



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I663978 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：107105463

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 21 日

(51)Int. Cl. : A61K31/706 (2006.01)

A61K31/7068(2006.01)

A61K31/708 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/21 美國

61/613,836

2012/12/20 美國

13/721,988

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

美國

(72)發明人：王剛奇 WANG, GUANGYI (US)；史密斯 大衛柏娜德 SMITH, DAVID BERNARD

(US)；貝奇曼 里歐尼德 BEIGELMAN, LEONID (US)；迪維爾 裘洛密 DEVAL,

JEROME (FR)；普萊哈維克 馬瑞潔 PRHAVC, MARIJA (SK)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW 201217392A

CN 1646141A

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：1 共 314 頁

(54)名稱

經取代之核苷、核苷酸及其類似物之用途

USE OF SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF

(57)摘要

本文揭示核苷、核苷酸及其類似物；包括一或多種核苷、核苷酸及其類似物之醫藥組合物；及其合成方法。本文亦揭示用核苷、核苷酸及其類似物改善及/或治療疾病及/或病況(包括副黏液病毒及/或正黏液病毒感染)之方法。

Disclosed herein are nucleosides, nucleotides and analogs thereof, pharmaceutical compositions that include one or more of nucleosides, nucleotides and analogs thereof, and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of ameliorating and/or treating a disease and/or a condition, including an infection from a paramyxovirus and/or an orthomyxovirus, with a nucleoside, a nucleotide and an analog thereof.

指定代表圖：

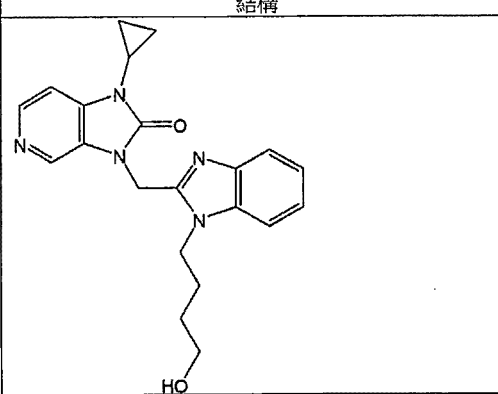
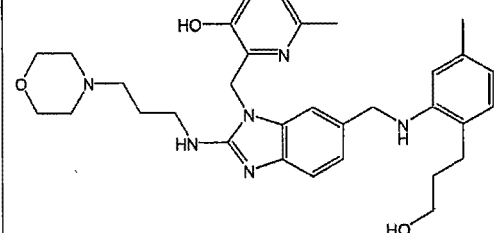
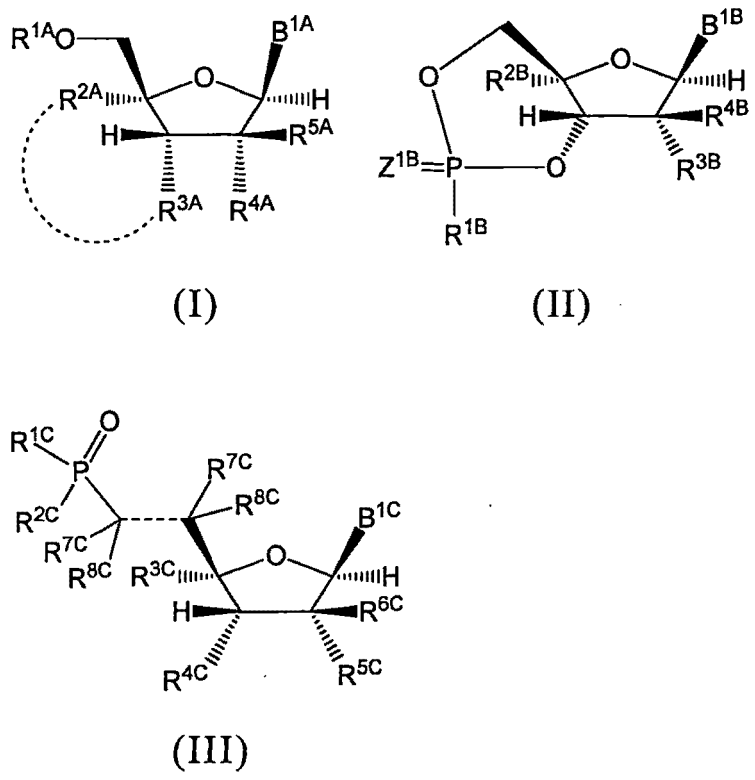
化合物	結構
BMS-433771	
TMC-353121	

圖1

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

經取代之核苷、核苷酸及其類似物之用途

USE OF SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND
ANALOGS THEREOF

【技術領域】

本申請案係關於化學、生物化學及醫學之領域。更特定言之，本文中揭示核苷、核苷酸及其類似物；包括一或多種核苷、核苷酸及其類似物之醫藥組合物；及其合成方法。本文中亦揭示用一或多種核苷、核苷酸及其類似物改善及/或治療副黏液病毒及/或正黏液病毒病毒感染之方法。

【先前技術】

呼吸道病毒感染(包括上呼吸道及下呼吸道病毒感染)每年感染數百萬人且為數百萬人死亡之主要原因。上呼吸道病毒感染涉及鼻、竇、咽及/或喉。下呼吸道病毒感染涉及聲帶以下之呼吸系統，包括氣管、主支氣管及肺。

核苷類似物為已展示在活體外及活體內均發揮抗病毒活性之一類化合物，且因此已成為關於治療病毒感染之普遍研究之主題。核苷類似物通常為治療上非活性化合物，其由宿主或病毒酶轉化為其相應活性抗代謝物，該等抗代謝物轉而可抑制病毒或細胞增殖所牽涉之聚合酶。活化藉由多種機制發生，諸如添加一或多個磷酸酯基及/或與其他代謝過程組合。

【發明內容】

本文中所揭示之一些實施例係關於一種式(I)、式(II)及/或式(III)

化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽。

本文中所揭示之一些實施例係關於改善及/或治療副黏液病毒病毒感染之方法，其可包括向罹患副黏液病毒病毒感染之個體投與有效量之一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。本文中所述之其他實施例係關於使用一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽，製造用於改善及/或治療副黏液病毒病毒感染之藥劑。本文中所述之其他實施例係關於式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽，其可用於改善及/或治療副黏液病毒病毒感染。本文中所揭示之其他實施例係關於改善及/或治療副黏液病毒病毒感染之方法，其可包括使感染副黏液病毒之細胞與有效量之一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文中所揭示之一些實施例係關於抑制副黏液病毒複製之方法，其可包括使感染副黏液病毒之細胞與有效量之一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。舉例而言，副黏液病毒病毒感染可由以下病毒引起：亨尼帕病毒屬(henipavirus)、麻疹病毒屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎病毒屬(rubulavirus)、肺病毒屬(包括呼吸道融合性病毒感染)、偏肺病毒屬(metapneumovirus)、亨德拉病毒(hendravirus)、尼帕病毒(nipahvirus)、麻疹、仙台病毒(sendai virus)、腮腺炎、人類副流感病毒(HPIV-1、HPIV-2、HPIV-3及HPIV-4)及/或偏肺病毒屬。

本文中所揭示之一些實施例係關於改善及/或治療正黏液病毒病毒感染之方法，其可包括向罹患正黏液病毒病毒感染之個體投與有效

量之一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。本文中所述之其他實施例係關於使用一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽，製造用於改善及/或治療正黏液病毒病毒感染之藥劑。本文中所述之其他實施例係關於式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽，其可用於改善及/或治療正黏液病毒病毒感染。本文中所揭示之其他實施例係關於改善及/或治療正黏液病毒病毒感染之方法，其可包括使感染正黏液病毒之細胞與有效量之一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文中所揭示之一些實施例係關於抑制正黏液病毒複製之方法，其可包括使感染正黏液病毒之細胞與有效量之一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種式(I)、式(II)及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。舉例而言，正黏液病毒病毒感染可為流感病毒感染(諸如A型、B型及/或C型流感)。

本文中所揭示之一些實施例係關於改善及/或治療副黏液病毒病毒感染及/或正黏液病毒病毒感染之方法，其可包括向罹患病毒感染之個體投與有效量之本文中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如一或多種式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)、或包括一或多種本文中所述之化合物與一或多種本文中所述之藥劑之組合的醫藥組合物。本文中所揭示之一些實施例係關於改善及/或治療副黏液病毒病毒感染及/或正黏液病毒病毒感染之方法，其可包括使感染病毒之細胞與有效量之本文中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如一或多種式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學

上可接受之鹽)、或包括一或多種本文中所述之化合物與一或多種本文中所述之藥劑之組合的醫藥組合物接觸。

【圖式簡單說明】

圖1為RSV之實例。

【實施方式】

副黏液病毒科(*Paramyxoviridae*)為單股RNA病毒科。副黏液病毒科之若干屬包括亨尼帕病毒屬、麻疹病毒屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎病毒屬、肺病毒屬及偏肺病毒屬。此等病毒可經由與受污染之呼吸道飛沫或傳染媒直接或密切接觸而在人之間傳播。亨尼帕病毒屬之種包括亨德拉病毒及尼帕病毒。麻疹病毒屬之一個種為麻疹。呼吸道病毒屬之種包括仙台病毒及人類副流感病毒1及3；且腮腺炎病毒屬之種包括腮腺炎病毒及人類副流感病毒2及4。偏肺病毒屬之一個種為人類偏肺病毒。

人類呼吸道融合性病毒(RSV)(即肺病毒屬之一個種)可引起呼吸道感染且可與細支氣管炎及肺炎相關。RSV感染之症狀包括咳嗽、打噴嚏、流鼻涕、發熱、食慾不振及喘鳴。RSV為世界上一歲以下兒童之細支氣管炎及肺炎的最常見病因，且可為大齡兒童及成人之氣管支氣管炎之病因。在美國，每年有75,000至125,000名嬰兒因RSV而就醫。在65歲以上之成人中，估計有14,000例死亡及177,000例就院係歸因於RSV。

