



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201418274 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：102137357

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07H19/06 (2006.01)

C07H19/10 (2006.01)

A61K31/7068(2006.01)

A61K31/7072(2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/17

美國

61/715,035

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：吉拉賈沃伯翰 維納 GIRIJAVALLABHAN, VINAY (US)；柏根 史蒂芬 BOGEN, STEPHANE (US)；楚昂 鄺 T. TRUONG, QUANG T. (US)；陳平 CHEN, PING (US)；克拉克斯 安琪拉 KEREKES, ANGELA (US)；伯納特 法蘭克 BENNETT, FRANK (GB)；伊斯波茲 莎拉 ESPOSITE, SARA (US)；洪慶梅 HONG, QINGMEI (US)；丹維斯 伊恩 DAVIES, IAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 101 頁

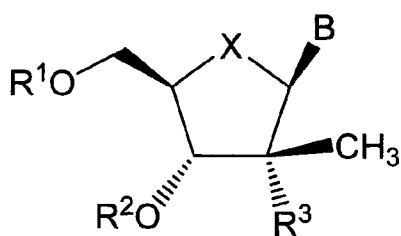
(54)名稱

2'-甲基經取代之核苷衍生物及其用於治療病毒疾病之使用方法

2'-METHYL SUBSTITUTED NUCLEOSIDE DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF VIRAL DISEASES

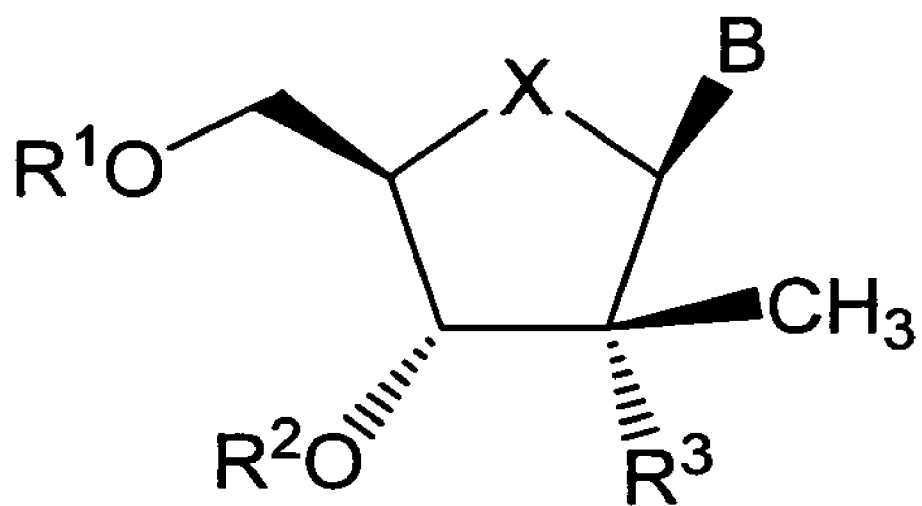
(57)摘要

本發明係關於式(I)之 2'-甲基經取代之核苷衍生物，



(I)

及其醫藥上可接受之鹽，其中 B、R¹、R² 及 R³ 係如本文所定義。本發明亦係關於包含至少一種 2'-甲基經取代之核苷衍生物之組合物，及使用該等 2'-甲基經取代之核苷衍生物用於治療或預防患者之 HCV 感染之方法。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201418274 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：102137357

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07H19/06 (2006.01)

C07H19/10 (2006.01)

A61K31/7068(2006.01)

A61K31/7072(2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/17

美國

61/715,035

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：吉拉賈沃伯翰 維納 GIRIJAVALLABHAN, VINAY (US)；柏根 史蒂芬 BOGEN, STEPHANE (US)；楚昂 鄺 T. TRUONG, QUANG T. (US)；陳平 CHEN, PING (US)；克拉克斯 安琪拉 KEREKES, ANGELA (US)；伯納特 法蘭克 BENNETT, FRANK (GB)；伊斯波茲 莎拉 ESPOSITE, SARA (US)；洪慶梅 HONG, QINGMEI (US)；丹維斯 伊恩 DAVIES, IAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 101 頁

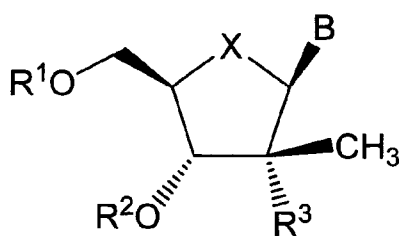
(54)名稱

2'-甲基經取代之核苷衍生物及其用於治療病毒疾病之使用方法

2'-METHYL SUBSTITUTED NUCLEOSIDE DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF VIRAL DISEASES

(57)摘要

本發明係關於式(I)之 2'-甲基經取代之核苷衍生物，



(I)

及其醫藥上可接受之鹽，其中 B、R¹、R² 及 R³ 係如本文所定義。本發明亦係關於包含至少一種 2'-甲基經取代之核苷衍生物之組合物，及使用該等 2'-甲基經取代之核苷衍生物用於治療或預防患者之 HCV 感染之方法。

發明摘要

※ 申請案號： 102137357

※ 申請日： 102. 10. 16

※IPC 分類：C07H19/06 (2006.01)
 C07H19/10 (2006.01)
 A61K31/7068 (2006.01)
 A61K31/7072 (2006.01)
 A61P31/14 (2006.01)

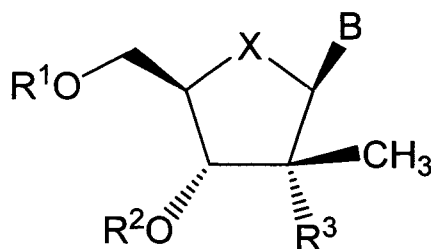
【發明名稱】

2'-甲基經取代之核苷衍生物及其用於治療病毒疾病之使用方法

2'-METHYL SUBSTITUTED NUCLEOSIDE DERIVATIVES AND
 METHODS OF USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF
 VIRAL DISEASES

【中文】

本發明係關於式(I)之2'-甲基經取代之核苷衍生物，



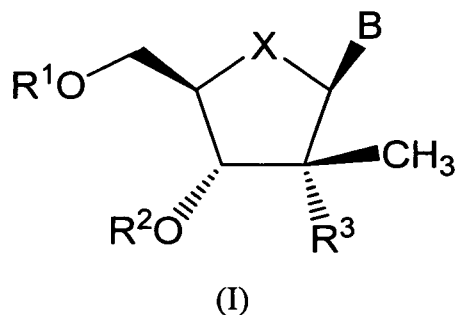
(I)

及其醫藥上可接受之鹽，其中B、R¹、R²及R³係如本文所定義。

本發明亦係關於包含至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物之組合物，
 及使用該等2'-甲基經取代之核苷衍生物用於治療或預防患者之HCV感
 染之方法。

【英文】

The present invention relates to 2'-Methyl Substituted Nucleoside Derivatives of Formula (I):



and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein B, R¹, R² and R³, are as defined herein.

The present invention also relates to compositions comprising at least one 2'-Methyl Substituted Nucleoside Derivative, and methods of using the 2'-Methyl Substituted Nucleoside Derivatives for treating or preventing HCV infection in a patient.

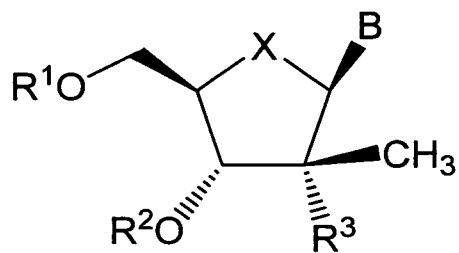
【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

2'-甲基經取代之核苷衍生物及其用於治療病毒疾病之使用方法

2'-METHYL SUBSTITUTED NUCLEOSIDE DERIVATIVES AND
METHODS OF USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF
VIRAL DISEASES

【技術領域】

本發明係關於2'-甲基經取代之核苷衍生物、包含至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物之組合物及使用2'-甲基經取代之核苷衍生物用於治療或預防患者之HCV感染之方法。

【先前技術】

C型肝炎病毒(HCV)感染係在大量感染個體中引起慢性肝疾病(例如肝硬化及肝細胞癌)之主要健康問題，據估計佔全世界人口的2-15%。根據美國疾病控制中心(U.S. Center for Disease Control)，僅在美國即有超過3百萬慢性感染的人。全世界大約150百萬個體慢性感染，其中每年有至少3百萬至4百萬人被感染。C型肝炎簡報(Hepatitis C Fact Sheet)，世界衛生組織(World Health Organization)，2012年7月。一旦感染，約20%的人清除病毒，但其餘的人在其剩餘生命中攜帶著HCV。10%至20%之慢性感染個體最終發展為肝破壞性硬化或癌症。HCV係藉由污染的血液及血液製品、污染的針以非經腸方式或以性行為方式及垂直地自受感染母親或攜帶母親至其後代來傳播。

針對HCV療法已採取不同途徑，其包括抑制病毒性絲胺酸蛋白酶(NS3蛋白酶)、解旋酶及RNA依賴性RNA聚合酶(NS5B)及發展疫苗。HCV感染之當前及研究性治療綜述於Poordad等人，Treating

hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *Journal of Viral Hepatitis* **19**: 449-464 (2012) ; Asselah等人 , Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver International* **29**(s1) : 57-67 (2009) ; G.J. Dore. The changing therapeutic landscape for hepatitis C. *Med. J. Australia* **196**: 629-632 (2012) ; 及Balsano, *Mini Rev. Med. Chem.* **8**(4) : 307-318, 2008中。儘管治療性治療選項之可用性，但慢性HCV感染仍係主要健康問題。而且，沒有確立針對HCV之疫苗。因此，業內需要有效對抗慢性HCV感染之經改良治療劑。

HCV病毒粒子係包膜正股RNA病毒，其具有編碼大約3,000個胺基酸之聚蛋白之大約9400個鹼基之單一寡核糖核苷酸基因組序列。HCV基因之蛋白質產物由結構蛋白質C、E1與E2及非結構蛋白質NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B組成。據信非結構(NS)蛋白質為病毒複製提供催化機制。

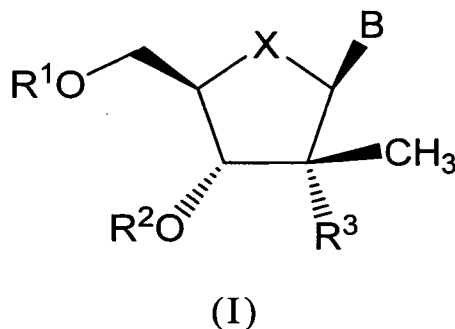
NS3蛋白酶釋放NS5B，一種來自聚蛋白鏈之RNA依賴性RNA聚合酶。HCV NS5B聚合酶係自在HCV之複製循環中作為模板之正股基因組病毒RNA合成負股RNA中間體所需的。NS5B聚合酶係HCV複製複合體中的必需組份。參見K. Ishi等人，「Expression of Hepatitis C Virus NS5B Protein: Characterization of Its RNA Polymerase Activity and RNA Binding」 *Hepatology*, **29**:1227-1235 (1999)及V. Lohmann等人，「Biochemical and Kinetic Analyses of NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase of the Hepatitis C Virus」 *Virology*, **249**: 108-118 (1998)。HCV NS5B聚合酶之抑制阻止形成雙股HCV RNA且因此構成研發HCV-特異性抗病毒療法之有吸引力的途徑。

具有治療HCV感染潛力之HCV NS5B聚合酶之抑制劑之研發已綜述於Poordad等人(2012)，如上所述；Asselah等人(2009)，如上所述；

及Chatel-Chaix等人 Direct-acting and host-targeting HCV inhibitors: current and future directions. *Current Opinion in Virology*, **2**:588-598 (2012)中。嘌呤核糖核苷對抗HCV聚合酶之活性已由A.E. Eldrup等人,「Structure-Activity Relationship of Purine Ribonucleosides for Inhibition of HCV RNA-Dependent RNA Polymerase」 *J. Med. Chem.*, **47**:2283-2295 (2004)報告。據悉可用於治療C型肝炎之核苷類似物揭示於WO 2011/035231、WO 2005/003147、WO 2010/0081628、U.S. 7,879,815、WO 2010/075517、WO 2010/002877及WO 2009/132123中。

【發明內容】

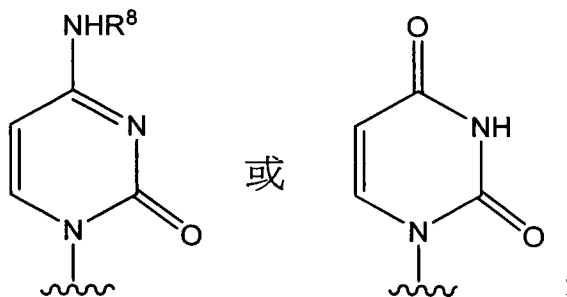
在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

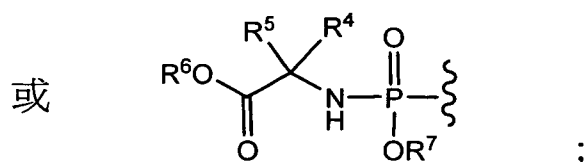
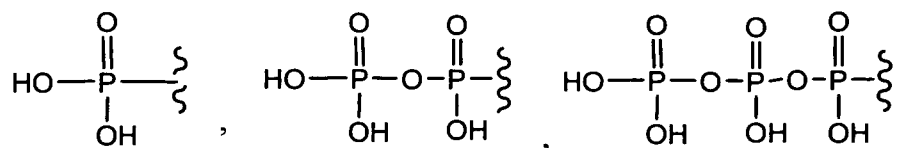
其中：

B係：

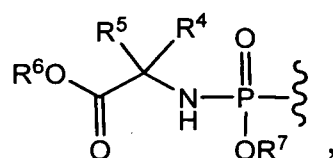


X係O、N、S或 CH_2 ；

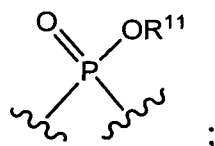
R^1 係H、



R^2 係H、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{環烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{環烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{環烷基})$ 或



或 R^1 及 R^2 聯合以形成具有下式之基團：



R^3 係 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 或 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ；

R^4 係H、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_3-\text{C}_7\text{環烷基}$ 、苯基或苄基，其中該 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 可視情況經選自以下之基團取代：鹵基、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、胍基、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、5或6員單環雜芳基及9或10員雙環雜芳基，且其中該苯基及該苄基可視情況經最多2個各自獨立地選自以下之基團取代： $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 、鹵基及 $-\text{OR}^{12}$ ；

R^5 係H、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_3-\text{C}_7\text{環烷基}$ 、苯基或苄基，其中該 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 可視情況經選自以下之基團取代：鹵基、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、胍基、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、5或6員單環雜芳基及9或10員雙環雜芳基，且其中該苯基及該苄基可視情況經最多2個各自獨立地選自以下之基團取代： $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 、鹵基及 $-\text{OR}^{12}$ ；

R^6 係H、 $\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{烯基}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{伸烷基})_m-(\text{C}_3-\text{C}_7\text{環烷$

基)、 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})_m-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ 或 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})_m$ -金剛烷基，其中該 C_1-C_{20} 烷基、該 C_2-C_{20} 烯基、該 C_6-C_{10} 芳基及該金剛烷基可視情況經最多3個各自獨立地選自以下之基團取代：鹵基、 $-OR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5或6員單環雜芳基、9或10員雙環雜芳基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)OR^{12}$ 及 $-NHC(O)N(R^{12})_2$ ；

R^7 係H、 C_6-C_{10} 芳基、5或6員單環雜芳基、9或10員雙環雜芳基或 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，其中該 C_6-C_{10} 芳基、該5或6員單環雜芳基及該9或10員雙環雜芳基可視情況經 R^{13} 取代；

R^8 係H或 $-C(O)-(C_1-C_{20} \text{ 烷基})$ ；

R^{11} 係H、 C_1-C_{20} 烷基、 C_2-C_{20} 烯基、 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})_m-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 C_3-C_7 環烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})_m-C_6-C_{10}$ 芳基或 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})_m$ -金剛烷基、5或6員單環雜芳基、9或10員雙環雜芳基，其中該 C_1-C_{20} 烷基、該 C_2-C_{20} 烯基、該 C_6-C_{10} 芳基、該金剛烷基、該5或6員單環雜芳基及該9或10員雙環雜芳基可視情況經最多5個各自獨立地選自以下之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5或6員單環雜芳基、9或10員雙環雜芳基、鹵基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 $-O-(C_1-C_6 \text{ 鹵烷基})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 及 $-NHC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)OR^{12}$ 及 $-NHC(O)N(R^{12})_2$ ；

每次出現之 R^{12} 獨立地為H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})_m-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})_m-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})_m-(4 \text{ 至 } 7 \text{ 員雜環烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})_m-(5 \text{ 或 } 6 \text{ 員單環雜芳基})$ 或 $-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})_m-(9 \text{ 或 } 10 \text{ 員雙環雜芳基})$ ，其中該 C_3-C_7 環烷基、該 C_6-C_{10} 芳基、該4至7員雜環烷基、該5或6員單環雜芳基或該

9或10員雙環雜芳基可視情況經 R^{16} 取代；

R^{13} 代表1至5個各自獨立地選自以下之取代基： C_1 - C_6 烷基、鹵基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 鹵烷基) $-$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 及 $-NHC(O)R^{12}$ ，或任兩個在毗鄰環碳原子上之 R^{13} 基團可組合以形成 $-O-R^{14}-O-$ ；

R^{14} 係 $-[C(R^{15})_2]_n-$ ；

每次出現之 R^{15} 獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基；

R^{16} 代表1至5個各自獨立地選自以下之取代基： C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、鹵基、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 鹵烷基) $-$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 及 $-NHC(O)R^{17}$ ；

每次出現之 R^{17} 獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ -(C_3-C_7 環烷基)、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ -(C_6-C_{10} 芳基)、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ -(4至7員雜環烷基)、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ -(5或6員單環雜芳基)或 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ -(9或10員雙環雜芳基)；

每次出現之 m 獨立地為0或1，且

每次出現之 n 獨立地為1、2或3。

式(I)化合物(在本文中亦稱為「2'-甲基經取代之核苷衍生物」)及其醫藥上可接受之鹽可用於(例如)在患者中抑制HCV病毒複製或複製子活性、抑制HCV NS5B活性及用於治療或預防HCV感染。不限於任何特定理論，據信2'-甲基經取代之核苷衍生物藉由抑制HCV NS5B來抑制HCV病毒複製。

因此，本發明提供用於治療或預防患者HCV感染之方法，其包含向該患者投與有效量之至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物。

本發明之細節闡述於下文闡述之隨附詳細說明中。

本發明之其他實施例、態樣及特徵詳細闡釋於隨後之說明、實例及隨附申請專利範圍中或自說明、實例及隨附申請專利範圍將顯而易見。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明係關於2'-甲基經取代之核苷衍生物、包含至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物之組合物及使用2'-甲基經取代之核苷衍生物用於治療或預防患者之HCV感染之方法。

定義及縮寫

本文所用術語具有其普通含義，且該等術語之含義在其每次出現時係獨立的。儘管如此且除非另有說明，否則以下定義適用於整個說明書及申請專利範圍。化學名稱、常用名稱及化學結構可互換使用來闡述同一結構。若化學化合物係使用化學結構及化學名稱二者來提及且結構與名稱之間存在歧義，則以結構為準。除非另有說明，否則無論術語單獨使用抑或與其他術語組合使用，該等定義均適用。因此，「烷基」之定義適用於「烷基」以及「羥基烷基」、「鹵烷基」、「O-烷基」等之「烷基」部分。

應瞭解，除非另有說明，否則本文及本揭示內容通篇所用之下列術語具有下列含義：

「患者」係人類或非人類哺乳動物。在一個實施例中，患者係人類。在另一實施例中，患者係黑猩猩。

本文所用之術語「有效量」係指當投與給患有病毒感染或病毒相關病症之患者時有效產生期望治療、改善、抑制或預防效果之2'-甲基經取代之核苷衍生物及/或額外治療劑或其組合物的量。在本發明之組合療法中，有效量可指每一個別藥劑或成整體之組合，其中所投

與之所有藥劑的量一起有效，但其中該組合之組份藥劑可不個別地以有效量存在。

本文相對於HCV病毒感染或HCV病毒相關病症所用之術語「預防」係指降低HCV感染之可能性或其嚴重程度。

本文所用之術語「烷基」係指其一個氫原子由鍵代替之脂肪族烴基團。烷基可為直鏈或具支鏈且含有約1至約20個碳原子。在一個實施例中，烷基含有約1至約12個碳原子。在不同實施例中，烷基含有1至6個碳原子(C₁-C₆烷基)或約1至約4個碳原子(C₁-C₄烷基)。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、新戊基、異戊基、正己基、異己基及新己基。烷基可未經取代或經一或多個可相同或不同之取代基取代，每一取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、烯基、炔基、芳基、環烷基、氰基、羥基、-O-烷基、-O-芳基、-伸烷基-O-烷基、烷硫基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-NH(環烷基)、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、-C(O)OH及-C(O)O-烷基。在一個實施例中，烷基係直鏈。在另一實施例中，烷基具支鏈。除非另有說明，否則烷基未經取代。

本文所用之術語「烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且其一個氫原子由鍵代替之脂肪族烴基團。烯基可為直鏈或具支鏈且含有約2至約15個碳原子。在一個實施例中，烯基含有約2至約12個碳原子。在另一實施例中，烯基含有約2至約6個碳原子。烯基之非限制性實例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基及癸烯基。烯基可未經取代或經一或多個可相同或不同之取代基取代，每一取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、烯基、炔基、芳基、環烷基、氰基、羥基、-O-烷基、-O-芳基、-伸烷基-O-烷基、烷硫基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-NH(環烷基)、-O-C(O)-烷

基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、-C(O)OH及-C(O)O-烷基。術語「C₂-C₆烯基」係指具有2至6個碳原子之烯基。除非另有說明，否則烯基未經取代。

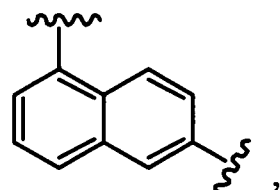
本文所用之術語「炔基」係指含有至少一個碳-碳三鍵且其一個氫原子由鍵代替之脂肪族烴基團。炔基可為直鏈或具支鏈且含有約2至約15個碳原子。在一個實施例中，炔基含有約2至約12個碳原子。在另一實施例中，炔基含有約2至約6個碳原子。炔基之非限制性實例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。炔基可未經取代或經一或多個可相同或不同之取代基取代，每一取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、烯基、炔基、芳基、環烷基、氰基、羥基、-O-烷基、-O-芳基、-伸烷基-O-烷基、烷硫基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-NH(環烷基)、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、-C(O)OH及-C(O)O-烷基。術語「C₂-C₆炔基」係指具有2至6個碳原子之炔基。除非另有說明，否則炔基未經取代。

本文所用之術語「伸烷基」係指如上文所定義之烷基，其中烷基之一個氫原子經鍵代替。伸烷基之非限制性實例包括-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-及-CH₂CH(CH₃)CH₂-。在一個實施例中，伸烷基具有1至約6個碳原子。在另一實施例中，伸烷基具支鏈。在另一實施例中，伸烷基為直鏈。在一個實施例中，伸烷基係-CH₂-。術語「C₁-C₆伸烷基」係指具有1至6個碳原子之伸烷基。

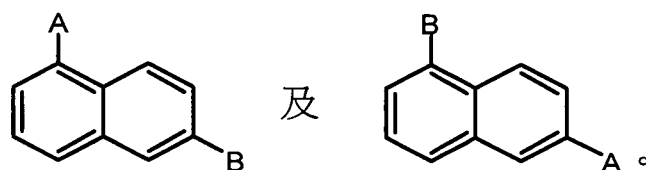
本文所用術語「芳基」係指包含約6至約14個碳原子之芳香族單環或多環系統。在一個實施例中，芳基含有約6至約10個碳原子。芳基可視情況經一或多個可相同或不同且如下文所定義之「環系統取代基」取代。在一個實施例中，芳基可視情況稠合至環烷基或環烷醯基。芳基之非限制性實例包括苯基及萘基。在一個實施例中，芳基係

苯基。除非另有說明，否則芳基未經取代。

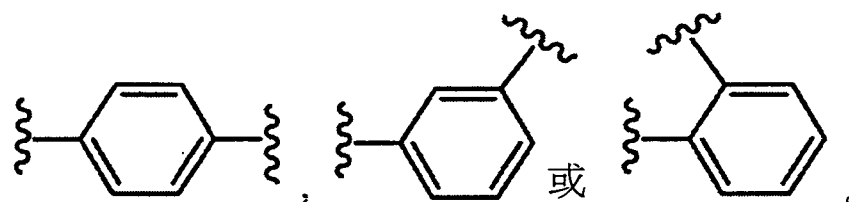
本文所用之術語「伸芳基」係指藉由自芳基之環碳移除氫原子衍生自上文所定義芳基之二價基團。伸芳基可衍生自包含約6至約14個碳原子之單環或多環系統。在一個實施例中，伸芳基含有約6至約10個碳原子。在另一實施例中，伸芳基係伸萘基。在另一實施例中，伸芳基係伸苯基。伸芳基可視情況經一或多個可相同或不同且如下文所定義之「環系統取代基」取代。伸芳基係二價的且伸芳基上之任一可用鍵可連接至側接該伸芳基之任一基團。舉例而言，基團「A-伸芳基-B」，其中該伸芳基係：



應瞭解代表以下二者：



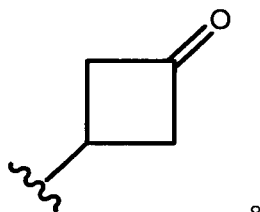
在一個實施例中，伸芳基可視情況稠合至環烷基或環烷醯基。伸芳基之非限制性實例包括伸苯基及伸萘基。在一個實施例中，伸芳基未經取代。在另一實施例中，伸芳基係：



除非另有說明，否則伸芳基未經取代。

本文所用術語「環烷基」係指包含3至約10個環碳原子之非芳香族單環或多環系統。在一個實施例中，環烷基含有約5至約10個環碳原子。在另一實施例中，環烷基含有3至約7個環原子。在另一實施例

中，環烷基含有約5至約6個環原子。術語「環烷基」亦涵蓋稠合至芳基(例如，苯)或雜芳基環之上文所定義之環烷基。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基環庚基及環辛基。多環環烷基之非限制性實例包括1-十氫萘基、降蒽基及金剛烷基。環烷基可視情況經一或多個可相同或不同且如下文所定義之「環系統取代基」取代。在一個實施例中，環烷基未經取代。術語「3至6員環烷基」係指具有3至6個環碳原子之環烷基。除非另有說明，否則環烷基未經取代。環烷基之環碳原子可官能化為羰基。此環烷基(在本文中亦稱為「環烷醯基」)之說明性實例包括(但不限於)環丁醯基：



本文所用的術語「鹵基」是指-F、-Cl、-Br或-I。

本文所用之術語「鹵烷基」係指如上文所定義之烷基，其中一或多個烷基之氫原子經鹵素代替。在一個實施例中，鹵烷基具有1至6個碳原子。在另一實施例中，鹵烷基經1至3個F原子取代。鹵烷基之非限制性實例包括-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl及-CCl₃。術語「C₁-C₆鹵烷基」係指具有1至6個碳原子之鹵烷基。

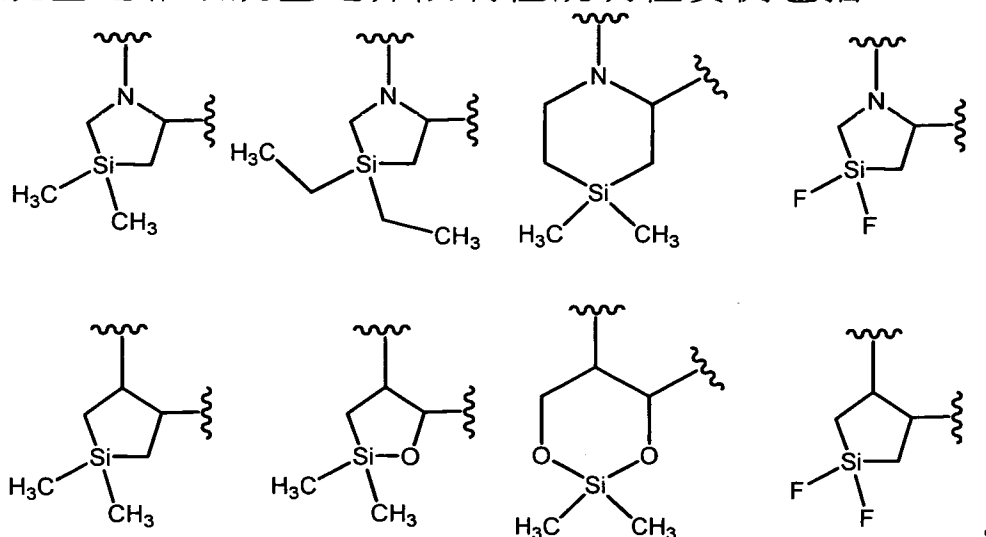
本文所用之術語「羥基烷基」係指如上文所定義之烷基，其中一或多個烷基之氫原子經-OH基團代替。在一個實施例中，羥基烷基具有1至6個碳原子。羥基烷基之非限制性實例包括-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH及-CH₂CH(OH)CH₃。術語「C₁-C₆羥基烷基」係指具有1至6個碳原子之羥基烷基。

