

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96122372

CO7D 513/04 (2006.01)

※ 申請日期：2006.06.21

※IPC 分類：

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

5-胺基-3-(3'-去氧-β-D-核糖呔喃糖基(ribofuranosyl))-噻唑并[4,5-d]嘧啶
-2,7-二酮之前藥

PRODRUGS OF 5-AMINO-3-(3'-DEOXY-β-D-
RIBOFURANOSYL)-THIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDIN-2,7-DIONE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章) ID：

安那迪斯醫藥公司

ANADYS PHARMACEUTICALS, INC.

指定 為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

亞得文/AVERETT, DEVRON R.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州聖地牙哥市瑪利路 3115 號

3115 Merryfield Row, San Diego, CA 92121, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 哈喬利/HALEY, GREGORY J.

2. 利諾斯/LENNOX, JOSEPH R.

3. 向新/XIANG, ALAN XIN

4. 偉思芬/WEBBER, STEPHEN E.

國 籍：(中文/英文)

1.、2.及 4.均為美國/U.S.A.

3.為中國大陸/CHINA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2006 年 6 月 22 日；60/815,576

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國 籍：(中文/英文)

1.、2.及 4.均為美國/U.S.A.

3.為中國大陸/CHINA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2006 年 6 月 22 日；60/815,576

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關 5-胺基-3-(3'-去氧-β-D-核糖呔喃糖基)-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮前藥，其經代謝之母化合物具有免疫調節活性。本發明亦有關於此等前藥及其醫藥組成物處理與異常細胞生長相關的疾病狀況(例如癌症)之治療用途。

【先前技術】

發明背景

過去數十年來，業界致力於探索鳥嘌呤類似物及其核苷類之可能治療用途，常見顯著效果。一些核苷類似物目前已成為抗病毒藥物上市，包括 HIV 逆轉錄酶抑制劑例如 AZT、ddI、ddC、d4T、3TC 與鳥嘌呤核苷類似物阿巴卡韋(abacavir)。不拘泥於特定理論下，核苷類似物可能藉由直接抑制病原體或腫瘤、藉由激發宿主免疫功能、或彼等或其他機制之某種組合而提供一些優勢。

經研究已證明具有免疫調節活性的鳥嘌呤核苷類似物之一為 5-胺基-3-(β-D-核糖呔喃糖基噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7(3*H*,6*H*)二酮(7-噻-8-酮基鳥嘌呤核苷)。舉例而言，特定嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶核苷揭示於頒給 Robins et al.之美國專利案 5,041,542，其對治療對抗 BDF1 小鼠中之 L1210 有效。此外，證明具有顯

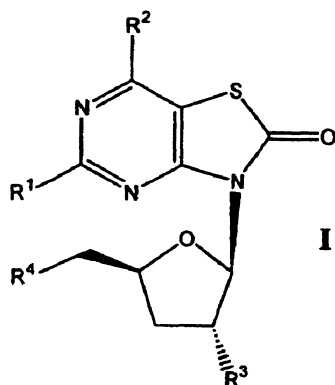
著免疫活性(包括鼠類脾細胞增殖作用及對抗 Semliki Forest 病毒之活體內活性)之 3- β -D-核糖呔喃糖基噻唑并[4,5-*d*]嘧啶類揭示於頒給 Robins *et al.* 之美國專利案 5,041,426 與 4,880,784。一些文獻亦敘述噻唑并[4,5-*d*]嘧啶基團之非糖基衍生物。參閱,例如美國專利案 5,994,321 與 5,446,045; Revankar *et al.*, *J. Het. Chem.*, 30, 1341-49 (1993); Lewis *et al.*, *J. Het. Chem.*, 32, 547-56 (1995)。

【發明內容】

發明概述

本發明敘述新穎之 5-胺基-3-(3'-去氧- β -D-核糖呔喃糖基)-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮前藥及其醫藥上可接受之鹽,彼等為有用之免疫調節劑。本發明亦涵蓋此等前藥及其組成物處理與異常細胞生長相關的疾病狀況(例如癌症)之治療用途。

於一般態樣中,本發明係有關具下式(I)之 5-胺基-3-(3'-去氧- β -D-核糖呔喃糖基)-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮前藥:



式中

R^1 為 NH_2 或 $-NCH=NR^6R^7$,

R^2 為 H 、 OH 、或 $-OR^5$,

R^3 為 OH 、 $-OC(O)C_1-C_{18}$ 烷基、 $-OCO_2R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、或消旋性、L-、或 D-胺基酸基團 $-OC(O)CHR^8NHR^9$,

R^4 為 OH 、 $-OC(O)C_1-C_{18}$ 烷基、 $-OCO_2R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、或消旋性、L-、或 D-胺基酸基團 $-OC(O)CHR^8NHR^9$,

R^5 為 $-C_1-C_7$ 烷基 ,

R^6 與 R^7 獨立地為 $-C_1-C_7$ 烷基或和與彼等連接之氮原子一起形成 5 或 6 員雜環 ,

R^8 為 H 或 $-C_1-C_7$ 烷基 ,

R^9 為 H 、 $-C_1-C_7$ 烷基、 $-C(O)R^5$ 、或 $-CO_2R^5$,

其中

R^3 或 R^4 至少一者為 $-OCO_2R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、或消旋性、L-、或 D-胺基酸基團 $-OC(O)CHR^8NHR^9$,

其中上述烷基視需要被選自於下之 1 至 4 個取代基取代：

氫、

烷基胺、

胺基、

芳基、環烷基、雜環基、

C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基胺、 C_1-C_6 二烷基胺、 C_2-C_6

烯基、或 C_2-C_6 炔基(其中各者可被一或多個雜原子中斷)、

羧基、

氰基、

鹵基、

羥基、

巰基、

酮基、

硫烷基、

$-C(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)_2-($ 芳基)、 $-C(O)_2-($ 環烷基)、 $-C(O)_2-($ 雜環基)、 $-O-(C_1-C_6$ 鹵烷基)、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 雜環基、 $-NHC(O)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHC(O)-(C_1-C_6$ 烯基)、 $-NHC(O)-($ 芳基)、 $-NHC(O)-($ 環烷基)、 $-NHC(O)-($ 雜環基)、 $-NHS(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2-($ 芳基)、 $-NHS(O)_2-($ 環烷基)、與 $-NHS(O)_2-($ 雜環基)，其中上述各取代基可進一步視需要被選自於下之 1 至 5 個取代基取代：

胺基、

C_1-C_6 烷基胺、 C_1-C_6 二烷基胺、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 羥基、與 C_1-C_6 羥烷基，各者視需要被

氰基、

鹵基、與

硝基取代，

或其醫藥上可接受之鹽、水合物、或立體異構物。

於一具體實例中，本發明係有關具式 I 之化合物，式中 R^1 為 NH_2 。

於另一具體實例中，本發明係有關具式 I 之化合物，式中 R^2 為 H 或 OH。

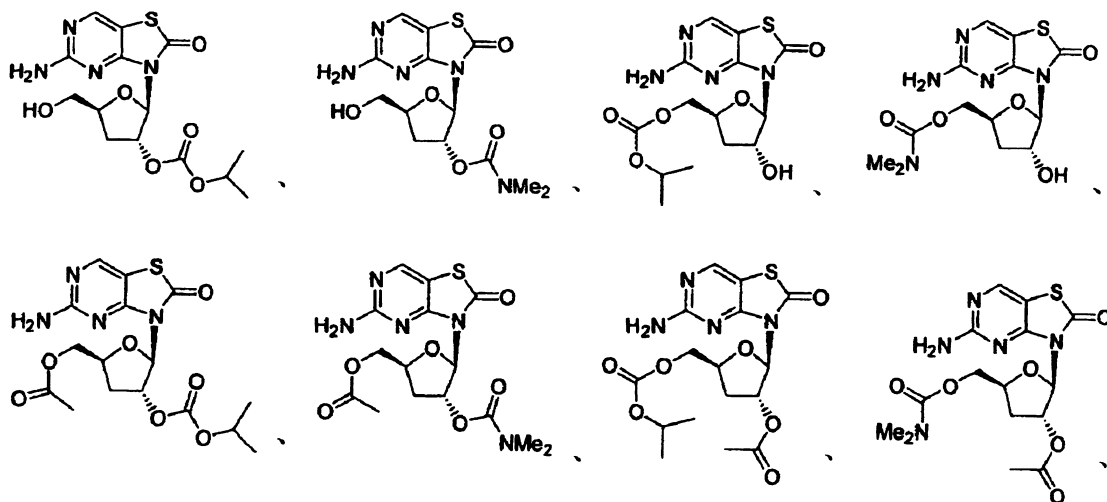
於另一具體實例中，本發明係有關具式 I 之化合物，式中 R^3 為 $-OCO_2R^5$ 或 $-OC(O)NR^6R^7$ 及 R^4 為 OH、 $-OC(O)C_1-C_{18}$ 烷基、 $-OCO_2R^5$ 或 $-OC(O)NR^6R^7$ 。

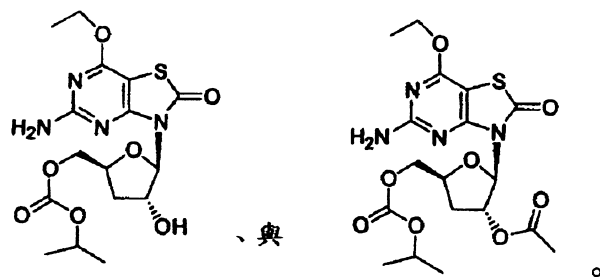
於另一具體實例中，本發明係有關具式 I 之化合物，式中 R^4 為 $-OCO_2R^5$ 或 $-OC(O)NR^6R^7$ 及 R^3 為 OH、 $-OC(O)C_1-C_{18}$ 烷基、 $-OCO_2R^5$ 或 $-OC(O)NR^6R^7$ 。

於另一具體實例中， R^5 為異丙基。

於另一具體實例中， R^6 與 R^7 獨立地為甲基或乙基。

於另一具體實例中，本發明係有關選自於下之式 I 化合物：





本發明亦有關於式 I 化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物、及溶劑合物；本發明亦敘述製造本發明化合物之有利方法。

式 I 前藥可作為免疫系統促進劑用，及具有特定免疫系統性質包括調節、有絲分裂、擴增、及/或賦能，或為具有彼等性質的化合物之中間產物。彼等化合物被預期至少對宿主免疫系統之自然殺手細胞、巨噬細胞、樹狀細胞或淋巴細胞展現作用；由於具有這些性質，彼等化合物可作為抗病毒劑與抗腫瘤劑用或作為抗病毒劑與抗腫瘤劑之中間產物用。藉由作為適當醫藥組成物之活性成分，彼等化合物可用於治療受侵襲之宿主。

於本發明之一態樣中，藉由投與哺乳動物(包括人類)治療有效量之化合物，式 I 前藥可用於治療哺乳動物全方位之病毒疾病。可用本發明化合物治療之病毒疾病包括由 RNA 以及 DNA 病毒引起之急性與慢性感染。在不限制可治療的病毒感染之範圍下，式 I 前藥特別可用於治療由下述病毒造成之感染：腺病毒、巨細胞病毒、A 型肝炎病毒(HAV)、B 型肝炎病毒(HBV)、黃病毒包括黃熱病病毒與 C 型肝炎病毒

(HCV)、第 1 與 2 型單純疱疹、帶狀疱疹、第 6 型人體疱疹病毒、人體免疫缺乏病毒(HIV)、人體乳頭狀瘤病毒(HPV)、A 型流行性感感冒病毒、B 型流行性感感冒病毒、麻疹、副流行性感感冒病毒、小兒麻痺病毒、痘病毒(包括天花與猴痘病毒)、鼻病毒、呼吸道融合病毒(RSV)、引致出血熱之多科病毒包括沙狀病毒(Arenaviruses) (LCM、Junin 病毒、Machup 病毒、Guanarito 病毒、與拉薩熱)、本揚病毒(Bunyaviruses) (Hanta 病毒與裂谷熱)及纖維病毒(Ebola 與 Marburg 病毒)、一系列病毒性腦炎包括西尼羅病毒、LaCrosse 病毒、加州腦炎病毒、委內瑞拉馬腦炎病毒、東方馬腦炎病毒、西方馬腦炎病毒、日本腦炎病毒、Kysanur 森林病毒、與蜚媒病毒例如 Crimean-Congo 出血熱病毒。

於本發明另一態樣中，式 I 前藥係藉由投與哺乳動物治療有效量之化合物而用於治療哺乳動物之細菌、真菌、與原生動物感染。本發明化合物被認為可治療全方位之病原微生物，包括惟不限於對抗生素具抗性之彼等生物。化合物活化免疫系統多個成分之能力俾使繞過通常用以降低對抗生素敏感性之抗性機制，因此以式 I 前藥治療哺乳動物由此等抗性微生物引發之感染為本發明之特殊用途。

於本發明另一態樣中，式 I 前藥係藉由投與哺乳動物治療有效量之化合物而用於治療哺乳動物之腫

瘤。被認為可治療之腫瘤或癌症包括惟不限於由病毒引發者，其效力涉及抑制經病毒感染之細胞轉形成為腫瘤狀態、抑制病毒自轉形細胞蔓延至其他正常細胞、及/或阻止病毒轉形細胞之生長。本發明化合物被預期可用於對抗廣譜之腫瘤包括惟不限於癌、肉瘤、與白血病。屬於此類者包括乳癌、結腸癌、膀胱癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、與胰臟癌及淋巴母細胞性與骨髓性白血病。

於本發明另一具體實例中，式 I 前藥係藉由投與其需要之對象治療有效量之化合物而治療異常細胞生長。該異常細胞生長可為良性生長或惡性生長，尤其可為癌、肉瘤、淋巴瘤、或白血病。於此方法之一具體實例中，此異常細胞生長為癌症，包括，惟不限於，肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門部位的癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、女陰癌、何杰金氏 (Hodgkins) 症、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統 (CNS) 之腫瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、脊椎腫瘤、腦幹神經膠質瘤、腦垂體腺瘤、或前述一或多種癌症之組合。本發明方法亦包括治療具有

癌症的病患之方去，其中該癌症係選自下述組群：小細胞肺癌、非小細胞肺癌、食道癌、腎臟癌、胰臟癌、黑色素瘤、膀胱癌、乳癌、結腸癌、肝癌、肺癌、肉瘤、胃癌、膽管癌、間皮癌、或前列腺癌。於該方法之另一具體實例中，該異常細胞生長係一種良性增生疾病，包括，惟不限於，牛皮癬、良性前列腺肥大或再狹窄。

於本發明另一態樣中，治療哺乳動物之方法包括投與治療及/或預防有效量之含本發明化合物之藥劑。於此態樣中，其效力可能與調節某部分哺乳動物免疫系統相關，尤其是調節 Th1 與 Th2 (包括惟不限於介白素家族，例如，IL-1 至 IL-12)，與其他細胞介素例如 TNF α ，及干擾素包括干擾素 α 、干擾素 β 、與干擾素 γ ，及其下游效應子之細胞介素活性。於發生 Th1 與 Th2 細胞介素之調節作用時，一般認為該調節可包括激發 Th1 與 Th2 二者；抑制 Th1 與 Th2 二者；激發 Th1 或 Th2 之一者及抑制另一者；或為雙方式調節，其中於高濃度時出現對 Th1/Th2 含量之一效應(例如廣泛抑制作用)，而於低濃度時出現另一效應(例如激發 Th1 或 Th2 之一者及抑制另一者)。

於本發明另一態樣中，係以治療有效劑量之含式 I 前藥之醫藥組成物投與正在接受不包括於本發明化合物內的抗病毒藥物之哺乳動物。於本發明之較佳態樣中，係投與治療有效劑量之含式 I 前藥之醫藥組成