當前感染RSV之人之治療選擇有限。抗生素(通常經開具處方以治療細菌感染)及非處方藥物不能有效治療RSV且僅可幫助減輕一些症狀。在嚴重情況下，霧化支氣管擴張劑(諸如沙丁胺醇(albuterol))可經開具處方以減輕一些症狀(諸如喘鳴)。RespiGram® (RSV-IGIV，MedImmune，批准用於小於24個月大之高風險兒童)、Synagis®(帕利珠單抗(palivizumab)，MedImmune，批准用於小於24個月大之高風險

兒童)及Virzole®(經氣霧劑使用之病毒唑(ribavirin)，ICN pharmaceuticals)已經批准用於治療RSV。

麻疹之症狀包括發熱、咳嗽、流鼻涕、紅眼及全身性疹子。一些有麻疹之個體可發展成肺炎、耳部感染及支氣管炎。腮腺炎導致唾液腺腫大。腮腺炎之症狀包括發熱、無食慾及疲勞。通常經由三部分MMR疫苗(麻疹、腮腺炎及德國麻疹)對個體針對麻疹及腮腺炎進行免疫接種。人類副流感病毒包括四種血清型類型，且可引起上呼吸道及下呼吸道感染。人類副流感病毒1 (HPIV-1)可與哮吼(croup)相關；人類副流感病毒3 (HPIV-3)可與細支氣管炎及肺炎相關。根據疾病控制與預防中心(the Centers of Disease Control and Prevention，CDC)，不存在針對人類副流感病毒之疫苗。

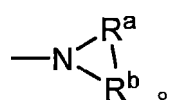
流感為單股RNA病毒及正黏液病毒科(*Orthomyxoviridae*)之成員。當前存在三種流感；即A型流感、B型流感及C型流感。A型流感已基於病毒表面蛋白質紅血球凝集素(hemagglutinin，H或HA)及神經胺酸酶(neuramididase，N)進一步分類。存在約16種H抗原(H1至H16)及9種N抗原(N1至N9)。A型流感包括若干種亞型，包括H1N1、H1N2、H2N2、H3N1、H3N2、H3N8、H5N1、H5N2、H5N3、H5N8、H5N9、H7N1、H7N2、H7N3、H7N4、H7N7、H9N2、H10N7。如同RSV一樣，流感病毒可經由與受感染之分泌物及/或受污染之表面或物件直接接觸而在人之間傳播。流感病毒感染引起之併發症包括肺炎、支氣管炎、脫水及竇與耳部感染。當前經FDA批准針對流感病毒感染之藥物包括金剛烷胺、金剛烷乙胺、Relenza®(紮那米韋(zanamivir)，GlaxoSmithKline)及Tamiflu®(奧司他韋(oseltamivir)，Genentech)。

定義

除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語均具有

如一般熟習此項技術者通常瞭解之相同含義。除非另外說明，否則本文中所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案均以全文引用的方式併入。除非另外說明，否則在本文中一術語存在複數個定義之情況下，以此部分中之定義為準。

如本文中所用，諸如(但不限於) R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} 、 R^{10A} 、 R^{11A} 、 R^{12A} 、 R^{13A} 、 R^{14A} 、 R^{15A} 、 R^{16A} 、 R^{17A} 、 R^{18A} 、 R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{21A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{24A} 、 R^{25A} 、 R^{26A} 、 R^{27A} 、 R^{28A} 、 R^{29A} 、 R^{30A} 、 R^{31A} 、 R^{32A} 、 R^{33A} 、 R^{34A} 、 R^{35A} 、 R^{36A} 、 R^{37A} 、 R^{38A} 、 R^{1B} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{4B} 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{7B} 、 R^{8B} 、 R^{9B} 、 R^{10B} 、 R^{11B} 、 R^{12B} 、 R^{13B} 、 R^{14B} 、 R^{1C} 、 R^{2C} 、 R^{3C} 、 R^{4C} 、 R^{5C} 、 R^{6C} 、 R^{7C} 、 R^{8C} 、 R^{9C} 、 R^{10C} 、 R^{11C} 、 R^{12C} 、 R^{13C} 、 R^{14C} 、 R^{15C} 、 R^{16C} 、 R^{17C} 、 R^{18C} 、 R^{19C} 、 R^{20C} 、 R^{21C} 、 R^{22C} 及 R^{23C} 之任何「R」基團表示可與指定原子連接之取代基。R基團可經取代或未經取代。若兩個「R」基團被描述為「一起」，則R基團及其所連接之原子可形成環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基或雜環。舉例而言(但不限制)，若 NR^aR^b 基團之 R^a 及 R^b 被指示為「一起」，則意謂其彼此共價鍵結以形成環：



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

每當基團被描述為「視情況經取代」時，彼基團可未經取代或經指定取代基中之一或多者取代。同樣，當基團被描述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自指定取代基中之一或多者。若不指定取代基，則意謂指定之「視情況經取代」或「經取代」

之基團可經一或多個個別且獨立地選自以下之基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、受保護之羥基、烷氧基、芳氧基、鹽基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲鹽基、N-胺甲鹽基、O-硫代胺甲鹽基、N-硫代胺甲鹽基、C-鹽胺基、N-鹽胺基、S-磺鹽胺基、N-磺鹽胺基、C-羧基、受保護之C-羧基、O-羧基、異氰酸酯基、硫氰基、異硫氰基、硝基、矽烷基、次磺鹽基、亞磺鹽基、磺鹽基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵甲烷磺鹽基、三鹵甲烷磺鹽胺基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基及其受保護之衍生物。

如本文中所用，其中「a」及「b」為整數之「C_a至C_b」係指烷基、烯基或炔基中之碳原子數目；或環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基或雜脂環基之環中之碳原子數目。亦即，烷基、烯基、炔基、環烷基之環、環烯基之環、環炔基之環、芳基之環、雜芳基之環或雜脂環基之環可含有「a」至「b」(包含a、b)個碳原子。因此，舉例而言，「C₁至C₄烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，亦即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及(CH₃)₃C-。若關於烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基或雜脂環基未指定「a」及「b」，則應假定此等定義中所述之最廣泛範圍。

如本文中所用，「烷基」係指包含完全飽和(無雙鍵或三鍵)烴基之直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當在本文中出現時，諸如「1至20」之數值範圍係指指定範圍內之各整數；例如「1至20個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、直至且包括20個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現其中不指定數值範圍之術語「烷基」)。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中等大小烷

基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低碳烷基。化合物之烷基可命名為「C₁-C₄烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「C₁-C₄烷基」指示在烷基鏈中存在一至四個碳原子，亦即烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包括(但絕不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。

如本文中所用，「烯基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵之烷基。烯基可未經取代或經取代。

如本文中所用，「炔基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個三鍵之烷基。炔基可未經取代或經取代。

如本文中所用，「環烷基」係指完全飽和(無雙鍵或三鍵)單環或多環烴環系統。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接在一起。環烷基可在環中含有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。環烷基可未經取代或經取代。典型環烷基包括(但絕不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

如本文中所用，「環烯基」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；但若存在一個以上雙鍵，則該等雙鍵不能形成遍及所有環之完全非定域 π 電子系統(否則基團將為如本文中所定義之「芳基」)。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接在一起。環烯基可未經取代或經取代。

如本文中所用，「環炔基」係指在至少一個環中含有一或多個三鍵之單環或多環烴環系統。若存在一個以上三鍵，則三鍵不能形成遍及所有環之完全非定域 π 電子系統。當由兩個或兩個以上環構成時，環可以稠合方式連接在一起。環炔基可未經取代或經取代。

如本文中所用，「芳基」係指具有遍及所有環之完全非定域 π 電子系統之碳環(所有碳)單環或多環芳族環系統(包括其中兩個碳環共用

化學鍵之稠合環系統)。芳基中之碳原子數可不同。舉例而言，芳基可為C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基或C₆芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及甘菊環(azulene)。芳基可經取代或未經取代。

如本文中所用，「雜芳基」係指含有一或多個作為除碳以外之元素之雜原子的單環或多環芳族環系統(具有完全非定域 π 電子系統之環系統)，該或該等雜原子包括(但不限於)氮、氧及硫。雜芳基之環中之原子數可不同。舉例而言，雜芳基可在環中含有4至14個原子、在環中含有5至10個原子或在環中含有5至6個原子。此外，術語「雜芳基」包括稠合環系統，其中兩個環(諸如至少一個芳基環與至少一個雜芳基環或至少兩個雜芳基環)共用至少一個化學鍵。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡唑、吡嗪、苯并吡嗪、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、喋啶、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹啉、④喹啉及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

如本文中所用，「雜環基」或「雜脂環基」係指三、四、五、六、七、八、九、十、直至18員單環、雙環及三環系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可視情況含有一或多個不飽和鍵，然而該一或多個不飽和鍵以使得完全非定域 π 電子系統不遍及所有環存在的方式定位。雜原子為除碳以外之元素，包括(但不限於)氧、硫及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能基以使得該定義包括氧代系統及硫代系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接在一起。另外，雜脂環中之任何氮可經四級鉍化。雜環基或雜脂環基可未經取代或經取代。該等「雜環基」或「雜

脂環基」之實例包括(但不限於)1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷、1,4-氧硫雜環己二烯、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二硫雜環戊二烯、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、順丁烯二醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶*N*-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-側氧基吡咯啶、四氫哌喃、4H-哌喃、四氫硫哌喃、噻嗎啉、噻嗎啉亞砒、噻嗎啉砒及其苯并稠合類似物(例如苯并咪唑啉二酮、四氫喹啉及3,4-亞甲基二氧基苯基)。

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

如本文中所用，「雜芳烷基」及「雜芳基(烷基)」係指雜芳基作為取代基經由低碳伸烷基連接。雜芳烷基之低碳伸烷基及雜芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基、咪唑基烷基及其苯并稠合類似物。

「(雜脂環基)烷基」及「(雜環基)烷基」係指雜環或雜脂環基作為取代基經由低碳伸烷基連接。(雜脂環基)烷基之低碳伸烷基及雜環基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基、(哌啶-4-基)乙基、(哌啶-4-基)丙基、(四氫-2H-硫哌喃-4-基)甲基及(1,3-硫雜環己烷-4-基)甲基。