本文所用之術語「雜芳基」係指包含約5至約14個環原子之芳香族單環或多環系統，其中1至4個環原子獨立地係O、N或S且剩餘環原

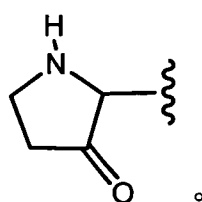
子係碳原子。在一個實施例中，雜芳基具有5至10個環原子。在另一實施例中，雜芳基係單環且具有5或6個環原子。在另一實施例中，雜芳基係雙環。雜芳基可視情況經一或多個可相同或不同且如下文所定義之「環系統取代基」取代。雜芳基係經由環碳原子連接，且雜芳基之任一氮原子可視情況氧化成相應N-氧化物。術語「雜芳基」亦涵蓋上文所定義之雜芳基，其稠合至苯環。雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括N取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、吡嗪基、脛吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、苯并咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基及諸如此類，及其所有異構形式。術語「雜芳基」亦係指部分飽和之雜芳基部分，例如四氫異喹啉基、四氫喹啉基及諸如此類。在一個實施例中，雜芳基係5員雜芳基。在另一實施例中，雜芳基係6員雜芳基。在另一實施例中，雜芳基包含稠合至苯環之5至6員雜芳基。除非另有說明，否則雜芳基未經取代。

本文所用之術語「雜環烷基」係指包含3至約11個環原子之非芳香族飽和單環或多環系統，其中1至4個環原子獨立地為O、S、N或Si，且剩餘環原子為碳原子。雜環烷基可經由環碳、環矽原子或環氮原子連接。在一個實施例中，雜環烷基係單環且具有3至約7個環原子。在另一實施例中，雜環烷基係單環，具有約4至約7個環原子。在另一實施例中，雜環烷基係雙環且具有約7至約11個環原子。在又另一實施例中，雜環烷基係單環且具有5或6個環原子。在一個實施例中，雜環烷基係單環。在另一實施例中，雜環烷基係雙環。在該環系

統中不存在毗鄰氧及/或硫原子。雜環烷基環中之任一-NH可以經保護形式存在，例如以-N(BOC)、-N(Cbz)、-N(Tos)基團及諸如此類形式存在；該等經保護雜環烷基亦視為本發明之一部分。術語「雜環烷基」亦涵蓋上文所定義稠合至芳基(例如，苯)或雜芳基環之雜環烷基。雜環烷基可視情況經一或多個可相同或不同且如下文所定義之「環系統取代基」取代。雜環烷基之氮或硫原子可視情況氧化成相應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。雜環烷基環之非限制性實例單環包括氧雜環丁基、六氫吡啶基、吡咯啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、 δ -內醯胺、 δ -內酯、矽雜環戊烷、矽雜吡咯啶及諸如此類，及其所有異構體。含矽烷基之雜環烷基之非限制性說明性實例包括：



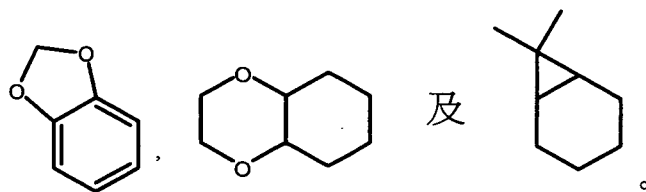
雜環烷基之環碳原子可官能化為羰基。此雜環烷基之說明性實例係：



在一個實施例中，雜環烷基係5員單環雜環烷基。在另一實施例中，雜環烷基係6員單環雜環烷基。術語「3至6員單環雜環烷基」係

指具有3至6個環原子之單環雜環烷基。術語「4至6員單環雜環烷基」係指具有4至6個環原子之單環雜環烷基。術語「7至11員雙環雜環烷基」係指具有7至11個環原子之雙環雜環烷基。除非另有說明，否則雜環烷基未經取代。

本文所用之術語「環系統取代基」係指附接至芳香族或非芳香族環系統(例如)代替環系統上之可用氫之取代基。環系統取代基可相同或不同，且各自獨立地選擇。環系統取代基之實例包括烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、-伸烷基-芳基、-伸芳基-烷基、-伸烷基-雜芳基、-伸烯基-雜芳基、-伸炔基-雜芳基、-OH、羥基烷基、鹵烷基、-O-烷基、-O-鹵烷基、-伸烷基-O-烷基、-O-芳基、-O-伸烷基-芳基、醯基、-C(O)-芳基、鹵基、-NO₂、-CN、-SF₅、-C(O)OH、-C(O)O-烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-伸烷基-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)₂-芳基、-S(O)-雜芳基、-S(O)₂-雜芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S-雜芳基、-S-伸烷基-芳基、-S-伸烷基-雜芳基、-S(O)₂-伸烷基-芳基、-S(O)₂-伸烷基-雜芳基、-Si(烷基)₂、-Si(芳基)₂、-Si(雜芳基)₂、-Si(烷基)(芳基)、-Si(烷基)(環烷基)、-Si(烷基)(雜芳基)、環烷基、雜環烷基、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、-C(=N-CN)-NH₂、-C(=NH)-NH₂、-C(=NH)-NH(烷基)、-N(Y₁)(Y₂)、-伸烷基-N(Y₁)(Y₂)、-C(O)N(Y₁)(Y₂)及-S(O)₂N(Y₁)(Y₂)，其中Y₁及Y₂可相同或不同且獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、芳基、環烷基及-伸烷基-芳基。「環系統取代基」亦可指同時代替環系統上之兩個毗鄰碳原子上之兩個可用氫(一個H在每一碳上)之單一部分。該部分之實例係亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、-C(CH₃)₂-及諸如此類，其形成(例如)以下部分：



術語「經取代」意指指定原子上之一或多個氫經來自指定基團之選擇代替，限制條件係不超過在現有情況下該指定原子之正常化合價且該取代產生穩定化合物。取代基及/或變量之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才容許。「穩定化合物」或「穩定結構」意指足夠健壯以經受自反應混合物分離至有用純度並調配成有效治療劑之化合物。

本文所用之術語「實質上純化形式」係指自合成製程(例如，自反應混合物)、天然來源或其組合分離化合物後該化合物之物理狀態。術語「實質上純化形式」亦係指自本文所闡述或熟習此項技術者熟知之純化製程(例如，層析、重結晶及諸如此類)獲得化合物後呈足以藉由本文所闡述或熟習此項技術者熟知之標準分析技術來表徵之純度之該化合物之物理狀態。

亦應注意，對於本文之文字說明、方案、實例及表中之任何具有不飽和化合價之碳原子以及雜原子，均假定其具有足夠氫原子數目以滿足化合價。

當化合物中之官能團稱為「經保護」時，此意指該基團係呈經修飾形式以防止在該化合物進行反應時於經保護位點發生不期望之副反應。適宜保護基團將為熟習此項技術者及參照標準教科書(例如T. W. Greene等人，*Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York)所認知。

在任一取代基或變量(例如，烷基、 R^6 、 R^a 等)在任一成份或式(I)中出現一次以上時，除非另有說明，否則其在每次出現時之定義皆獨立於其在每一其他出現時之定義。

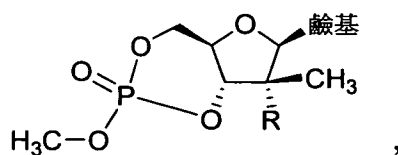
本文所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成份之產品以及自指定量之指定成份之組合直接或間接產生之任何產品。

本文亦涵蓋本發明化合物之前藥及溶劑合物。前藥之論述提供於T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14, A.C.S. Symposium Series及*Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche編輯, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press中。術語「前藥」意指在活體內經轉化以提供2'-甲基經取代之核苷衍生物之化合物(例如, 藥物前體)或該化合物之醫藥上可接受之鹽。轉化可藉由多種機制(例如, 藉由代謝或化學製程)實現, 例如, 藉助在血液中水解。

舉例而言, 若2'-甲基經取代之核苷衍生物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物含有羧酸官能團, 則前藥可包含藉由該酸基團之氫原子經諸如以下基團代替所形成之酯: (C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷醯基氧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷醯基氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯基氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羰基氧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧基羰基)胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧基羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆醯內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(例如 β -二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基及六氫吡啶基(C₂-C₃)烷基、吡咯啶基(C₂-C₃)烷基或嗎啉基(C₂-C₃)烷基及諸如此類。

類似地, 若2'-甲基經取代之核苷衍生物含有醇官能團, 則前藥可藉由醇基團之一或多個氫原子經例如以下之基團取代來形成: (C₁-C₆)烷醯基氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷醯基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)

烷醯基氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -胺基(C₁-C₄)烷基、 α -胺基(C₁-C₄)伸烷基-芳基、芳基醯基及 α -胺基醯基或 α -胺基醯基- α -胺基醯基(其中每一 α -胺基醯基獨立地選自天然存在之L-胺基酸)或糖基(由移除碳水化合物之半縮醛形式之羥基所得之殘基)。醇衍生之前藥之其他非限制性實例包括-P(O)(OH)₂；-P(O)(-O-C₁-C₆烷基)₂；-P(O)(-NH-(α -胺基醯基))(-O-芳基)；-P(O)(-O-(C₁-C₆伸烷基)-S-醯基)(-NH-芳基烷基)；在兩個核糖羥基之間形成橋之任一環狀磷酸酯，例如：



其中該環狀磷酸酯在3'-OH基團與5'-OH基團之間形成橋；及彼等闡述於以下中者：美國專利第7,879,815號；國際公開案第WO2005/003047號、第WO2008/082602號、第WO2010/0081628號、第WO2010/075517號及第WO2010/075549號；Mehellou, *Chem. Med. Chem.*, **5**:1841-1842 (2005)；Bobeck等人，*Antiviral Therapy* **15**:935-950 (2010)；Furman等人，*Future Medicinal Chemistry*, **1**:1429-1452 (2009)；及Erion, *Microsomes and Drug Oxidations, Proceedings of the International Symposium*, 第17屆, Saratoga Springs, NY, United States, 2008年7月6日至10日, 7-12 (2008)。

若2'-甲基經取代之核苷衍生物納入胺基官能團，則前藥可藉由該胺基團中之氫原子經諸如以下基團代替來形成：R-羰基-、RO-羰基-、NRR'-羰基-(其中R及R'各自獨立地係(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)環烷基、苄基、天然 α -胺基醯基)、-C(OH)C(O)OY¹ (其中Y¹係H、(C₁-C₆)烷基或苄基)、-C(OY²)Y³ (其中Y²係(C₁-C₄)烷基且Y³係(C₁-C₆)烷基)；羧基(C₁-C₆)烷基；胺基(C₁-C₄)烷基或單-N-(C₁-C₆)烷基胺基烷基或二-

N,N-(C₁-C₆)烷基胺基烷基；-C(Y⁴)Y⁵，其中Y⁴係H或甲基，且Y⁵係單-N-(C₁-C₆)烷基胺基嗎啉基或二-N,N-(C₁-C₆)烷基胺基嗎啉基；六氫吡啶-1-基或吡咯啶-1-基及諸如此類。

本發明化合物之醫藥上可接受之酯包括以下基團：(1) 藉由酯化羥基化合物之羥基所獲得之羧酸酯，其中該酯基團之羧酸部分的非羰基部分係選自直鏈或具支鏈烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、第二丁基或正丁基)、烷氧基烷基(例如，甲氧基甲基)、芳烷基(例如，苄基)、芳氧基烷基(例如，苯氧基甲基)、芳基(例如，視情況經(例如)鹵素、C₁₋₄烷基、-O-(C₁₋₄烷基)或胺基取代之苯基)；(2) 磺酸酯，例如烷基磺醯基或芳烷基磺醯基(例如，甲磺醯基)；(3) 胺基酸酯(例如，L-纈胺醯基或L-異白胺醯基)；(4) 膦酸酯及(5) 單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯。磷酸酯可進一步經(例如) C₁₋₂₀醇或其反應性衍生物或經2,3-二(C₆₋₂₄)醯基甘油酯化。

本發明之一或多種化合物可以非溶劑合物以及與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)之溶劑合物形式存在，且本發明意欲涵蓋溶劑合物及非溶劑合物形式二者。「溶劑合物」意指本發明化合物與一或多個溶劑分子之物理締合。該物理締合涉及不同程度之離子鍵結及共價鍵結(包括氫鍵結)。在某些情形中，舉例而言，在一或多種溶劑分子納入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離之溶劑合物二者。溶劑合物之非限制性實例包括乙醇合物、甲醇合物及諸如此類。「水合物」係溶劑分子為水之溶劑合物。

本發明之一或多種化合物可視情況轉化為溶劑合物。溶劑合物之製備已眾所周知。因此，例如，M. Caira等人，*J. Pharmaceutical Sci.*, **93**(3), 601-611 (2004)闡述在乙酸乙酯中以及自水製備抗真菌劑氟康唑(fluconazole)之溶劑合物。溶劑合物、半溶劑合物、水合物及

諸如此類之類似製備由 E. C. van Tonder 等人，*AAPS PharmSciTech*, **5(1)**, 章節12 (2004)；及 A. L. Bingham 等人，*Chem. Commun.*, 603-604 (2001) 闡述。典型非限制性製程涉及將本發明化合物在高於室溫下溶解於期望量之期望溶劑(有機溶劑或水或其混合物)中並以足以形成晶體之速率冷卻溶液，然後藉由標準方法分離該等晶體。諸如 IR 光譜法等分析技術顯示作為溶劑合物(或水合物)之晶體中存在溶劑(或水)。

2'-甲基經取代之核苷衍生物可形成鹽，其亦在本發明之範圍內。應瞭解，除非另有說明，否則本文提及 2'-甲基經取代之核苷衍生物包括提及其鹽。本文所使用術語「鹽」表示利用無機酸及/或有機酸形成之酸式鹽以及利用無機鹼及/或有機鹼形成之鹼式鹽。此外，當 2'-甲基經取代之核苷衍生物含有鹼性部分(例如，但不限於吡啶或咪唑)及酸性部分(例如，但不限於羧酸)二者時，則可形成兩性離子(「內鹽」)且包括在本文所用之術語「鹽」內。在一個實施例中，鹽係醫藥上可接受(即，無毒、生理上可接受)鹽。在另一實施例中，該鹽不為醫藥上可接受之鹽。舉例而言，可藉由使 2'-甲基經取代之核苷衍生物與一定量(例如，1 當量)的酸或鹼在諸如其中可沈澱鹽之介質等介質中或在水性介質中反應繼而凍乾來形成式(I)化合物之鹽。

實例性酸加成鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、富馬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate，亦稱作 tosylate)及諸如此類。此外，通常被視為適於自鹼性醫藥化合物形成醫藥上有用的鹽之酸論述於(例如) P. Stahl 等人，Camille G. (編輯) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties*

Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH ; S. Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) **66(1)** 1-19 ; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) **33** 201-217 ; Anderson等人, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York ; 及 *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C.在其網站上)中。該等揭示內容以引用的方式併入本文中。

例示性鹼式鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽(例如鈉、鋰及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣及鎂鹽)、與有機鹼(例如有機胺, 例如二環己基胺、第三丁基胺、膽鹼)形成之鹽及與胺基酸(例如, 精胺酸、離胺酸及諸如此類)形成之鹽。可使用諸如下列試劑來四級化鹼性含氮基團: 低碳數烷基鹵化物(例如, 甲基、乙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(例如, 硫酸二甲基酯、硫酸二乙基酯及硫酸二丁基酯)、長鏈鹵化物(例如, 癸基、月桂基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如, 苄基及苯乙基之溴化物)及其他。

出於本發明之目的, 所有該等酸式鹽及鹼式鹽均意欲係屬於本發明範圍內之醫藥上可接受之鹽, 且認為所有酸式鹽及鹼式鹽均等效於相應化合物之游離形式。

非鏡像異構體混合物可基於其物理化學差異藉由熟習此項技術者所熟知之方法(例如, 藉由層析法及/或分段結晶)分離成其個別非鏡像異構體。鏡像異構體可藉由以下實施分離: 藉由與適當光學活性化合物(例如, 對掌性助劑, 例如對掌性醇或Mosher醯氯)反而將鏡像異構體混合物轉化成非鏡像異構體混合物, 分離該等非鏡像異構體並將個別非鏡像異構體轉化(例如, 水解)成相應之純鏡像異構體。立體化學純化合物亦可使用對掌性起始材料或藉由使用鹽拆分技術來製備。而且, 一些2'-甲基經取代之核苷衍生物可為阻轉異構體(例如, 經取代之聯芳)且視為本發明之一部分。鏡像異構體亦可使用對掌性層析

技術直接分離。

2'-甲基經取代之核苷衍生物亦可以不同互變異構形式存在，且所有該等形式涵蓋於本發明之範圍內。舉例而言，該等化合物之所有酮-烯醇及亞胺-烯胺形式均包括於本發明中。

本發明化合物(包括該等化合物之鹽、溶劑合物、水合物、酯及前藥以及前藥之鹽、溶劑合物及酯)之所有立體異構體(例如，幾何異構體、光學異構體及諸如此類)，例如彼等因各取代基上之不對稱碳而存在者，包括鏡像異構體形式(其可甚至在不含不對稱碳時存在)、旋轉異構體形式、阻轉異構體及非鏡像異構體形式，該等皆涵蓋於本發明之範圍內。若2'-甲基經取代之核苷衍生物納入雙鍵或稠合環，則順式及反式形式二者以及混合物均涵蓋於本發明之範圍內。

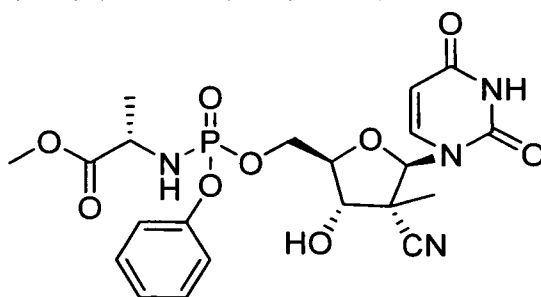
本發明化合物之個別立體異構體可(例如)實質上不含其他異構體，或者可(例如)混合為外消旋體，或與所有其他或其他經選擇之立體異構體混合。本發明之對掌性中心可具有S或R組態，如由 *IUPAC 1974 Recommendations* 所定義。術語「鹽」、「溶劑合物」、「酯」、「前藥」及諸如此類之使用意欲同樣地應用於本發明化合物之鏡像異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、位置異構體、外消旋體或前藥的鹽、溶劑合物、酯及前藥。

在式(I)化合物中，原子可呈現其天然同位素豐度，或者可以人工方式使一或多個原子富含具有相同原子序數但原子量或質量數不同於主要在自然界中發現之原子量或質量數之特定同位素。本發明意欲包括通式I化合物之所有適宜同位素變體。舉例而言，氫(H)之不同同位素形式包括氕(^1H)及氘(^2H)。氕係自然界中發現之主要氫同位素。富含氕可提供某些治療益處，例如，增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供可用作表徵生物試樣之標準物的化合物。式(I)之同位素富集化合物可無需過多實驗藉由彼等熟習此項技術者所熟知之習用技

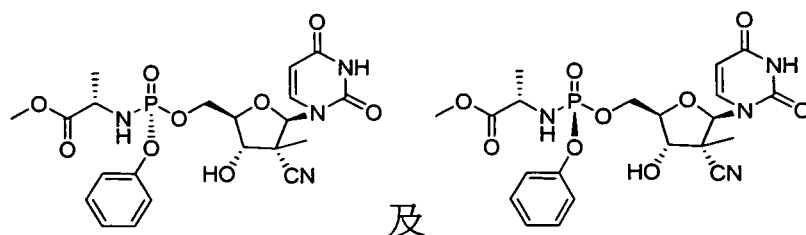
術或者藉由類似於彼等闡述於本文方案及實例中之方法使用適當的同位素富集試劑及/或中間體來製備。在一個實施例中，式(I)化合物之一或多個氫原子經氘代替。

2'-甲基經取代之核苷衍生物以及2'-甲基經取代之核苷衍生物之鹽、溶劑合物、水合物、酯及前藥之多晶型物意欲包括在本發明中。

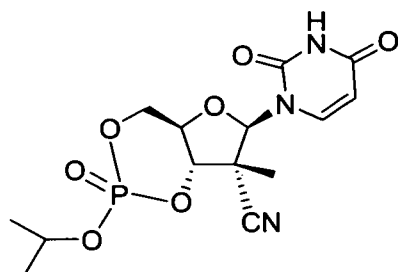
在一些情形中，將本發明化合物命名為「異構體1」及「異構體2」。此名稱涉及在5'-前藥部分之對掌性磷原子處之立體異構體，如下文針對環狀及非環狀前藥所說明，其中以下結構：



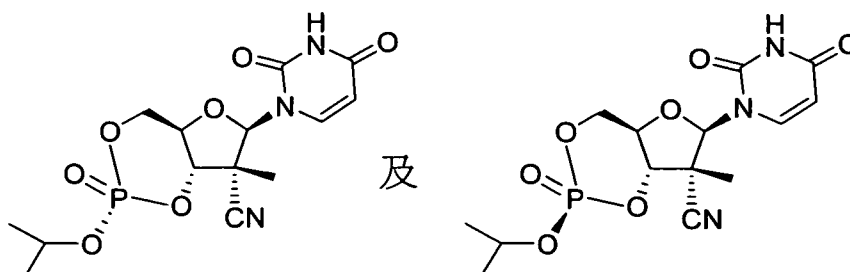
理解為代表以下兩種磷立體異構體：



且結構：



理解為代表以下兩種磷立體異構體：

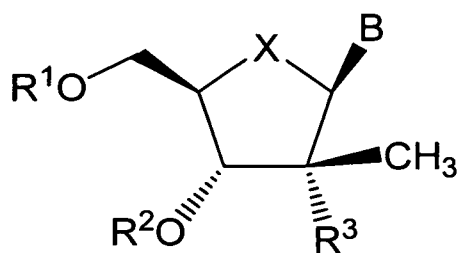


術語「異構體1」及「異構體2」可指派給已知絕對組態之異構體或可用於闡述未知絕對組態之立體異構體。因此，使用術語「異構體1」及「異構體2」並不解釋為表明已知兩種異構體之絕對組態。

下文使用以下縮寫且具有以下含義：Ac係乙醯基或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ， Ac_2O 係乙酸酐；Bu係丁基； $t\text{-BuMgCl}$ 係第三丁基氯化鎂；DCM係二氯甲烷；戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin Periodinane)係1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯碘醯基-3(1H)-酮；DIBAL-H係二異丁基氫化鋁；DMAP係N,N-二甲基胺基吡啶； Et_3N (或者 NEt_3)係三乙胺；EtOAc係乙酸乙酯；EtOH係乙醇；HPLC係高效液相層析；KHMDs係六甲基二矽胺化鉀；KOBut係第三丁醇鉀；LCMS係液相層析/質譜；LDA係二異丙基醯胺鋰；MeOH係甲醇；NMI係N-甲基咪唑； $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 係氫氧化鈀；TBAF係四正丁基氟化銨；TEA係三乙胺；THF係四氫呋喃； TIPDSiCl_2 係1,3-二氯-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷；TLC係薄層層析；及TMSCN係氰化三甲基矽烷。

式(I)化合物

本發明提供式(I)之2'-甲基經取代之核苷衍生物：



(I)

及其醫藥上可接受之鹽，其中B、 R^1 、 R^2 及 R^3 係如上文針對式(I)化合物所定義。

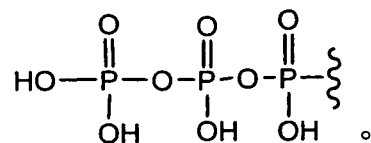
在一個實施例中，X係O。

在另一實施例中，X係N。

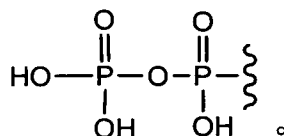
在另一實施例中，X係S。

在另一實施例中，X係CH₂。

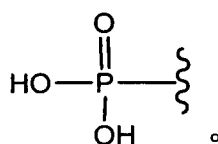
在一個實施例中，R¹係



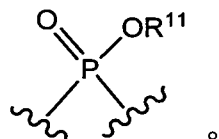
在另一實施例中，R¹係



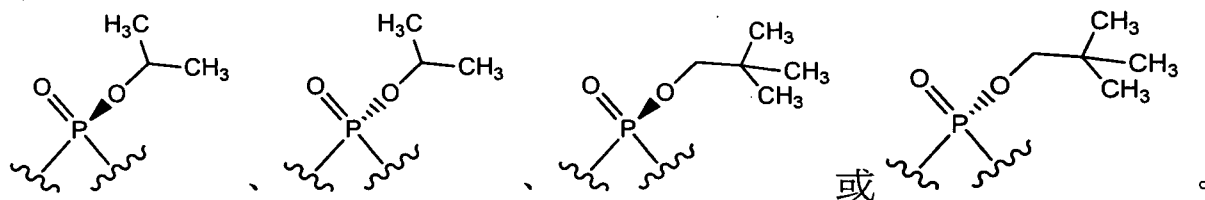
在另一實施例中，R¹係



在一個實施例中，R¹及R²聯合以形成具有下式之基團：

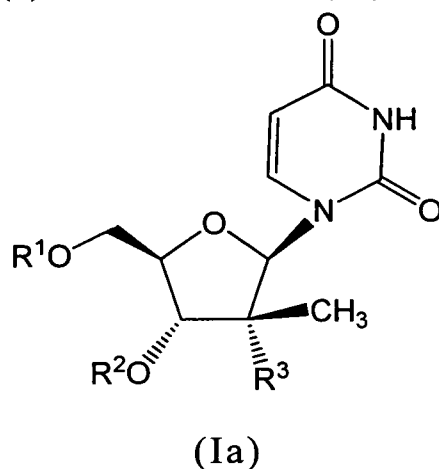


在另一實施例中，R¹及R²聯合以形成具有以下結構之基團：



在一個實施例中，R⁷係苯基，其中該苯基可視情況經鹵基取代。

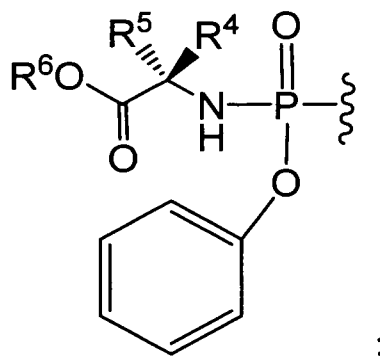
在一個實施例中，式(I)化合物具有式(Ia)：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

R^1 係：



R^2 係H或-C(O)(C₁-C₆烷基)；

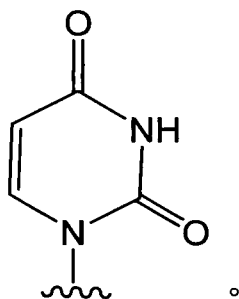
R^3 係-CN、-N₃或-C≡CH；

R^4 係H；

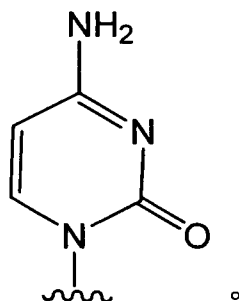
R^5 係C₁-C₆烷基；且

R^6 係C₁-C₆烷基。

在一個實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物，B係：



在另一實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物，B係：



在一個實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物， R^2 係H。

在另一實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物， R^2 係-C(O)-(C₁-

C₆烷基)。

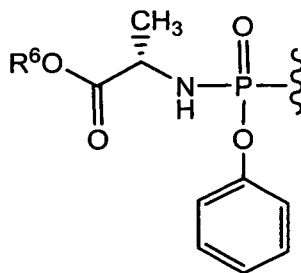
在另一實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物，R²係-C(O)-CH(CH₃)₂。

在一個實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物，R³係-CN。

在另一實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物，R³係-N₃。

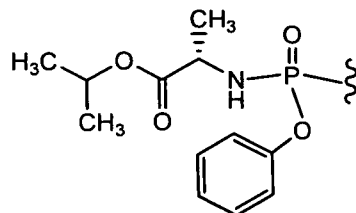
在另一實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物，R³係-C≡CH。

