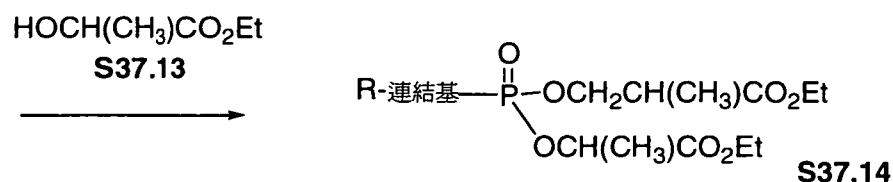
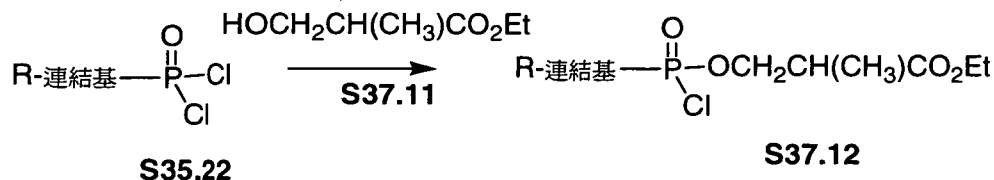
反應圖 37 實例 2



反應圖 37 實例 3



反應圖 37 實例 4

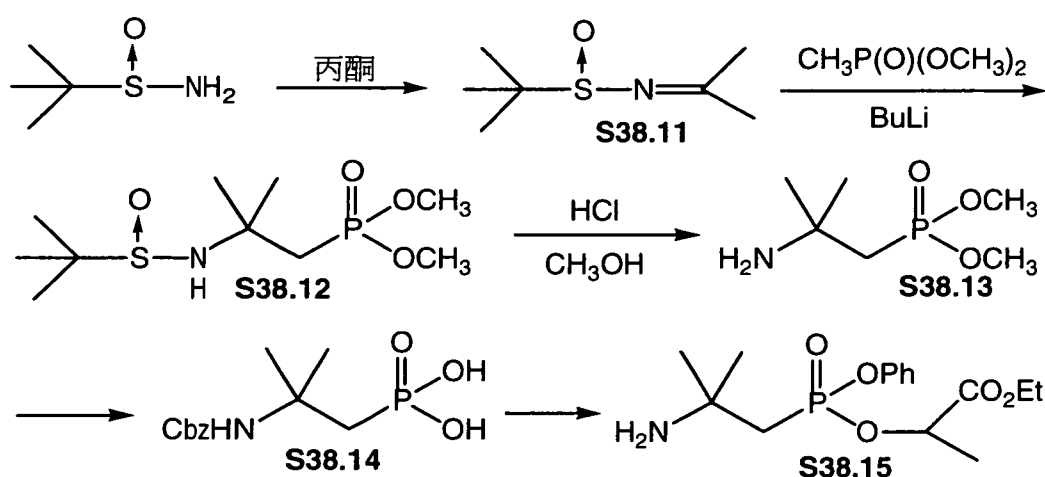


2,2-二甲基-2-胺乙基磷酸中間物可根據反應圖 5 所示的方法而製備。2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺與丙酮之縮合反應得亞磺醯基亞胺 S38.11 (*J. Org. Chem.* 1999, 64, 12)。甲基磷酸二甲酯鋰鹽加成至 S38.11 得 S38.12。S38.12 的酸性甲醇分解反應得胺 S38.13。以 Cbz 基團保護胺及除去甲基得磷酸 S38.14，其可利用先前報導的方法轉換成所欲

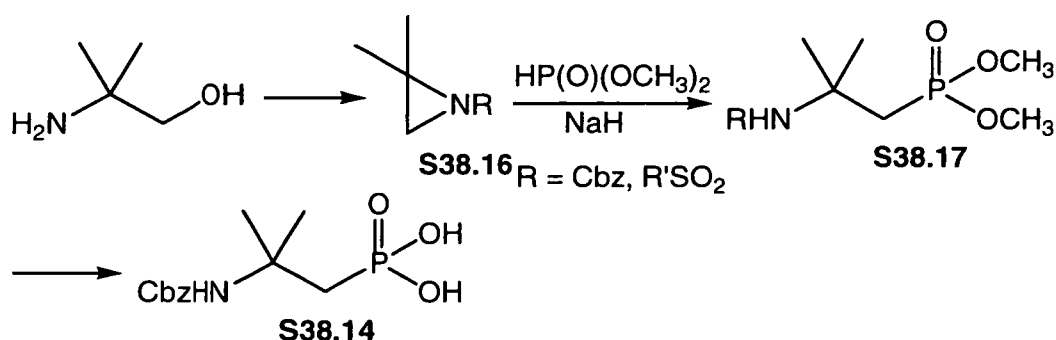
(164)

的 S38.15 (反應圖 38a)。化合物 S38.14 之替代的合成方法亦示於反應圖 38b。市面購得的 2-胺基-2-甲基-1-丙醇根據文獻所揭示的方法轉換成氮雜環丙烷 S38.16 (*J. Org. Chem.* 1992, 57, 5813; *Syn. Lett.* 1997, 8, 893)。利用亞磷酸酯將氮雜環丙烷開環得到 S38.17 (*Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1623)。接著保護 S38.17 得到 S38.14。