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

如本文中所用，「烷氧基」係指式-OR，其中R為本文中定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。烷氧基之非限制性清單為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、苯氧基及苯甲鹽氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

如本文中所用，「鹽基」係指氫、烷基、烯基、炔基、或芳基作為取代基經由羰基連接。實例包括甲鹽基、乙鹽基、丙鹽基、苯甲鹽基及丙烯鹽基。鹽基可經取代或未經取代。

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

如本文中所用，「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換之烷基(例如單鹵烷基、二鹵烷基及三鹵烷基)。該等基團包括(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基及2-氟異丁基。鹵烷基可經取代或未經取代。

如本文中所用，「鹵烷氧基」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換之烷氧基(例如單鹵烷氧基、二鹵烷氧基及三鹵烷氧基)。該等基團包括(但不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基及2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可經取代或未經取代。

如本文中所用，「芳硫基」係指RS-，其中R為芳基，諸如(但不

限於)苯基。芳硫基可經取代或未經取代。

「次磺醯基」基團係指「-SR」基團，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。次磺醯基可經取代或未經取代。

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

「磺醯基」基團係指「SO₂R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義相同。磺醯基可經取代或未經取代。

「O-羧基」基團係指「RC(=O)O-」基團，其中R可為氫、如本文中所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。O-羧基可經取代或未經取代。

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

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

「三鹵甲烷磺醯基」基團係指「X₃CSO₂-」基團，其中各X為鹵素。

「三鹵甲烷磺醯胺基」基團係指「X₃CS(O)₂N(R_A)-」基團，其中各X為鹵素，且R_A為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。

如本文中所用之術語「胺基」係指-NH₂基團。

如本文中所用，術語「羥基」係指-OH基團。

「氰基」基團係指「-CN」基團。

如本文中所用之術語「疊氮基」係指 $-N_3$ 基團。

「異氰酸酯基」基團係指「 $-NCO$ 」基團。

「硫氰基」基團係指「 $-CNS$ 」基團。

「異硫氰基」基團係指「 $-NCS$ 」基團。

「巯基」基團係指「 $-SH$ 」基團。

「羰基」基團係指 $C=O$ 基團。

「S-磺醯胺基」基團係指「 $-SO_2N(R_A R_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。S-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「N-磺醯胺基」基團係指「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。N-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「O-胺甲醯基」基團係指「 $-OC(=O)N(R_A R_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。O-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-胺甲醯基」基團係指「 $ROC(=O)N(R_A)-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。N-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「O-硫代胺甲醯基」基團係指「 $-OC(=S)-N(R_A R_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。O-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-硫代胺甲醯基」基團係指「 $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。N-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

「C-醯胺基」基團係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。C-醯胺基可經取代或未經取代。

「N-醯胺基」基團係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、(雜芳基)烷基或(雜脂環基)烷基。N-醯胺基可經取代或未經取代。

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

當未指定取代基數目(例如鹵烷基)時，可存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包括相同或不同鹵素中之一或多者。作為另一實例，「 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基苯基」可包括含有一、二或三個原子之相同或不同烷氧基中之一或多者。

如本文中所用，除非另外指明，否則關於任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫均與其常見用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會一致(參見Biochem. 11:942-944 (1972))。

術語「核苷」在本文中係以其如熟習此項技術者所瞭解之普通意義使用，且係指由視情況經取代之戊醣部分或經修飾之戊醣部分經由N-糖苷鍵與雜環鹼基或其互變異構體連接(諸如經由嘌呤鹼基之9位或嘧啶鹼基之1位連接)而構成之化合物。實例包括(但不限於)包含核糖部分之核糖核苷及包含去氧核糖部分之去氧核糖核苷。經修飾之戊

醣部分為其中氧原子已經碳置換及/或碳已經硫或氧原子置換之戊醣部分。「核苷」為可具有經取代之鹼基及/或糖部分之單體。另外，核苷可併入較大DNA及/或RNA聚合物及寡聚物中。在一些情況下，核苷可為核苷類似物藥物。

術語「核苷酸」在本文中係以其如熟習此項技術者所瞭解之普通意義使用，且係指具有例如在5'位處與戊醣部分結合之磷酸酯的核苷。

如本文中所用，術語「雜環鹼基」係指視情況經取代之含氮雜環基，其可與視情況經取代之戊醣部分或經修飾之戊醣部分連接。在一些實施例中，雜環鹼基可選自視情況經取代之嘌呤鹼基、視情況經取代之嘧啶鹼基及視情況經取代之三唑鹼基(例如1,2,4-三唑)。術語「嘌呤鹼基」在本文中以其如熟習此項技術者所瞭解之普通意義使用，且包括其互變異構體。類似地，術語「嘧啶鹼基」在本文中以其如熟習此項技術者所瞭解之普通意義使用，且包括其互變異構體。視情況經取代之嘌呤鹼基之非限制性清單包括嘌呤、腺嘌呤、鳥嘌呤、次黃嘌呤、黃嘌呤、別黃嘌呤、7-烷基鳥嘌呤(例如7-甲基鳥嘌呤)、可可豆鹼、咖啡鹼、尿酸及異鳥嘌呤。嘧啶鹼基之實例包括(但不限於)胞嘧啶、胸嘧啶、尿嘧啶、5,6-二氫尿嘧啶及5-烷基胞嘧啶(例如5-甲基胞嘧啶)。視情況經取代之三唑鹼基之實例為1,2,4-三唑-3-甲醯胺。雜環鹼基之其他非限制性實例包括二胺基嘌呤、8-側氧基-N⁶-烷基腺嘌呤(例如8-側氧基-N⁶-甲基腺嘌呤)、7-去氮黃嘌呤、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、N⁴,N⁴-乙橋胞嘧啶、N⁶,N⁶-乙橋-2,6-二胺基嘌呤、5-鹵基尿嘧啶(例如5-氟尿嘧啶及5-溴尿嘧啶)、假異胞嘧啶、異胞嘧啶、異鳥嘌呤及美國專利第5,432,272及7,125,855號中所述之其他雜環鹼基，該等專利出於揭示其他雜環鹼基之限定目的以引用之方式併入本文中。在一些實施例中，雜環鹼基可視情況經胺或烯醇保護

基取代。

術語「N連接之胺基酸」係指經由主鏈胺基或經單取代之胺基與指定部分連接之胺基酸。當胺基酸以N連接之胺基酸形式連接時，作為主鏈胺基或經單取代之胺基之一部分之一個氫不存在且該胺基酸係經由氮連接。N連接之胺基酸可經取代或未經取代。

術語「N連接之胺基酸酯衍生物」係指其中主鏈羧酸基已經轉化為酯基之胺基酸。在一些實施例中，酯基具有選自以下之式：烷基-O-C(=O)-、環烷基-O-C(=O)-、芳基-O-C(=O)-及芳基(烷基)-O-C(=O)-。酯基之非限制性清單包括以下之經取代及未經取代之形式：甲基-O-C(=O)-、乙基-O-C(=O)-、正丙基-O-C(=O)-、異丙基-O-C(=O)-、正丁基-O-C(=O)-、異丁基-O-C(=O)-、第三丁基-O-C(=O)-、新戊基-O-C(=O)-、環丙基-O-C(=O)-、環丁基-O-C(=O)-、環戊基-O-C(=O)-、環己基-O-C(=O)-、苯基-O-C(=O)-、苯甲基-O-C(=O)-及萘基-O-C(=O)-。N連接之胺基酸酯衍生物可經取代或未經取代。

術語「O連接之胺基酸」係指經由來自主鏈羧酸基之羥基與指定部分連接之胺基酸。當胺基酸以O連接之胺基酸形式連接時，作為來自主鏈羧酸基之羥基之一部分的氫不存在且該胺基酸係經由氧連接。O連接之胺基酸可經取代或未經取代。

如本文中所用，術語「胺基酸」係指任何胺基酸(標準及非標準胺基酸兩者)，包括(但不限於) α -胺基酸、 β -胺基酸、 γ -胺基酸及 δ -胺基酸。適合胺基酸之實例包括(但不限於)丙胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適合胺基酸之其他實例包括(但不限於)鳥胺酸、羧腐胺離胺酸(hypusine)、2-胺基異丁酸、去氫丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、 β -丙胺酸、 α -乙基-甘胺酸、 α -丙基-甘胺

酸及正白胺酸。

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

如本文中所用，術語「磷酸酯」係以其如熟習此項技術者所瞭解之普通意義使用，且包括其質子化形式(例如 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ 及 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$)。如本文中所用，術語「單磷酸酯」、「二磷酸酯」及「三磷酸酯」係以其如熟習此項技術者所瞭解之普通意義使用，且包括質子化形式。

如本文中所用之術語「保護基」係指添加至分子以防止分子中之現有基團發生不合需要之化學反應的任何原子或原子團。保護基部分之實例描述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版John Wiley & Sons, 1999及J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973中，該等文獻據此均出於揭示適合保護基之限定目的以引用之方式併入。可選擇保護基部分以使得其對某些反應條件穩定且易在合宜階段使用此項技術已知之方法移除。保護基之非限制性清單包括苯甲基；經取代之苯甲基；烷基羰基及烷氧基羰基(例如第三丁氧羰基(BOC)、乙醯基或異丁醯基)；芳基烷基羰基及芳基烷氧基羰基(例如苯甲氧羰基)；經取代之甲基醚(例如甲氧基甲基醚)；經取代之乙基醚；經取代之苯甲基醚；四氫吡喃基醚；矽烷基(例如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三

異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷氧基甲基、[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基或第三丁基二苯基矽烷基)；酯(例如苯甲酸酯)；碳酸酯(例如甲氧基甲基碳酸酯)；磺酸酯(例如甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)；非環狀縮酮(例如二甲基縮醛)；環狀縮酮(例如1,3-二噁烷、1,3-二氧雜環戊烷及本文中所述之環狀縮酮)；非環狀縮醛；環狀縮醛(例如本文中所述之環狀縮醛)；非環狀半縮醛；環狀半縮醛；環狀二硫縮酮(例如1,3-二噻烷或1,3-二硫雜環戊烷)；原酸酯(例如本文中所述之原酸酯)；及三芳基甲基(例如三苯甲基；單甲氧基三苯甲基(MMTr)；4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)；4,4',4"-三甲氧基三苯甲基(TMTr)；及本文中所述之三芳基甲基)。