物以及直接作用於致病因子以抑制其生長或予以殺害之抗病毒藥物。

於另一態樣中，本發明涵蓋針對有其需要之哺乳動物(較佳為有其需要之人類)治療或預防 C 型肝炎病毒感染之方法。

於另一態樣中，本發明涵蓋治療或預防有其需要之病患 C 型肝炎病毒感染之方法，該方法包括投與該病患治療或預防有效量之本發明式 I 前藥與醫藥上可接受之賦形劑、載劑、或媒劑。

於另一態樣中，本發明涵蓋治療或預防有其需要之病患 C 型肝炎病毒感染之方法，該方法包括投與該病患治療或預防有效量之式 I 化合物前藥與附加之治療劑，較佳為適用於意欲用途之附加之抗病毒劑或抗腫瘤劑。

於本發明較佳態樣中，含治療有效量式 I 前藥之醫藥組成物提供增進之口服利用性，呈免疫調節劑投與。於本發明另一較佳態樣中，含治療有效量式 I 前藥之醫藥組成物於藥劑通過胃部內層淋巴組織時掩蓋活性結構，從而使此組織之活化減至最小而提供增進之口服容忍性。

發明之詳細說明及較佳具體實例

本說明書中所用之下述諸名詞係依下文之界定使用。

「包含」與「包括」等詞於本文中係呈其開放、

非限制意義使用。

「式 I」一詞係指由所提供通稱結構描述之前藥及/或化合物。

「嘧啶」一詞係指含氮單環雜環類。

除非另行指示，否則本文所用之「烷基」一詞包含具有直鏈、分支鏈或環狀(例如，「環烷基」)部分之飽和單價烴基團(包括稠合與橋聯之雙環及螺環基團)，或前述基團之組合。烷基基團欲具有環狀部分時，該基團必須具有至少三個碳原子。

除非另行指示，否則本文所用之「烯基」一詞包含具有至少一個碳-碳雙鍵之烷基基團，其中烷基如上文所界定且包括該烯基部分之 E 與 Z 異構物。

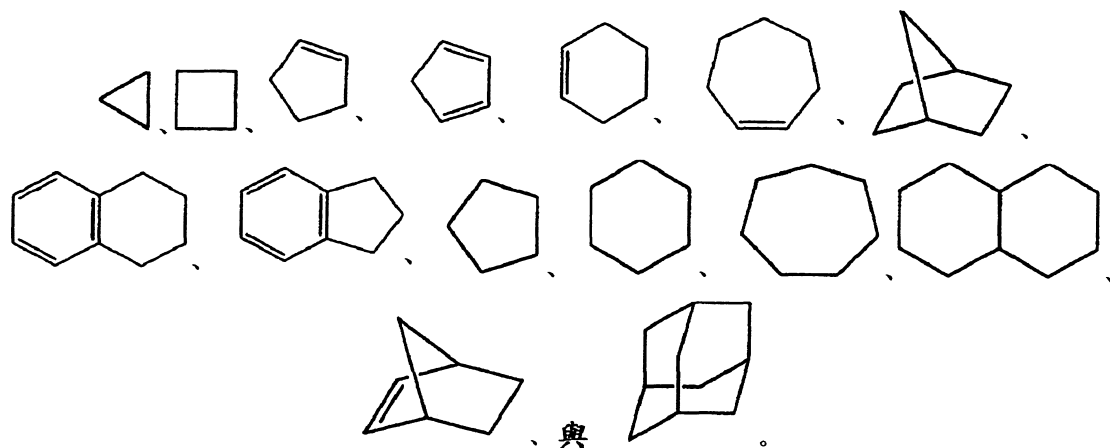
除非另行指示，否則本文所用之「炔基」一詞包含具有至少一個碳-碳參鍵之烷基基團，其中烷基如上文所界定。

除非另行指示，否則本文所用之「烷氧基」一詞包含 O-烷基基團，其中烷基如上文所界定。

「Me」意指甲基；「Et」意指乙基；「Ac」意指乙醯基；「Bz」意指苯甲醯基；及「Tol」意指甲苯甲醯基。

除非另行指示，否則本文所用之「環烷基」一詞係指非芳族、飽和或部分飽和、單環或稠合、螺旋或未稠合雙環或三環烴，其總共含有 3 至 10 個碳原子，較佳為 5-8 個環碳原子。環烷基之實例包括具有 3-7

個碳原子，較佳為 3-6 個碳原子之單環類，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。環烷基之說明用實例衍生自，惟不限於，下述基團：

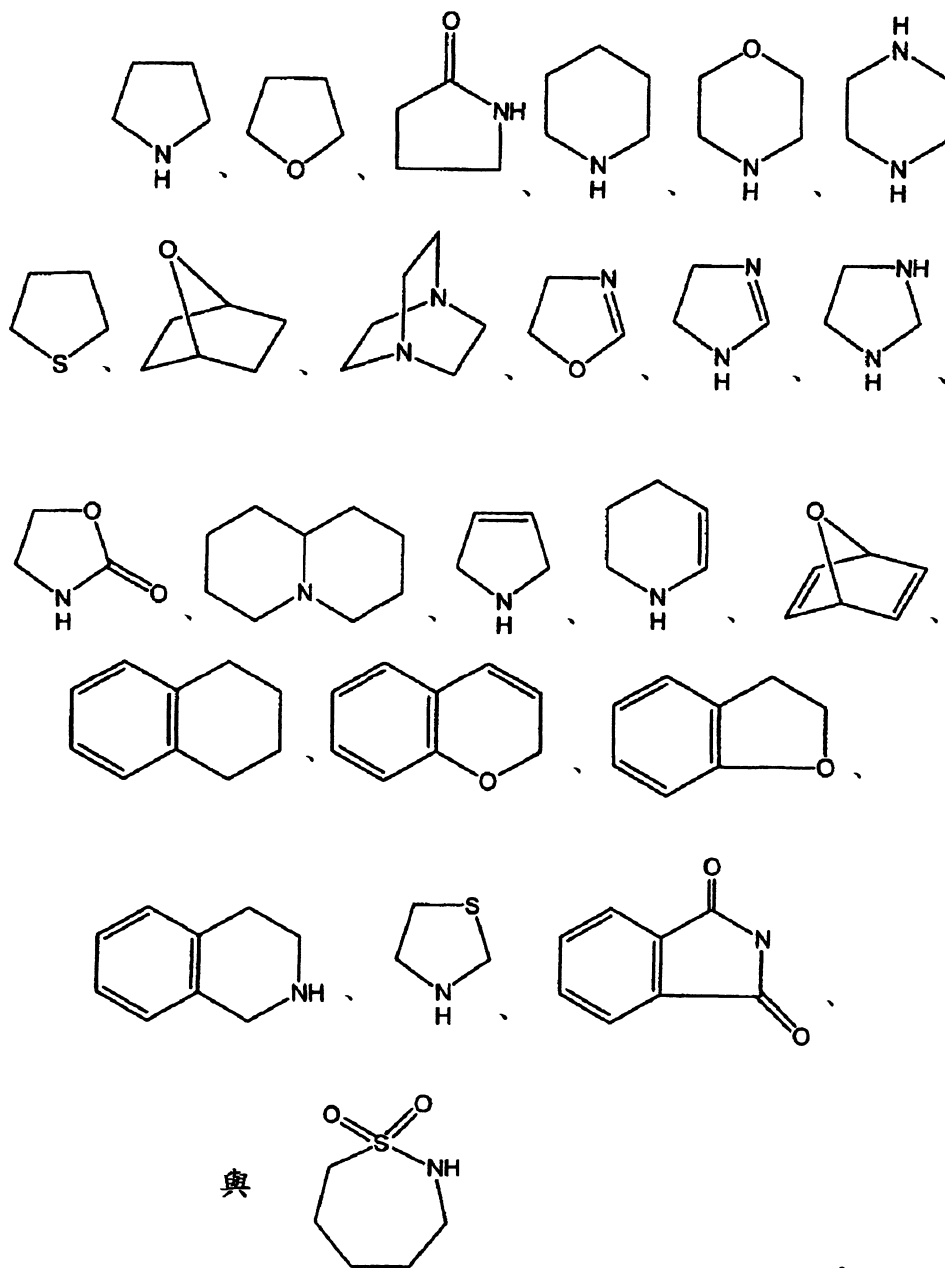


除非另行指示，否則本文所用之「芳基」一詞包含衍生自移除一個氫的芳族烴之有機基團，例如苯基或萘基。

除非另行指示，否則本文所用之「雜環基」或「雜環」等詞包括含有各自選自 O、S 與 N 之一至四個雜原子之芳族(例如，雜芳基)與非芳族雜環基團，其中各雜環基團於其環系中具有 4 至 10 個原子，惟該基團之環不含兩個鄰接之 O 或 S 原子。非芳族雜環基團包括於其環系中僅具有 4 個原子之基團，而芳族雜環基團於其環系中必須具有至少 5 個原子。

雜環基團包含苯并-稠合環系。4 員雜環基團之實例為吡啶基(衍生自吡啶)。5 員雜環基之實例為噻唑基；10 員雜環基之實例為喹啉基。非芳族雜環基之實例為吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫噻喃基、

個環碳原子被酮基基團取代之雜環基團之實例為 1,1-二酮基-硫代嗎啉基。4-10 員雜環之其他說明用實例衍生自，惟不限於，下述基團：



除非另行界定，否則「烷基」、「烯基」、「炔基」、「芳基」、「環烷基」、或「雜環基」各自視需要及獨立地被選自於下之 1-3 個取代基取代：烷基胺、胺基、芳基、環烷基、雜環基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵

烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基胺、 C_1-C_6 二烷基胺、 C_2-C_6 烯基、或 C_2-C_6 炔基(其中各者被一或多個雜原子中斷)、羧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)_2-(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-C(O)_2-($ 芳基)、 $-C(O)_2-($ 雜環基)、 $-C(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)芳基、 $-C(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)雜環基、 $-C(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)(C_3-C_8$ 環烷基)、 $-C(O)($ 芳基)、 $-C(O)($ 雜環基)、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)芳基、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)雜環基、與 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)環烷基；其中各個彼等視需要之取代基可進一步視需要被選自於下之 1-5 個取代基取代：胺基、氰基、鹵基、羥基、硝基、 C_1-C_6 烷基胺、 C_1-C_6 二烷基胺、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烯基、與 C_1-C_6 羥烷基，其中各烷基視需要被一或多個鹵基取代基(例如， CF_3)取代。

「免疫調節劑」一詞係指經由激發或抑制作用而能修飾正常或異常免疫系統之天然或合成產物。

「預防」一詞係指本發明化合物或組成物預防經診斷具有本文確認之疾病或瀕臨形成該等疾病之險的病患罹患該疾病之能力。此名詞亦涵蓋預防該疾病於已罹患該疾病或具有該疾病症狀的病患中之進一步進展。

「病患」或「對象」等詞意指動物(例如，牛、馬、羊、豬、雞、火雞、鸚鵡、貓、狗、小鼠、大鼠、

兔、天竺鼠等)或哺乳動物包括嵌合型與基因轉殖動物與哺乳動物。於治療或預防 HCV 感染中，「病患」或「對象」較佳為意指猴子或人類，最佳為人類。於特定具體實例中，病患或對象係被 C 型肝炎病毒感染或暴露於 C 型肝炎病毒。於特定具體實例中，病患為人類嬰兒(0-2 歲)、兒童(2-17 歲)、青少年(12-17 歲)、成人(18 歲及 18 歲以上)或老年人(70 歲及 70 歲以上)病患。此外，病患包含免疫功能不足或缺損之病患例如 HIV 陽性病患、癌症病患、接受免疫療法或化學療法之病患。於特殊具體實例中，病患係健康個體，亦即，未表現其他病毒感染症狀者。

「治療有效量」一詞係指足以提供治療或預防病毒疾病之優勢，以延緩或使與病毒感染或病毒誘發疾病相關之症狀減至最小，或治癒或改善該疾病或感染或其病因之本發明化合物之量。特別是，治療有效量意指足以提供活體內治療優勢之量。有關本發明化合物量之使用，此名詞較佳為涵蓋增進整體治療、減少或避免疾病症狀或病因、或提高或協增另一治療劑之治療效力之不具毒性之量。

「預防有效量」一詞係指足以導致預防病毒感染之感染、復發或蔓延之本發明化合物或其他活性成分之量。預防有效量亦可意指足以預防初始感染或該感染或與該感染相關疾病之復發或蔓延之量。有關本發明化合物量之使用，此名詞較佳為涵蓋增進整體預防

或提高或協增另一預防或治療劑之預防效力之不具毒性之量。

「組合」係指以使其各別效力加成或協增之方式同時或相繼使用一種以上之預防及/或治療劑。

「治療」一詞係指：

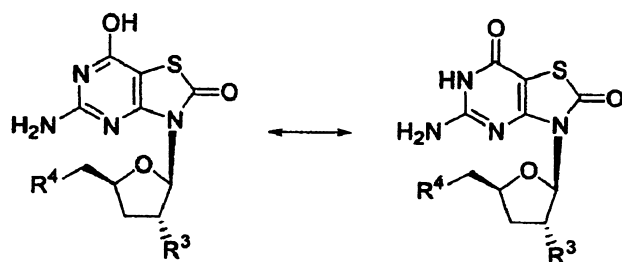
(i) 預防已有疾病、失調症、或症狀之傾向惟尚未被診斷已罹病之動物發生疾病、失調症、或症狀；

(ii) 抑制該疾病、失調症、或症狀，亦即，阻止其發展；及

(iii) 緩和該疾病、失調症、或症狀，亦即，導使該疾病、失調症、及/或症狀復原。

“ α ”與“ β ”等詞指示所繪製化學結構中不對稱碳原子處取代基之專一立體化學組態。

本發明化合物可具有互變異構性現象。雖然化學式繪圖無法明確描述所有可能之互變異構型，惟一般瞭解，彼等意欲代表所描述化合物之任何互變異構型，而不只是受限於化學式繪圖所描述之特定化合物形式。例如，一般瞭解，無論式 I 諸取代基是否以其烯醇型或其酮型顯示，彼等均代表相同化合物(如下文實例所示)。



有些本發明化合物可能呈單一立體異構物(亦即,本質上不含其他立體異構物)、消旋物、及/或鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物存在。所有此等單一立體異構物、消旋物及其混合物意欲涵蓋於本發明範圍之內。較佳為,具光學活性之本發明化合物係呈光學純型使用。

熟習此項技藝者通常瞭解,具有一個對掌中心(亦即,一個不對稱碳原子)之光學純型化合物實質上係由兩個可能的鏡像異構物之一者組成者(亦即,為鏡像異構物純型);具有一個以上對掌中心之光學純型化合物則同時為非鏡像異構物純型及鏡像異構物純型者。較佳為,所使用之本發明化合物係至少 90% 光學純型,亦即,含有至少 90% 單一異構物(80% 鏡像異構物過量值("e.e.")或非鏡像異構物過量值("d.e.")),更佳為至少 95% (90% e.e.或 d.e.),又更佳為至少 97.5% (95% e.e.或 d.e.),及最佳為至少 99% (98% e.e.或 d.e.)。

附加地,式 I 前藥意欲涵蓋所鑑定結構之溶劑合物以及非溶劑合物型。例如,式 I 包含呈水合型以及非水合型之所示結構之化合物。溶劑合物之其他實例包括諸結構與異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸、或乙醇胺之組合。