反應圖38a



反應圖38b

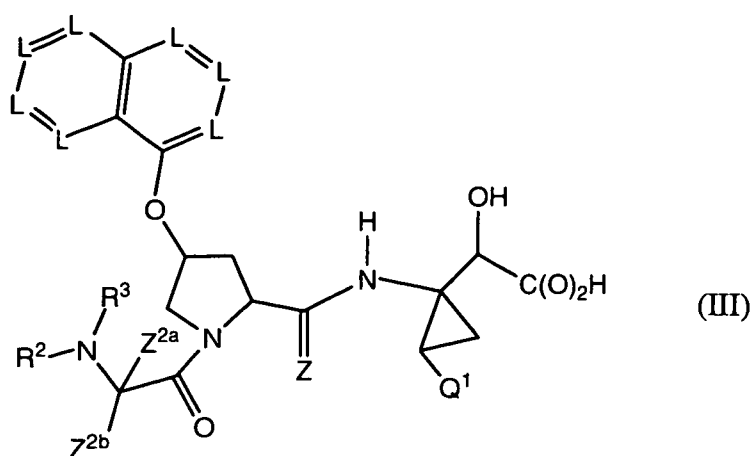
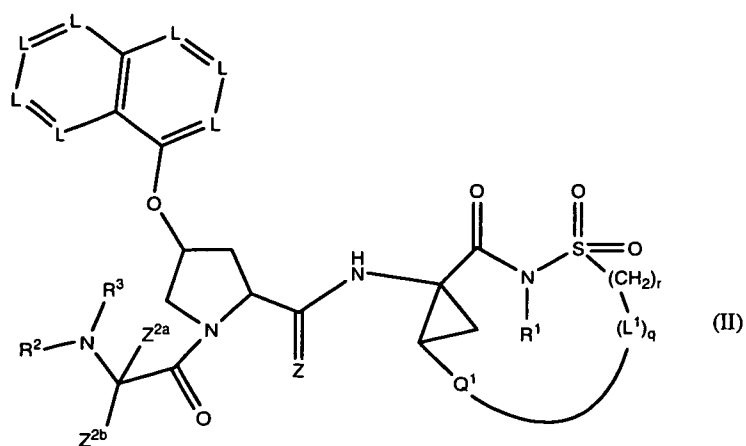
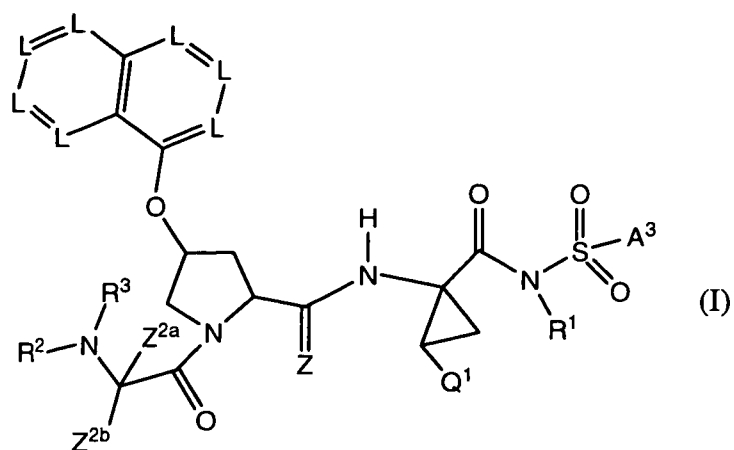


於另一體系中，本發明提供一種如下式 I、II、III 或 IV 所示的化合物之共軛物、或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

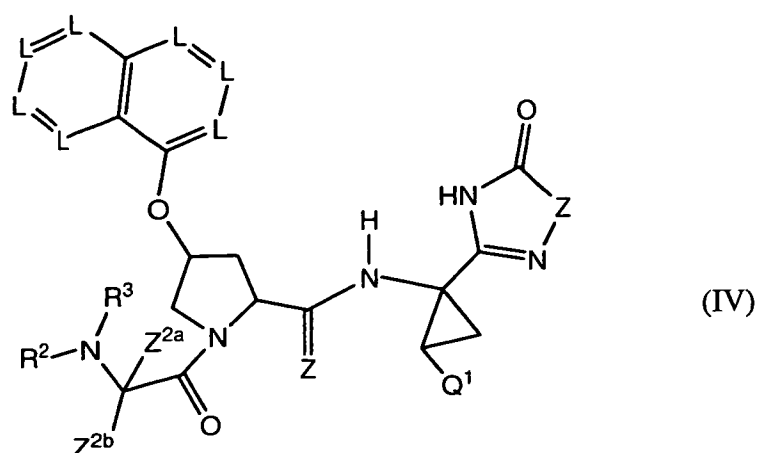
(165)

例示的體系

本發明的體系的範例包括一種如下式 I、II、III 或 IV 所示之化合物，包含其鏡像異構物，



(166)



或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物或前驅藥物，

其中：

R¹ 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環、鹵素、鹵烷基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、-C(O)NHS(O)₂-、或-S(O)₂-，任意地經一或多個 A³ 所取代；

R² 是 (C2-10) 烷基、(C3-7) 環烷基或 (C1-4) 烷基 - (C3-7) 環烷基，

其中該環烷基和烷基-環烷基可經 (C1-3) 烷基所單、二或三取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可經選自羥基和 O-(C1-4) 烷基之取代基所單或二取代，或

其中各個該烷基可經鹵素所單、二或三取代，或

其中各個該環烷基是 5-、6-或 7-員環，一或二個不彼此直接連結之-CH₂-基可為-O-所取代使得 O-原子連結至與 R² 經由至少二個 C-原子而連結之 N 原子，或

(167)