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

除非另外明確說明，否則本申請案中所用、尤其所附申請專利範圍中之術語及短語及其變化形式應視為開放性的而非限制性的。如前文之實例，術語『包括(including)』應理解為意謂『非限制性地包括(including, without limitation)』、『包括(但不限於)(including but not

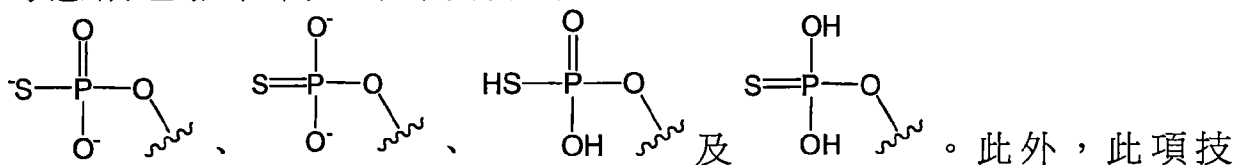
limited to)』或其類似含義；如本文中所用之術語『包含』與『包括』、『含有』或『其特徵為』同義且為包括性的或開放性的且不排除其他未列出之要素或方法步驟；術語『具有』應解釋為『至少具有』；術語『包括(includes)』應解釋為『包括(但不限於)(includes but is not limited to)』；術語『實例』用以提供所論述項目之例示性情形，不為其詳盡的或限制性清單；且如『較佳』、『較佳的』、『所要的』或『合乎需要的』之術語及具有類似含義之措辭的使用不應理解為意味著某些特徵對本發明之結構或功能為關鍵、必需或甚至重要的，而實際上僅旨在強調可能用於或可能不用於特定實施例中之替代性或其他特徵。另外，術語「包含」應與短語「至少具有」或「至少包括」同義地解釋。當在方法之情形下使用時，術語「包含」意謂該方法至少包括所述步驟，但可能包括其他步驟。當在化合物、組合物或裝置之情形下使用時，術語「包含」意謂該化合物、組合物或裝置至少包括所述特徵或組分，但可能亦包括其他特徵或組分。同樣，除非另外明確說明，否則與連接詞『及』連接之一組項目不應理解為需要彼等項目中之每一者均存在於組中，而應理解為『及/或』。類似地，除非另外明確說明，否則與連接詞『或』連接之一組項目不應理解為在彼組中需要相互排他性，而應理解為『及/或』。

關於本文中實質上任何複數及/或單數術語之使用，熟習此項技術者可在對情形及/或應用適當之情況下自複數轉變為單數及/或自單數轉變為複數。出於清楚起見可在本文中明確闡述多種單數/複數置換。不定冠詞「一個(a或an)」不排除複數個。單一處理器或其他單元可滿足申請專利範圍中所述之若干項目之功能。在相互不同的附屬項中敘述某些量度之事實不表示此等量度之組合不能有利地加以使用。申請專利範圍中之任何參考符號均不應視為限制範疇。

應理解，在本文中所述之具有一或多個對掌性中心之任何化合

物中，若不明確指定絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R組態或S組態或其混合物。因此，本文中所提供之化合物可為對映異構性純、對映異構性增濃、外消旋混合物、非對映異構性純、非對映異構性增濃或立體異構混合物。另外，應理解，在本文所述之具有一或多個雙鍵之任何化合物(其產生可定義為E或Z之幾何異構體)中，各雙鍵可獨立地為E或Z或其混合物。

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



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

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

應理解，本文所述之化合物可經同位素標記。經諸如氕之同位素取代可獲得某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，諸如延長之活體內半衰期或降低之劑量需求。化合物結構中表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可經明確地揭示或理解為存在於化合物中。在化合物之可存在氫原子之任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1(氕)及氫-2(氘)。因此，除非上下文另外明顯指示，否則本文中提及化合物涵蓋所有潛在同位素形式。

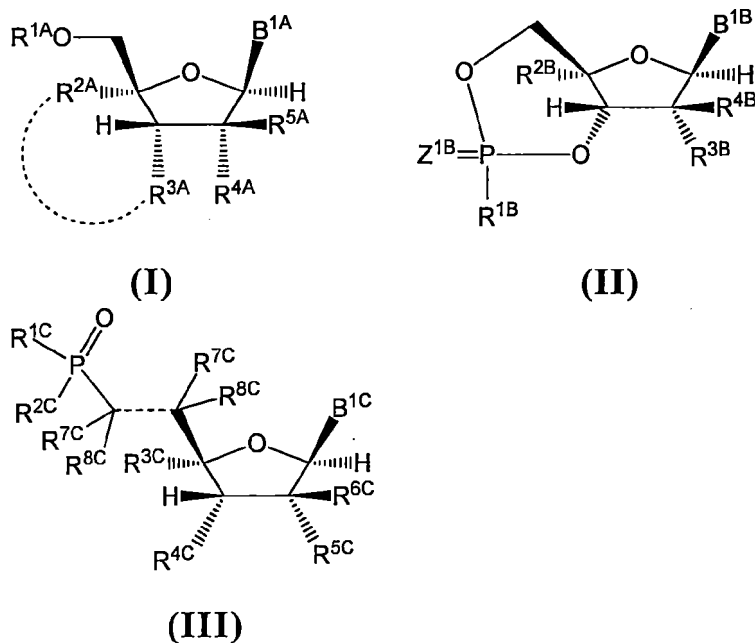
應理解，本文所述之方法及組合包括結晶形式(亦稱為多晶型物，其包括化合物之相同元素組合物之不同晶體堆積配置)、非晶

相、鹽、溶劑合物及水合物。在一些實施例中，本文所述之化合物以與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)之溶劑化形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑化形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且可在結晶過程中與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇化物。另外，本文中所提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文中所提供之化合物及方法之目的，將溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

當提供值之範圍時，應理解，範圍之上限及下限及介於上限與下限之間的各個值均涵蓋於實施例內。

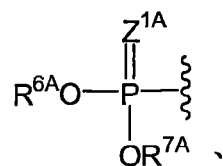
化合物

本文中所揭示之一些實施例係關於一種選自式(I)、式(II)及式(III)之化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽：



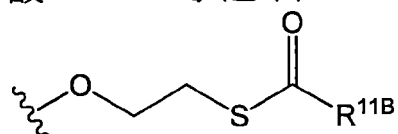
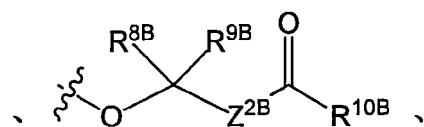
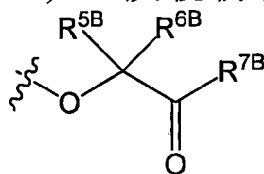
其中：B^{1A}、B^{1B}及B^{1C}可獨立地為視情況經取代之雜環鹼基或具有受保護之胺基之視情況經取代之雜環鹼基；R^{1A}可選自氫、視情況

經取代之鹽基、視情況經取代之O連接之胺基酸、



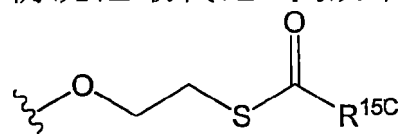
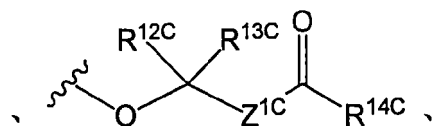
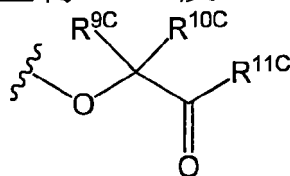
$\begin{array}{c} \text{Z}^{2\text{A}} \\ \parallel \\ \text{R}^{8\text{A}}\text{O}-\text{P}-\text{---} \\ | \\ \text{R}^{9\text{A}} \end{array}$ 及 $\begin{array}{c} \text{Z}^{3\text{A}} \\ \parallel \\ \text{R}^{10\text{A}}-\text{P}-\text{---} \\ | \\ \text{R}^{11\text{A}} \end{array}$; 當式(I)之虛線(-----)為單鍵時, $\text{R}^{2\text{A}}$ 可為 CH_2 , 且 $\text{R}^{3\text{A}}$ 可為O(氧); 當式(I)之虛線(-----)不存在時, $\text{R}^{2\text{A}}$ 可選自視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、視情況經取代之 $\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 烯基、視情況經取代之 $\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 炔基及氰基, 且 $\text{R}^{3\text{A}}$ 可選自 OH 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ 及視情況經取代之O連接之胺基

酸; $\text{R}^{1\text{B}}$ 可選自 O^- 、 OH 、



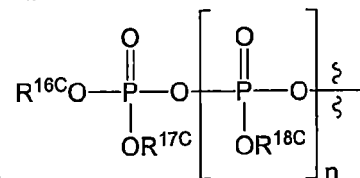
、視情況經取代之N連接之胺基酸及視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物; $\text{R}^{1\text{C}}$ 及 $\text{R}^{2\text{C}}$ 可獨立地選自 O^- 、 OH 、視