「醫藥上可接受之前藥」係一種化合物,其於生理條件下或利用溶劑分解作用可轉化為展現其藥理

作用前之特定化合物或該等化合物醫藥上可接受之鹽。典型地，調配前藥之目的在於增進之化學穩定性、增進之病患接受性與順從性、增進之生物利用性、延長之作用持續期、增進之器官選擇性、增進之調配性(例如，水溶性增加)、及/或減少副作用(例如，毒性)。前藥可使用此項技藝中已知之方法容易地予以製備，例如 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry*, 1, 172-178, 949-982 (1995)敘述之方法。亦參閱 Bertolini et al., *J. Med. Chem.*, 40, 2011-2016 (1997); Shan, et al., *J. Pharm. Sci.*, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.*, 34, 220-230 (1995); Bodor, *Advances in Drug Res.*, 13, 224-331 (1984); Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); Larsen, *Design and Application of Prodrugs*, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear et al., *J. Chromatogr. B*, 748, 281-293 (2000); Spraul et al., *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 10, 601-605 (1992); 及 Prox et al., *Xenobiol.*, 3, 103-112 (1992)。

「具醫藥活性之代謝產物」擬意指一特定化合物或其鹽經身體內代謝作用後產生之具藥理活性之產物。於進入體內後，多數藥物為可改變其物理性質與生物作用之諸化學反應之基質。通常會影響本發明化

合物極性之彼等代謝轉化作用將改變藥物於體內分佈及被身體排泄之方式。然而，於一些情形下，藥物之新陳代謝乃治療效力所需。例如，抗代謝物類之抗癌藥物於被輸送至癌細胞內後，必須轉化為其活性形式。

由於多數藥物進行某些種類之代謝轉化反應，因此於藥物代謝中具有任務之諸生化反應相當多而不同。藥物代謝的主要場所為肝臟，惟其他組織亦可能參與。

雖然極性藥物有時確實產生極性較小之產物，惟許多彼等轉化反應之特徵為代謝產物，或「代謝物」，比原形藥物更具極性。具有高脂/水分配係數之物質容易通過膜，亦易於從尿管中之尿經由腎小管細胞擴散回血漿中。因此，此等物質具有低腎清除率及長期積存於體內之傾向。若藥物代謝成為更具極性之化合物(具有較低分配係數者)，其腎小管再吸收作用將大為減少。此外，於近側腎小管及實質肝細胞中陰離子與陽離子之特定分泌機制對高極性物質產生效果。

舉具體實例而言，非那西汀(acetophenetidin)與乙醯苯胺均為溫和之止痛劑與退熱劑，惟於體內轉化為現今廣為使用之更具極性及更具效力之代謝物，對羥乙醯苯胺(乙醯胺酚)。當給與人體乙醯苯胺劑量時，於血漿中，依次之代謝物相繼地達到高峰及衰退。於第一個小時期間，乙醯苯胺為主要之血漿成

分；第二個小時，當乙醯苯胺量下降時，代謝物乙醯胺酚濃度達到高峰；最終，數小時後，主要的血漿成分為惰性之進一步代謝物，可從體內被排泄出。因此，一或多個代謝物以及藥物本身之血漿濃度，於藥理學上可能相當重要。

「醫藥上可接受之鹽」擬意指保留特定化合物的游離酸及鹼之生物有效性且於生物學上或者其他方面並無不當之鹽。本發明化合物可具有相當酸性、相當鹼性、或二者兼俱之官能基，因此可與任何無機或有機鹼、無機及有機酸反應，形成醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽之實例包括本發明化合物與無機或有機酸或無機鹼反應製備之彼等鹽，例如包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘

-2-磺酸鹽、與杏仁酸鹽等鹽。

若本發明化合物為鹼，則所需醫藥上可接受之鹽可利用此項技藝中可用之任何適當方法予以製備，舉例而言，以無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，或以有機酸，例如乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸、杏仁酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、柳酸、吡喃糖苷酸例如葡糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羥基酸例如檸檬酸或酒石酸、胺基酸例如天冬胺酸或麩胺酸、芳族酸例如苯甲酸或肉桂酸、磺酸例如對甲苯磺酸或乙磺酸等處理該游離鹼。

若本發明化合物為酸，則所需醫藥上可接受之鹽可利用任何適當方法製備，舉例而言，以無機或有機鹼，例如胺(一級、二級或三級胺)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物等處理該游離酸。適當鹽之說明用實例包括衍生自胺基酸例如甘胺酸與精胺酸、氨、一級、二級、與三級胺、及環狀胺例如哌啶、嗎啉與哌吡之有機鹽，及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁與鋰之無機鹽。

於製劑為固體之情形下，熟習此項技藝者將瞭解，本發明化合物及鹽可呈不同結晶型或多晶型存在，所有彼等均意欲涵蓋於本發明及特定化學式之範圍內。

C 型肝炎病毒感染之治療及預防方法

本發明提供針對有其需要之病患治療或預防 C

型肝炎病毒感染之方法。

本發明進一步提供於病患血液中引入治療有效量之式 I 前藥以治療及/或預防 C 型肝炎病毒感染之方法。

然而，於急性或慢性治療或預防感染中，式 I 前藥或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或水合物之預防或治療劑量將隨感染的性質與嚴重性、及活性成分之投與途徑而不同。劑量，及於一些情形下，劑量頻率，亦將取決於欲治療之感染、個別病患年齡、體重及反應而不同。適當劑量支配可由熟習此項技藝者適當慮及該等因素容易地選定。

本發明方法特別適用於人類病患。特別是，本發明之方法及劑量可用於免疫功能不足或缺損之病患，包含惟不限於癌症病患、HIV 感染病患、及罹患免疫退化性疾病之病患。再者，彼等方法可用於目前處於緩解狀態之免疫功能不足或缺損之病患。本發明之方法及劑量亦可用於接受其他抗病毒治療之病患。本發明之預防方法特別可用於瀕臨病毒感染之險之病患。彼等病患包含惟不限於保健工作人員例如醫師、護士、安寧照顧工作者；軍事人員；老師；兒保工作者；到外國場所(特別是第三世界場所)旅遊或居住之病患，包括社服工作者、傳教士、與外國外交官。最後，該等方法與組成物包括治療難治療病患或對治療具抗性(例如對逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑等

具抗性)之病患。

劑量

本發明化合物之毒性及效力可利用標準製藥程序於細胞培養物或實驗動物中予以測定，例如，測定LD₅₀ (50%總數致死劑量)與ED₅₀ (50%總數治療有效劑量)。毒性與治療作用間之劑量比為治療指數，可以LD₅₀/ED₅₀比表示。

從細胞培養物試驗及動物研究中獲得之數據可用於調配供人類用化合物之劑量範圍。此等化合物之劑量較佳為在包含極少或無毒性的ED₅₀之循環濃度之範圍內。劑量可於此範圍內取決於所用劑量型及使用之投與途徑而不同。於本發明方法中使用之任何化合物，其治療有效劑量可從細胞培養物試驗中先行評估。於動物模式中調配劑量使達到包含如細胞培養中測定之IC₅₀ (亦即，症狀達到半數最大抑制之測試化合物濃度)之循環血漿濃度範圍；替代地，可於動物模式中調配化合物之劑量使達到相當於達到固定反應大小所需濃度之化合物之循環血漿濃度範圍。此等資訊可用於更精確地測定人體用劑量。血漿中之量可利用，例如，高效能液相層析法予以測定。

在使用於人體之前，本發明之實驗流程與組成物較佳為於試管內，然後於活體內，進行所需治療或預防活性之測試。舉例而言，可用於測定特定治療實驗流程之執行是否必要之試管內試驗包括試管內細胞

培養物試驗，其中使對式 I 前藥之作用反應之細胞暴露於配位體，利用適當技術測量反應之大小。然後就化合物效力，及式 I 前藥與其母化合物間之轉化程度進行化合物評估。在進行人體測試之前，可於適當動物模式系，包含惟不限於大鼠、小鼠、雞、牛、猴、兔、倉鼠等中，測試用於本發明方法之諸化合物。然後於適當臨床試驗中使用該等化合物。

於急性或慢性感染或症狀之治療或預防中，式 I 前藥或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或水合物預防或治療劑量之大小係隨感染之性質與嚴重性、活性成分所投與之途徑而不同。劑量，或者用劑頻率，亦隨擬治療之感染、個別病患之年齡、體重、與反應而不同。

適當劑量支配可由熟習此項技藝者適當慮及該等因素容易地選定。於一具體實例中，投與劑量取決於所用特定化合物、及病患之重量與狀況。又，不同之本發明特定化合物劑量可能不同；可根據前述試管內測定及根據動物研究預測適當劑量，俾使獲得適用於本文所述或提及之系統中測定出之比其他化合物於更低濃度具效力之彼等化合物之較小劑量。一般而言，日劑量在約 0.001 至 100 毫克/公斤，較佳為約 1 至 25 毫克/公斤，更佳為約 5 至 15 毫克/公斤，之範圍內。治療被 C 型肝炎病毒感染之人體時，一天投與約 0.1 毫克至約 15 克約一至四次，較佳為一天 100

毫克至 12 克，更佳為一天 100 毫克至 8000 毫克。

附加地，所建議之日劑量可呈單一藥劑或與其他治療劑組合循環投與。於一具體實例中，該日劑量係呈單一劑量投與或呈均分劑量投與。於相關具體實例中，所建議之日劑量可每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次或每週五次進行投與。

於較佳具體實例中，係投與本發明化合物以提供化合物於病患體內之全身分佈。於相關具體實例中，係投與本發明化合物以於體內產生全身性效應。

於另一具體實例中，本發明化合物係經口、黏膜(包括舌下、頰、直腸、鼻、或陰道)、非經腸(包括皮下、肌內、推注、動脈內、或靜脈內)、經皮投與、或局部投與。於特定具體實例中，本發明化合物係經黏膜(包括舌下、頰、直腸、鼻、或陰道)、非經腸(包括皮下、肌內、推注、動脈內、或靜脈內)、經皮投與、或局部投與。於進一步特定具體實例中，本發明化合物係經口投與。於進一步特定具體實例中，本發明化合物並非經口投與。

熟習此項技藝者將易於察知，不同治療有效量可用於不同感染。同樣地，足以治療或預防該等感染，惟不足以引致、或足以減少與習知療法相關的不利作用之量，亦涵蓋於上文敘述之劑量與用藥頻率療程之範圍內。

組合療法

本發明之特定方法進一步包括投與附加之治療劑(亦即，本發明化合物以外之其他治療劑)。於本發明之特定具體實例中，本發明化合物可與至少一種其他治療劑組合使用。治療劑包含，惟不限於，抗生素、止吐劑、抗抑鬱劑、與抗真菌劑、抗發炎劑、抗病毒劑、抗癌劑、免疫調節劑、 β -干擾素、烷基化劑、激素或細胞介素。於較佳具體實例中，本發明涵蓋投與HCV專一性或顯示抗-HCV活性之附加治療劑。

式 I 前藥可組合抗生素投與或調配。例如，彼等可與大環內酯(例如，妥布黴素(tobramycin)(Tobi®)、頭孢菌素類(例如，頭孢胺苄(cephalexin)(Keflex®)、頭孢環己烯(Velosef®)、頭孢胺呋肟(Ceftin®)、頭孢丙烯(cefprozil)(Cefzil®)、氣頭孢菌素(Ceclor®)、頭孢克(cefixime)(Suprax®)或羥胺苄頭孢菌素(Duricef®)、克拉黴素類(clarithromycin)(例如，克拉黴素(Biaxin®)、紅黴素類(例如，紅黴素(EMycin®)、青黴素類(例如，青黴素 V (V-Cillin K® 或 Pen Vee K®))或喹啉酮類(例如，歐沙辛(ofloxacin)(Floxin®)、環丙沙辛(ciprofloxacin)(Cipro®)或諾沙辛(norfloxacin)(Noroxin®)、胺基糖苷抗生素類(例如，安痢黴素(apramycin)、阿貝卡星(arbekacin)、班貝黴素(bambermycins)、丁醯苷菌素、達苄黴素(dibekacin)、新黴素、十一烯酸鹽、耐妥黴素(netilmicin)、巴龍黴素(paromomycin)、核糖黴素、

紫蘇黴素 (sisomicin) 、與放線壯觀黴素 (spectinomycin) 、氣黴素抗生素類 (例如，疊氮氣黴素、氣黴素、氣甲磺氣黴素、與甲磺氣黴素) 、安沙黴素 (ansamycin) 抗生素類 (例如，利福米特 (rifamide) 與利福平 (rifampin)) 、碳頭孢烯類 (carbacephems) (例如，氣碳頭孢 (loracarbef)) 、卡巴培南類 (carbapenems) (例如，比阿培南 (biapenem) 與伊米培南 (imipenem)) 、頭孢菌素類 (例如，氣頭孢菌素、羥胺苄頭孢菌素、頭孢羥唑、頭孢三吡、頭孢西酮 (cefazedone) 、頭孢唑蘭 (cefazopran) 、頭孢咪唑 (cefpimizole) 、頭孢匹胺 (cefpiramide) 、與頭孢匹羅 (cefpirome)) 、頭黴素類 (例如，頭孢拉宗 (cefbuperazone) 、頭孢美唑 (cefmetazole) 、與頭孢米諾 (cefminox)) 、單內醯環類 (例如，胺曲南 (aztreonam) 、卡如莫南 (carumonam) 、與替吉莫南 (tigemonam)) 、歐沙西芬類 (oxacephems) (例如，氣氧頭孢 (flomoxef) 、與拉他頭孢 (moxalactam)) 、青黴素類 (例如，氮脒青黴素、匹伏昔 (pivoxil) 、安莫西林 (amoxicillin) 、巴胺西林 (bacampicillin) 、苄基青黴素酸、苄基青黴素鈉、依匹西林 (epicillin) 、芬貝西林 (fenbenicillin) 、氟氣西林 (floxacillin) 、噴安西林 (penamccillin) 、氫碘酸噴沙西林 (penethamate) 、o- 苄明 (benethamine) 青黴素、青黴素 0 、青黴素 V 、青黴素 V 苄星、青黴素 V 羥基胺、青哌環素

(penimepicycline)、與苯氧乙基青黴素鉀)、林可黴素類(lincosamides) (例如，克林達黴素(clindamycin)、與林可黴素)、安福黴素(amphomycin)、枯草菌素、捲鬚黴素、黏菌素、持久殺菌素、恩維黴素(enviomycin)、四環素類(例如，阿哌環素(apicycline)、氯四環素、氯莫環素(clomocycline)、與地美環素(demeclocycline))、2,4-二胺基嘧啶類(例如，溴莫普林(brodimoprim))、硝基呋喃類(例如，呋喃他酮(furaltadone)、與呋唑氯胺)、喹啉酮類與其類似物(例如，西諾沙星(cinoxacin)、克林沙星(clinafloxacin)、氟甲喹(flumequine)、與格帕沙星(grepagloxacin))、磺胺類(例如，乙醯基磺胺甲氧吡啶、苜磺胺、諾丙磺胺(noprylsulfamide)、酞磺醋胺、磺胺柯定(sulfachrysoidine)、與磺胺西汀(sulfacytine))、砒類(例如，地百里砒(diathymosulfone)、葡胺苯砒鈉、與苯丙砒)、環絲胺酸、莫匹羅星(mupirocin)與抗結核菌素一起調配。

式 I 前藥亦可組合止吐劑投與或調配。適當之止吐劑包含，惟不限於，甲氧氯普胺(metoclopramide)、多潘利酮(domperidone)、丙氯拉吡(prochlorperazine)、異丙吡(promethazine)、氯丙吡(chlorpromazine)、trimethobenzamide、昂丹司瓊(ondansetron)、格拉司瓊(granisetron)、羥吡、乙醯白胺酸單乙醇胺、阿立必利(alizapride)、阿扎司瓊

(azasetron)、苯喹胺 (benzquinamide)、倍坦諾丁 (bietanautine)、溴必利 (bromopride)、布克力吡 (buclizine)、克立波必利 (clebopride)、新止吐吡 (cyclizine)、乘暈寧 (dimenhydrinate)、敵芬尼朵 (diphenidol)、多拉司瓊 (dolasetron)、敏克靜 (meclizine)、美沙拉妥 (methallatal)、美托哌丙吡 (metopimazine)、那必隆 (nabilone)、羥噴敵 (oxyperndyl)、匹哌馬吡 (pipamazine)、莨菪胺、舒必利 (sulpiride)、四氫大麻酚類、硫乙拉吡、硫丙拉吡、托烷司瓊 (tropisetron)、及其混合物。