R^2 是 苯基、(C1-3) 烷基-苯基、雜芳基或 (C1-3) 烷基-雜芳基，其中該雜芳基是具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子之 5-或 6-員環，其中該苯基和雜芳基可經選自 鹵素、-OH、(C1-4) 烷基、O-(C1-4) 烷基、S-(C1-4) 烷基、-NH₂、-NH((C1-4) 烷基) 和 -N((C1-4) 烷基)₂、-CONH₂ 及 -CONH-(C1-4) 烷基之取代基所單、二或三取代；

R^3 是 H 或 (C1-6) 烷基；

L 是各自獨立地選自 C 或 N，其先決條件是沒有多於 3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

L^1 是各自獨立地選自 C、O、S、或 N，其先決條件是沒有多於 3 個連續的 N，分別任意地經一或多個 A^3 所取代；

Z 是 O、S、C 或 N，任意地經 A^3 所取代；

Z^{2a} 是 H、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基，其中任一碳原子可為選自 O、S 或 N 的雜原子所取代，或 Z^{2a} 任意地與 R^1 、 R^2 、 Q^1 或任何 A^3 形成一碳環或雜環；

Z^{2b} 是 H、(C1-6) 烷基、(C2-8) 烯基、(C2-8) 炔基；

Q^1 是 (C1) 烷基、(C2-8) 烯基、或 (C2-8) 炔基；

A^3 是各自獨立地選自 H、-OH、-C(O)、-C(O)OH、-(CH₂)_r-、-C(O)O-、-NH-、氰基、烷基、烯基、炔基、胺

(168)

基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、 CF_3 、 CH_2CF_3 、
環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環、
雜芳基、 $-\text{C}(\text{A}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{A}^2)_2-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OA}^2$ 、 $-\text{O}(\text{A}^2)$ 、
 $-\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{A}^2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$
、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -雜環、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 烷基、
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -烷基
、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、或
烷氧基芳磺醯胺，

而其分別可任意地經 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$
、或 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、鹵素、烷基、烯基、炔基、
芳基、碳環、雜環、芳烷基、芳磺醯胺、芳基烷磺醯胺、
芳氧基磺醯胺、芳氧基烷磺醯胺、芳氧基芳磺醯胺、烷磺
醯胺、烷氧基磺醯胺、烷氧基烷磺醯胺、 $-(\text{CH}_2)_m$ 雜環、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 烷基、
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -烷基

(169)

、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O-$ 環烷基、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O-$ 烷基、
或烷氧基芳磺醯胺所取代，任意地經 $-R^1$ 所取代，或

A^3 與任何其他 A^3 或 Q^1 形成一碳環或雜環；

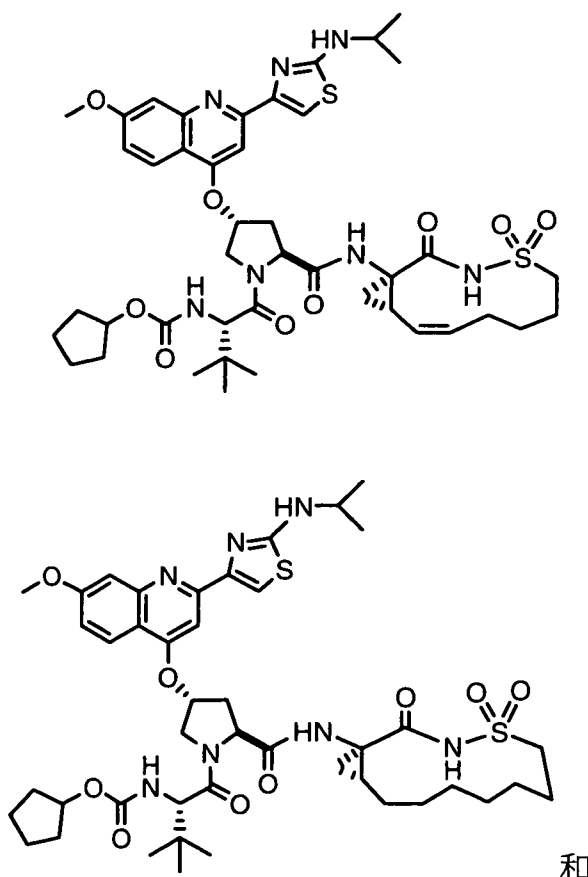
A^2 是各自獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、胺基、
胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基
、雜芳基、烷磺醯胺、或芳磺醯胺，任意地經 A^3 所取代
；

r 是 1 至 2；

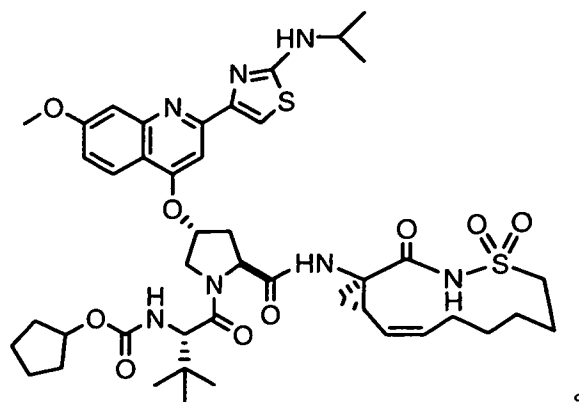
m 是 0 至 6；及

q 是 1 至 10。

本發明亦提供一種選自下列之化合物：



(170)



本發明亦提供一種藥學組成物，其包含有效量之本發明的化合物或共軛物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，以及藥學上可接受之賦形劑。