在一個實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物，R¹係

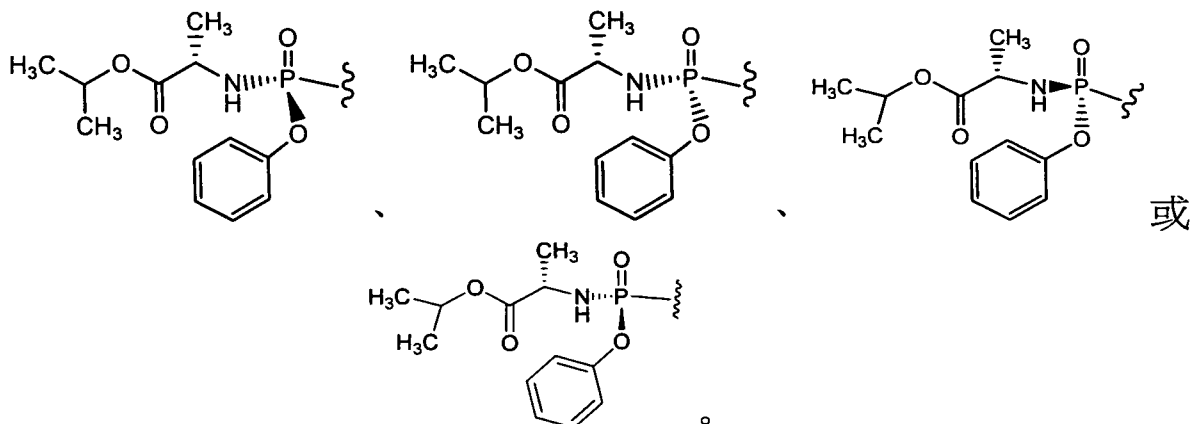


且R⁶係C₁-C₆烷基。

在另一實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物，R¹係



在另一實施例中，對於式(I)或式(Ia)之化合物，R¹係



在一個實施例中，式(I)化合物之變量B、R¹、R²及R³係彼此獨立地選擇。

在另一實施例中，式(I)化合物係實質上純化形式。

式(I)化合物在本文中可由化學結構及/或化學名稱提及。在提供式(I)化合物之結構及名稱二者且發現化學結構與相應化學名稱之間存在矛盾之情況下，應瞭解將以化學結構為主。

本發明之其他實施例包括以下：

(a) 一種醫藥組合物，其包含有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑。

(b) 如(a)之醫藥組合物，其進一步包含選自由以下組成之群之第二治療劑：HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗傳染劑。

(c) 如(b)之醫藥組合物，其中該HCV抗病毒劑係選自由以下組成之群之抗病毒劑：HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5B聚合酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑。

(d) 一種醫藥組合，其係(i) 式(I)化合物及(ii)選自由以下組成之群之第二治療劑：HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗傳染劑；其中該式(I)化合物及該第二治療劑各自係以使該組合有效抑制HCV複製、或治療HCV感染及/或降低HCV感染之可能性或其症狀之嚴重程度之量使用。

(e) 如(d)之組合，其中該HCV抗病毒劑係選自由以下組成之群之抗病毒劑：HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5B聚合酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑。

(f) 一種抑制有需要個體之HCV複製之方法，其包含向該個體投與有效量之式(I)化合物。

(g) 一種在有需要之個體中治療HCV感染及/或降低HCV感染之可能性或其症狀之嚴重程度之方法，其包含向該個體投與有效量之式(I)化合物。

(h) 如(g)之方法，其中該式(I)化合物與有效量之至少一種選自由HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗傳染劑組成之群之第二治療劑組合

投與。

(i)如(h)之方法，其中該HCV抗病毒劑係選自由以下組成之群之抗病毒劑：HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5B聚合酶抑制劑及HCV NS5A抑制劑。

(j)一種在有需要之個體中抑制HCV複製之方法，其包含向該個體投與(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或(d)或(e)之組合。

(k) 一種在有需要之個體中治療HCV感染及/或降低HCV感染之可能性或其症狀之嚴重程度之方法，其包含向該個體投與(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或(d)或(e)之組合。

本發明之其他實施例包括以上在(a)-(k)中所闡述之醫藥組合物、組合及方法以及在以下討論中闡述之用途，其中，其中所用本發明化合物係上述化合物之實施例、態樣、種類、亞類或特徵中之一者之化合物。在所有該等實施例中，化合物可視情況以醫藥上可接受之鹽或水合物形式(若適當)來使用。應理解，提及化合物將包括呈其目前形式以及不同形式(例如，多晶型、溶劑合物及水合物，若適用)之化合物。

另外應理解，如上文(a)至(k)所提供之組合物及方法之實施例應理解為包括化合物之所有實施例，包括該等因實施例之組合而獲得之實施例。

式(I)化合物之非限制性實例包括下文所闡述之化合物**1-38**及其醫藥上可接受之鹽。

2'-甲基經取代之核苷衍生物之用途

2'-甲基經取代之核苷衍生物可用於在人類及獸醫學中用於治療或預防患者之病毒感染。在一個實施例中，2'-甲基經取代之核苷衍生物可為病毒複製之抑制劑。在另一實施例中，2'-甲基經取代之核苷衍生物可為HCV複製之抑制劑。因此，2'-甲基經取代之核苷衍生物

可用於治療病毒感染，例如HCV。

本發明亦包括本發明化合物，其(i)用於以下各項、(ii)作為醫藥用於以下各項或(iii)用於製備用於以下各項之醫藥：(a) 醫學，或(b) 抑制HCV複製，或(c)治療HCV感染及/或降低HCV感染之可能性或其症狀之嚴重程度。在該等用途中，本發明化合物可視情況與一或多種選自HCV抗病毒劑、抗感染劑及免疫調節劑之第二治療劑組合使用，如下文更詳細討論。

在一個實施例中，本發明包括本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽在醫藥組合物中之用途，其用於在有需要之患者中抑制HCV NS5B活性或用於預防及/或治療HCV感染。

根據本發明，2'-甲基經取代之核苷衍生物可投與需要治療或預防病毒感染之患者。因此，在一個實施例中，本發明提供用於治療患者之病毒感染之方法，其包含向該患者投與有效量之至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物或其醫藥上可接受之鹽。

HCV感染之治療或預防

2'-甲基經取代之核苷衍生物可用於在基於細胞之系統中抑制HCV、治療HCV感染及/或降低HCV感染之可能性或其症狀之嚴重程度以及抑制HCV病毒複製及/或HCV病毒產生。舉例而言，2'-甲基經取代之核苷衍生物可用於在懷疑過去因諸如以下等方式暴露於HCV之後治療HCV感染：輸血、體液交換、叮咬、意外針刺或在手術或其他醫療程序期間暴露於患者血液。

在一個實施例中，C型肝炎感染係急性C型肝炎。在另一實施例中，C型肝炎感染係慢性C型肝炎。

因此，在一個實施例中，本發明提供治療患者之HCV感染之方法，該等方法包含向該患者投與有效量之至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物或其醫藥上可接受之鹽。在特定實施例中，所投與之量有效

治療或預防患者之HCV感染。在另一特定實施例中，所投與之量有效抑制患者之HCV病毒複製及/或病毒產生。

2'-甲基經取代之核苷衍生物亦可用於抗病毒化合物之篩選分析之製備及執行。舉例而言，2'-甲基經取代之核苷衍生物可用於識別NS5B內具有突變之抗性HCV複製子細胞系，其係用於更有效抗病毒化合物之優良篩選工具。而且，2'-甲基經取代之核苷衍生物可用於確定或測定其他抗病毒劑至HCV NS5B聚合酶之結合位點。

本發明之組合物及組合可用於治療患有與任一HCV基因型相關之感染之患者。HCV類型及亞型在其抗原性、病毒血症之等級、所導致疾病之嚴重程度及對干擾素療法之反應方面不同，如Holland等人，*Pathology*, **30(2)**: 192-195 (1998)中所闡述。Simmonds等人，*J Gen Virol*, **74(Pt11)**: 2391-2399 (1993)中所闡述之命名法廣泛使用且將分離株分成六個主要基因型1至6以及兩個或更多個相關亞型，例如1a及1b。

組合療法

在另一實施例中，治療或預防HCV感染之本發明方法可進一步包含投與一或多種不為2'-甲基經取代之核苷衍生物之額外治療劑。

在一個實施例中，額外治療劑係抗病毒劑。

在另一實施例中，額外治療劑係免疫調節劑，例如免疫抑制劑。

因此，在一個實施例中，本發明提供治療患者之病毒感染的方法，該方法包含向患者投與：(i) 至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物(其可包括兩種或更多種不同的2'-經取代之核苷衍生物)或其醫藥上可接受之鹽，及(ii) 至少一種不為2'-甲基經取代之核苷衍生物之額外治療劑，其中所投與之量一起有效的治療或預防病毒感染。

當向患者投與本發明之組合療法時，組合中之治療劑或包含治

療劑之一或多種醫藥組合物可以任一次序投與，例如依序、並行、一起、同時及諸如此類。在該組合療法中各種活性劑之量可為不同的量(不同劑量量)或相同量(相同劑量量)。因此，出於非限制性說明目的，2'-甲基經取代之核苷衍生物及額外治療劑可以固定量(劑量量)存於單一劑量單元(例如，膠囊、錠劑及諸如此類)中。

在一個實施例中，至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物係在額外治療劑發揮其預防性或治療性效應期間投與，或反之亦然。

在另一實施例中，至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物及額外治療劑係以當該等藥劑作為單一療法用於治療病毒感染時通常所採用之劑量的劑量來投與。

在另一實施例中，至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物及額外治療劑係以低於該等藥劑作為單一療法用於治療病毒感染時通常所採用之劑量之劑量來投與。

在又另一實施例中，至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物及額外治療劑協同作用且係以低於該等藥劑作為單一療法用於治療病毒感染時通常所採用之劑量之劑量來投與。

在一個實施例中，至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物及額外治療劑係存於同一組合物中。在一個實施例中，此組合物適用於經口投與。在其他實施例中，此組合物適用於靜脈內投與。在其他實施例中，此組合物適用於皮下投與。在又其他實施例中，此組合物適用於非經腸投與。

可使用本發明之組合治療方法治療或預防之病毒感染及病毒相關病症包括(但不限於)彼等以上所列示者。

在一個實施例中，病毒感染係HCV感染。

至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物及額外治療劑可以附加方式或協同方式起作用。協同組合可容許使用組合療法之一或多種藥劑₅

之較低劑量及/或較不頻繁地投與一或多種藥劑。一或多種藥劑之較低劑量或較不頻繁投與可降低療法之毒性而不降低療法之功效。

在一個實施例中，至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物及額外治療劑之投與可抑制病毒感染對該等藥劑之抗性。

可用於本發明組合物及方法中之額外治療劑之非限制性實例包括干擾素、免疫調節劑、病毒複製抑制劑、反義劑、治療疫苗、病毒聚合酶抑制劑、核苷抑制劑、病毒蛋白酶抑制劑、病毒解旋酶抑制劑、病毒粒子產生抑制劑、病毒進入抑制劑、病毒組裝抑制劑、抗體療法(單株或多株)及任一可用於治療RNA-依賴性聚合酶相關病症之藥劑。

在一個實施例中，一或多種本發明化合物係與一或多種額外治療劑包括(但不限於如上所述治療劑)一起投與。

在一個實施例中，額外治療劑係病毒蛋白酶抑制劑。

在另一實施例中，額外治療劑係病毒複製抑制劑。

在另一實施例中，額外治療劑係HCV NS3蛋白酶抑制劑。

在又另一實施例中，額外治療劑係HCV NS5B聚合酶抑制劑。

在另一實施例中，額外治療劑係核苷抑制劑。

在一個實施例中，額外治療劑係干擾素。

在又另一實施例中，額外治療劑係HCV複製酶抑制劑。

在一個實施例中，額外治療劑係抗生素。

在另一實施例中，額外治療劑係治療疫苗。

在其他實施例中，額外治療劑係病毒粒子產生抑制劑。

在一個實施例中，額外治療劑係抗體療法。

在另一實施例中，額外治療劑係HCV NS2抑制劑。

在又另一實施例中，額外治療劑係HCV NS4A抑制劑。

在另一實施例中，額外治療劑係HCV NS4B抑制劑。

在另一實施例中，額外治療劑係HCV NS5A抑制劑。

在又另一實施例中，額外治療劑係HCV NS3解旋酶抑制劑。

在另一實施例中，額外治療劑係HCV IRES抑制劑。

在另一實施例中，額外治療劑係HCV p7抑制劑。

在其他實施例中，額外治療劑係HCV進入抑制劑。

在另一實施例中，額外治療劑係HCV組裝抑制劑。

在另一實施例中，一或多種本發明化合物係與一種選自以下之額外治療劑一起投與：HCV蛋白酶抑制劑、干擾素、聚乙二醇化干擾素及利巴韋林(ribavirin)。在另一實施例中，一或多種本發明化合物係與一種選自以下之額外治療劑一起投與：HCV聚合酶抑制劑、病毒蛋白酶抑制劑、干擾素及病毒複製抑制劑。在另一實施例中，一或多種本發明化合物係與利巴韋林一起投與。

在又另一實施例中，一或多種本發明化合物係與兩種選自以下之額外治療劑一起投與：HCV蛋白酶抑制劑、HCV複製抑制劑、核苷、干擾素、聚乙二醇化干擾素及利巴韋林。

在另一實施例中，一或多種本發明化合物係與HCV蛋白酶抑制劑及利巴韋林一起投與。在另一特定實施例中，一或多種本發明化合物係與聚乙二醇化干擾素及利巴韋林一起投與。

在另一實施例中，一或多種本發明化合物係與三種選自以下之額外治療劑一起投與：HCV蛋白酶抑制劑、HCV複製抑制劑、核苷、干擾素、聚乙二醇化干擾素及利巴韋林。

在一個實施例中，一或多種本發明化合物係與兩種選自以下之額外治療劑一起投與：HCV聚合酶抑制劑、病毒蛋白酶抑制劑、干擾素及病毒複製抑制劑。

在另一實施例中，一或多種本發明化合物係與利巴韋林、干擾素及另一治療劑一起投與。

在另一實施例中，一或多種本發明化合物係與利巴韋林、干擾素及另一治療劑一起投與，其中額外治療劑係選自HCV聚合酶抑制劑、病毒蛋白酶抑制劑及病毒複製抑制劑。

在又另一實施例中，一或多種本發明化合物係與利巴韋林、干擾素及病毒蛋白酶抑制劑一起投與。

在另一實施例中，一或多種本發明化合物係與利巴韋林、干擾素及HCV蛋白酶抑制劑一起投與。

在另一實施例中，一或多種本發明化合物係與利巴韋林、干擾素及波普瑞韋(boceprevir)或替拉瑞韋(telaprevir)一起投與。

在其他實施例中，一或多種本發明化合物係與利巴韋林、干擾素及HCV聚合酶抑制劑一起投與。

在另一實施例中，一或多種本發明化合物係與聚乙二醇化干擾素 α 及利巴韋林一起投與。

在一個實施例中，額外治療劑包含病毒蛋白酶抑制劑及病毒聚合酶抑制劑。

在又另一實施例中，額外治療劑包含病毒蛋白酶抑制劑及免疫調節劑。

在又另一實施例中，額外治療劑包含聚合酶抑制劑及免疫調節劑。

在另一實施例中，額外治療劑包含病毒蛋白酶抑制劑及核苷。

在另一實施例中，額外治療劑包含免疫調節劑及核苷。

在一個實施例中，額外治療劑包含HCV蛋白酶抑制劑及HCV聚合酶抑制劑。

在另一實施例中，額外治療劑包含核苷及HCV NS5A抑制劑。

在另一實施例中，額外治療劑包含病毒蛋白酶抑制劑、免疫調節劑及核苷。

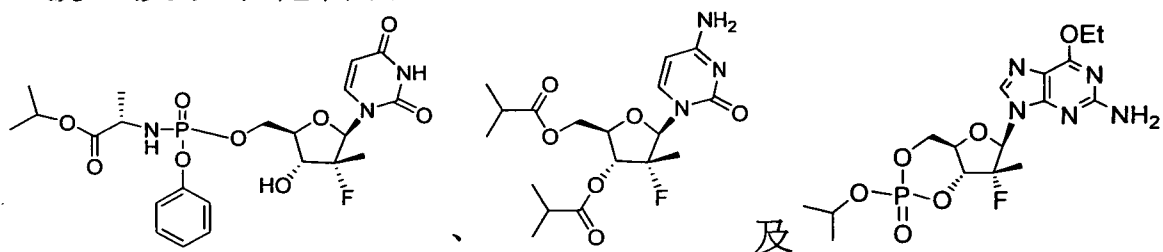
在其他實施例中，額外治療劑包含病毒蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑及免疫調節劑。

在另一實施例中，額外治療劑係利巴韋林。

可用於本發明組合物及方法中之HCV聚合酶抑制劑包括(但不限於) VP-19744 (Wyeth/ViroPharma)、PSI-7851 (Pharmasset)、RG7128 (Roche/Pharmasset)、PSI-7977 (Pharmasset)、PSI-938 (Pharmasset)、PSI-879 (Pharmasset)、PSI-661 (Pharmasset)、PF-868554/非利布韋 (filibuvir) (Pfizer)、VCH-759/VX-759 (ViroChem Pharma/Vertex)、HCV-371 (Wyeth/ViroPharma)、HCV-796 (Wyeth/ViroPharma)、IDX-184 (Idenix)、IDX-375 (Idenix)、NM-283 (Idenix/Novartis)、GL-60667 (Genelabs)、JTK-109 (Japan Tobacco)、PSI-6130 (Pharmasset)、R1479 (Roche)、R-1626 (Roche)、R-7128 (Roche)、MK-0608 (Isis/Merck)、INX-8014 (Inhibitex)、INX-8018 (Inhibitex)、INX-189 (Inhibitex)、GS 9190 (Gilead)、A-848837 (Abbott)、ABT-333 (Abbott)、ABT-072 (Abbott)、A-837093 (Abbott)、BI-207127 (Boehringer-Ingelheim)、BILB-1941 (Boehringer-Ingelheim)、MK-3281 (Merck)、VCH-222/VX-222 (ViroChem/Vertex)、VCH-916 (ViroChem)、VCH-716(ViroChem)、GSK-71185 (Glaxo SmithKline)、ANA598 (Anadys)、GSK-625433 (Glaxo SmithKline)、XTL-2125 (XTL Biopharmaceuticals)及彼等闡述於Ni等人，*Current Opinion in Drug Discovery and Development*, **7(4)**：446 (2004)；Tan等人，*Nature Reviews*, **1**:867 (2002)；及 Beaulieu 等人，*Current Opinion in Investigational Drugs*, **5**:838 (2004)中者。

可用於本發明組合物及方法中之其他HCV聚合酶抑制劑包括(但不限於)彼等揭示於以下中者：國際公開案第WO 08/082484號、第WO 08/082488號、第WO 08/083351號、第WO 08/136815號、第WO₅

09/032116 號、第 WO 09/032123 號、第 WO 09/032124 號及第 WO 09/032125 號；及以下化合物：



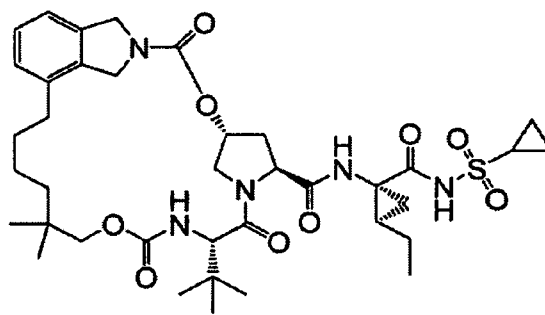
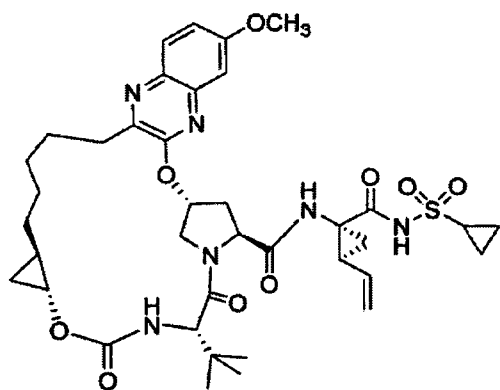
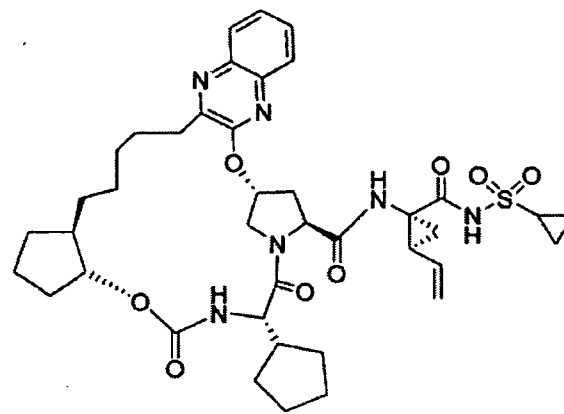
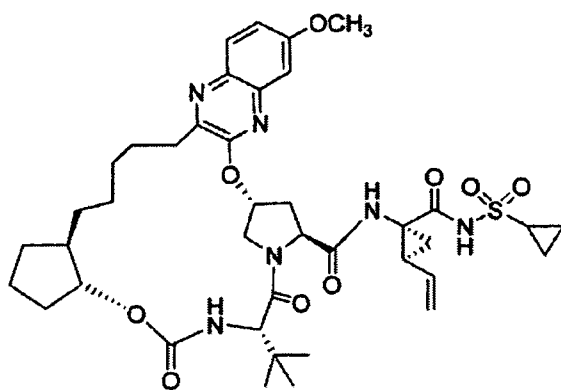
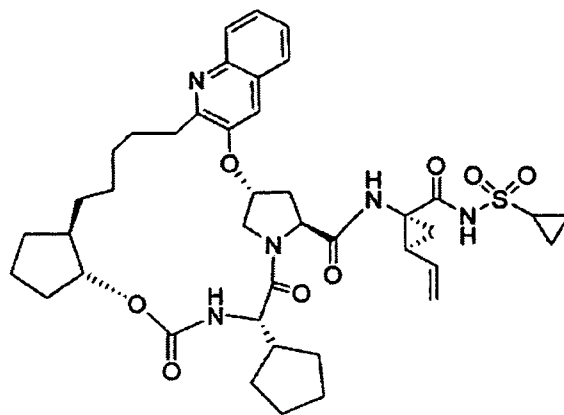
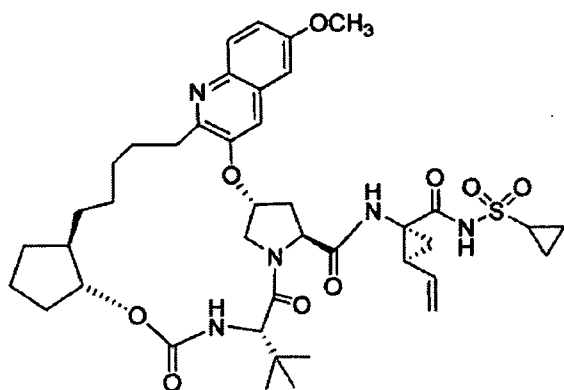
及其醫藥上可接受之鹽。

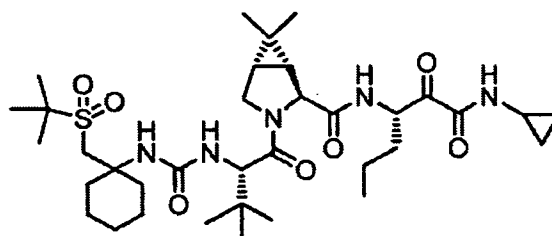
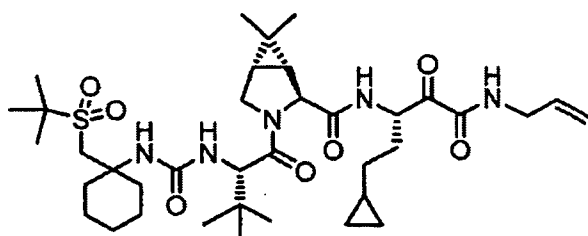
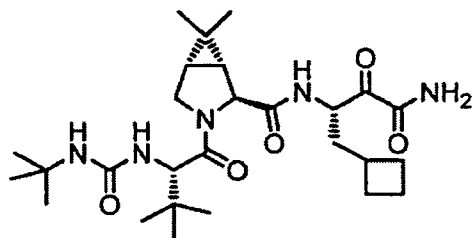
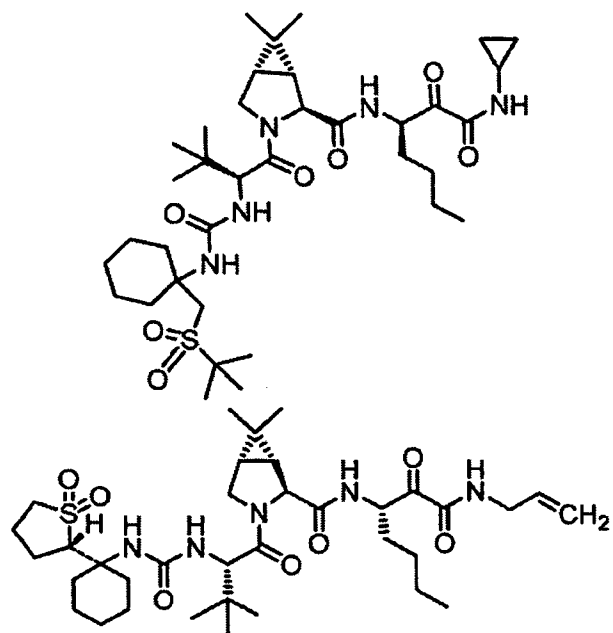
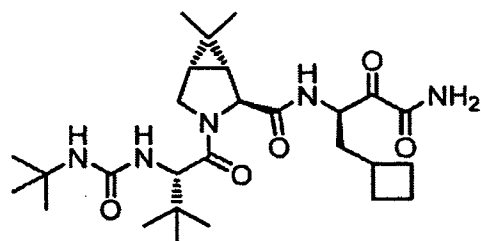
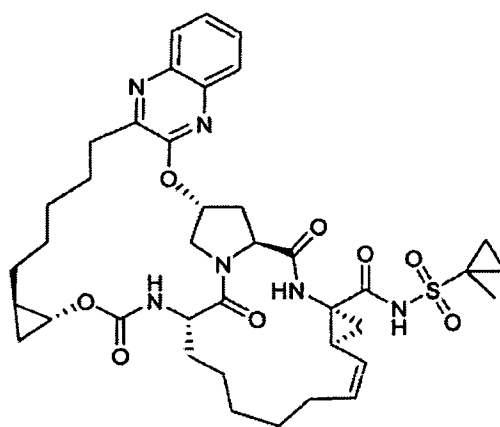
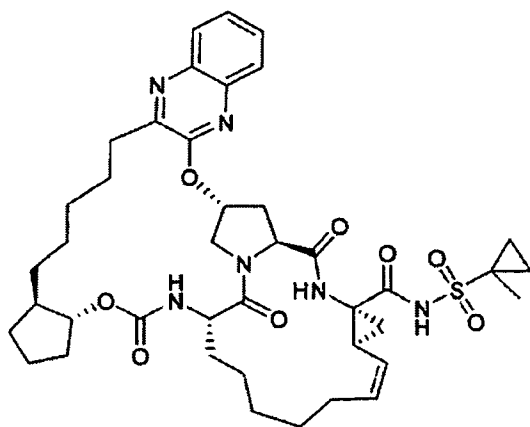
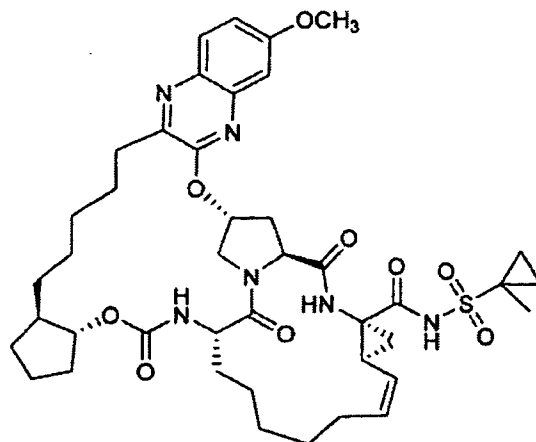
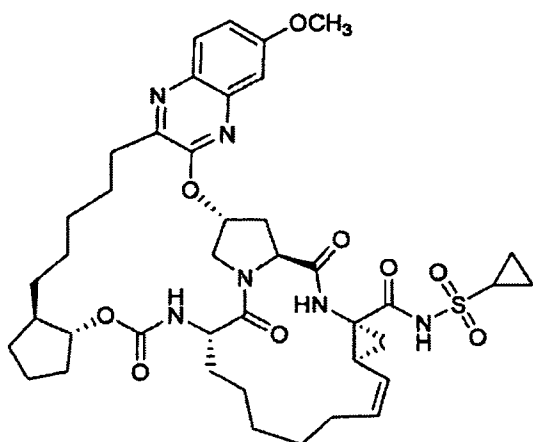
可用於本發明組合物及方法中之干擾素包括(但不限於)干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α con-1及PEG-干擾素 α 偶聯物。「PEG-干擾素 α 偶聯物」係共價附接至聚乙二醇分子之干擾素 α 分子。說明性PEG-干擾素 α 偶聯物包括呈聚乙二醇化干擾素 α -2a形式之干擾素 α -2a (RoferonTM, Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey) (例如, 以商品名 PegasysTM 出售)、呈聚乙二醇化干擾素 α -2b形式之干擾素 α -2b (IntronTM, 購自Schering-Plough公司) (例如, 以商品名PEG-干擾素 α -IntronTM自Schering-Plough公司出售)、干擾素 α -2b-XL (例如, 以商品名PEG-IntronTM出售)、干擾素 α -2c (BeroformaTM, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)、PEG-干擾素 λ (Bristol-Myers Squibb 及 ZymoGenetics)、干擾素 α -2ba融合多肽、與人類血液白蛋白融合之干擾素 (AlbuferonTM, Human Genome Sciences)、 ω 干擾素 (Intarcia)、Locteron控制釋放干擾素 (Biolex/OctoPlus)、Biomed-510 (ω 干擾素)、Peg-IL-29 (ZymoGenetics)、Locteron CR (Octoplus)、R-7025 (Roche)、IFN- α -2b-XL (Flamel Technologies)、柏勒洛豐 (belerofon) (Nautilus) 及由天然存在之干擾素 α 之共有序列決定之複合干擾素 (InfergenTM, Amgen, Thousand Oaks, California)。