式 I 前藥可組合抗抑鬱劑投與或調配。適當之抗抑鬱劑包含，惟不限於，苯奈達林 (binedaline)、卡羅沙酮 (caroxazone)、西酞普蘭 (citalopram)、二甲沙生 (dimethazan)、芬咖明 (fencamine)、吲達品 (indalpine)、節洛吡 (indeloxazine) 鹽酸鹽、奈福泮 (nefopam)、諾米芬辛 (nomifensine)、羥色胺酸 (oxitriptan)、奧昔哌丁 (oxypertine)、帕羅西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline)、硫西新 (thiazesim)、曲唑酮 (trazodone)、苯莫辛 (benmoxine)、異丙氯胍 (iproclozide)、異丙煙胍 (iproniazid)、異卡波胍 (isocarboxazid)、尼亞拉胺 (nialamide)、奧他莫辛 (octamoxin)、苯乙胍 (phenelzine)、可替寧 (cotinine)、羅利普令 (rolicyprine)、洛利普蘭 (rolipram)、馬普替林

(maprotiline)、美曲吲哚(metralindole)、米安色林(mianserin)、米氮平(mirtazepine)、阿地唑仑(adinazolam)、阿米替林(amitriptyline)、氧阿米替林(amitriptylinoxide)、阿莫沙平(amoxapine)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地美替林(demexiptiline)、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、二甲他林(dimetacrine)、度硫平(dothiepin)、多塞平(doxepin)、氟阿西景(fluacizine)、丙咪哌(imipramine)、丙咪哌 N-氧化物、伊普吲哚(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、美利曲辛(melitracen)、美他帕明(metapramine)、去甲替林(nortriptyline)、诺昔替林(noxiptilin)、奥匹哌醇(opipramol)、苯噻啉(pizotyline)、丙吡西平(propizepine)、普罗替林(protriptyline)、奎纽帕明(quinupramine)、噻奈普汀(tianeptine)、曲米帕明(trimipramine)、阿屈非尼(adrafinil)、贝那替哌(benactyzine)、安非他酮(bupropion)、布他西丁(butacetin)、地奥沙屈(dioxadrol)、度洛西汀(duloxetine)、依托哌酮(etoperidone)、非巴胺酯(febarbamate)、非莫西汀(femoxetine)、芬戊二醇(fenpentadiol)、氟西汀(floxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、血叶啉、金丝桃(hypericin)、左法哌酯(levophacetoperane)、美地沙明(medifoxamine)、米那普伦(milnacipran)、米那普林(minaprine)、吗氯贝

胺(moclobemide)、奈法唑酮(nefazodone)、奧沙氟生(oxaflozane)、吡貝拉林(piberaline)、普羅林坦(prolintane)、吡啶琥醇、利坦色林(ritariserin)、羅克叻啉(roxindole)、氯化銣、舒必利(sulpiride)、坦度螺酮(tandospirone)、托扎啞酮(thozalinone)、托芬那辛(tofenacin)、托洛沙酮(toloxatone)、反苯環丙胺(tranylcypromine)、L-色胺酸、文拉法辛(venlafaxine)、維洛沙啉(viloxazine)、與齊美定(zimeldine)。

式 I 前藥可組合抗真菌劑投與或調配。適當之抗真菌劑包含，惟不限於，兩性黴素 B、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、氟康唑(fluconazole)、氟胞嘧啶、咪康唑(miconazole)、布康唑(butoconazole)、克黴唑(clotrimazole)、制黴菌素(nystatin)、特康唑(terconazole)、噻康唑(tioconazole)、環吡酮(ciclopirox)、益康唑(econazole)、鹵丙炔氧苯(haloprogrin)、萘替芬(naftifine)、特比萘芬(terbinafine)、十一烯酸鹽、與灰黃黴素(griseofuldin)。

式 I 前藥可組合抗發炎劑投與或調配。適當之抗發炎劑包含，惟不限於，非類固醇抗發炎藥物例如柳酸、乙醯柳酸、柳酸甲酯、二氟尼柳(diflunisal)、雙水楊酯(salsalate)、奧沙拉啉(olsalazine)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、乙醯胺酚、消炎痛(indomethacin)、

舒林酸 (sulindac)、依托度酸 (etodolac)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、甲氯芬那酸鈉、托美丁 (tolmetin)、酮咯酸 (ketorolac)、待克菲那 (dichlofenac)、布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、萘普生鈉、非諾洛芬 (fenopropfen)、酮洛芬 (ketoprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、奧沙普啉 (oxaprozin)、吡羅昔康 (piroxicam)、美洛昔康 (meloxicam)、安吡昔康 (amipiroxicam)、屈嗎昔康 (droxicam)、匹伏昔康 (pivoxicam)、替諾昔康 (tenoxicam)、萘丁美酮 (nabumetone)、保泰松 (phenylbutazone)、羥布宗 (oxyphenbutazone)、安替比林 (antipyrine)、胺基比林 (aminopyrine)、阿扎丙宗 (apazone) 與尼美舒利 (nimesulide)；白三烯素拮抗劑包含，惟不限於，齊留通 (zileuton)、金硫葡糖、硫代蘋果酸金鈉與金諾芬 (auranofin)；類固醇類包含，惟不限於，二丙酸阿氯米松 (alclometasone)、安西奈德 (amcinonide)、二丙酸倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松 (betamethasone)、苯甲酸倍他米松、二丙酸倍他米松、磷酸倍他米松鈉、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索然 (clobetasol)、三甲基乙酸氯可托龍 (clocortolone)、氫基可體松、氫基可體松衍生物、地奈德 (desonide)、去羥米松 (desoximetasone)、地塞米松 (dexamethasone)、氟尼縮松 (flunisolide)、氟可昔利 (flucortolone)、氟氫縮松 (flurandrenolide)、哈西奈

德(halcinocide)、甲羥松(medrysone)、甲基氫化潑尼松、乙酸甲基氫化潑尼松、琥珀酸甲基氫化潑尼松鈉、呋喃甲酸莫米松(mometasone)、乙酸帕拉米松(paramethasone)、氫化潑尼松、乙酸氫化潑尼松、磷酸氫化潑尼松鈉、特布酸(tebutate)氫化潑尼松、潑尼松、曲安西隆(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、二乙酸曲安西隆、與己曲安西隆；及其他抗發炎劑包含，惟不限於，胺甲喋呤、秋水仙素、異噁呤醇、丙磺舒(probenecid)、磺吡酮(sulfipyrazone)與苯溴馬隆(benzbromarone)。

式 I 前藥可組合另一抗病毒劑投與或調配。適當之抗病毒劑包含，惟不限於，蛋白酶抑制劑、核苷逆轉錄酶抑制劑、非核苷轉錄酶抑制劑及核苷類似物。該等抗病毒劑包含惟不限於齊多夫定(zidovudine)、阿昔洛韋(acyclovir)、更昔洛韋(gancyclovir)、阿糖腺苷、碘苷(idoxuridine)、曲氟尿苷(trifluridine)、左韋林(levovirin)、維拉米定(viramidine)與利巴韋林(ribavirin)，以及磷醯甲酸(foscarnet)、金剛烷胺、金剛乙胺(rimantadine)、沙奎那韋(saquinavir)、茆地那韋(indinavir)、安普那韋(amprenavir)、洛匹那韋(lopinavir)、利托那韋(ritonavir)、 α -干擾素； β -干擾素；阿德福韋(adefovir)、克立瓦定(clevadine)、恩替卡韋(entecavir)、普可那利(pleconaril)。

式 I 前藥可組合免疫調節劑投與或調配。適當之

免疫調節劑包含，惟不限於，胺甲喋呤、來氟米特 (leflunomide)、環磷醯胺、環孢靈 A、黴酚酸酯、雷帕黴素 (rapamycin) (西羅莫司 (sirolimus))、咪唑立賓 (mizoribine)、去氧司帕瓜林 (deoxyspergualin)、布喹那 (brequinar)、丙二腈醯胺類 (例如，來福米特 (leflunamide))、T 細胞受體調節劑、與細胞介素受體調節劑、胜肽模擬物、與抗體 (例如，人類、擬人化、嵌合型、單株、多株、Fvs、ScFvs、Fab 或 F(ab)₂ 片段或抗原決定部位結合片段)、核酸分子 (例如，反義核酸分子與三鏈螺旋)、小分子、有機化合物、與無機化合物。T 細胞受體調節劑之實例包括，惟不限於，抗-T 細胞受體抗體 (例如，抗-CD4 抗體 (例如，cM-T412 (Boeringer)、IDEC-CE9.1® (IDEC 與 SKB)、mAB 4162W94、Orthoclone 與 OKTcdr4a (Janssen-Cilag))、抗-CD3 抗體 (例如，Nuvion (Product Design Labs)、OKT3 (Johnson & Johnson)、或 Rituxan (IDEC))、抗-CD5 抗體 (例如，抗-CD5 連接蓖麻毒素之免疫接合體)、抗-CD7 抗體 (例如，CHH-380 (Novartis))、抗-CD8 抗體、抗-CD40 配位體單株抗體 (例如，IDEC-131 (IDEC))、抗-CD52 抗體 (例如，CAMPATH 1H (Ilex))、抗-CD2 抗體、抗-CD11a 抗體 (例如，Xanelim (Genentech))、與抗-B7 抗體 (例如，IDEC-114 (IDEC)) 與 CTLA4-免疫球蛋白。細胞介素受體調節劑之實例包括，惟不限於，可溶性細胞介素

受體(例如, TNF- α 受體之胞外功能部位或其片段、IL-1 β 受體之胞外功能部位或其片段、與 IL-6 受體之胞外功能部位或其片段)、細胞介素或其片段(例如, 介白素(IL)-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-15、TNF- α 、干擾素(IFN)- α 、IFN- β 、IFN- γ 、與 GM-CSF)、抗-細胞介素受體抗體(例如, 抗-IFN 受體抗體、抗-IL-2 受體抗體(例如, Zenapax (Protein Design Labs))、抗-IL-4 受體抗體、抗-IL-6 受體抗體、抗-IL-10 受體抗體、與抗-IL-12 受體抗體)、抗-細胞介素抗體(例如, 抗-IFN 抗體、抗-TNF- α 抗體、抗-IL-1 β 抗體、抗-IL-6 抗體、抗-IL-8 抗體(例如, ABX-IL-8 (Abgenix))、與抗-IL-12 抗體)。

式 I 前藥可組合抑制病毒酵素之製劑投與或調配, 彼等包含惟不限於 HCV 蛋白酶抑制劑, 例如 BILN 2061 及 NS5b 聚合酶抑制劑例如 NM107 及其前藥 NM283 (Idenix Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA)。

式 I 前藥可組合例如敘述於 Wu, *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2003;3(3):207-19 中之抑制 HCV 聚合酶之製劑, 或組合例如敘述於 Bretner M, *et al.*, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.*, 22(5-8), 1531(2003)中之抑制病毒解螺旋酶功能之化合物, 或與例如敘述於 Zhang X., *IDrugs.*, 5(2), 154-8 (2002)

中之其他 HCV 專一性標靶之抑制劑投與或調配。

式 I 前藥可組合抑制病毒複製之製劑投與或調配。

式 I 前藥可組合細胞介素投與或調配。細胞介素之實例包括，惟不限於，介白素-2 (IL-2)、介白素-3 (IL-3)、介白素-4 (IL-4)、介白素-5 (IL-5)、介白素-6 (IL-6)、介白素-7 (IL-7)、介白素-9 (IL-9)、介白素-10 (IL-10)、介白素 12 (IL-12)、介白素 15 (IL-15)、介白素 18 (IL-18)、血小板衍生之生長因子 (PDGF)、紅血球生成素 (Epo)、表皮生長因子 (EGF)、纖維母細胞生長因子 (FGF)、顆粒細胞巨噬細胞刺激因子 (GM-CSF)、顆粒細胞群落刺激因子 (G-CSF)、巨噬細胞群落刺激因子 (M-CSF)、催乳激素、與干擾素 (IFN)(例如，IFN- α 、與 IFN- γ)。

式 I 前藥可組合激素投與或調配。激素之實例包括，惟不限於，促黃體激素釋放激素 (LHRH)、生長激素 (GH)、生長激素釋放激素、ACTH、體抑素、生長激素、促生長因子、甲狀旁腺激素、下視丘釋放因子、胰島素、胰高血糖素、腦啡肽、血管加壓素、降血鈣素、肝素、低分子量肝素、類肝素、合成與天然鴉片類藥物、胰島素甲狀腺刺激激素、與腦內啡。

式 I 前藥可組合 β -干擾素(包含，惟不限於，干擾素 β -1a、干擾素 β -1b)投與或調配。

式 I 前藥可組合 α -干擾素(包含，惟不限於，干

擾素 α -1、干擾素 α -2a、干擾素 α -1、干擾素 α -2a (羅飛隆(roferon))、干擾素 α -2b、內含子、Peg-Intron、Pegasys、一致干擾素 (Infergen) 與阿布飛隆 (albuferon)) 投與或調配。

式 I 前藥可組合吸收促進劑投與或調配，特別是以淋巴系統為標靶者，包括，惟不限於，次甘胺膽酸鈉；癸酸鈉；N-月桂基- γ -D-麥芽吡喃糖；EDTA；混合微膠粒；及記述於 *Muranishi Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 7-1-33 (其全部內容併入本文以資參考) 中者。亦可使用其他已知之吸收促進劑。因此，本發明亦涵蓋含有一或多種式 I 前藥及一或多種吸收促進劑之醫藥組成物。

式 I 前藥可組合烷基化劑投與或調配。烷基化劑之實例包括，惟不限於，氮芥類、次乙亞胺類、甲基三聚氰胺類、烷基磺酸鹽、亞硝基脲類、三氮烯類、二氯甲基二乙胺類、環磷醯胺、異環磷醯胺 (ifosfamide)、美法侖 (melphalan)、苯丁酸氮芥、六甲三聚氰胺、噻替派 (thiotepa)、馬利蘭 (busulfan)、亞硝基脲氮芥、鏈佐星 (streptozocin)、達卡巴吡 (dacarbazine) 與替莫唑胺 (temozolomide)。

式 I 前藥與其他治療劑可具有加成作用或，較佳為，具有增效作用。於較佳具體實例中，包含本發明化合物之組成物係與另一治療劑同時投與，該治療劑可為相同組成物之一部分或存在與包含本發明化合

物的組成物不同之組成物中。於另一具體實例中，本發明化合物係於投與另一治療劑之前或之後進行投與。於不同具體實例中，本發明化合物係投與先前未曾接受或目前未接受另一治療劑(特別是抗病毒劑)治療之病患。

於一具體實例中，本發明方法包括投與不含附加治療劑之一或多種式 I 前藥。

醫藥組成物及劑量型

本發明亦涵蓋包含式 I 前藥或其醫藥上可接受之鹽、或水合物之醫藥組成物及單一單位劑量型。本發明之個別劑量型適用於經口、黏膜(包括舌下、頰、直腸、鼻、或陰道)、非經腸(包括皮下、肌內、推注、動脈內、或靜脈內)、經皮、或局部投與。本發明之醫藥組成物與劑量型典型地亦包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑。本發明亦考量使用無菌劑量型。

於替代具體實例中，此具體實例所涵蓋之醫藥組成物包含式 I 前藥或其醫藥上可接受之鹽、或水合物，與至少一種附加之治療劑。附加治療劑之實例包括，惟不限於，上文列舉者。

本發明劑量型之組成、形狀與類型典型地視其用途而不同。例如，急性治療疾病或相關疾病所用之劑量型可能比慢性治療相同疾病所用劑量型含有較大量之一或多種活性成分。同樣地，非經腸劑量型可能比治療相同疾病或失調症所用口服劑量型含有較小