本發明亦有關一種增加藥物化合物之細胞積聚和滯留並因而改善藥物的治療和診斷價值之方法，其包含連結化合物至一或多個磷酸系基團。

本發明亦有關一種抑制 HCV 的方法，其包含予罹患與 HCV 活性相關的病症的哺乳動物投服以抑制 HCV 有效量之本發明的化合物。

本發明亦提供用於藥物治療（較宜是用於抑制 HCV 或治療與 HCV 活性相關的病症）之本發明的化合物，以及本發明的化合物之用於製備供抑制 HCV 或治療哺乳動物之與 HCV 活性相關的病症之藥物的用途。

本發明亦提供可用於製備本發明的化合物之方法和本文所述的新穎中間物。部份本發明之化合物可用於製備其他本發明的化合物。

另一方面，本發明提供一種抑制樣品的 HCV 活性之

(171)

方法，包含以本發明之化合物或其共軛物處理該樣品。

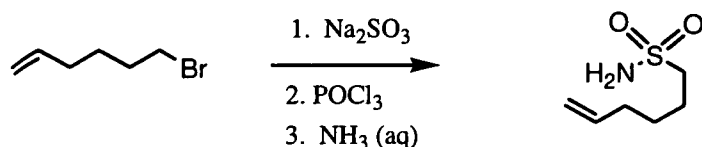
示範的體系之詳細說明

以下將詳細說明一些本發明之體系，而其範例將以結構式和化學式加以說明。雖然本發明將由列舉的體系加以敘述，但是，須明白的是，本發明並不限於所述的體系。反之，本發明將涵蓋所有的變化、改良、和相等物，其均可包含在由所述體系所界定的本發明範圍內。

本發明將由下列非限定性的實例加以說明：

【實施方式】

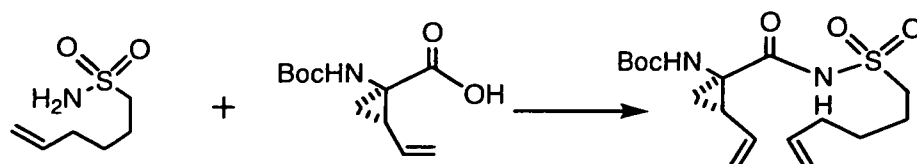
實例 108：化合物 108 之製備



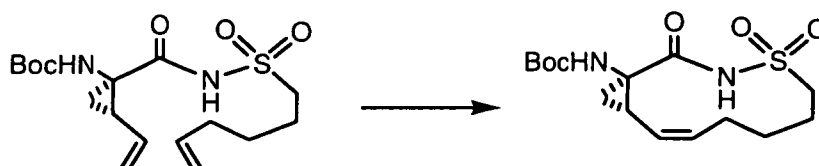
步驟 1. 在 Na_2SO_3 (6 g, 48 mmol) 於 H_2O (28 mL) 所形成的溶液中加入 6-溴-1-己烯 (5.4 mL, 40 mmol)。反應混合物經回流加熱 4 小時。冷卻反應混合物至室溫，並以 Et_2O (20 mL) 萃取。蒸發水層至得白色固體，在 130°C 真空下乾燥 2 小時。所得之白色固體經 POCl_3 (40 mL) 在 130°C 下處理 4 小時。蒸發溶劑至乾燥。殘餘物置於 CH_3CN (50 mL) 中並冷卻至 0°C 。於此溶液中逐滴加入由水性 NH_3 (100 mL, 28%) 於 CH_3CN (40 mL) 所形成的溶液。加完後，加入 CH_2Cl_2 (100 mL)，分離二層

(172)

。有機層經 H_2O (50 mL) 和鹽水 (50 mL) 沖洗，以 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後收集粗質產物。



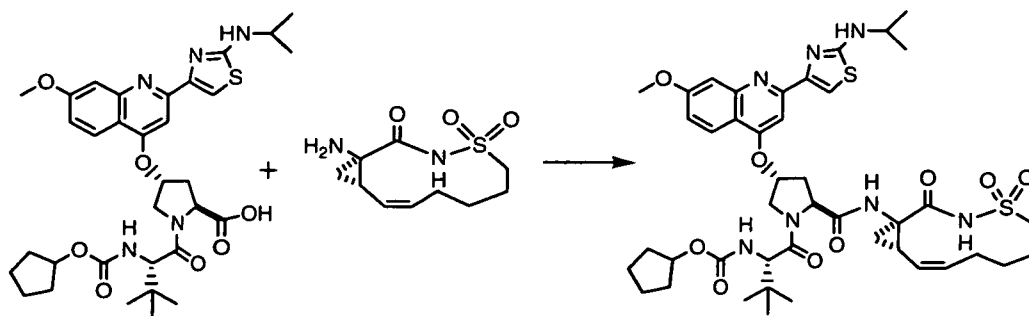
步驟 2. 酸 (2.0 g , 8.8 mmol) 於 THF (30 mL) 所形成的溶液在室溫下攪拌，於其中加入 CDI (1.6 g , 9.7 mmol) 。反應混合物在 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加熱 2 小時。加入磺醯胺 (2.6 g , 15.3 mmol) 於 THF (5.0 mL) 所形成的溶液，繼之加入 DBU (2.0 mL) 。加完後，反應混合物在 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加熱 14 小時。反應混合物冷卻至室溫，及以 EtOAc 稀釋，以飽和 NH_4Cl 水溶液和鹽水沖洗，以 Na_2SO_4 乾燥。過濾出乾燥劑及蒸發溶劑。殘餘物經 SiO_2 管柱純化 (10-20-35% EtOAc/己烷) ，得所欲之產物 (1.1 g) 。 ^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : δ 5.44-5.76 (m , 2H) , 5.21 (d , 1H) , 5.06 (d , 1H) , 4.96-4.86 (m , 2H) , 3.4-3.34 (m , 2H) , 2.14-1.92 (m , 2H) , 1.86-1.66 (m , 2H) , 1.38 (s , 9H) 。