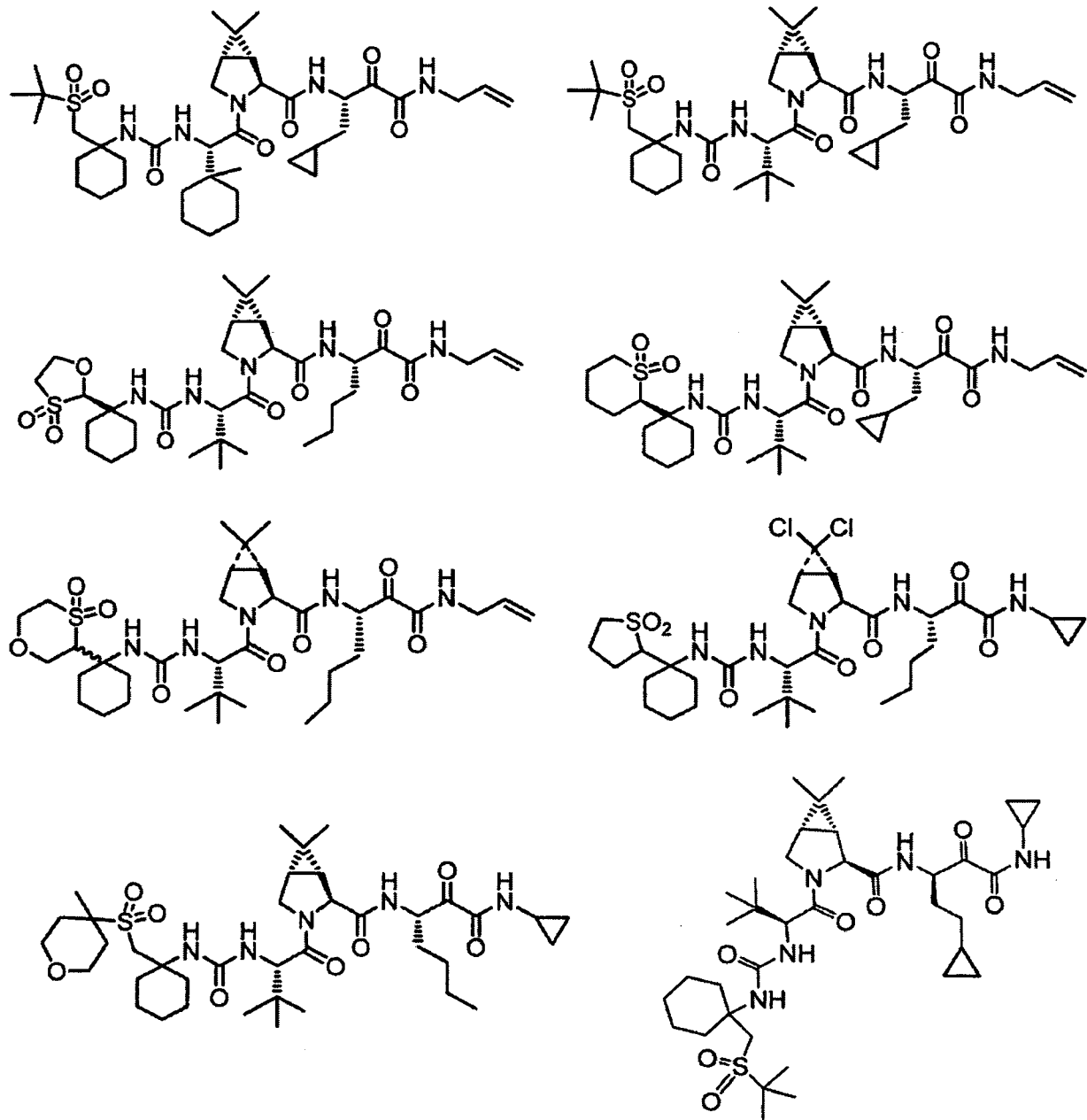
可用於本發明組合物及方法中之病毒蛋白酶抑制劑之實例包括(但不限於) HCV蛋白酶抑制劑。可用於本發明組合物及方法中之HCV

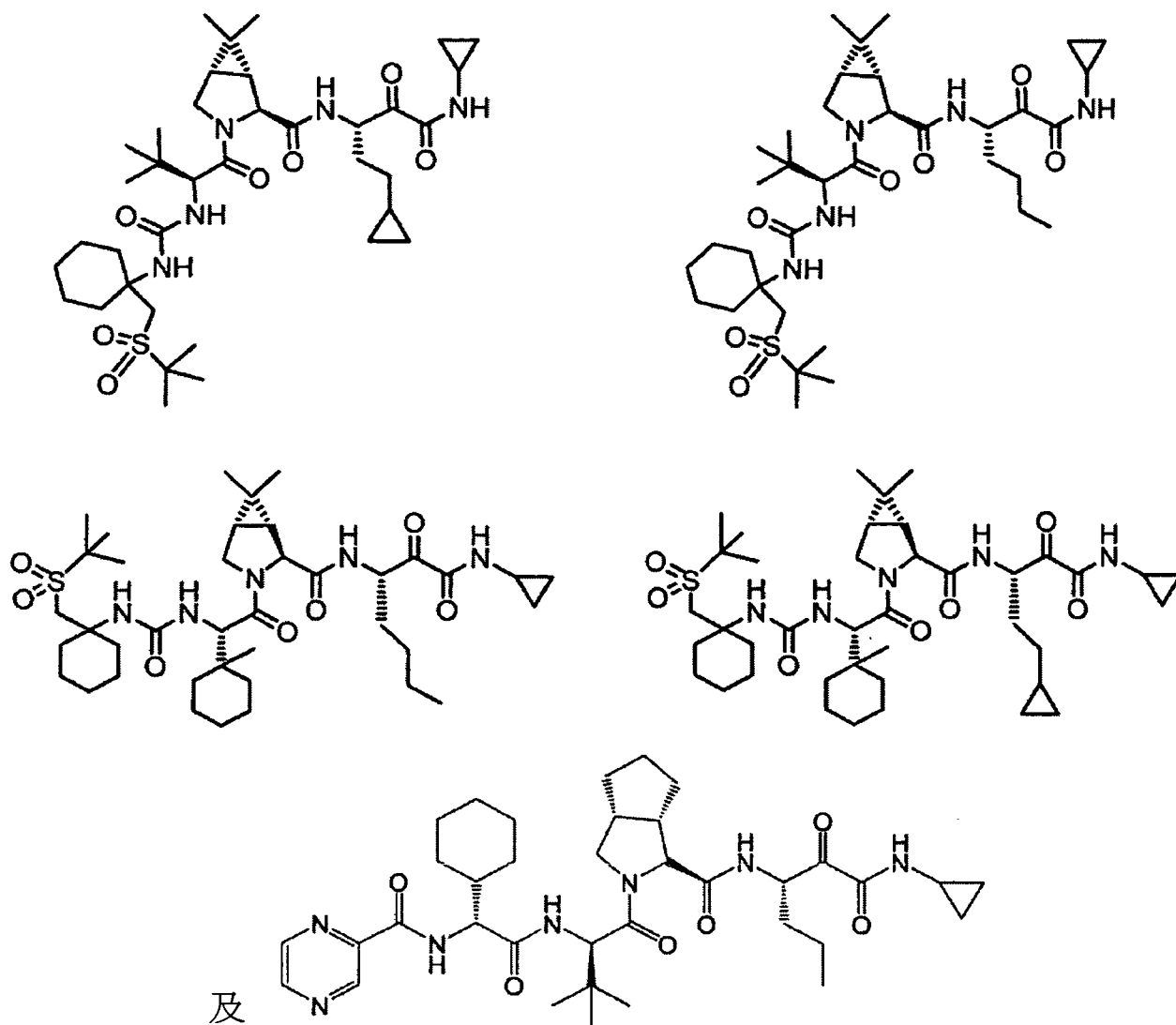
蛋白酶抑制劑之實例包括(但不限於)VX-950 (替拉瑞韋, Vertex)、VX-500 (Vertex)、VX-813 (Vertex)、VBY-376 (Virobay)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、TMC-435 (Medivir/Tibotec)、ABT-450 (Abbott/Enanta)、TMC-435350 (Medivir)、RG7227 (丹諾普韋 (Danoprevir), InterMune/Roche)、EA-058 (Abbott/Enanta)、EA-063 (Abbott/Enanta)、GS-9256 (Gilead)、IDX-320 (Idenix)、ACH-1625 (Achillion)、ACH-2684 (Achillion)、GS-9132 (Gilead/Achillion)、ACH-1095 (Gilead/Achillion)、IDX-136 (Idenix)、IDX-316 (Idenix)、ITMN-8356 (InterMune)、ITMN-8347 (InterMune)、ITMN-8096 (InterMune)、ITMN-7587 (InterMune)、BMS-650032 (Bristol-Myers Squibb)、VX-985 (Vertex)及PHX1766 (Phenomix)。

可用於本發明組合物及方法中之HCV蛋白酶抑制劑之其他實例包括(但不限於)以下化合物：





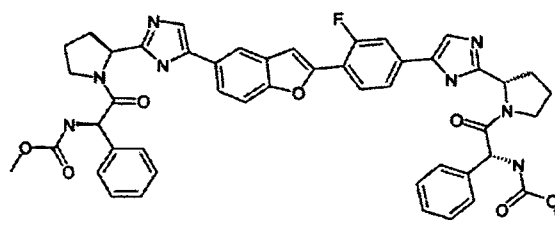
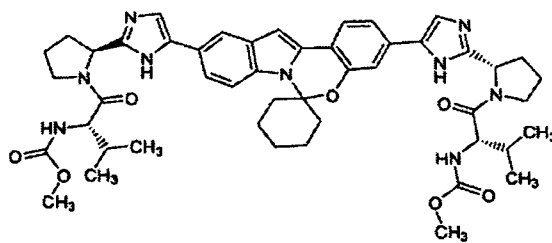
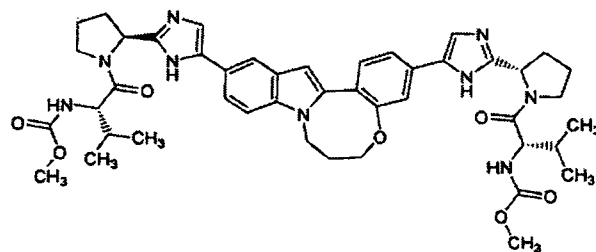
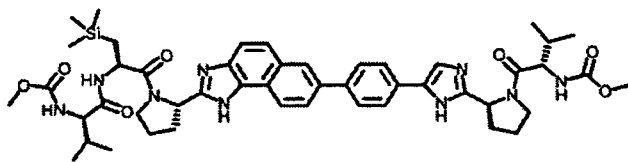
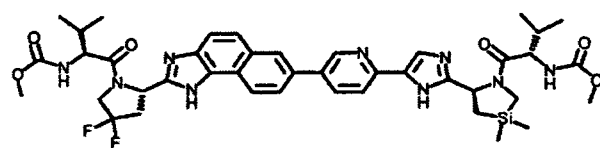
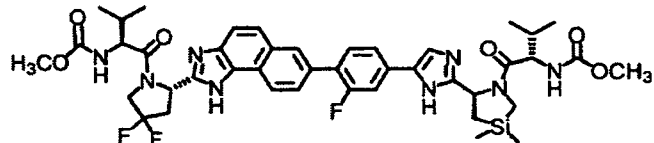
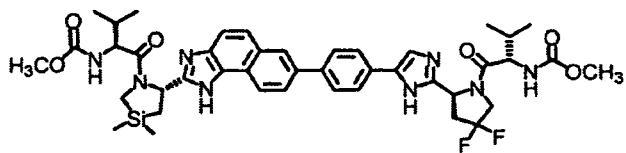
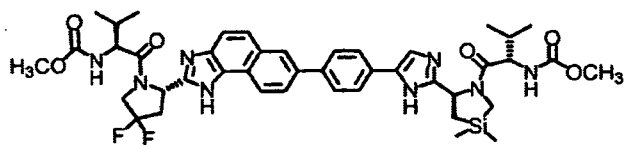


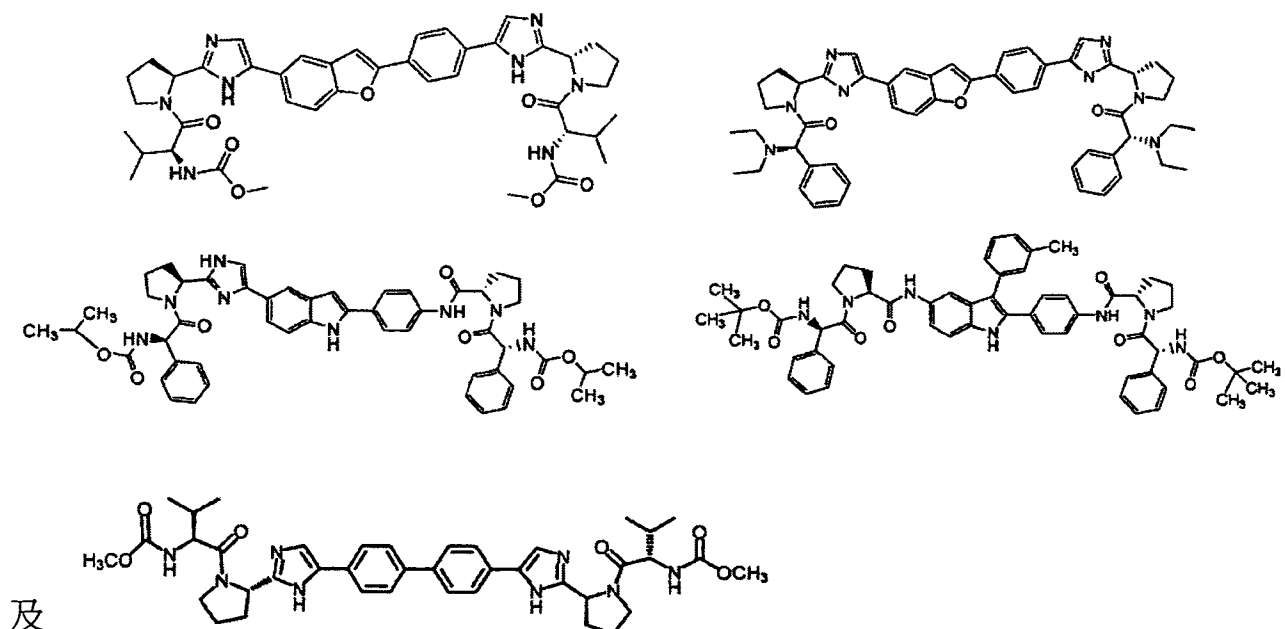


及其醫藥上可接受之鹽。

可用於本發明組合物及方法中之病毒複製抑制劑包括(但不限於) HCV複製酶抑制劑、IRES抑制劑、NS4A抑制劑、NS3 解旋酶抑制劑、NS5A抑制劑、NS5B抑制劑、利巴韋林、AZD-2836 (Astra Zeneca)、韋拉米啉(viramidine)、A-831 (Arrow Therapeutics)、EDP-239 (Enanta)、ACH-2928 (Achillion)、GS-5885 (Gilead)；反義劑或治療疫苗。

可用於本發明組合物及方法中之HCV NS5A抑制劑包括(但不限於) ACH-2928 (Achilon)、A-832 (Arrow Therapeutics)、AZD-7295 (Astra Zeneca/Arrow)、GS-5885 (Gilead)、PPI-461 (Presidio)、PPI-1301 (Presidio)、BMS-824383 (Bristol-Myers Squibb)及BMS-790052 (Bristol-Myers Squibb)。在本發明組合物及方法中可用作第二額外治療劑之額外HCV NS5A抑制劑包括(但不限於)彼等揭示於國際公開案第WO 2010/111483號中者及以下化合物：





及其醫藥上可接受之鹽。

可用於本發明組合物及方法中之HCV複製酶抑制劑包括(但不限於)彼等揭示於美國專利公開案第US20090081636號中者。

用於治療或預防HCV感染之本發明組合療法中所用之其他藥劑之劑量及劑量方案可由主治醫師慮及包裝插頁中之批准劑量及劑量方案；患者之年齡、性別及總體健康狀況；及病毒感染或相關疾病或病症之類型及嚴重程度來確定。當組合投與時，2'-甲基經取代之核苷衍生物及其他藥劑可同時(即，在同一組合物中，或在不同組合物中一個接一個)或依序投與。此在組合之組份以不同投藥方案給予時(例如，一種組份係一天一次投與且另一種組份係每6小時投與)或較佳醫藥組合物不相同時(例如，一者係錠劑且一者係膠囊)尤其有用。因此包含分開劑型之試劑盒係有利地。

通常，至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物單獨或作為組合療法投與之總日劑量可在約1 mg/天至約2500 mg/天之範圍內，但視療法之目標、患者及投與途徑而定必然將發生變化。在一個實施例中，劑量為約10 mg/天至約1000 mg/天，以單一劑量或以2至4個分開劑量投與。在另一實施例中，劑量為約1 mg/天至約500 mg/天，以單一劑

量或以2至4個分開劑量投與。在又另一實施例中，劑量為約1 mg/天至約100 mg/天，以單一劑量或以2至4個分開劑量投與。在又另一實施例中，劑量為約1 mg/天至約50 mg/天，以單一劑量或以2至4個分開劑量投與。在另一實施例中，劑量為約500 mg/天至約1500 mg/天，以單一劑量或以2至4個分開劑量投與。在又另一實施例中，劑量為約500 mg/天至約1000 mg/天，以單一劑量或以2至4個分開劑量投與。在又另一實施例中，劑量為約100 mg/天至約500 mg/天，以單一劑量或以2至4個分開劑量投與。

在其他實施例中，當額外治療劑係利巴韋林(作為REBETOL利巴韋林自Schering-Plough或COPEGUS利巴韋林自Hoffmann-La Roche購得)時，此藥劑係以約600 mg/天至約1400 mg/天之日劑量投與，持續至少24週。

組合物及投與

由於其活性，2'-甲基經取代之核苷衍生物可用於獸醫及人類醫學中。如上所述，2'-甲基經取代之核苷衍生物可用於在有需要之患者中治療或預防HCV感染。

當投與給患者時，2'-甲基經取代之核苷衍生物可作為包含醫藥上可接受之載劑或媒劑之組合物之組份投與。本發明提供醫藥組合物包含有效量之至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物及醫藥上可接受之載劑。在本發明之醫藥組合物及方法中，活性成份通常將以與相對於期望投與形式適當選擇之適宜載劑材料之混合物投與，即，口服錠劑、膠囊(固體填充、半固體填充或液體填充)、構成粉劑、口服凝膠、酏劑、可分散顆粒、糖漿、懸浮液及諸如此類，且與習用醫藥實踐一致。舉例而言，對於以錠劑或膠囊形式經口投與而言，活性藥物組份可與任一口服無毒醫藥上可接受之惰性載劑(例如乳糖、澱粉、蔗糖、纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、滑石粉、甘露醇、乙

醇(液體形式)及諸如此類)組合。固體形式製劑包括粉劑、錠劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉劑及錠劑可包含約0.5%至約95%本發明組合物。錠劑、粉劑、扁囊劑及膠囊可用作適於經口投與之固體劑型。

此外，在期望或需要時，亦可將適宜黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑納入混合物中。適宜之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖類、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(例如阿拉伯樹膠)、海藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇及蠟。在潤滑劑中，可提及用於該等劑型中者為硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及諸如此類。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓜爾膠(guar gum)及諸如此類。視需要亦可包括甜味劑及矯味劑以及防腐劑。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液且可包括用於非經腸注射之水或水-丙二醇溶液。

液體形式製劑亦可包括鼻內投與之溶液。

亦包括意欲在即將使用之前轉化為用於經口或非經腸投與之液體形式製劑的固體形式製劑。該等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

為製備栓劑，首先將諸如脂肪酸甘油酯混合物或可可油等低熔點蠟熔化，且藉由攪拌使活性成份均勻分散於其中。然後將熔化之均勻混合物傾倒於方便大小之模具中，使其冷卻並藉此固化。

此外，本發明之組合物可調配成持續釋放形式以提供組份或活性成份中之任一者或多者之速率受控釋放，以最佳化治療效果，即，抗病毒活性及諸如此類。用於持續釋放之適宜劑型包括分層錠劑，其含有經活性組份浸漬且成形為錠劑形式之崩解速率不同或受控釋放聚合物基質之層；或含有該等經浸漬或經囊封多孔聚合物基質之膠囊。

在一個實施例中，該一或多種2'-甲基經取代之核苷衍生物係經

口投與。

在另一實施例中，該一或多種2'-甲基經取代之核苷衍生物係靜脈內投與。

在一個實施例中，包含至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物之醫藥製劑係呈單位劑型。在此形式中，製劑細分成含有適當量之活性組份之單位劑量。

組合物可分別根據習用混合、製粒或包衣方法來製備，且在一個實施例中，本發明組合物以重量或體積計可含有約0.1%至約99%之2'-甲基經取代之核苷衍生物。在各個實施例中，本發明組合物在一個實施例中以重量或體積計可含有約1%至約70%或約5%至約60%之2'-甲基經取代之核苷衍生物。

2'-甲基經取代之核苷衍生物在單位劑量製劑中之量可在約1 mg至約2500 mg之間變化或調節。在各個實施例中，量係約10 mg至約1000 mg、1 mg至約500 mg、1 mg至約100 mg及1 mg至約100 mg。

為方便起見，總日劑量可視需要分為若干部分且在當天期間分多次投與。在一個實施例中，日劑量係一次性投與。在另一實施例中，總日劑量係以兩個分開劑量在24小時時期內投與。在另一實施例中，總日劑量係以三個分開劑量在24小時時期內投與。在又另一實施例中，總日劑量係以四個分開劑量在24小時時期內投與。

投與2'-甲基經取代之核苷衍生物之量及頻率將根據主治醫師的判斷考慮諸如患者的年齡、狀況及大小以及所治療症狀之嚴重程度等因素來調整。通常，2'-甲基經取代之核苷衍生物之總日劑量在約0.1 mg/天至約2000 mg/天之範圍內，但視療法之目標、患者及投與途徑而定必然將發生變化。在一個實施例中，劑量為約1 mg/天至約200 mg/天，以單一劑量或以2至4個分開劑量投與。在另一實施例中，劑量為約10 mg/天至約2000 mg/天，以單一劑量或以2至4個分開劑量投

與。在另一實施例中，劑量為約100 mg/天至約2000 mg/天，以單一劑量或以2至4個分開劑量投與。在又另一實施例中，劑量為約500 mg/天至約2000 mg/天，以單一劑量或以2至4個分開劑量投與。

本發明組合物可進一步包含一或多種選自上文所列示之額外治療劑。因此，在一個實施例中，本發明提供組合物，其包含：(i) 至少一種2'-甲基經取代之核苷衍生物或其醫藥上可接受之鹽；(ii) 一或多種不為2'-甲基經取代之核苷衍生物之額外治療劑；及(iii) 醫藥上可接受之載劑，其中組合物中之量一起有效治療HCV感染。

在一個實施例中，本發明提供包含式(I)化合物及醫藥上可接受之載劑之組合物。

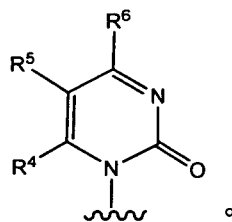
在另一實施例中，本發明提供組合物，其包含式(I)化合物、醫藥上可接受之載劑及選自由以下組成之群之第二治療劑：HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗傳染劑。

在另一實施例中，本發明提供組合物，其包含式(I)化合物、醫藥上可接受之載劑及兩種額外治療劑，其各自獨立地選自由以下組成之群：HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗傳染劑。

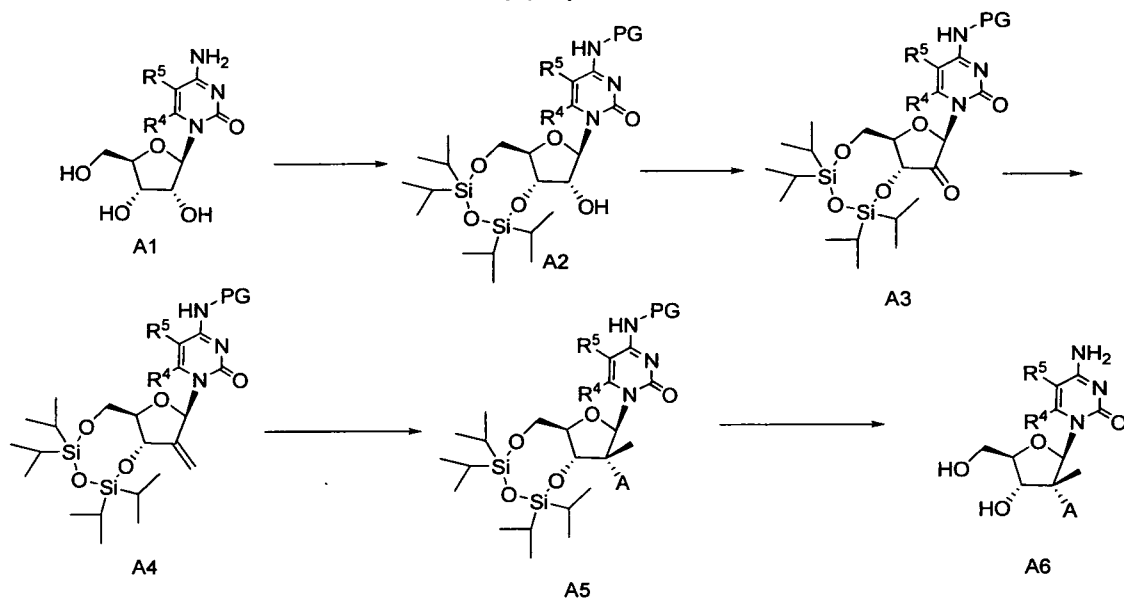
製備式(I)化合物之方法

式(I)化合物可自己知或易於製備之起始材料根據熟悉有機合成領域之技術者已知之方法來製備。可用於製備式(I)化合物之方法闡述於以下實例中且概括於以下方案A-M中。替代合成途徑及類似結構將為熟悉有機合成領域之技術者所顯而易見。

方案A展示可用於製備式A6之核苷化合物(其對應於式(I)化合物)之方法，其中X係O；R¹及R²各自為H；R³為甲基且B係：



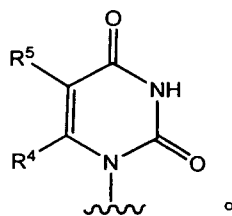
方案A



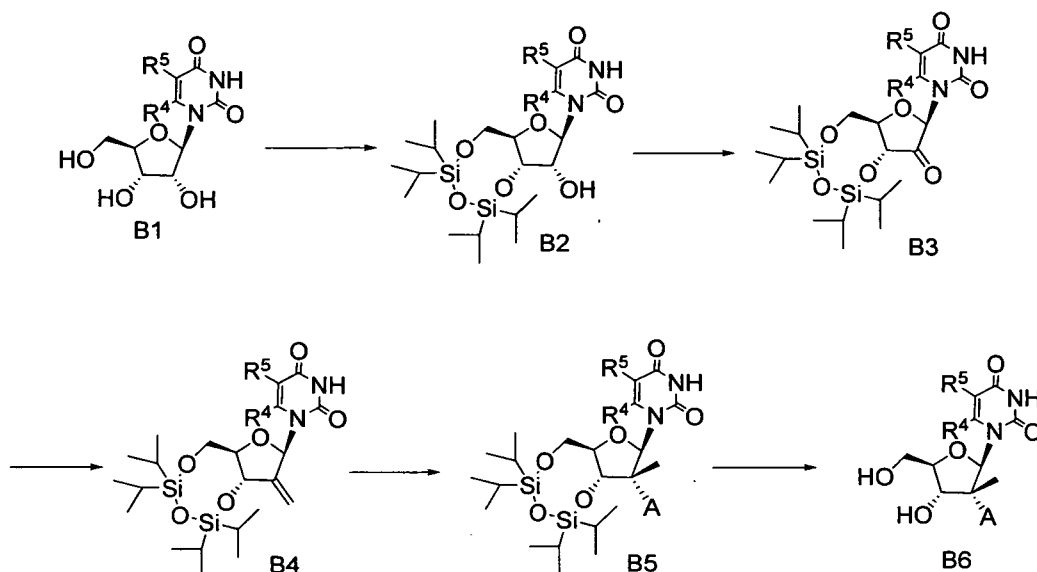
其中PG係保護基團且A、 R^4 及 R^5 係如上文針對式(I)化合物所定義。

式A1之核苷化合物可在核糖3'及5'位使用四異丙基二矽氧烷基經雙重保護以提供式A2之化合物。然後使用(例如)戴斯-馬丁高碘烷將式A2之化合物氧化，以提供式A3之2'-酮。利用甲基三苯基溴化磷/六甲基二矽胺化鉀進行威悌烯化(Wittig olefination)，提供式A4之化合物。式A4化合物之烯烴部分可使用熟悉有機合成領域之技術者熟知之方法來操縱，以提供式A5之2'-經取代之化合物。然後使用四丁基氟化銨移除矽烷基保護基團，且然後利用甲醇氨移除胞苷保護基團，以提供式A6之化合物。