情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、



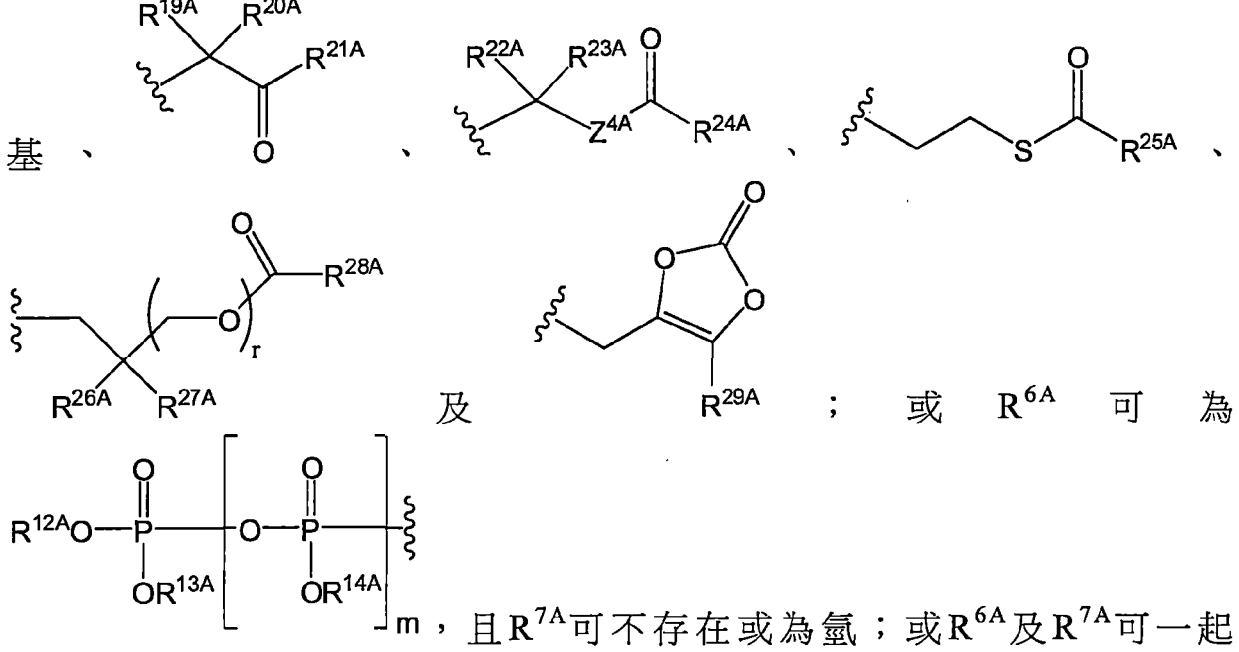
、視情況經取代之N連接之胺基酸及視情況經

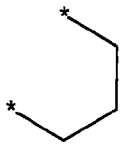
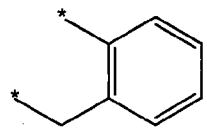
取代之N連接之胺基酸酯衍生物; 或 $\text{R}^{1\text{C}}$ 可為



且 $\text{R}^{2\text{C}}$ 可為 O^- 或 OH ; $\text{R}^{2\text{B}}$ 及 $\text{R}^{3\text{C}}$ 可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、視情況經取代之 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 烯基、視情況經取代之 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$

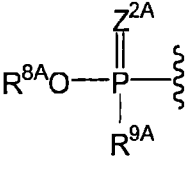
炔基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基及氰基；R^{4C}可選自OH、-OC(=O)R^{nC}及視情況經取代之O連接之胺基酸；R^{4A}、R^{3B}及R^{5C}可獨立地為鹵素；R^{5A}、R^{4B}及R^{6C}可獨立地為氫或鹵素；R^{6A}、R^{7A}及R^{8A}可獨立地選自不存在、氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之C₂₋₂₄烯基、視情況經取代之C₂₋₂₄炔基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)、視情況經取代之*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C₁₋₂₄烯



形成選自以下之部分：視情況經取代之及視情況經取代之

，其中與R^{6A}及R^{7A}連接之氧、磷及該部分形成六員至十員環系統；R^{9A}可獨立地選自視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之C₂₋₂₄烯基、視情況經取代之C₂₋₂₄炔基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烯基、NR^{30A}R^{31A}、視情況經取代之N連接之胺基酸及視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物；R^{10A}及R^{11A}可

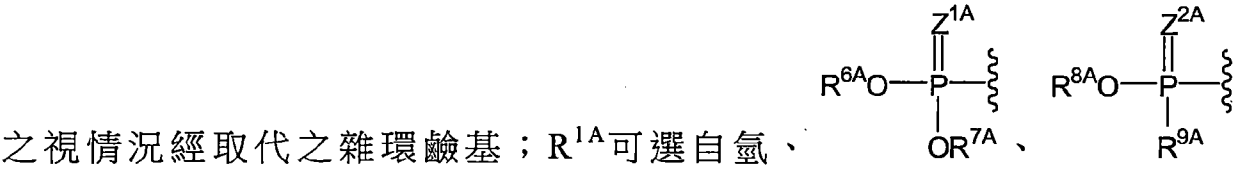
獨立地為視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物； R^{12A} 、 R^{13A} 及 R^{14A} 可獨立地不存在或為氫；各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} 及各 R^{18A} 可獨立地為氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或烷氧基； R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{8B} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10C} 、 R^{12C} 及 R^{13C} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{21A} 、 R^{24A} 、 R^{7B} 、 R^{10B} 、 R^{11C} 及 R^{14C} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基及視情況經取代之-O-芳基； R^{25A} 、 R^{29A} 、 R^{11B} 及 R^{15C} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{16C} 、 R^{17C} 及 R^{18C} 可獨立地不存在或為氫； R^{26A} 及 R^{27A} 可獨立地為-C≡N或視情況經取代之選自以下之取代基： C_{2-8} 有機基羰基、 C_{2-8} 烷氧羰基及 C_{2-8} 有機基胺基羰基； R^{28A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基； R^{30A} 及 R^{31A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基；在式(III)中，-----可為單鍵或雙鍵；當-----為單鍵時，各 R^{7C} 及各 R^{8C} 可獨立地為氫或鹵素；且當-----為雙鍵時，各 R^{7C} 不存在且各 R^{8C} 可獨立地為氫或鹵素； R^A 及 R^C 可獨立地為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基，m及n可獨立地為0或1；p及q可獨立地選自1、2及3；r可為1或2； Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 、 Z^{4A} 、 Z^{1B} 、 Z^{2B} 及 Z^{1C} 可獨立地為O或



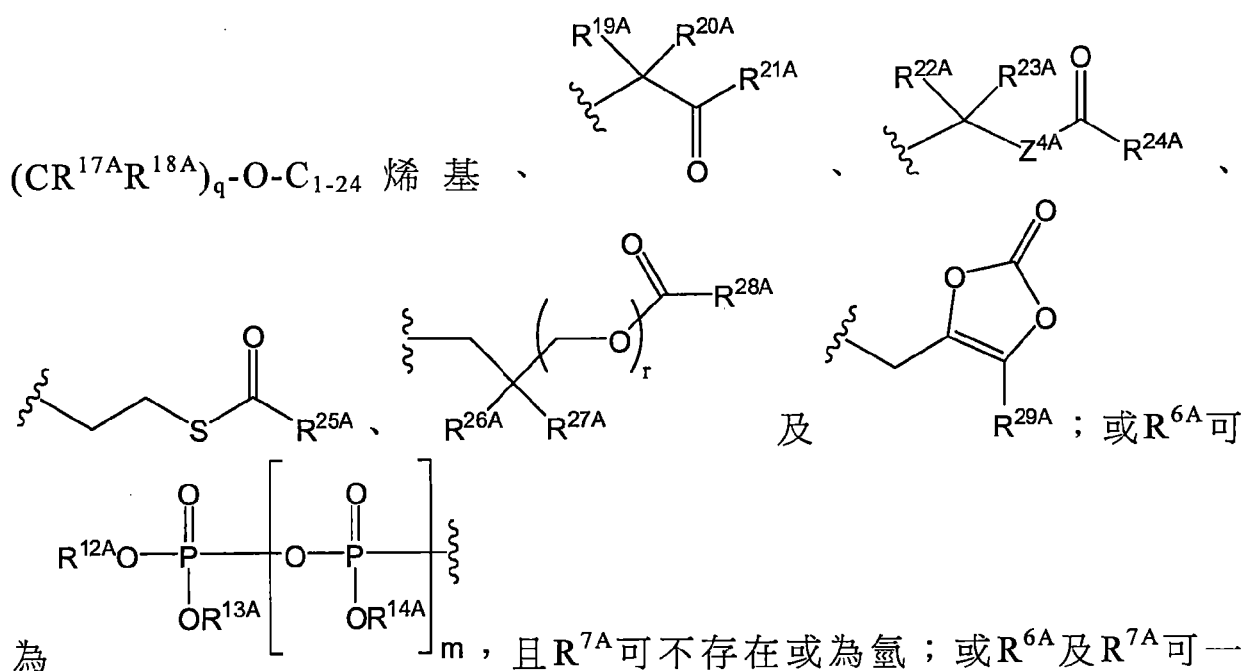
S；且限制條件為當式(I)之虛線(-----)不存在， R^{1A} 為其中 R^{8A} 為未經取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經鹵素或甲基對位取代之苯基，且 R^{9A} 為選自以下之胺基酸之甲酯、乙酯、異丙酯、正丁酯、苯甲酯

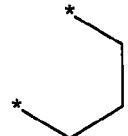
或苯酯：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、甲硫胺酸及脯胺酸； R^{3A} 為OH； R^{4A} 為氟； R^{5A} 為氟或氫；且 B^{1A} 為未經取代之尿嘧啶時；則 R^{2A} 不能為 $-OCH_3$ ；限制條件為當式(I)之虛線(----)不存在， R^{1A} 為H； R^{3A} 為OH； R^{4A} 為氟； R^{5A} 為氟；且 B^{1A} 為未經取代之胞嘧啶時；則 R^{2A} 不能為重烯基(allyl)；限制條件為當式(I)之虛線(-----)不存在， R^{1A} 為H； R^{3A} 為OH； R^{4A} 為氟； R^{5A} 為氫；且 B^{1A} 為未經取代之胸嘧啶時；則 R^{2A} 不能為經視情況經取代之N-醯胺基取代之 C_1 烷基(例如 $-NC(=O)CF_3$)；且限制條件為當式(I)之虛線(-----)不存在， R^{1A} 為H； R^{3A} 為OH； R^{4A} 為氟； R^{5A} 為氟；且 B^{1A} 為未經取代之胞嘧啶時；則 R^{2A} 不能為乙炔基。