步驟 3. 使起始物 (210 mg , 0.57 mmol) 於 CH_2Cl_2 (130 mL) 所形成的溶液經溫和的 N_2 氣流脫氣 40 分鐘。加入 Grubbs 觸媒 (G1 , 93 mg , 0.11 mmol) 及脫氣 30 分

(173)

鐘。接著反應混合物在 65 °C 下加熱 6 小時。反應混合物冷卻至室溫及蒸發溶劑。殘餘物經 SiO₂ 管柱純化 (20-35-45% EtOAc/己烷)，得所欲之產物 (40 mg, 19%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 10.2 (bs, 1H), 5.51-5.22 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.33-3.23 (t, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.28-1.7 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.4-1.15 (m, 2H)。

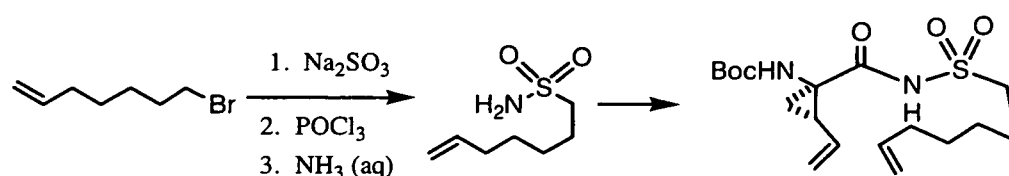


步驟 4. 在由環狀磺基磺胺 (100 mg) 於 CH₂Cl₂ (5 mL) 所形成的溶液中加入 TFA (2.0 mL)。反應混合物室在室溫下攪拌 3 小時。在真空下除去溶劑。殘餘物與 PhMe 共沸蒸餾三次。粗質 TFA 鹽經 DMF (2.0 mL) 稀釋，於此溶液中加入酸 (100 mg, 0.15 mmol)、HATU (87 mg, 0.23 mmol) 和 NMM (62 mg, 0.61 mmol)。所得之反應混合物在室溫下攪拌 14 小時。以 EtOAc 稀釋，並以飽和 NH₄Cl 水溶液和鹽水沖洗，以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾出乾燥劑及蒸發溶劑。粗產物經 HPLC 純化，得化合物 **108**，為黃色固體 (15 mg, 11%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 10.02 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.82-7.52 (m, 5H), 5.74 (s, 1H), 5.6-5.5 (m, 1H),

(174)

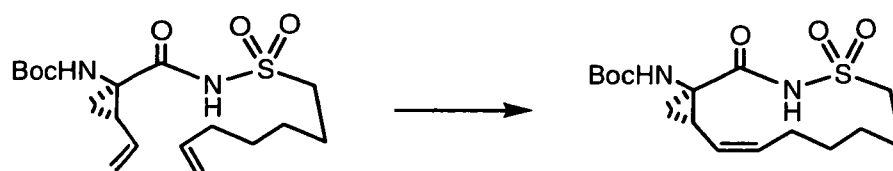
5.24-5.02 (m , 2H) , 4.73 (t , J = 8.2 Hz , 1H) , 4.61 (d , J = 12.3 Hz , 1H) , 4.38 (s , 1H) , 3.95 (s , 3H) , 3.6-3.5 (m , 1H) , 3.2 (t , J = 12 Hz , 1H) , 2.9-2.6 (m , 3H) , 2.3-1.5 (m , 6H) , 1.42 (d , J = 6.6 Hz , 6H) , 0.95 (s , 9H) 。

實例 109：化合物 109 之製備



步驟 1. 參見實例 108。

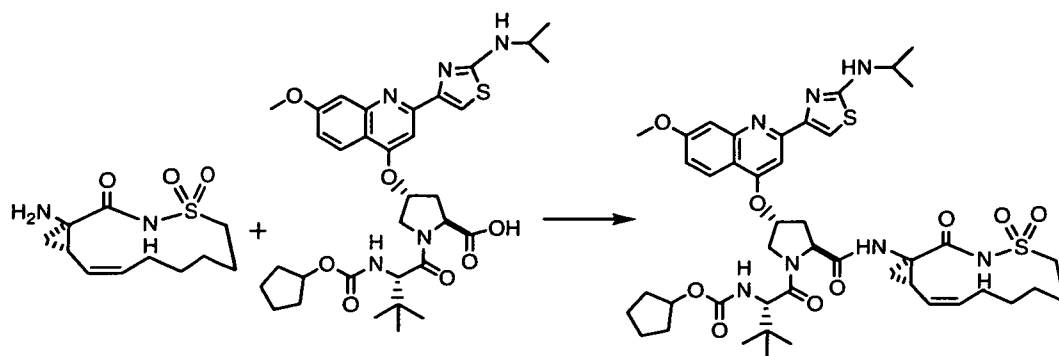
^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : δ 5.8-5.48 (m , 2H) , 5.3-4.9 (m , 5H) , 3.4-3.2 (m , 2H) , 2.18-1.58 (m , 7H) , 1.44 (s , 9H) 。



步驟 2. 使起始物 (982 mg , 2.54 mmol) 於 CH_2Cl_2 (100 mL) 所形成的溶液經溫和的 N_2 氣流脫氣 40 分鐘。加入 Grubbs 觸媒 (312 mg , 0.38 mmol) 及脫氣 30 分鐘。接著反應混合物在 65°C 下加熱 24 小時。反應混合物冷卻至室溫及蒸發溶劑。殘餘物經 SiO_2 管柱純化 (20-35-45% EtOAc/己烷) , 得所欲之產物 (510 mg , 56%) 。 ^1H