方案B展示可用於製造式B6之核苷化合物(其對應於式(I)化合物)之方法，其中X係O； R^1 及 R^2 各自為H； R^3 為甲基且B係：



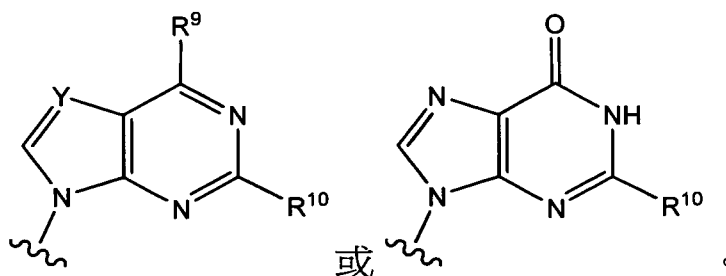
方案B



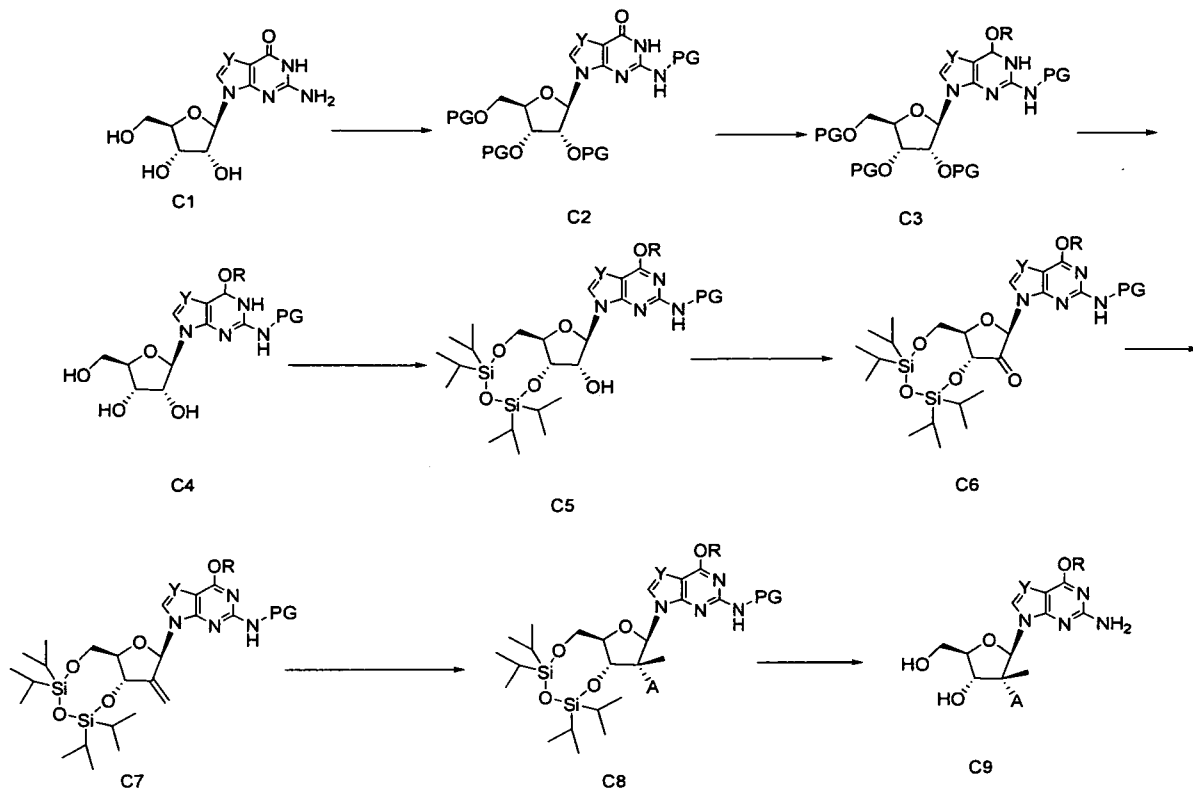
其中A、 R^4 及 R^5 係如上文針對式(I)化合物所定義。

式**B1**之化合物在核糖3'及5'位使用四異丙基二矽氧烷基進行保護，以提供式**B2**之化合物。式**B2**之化合物經戴斯-馬丁高碘烷處理，以提供期望之式**B3**之2'-酮。利用甲基三苯基溴化鏷/六甲基二矽胺化鉀進行威悌烯化，提供式**B4**之化合物。式**B4**之化合物之烯烴部分可使用熟悉有機合成領域之技術者熟知之方法來操縱，以提供式**B5**之2'-經取代之化合物。然後使用四丁基氟化銨移除四異丙基二矽氧烷基保護基團，以提供式**A6**之化合物。

方案C展示可用於製造式**C9**之核苷化合物(其對應於式(I)化合物)之方法，其中X係O； R^1 及 R^2 各自為H； R^3 為甲基且B係：



方案C

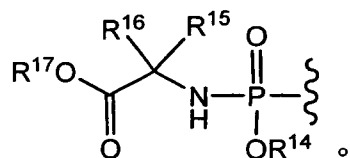


其中PG係保護基團且 R^4 及 R^5 係如上文針對式(I)化合物所定義。

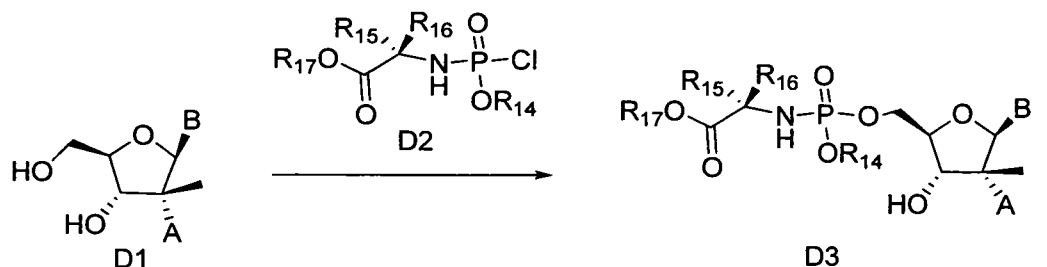
式C1之化合物可使用熟知方法使其所有羥基經保護，以提供式C2之化合物。然後式C2之化合物可經歷光延反應(Mitsunobu conditions)，以提供式C3之嘌呤醚。然後使C3之羥基脫除保護以提供式C4之化合物，且可隨後使其3'-OH及5'-OH使用四異丙基二矽氧烷基經保護，以提供式C5之化合物。然後式C5之化合物可使用(例如)戴斯-馬丁高碘烷氧化，以提供式C6之2'-酮化合物。利用甲基三苯基溴化磷/六甲基二矽胺化鉀進行威悌烯化，提供式C7之化合物。式C7之化合物之烯烴部分可使用熟悉有機合成領域之技術者熟知之方法來操縱，以提供式C8之2'-經取代之化合物。然後使用四丁基氟化銨移除四異丙基二矽氧烷基保護基團，隨後將經保護芳基胺基團脫除保護，以提供式C9之化合物。

方案D展示可用於製造式D3之核苷化合物(其對應於式(I)化合物)之方法，其中X係O； R^2 係H； R^3 為甲基；B係如上文針對式(I)化合物

所定義；且 R^1 係：



方案D

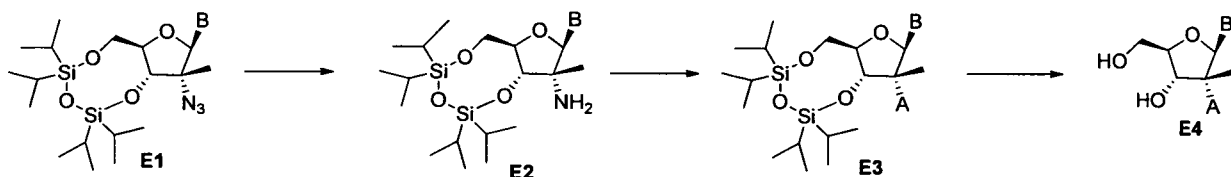


其中 B 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係如上文針對式(I)化合物所定義。

式**D1**之化合物可與式**D2**之化合物（式**D2**之化合物可使用美國專利第7,879,815號中所闡述之方法來合成）在第三丁基溴化鎂或N-甲基咪唑之存在下偶合，以提供式**D3**之化合物。

方案G展示可用於製造式**G3**之核苷化合物（其對應於式(I)化合物）之方法，其中A係 $-N(R^{20})_2$ 、 $-NHSO_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)N(R^{20})_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 或 $-NHC(O)OR^{20}$ 。

方案E

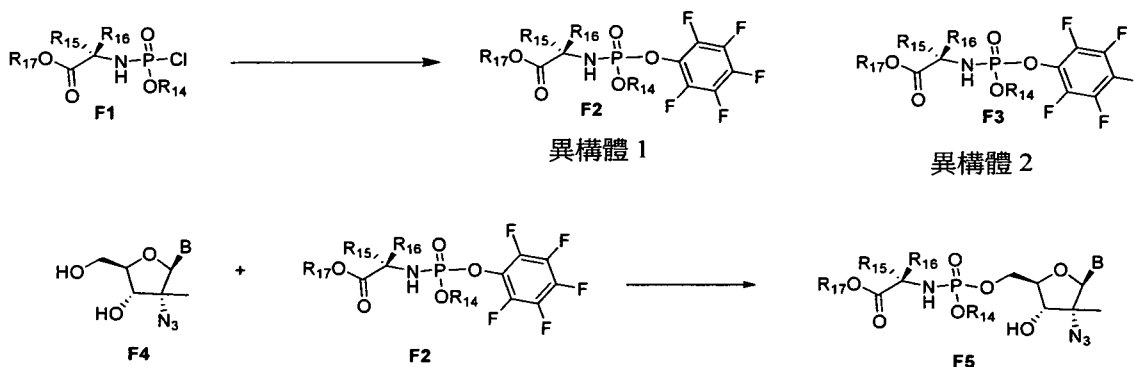


其中A係 $-N(R^{20})_2$ 、 $-NHSO_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)N(R^{20})_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 或 $-NHC(O)OR^{20}$ ，且 R^{20} 及B係如上文針對式(I)化合物所定義。

式**E1**之疊氮化物化合物可使用（例如）鈀觸媒在氫氣之存在下氫化，以提供式**E2**之相應胺衍生物。然後式**E2**之化合物之胺基團可使用熟悉有機合成領域之技術者熟知之方法及試劑（例如醯氯、異氰酸酯及氯甲酸酯）轉化成各種官能團，以提供式**E3**之化合物。然後使用

四丁基氟化銨將該等化合物脫除矽烷基保護，以提供類型**E4**之化合物(其對應於式(I)化合物)，其中A係 $-N(R^{20})_2$ 、 $-NH\text{SO}_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)N(R^{20})_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 或 $-NHC(O)OR^{20}$ 。

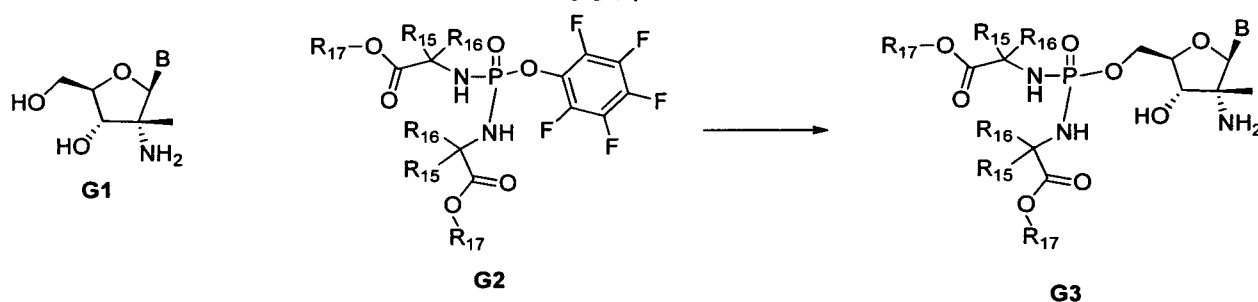
方案F



其中B、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係如上文針對式(I)化合物所定義。

化合物**F1**可與五氟苯酚反應，提供兩種異構體**F2**及**F3**。該等異構體可個別地與**F4**反應，以產生結構**F5**之化合物。

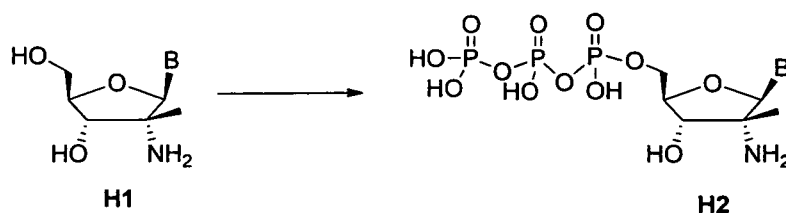
方案G



其中B、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{20} 係如上文針對式(I)化合物所定義。

類型**G1**之化合物可與類型**G2**之化合物反應，以提供類型**G3**之化合物。

方案H

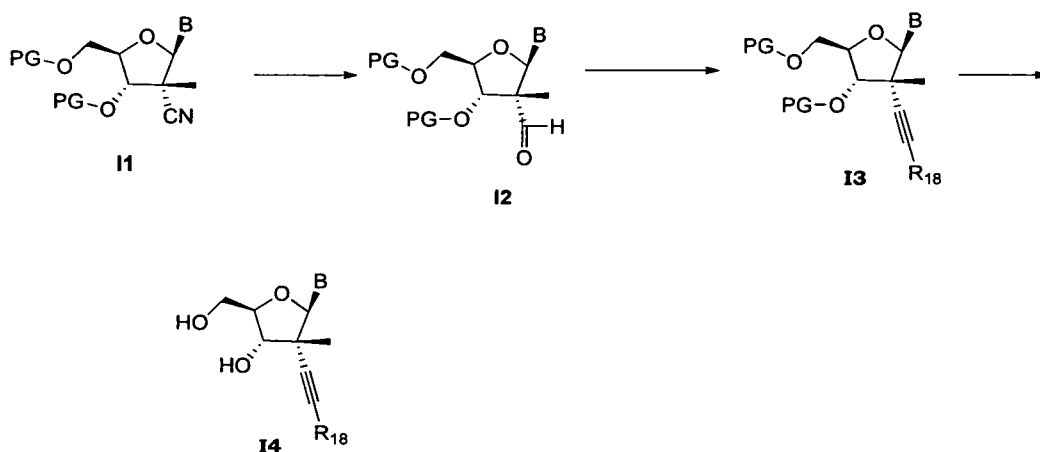


其中B係如上文針對式(I)化合物所定義。

諸如**H1**等之核苷(合成闡述於實例G中)可藉由用磷醯氯、隨後焦

磷酸酯處理轉化成三磷酸酯**H2**。

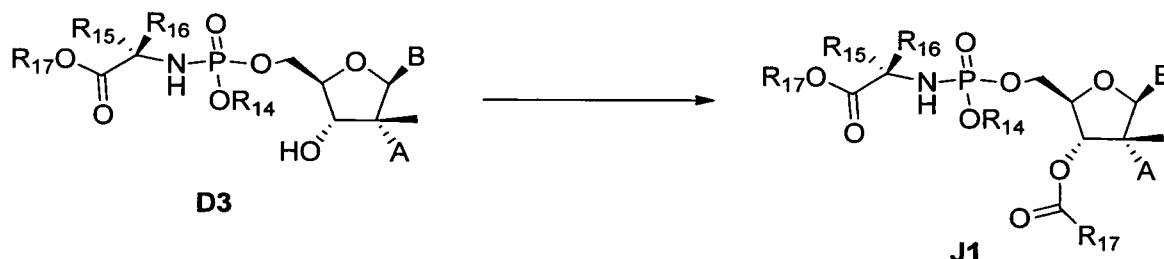
方案I



其中B及 R^{18} 係如上文針對式(I)化合物所定義。

類型**I1**之化合物(合成闡述於方案P中)可利用各種氫化物來源來處理，以提供化合物**I2**。**I2**可轉化成炔烴**I3**，然後其可整體脫除保護以提供**I4**。

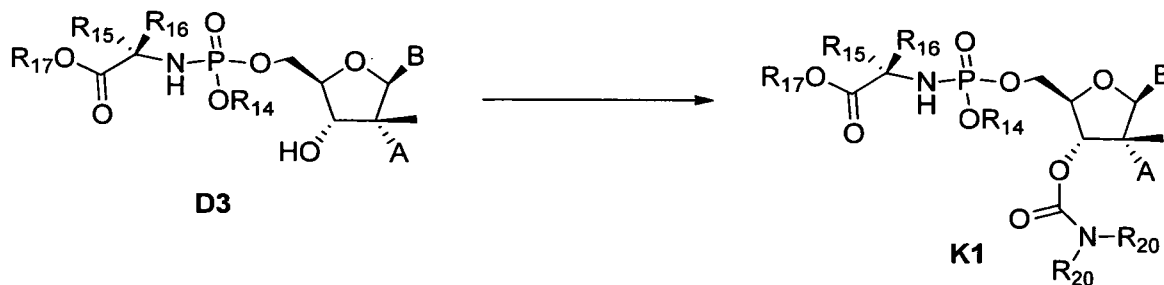
方案J



其中B、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係如上文針對式(I)化合物所定義。

類型**J1**之化合物可使用標準偶合試劑(例如醯氯/芳基氯)來合成。

方案K

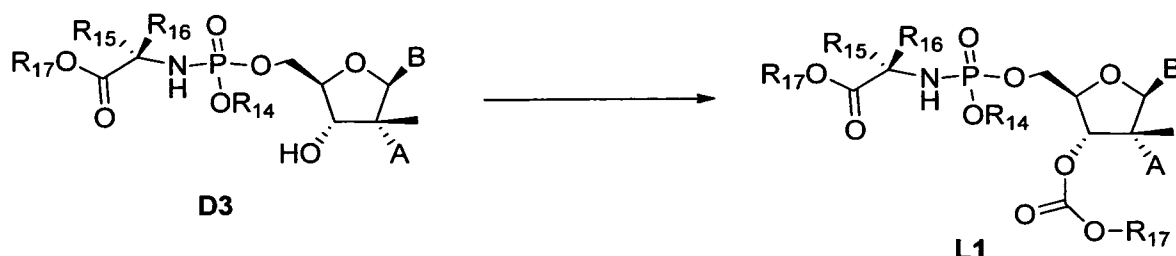


其中B、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{20} 係如上文針對式(I)化合物所定

義。

類型**K1**之化合物可使用偶合試劑(例如胺基甲醯氯)來合成。

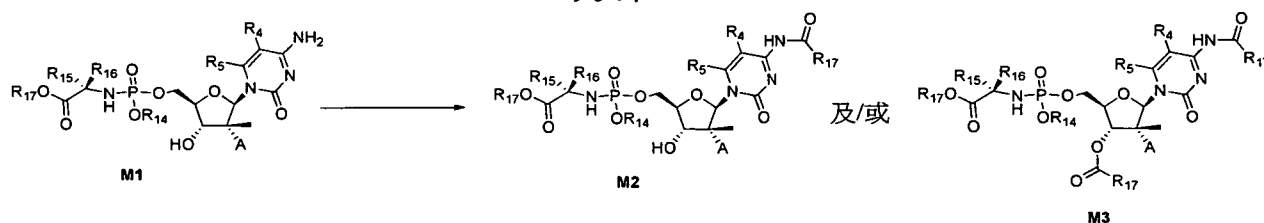
方案L



其中B、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係如上文針對式(I)化合物所定義。

類型**L1**之化合物可使用標準偶合試劑(例如氯甲酸烷基酯/氯甲酸芳基酯)來合成。

方案M



其中A、B、 R^4 、 R^5 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係如上文針對式(I)化合物所定義。

類型**M2**及**M3**之化合物可自**M1**使用標準偶合試劑(例如醯氯/芳基氯)在非質子溶劑(例如二氯甲烷)中合成。

式**A6**、**B6**、**C9**、**D3**、**E4**、**F5**、**G3**、**H2**、**I4**、**J1**、**K1**、**L1**和**M3**之化合物可進一步精心設計，使用熟悉有機合成領域之技術者熟知之方法或(例如)以下實例中所闡述之方法來製備完整範圍之式(I)化合物。

熟悉有機合成領域之技術者將認識到，合成具有多個反應性官能團(例如-OH及 NH_2)之化合物可需要保護某些官能團(即，出於化學相容性以及特定反應條件之目的衍生化)。適用於該等化合物之各種官能團之保護基團及其添加及移除之方法已為有機化學之技術領域所

熟知。許多該等方法之概述可在Greene等人，**Protective Groups in Organic Synthesis** (1991) Wiley, New York中找到。

熟悉有機合成領域之技術者亦將認識到，合成式(I)化合物之一種途徑可更合意，此取決於側鏈取代基。因此，熟悉相關技術者將認識到，在一些情形中，反應之順序可不同於本文所呈現者以避免官能團不相容且因此相應調整合成途徑。

所用起始材料及使用方案A-M中所闡述之方法製備之中間體可經分離並視需要使用習用技術(包括但不限於過濾、蒸餾、結晶、層析及諸如此類)純化。該等材料可使用習用手段(包含物理常數及光譜數據)予以表徵。

式(I)化合物之非限制性實例包括以下實例中所闡述之化合物**1-36**及其醫藥上可接受之鹽。

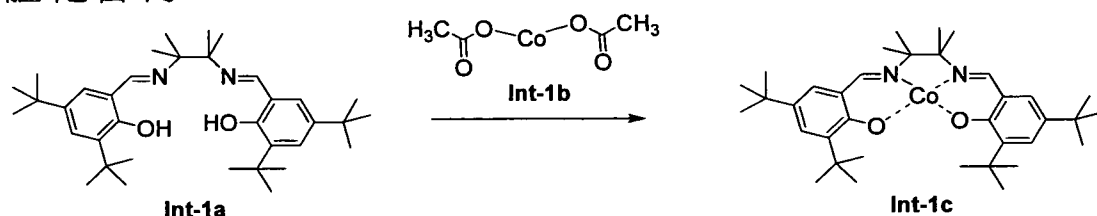
實例

一般方法

市場購得之溶劑、試劑及中間體可原樣使用。市場購得之試劑及中間體並未以下文所闡述之方式製備。¹H NMR光譜係在Varian VNMR System 400 (400 MHz)上獲得且報告為距Me₄Si之ppm低場，其中質子數量、多重峰及耦合常數(以Hertz表示)在括號中指示。在呈現LC/MS數據之情形中，分析係使用Agilent 6110A MSD或Applied Biosystems API-100質譜及Shimadzu SCL-10A LC管柱實施：Altech鉑C18, 3微米，33 mm×7mm ID；梯度流速：0分鐘 - 10% CH₃CN，5分鐘 - 95% CH₃CN，5-7分鐘 - 95% CH₃CN，7分鐘 - 停止。給出母體離子。矽膠上之急驟層析係使用來自Isco, Biotage有限公司預填充正相二氧化矽或來自Fisher Scientific之堆積矽實施。除非另有說明，否則矽膠上之急驟層析係使用己烷/乙酸乙酯自100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度溶析來實施。

實例1

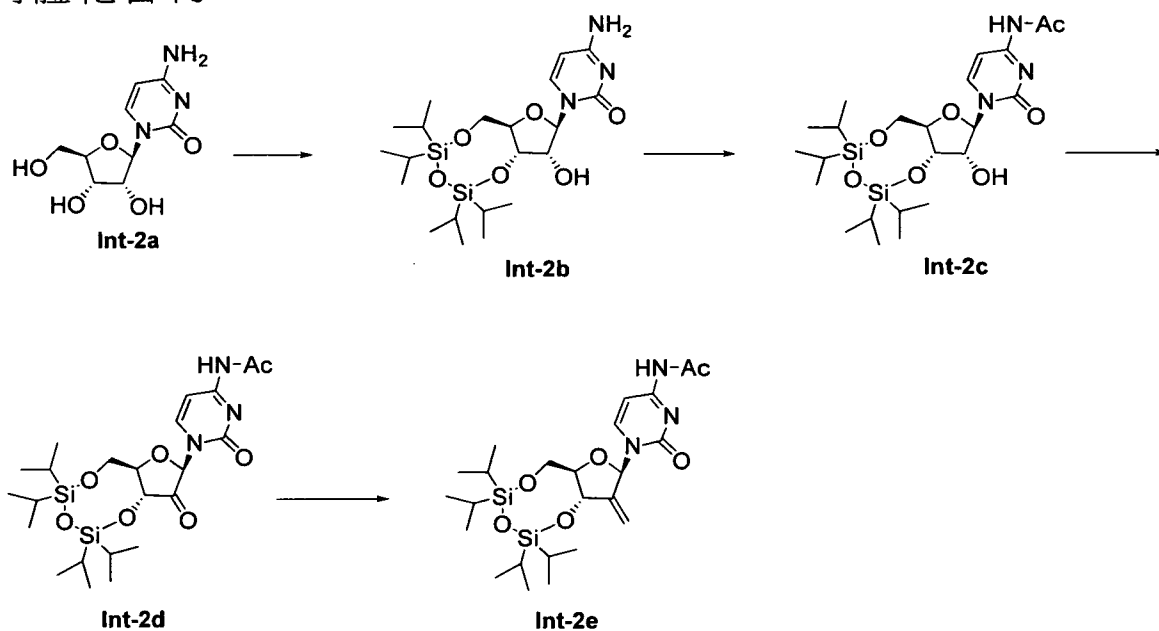
製備中間體化合物Int-1c



將化合物**Int-1a** (733 mg, 1.33 mmol)懸浮於乙醇(10 mL)中並將所得懸浮液加熱至80℃並攪拌5分鐘。然後添加化合物**Int-1b** (236 mg, 1.33 mmol)並將所得反應於80℃下再攪拌2小時。然後使用冰浴將反應冷卻至室溫並過濾反應混合物。將所收集之紅色固體在真空下乾燥，以提供化合物**Int-1c** (579 mg, 72%)。

實例2

製備中間體化合物Int-2e



步驟A - 合成化合物Int-2b

將胞苷(**Int-2a**, 8.0 g, 32.89 mmol)與吡啶(2 × 15 mL)一起共沸且然後懸浮於吡啶(25 mL)中。在15分鐘內向懸浮液中逐滴添加四異丙基二矽氧烷二氯化物(12.0 mL, 35.4 mmol)並將所得反應於室溫下攪拌約15小時。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物

用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將所獲得殘餘物與庚烷一起研磨，以提供13.5 g呈白色固體狀之化合物**Int-2b** $[M+H] = 486.5$ 。

步驟B - 合成化合物**Int-2c**

將化合物**Int-2b** (13.5 mmol, 27.8 mmol)溶解於乙醇(200 mL)中並用乙酸酐(10 mL)處理。將所得反應加熱至65°C並在此溫度下攪拌3小時，然後將反應混合物在真空中濃縮。將所得殘餘物在冰浴中冷卻至0°C並用飽和碳酸氫鈉處理，然後用乙酸乙酯萃取。有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，以提供14.5 g化合物**Int-2c**，其未經進一步純化即使用。 $[M+H]=528.6$ 。

步驟C - 合成化合物**Int-2d**

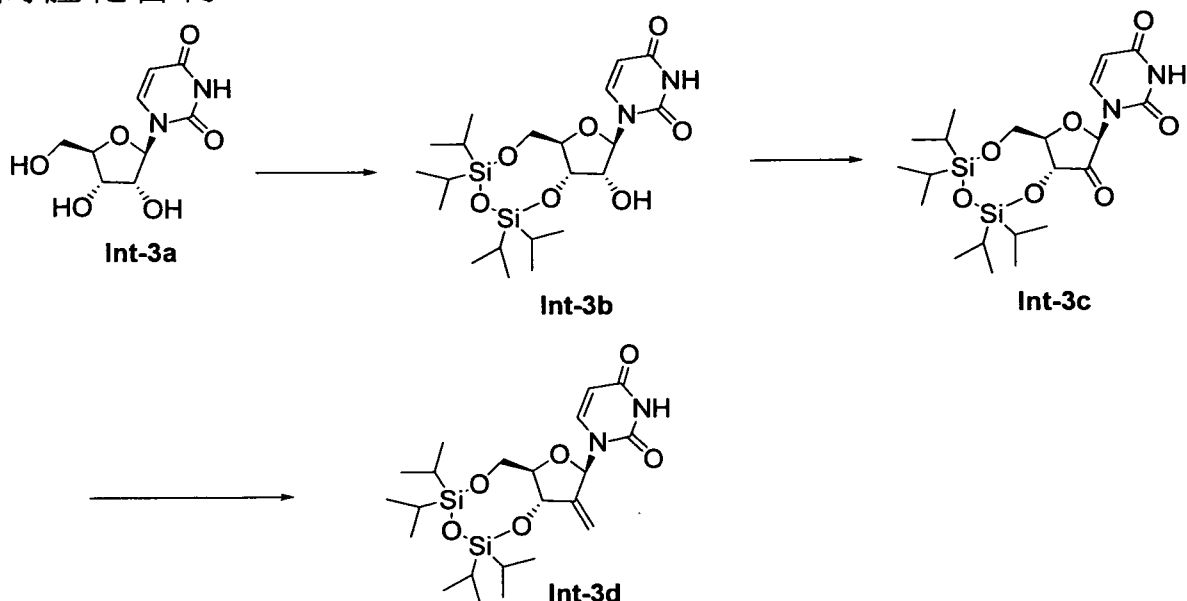
將化合物**Int-2c** (8.0 g, 15.15 mmol)於二氯甲烷(120 mL)中之溶液冷卻至0°C，然後添加戴斯-馬丁高碘烷(15 g, 34.3 mmol)。將所得反應於室溫下攪拌約15小時且然後用乙醚(400 mL)稀釋。將所得溶液用飽和碳酸氫鈉及10% 硫代硫酸鈉之混合物(1:1)洗滌。收集有機相並經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，以提供7.8 g化合物**Int-2d**，其未經純化即使用。 $[M+H]=526$ 。