量之一或多種活性成分。本發明涵蓋的特定劑量型互有變化之彼等及其他方式對熟習此項技藝者而言為明顯易見之事。參閱，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)。劑量型之實例包括，惟不限於：錠劑；膜衣錠；膠囊，例如軟的彈性明膠膠囊；扁囊劑；片劑；菱形錠劑；分散液；栓劑；軟膏；泥敷劑（濕敷藥劑）；糊劑；粉劑；敷料；霜劑；膏藥；溶液；貼片；氣溶膠（例如，噴鼻劑或吸入劑）；凝膠；適用於經口或黏膜投與病患之液體劑量型包括懸浮液（例如，水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液、或油包水乳液）、溶液、與醃劑；適用於非經腸投與病患之液體劑量型；及可再組成以提供適用於非經腸投與病患之液體劑量型之無菌固體（例如結晶或非晶固體）。

典型的醫藥組成物及劑量型含有一或多種載劑、賦形劑或稀釋劑。適當之賦形劑為熟習製藥技藝人士所悉知，本文提供適當賦形劑之非限制性實例。特定賦形劑是否適用於併入醫藥組成物或劑量型中取決於此項技藝中悉知之多項因素包含，惟不限於，該劑量型將投與病患之方式。例如，口服劑量型例如錠劑可含有不適用於非經腸劑量型之賦形劑。特定賦形劑之適當性亦取決於劑量型中之專一活性成分。

由於水會促進一些化合物之降解，因此本發明進一步涵蓋包含活性成分之無水醫藥組成物及劑量

型。舉例而言，於醫藥技藝中，添加水(例如，5%)被廣為接受係模擬長期貯存之方式，俾便測定調配物之例如耐儲時間或經時安定性等特性。參閱，例如，Jens T. Carstensen *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 379-80。實際上，水與熱加速一些化合物之分解。由於在製造、操作、包裝、貯存、運輸、與使用調配物期間，常遭遇水分及/或濕氣，因此，水對調配物之影響可能具有重大意義。

本發明之無水醫藥組成物及劑量型可使用無水或含低水分之成分，及低水分或低濕度條件予以製備。

無水醫藥組成物必須維持其無水性質而予以製備及貯存。因此，無水組成物較佳為使用已知可防止暴露於水之材質包裝，俾使其包含於適當調配套組中。適當包裝實例包含，惟不限於，嚴密密封箔、塑料、單位劑量容器(例如，小藥瓶)、套蓋包裝、與條狀包裝。

本發明進一步涵蓋含有減少活性成分分解速率之一或多種化合物之醫藥組成物及劑量型。該等化合物，本文中稱為「安定劑」，包括，惟不限於，抗氧化劑例如抗壞血酸、pH緩衝劑、或鹽緩衝劑。

和賦形劑之用量與種類同樣地，劑量型中活性成分之用量與特定種類視例如，惟不限於，其投與病患

之途徑等因素而不同。然而，本發明之典型劑量型含有其量為每單位 0.1 毫克至 1500 毫克以提供每天約 0.01 至 200 毫克/公斤之本發明化合物、或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

口服劑量型

適用於經口投與之本發明醫藥組成物可以分立劑量型，例如，惟不限於，錠劑(例如，可咀嚼錠劑)、膜衣錠、膠囊、與液體(例如，調味糖漿)呈現。此等劑量型含有預先決定量之活性成分，可利用熟習此項技藝人士悉知之醫藥方法予以製備。概括而言，參閱，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)。

本發明之典型口服劑量型係於密切摻合物中結合活性成分與至少一種賦形劑，根據習知醫藥摻合技術予以製備。賦形劑視投與所需製劑形式而定，可採用多種形式。例如，適用於口服液或氣溶膠劑量型之賦形劑包含，惟不限於，水、二醇類、油、醇類、調味劑、防腐劑、與著色劑；適用於固體口服劑量型(例如，粉劑、錠劑、膠囊、與膜衣錠)之賦形劑實例包含，惟不限於，澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑、與崩解劑。

由於容易投與，錠劑與膠囊代表最便利之口服劑量型，於彼等情形下，係使用固體賦形劑。如果需要，則錠劑可利用標準水性或非水性技術予以塗覆。此等

劑量型可利用任何醫藥方法製備。通常，醫藥組成物及劑量型之製備係將活性成分與液體載劑、細切之固體載劑、或二者均勻且密切地摻合，然後於需要時將產品塑造成所需外觀。

舉例而言，可利用壓縮或模製製備錠劑：壓縮錠劑之製備可於適當機器中，壓縮視需要與賦形劑混合之呈自由流動形式(例如粉末或細粒)之活性成分；模製錠劑之製備可於適當機器中，模製以惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物。可用於本發明口服劑量型之賦形劑實例包含，惟不限於，黏合劑、填料、崩解劑、與潤滑劑。適用於醫藥組成物及劑量型之黏合劑實例包含，惟不限於，玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、或其他澱粉、明膠、天然及合成膠類例如阿拉伯膠、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀黃耆膠、關華豆膠、纖維素及其衍生物(例如，乙基纖維素、纖維素乙酸鹽、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纖維素、預糊化澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如，Nos. 2208、2906、2910)、微晶纖維素及其混合物。

本文揭示之適用於醫藥組成物及劑量型之填料實例包含，惟不限於，滑石粉、碳酸鈣(例如，粒劑或粉劑)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑(dextrates)、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預糊化澱粉、及其混合物。本發明醫藥組成物

中之黏合劑或填料典型地係以醫藥組成物或劑量型之約 50 至約 99 重量%存在。

微晶纖維素之適當形式包含，惟不限於，呈 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RE-581、AVICEL-PH-105 (可購自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) 出售之材質，及其混合物。一特定之黏合劑為呈 AVICEL RC-581 出售之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。適當之無水或低水分賦形劑或添加劑包括 AVICEL-PH-103TM 與 Starch 1500 LM。

本發明組成物使用崩解劑，以提供於暴露於水性環境即告崩解之錠劑。崩解劑含量太多之錠劑可能在貯存期間即崩解；崩解劑含量太少之錠劑則可能不會以所需速率或於所需條件下崩解。因此，必須使用不會太多或太少而不利地改變活性成分之釋放之足量崩解劑來形成本發明之固體口服劑量型。崩解劑之用量視調配物種類而異，極易由熟習此項技藝人士識別。典型之醫藥組成物含有約 0.5 至約 15 重量%崩解劑，較佳為約 1 至約 5 重量%崩解劑。

可用於本發明醫藥組成物及劑量型之崩解劑包含，惟不限於，洋菜、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙炔吡咯啉酮、波拉克林(polacrillin)鉀、乙醇酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、預糊化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻膠、其他

纖維素、膠類、及其混合物。

可用於本發明醫藥組成物及劑量型之潤滑劑包含，惟不限於，硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦油、輕質礦油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇類、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石粉、氫化植物油(例如，花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、與大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、洋菜、及其混合物。附加之潤滑劑包含，例如，二氧化矽消光劑(syloid)矽膠(AEROSIL 200，Baltimore, MD之W.R. Grace Co.製造)、合成矽石之凝結氣溶膠(Plano, TX之Degussa Co.之上市產品)、CAB-O-SIL (Boston, MA之Cabot Co.販售之熱解二氧化矽產品)、及其混合物。使用時，潤滑劑之典型用量為小於其將併入的醫藥組成物或劑量型之約1重量%。

控制釋放之劑量型

本發明活性成分可利用熟習此項技藝人士悉知之控制釋放方式或輸送裝置投與；其實例包含，惟不限於，美國專利案：3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；及4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、與5,733,566等中敘述者，各者併入本文以資參考。此等劑量型可用於提供一或多種活性成分之緩慢或控制釋放，係使用例如羥丙基甲基纖維素、

其他聚合物基質、凝膠、滲透膜、透滲系統、多層塗層、微粒、脂質體、微球體、或其組合物，以提供呈各種比例之所需釋放性質。熟習此項技藝人士已知之適當控制釋放調配物，包括本文所述者，可容易地予以選定以與本發明活性成分併用。本發明因此涵蓋適用於經口投與之單一單位劑量型，例如，惟不限於，適用於控制釋放之錠劑、膠囊、凝膠錠、與膜衣錠。

所有控制釋放醫藥產物均具有與其未經控制之對等物相較下，可達成增進之藥物治療之共同目標。理想地，於醫藥治療上，經最適設計之控制釋放製劑之用途之特徵為使用最少藥物，於最短時間內治療或控制症狀。控制釋放調配物之優點包括藥物活性延長、用藥頻率減少、及病患順應性增加。此外，控制釋放調配物可用於影響作用開始的時間或其他特性(例如藥物於血液中之含量)，因而可影響副作用(例如，有害作用)之發生。

多數控制釋放調配物被設計為最初釋放立即產生所需治療效果之藥物(活性成分)量，然後逐漸及持續釋放其他量藥物以長時期維持此程度之治療或預防效果。為了於體內維持藥物之此恒定量，藥物必須以替換被代謝及自身體排泄的藥物量之速率自劑量型釋出。活性成分之控制釋放可利用多種條件予以激發，包括，惟不限於，pH、溫度、酵素、水、或其他生理條件或化合物。

非經腸劑量型

非經腸劑量型可經由各種途徑包括，惟不限於，皮下、靜脈內(包括推注)、肌內、與動脈內，投與病患。由於其投與典型地穿越病患對抗污染物之天然防禦系統，因此非經腸劑量型較佳為無菌，或於投與病患之前能予以消毒。非經腸劑量型之實例包括，惟不限於，注射備用溶液、備用以供溶解或懸浮於注射用之醫藥上可接受媒劑中之乾燥及/或凍乾產品(可再組成之粉劑)、注射備用懸浮液、及乳液。

可用於提供本發明非經腸劑量型之適當媒劑為熟習此項技藝人士所悉知，其實例包括，惟不限於：USP 注射用水；水性媒劑例如，惟不限於，氯化鈉注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖與氯化鈉注射液、及乳酸化林格氏注射液；與水互溶之媒劑例如，惟不限於，乙醇、聚乙二醇、與聚丙二醇；及與水不互溶之媒劑例如，惟不限於，玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉荳蔻酸異丙酯、與苯甲酸苄酯。增加本文揭示之一或多種活性成分的溶解度之化合物亦可併入本發明非經腸劑量型中。

經皮劑量型

經皮劑量型包括「貯存型」或「基質型」貼片，可施敷於皮膚特別長的時間而容許所需量之活性成分滲入。

可用於提供本發明所涵蓋之經皮及局部劑量型

之適當賦形劑(例如，載劑與稀釋劑)及其他材質為熟習此項技藝人士所悉知，並視指定醫藥組成物或劑量型將施敷的特定組織而不同。謹此，典型之賦形劑包括，惟不限於，水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉苧蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦油、及其混合物。視欲處理之特定組織而定，附加成分可於以本發明活性成分處理之前、一起、或之後使用。例如，滲透促進劑可用於幫助遞送活性成分至該組織。適當之滲透促進劑包括，惟不限於：丙酮；各種醇類例如乙醇、油醇、與四氫呋喃醇；烷基亞砷類例如二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮類例如聚乙烯基吡咯啉酮；Kollidon 等級(Povidone、Polyvidone)；尿素；及各種水溶性或不溶性糖酯類例如 Tween 80 (聚山梨糖醇酯 80)與 Span 60 (單硬脂酸山梨聚糖酯)。

亦可調整醫藥組成物或劑量型之 pH，或該醫藥組成物或劑量型所施敷的組織之 pH，以增進一或多種活性成分之遞送。同樣地，可調整溶劑載劑之極性、其離子強度、或張力，以增進遞送。亦可添加例如硬脂酸鹽之化合物至醫藥組成物或劑量型中，有利地改變一或多種活性成分之親水性或親脂性，以增進遞送。於此，硬脂酸鹽可作為調配物之脂質媒劑、作為乳化劑或界面活性劑、及作為遞送促進劑或滲透促進劑等之用。活性成分之不同鹽、水合物或溶劑合物

可用於進一步調整所得組成物之性質。

局部劑量型

本發明之局部劑量型包括，惟不限於，霜劑、洗滌劑、軟膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液、或熟習此項技藝人士已知之其他形式。參閱，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); 及 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。

可用於提供本發明所涵蓋之經皮及局部劑量型之適當賦形劑(例如，載劑與稀釋劑)及其他材質為熟習此項技藝人士所悉知，並視指定醫藥組成物或劑量型將施敷的特定組織而不同。謹此，典型之賦形劑包括，惟不限於，水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦油、及其混合物。

視欲處理之特定組織而定，附加成分可於以本發明活性成分處理之前、一起、或之後使用。例如，滲透促進劑可用於幫助遞送活性成分至該組織。適當之滲透促進劑包括，惟不限於：丙酮；各種醇類例如乙醇、油醇、與四氫呋喃醇；烷基亞砷類例如二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮類例如聚乙烯基吡咯啉酮；Kollidon 等級(Povidone、Polyvidone)；尿素；及各種水溶性或不溶性糖酯類例

如 Tween 80 (聚山梨糖醇酯 80)與 Span 60 (單硬脂酸山梨聚糖酯)。

黏膜劑量型

本發明之黏膜劑量型包括，惟不限於，眼用溶液、噴霧劑與氣溶膠、或熟習此項技藝人士已知之其他形式。參閱，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)；及 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。適用於治療口腔內黏膜組織之劑量型可調配為漱口水或口內膠。於一具體實例中，氣溶膠含有載劑；於另一具體實例中，氣溶膠不含載劑。

本發明化合物亦可以吸入法直接投與肺部。以吸入法投與時，本發明化合物可利用一些不同裝置方便地遞送至肺部。舉例而言，可使用利用含適當低沸點推進劑，例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當氣體的小型金屬罐之計量吸入器(“MDI”)直接遞送化合物至肺部。MDI裝置可自一些供應廠商例如 3M Corporation、Aventis、Boehringer Ingleheim、Forest Laboratories、Glaxo-Wellcome、Schering Plough 與 Vectura 購得。

替代地，可使用乾粉吸入器(DPI)裝置將本發明化合物投與至肺部(參閱，例如，Raleigh *et al.*, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting*, 1999,

40, 397, 其內容併入本文以資參考)。DPI 裝置典型地係使用例如氣體爆炸之機械裝置而於容器內產生乾粉雲狀物，然後供病患吸入。DPI 裝置於此項技藝中亦已悉知而可購自一些廠商包括，例如，Fisons、Glaxo-Wellcome、Inhale Therapeutic Systems、ML Laboratories、Qdose 與 Vectura。受歡迎之變化裝置為得以遞送一種以上治療劑量之多劑量 DPI (“MDDPI”)系。MDDPI 裝置可自例如 AstraZeneca、GlaxoWellcome、IVAX、Schering Plough、SkyePharma 與 Vectura 等公司購得。舉例而言，可調配供吸入器或吹藥器用之含有化合物與適當粉劑基底例如供彼等系統用的乳糖或澱粉之粉劑混合物之膠囊及明膠匣。

可用於遞送本發明化合物至肺部之另一種裝置係由例如 Aradigm Corporation 供應之液體噴霧裝置。液體噴霧系統使用極小之噴嘴孔使液體藥物調配物氣溶膠化，然後直接被吸入肺部。

於較佳具體實例中，係使用噴霧器裝置遞送本發明化合物至肺部。噴霧器藉由使用例如超音波能量，從液體藥物調配物產生氣溶膠以形成細粒，然後可容易地被吸入(參閱例如，Verschoyle *et al.*, *British J. Cancer*, 1999, 80, Suppl 2, 96, 其內容併入本文以資參考)。噴霧器之實例包括由 Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (參閱，Armer *et al.*, 美國專