(175)

NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 9.9 (s, 1H) , 5.72-5.6 (m, 1H) , 5.44-5.28 (m, 2H) , 3.7-3.6 (m, 1H) , 3.04-2.9 (m, 1H) , 2.2-1.6 (m, 4H) , 1.42 9s, 9H) , 1.22-1.14 (m, 2H) 。

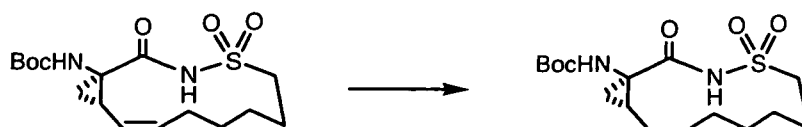


步驟 3. 在由環狀醯基磺醯胺 (92 mg) 於 CH_2Cl_2 (4.0 mL) 所形成的溶液中加入 TFA (2.0 mL) 。反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。在真空下除去溶劑。殘餘物與 PhMe 共沸蒸餾三次。粗質 TFA 鹽經 DMF (2.0 mL) 稀釋，於此溶液中加入酸 (100 mg, 0.15 mmol) 、HATU (87 mg, 0.23 mmol) 和 NMM (62 mg, 0.61 mmol) 。所得之反應混合物在室溫下攪拌 14 小時。以 EtOAc 稀釋，並以飽和 NH_4Cl 水溶液和鹽水沖洗，以 Na_2SO_4 乾燥。過濾出乾燥劑及蒸發溶劑。粗產物經 HPLC 純化，得化合物 **109**，為黃色固體 (38 mg, 16%) 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 9.8 (s, 1H) , 8.66 (s, 1H) , 8.13 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H) , 7.76-7.7 (m, 2H) , 5.76 (s, 1H) , 5.7-5.62 (m, 1H) , 5.31 (dd, $J = 16.5, 7.3$ Hz, 1H) , 5.18 (s, 1H) , 5.04 (s, 1H) , 4.75-4.63 (m, 2H) , 4.12-4.04 (m, 1H) , 3.95 (s, 3H) , 3.56-3.54 (m,

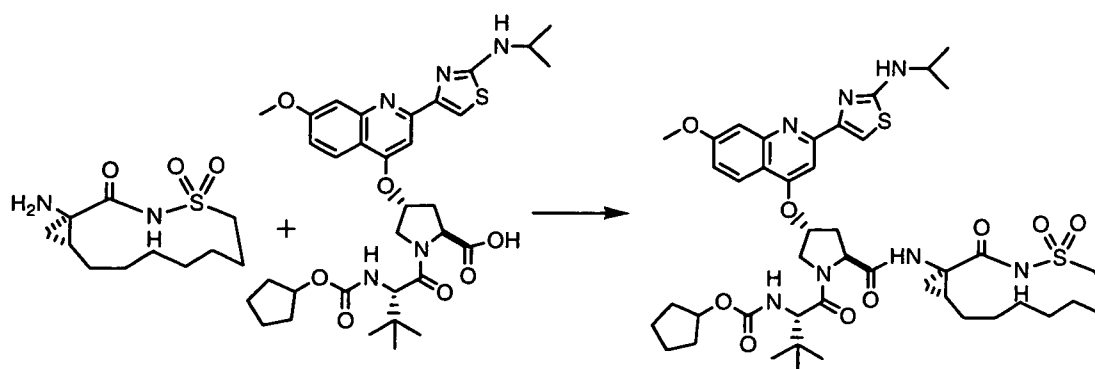
(176)

1H) , 2.9-2.67 (m , 2H) , 2.05-1.21 (m , 8H) , 0.93 (s , 9H) 。

實例 110：化合物 110 之製備



步驟 1. 在由環狀醯基磺醯胺 (230 mg , 0.64 mmol) 於 THF (2.0 mL) 所形成的溶液中加入 2,4,6-三異丙基苯磺醯肼 (1.1 g , 3.85 mmol) 。接著將反應燒瓶置於預熱的 65 °C 油浴中。緩緩地加入 Et₃N (388 mg , 3.85 mmol) 。加完後，反應混合物冷卻至室溫，以 EtOAc 稀釋，及以 NH₄Cl、NaHCO₃、和鹽水沖洗。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥。殘餘物經 SiO₂ 管柱純化 (20-35-45% EtOAc/己烷) ，得所欲之產物 (162 mg , 70%) 。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : δ 9.8 (s , 1H) , 4.1-3.84 (m , 2H) , 3.14-3.02 (m , 1H) , 2.86-2.74 (m , 1H) 1.75-1.22 (m , 8H) , 1.21 (9s , 9H) 。



步驟 2. 在由環狀醯基磺醯胺 (80 mg , 0.22 mmol)

(177)

於 CH_2Cl_2 (4.0 mL) 所形成的溶液中加入 TFA (2.0 mL)。
 反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。在真空下除去溶劑。
 殘餘物與 PhMe 共沸蒸餾三次。粗質 TFA 鹽經 DMF (2.0 mL) 稀釋，於此溶液中加入酸 (217 mg, 0.33 mmol)、
 HATU (117 mg, 0.31 mmol) 和 NMM (89 mg, 0.88 mmol)。
 所得之反應混合物在室溫下攪拌 14 小時。以 EtOAc 稀釋，並以飽和 NH_4Cl 水溶液和鹽水沖洗，以 Na_2SO_4 乾燥。過濾出乾燥劑及蒸發溶劑。粗產物經 HPLC 純化，得黃色固體 (39 mg, 16%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 9.82 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.02-2.63 (m, 3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.71-1.08 (m, 8H), 0.97 (s, 9H)。