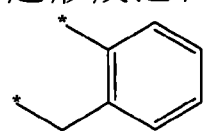
在一些實施例中，化合物可為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中： B^{1A} 可為視情況經取代之雜環鹼基或具有受保護之胺基



及
$$R^{10A}-P(=Z^{3A})(R^{11A})-$$
；當式(I)之虛線(-----)為單鍵時， R^{2A} 為 CH_2 ，且 R^{3A} 為O(氧)；當式(I)之虛線(-----)不存在時， R^{2A} 可選自視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基、視情況經取代之 $-O-C_{3-6}$ 烯基、視情況經取代之 $-O-C_{3-6}$ 炔基及氰基，且 R^{3A} 為OH； R^{4A} 可為鹵素； R^{5A} 可為氫或鹵素； R^{6A} 、 R^{7A} 及 R^{8A} 可獨立地選自不存在、氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之 $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基、視情況經取代之 $*$ -

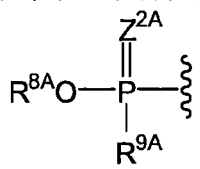


且 $\text{R}^{7\text{A}}$ 可不存在或為氫；或 $\text{R}^{6\text{A}}$ 及 $\text{R}^{7\text{A}}$ 可一起形成選自以下之部分：視情況經取代之  及視情況經取代之

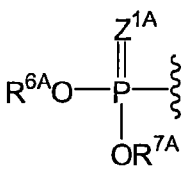


其中與 $\text{R}^{6\text{A}}$ 及 $\text{R}^{7\text{A}}$ 連接之氧、磷及該部分形成六員至十員環系統； $\text{R}^{9\text{A}}$ 可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、 $\text{NR}^{30\text{A}}\text{R}^{31\text{A}}$ 、視情況經取代之 N 連接之胺基酸及視情況經取代之 N 連接之胺基酸酯衍生物； $\text{R}^{10\text{A}}$ 及 $\text{R}^{11\text{A}}$ 可獨立地為視情況經取代之 N 連接之胺基酸或視情況經取代之 N 連接之胺基酸酯衍生物； $\text{R}^{12\text{A}}$ 、 $\text{R}^{13\text{A}}$ 及 $\text{R}^{14\text{A}}$ 可獨立地不存在或為氫；各 $\text{R}^{15\text{A}}$ 、各 $\text{R}^{16\text{A}}$ 、各 $\text{R}^{17\text{A}}$ 及各 $\text{R}^{18\text{A}}$ 可獨立地為氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或烷氧基； $\text{R}^{19\text{A}}$ 、 $\text{R}^{20\text{A}}$ 、 $\text{R}^{22\text{A}}$ 及 $\text{R}^{23\text{A}}$ 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； $\text{R}^{21\text{A}}$ 及 $\text{R}^{24\text{A}}$ 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之 -O-C_{1-24} 烷基及視情況經取代之 -O-芳基 ； $\text{R}^{25\text{A}}$ 及 $\text{R}^{29\text{A}}$ 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； $\text{R}^{26\text{A}}$ 及 $\text{R}^{27\text{A}}$ 可

獨立地為-C≡N或視情況經取代之選自以下之取代基：C₂₋₈有機基羰基、C₂₋₈烷氧羰基及C₂₋₈有機基胺基羰基；R^{28A}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之C₂₋₂₄烯基、視情況經取代之C₂₋₂₄炔基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基及視情況經取代之C₃₋₆環烯基；R^{30A}及R^{31A}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之C₂₋₂₄烯基、視情況經取代之C₂₋₂₄炔基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基及視情況經取代之C₃₋₆環烯基；m可為0或1；p及q可獨立地選自1、2及3；r可為1或2；Z^{1A}、Z^{2A}、Z^{3A}及Z^{4A}可獨立地為O或S。在一些實施例中，式(I)化合物可具有本文所示之結構，限制條件為當式(I)之虛線(----

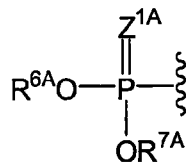


--))不存在，R^{1A}為，其中R^{8A}為未經取代之C₁₋₄烷基或視情況經鹵素或甲基對位取代之苯基，且R^{9A}為選自以下之胺基酸之甲酯、乙酯、異丙酯、正丁酯、苯甲酯或苯酯：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、甲硫胺酸及脯胺酸；R^{3A}為OH；R^{4A}為氟；R^{5A}為氟或氫；且B^{1A}為未經取代之尿嘧啶時；則R^{2A}不能為-OCH₃；限制條件為當式(I)之虛線(-----)不存在，R^{1A}為H；R^{3A}為OH；R^{4A}為氟；R^{5A}為氟時；且B^{1A}為未經取代之胞嘧啶；則R^{2A}不能為重烯基；限制條件為當式(I)之虛線(-----)不存在，R^{1A}為H；R^{3A}為OH；R^{4A}為氟；R^{5A}為氫；且B^{1A}為未經取代之胸嘧啶時；則R^{2A}不能為經N-醯胺基取代之C₁烷基；且限制條件為當式(I)之虛線(-----)不存在，R^{1A}為H；R^{3A}為OH；R^{4A}為氟；R^{5A}為氟；且B^{1A}為未經取代之胞嘧啶時；則R^{2A}不能為乙炔基。



在一些實施例中，R^{1A}可為，在一些實施例中，R^{6A}及R^{7A}可均為氫。在其他實施例中，R^{6A}及R^{7A}可均不存在。在其他實施

例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可不存在。在其他實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為氫。熟習此項技術者理解，當 R^{6A} 及/或 R^{7A} 不存在時，所結合之氧將具有負電荷。舉例而言，當 R^{6A} 不存在時，與 R^{6A} 結合之氧將具有負電荷。在一些實施例中， Z^{1A} 可為O(氧)。在其他實施例中， Z^{1A} 可為S(硫)。在一些實施例中， R^{1A} 可為單磷酸酯。在其他實施例中， R^{1A} 可為單硫代磷酸酯。

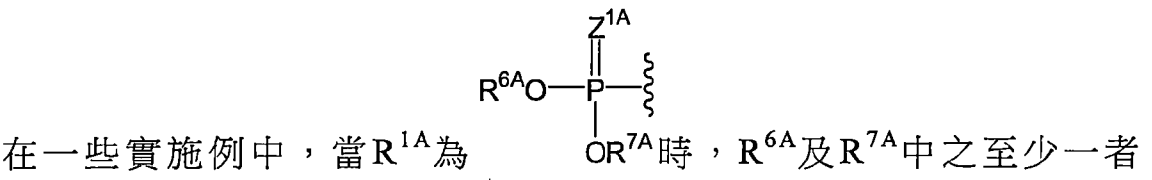


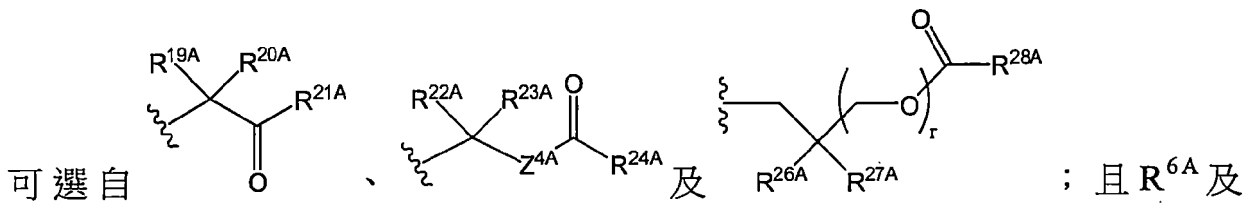
在一些實施例中，當 R^{1A} 為 OR^{7A} 時， R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者可為氫，且 R^{6A} 及 R^{7A} 中之另一者係選自視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之一者可為氫，且 R^{6A} 及 R^{7A} 中之另一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 均可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 均可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 均可為視情況經取代之 C_{2-24} 烯基。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可獨立地為以下各者之視情況經取代之形式：肉豆蔻油烯基、肉豆蔻基、棕櫚油烯基、棕櫚基、生味烯基(sapienyl)、油烯基、反油烯基(elaidyl)、十八碳烯基(vaccenyl)、亞油烯基(linoleyl)、 α -次亞麻油烯基(α -linolenyl)、二十碳四烯基(arachidonyl)、二十碳五烯基(eicosapentaenyl)、二十二碳烯基(erucyl)、二十二碳六烯基(docosahexaenyl)、辛醯基(caprylyl)、癸醯

基(capryl)、月桂基、硬脂醯基、二十烷基、二十二烷基、二十四烷基及二十六烷基。

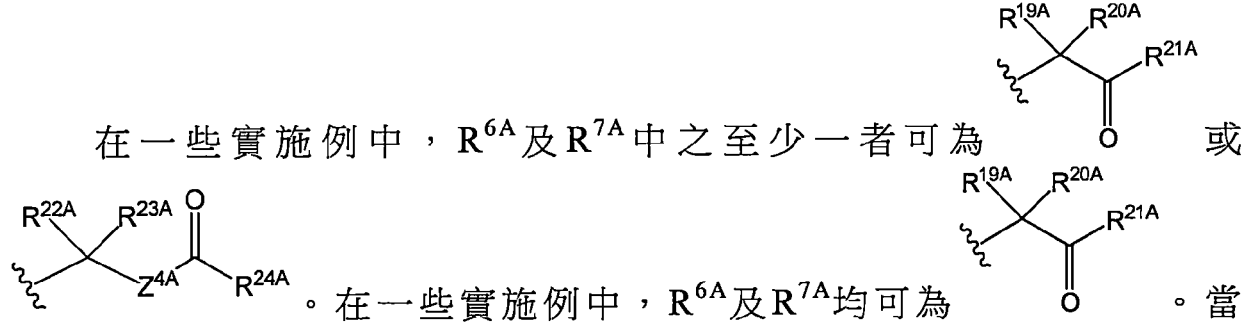
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為 $^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基。在其他實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可均為 $^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基。在一些實施例中，各 R^{15A} 及各 R^{16A} 為氫。在其他實施例中， R^{15A} 及 R^{16A} 中之至少一者為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{15A} 及 R^{16A} 中之至少一者為烷氧基(例如苯甲醯氧基)。在一些實施例中， p 可為1。在其他實施例中， p 可為2。在其他實施例中， p 可為3。