利案 5,954,047 ; van der Linden *et al.*, 美國專利案 5,950,619 ; van der Linden *et al.*, 美國專利案 5,970,974 ; 彼等均併入本文以資參考)、Aventis 及 Batelle Pulmonary Therapeutics 供應之裝置。

於特佳具體實例中，係使用電液動力(“EHD”)氣溶膠裝置遞送本發明化合物至肺部。EHD 氣溶膠裝置使用電能量將液體藥物溶液或懸浮液氣溶膠化(參閱，例如，Noakes *et al.*, 美國專利案 4,765,539 ; Coffee, 美國專利案 4,962,885 ; Coffee, PCT 申請案 WO 94/12285 ; Coffee, PCT 申請案 WO 94/14543 ; Coffee, PCT 申請案 WO 95/26234 ; Coffee, PCT 申請案 WO 95/26235 ; Coffee, PCT 申請案 WO 95/32807 ; 彼等均併入本文以資參考)。使用 EHD 氣溶膠裝置遞送藥物至肺部時，調配物之電化學性質可能為最佳化之重要參數，此等最佳化可由熟習此項技藝者依慣例進行。EHD 氣溶膠裝置比現行肺部遞送技術可更有效遞送藥物至肺部。遞送本發明化合物至肺內之其他方法為熟習此項技藝人士已知且隸屬本發明範圍之內。

適用於噴霧器、液體噴霧裝置與 EHD 氣溶膠裝置之液體藥物調配物典型地包含本發明化合物與醫藥上可接受之載劑。較佳為，醫藥上可接受之載劑係液體例如醇、水、聚乙二醇或全氟碳。視需要，可添加另一材質以改變該化合物溶液或懸浮液之氣溶膠

性質。較佳為，此材質係液體例如醇、二醇、聚二醇或脂肪酸。調配適用於氣溶膠裝置的液體藥物溶液或懸浮液之其他方法為熟習此項技藝人士已知(參閱，例如，Biesalski，美國專利案 5,112,598；Biesalski，5,556,611；彼等均併入本文以資參考)。亦可於直腸或陰道組成物例如栓劑或留置灌腸劑(例如，含有習用栓劑基底例如可可脂或其他甘油酯者)中調配化合物。

除了先前敘述的調配物之外，本發明化合物亦可調配為積存製劑。此等長效調配物可利用植入法(例如植入皮下或肌內)或利用肌內注射投與。因此，舉例而言，化合物可與適當聚合或疏水材質(例如，於可接受油中成為乳液)或離子交換樹脂一起調配，或調配為難溶之衍生物，例如難溶之鹽。

替代地，可使用其他醫藥遞送系。微脂粒與乳液為可用於遞送本發明化合物的遞送媒劑之悉知實例。亦可使用特定有機溶劑例如二甲亞砜，惟其代價為毒性較大。本發明化合物亦可於控制釋放系中遞送。於一具體實例中，可使用幫浦(Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed Eng.*, 1987, 14, 201；Buchwald *et al.*, *Surgery*, 1980, 88, 507；Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 574)。於另一具體實例中，可使用聚合材質(參閱 *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla.

(1974) ; *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger 36 and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.*, 1983, 23, 61 ; 亦參閱 Levy *etal.*, *Science*, 1985, 228, 190 ; During *etal.*, *Ann. Neurol.*, 1989, 25, 351 ; Howard *et al.*, 1989, *J. Neurosurg.* 71, 105)。於又另一具體實例中，可將控制釋放系放置於接近本發明化合物之標的，例如，肺部，因此僅需要小部分之全身劑量(參閱，例如，Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, 文獻同前，vol. 2, pp. 115 (1984))。亦可使用其他控制釋放系(參閱，例如 Langer, *Science*, 1990, 249, 1527)。

可用於提供本發明涵蓋之黏膜劑量型之適當賦形劑(例如，載劑與稀釋劑)及其他材質為熟習醫藥技藝人士所悉知，並取決於指定醫藥組成物或劑量型將施敷之特定部位或方法。謹此，典型之賦形劑包含，惟不限於，水、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦油、及其混合物，彼等不具毒性且為醫藥上可接受。此等附加成分之實例為此項技藝中悉知，參見，例如，Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)。

亦可調整醫藥組成物或劑量型之 pH，或該醫藥

組成物或劑量型所施敷的組織之 pH，以增進一或多種活性成分之遞送。同樣地，可調整溶劑載劑之極性、其離子強度、或張力，以增進遞送。亦可添加例如硬脂酸鹽之化合物至醫藥組成物或劑量型中，有利地改變一或多種活性成分之親水性或親脂性，以增進遞送。於此，硬脂酸鹽可作為調配物之脂質媒劑、作為乳化劑或界面活性劑、及作為遞送促進劑或滲透促進劑等之用。活性成分之不同鹽、水合物或溶劑合物可用於進一步調整所得組成物之性質。

套組

本發明提供由包含用於治療或預防 C 型肝炎病毒感染之式 I 前藥之一或多個容器組成之醫藥包裝或套組。於其他具體實例中，本發明提供由包含用於治療或預防 C 型肝炎病毒感染的本發明化合物之一或多個容器及包含附加治療劑，包括惟不限於上文列舉者，特別是抗病毒劑、干擾素、病毒酵素抑制劑、或病毒複製抑制劑(較佳為 HCV 專一性或顯示抗-HCV 活性之附加治療劑)之一或多個容器組成之醫藥包裝或套組。

本發明亦提供由包含本發明醫藥組成物一或多種成分之一或多個容器組成之醫藥包裝或套組。視需要與該等容器相關的為呈政府機構規定形式之調控醫藥劑或生物產物之製造、使用或銷售之告示，該告示反映政府機構對於供人體投與用的製造、使用或銷

售之認可。

本發明製劑可使用下文敘述之反應途徑及合成反應圖式，利用使用易於購得之起始物質之此項技藝中已知之一般技術製備。根據本發明之未例示化合物之合成可利用為熟習此項技藝者顯見易知之修飾法(例如，利用適當保護干擾基團、利用改變為此項技藝中已知之其他適當試劑、或利用反應條件之例行修飾)成功地進行。替代地，本文揭示或此項技藝中一般已知之其他反應將被認定具有製備本發明其他化合物之適用性。

化合物之製備

於下述合成反應圖式中，除非另行指示，否則所有溫度為攝氏度數及所有份數與百分比均以重量計。

除非另行指示，否則試劑係購自例如 Aldrich Chemical Company 或 Lancaster Synthesis Ltd 等商業供應商，且未進一步純化直接使用。所有溶劑係購自例如 Aldrich、EMD Chemicals 或 Fisher 等商業供應商，以到貨狀態使用。

下文敘述之反應通常於氫氣或氮氣正壓下、於常溫(除非另行陳述)、在無水溶劑中進行，反應燒瓶裝有供經由注射器引入基質及試劑用之橡膠塞。玻璃器皿均經烘箱烘乾及/或加熱乾燥。

反應以 TLC 測試及/利用 LC-MS 分析，並以根據起始物質消耗量之判斷終止。於預敷矽膠 60 F₂₅₄

0.25 毫米板 (EMD Chemicals) 之玻璃板上進行分析用薄層色析法 (TLC)，以 UV 光 (254 奈米) 及 / 或矽膠上之碘及 / 或與 TLC 染色劑 (例如磷鉬酸乙醇溶液、茚三酮溶液、高錳酸鉀溶液或硫酸銻溶液) 使其顯現。於預敷矽膠 60 F₂₅₄ 0.5 毫米板 (20 x 20 厘米，得自 Thomson Instrument Company) 之玻璃板上進行製備性薄層色析法 (prepTLC)，以 UV 光 (254 奈米) 使其顯現。

除非另行指示，否則後續處理典型地係以反應溶劑或萃取溶劑使反應容積加倍然後使用萃取容積 25% 容積比之所示水溶液洗滌而進行。於過濾及於旋轉式蒸發器上減壓蒸發溶劑前，以無水 Na₂SO₄ 及 / 或 MgSO₄ 乾燥產物溶液，並記述為真空去除溶劑。使用 Merck 矽膠 60，篩號 230-400 或 50-200 之中性氧化鋁，於正壓下完成管柱層析法；使用預裝填之 RediSep 矽膠管柱進行 ISCO 急驟層析法；或使用預裝填之 SuperFlash 矽膠管柱進行 Analogix 急驟管柱層析法。於實例所示壓力下或於常壓下進行氫解作用。

使用 Varian Mercury-VX400 儀器，於 400 MHz 操作記錄 ¹H-NMR 光譜與 ¹³C-NMR。獲得呈 CDCl₃ 溶液 (單位為 ppm) 之 NMR 光譜，使用氯仿作為參照標準 (用於質子為 7.27 ppm，用於碳為 77.00 ppm)、CD₃OD (用於質子為 3.4 與 4.8 ppm，用於碳為 49.3

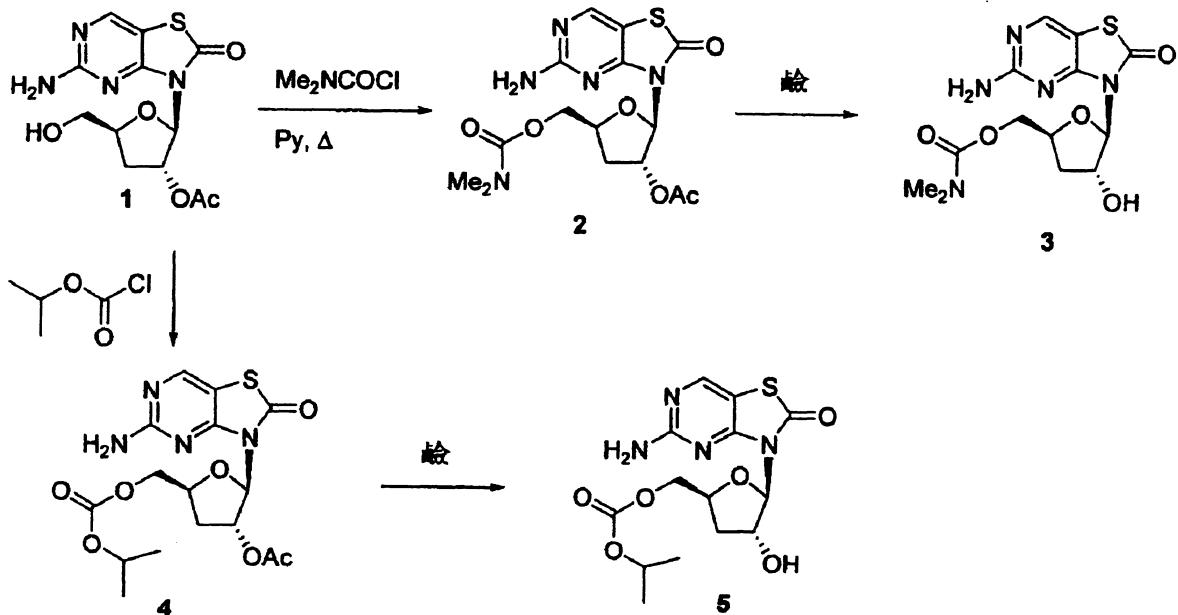
ppm)、DMSO- d_6 (用於質子為 2.49 ppm)、或適當時使用內標準四甲基矽烷(0.00 ppm)。需要時則使用其他 NMR 溶劑。記錄波峰多重性時，使用下述縮寫：s (單峰)、d (雙峰)、t (三峰)、q (四峰)、m (多峰), br (寬峰)、bs (寬單峰)、dd (雙雙峰)、dt (雙三峰)。顯示偶聯常數時，其單位為赫茲(Hz)。

呈純油或固體於 ATR FT-IR 分光計上記錄紅外線 (IR) 光譜，其單位為波數 (cm^{-1})。由 Analytical Chemistry Department of Anadys Pharmaceuticals, Inc. 進行測定之質譜記述為 (+)-ES 或 APCI (+) LC/MS。元素分析由 Norcross, GA 之 Atlantic Microlab, Inc. 或由 San Diego, CA 之 NuMega Resonance Labs, Inc. 進行測定。於開口毛細管裝置上測定熔點 (mp)，未經校正。

所述合成途徑及實驗程序使用許多常見之化學縮寫：2,2-DMP (2,2-二甲氧丙烷)、Ac (乙醯基)、ACN (乙腈)、Aliquat® 336 (氯化三辛基甲基銨)、Bn (苄基)、BnOH (苄基醇)、Boc (第三丁氧羰基)、Boc₂O (二碳酸二-第三丁酯)、Bz (苯甲醯基)、CSI (異氰酸氯磺醯酯)、DAST (三氟化二乙胺硫)、DBU (1,8-二氮雜雙環 [5,4,0] 十一碳 -7-烯)、DCC (*N,N'*-二環己基碳化二亞胺)、DCE (1,2-二氯乙烷)、DCM (二氯甲烷)、DEAD (偶氮二甲酸二乙酯)、DIEA (二異丙基乙胺)、DMA (*N,N*-二甲基乙醯胺)、DMAP (4-(*N,N*-二甲胺基)

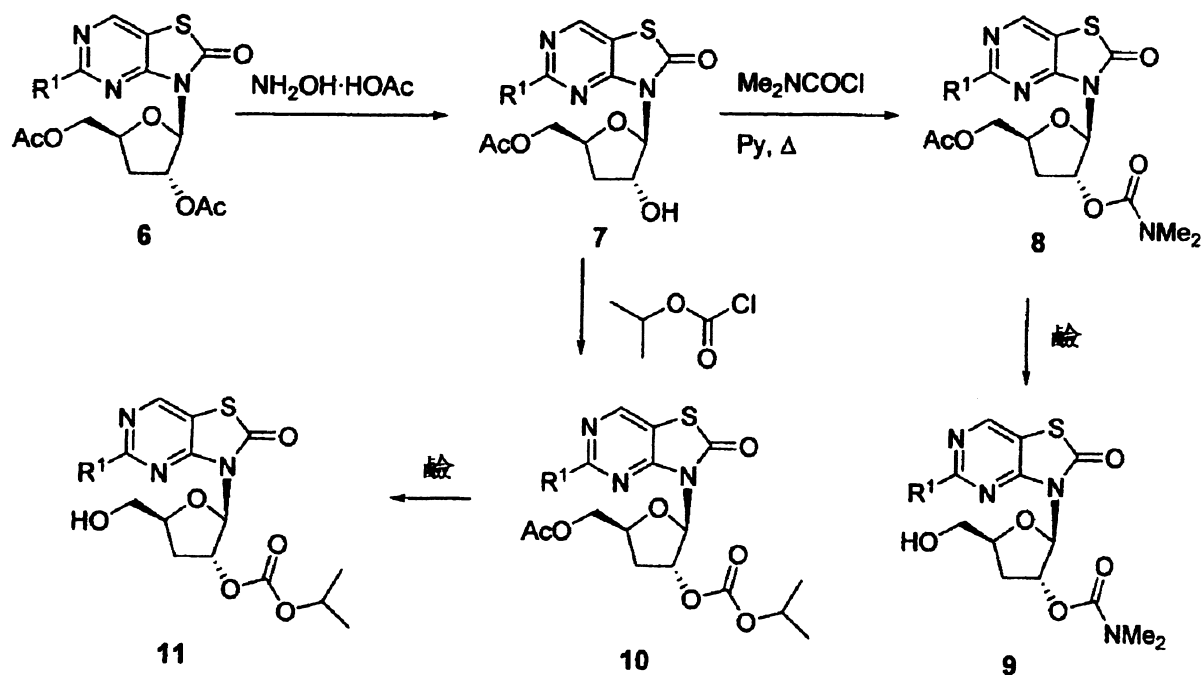
吡啶)、DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)、DMSO (二甲亞砜)、EDC (1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽)、Et (乙基)、EtOAc (乙酸乙酯)、EtOH (乙醇)、Et₂O (乙醚)、HATU (六氟磷酸 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂)、HBTU (六氟磷酸 *O*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基鎂)、HF (氟化氫)、HOAc (乙酸)、HOBT (1-羥基苯并三唑水合物)、HPLC (高壓液相層析法)、*i*PrOH (異丙醇)、IPA (異丙醇)、KHMDS (雙(三甲基矽烷基)胺化鉀)、KN(TMS)₂ (雙(三甲基矽烷基)胺化鉀)、KO^tBu (第三丁醇鉀)、KOH (氫氧化鉀)、LDA (二異丙基胺鋰)、MCPBA (3-氯過苯甲酸)、Me (甲基)、MeCN (乙腈)、MeOH (甲醇)、MTBE (甲基第三丁基醚)、NaCNBH₃ (氰基硼氫化鈉)、NaH (氫化鈉)、NaN(TMS)₂ (雙(三甲基矽烷基)胺化鈉)、NaOAc (乙酸鈉)、NaOEt (乙醇鈉)、NIS (*N*-碘琥珀醯亞胺)、Phe (苯基丙胺酸)、PPTS (對甲苯磺酸吡啶)、PS (聚合物支撐)、Py (吡啶)、pyBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎂)、TEA (三乙胺)、TFA (三氟乙酸)、TFAA (三氟乙酸酐)、THF (四氫呋喃)、TLC (薄層層析法)、Tol (甲苯甲醯基)、Val (纈胺酸)等。