生物分析說明

蛋白酶抑制劑的評估：

NS3 酶促效力：

純化的 NS3 蛋白酶與 NS4A 肽複合，接著與連續稀釋的化合物（使用 DMSO 作為溶劑）培育。添加雙重標記的肽受質以引發反應，及測量所得之螢光動力學增加量。對速率數據進行非線性回歸以計算各個 IC_{50} 值。首先測量對

(178)

抗基因型 1b 蛋白酶的活性。根據所得之對抗基因型 1b 的效力，可測試對抗其他基因型（1a、2a、3）的效力和/或對抗耐蛋白酶抑制劑的酶（D168Y、D168V、或 A156T 突變種）的效力。在全部分析期間內使用 BILN-2061 作為對照組。代表性化合物於此分析中評估，發現其 IC_{50} 低於約 $1\ \mu\text{m}$ 。

● 複製子效力和胞毒性：

Huh-luc 細胞（安定複製的 Bartenschlager 的 I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET 基因型 1b 複製子）經連續稀釋的化合物（使用 DMSO 作為溶劑）處理 72 小時。利用生物發光而測量複製子的複製數量，及進行非線性回歸以計算 EC_{50} 。利用 Promega CellTiter-Glo 細胞生存力分析法對經相同稀釋濃度的化合物處理之平行試驗盤進行胞毒性分析。根據所得之抗 1b 複製子的效力，可測試化合物之對抗基因型 1a 複製子的效力及/或對抗編碼有 D168Y 或 A156T 突變種的耐抑制劑性複製子之效力。在全部分析期間內使用 BILN-2061 作為對照組。

● 血清蛋白質對複製子效力的影響：

於提供有生理濃度的人類血清白蛋白（40 mg/mL）或 α -酸糖蛋白（1 mg/mL）的一般細胞培養介質（DMEM + 10%FBS）中進行複製子分析。存在有人類血清白蛋白時的 EC_{50} 與一般介質中的 EC_{50} 相比較以測量效力的倍數變

(179)

化。

酶促選擇性：

針對各個受質及各種酶，測量在 K_m 時之哺乳動物的蛋白酶（包含豬的胰彈性蛋白酶、人類白血球彈性蛋白酶、蛋白酶 3、和組織蛋白酶 D）的抑制作用。比較各個酶的 IC_{50} 與由 NS3 1b 蛋白酶所得之 IC_{50} 以計算選擇性。本發明之代表性化合物顯示具有活性。

MT-4 細胞的胞毒性：

MT4 細胞經連續稀釋的化合物處理 5 天。在處理終了時利用 Promega CellTiter-Glo 分析法測量細胞的生存力，並進行非線性回歸以計算 CC_{50} 。

在 EC_{50} 時之與細胞相關的化合物濃度：

Huh-luc 培養基與濃度相等於 EC_{50} 的化合物一起培育。在數個時間點（0-72 小時）以冰冷的培養基沖洗細胞（2X）並以 85% 乙腈萃取之；同時亦萃取在各個時間點所得之培養基的樣品。利用 LC/MS/MS 分析細胞和培養基萃取物以測量各個餾份中之化合物的莫耳濃度。本發明之代表性化合物顯示具有活性。

溶解度和安定性：

取一份 10 mM DMSO 母液及製備於測試介質液（PBS

(180)

， pH 7.4 和 0.1 N HCl， pH 1.5）中的最終濃度為 100 μ M 的化合物（DMSO 的總濃度為 1%）以測量溶解度。測試介質液在室溫下培育且同時振盪 1 小時。接著離心溶液，及於 HPLC/UV 上分析回收的上清液。比較於指定的測試液與相同濃度下的 DMSO 中所測得的化合物的含量以計算溶解度。同時亦測量在 37 °C 下與 PBS 培育 1 小時後之化合物的安全性。

於低溫保存的人類、狗、和鼠的肝細胞中的安定性：

各個化合物於肝細胞懸浮液（100 μ L，80,000 細胞/井）中在 37 °C 下培育達 1 小時。低溫保存的肝細胞於無血清的培養介質中再構成。將懸浮液移至 96-井微量盤（50 μ L/井）中。將化合物於培養介質中稀釋成 2 μ M，接著加至肝細胞懸浮液中以開始培育。在開始培育後之第 0、10、30 和 60 分鐘取樣，及利用由 0.3% 甲酸於 90% 乙腈/10% 水所形成的混合物使反應驟停。利用 LC/MS/MS 分析各樣品中之化合物的濃度。肝細胞懸浮液中之化合物消失的半生期係藉由將濃度-時間數據與單相指數方程式相配合而測定。同時亦將數據按比例增加以表示固有的肝細胞清除率及/或總肝細胞清除率。

於人類、狗、和鼠肝的 S9 片斷中的安定性：

各個化合物於 S9 懸浮液（500 μ L，3 mg 蛋白質/mL）中在 37 °C 下培育達 1 小時（n = 3）。將化合物添加至

(181)

S9 懸浮液中以開始培育。在開始培育後之第 0、10、30 和 60 分鐘取樣。利用 LC/MS/MS 分析各樣品中之化合物的濃度。S9 懸浮液中之化合物消失的半生期係藉由將濃度-時間數據與單相指數方程式相配合而測定。