步驟D - 合成化合物**Int-2e**

將甲基三苯基溴化鏷 (2.72 g, 7.6 mmol)用四氫呋喃(25 mL)稀釋並向所得懸浮液添加KHMDs (0.5 M, 14.5 mL, 7.22 mmol)。將所得反應於室溫下攪拌20分鐘，然後使用冰浴使反應冷卻至0°C並逐滴添加化合物**Int-2d** (1.0 g, 1.9 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。使所得反應升溫至室溫並攪拌4小時，然後反應用飽和氯化銨驟冷並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。所得殘餘物使用矽膠上之急驟層析(2:1己烷/乙酸乙酯)純化，以提供750 mg化合物**Int-2e**。 $[M+H]=524.5$ 。

實例3

製備中間體化合物Int-3d



步驟A - 合成化合物Int-3b

將尿核苷(**Int-3a**, 5.0 g, 18.0 mmol)與吡啶(2×15 mL)一起共沸且然後懸浮於中吡啶(25 mL)。在15分鐘內逐滴添加四異丙基二矽氧烷二氯化物(6.06 mL, 18.95 mmol)且然後將反應於室溫下攪拌約15小時。將反應用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物與甲苯(2×50 mL)一起共沸，以提供7.8 g呈白色固體狀之化合物**Int-3b**，其未經純化即使用。 $[M+H]=487.42$ 。

步驟B - 合成化合物Int-3c

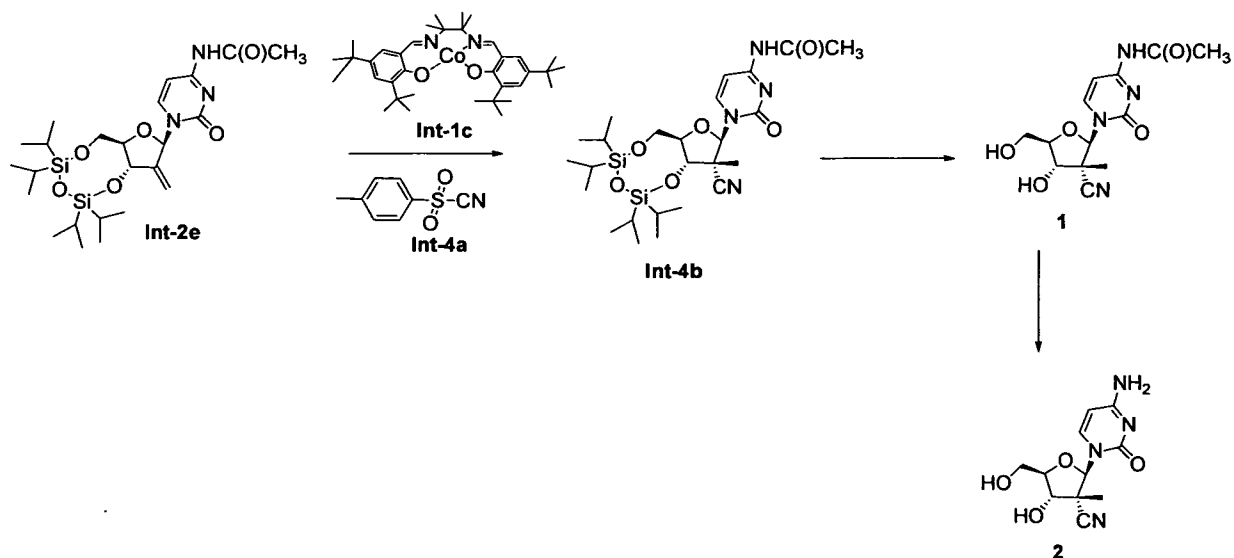
使用實例2、步驟C中所闡述之方法，將化合物**Int-3b**轉化為化合物**Int-3c** (3.8 g)。 $[M+H]=485.2$ 。

步驟C - 合成化合物Int-3d

使用實例2步驟D中所闡述之方法，將化合物**Int-3c**轉化為化合物**Int-3d** (750 mg) $[M+H] = 505.2$ 。

實例4

製備化合物1及2



步驟A - 合成化合物Int-4b

將化合物**Int-2e** (300 mg, 0.57 mmol)、化合物**Int-1c** (10 mg)及化合物**Int-4a** (3.1 g, 17.1 mmol)溶解於二噁烷(2 mL)中並將所得反應於室溫下攪拌5分鐘。然後在2分鐘內逐滴添加苯基矽烷(68 mg, 0.63 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液且然後將反應另外攪拌30分鐘。然後將反應用鹽水驟冷並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將所獲得殘餘物使用矽膠上之急驟層析(2:1 己烷/乙酸乙酯)純化，以提供化合物**Int-4b** (80 mg)。[M+H]=551.5。

步驟B - 合成化合物1

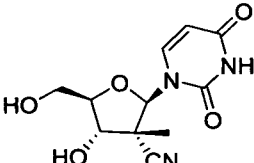
將化合物**Int-4b** (23 mg, 0.042 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中並向所得溶液中添加TBAF (1.0 M, 0.1 mmol)。將反應攪拌1小時，然後將反應混合物在真空中濃縮，且粗製殘餘物使用矽膠上之急驟層析(20%甲醇於二氯甲烷中)純化，以提供5.0 mg化合物**1**。

步驟C - 合成化合物2

將化合物**1** (3.8 mg, 0.012 mmol)溶解於7M於甲醇中之氨(2 mL)中並於室溫下攪拌3小時。將反應在真空中濃縮，且殘餘物使用矽膠上之急驟層析(25%甲醇於二氯甲烷中)純化，以提供3.0 mg化合物**2**。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ :8.11 (d, 1H, $J = 7.58$ Hz), 6.38 (s, 1H), 5.90 (bs, 1H), 4.0 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 1.27 (s, 3H)。

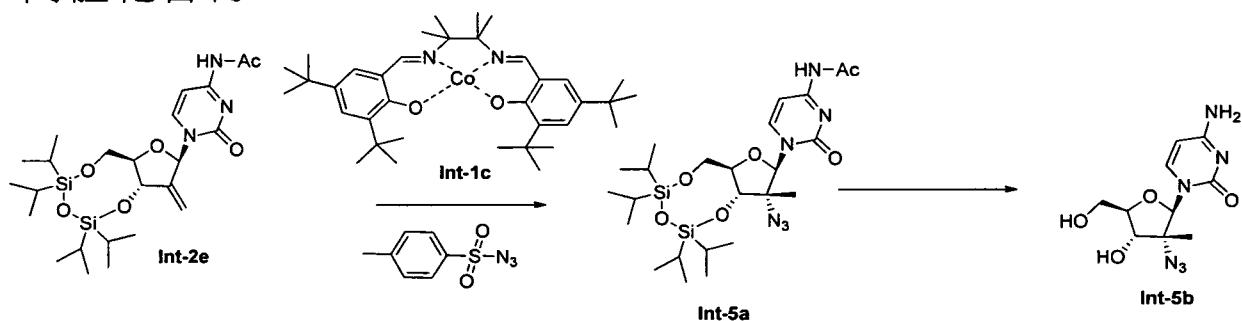
以下本發明之化合物係使用以上實例中所闡述之方法且取代適當反應物及/或試劑來製備。

化合物編號	結構	MS (M + H)
3		290.2

化合物3 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ :8.13 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.33 (s, 1H), 5.7 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.06 (m, 1H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)。

實例5

製備中間體化合物Int-5b



步驟A - 合成化合物Int-5a

將化合物Int-2e (500 mg, 0.955 mmol)及化合物Int-1c (20 mg, 0.033 mmol)溶解於對甲苯磺疊氮(3.0g, 15.01 mmol)中並將所得混合物於室溫下攪拌5分鐘。在2分鐘內逐滴添加苯基矽烷(121 mg, 1.11 mmol)於乙醇(3 mL)中之溶液且然後將反應再攪拌30分鐘。然後將反應用鹽水驟冷並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。所得殘餘物使用矽膠上之急驟管柱層

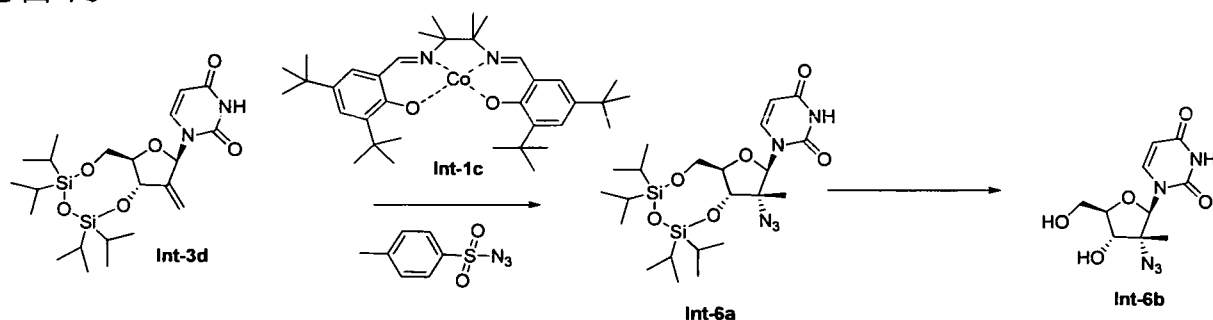
析(2:1 己烷/乙酸乙酯)純化，以提供 197 mg 化合物 **Int-5a**。
 $[M+H]=567.2$ 。

步驟B - 合成化合物Int-5b

將化合物 **Int-5a** (75 mg, 0.132 mmol) 溶解於四氫呋喃(1 mL)中並用 1.0M 四丁基氟化銨(0.265 mmol)處理。將反應攪拌1小時且然後將反應混合物在真空中濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於7M於甲醇中之氨(2 mL)中並於室溫下攪拌3小時。將反應在真空中濃縮並將所獲得殘餘物使用矽膠上之急驟管柱層析(20%甲醇於二氯甲烷中)純化，以提供 11 mg 化合物 **Int-5b**。

實例6

製備化合物Int-6b



步驟A - 合成化合物Int-6a

將化合物 **Int-3d** (5.0 g, 10.36 mmol), 化合物 **Int-1c** (125 mg, 0.207 mmol) 及對甲苯磺疊氮(24 g, 122 mmol)之溶液攪拌5分鐘，然後在30分鐘內逐滴添加苯基矽烷(1.34 g, 12.43 mmol)於乙醇(25 mL)中之溶液。將所得反應攪拌30分鐘，然後反應用鹽水驟冷並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。所得殘餘物使用矽膠上之急驟管柱層析(4:1 己烷/乙酸乙酯)純化，以提供 2.5 g 化合物 **Int-6a**。 $[M+H]=526.2$ 。

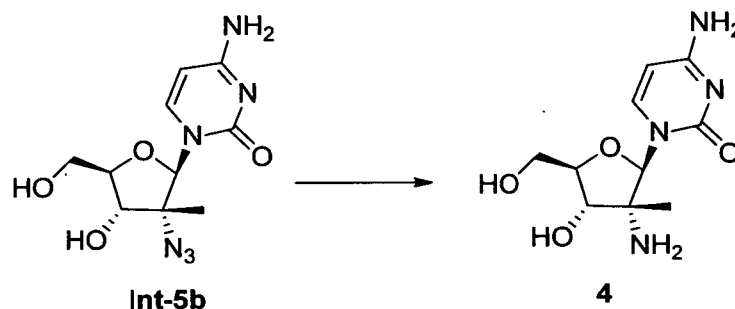
步驟B - 合成化合物6b

向化合物 **Int-6a** (1.6 g, 3.04 mmol) 於四氫呋喃(35 mL)中之溶液添

加四丁基氟化銨(1.0 M, 6.09 mmol)。將所得反應攪拌1小時，然後將反應混合物在真空中濃縮。將所獲得殘餘物使用矽膠上之急驟管柱層析(10%甲醇於二氯甲烷中)純化，以提供650 mg化合物**6b**。

實例7

製備化合物**4**



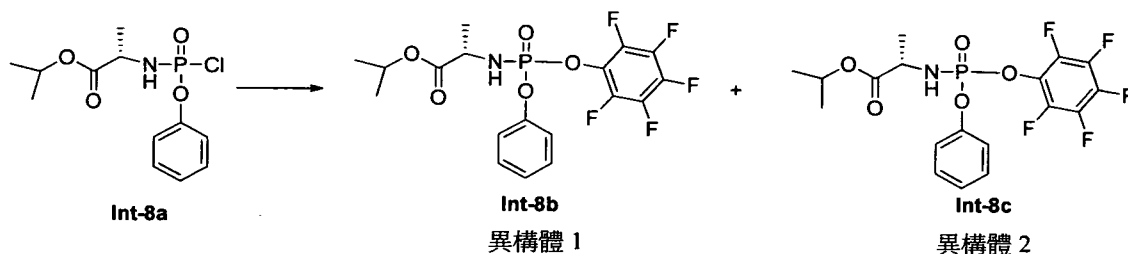
將化合物**Int-5b** (10 mg, 0.035 mmol)溶解於甲醇(10 mL)中並向所得溶液中添加10%碳上鈀(100 mg)。將所得反應抽真空並置於氫氛圍下(使用氫填充氣球)並攪拌2小時。然後反應混合物使用矽藻土短墊過濾並將濾液在真空中濃縮，以提供9.5 mg化合物**4**，其未經進一步純化即使用。 $[M+H]=257.3$ 。

以下本發明之化合物係使用以上實例中所闡述之方法且取代適當反應物及/或試劑來製備。

化合物編號	結構	起始材料	MS (M + H)
5		Int-6b	258.0

實例8

製備化合物**Int-8B**及**Int-8c**

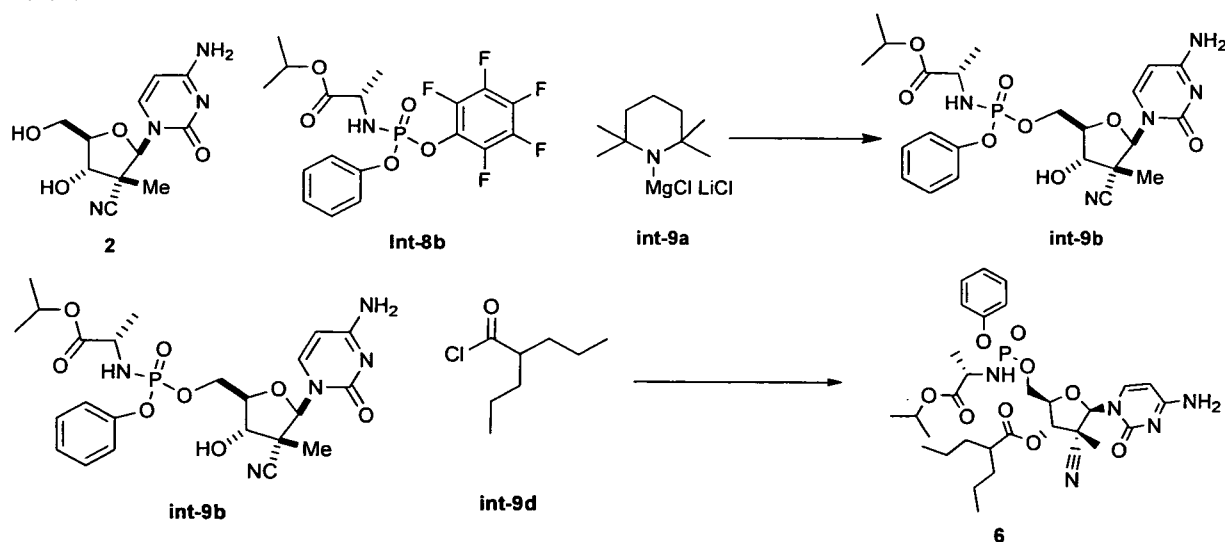


將**Int-8a** (14.2 g, 46.4 mmol)於二氯甲烷(112 mL)之攪拌溶液用五氟苯酚(8.55 g, 46.4 mmol)一次性處理。將溶液冷卻至0℃並在氮氛圍下逐滴添加三乙胺(6.47 mL, 46.4 mmol)。將反應在室溫下攪拌過夜。LCMS展示主要產物。將反應混合物用水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。所獲得之殘餘物藉由矽膠管柱層析(0-30% 己烷/乙酸乙酯)純化，以提供12.56 g白色固體。將固體用10% MBTE/己烷重結晶，以提供呈白色固體狀之化合物**Int 8b** (6.15 g)。將母液(5.3 g 異構體2/異構體1之4:1混合物)藉由矽膠層析(1:1 己烷/乙酸乙酯)純化，以提供**Int 8c** (4.04 g)及額外的**Int 8b** (805 mg)。

類型**Int-8a**之磷醯基氨基氯反應物可使用美國專利第7,879,815號中所闡述之方法來合成。

實例9

製備化合物6



步驟A - 合成化合物**Int-9b**

將NMP (1.0 mL)添加至化合物**2** (50 mg, 0.188 mmol)於THF (3 mL)

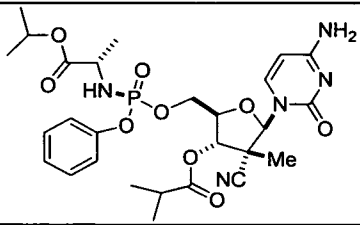
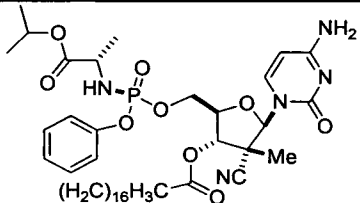
中之溶液中。於0℃下向所得不完全澄清溶液中逐滴添加**int-9a** (0.188 ml, 0.188 mmol)。將反應於0℃下攪拌5分鐘，然後用**int-8b** (85 mg, 0.188 mmol)於0.5 ml THF中之溶液逐滴處理。移除冰浴並在室溫下將反應懸浮液攪拌1.5小時。將反應用10 ml飽和NH₄Cl驟冷且然後稀釋於50 ml EtOAc中並用2×20 ml水及20 ml鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗製材料使用急驟管柱層析在12 g矽膠管柱(2.5-10% MeOH/CH₂Cl₂)上純化，以提供呈白色固體狀之標題化合物**int-9b** (46 mg, 45.7%)。(ES, *m/z*): 535.87 [M+H], ¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, *ppm*): δ 7.66 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.38 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.27 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 8 Hz), 6.38 (s, 1H), 5.86 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.94-5.00 (m, 1H), 4.53 (ddd, 1H, J = 10, 6, 2 Hz), 4.38 (ddd, 1H, J = 10, 6, 4 Hz), 4.09-4.13 (m, 1H), 3.97 (d, 1H, J = 10 Hz), 1.36 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.23 (d, 6H, J = 8 Hz)。

步驟B - 合成化合物6

於0℃下向**int-9b** (32 mg, 0.060 mmol)及DMAP (0.730 mg, 5.98 μmol)於THF (1.5 ml)中之溶液中添加三乙胺(0.025 ml, 0.179 mmol)及水(1.0 ml)。將混合物於0℃下攪拌5分鐘，且然後將**int-9d** (0.026 ml, 0.149 mmol)緩慢添加至反應混合物中且然後將反應於0℃下攪拌0.5小時。反應用飽和NH₄Cl (4.0 ml)驟冷並用2×20 ml EtOAc萃取。有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗製材料在製備型TLC上用10% MeOH/CH₂Cl₂溶析來純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物**6** (30 mg, 76%)。(ES, *m/z*): 662.01 [M+H], ¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, *ppm*): δ 7.65 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.27 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 8 Hz), 6.37 (s, 1H), 5.86 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.17 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.95-5.02 (m, 1H), 4.48-4.74 (m, 1H), 4.26 - 4.33 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 1.64-1.75 (m,

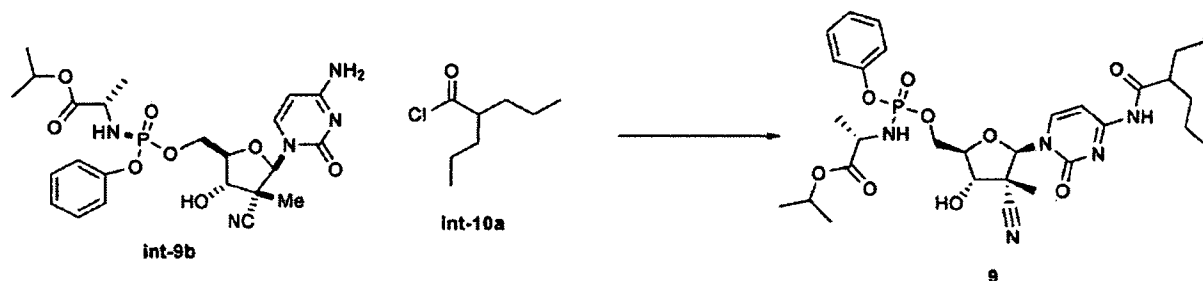
2H), 1.41-1.57(m, 2H), 1.31-1.42 (m, 9H), 1.19-1.26 (m, 6H), 0.49-0.56 (m, 4H)。

以下本發明之化合物係使用以上實例中所闡述之方法且取代適當反應物及/或試劑來製備。

化合物編號	結構	起始材料	MS (M + H)
7		Int-9b	606.2
8		Int-9b	802.44

實例10

製備化合物9



於室溫下向 **int-9b** (50 mg, 0.093 mmol) 於 CH_2Cl_2 (2 ml) 中之溶液中添加 DIPEA (0.082 ml, 0.467 mmol)，隨後添加 **int-1e** (0.016 ml, 0.093 mmol)。將反應攪拌3天，然後用 40 ml CH_2Cl_2 稀釋並用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗製材料使用急驟管柱用 0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶析來純化，獲得呈白色固體狀之經分離標題化合物 **9** (10.8 mg, 17.4%)。(ES, m/z): 662.06 [M+H], ^1H -NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm): δ 8.05 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 8$

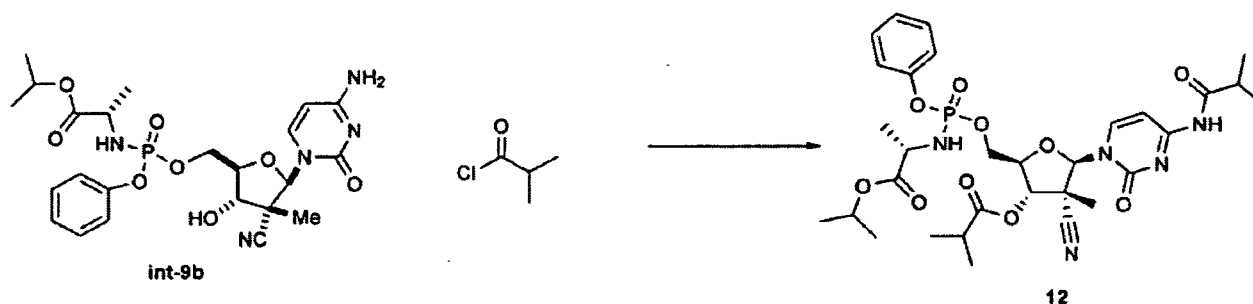
Hz), 7.38(t, 2H, J = 8 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 8 Hz), 4.84-5.02 (m, 1H), 5.54 (ddd, 1H, J = 10, 6, 2 Hz), 4.41 (ddd, 1H, J = 10, 6, 4 Hz), 4.15 - 4.19 (m, 1H), 4.01 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.90-3.98 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 16H), 0.91 (d, 3H, J = 8 Hz)。

以下本發明之化合物係使用以上實例中所闡述之方法且取代適當反應物及/或試劑來製備。

化合物編號	結構	起始材料	MS (M + H)
10		Int-9b	605.92
11		Int-9b	802.57

實例11

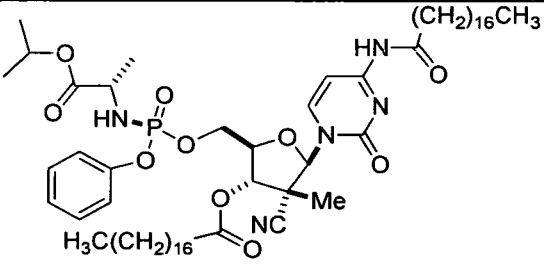
製備化合物12



於室溫下向int-9b (150 mg, 0.280 mmol)於CH₂Cl₂ (2 ml)中之溶液中添加DIPEA (0.245 ml, 1.401 mmol)及二甲基乙醯氯(0.032 ml, 0.308 mmol)。將反應於室溫下攪拌過夜，在真空中濃縮，且將殘餘物直接

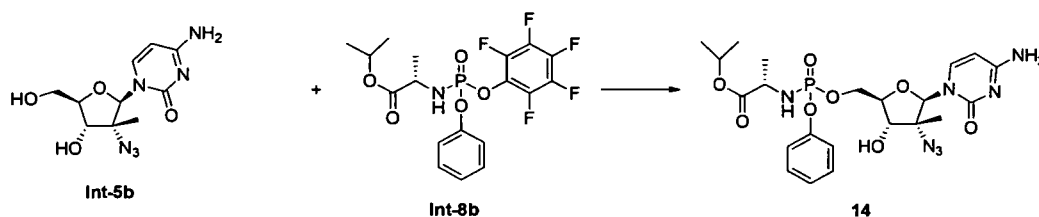
裝載於製備型TLC上並用100% EtOAc溶析。分離出呈白色固體狀之標題化合物**12** (56 mg, 34%)。 (ES, m/z): 675.98 [M+H], $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz, ppm): δ 7.98 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 6.39 (s, 1H), 5.13 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 4.34-4.42 (m, 2H), 3.72-4.00 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 2H), 1.39 (d, 3H, $J = 8$ Hz), 1.16-1.29 (m, 21H)。

以下本發明之化合物係使用以上實例中所闡述之方法且取代適當反應物及/或試劑來製備。

化合物編號	結構	起始材料	MS (M + H)
13		Int-9b	1068.93

實例12

製備化合物14

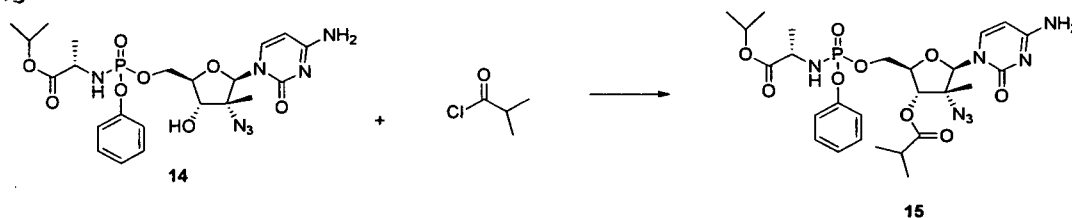


在氮氛圍下在0℃下向於THF (50 mL)及NMP (16 mL)之混合物中之起始核苷**Int-5b** (820 mg, 2.91 mmol)中經由注射幫浦在30分鐘內逐滴添加2,2,6,6-四甲基六氫吡啶基氯化鎂氯化鋰錯合物溶液(2.91 mL, 2.91 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌2小時，然後經由注射幫浦在30分鐘內逐滴添加**Int-8b** (1317 mg, 2.91 mmol)於THF (6.0 mL)中之溶

液。使反應緩慢升溫至室溫並攪拌過夜。將反應用飽和氯化銨(100 mL)驟冷並用EtOAc (2×50 mL)萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物經由24 g矽膠急驟管柱層析(0至20% MeOH/CH₂Cl₂)純化，以獲得產物14 (1.06 g, 66%)。(ES, *m/z*): 551.88 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm): δ 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 5.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.49-4.58 (m, 2H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.07-4.09 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

實例13

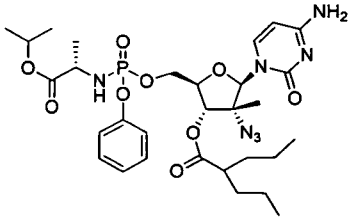
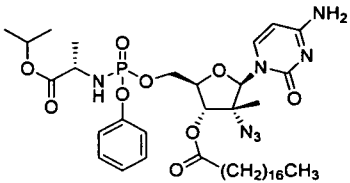
製備化合物15



在0℃下向14 (170 mg, 0.308 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液中添加水(5.0 mL)、三乙胺(0.129 mL, 0.925 mmol)及DMAP (4.14 mg, 0.034 mmol)。將混合物於0℃下攪拌5分鐘。且然後將異丁醯氯(0.081 mL, 0.771 mmol)緩慢添加至反應混合物中。將反應在0℃下攪拌90分鐘，然後用1N HCl水溶液驟冷至pH 6-7。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取且合併之乙酸乙酯萃取物用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物經由矽膠急驟管柱層析(0至20% CH₃OH/CH₂Cl₂)純化，以獲得產物15 (134 mg, 70%)。(ES, *m/z*): 621.95 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm): δ 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.21-5.23 (m, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 2H), 3.89-3.95 (m, 1H), 2.67-2.74 (m,