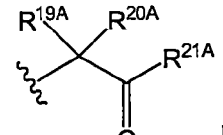
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為 $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基。在其他實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可均為 $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基。在一些實施例中，各 R^{17A} 及各 R^{18A} 為氫。在其他實施例中， R^{17A} 及 R^{18A} 中之至少一者為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中， q 可為1。在其他實施例中， q 可為2。在其他實施例中， q 可為3。當 R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者為 $^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基或 $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基時， C_{1-24} 烷基可選自辛醯基、癸醯基、月桂基、肉豆蔻基、棕櫚基、硬脂醯基、二十烷基、二十二烷基、二十四烷基及二十六烷基，且 C_{2-24} 烯基可選自肉豆蔻油烯基、棕櫚油烯基、生味烯基、油烯基、反油烯基、十八碳烯基、亞油烯基、 α -次亞麻油烯基、二十碳四烯基、二十碳五烯基、二十二碳烯基及二十二碳六烯基。

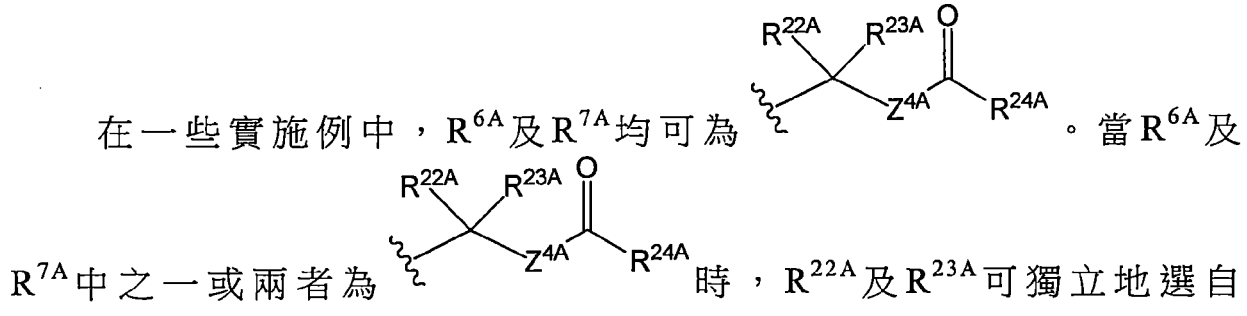




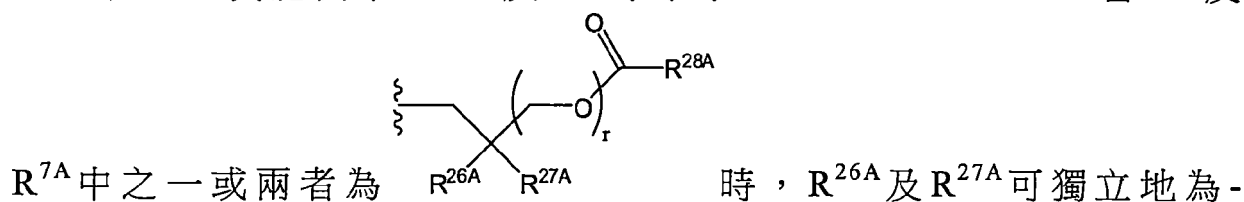
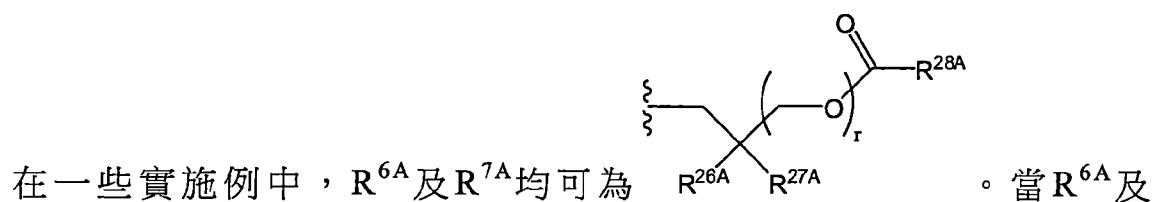
R^{7A}中之另一者可選自不存在、氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之C₂₋₂₄烯基、視情況經取代之C₂₋₂₄炔基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)。



R^{6A}及R^{7A}中之一或兩者為  時，R^{19A}及R^{20A}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之芳基；且R^{21A}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之-O-芳基。在一些實施例中，R^{19A}及R^{20A}可為氫。在其他實施例中，R^{19A}及R^{20A}中之至少一者可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中，R^{21A}可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基。在其他實施例中，R^{21A}可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中，R^{21A}可為視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基或視情況經取代之-O-芳基。

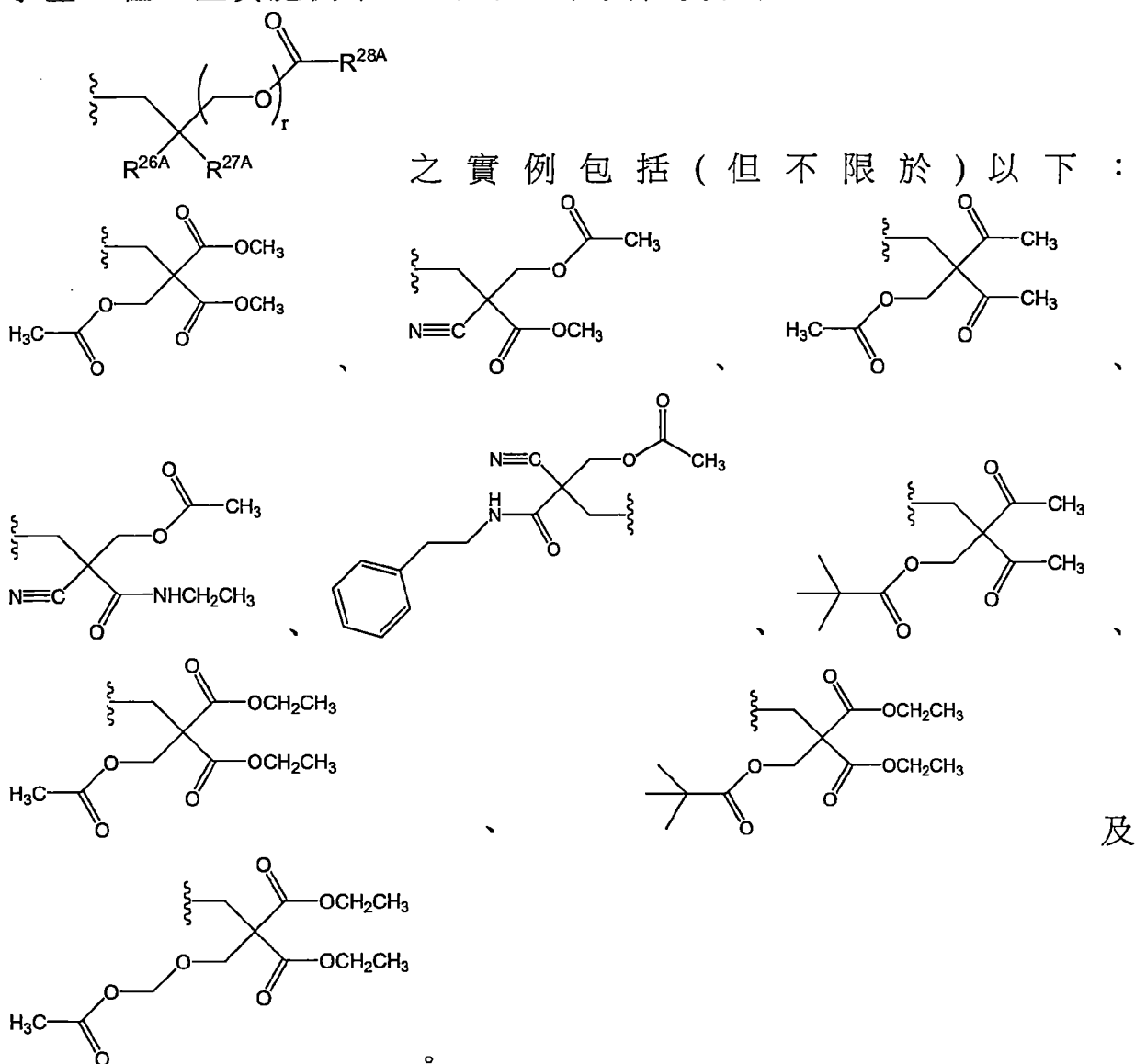


氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{24A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基及視情況經取代之 $-O-$ 芳基；且 Z^{4A} 可獨立地為O(氧)或S(硫)。在一些實施例中， R^{22A} 及 R^{23A} 可為氫。在其他實施例中， R^{22A} 及 R^{23A} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{24A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{24A} 可為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{24A} 可為視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基或視情況經取代之 $-O-$ 芳基。在一些實施例中， Z^{4A} 可為O(氧)。在其他實施例中， Z^{4A} 可為S(硫)。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之一或兩者可為異丙基羰氧基甲基。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之一或兩者可為特戊醯氧基甲基。



$C\equiv N$ 或視情況經取代之選自以下之取代基： C_{2-8} 有機基羰基、 C_{2-8} 烷氧羰基及 C_{2-8} 有機基胺基羰基； R^{28A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基；且 r 可為1或2。在一些實施例中， R^{26A} 可為 $-C\equiv N$ ，且 R^{27A} 可為視情況經取代之 C_{2-8} 烷氧羰基，諸如 $-C(=O)OCH_3$ 。在其他實施例中， R^{26A} 可為 $-C\equiv N$ ，且 R^{27A} 可為視情況經取代之 C_{2-8} 有機基胺基羰基，例如 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 及 $-C(=O)NHCH_2CH_2$ 苯基。在一些實施例中， R^{26A} 及 R^{27A} 均可為視情況經