Caco-2 滲透性：

利用簽約服務 (Absorption Systems, Exton, PA) 分析化合物。化合物係以隱密的方式提供給簽約者。同時測量正向 (A-至-B) 和逆向 (B-至-A) 滲透性。於 12-井 Costar Transwell® 盤中使 Caco-2 單層細胞於塗覆有膠原之微孔性聚碳酸酯膜上生長至匯集。將化合物投至上側以測量正向滲透性 (A-至-B)，而將化合物投至底側以測量逆向滲透性 (B-至-A)。細胞於濕潤的培育器內在 37 °C 和 5% CO₂ 下培育。在開始培育時及在培育後的 1 小時和 2 小時，自接收室內取出 200-μL 樣品，並以新鮮的分析緩衝液取代。利用 LC/MS/MS 分析各樣品中之化合物的濃度。計算表觀滲透性，P_{app}。

血漿蛋白質結合力：

血漿蛋白質結合力係利用平衡透析法測量。將各個化合物摻入空白血漿內使最終濃度為 2 μM。將摻雜的血漿和磷酸鹽緩衝液分別置於組合透析池的二側，接著於 37 °C 水浴中緩緩旋轉。在培育的終了時，測量血漿和磷酸鹽緩衝液中化合物的濃度。利用下列方程式計算未結合百分

(182)

比：

$$\text{未結合 \%} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

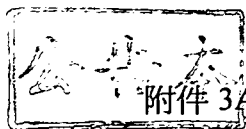
其中 C_f 和 C_b 分別係根據透析後的緩衝液和血漿濃度而測得之自由和結合的濃度。

CYP450 分析：

各個化合物分別與 5 種重組合的人類 CYP450 酶（包含 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、CYP2D6 和 CYP2C19）在有和無 NADPH 的存在下培育。在開始培育時和在培育後的第 5、15、30、45 和 60 分鐘自培育混合物連續取樣。利用 LC/MS/MS 測量培育混合物中之化合物的濃度。在各個時間點之培育後殘留化合物的百分比係藉由與開始培育時的樣品相比較而計算得到。

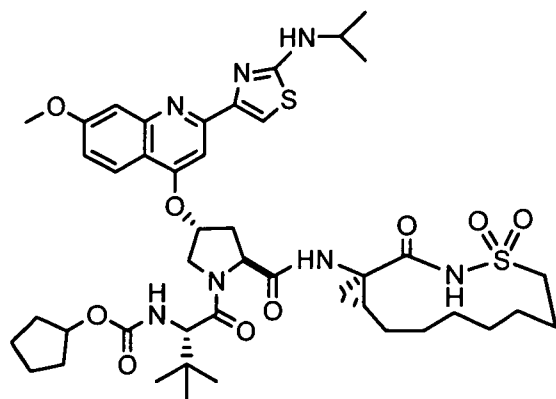
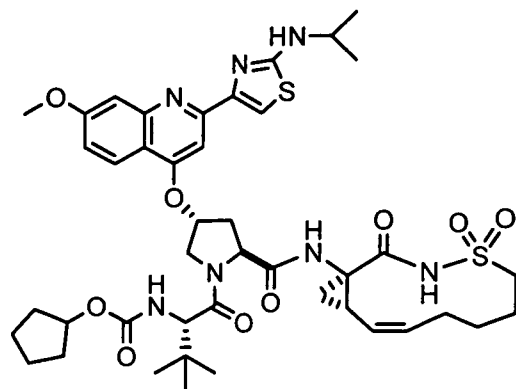
於鼠、狗、猴和人類血漿中的安定性：

化合物於血漿（鼠、狗、猴或人類）中在 37 °C 下培育達 2 小時。於血漿內加入化合物至最終濃度為 1 和 10 $\mu\text{g/mL}$ 。在添加化合物後之第 0、5、15、30、60、和 120 分鐘分別取樣。利用 LC/MS/MS 測量各個時間點之化合物和主要代謝物的濃度。

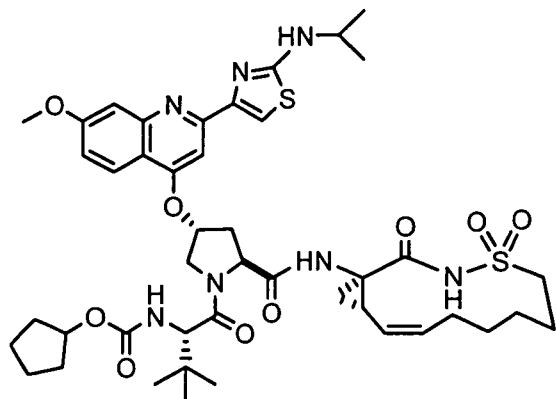


十、申請專利範圍

1. 一種選自下列之化合物：



和



2. 一種藥學組成物，其包括如申請專利範圍第 1 項之化合物及至少一種藥學上可接受之載體。

3. 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其係用於治療與 HCV 相關的疾病。

4. 如申請專利範圍第 3 項之藥學組成物，其另外包括核苷類似物。

5. 如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其另外包括干擾素或聚乙二醇化的干擾素。

6. 如申請專利範圍第 5 項之藥學組成物，其中該核苷類似物是選自雷巴威林 (ribavirin)、威拉米定左旋威林 (viramidine levovirin)、L-核苷、和衣拉托賓 (isatoribine)，及該干擾素是 α -干擾素或聚乙二醇化的干擾素。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於醫學治療。

8. 一種使用如申請專利範圍第 1 項之化合物於製備供治療哺乳動物之與 C 型肝炎相關的疾病的藥物之用途。