反應圖式 1：5'-碳酸酯類與胺基甲酸酯類



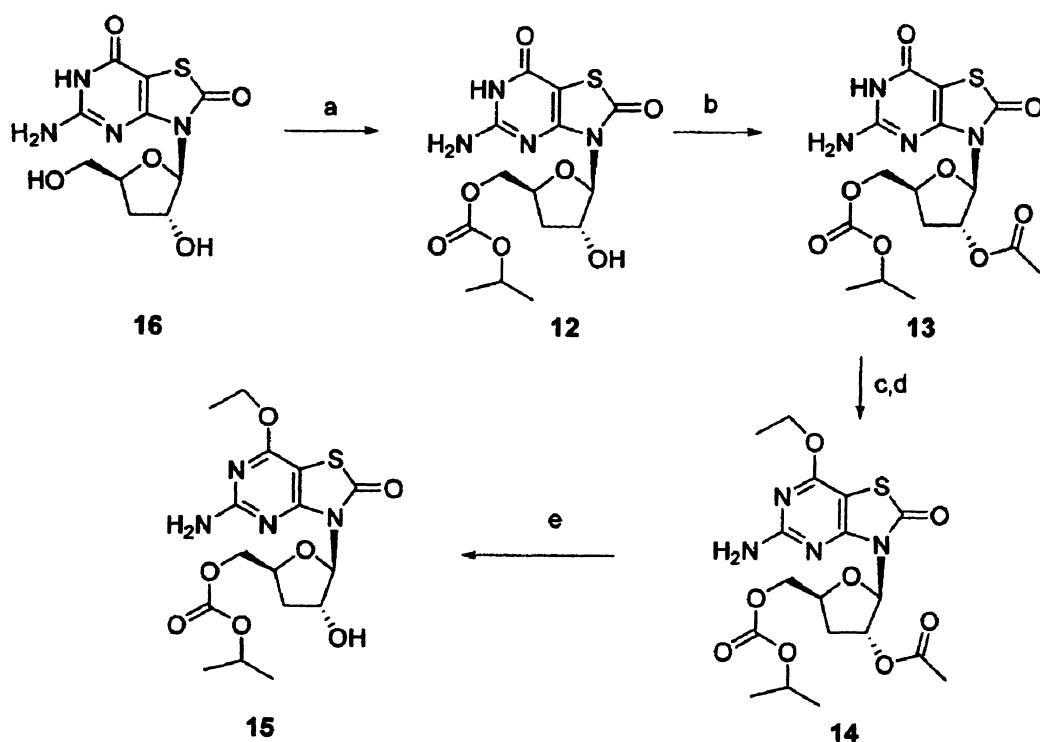
本發明之 5'-胺基碳酸酯類可如反應圖式 1 所示製備。核苷 1 可與 $\text{ClC(O)NR}^6\text{R}^7$ ，例如，二甲基胺基甲醯氯反應，得到所需之 5'-胺基甲酸酯 2。以鹼處理可移除乙酸根，得到 3。核苷 1 亦可與異丙基羰基氯反應到所需之碳酸酯 4。以鹼處理可移除 4 上之乙酸根，得到 5'-碳酸酯 5。

反應圖式 2：2'-胺基甲酸酯類與碳酸酯類



2'-碳酸酯類與胺基甲酸酯類可如反應圖式 2 所示製備。使核苷 6 進行選擇性水解，成為羥基化合物 7。醇 7 可與二烷基胺基甲醯氯反應，得到所需之 2'-胺基甲酸酯 8。以鹼處理可移除 8 上之乙酸根，得到 2'-胺基甲酸酯 9。進一步地，醇 7 可與異丙基羰基氯反應，得到所需之 2'-碳酸酯 10。以鹼處理可移除 10 上之乙酸根，得到 2'-碳酸酯 11。

反應圖式 3：6-噻 5'-碳酸酯類之製備

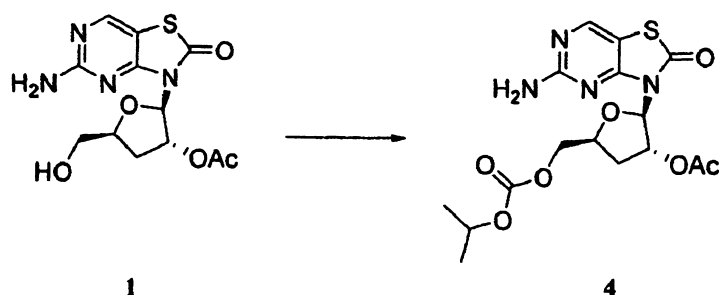


a. 氯甲酸異丙酯，鹼；b. 乙酸酐，吡啶；c. PS-TPPP、THF；d. 乙醇、DEAD；e. 鹼

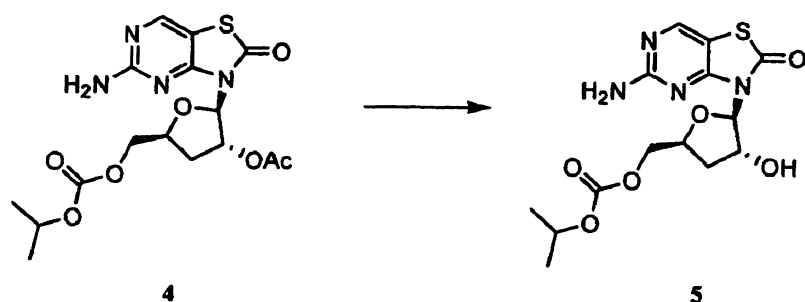
如反應圖式 3 所示，二羥基糖可選擇性地與氯甲酸異丙酯反應，形成 5'-碳酸酯 12，接著以乙酸酐予以乙醯基化，形成 13。然後以聚合物支撐之三苯膦活化該胺化物，接著以乙醇與 DEAD 處理，形成所需之醚 14。然後以鹼處理移除乙酸根，形成醚 15。

【實施方式】

實例 1: 乙酸 2-(5-氨基-2-酮基-噻唑并[4,5-d]嘓啶-3-基)-5-異丙氧羰基氧甲基-四氫-呋喃-3-基酯 (4)



使化合物 1 (1.50 克, 4.60 毫莫耳; 化合物 1 之合成參閱 International Publication No. WO 2006/066080 (其內容併入本文以資參考) pg. 56 (實例 3)) 溶於吡啶 (22.5 毫升) 中, 將其冷卻至 0°C。以 45 分鐘, 經由針筒式幫浦添加氯甲酸異丙酯 (9.66 毫升, 1 M 之甲苯溶液, 9.66 毫莫耳), 使顏色從無色變成濃粉橘色。令反應加溫至室溫 2 小時, 然後於 0°C 8 小時。將反應加溫至室溫, 然後傾入至 500 毫升冰水中。輕輕倒出水層使其與膠黏沉澱物分離。沉澱以 DCM 研製 2 次。以吸濾法收集該純固體, 高度真空下, 於 45°C 乾燥, 獲得 1.45 克 (75%) 呈白色固體之 4: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8.34 (H, s), 8.34 (11H, s), 6.90 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.65 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 4.71 (1H, 七峰, $J = 6.2$ Hz), 4.35 - 4.42 (1H, m), 4.28 (1H, dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz), 2.63 - 2.71 (1H, m), 2.06 - 2.10 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.18 (3H, s); $m/z = 412.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ 之計算值: C, 46.60; H, 4.89; N, 13.58; S, 7.77; 實測值: C, 46.23; H, 4.90; N, 13.45; S, 7.68。
實例 2: 碳酸 5-(5-胺基-2-酮基-噻唑并 [4,5-d] 嘓啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基甲酯異丙酯 (5)



使化合物 4 (0.50 克, 1.21 毫莫耳) 溶於 MeOH (5.0 毫升) 中, 添加 TEA (0.51 毫升, 3.63 毫莫耳)。此溶液於室溫攪拌 48 小時, 加溫至 35°C 48 至 72 小時。停止加熱, 真空濃縮, 然後進行急驟層析法 (0-100% EtOAc-DCM), 獲得 0.298 克 (66%) 呈白色粉末之 5: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.33 (1H, s), 6.85 (2H, bs), 5.85 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 5.52 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.79 - 4.83 (1H, m), 4.71 (1H, 七峰, $J = 6.2$ Hz), 4.35 - 4.41 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 11.9$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 11.9$ Hz), 2.40 - 2.47 (1H, m), 1.86 - 1.91 (1H, m), 1.20 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 1.4$ Hz); $m/z = 370.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。C₁₄H₁₈N₄O₆S 之計算值: C, 45.40; H, 4.90; N, 15.13; S, 8.66; 實測值: C, 45.07; H, 4.84; N, 14.70; S, 8.51。

化合物之抗-病毒活性

根據本發明可使用一些試驗, 俾使測定本發明化合物對於例如細胞培養物、動物模式、及投與人類對象之抗-病毒活性。本文敘述之試驗可用以檢測病毒生長之經時變化, 以測定於本發明化合物存在下病毒

之生長特徵。

於另一具體實例中，係將病毒及本發明化合物投與對病毒感染敏感之動物對象，並將發生率、嚴重性、時間長短、病毒量、致死率等與單獨投與對象病毒(本發明化合物不存在)時觀察到之感染發生率、嚴重性、時間長短、病毒量、致死率等進行比較。由本發明化合物存在下，發生率、嚴重性、時間長短、病毒量、致死率等之降低，可證明本發明化合物之抗病毒活性。於特定具體實例中，係將病毒及本發明化合物同時投與動物對象。於另一特定具體實例中，病毒係在投與本發明化合物之前投與動物對象。於另一特定具體實例中，本發明化合物在投與病毒之前投與動物對象。

於另一具體實例中，可於本發明化合物存在或不存在下，於感染後多個時間點，自人類或動物對象進行生物流體/臨床試樣(例如，鼻抽吸物、咽喉檢體、痰、支氣管-肺泡灌洗液、尿、唾液、血液、或血清)取樣，測試病毒生長率及測量病毒量。於特定具體實例中，病毒生長率之檢測係利用於細胞培養液中生長、於容許之生長培養基中生長、或於對象中生長後，使用此項技藝中悉知之任何方法，例如，惟不限於，使用免疫專一性地識別欲檢測的病毒之抗體或檢測病毒專一性核酸之免疫分析法(例如，ELISA；有關 ELISAs 之討論參閱例如 Ausubel *et al.*, eds, 1994,

Current Protocols in Molecular Biology, Vol. I, John Wiley & Sons, Inc., New York at 11.2.1)、免疫螢光染色法、或免疫墨點分析法(例如, by 南方墨點法或 RT-PCR 分析等)評估病毒於試樣中之存在。

於特定具體實例中,藉由從感染細胞或感染對象獲取生物流體/臨床試樣、製備試樣之系列稀釋液、以得以出現單一菌斑之稀釋度使用病毒感染對感染敏感之單層細胞(例如初級細胞、轉形細胞株、病患組織試樣等)測定病毒效價。然後計算菌斑數,病毒效價以每毫升試樣之菌斑形成單位表示。

於一特定具體實例中,對象中之病毒生長率可利用諸抗體對抗對象中的病毒之效價予以評估。抗體血清效價可利用此項技藝中悉知之任何方法測定,例如,惟不限於,血清試樣中抗體或抗體片段之量可利用例如 ELISA 予以定量。附加地,式 I 化合物之活體內活性可利用直接投與化合物至試驗動物中、收集生物流體(例如,鼻抽吸物、咽喉檢體、痰、支氣管-肺泡灌洗液、尿、唾液、血液、或血清)及測試該流體之抗病毒活性而測定。

於欲檢測病毒量之試樣係生物流體/臨床試樣(例如,鼻抽吸物、咽喉檢體、痰、支氣管-肺泡灌洗液、尿、唾液、血液、或血清)之具體實例中,該等試樣可含或不含於完整細胞中。得自含完整細胞的對象之試樣可直接處理;至於不含完整細胞之單離物可

先於容許細胞株(例如初級細胞、轉形細胞株、病患組織試樣等)或生長培養基(例如, LB 肉汁/洋菜、YT 肉汁/洋菜、血液洋菜等培養基)上培養, 亦可不如此處理。細胞懸浮液可離心予以澄清, 例如, 室溫下, 於 300xg 離心 5 分鐘, 隨後於相同條件下以 PBS, pH 7.4 (不含 Ca^{++} 與 Mg^{++}) 洗滌。可使細胞沉澱物再懸浮於小容積 PBS 中供分析用。含完整細胞之初級臨床單離物可與 PBS 混合, 室溫下, 於 300xg 離心 5 分鐘。使用無菌吸管尖移除界面之黏液, 相同條件下, 再以 PBS 洗滌細胞沉澱物一次。然後可使沉澱物再懸浮於小容積 PBS 中供分析用。

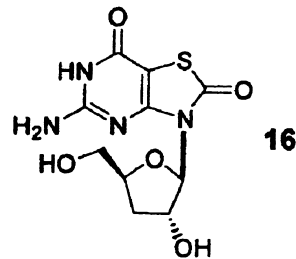
於另一具體實例中, 係將本發明化合物投與以病毒感染之人類對象。將發生率、嚴重性、時間長短、病毒量、致死率等與本發明化合物不存在下或寬慰劑存在下時以病毒感染人類對象觀察到之感染發生率、嚴重性、時間長短、病毒量、致死率等進行比較。由本發明化合物存在下, 發生率、嚴重性、時間長短、病毒量、致死率等之降低, 可證明本發明化合物之抗病毒活性。可使用此項技藝中已知之任何方法(例如先前敘述者)測定對象之抗-病毒活性。

附加地, 式 I 前藥之活體內活性可利用直接投與化合物至動物或人類對象、收集生物流體/臨床試樣(例如, 鼻抽吸物、咽喉檢體、痰、支氣管-肺泡灌洗液、尿、唾液、血液、或血清)及測試該流體/臨床試

樣之抗病毒活性而測定(例如，於病毒存在下，添加至培養細胞中)。

式 I 前藥之代謝

本發明之式 I 前藥必須代謝為 5-胺基-3-(3'-去氧-β-D-核糖呔喃糖基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(16)以作為有效前藥之用。



肝細胞常被用以評估化合物於動物體內可轉化的程度，一般已知此等轉化作用可能以反映整體動物新陳代謝之方式隨著得自不同物種之肝細胞而不同。參閱 Seddon T. *et al.*, *Biochem Pharmacol.*, 38(10), 1657-65 (1989)。