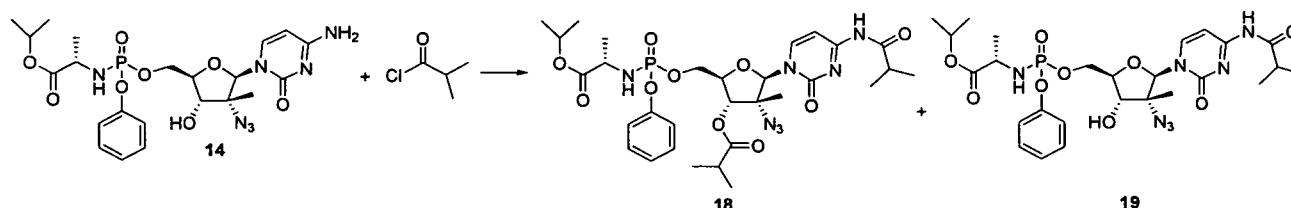
1H), 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21-1.24 (m, 12H)。

以下本發明之化合物係使用以上實例中所闡述之方法且取代適當反應物及/或試劑來製備。

化合物編號	結構	起始材料	MS ($M + H$)
16		化合物14	678.4
17		化合物14	818.4

實例14

製備化合物18及19



於室溫下向**14** (227 mg, 0.412 mmol)於 CH_2Cl_2 (4.0 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.359 mL, 2.058 mmol)及異丁醯氯(0.092 mL, 0.824 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。反應用水驟冷並用 CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 2)萃取。將合併之 CH_2Cl_2 萃取物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型TLC使用60% EtOAc/己烷純化，以獲得化合物**18** (54 mg, 19%)及**19** (151 mg, 59%)。

化合物**18**: (ES, m/z): 692.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H -NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm): δ 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.25 (d, $J =$

8.1 Hz, 1H), 4.93-5.02 (m, 1H), 4.47-4.50 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18-1.25 (m, 18H)。

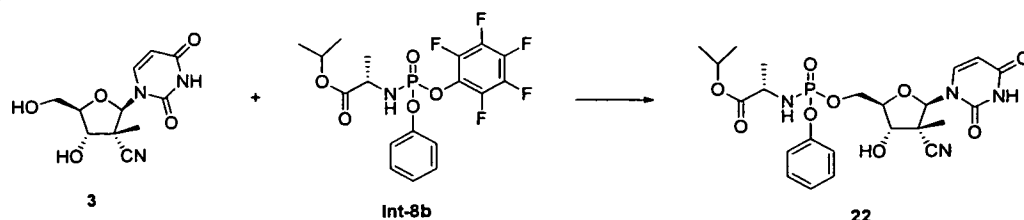
化合物19: (ES, m/z) : 621.98 $[M+H]^+$, 1H -NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) : δ 8.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.12-4.14 (m, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.18-1.22 (m, 12H)。

以下本發明之化合物係使用以上實例中所闡述之方法且取代適當反應物及/或試劑來製備。

化合物編號	結構	起始材料	MS (M + H)
20		化合物14	818.3
21		化合物14	1084.7

實例15

製備化合物22

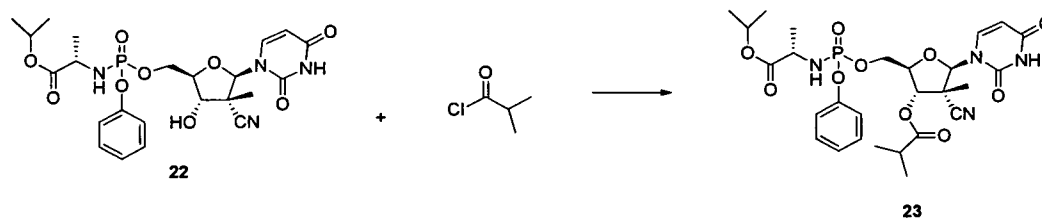


在氮氛圍下在0℃下向於THF (200 mL)及NMP (60 mL)之混合物中之起始核苷3 (5.0 g, 18.71 mmol)經由注射幫浦在50分鐘內逐滴添加

2,2,6,6-四甲基六氫吡啶基氯化鎂氯化鋰錯合物溶液(20.58 mL, 20.58 mmol)。將反應混合物攪拌85分鐘在0℃下，然後經由注射幫浦在60分鐘內逐滴添加**Int-8b** (9.75 g, 21.52 mmol)於THF (60.0 mL)中之溶液，使反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌2小時。反應用乙酸(1.392 mL, 24.32 mmol) (pH~6-7)驟冷，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物經由矽膠急驟管柱層析(0至10% CH₃OH/CH₂Cl₂)純化，以獲得產物**22** (6.27 g, 63%)。(ES, *m/z*): 537.44 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm): δ 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.02-4.03 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

實例16

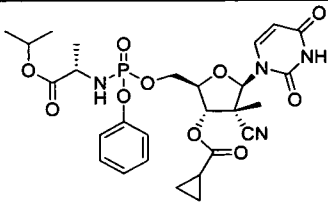
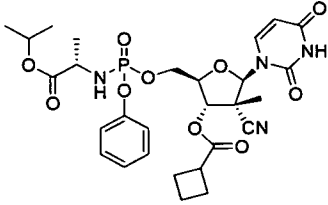
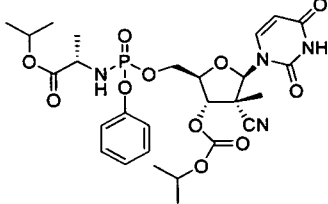
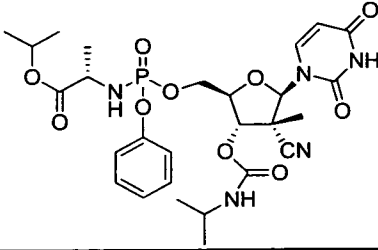
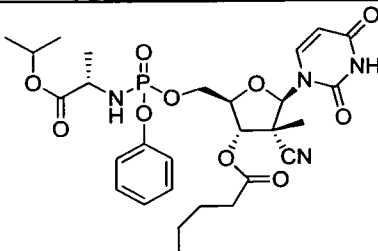
製備化合物**23**

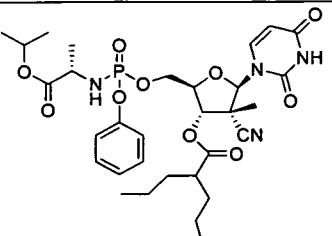
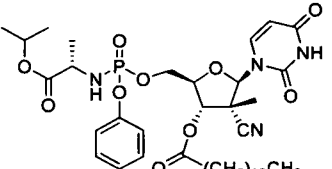


在0℃下向**22** (4.5 g, 8.39 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加水 (50.0 mL)、三乙胺(3.51 mL, 25.2 mmol)及DMAP (0.123 g, 1.007 mmol)。將混合物於0℃下攪拌5分鐘。且然後將異丁醯氯(1.758 mL, 16.78 mmol)緩慢添加至反應混合物中。將反應在0℃下攪拌90分鐘，然後用1N HCl水溶液驟冷至pH 6-7。混合物用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取。將合併之乙酸乙酯萃取物用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物經由矽膠急驟管柱層析(0至10% CH₃OH/CH₂Cl₂)純化，以獲得產物**23** (4.8 g, 94%)。(ES, *m/z*): 607.52

$[M+H]^+$, 1H -NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) : δ 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.21-1.27 (m, 12H)。

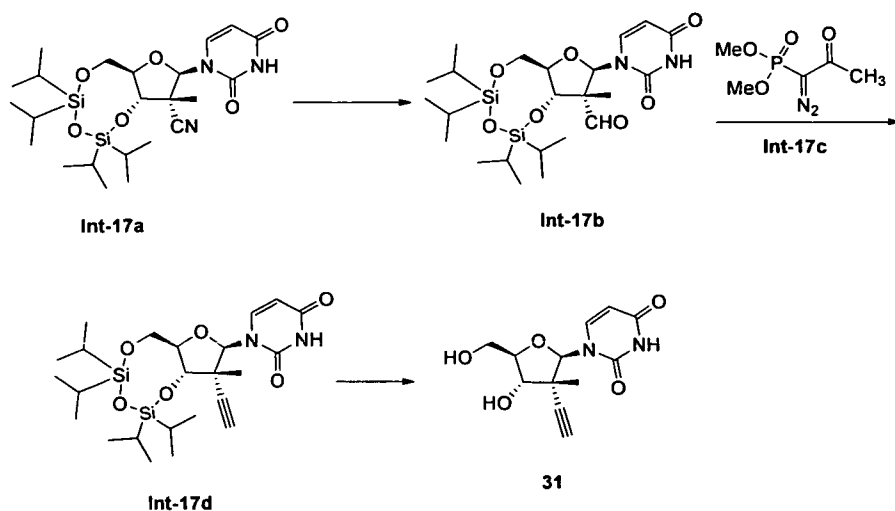
以下本發明之化合物係使用以上實例中所闡述之方法且取代適當反應物及/或試劑來製備。

化合物編號	結構	起始材料	MS (M + H)
24		化合物22	605.4
25		化合物22	619.1
26		化合物22	623.1
27		化合物22	622.3
28		化合物22	621.2

29		化合物22	663.2
30		化合物22	803.4

實例17

製備化合物31



Int-17a係使用實例4中找到之程序來合成。

步驟A - 合成化合物Int-17b

將於二氯甲烷 (7 mL)中之化合物**Int-17a** (178 mg, 0.349 mmol)用雙(環戊二烯基)氫氯二茂鎢(900 mg, 3.49 mmol)處理。將反應於室溫下攪拌30分鐘。添加飽和酒石酸鉀鈉溶液(10 mL)及乙酸乙酯(10 mL)並將混合物攪拌直至澄清為止。分離各層，並用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水相。有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，以提供呈黃色泡沫狀之化合物**Int-17b** (151 mg)。
[M+H]=513.3。

步驟B - 合成化合物Int-17d

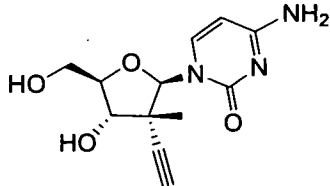
於0°C下向**Int-17b** (186 mg, 0.362 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液

中添加**Int-17c** (104 mg, 0.543 mmol)及 K_2CO_3 (150 mg, 1.086 mmol)。將反應自0℃攪拌至室溫達6小時。將反應用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。反應藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯/己烷)純化，獲得**Int-17d** (42.5 mg)。[M+H]=509.3。

步驟C - 合成化合物31

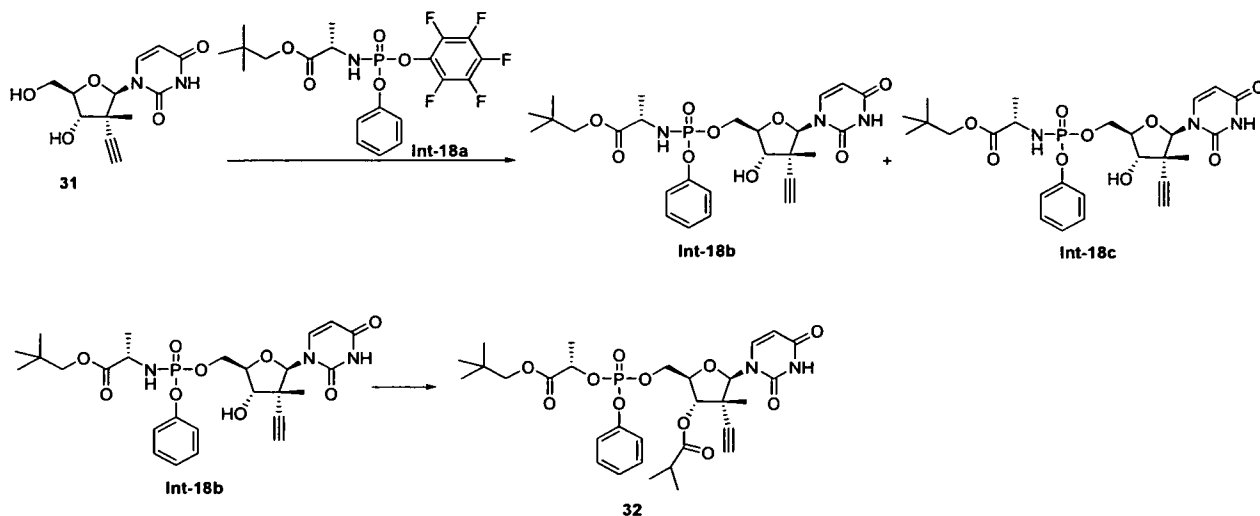
向化合物**Int-17d** (48.5 mg, 0.095 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨溶液(0.19 mL, 0.191 mmol, 1 M於THF中)。將反應攪拌30分鐘。將反應混合物在真空中濃縮，且所獲得之殘餘物藉由矽膠製備型TLC (5%甲醇於二氯甲烷中)純化，以提供14.3 mg化合物**31**。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.68 (d, $J = 8.0$ Hz), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 13.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 1.22 (s, 3H)。

以下本發明之化合物係使用以上實例中所闡述之方法且取代適當反應物及/或試劑來製備。

化合物編號	結構	起始材料	MS ESI 經退卷積
37		化合物Int-17a之胞苷類似物	266.4

實例18

製備化合物32



步驟A – 合成Int-18B及Int-18c

於0°C下向化合物**1** (150 mg, 0.563 mmol)於THF (32 ml)中之溶液中添加第三丁基氯化鎂(1.408 ml, 1.408 mmol)。將反應混合物攪拌15分鐘之後，然後逐滴添加**Int-18a** (325 mg, 0.676 mmol，使用實例8之化學試劑合成之非鏡像異構體混合物)於THF (9 ml)中之溶液且然後使反應升溫至室溫。攪拌7小時後，將反應混合物用飽和氯化銨驟冷並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。所得殘餘物使用矽膠上之急驟管柱層析(SNAP 50 g, 0-10%於DCM中之MeOH，經90分鐘)純化，以提供90 mg非鏡像異構體，其藉由SFC分離，提供主要異構體**Int-18b** (51.4 mg)及次要異構體**Int-18c** (5 mg)。

Int-18b [M+H] = 564.2 ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD, ppm) 7.60 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.37 (dd, 2H, J = 8.1, 7.7 Hz), 7.26 (d, 2H J= 7.9 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 7.5, 7.3 Hz), 6.24 (s, 1H), 5.60 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 3.84 (d, 2H, J = 9.9 Hz), 3.74 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 2.80 (s, 1H), 1.39 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.20 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)

Int-18c [M+H] = 564.2 ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD, ppm) 7.74 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.37 (dd, 2H, J = 8.2, 7.6 Hz), 7.24 (d, 2H J= 8.6

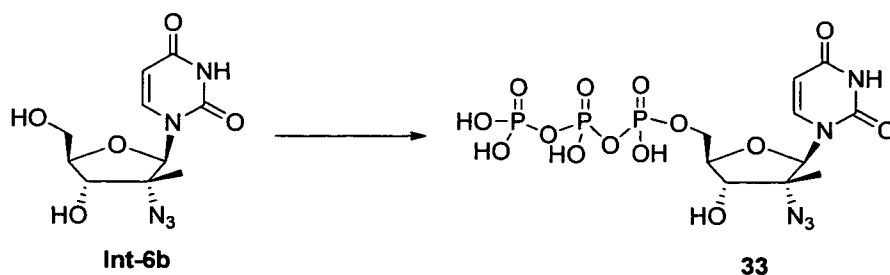
Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 7.5, 7.1 Hz), 6.25 (s, 1H), 5.62 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.54-4.60 (m, 1H), 4.39-4.45 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.78 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 2.85 (s, 1H), 1.35 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.18 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)

步驟B - 合成化合物32

向化合物**Int-18b** (37 mg, 0.066 mmol)於四氫呋喃(1.2 mL)及水(1.2 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.0275 mL, 0.197 mmol)及DMAP (0.882 mg, 0.0072 mmol)。將反應混合物於0°C下攪拌5分鐘之後，添加氯異丁烷(0.017 mL, 0.164 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌2小時。LC-MS及TLC展示起始材料並未消失。向反應混合物中添加三乙胺(0.11 mL, 0.788 mmol)及DMAP (3.53 mg, 0.028 mmol)及氯異丁烷(0.068 mL, 0.656 mmol)並繼續於室溫下攪拌過夜。將反應混合物用HCl (0.2 M)酸化以調節PH 6-7並用EtOAc萃取。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。所得殘餘物使用矽膠上之急驟管柱層析(25 g SNAP, 0-100% EtOAc於己烷中，30分鐘，然後於100% EtOAc下保持15分鐘)純化，以提供化合物**32** (25 mg)。[M+H]⁺ = 634.3；¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, ppm) 7.66 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.37 (dd, 2H, J = 8.4, 7.7 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 7.5, 7.2 Hz), 6.27 (s, 1H), 5.59 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.09 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 3.81 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 2.90 (s, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 1.39 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.24 (d, 6H, J = 7.1 Hz), 1.20 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)

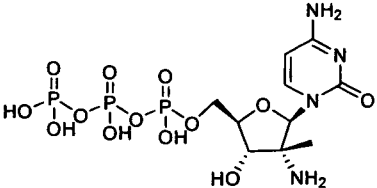
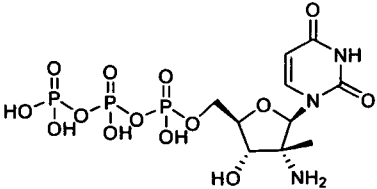
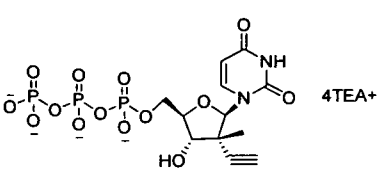
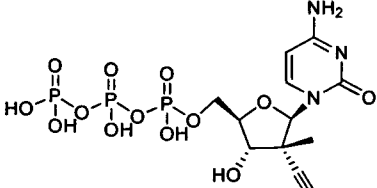
實例19

製備化合物33



將化合物**Int-6b** (15 mg, 0.05 mmol, 1.00當量)於磷酸三甲酯(1.0 mL)中之溶液置於氮氛圍下並向溶液中添加質子海綿(17 mg, 0.08 mmol, 1.50當量)。使反應冷卻至0℃，然後於0℃下添加三氯化磷醯(32 mg, 0.21 mmol, 4.50當量)。將所得反應於0℃下攪拌4小時，然後添加焦磷酸鹽(200 mg, 0.37 mmol, 5.00當量)、N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)及三丁胺(0.03 mL, 10.00當量)之溶液。將所得反應於0℃下攪拌1小時，然後藉由添加3.0 ml三乙基碳酸氫銨緩衝液(1M)使反應驟冷。將反應混合物在真空中濃縮並將所獲得殘餘物使用製備型HPLC利用以下條件(1號-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))來純化：管柱，1號-PrepC-008(Atlantis HILIC Silica 19*150 186003959 0110182551kk 03)，流動相：乙腈及含有50 mmol碳酸氫銨之水(88%水利用50 mmol碳酸氫銨在17分鐘內降至62%)；檢測器，UV 220 & 254 nm。此提供12 mg (43%)呈淺黃色固體之化合物**33**。(ES, m/z): 522 $[M-H]^-$; 1H -NMR (D_2O , 400MHz, ppm): δ 7.86 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.99-4.70 (m, 4H), 1.40 (s, 3H); ^{31}P -NMR (D_2O , 162MHz, ppm): δ -6.09 (s, 1P), -11.12 (s, 1P), -21.33 (s, 1P)。

以下本發明之化合物係使用以上實例中所闡述之方法且取代適當反應物及/或試劑來製備。

化合物編號	結構	起始材料	MS ESI , 經退卷積
34		化合物2	495.8
35		化合物5	496.8
36		化合物31	506.0
38		化合物37	504.4

實例20

核苷三磷酸酯類似物對HCV NS5B聚合酶之抑制

為量測本發明之化合物核苷三磷酸酯對HCV NS5B RNA依賴性RNA聚合酶之酶活性抑制，使用放射性標記之核苷納入分析。此分析係國際公開案第WO2002/057287號中所闡述之分析的修改版本。簡言之，將50 μ L含有以下各項之反應物於室溫下培育1小時：20 mM HEPES (pH 7.3)；7.5 mM DTT；20個單位/ml RNasIN；1 μ M ATP、GTP、UTP及CTP中之每一者；20 μ Ci/mL [33 P]-CTP；10 mM MgCl；60 mM NaCl；100 μ g/ml BSA；0.021 μ M DCoH雜聚物RNA模板；及5 nM NS5B (1b-BK Δ 55)酶。然後藉由添加500 mM EDTA (50 μ L)終止分析。將反應混合物轉移至Millipore DE81過濾板並使用Packard

TopCount測定納入之經標記CTP。然後可根據利用抑制劑之10個連續3倍稀釋液一式兩份之試驗計算化合物IC₅₀值。NTP抑制劑之固有效能(Ki)係根據其NS5B IC₅₀使用競爭抑制劑之Cheng-Prusoff方程式來導出，如Cheng等人，*Biochem Pharmacol* **22**:3099-3108 (1973)所闡述： $K_i = IC_{50} / (1 + [S]/K_m)$ ，其中[S] = 1 μM，且K_m係在不存在外源性抑制劑之分析中獲得半最大酶活性之同源NTP之濃度。

使用此方法獲得本發明以下所選化合物之NTP類似物的數據，且闡釋於下文中。此數據表明，核苷三磷酸酯(NTP)化合物係強力且有效之HCV NS5B聚合酶抑制劑。亦呈現標記為化合物B及化合物C之比較化合物之數據。

化合物編號	NTP Ki(μM)
34	0.05
35	4.7
36	11
38	0.06

實例21

複製子活性及細胞毒性分析

為量測本發明化合物之基於細胞之抗HCV活性，在用本發明之化合物處理之前一天將複製子細胞(1b-Con1)以5000個細胞/孔接種於96孔板中。然後將於DMSO中之各種濃度之本發明測試化合物添加至複製子細胞，其中在分析培養基中DMSO之最終濃度為0.5%且胎牛血清為10%。投藥三天後收穫細胞並使用即時RT-PCR (Taqman分析)利用GAPDH RNA作為內源性對照測定複製子RNA含量。根據利用抑制劑之10個連續2倍稀釋液一式三份之試驗計算EC₅₀值。為量測抑制劑在複製子細胞中之細胞毒性，根據針對CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Cat編號G3580)之製造商方

案對如複製子活性分析中一樣經處理之細胞在投藥後三天實施MTS分析。CC₅₀係相比於媒劑處理之細胞受到50%抑制之抑制劑濃度。可使用相同MTS方案測量在其他類型細胞中之細胞毒性。

使用此方法獲得本發明所選化合物之數據，且闡釋於下文中。此數據表明，化合物具有超過複製子活性之顯著細胞毒性窗。

化合物	複製子(1b) EC ₅₀ (μM)	細胞毒性 (μM)
6	0.125	50
7	0.425	>100
8	5.09	6.54
10	9.5	10
11	1.8	25
12	10	76
13	>100	>100
15	0.6	>100
16	0.1	13
17	8.2	9.9
18	15	>100
19	8.5	>100
20	3.6	>100
23	0.7	>100
24	6.3	>100
25	0.7	>100
26	1.0	>100
27	>100	>100
28	0.7	76
29	0.19	20
32	10	59

實例22

線粒體毒性分析

抑制劑在複製子細胞中之線粒體毒性可藉由相對於核基因對照其對線粒體基因組複製數之效應來評估。在抑制劑處理之前一天將複製子細胞以60,000個細胞/孔接種於6孔板中。在處理之第一天添加於培養基中之各種濃度之抑制劑且此後每三天更換投藥培養基。在投藥後指定天數收穫細胞；使用DNeasy血液及組織套組(Blood & Tissue Kit) (Qiagen, Cat編號69504)分離總DNA並藉由標準分光光度方法來定量。可使用線粒體特異性DNA引物之兩個替代組：1) 5'-CACCCAAGAACAGGGTTTGT-3' (SEQ. ID. NO. 1) (F3212，正向)、5'-TGGCCATGGGTATGTTGTTAA-3' (SEQ. ID. NO. 2) (R3319，反向)、6-FAM-5'-TTACCGGGCTCTGCCATCT-3'-TAMRA (SEQ. ID. NO. 3) (探針) (參見Bai等人，*Ann NY Acad Sci* **1011**:304-309 (2004))；或2) 5'-TGCCCGCCATCATCCTA-3' (SEQ. ID. NO. 4) (COX II，正向)、5'-CGTCTGTTATGTAAAGGATGCGT-3' (SEQ. ID. NO. 5) (COX II，反向)、6-FAM-5'-TCCTCATCGCCCTCCCATCCC-3'-TAMRA (SEQ. ID. NO. 6) (探針) (參見Stuyver等人，*Antimicrob Agents Chemother* **46**:3854-3860 (2002))。在Taqman定量PCR分析中引物以500 nM使用且探針以200 nM使用。核基因對照定量係使用ABI PDAR部分編號4310875 (20X)對18S DNA平行進行。將經抑制劑處理之細胞之 Δ CT值(mt DNA與18S DNA間之CT差別)與媒劑處理之細胞相比較。在其他類型之細胞中之線粒體毒性可使用相同方案量測。

本發明並不限於意欲說明本發明之數個態樣之實例中所揭示之具體實施例，且功能相當之任何實施例均在本發明之範圍內。實際上，除那些本文所示及所闡述之實施例以外，本發明之各種修改對熟悉此項技術者將顯而易見，且該等修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範圍內。

本文引用許多參考文獻，其整個揭示內容以引用的方式併入本文中。

【符號說明】

無

【序列表】

<110>	美商默沙東藥廠 維納 吉拉賈沃伯翰 史蒂芬 柏根 鄺 T 楚昂 平 陳 安琪拉 克拉克斯 法蘭克 伯納特 莎拉 伊斯波茲 慶梅 洪 伊恩 丹維斯	
<120>	2'-甲基經取代之核苷衍生物及其用於治療病毒疾病之使用方法	
<130>	23339	
<160>	6	
<170>	PatentIn version 3.5	
<210>	1	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>	寡核苷酸引物	
<400>	1 cacccaagaa cagggtttgt	20
<210>	2	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>	寡核苷酸引物	
<400>	2 tggccatggg tatgttgita a	21
<210>	3	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>	寡核苷酸引物	
<400>	3 ttaccgggct ctgccatct	19
<210>	4	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>	寡核苷酸引物	
<400>	4 tgcccgccat catccta	17
<210>	5	
<211>	23	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

<220>
<223> 寡核苷酸引物

<400> 5
cgctctgttat gtaaaggatg cgt 23

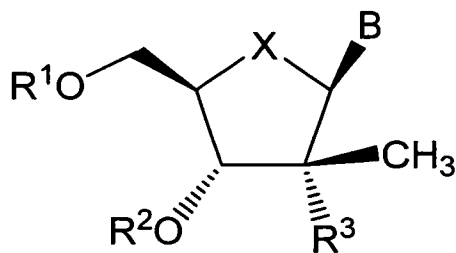
<210> 6
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 寡核苷酸引物

<400> 6
tccctcatcgc cctcccatcc c 21

申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有式(I)：

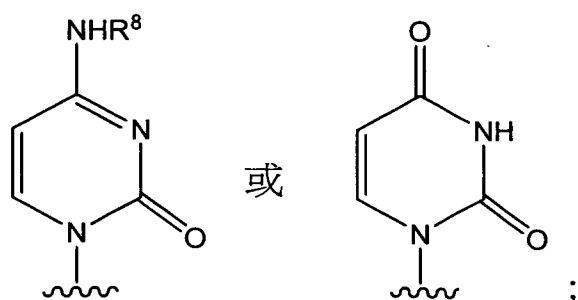


(I)

或其醫藥上可接受之鹽，

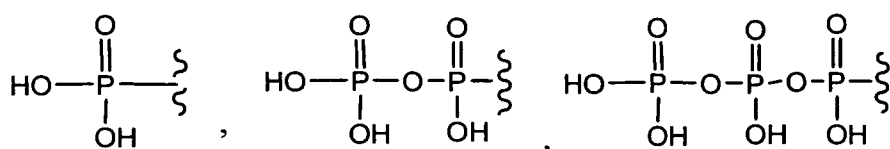
其中：

B 係：

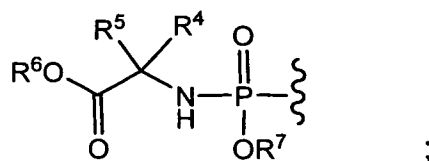


X 係O、N、S或 CH_2 ；

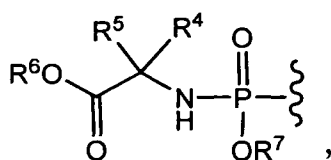
R^1 係H、



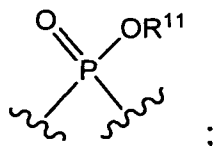
或



R^2 係 H、 $-C(O)-(C_1-C_{20}$ 烷基)、 $-C(O)-(C_3-C_6$ 環烷基)、 $-C(O)O-(C_1-C_{20}$ 烷基)、 $-C(O)O-(C_3-C_6$ 環烷基)、 $-C(O)NH-(C_1-C_{20}$ 烷基)、 $-C(O)NH-(C_3-C_6$ 環烷基)或



或 R^1 及 R^2 聯合以形成具有下式之基團：



R^3 係-CN、-N₃或-C≡CH；

R^4 係H、C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、苯基或苄基，其中該C₁-C₆烷基可視情況經選自以下之基團取代：鹵基、-OR¹²、-SR¹²、胍基、-N(R¹²)₂、-C(O)OR¹²、-C(O)N(R¹²)₂、-NHC(O)R¹²、5或6員單環雜芳基及9或10員雙環雜芳基，且其中該苯基及該苄基可視情況經最多2個各自獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、鹵基及-OR¹²；

R^5 係H、C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、苯基或苄基，其中該C₁-C₆烷基可視情況經選自以下之基團取代：鹵基、-OR¹²、-SR¹²、胍基、-N(R¹²)₂、-C(O)OR¹²、-C(O)N(R¹²)₂、-NHC(O)R¹²、5或6員單環雜芳基及9或10員雙環雜芳基，且其中該苯基及該苄基可視情況經最多2個各自獨立地選自以下之基團取代：C₁-C₆烷基、鹵基及-OR¹²；

R^6 係H、C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、-(C₁-C₃伸烷基)_m-(C₃-C₇環烷基)、-(C₁-C₃伸烷基)_m-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₃伸烷基)_m-金剛烷基，其中該C₁-C₂₀烷基、該C₂-C₂₀烯基、該C₆-C₁₀芳基及該金剛烷基可視情況經最多3個各自獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OR¹²、-C(O)OR¹²、CN、NO₂、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₃-C₇環烷基、C₆-C₁₀芳基、5或6員單環雜芳基、9或10員雙環雜芳基、-N(R¹²)₂、-C(O)N(R¹²)₂、-SR¹²、-

$S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)OR^{12}$ 及 $-NHC(O)N(R^{12})_2$ ；

R^7 係H、 C_6-C_{10} 芳基、5或6員單環雜芳基、9或10員雙環雜芳基或 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})-C(O)O-(C_1-C_6\text{烷基})$ ，其中該 C_6-C_{10} 芳基、該5或6員單環雜芳基及該9或10員雙環雜芳基可視情況經 R^{13} 取代；

R^8 係H或 $-C(O)-(C_1-C_{20}\text{烷基})$ ；

R^{11} 係H、 C_1-C_{20} 烷基、 C_2-C_{20} 烯基、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、 $C_3-C_7\text{環烷基}$ 、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m$ -金剛烷基、5或6員單環雜芳基、9或10員雙環雜芳基，其中該 C_1-C_{20} 烷基、該 C_2-C_{20} 烯基、該 C_6-C_{10} 芳基、該金剛烷基、該5或6員單環雜芳基及該9或10員雙環雜芳基可視情況經最多5個各自獨立地選自以下之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5或6員單環雜芳基、9或10員雙環雜芳基、鹵基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 $-O-(C_1-C_6\text{鹵烷基})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 及 $-NHC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)OR^{12}$ 及 $-NHC(O)N(R^{12})_2$ ；

每次出現之 R^{12} 獨立地為H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-(4\text{至}7\text{員雜環烷基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-(5\text{或}6\text{員單環雜芳基})$ 或 $-(C_1-C_3\text{伸烷基})_m-(9\text{或}10\text{員雙環雜芳基})$ ，其中該 C_3-C_7 環烷基、該 C_6-C_{10} 芳基、該4至7員雜環烷基、該5或6員單環雜芳基或該9或10員雙環雜芳基可視情況經 R^{16} 取代；

R^{13} 代表1至5個各自獨立地選自以下之取代基： C_1 - C_6 烷基、鹵基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 鹵烷基)、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 及 $-NHC(O)R^{12}$ ，或任兩個在毗鄰環碳原子上之 R^{13} 基團可組合以形成 $-O-R^{14}-O-$ ；

R^{14} 係 $-[C(R^{15})_2]_n-$ ；

每次出現之 R^{15} 獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基；

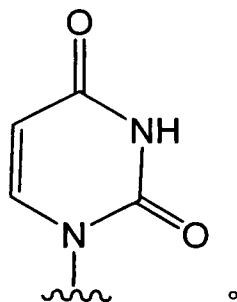
R^{16} 代表1至5個各自獨立地選自以下之取代基： C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、鹵基、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 鹵烷基)、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 及 $-NHC(O)R^{17}$ ；

每次出現之 R^{17} 獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ -(C_3-C_7 環烷基)、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ -(C_6-C_{10} 芳基)、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ -(4至7員雜環烷基)、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ -(5或6員單環雜芳基)或 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m$ -(9或10員雙環雜芳基)；

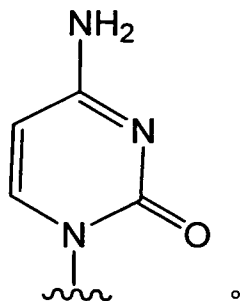
每次出現之 m 獨立地為0或1，且

每次出現之 n 獨立地為1、2或3。

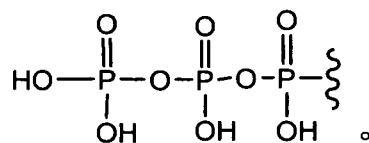
2. 如請求項1之化合物，其中X係O。
3. 如請求項1或2之化合物，其中B係：



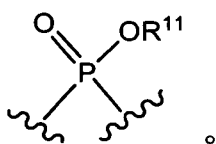
4. 如請求項1或2之化合物，其中B係：



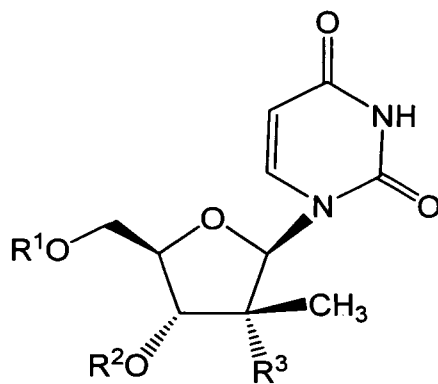
5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 係：



6. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 及 R^2 聯合以形成具有下式之基團：



7. 如請求項1之化合物，其具有下式：

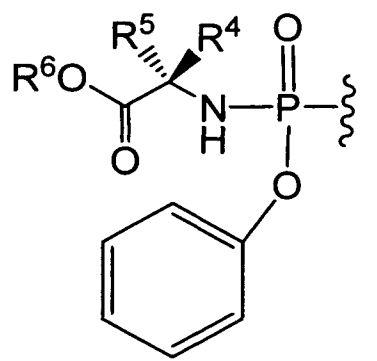


(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

R^1 係：



R^2 係 H 或 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$;

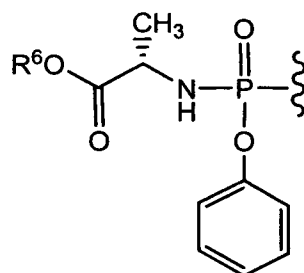
R^3 係 $-CN$ 、 $-N_3$ 或 $-C\equiv CH$;

R^4 係 H ;

R^5 係 C_1-C_6 烷基 ; 且

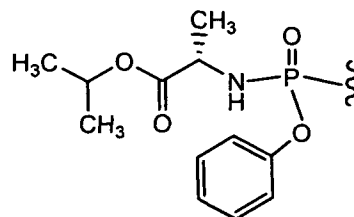
R^6 係 C_1-C_6 烷基。

8. 如請求項 1、2 及 7 中任一項之化合物，其中 R^3 係 $-CN$ 。
9. 如請求項 1、2 及 7 中任一項之化合物，其中 R^3 係 $-N_3$ 。
10. 如請求項 1、2 及 7 中任一項之化合物，其中 R^3 係 $-C\equiv CH$ 。
11. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^1 係：



且 R^6 係 C_1-C_6 烷基。

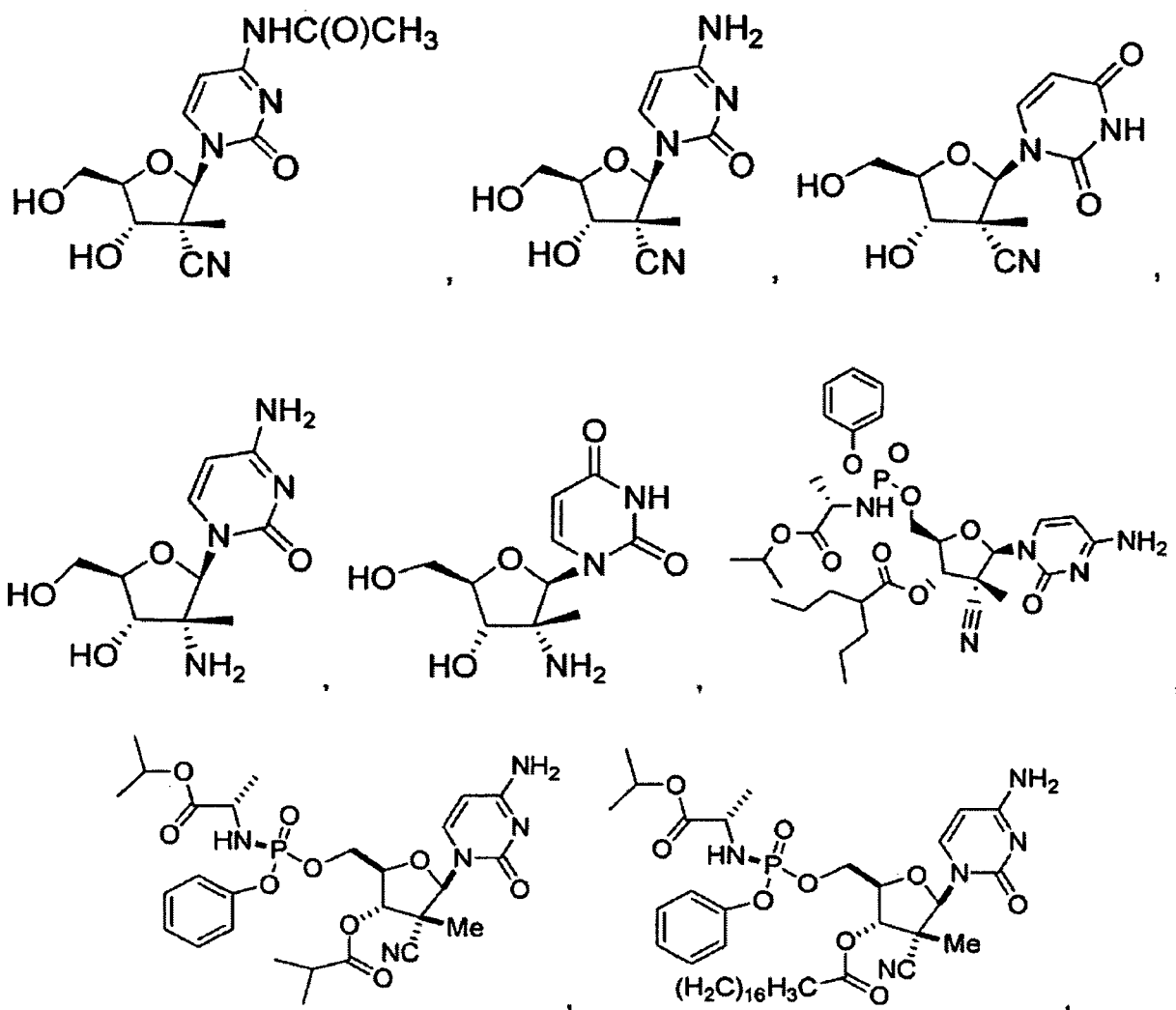
12. 如請求項 9 之化合物，其中 R^1 係：

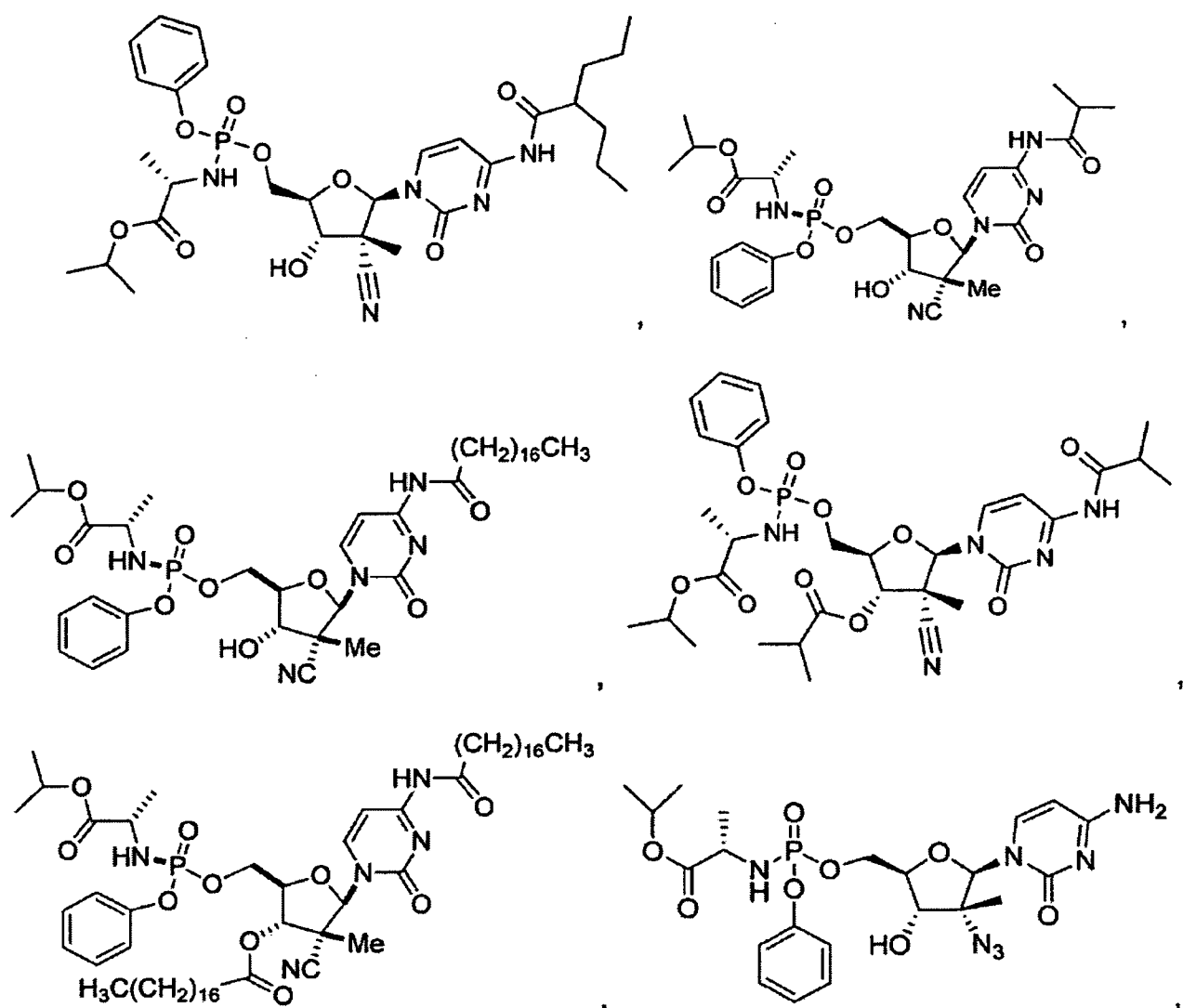


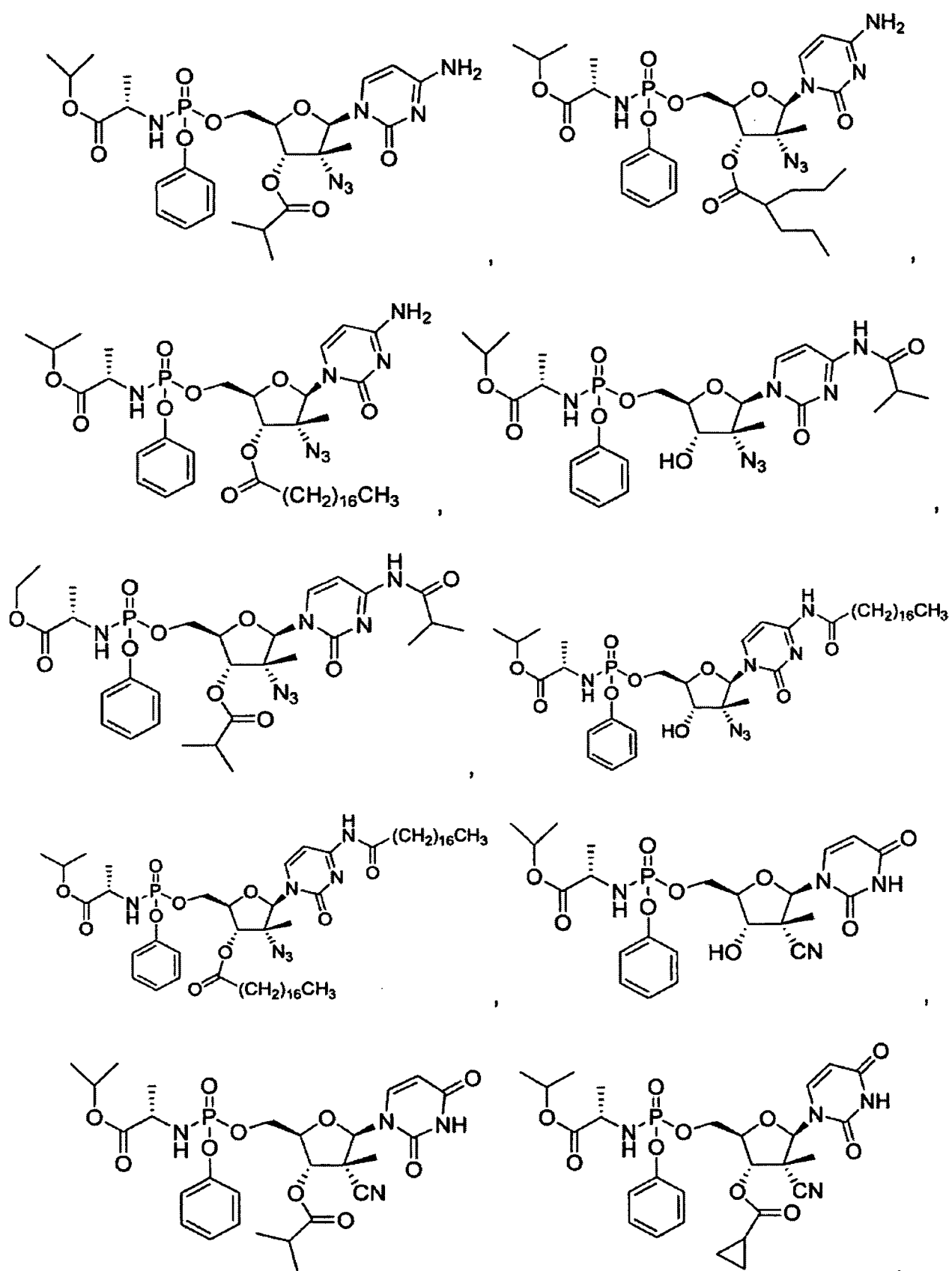
13. 如請求項 1、2 及 7 中任一項之化合物，其中 R^2 係 H。
14. 如請求項 1、2 及 7 中任一項之化合物，其中 R^2 係 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。

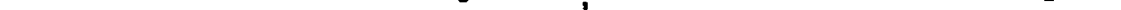
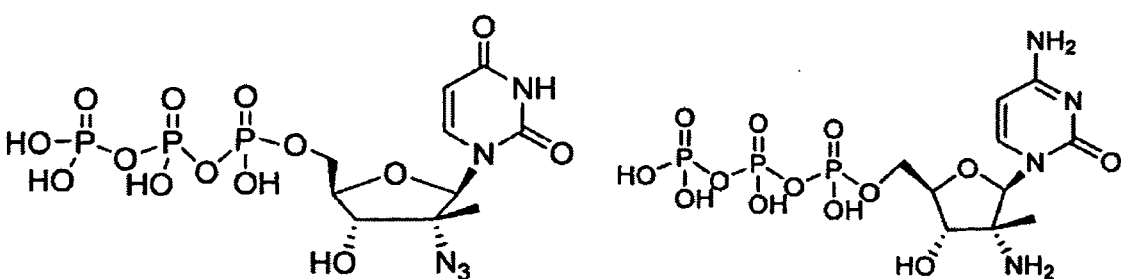
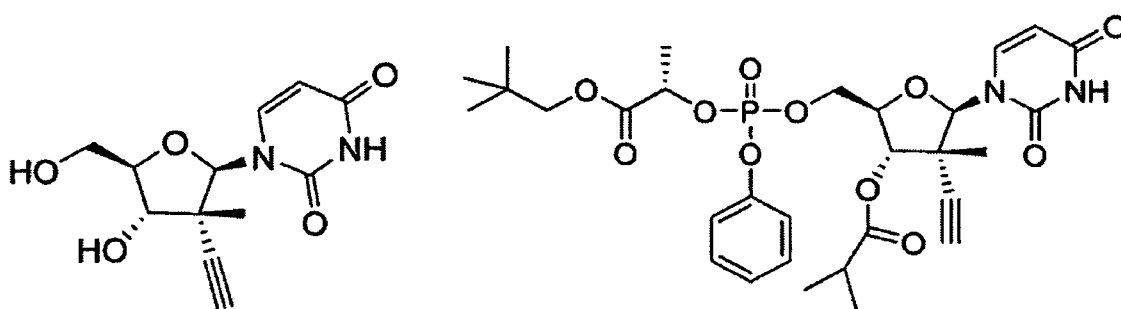
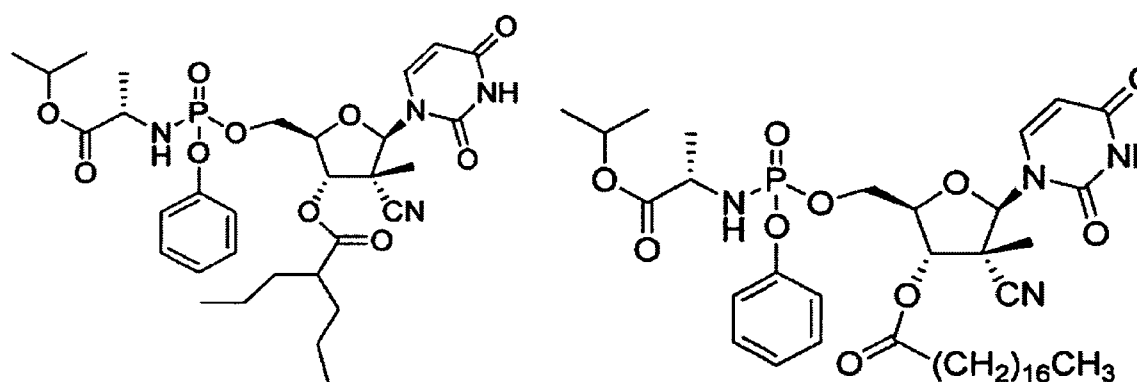
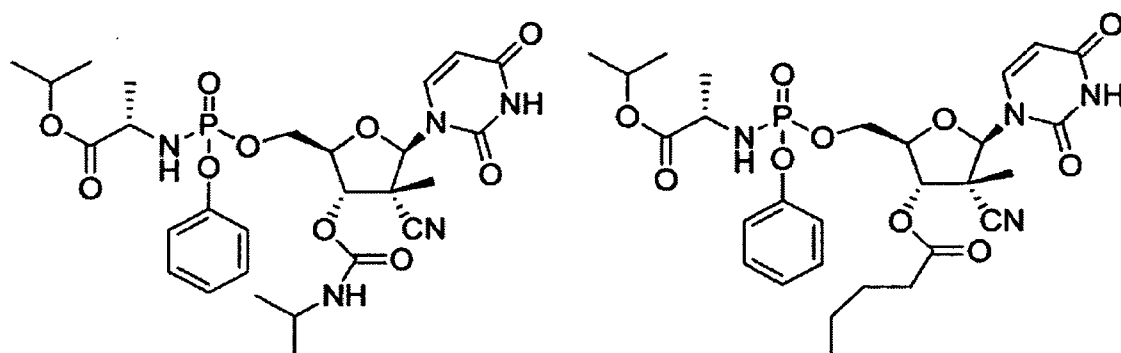
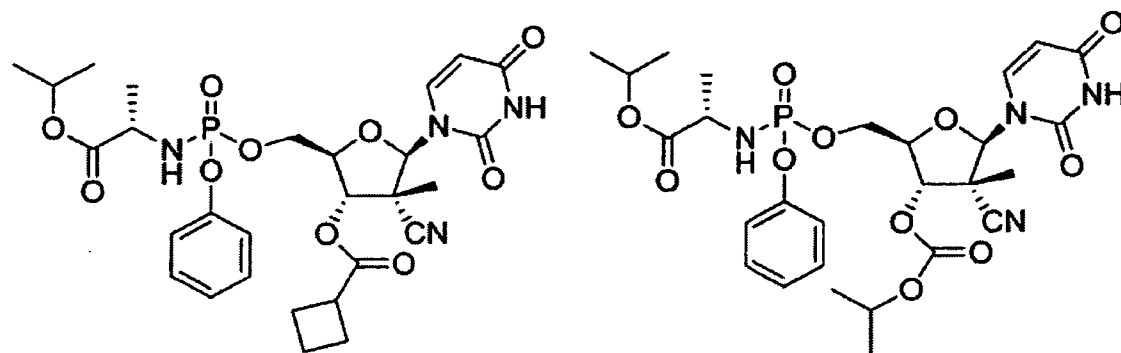
15. 如請求項1、2及7中任一項之化合物，其中 R^2 係 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 。

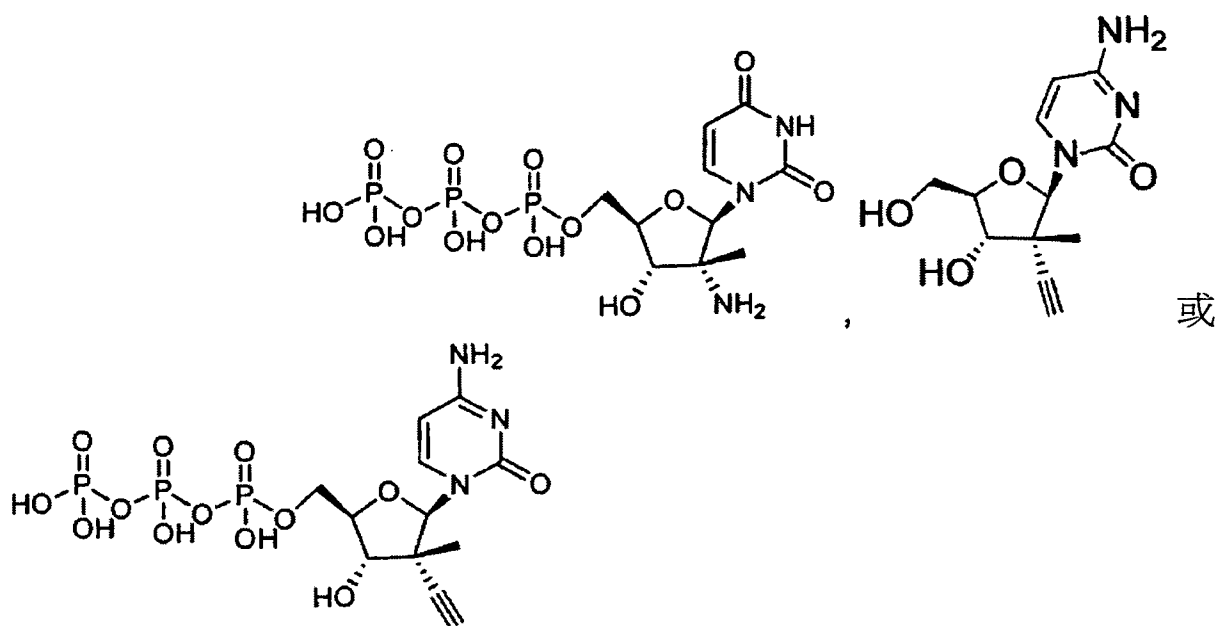
16. 如請求項1之化合物，其具有以下結構：











或其醫藥上可接受之鹽。

17. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。
18. 如請求項17之醫藥組合物，其進一步包含選自由以下組成之群之第二治療劑：HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗傳染劑。
19. 如請求項18之醫藥組合物，其進一步包含選自由以下組成之群之第三治療劑：HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5A抑制劑及HCV NS5B聚合酶抑制劑。
20. 一種如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用於在有需要之患者中抑制HCV NS5B活性或用於預防及/或治療HCV感染之醫藥。
21. 如請求項20之用途，其中該醫藥進一步包含選自由以下組成之群之第二治療劑或與其組合使用：HCV抗病毒劑、免疫調節劑及抗傳染劑。
22. 如請求項21之用途，其中該醫藥進一步包含選自由以下組成之群之第三治療劑或與其組合使用：HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5A抑制劑及HCV NS5B聚合酶抑制劑。