於新鮮食蟹猴肝細胞存在下，進行研究以評估式 I 化合物 4 與 5 之代謝穩定性，及偵測 5-胺基-3-(3'-去氧-β-D-核糖呔喃糖基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(16)之形成(參閱 International Publication No. WO 2006/066080，其內容併入本文以資參考，109 頁(其合成，實例 40)與 137 頁(IFN-α 製造))。亦評估泛昔洛韋(famciclovir)之代謝穩定性，供比較用。

新鮮肝細胞懸浮液之製備

新鮮食蟹猴肝細胞懸浮液購自 CellzDirect (Tucson, AZ)。Krebs-Henseleit 緩衝劑 (KHB) 購自 Sigma (St. Louis, MO)。

以新鮮食蟹猴肝細胞之 KBH 溶液製備食蟹猴肝細胞懸浮液，濃度為 1.25 百萬個細胞/毫升。最終培養濃度(添加測試物質後)為 1.0 百萬個細胞/毫升。

貯存溶液之製備

4 與 5 (10 mM)之 DMSO 貯存溶液之製備如下：

化合物：	4	5
MW:	412.42	370.38
純度：	98%	99%
重量(毫克)	1.55	2.07
DMSO (微升)	368.3	553.3

培養

於移動式 96 槽管中製備反應懸浮液，各管含 320 微升密度為每毫升 1.25 百萬個細胞之新鮮食蟹猴肝細胞懸浮液及 40 微升 KBH。上述混合物於 37°C、95% 濕度及 5% CO₂ 下，預培養 30 分鐘。於各管添加 40 微升 10x 濃度之測試物質使諸測試物質之最終濃度達到 50 μM 及 1 百萬/毫升細胞密度以引發反應。各管中之反應懸浮液係利用倒置該管數次予以混合。於 37°C、95% 濕度及 5% CO₂ 下，培養諸管。

分析用試樣之製備

於預先決定之時間點，移取 50 微升反應懸浮液至每槽含 150 微升終止溶液之 96 槽盤中，以終止反應。該終止溶液之組成如下：乙腈(含 1 微克/毫升水粉萹素作為內標準)及 0.1% 甲酸。

以下述方式製備校正曲線：於 80 微升細胞懸浮液(細胞密度為 1.25 百萬/毫升)中添加 10 微升 KBH 及 10 微升適當濃度化合物之 KBH 溶液；混合後，立即移取 50 微升各懸浮液至 96 槽盤中之 150 微升終止溶液中。

保持所有經終止反應之試樣於溼冰上，至供進行分析前為止。然後使用桌上型 Multi-Tube Vortexer (VWR Scientific Products) 將其混合約 30 秒，4°C 下，於 4,000 rpm (3,220 rcf) 離心 10 分鐘。移取清澈上澄液(100 微升)至乾淨之深槽 96 槽盤中，氮氣下蒸發至乾，於 100 微升 95:5 水:乙腈中再組成，使用適當 LC/MS/MS 方法分析測試物質之原型及代謝物。

生物分析

於 API3000 LC/MS/MS 儀器上，以 ESI-Positive MRM 模式定量化合物。將前藥降解及產物發生之結果摘錄於下文表 1 中。

表 1

以 50 μ M 式 I 前藥培養 2 小時後，於食蟹猴肝細胞中
形成之代謝產物濃度

式 I 化合物	代謝產物	產物濃度 (μ M)
4	16	19.4
5	16	31.5
泛昔洛韋	噴昔洛韋	15.5

於新鮮食蟹猴肝細胞中，化合物 4 與 5 經代謝獲得對應之 6-氧基代謝物 16，泛昔洛韋產生噴昔洛韋 (pencilovir)。

動物 PK 實驗

以此項技藝中悉知之方法評估口服給藥後本發明化合物遞送母化合物至全身循環之能力。藉由於水性緩衝液例如 pH 3 或 pH 7 之 PBS、於 100% 丙二醇溶液、或於含有增溶劑例如 Cremophor EL、Tween80、或 PEG400 之溶液中溶解各測試化合物，將其調配於供口服給藥之溶液中。此化合物溶液係利用經口強飼食蟹猴給藥，各實驗通常一組使用四隻動物。24 小時內，於數個時間點(一般使用 6 至 12 個時間點)自動物收集血漿試樣。立即將收集後之血漿試樣凍結，於進行試樣製劑之生物分析前方予以解凍。

生物分析

以含內標準(通常為水粉蕈素)之乙腈(乙腈對血漿比率為 3:1)終止動物 PK 研究或試管內研究中收集的各試樣之一部分(通常為 50 微升)。此懸浮液於 14,000 rpm 離心 5-10 分鐘。移取部分所得上澄液至乾淨小瓶中，於氮氣下乾燥。將經乾燥之試樣再組成，進行帶有 MRM (多種偵測反應)檢測之 LC-MS/MS 分析。

以動物血漿或者細胞培養基進行分析物最初標準濃度之系列稀釋以製備校正標準。如上文動物 PK 試樣中所述製備供 LC-MS/MS 分析用之校正標準。以批次模式，使用包括研究試樣在內至少兩套校正標準之組合校正曲線進行 LC-MS/MS 分析。整合分析物以及內標準之 LC-MS/MS 記錄，使用其波峰面積比計算研究試樣及校正標準中的分析物之相對反應。將校正標準之彼等反應及標準濃度帶入具有最簡權衡因子(亦即，無、 $1/x$ 或 $1/x^2$)之最簡方程式(亦即，線性或二次方程式)中，製得校正曲線。校正曲線之接受性係根據反算回的標準濃度之準確性。就所有標準而言，若準確性在 15%之內，則該標準可被接受，惟使用 20%之定量下限除外。使用適配之校正曲線計算試樣中之分析物量。校正曲線有用之動態範圍為 1-5 奈克/毫升至 2,000-10,000 奈克/毫升。

PK 計算

使用經口投與已知劑量化合物後，該母化合物之血漿濃度-時間量變曲線計算全身循環中 16 之 AUC (曲線下面積)。依照根據分子量之總理論 16 含量將 AUC 常態化。

以周邊血液單核細胞(PBMC)誘發 IFN- α

周邊血液單核細胞(PBMCs)係利用標準方法以人類血液製備，其主要由單核白血球、NK細胞、循環的樹狀細胞與 T細胞以及 B細胞組成。簡言之，彼等得自血塊黃層(buffy coat)，利用密度梯度離心予以純化；血塊黃層為全血之成分，含有白血球與血小板。其次，血塊黃層係利用離心全血，將分離後的混合物上層血漿與下層紅血球細胞間之薄米黃層單離而製備。

PBMC 純化

新近收集之供者血塊黃層係得自 San Diego Blood Bank。實質上如廠商之實驗流程所述，使用 histopaque-1077 梯度(Sigma)，自血塊黃層單離 PBMCs。移取血塊黃層至 50 毫升離心管中，添加 PBS 至總容積為 35 毫升。接著放置 10 毫升 histopaque-1077 於各管底部，然後於 259 x g，室溫下，在 5804 R 離心機(Eppendorf)中不停地離心 30 分鐘。移出各管上方之 PBS 層，丟棄；將血塊黃層移至新管中。以 PBS 使總容積補足 50 毫升，然後於 259 x g，室溫下，離心諸管 10 分鐘。以此方式將細

胞再洗滌 3 次。

然後使細胞(PBMC)沉澱物再懸浮於 30-40 毫升完全(RPMI 1640)培養基中。以 2.5 或 7.5×10^6 個細胞/毫升完全培養基之濃度接種 PBMCs (分別為 1x 及 3x 接種)，於進行 24 小時化合物暴露之前，令其靜置隔夜。接著收集細胞與培養基，室溫下，在 5415 C 微量離心機(Eppendorf)中，於 $735 \times g$ 離心 5 分鐘，上澄液利用 IFN- α ELISA 進行分析。

經由選定途徑投與時，式 I 前藥證明有利之經口遞送特性及誘發免疫反應之能力，可與文獻上敘述的化合物之類似實驗結果進行比較。茲將下述文獻之內容併入本文以資參考：美國專利案 5,041,426 與 4,880,784、及 2005 年 12 月 16 日提出申請之美國專利申請案 10/861,430 (美國專利申請案公告編號 US 2005/0070556)與 11/304,691，彼等尤其是揭示衣薩瑞賓(isatoribine)之 IFN- α 誘發作用。

須瞭解的是，前述說明書為本質上之例示與解釋，意欲闡明本發明及其較佳具體實例。經由例行實驗方法，熟習此項技藝者將認知，於不偏離本發明精神下可進行明顯可見之修飾與變化。因此，本發明不擬由上文說明書所界定，惟係由下文申請專利範圍及其對等物所界定。

五、中文發明摘要：

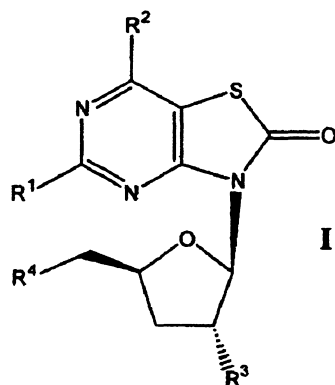
本發明係有關 5-胺基-3-(3'-去氧-β-D-核糖呔喃糖基)-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮前藥，其經代謝之母化合物具有免疫調節活性。本發明亦有關於此等前藥及其醫藥組成物處理與異常細胞生長相關的疾病狀況(例如癌症)之治療用途。

六、英文發明摘要：

The invention is directed to 5-amino-3-(3'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-2,7-dione prodrugs, whose metabolized parent compound has immunomodulatory activity. The invention also relates to the therapeutic use of such prodrugs and pharmaceutical compositions thereof in treating disease states associated with abnormal cell growth, such as cancer.

十、申請專利範圍：

1. 一種具下式 I 之化合物



式中

R^1 為 NH_2 或 $-\text{NCH}=\text{NR}^6\text{R}^7$ ，

R^2 為 H 、 OH 、或 $-\text{OR}^5$ ，

R^3 為 OH 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 烷基、 $-\text{OCO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、或消旋性、L-、或 D-胺基酸基團 $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^8\text{NHR}^9$ ，

R^4 為 OH 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 烷基、 $-\text{OCO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、或消旋性、L-、或 D-胺基酸基團 $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^8\text{NHR}^9$ ，

R^5 為 $-\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷基，

R^6 與 R^7 獨立地為 $-\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷基或和與彼等連接之氮原子一起形成 5 或 6 員雜環，

R^8 為 H 或 $-\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷基，

R^9 為 H 、 $-\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、或 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ，

其中

R^3 或 R^4 至少一者為 $-\text{OCO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、或

消旋性、L-、或 D-胺基酸基團 $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^8\text{NHR}^9$ ，
其中上述烷基視需要被選自於下之 1 至 4 個取代
基取代：

氫、

烷基胺、

胺基、

芳基、環烷基、雜環基、

$\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$
烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基胺、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 二烷基胺、 $\text{C}_2\text{-C}_6$
烯基、或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基(其中各者可被一或多個
雜原子中斷)、

羧基、

氰基、

鹵基、

羥基、

巰基、

酮基、

硫烷基、

$-\text{C}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2-(\text{芳基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})_2-(\text{環烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2-(\text{雜環基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6$
鹵烷基)、 $-\text{O}-\text{芳基}$ 、 $-\text{O}-\text{雜環基}$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烯}$
基)、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{環烷基})$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、

-NHS(O)₂-(芳基)、-NHS(O)₂-(環烷基)、與
-NHS(O)₂-(雜環基)，其中上述各取代基可進
一步視需要被選自於下之 1 至 5 個取代基取
代：

胺基、

C₁-C₆ 烷基胺、C₁-C₆ 二烷基胺、C₁-C₆ 烷
基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烯基、C₁-C₆ 羥
基、與 C₁-C₆ 羥烷基，各者視需要被

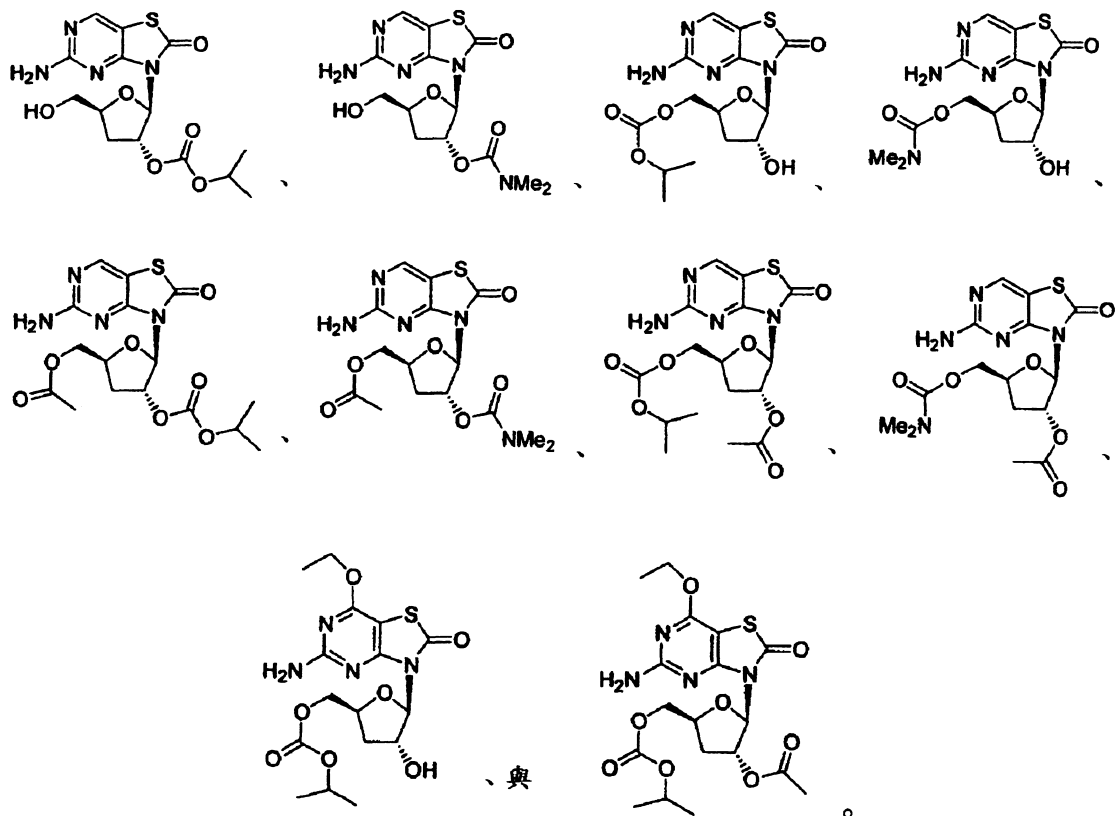
氰基、

鹵基、與

硝基取代，

或其醫藥上可接受之鹽、水合物、或立體異構物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R¹ 為 NH₂。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R² 為 H 或 OH。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R³ 為 -OCO₂R⁵ 或 -OC(O)NR⁶R⁷ 及 R⁴ 為 OH、-OC(O)C₁-C₁₈ 烷基、-OCO₂R⁵、或 -OC(O)NR⁶R⁷。
5. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R⁴ 為 -OCO₂R⁵ 或 -OC(O)NR⁶R⁷ 及 R³ 為 OH、-OC(O)C₁-C₁₈ 烷基、-OCO₂R⁵ 或 -OC(O)NR⁶R⁷。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，係選自：



7. 一種醫藥組成物，其含有醫藥上可接受之載劑及根據申請專利範圍第 1 項之化合物。
8. 一種於病患中調節細胞介素活性之方法，該方法包括投與該病患治療或預防有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。
9. 一種於病患中治療 C 型肝炎病毒感染之方法，該方法包括投與該病患治療或預防有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。
10. 一種治療有其需要的哺乳動物增殖相關疾病之方法，該方法包括投與該哺乳動物治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。
11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該疾病為異

常細胞生長。

12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該疾病為癌症。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(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：