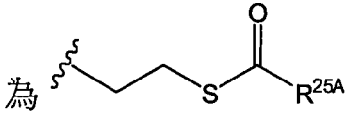
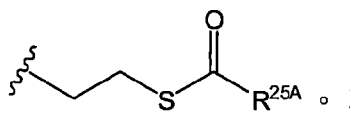
取代之 C_{2-8} 有機基羰基，諸如 $-C(=O)CH_3$ 。在一些實施例中， R^{26A} 及 R^{27A} 均可為視情況經取代之 C_{1-8} 烷氧羰基，例如 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 及 $-C(=O)OCH_3$ 。在一些實施例(包括此段落中所述之實施例)中， R^{28A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^{28A} 可為甲基或第三丁基。在一些實施例中， r 可為1。在其他實施例中， r 可為2。

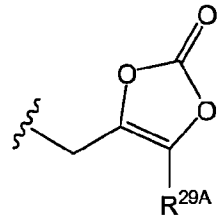
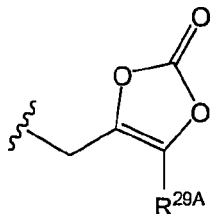


在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可均為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為視情況經取代之芳基。舉例而言， R^{6A} 及 R^{7A} 均可為視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基。當經取代時，經取代之芳基可經1、2、3個或3個以上取代基取代。當存

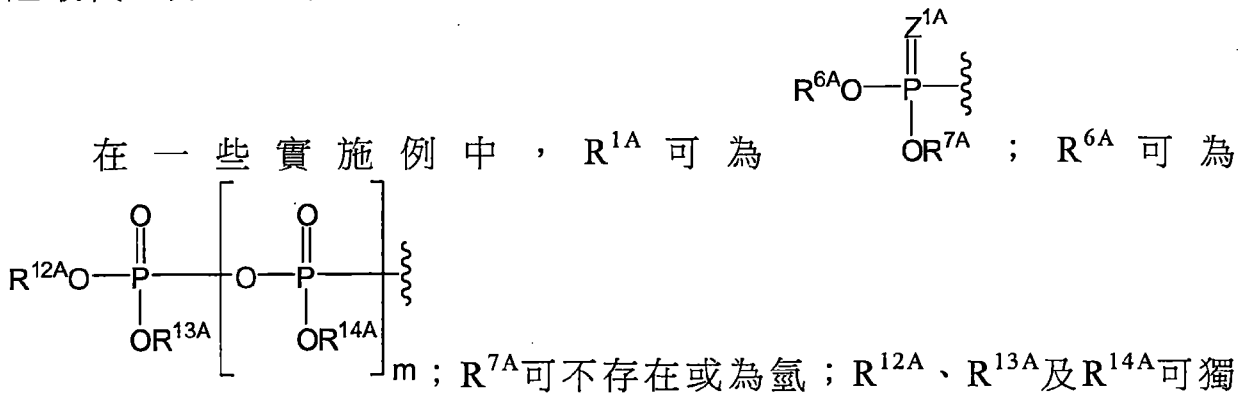
在兩個以上取代基時，取代基可相同或不同。在一些實施例中，當 R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者為經取代之苯基時，經取代之苯基可為經對位、鄰位或間位取代之苯基。

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

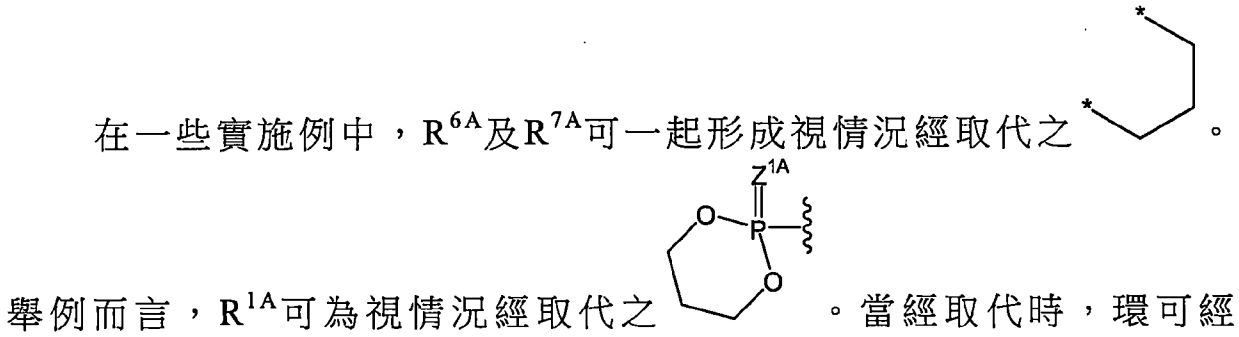
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可均為。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為。在一些實施例中， R^{25A} 可為氫。在其他實施例中， R^{25A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{25A} 可為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{25A} 可為 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。

在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可均為。在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 中之至少一者可為。在一些實施例中， R^{29A} 可為氫。在其他實施例中， R^{29A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中， R^{29A} 可為 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙

基、正丁基、異丁基及第三丁基。在其他實施例中， R^{29A} 可為視情況經取代之芳基，諸如視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基。



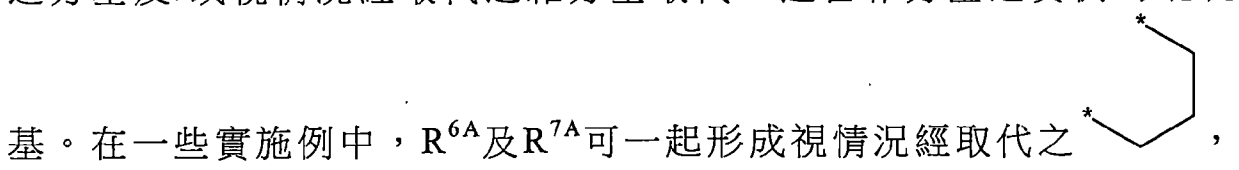
立地不存在或為氫；且 m 可為0或1。在一些實施例中， m 可為0，且 R^{7A} 、 R^{12A} 及 R^{13A} 可獨立地不存在或為氫。在其他實施例中， m 可為1，且 R^{7A} 、 R^{12A} 、 R^{13A} 及 R^{14A} 可獨立地不存在或為氫。熟習此項技術者理解，當 m 為0時， R^{6A} 可為二磷酸酯(當 Z^{1A} 為氧時)或 α -硫代二磷酸酯(當 Z^{1A} 為硫時)。同樣，熟習此項技術者理解，當 m 為1時， R^{6A} 可為三磷酸酯(當 Z^{1A} 為氧時)或 α -硫代三磷酸酯(當 Z^{1A} 為硫時)。

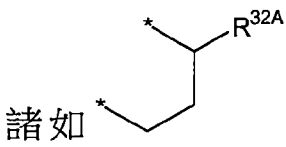


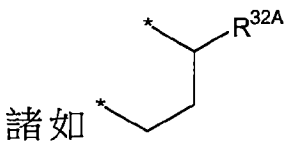
舉例而言， R^{1A} 可為視情況經取代之

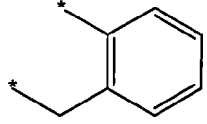
$$\begin{array}{c} \text{Z}^{1A} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{P}-\text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$$

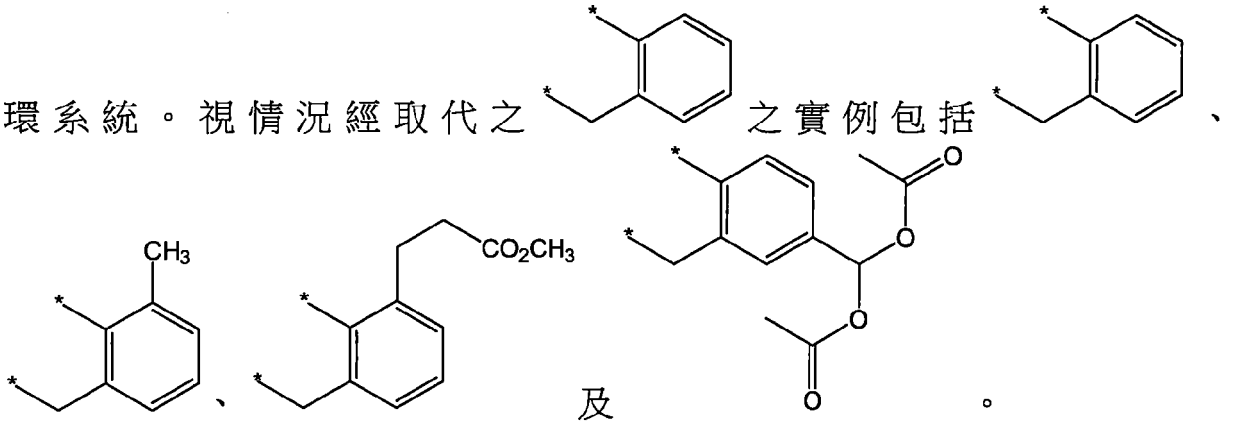
時，環可經視情況經取代之芳基及/或視情況經取代之雜芳基取代。適合雜芳基之實例為吡啶





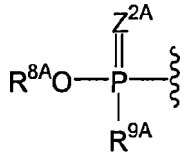
諸如 ，其中 R^{32A} 可為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基。

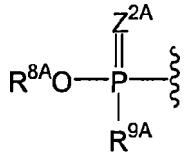
在一些實施例中， R^{6A} 及 R^{7A} 可一起形成視情況經取代之 ，其中與 R^{6A} 及 R^{7A} 連接之氧、磷及該部分形成六員至十員



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

在一些實施例中， Z^{1A} 可為氧。在其他實施例中， Z^{1A} 可為硫。

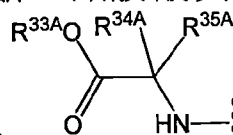


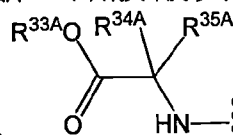
在一些實施例中， R^{1A} 可為 。在一些實施例中， R^{8A} 可選自不存在、氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基；且 R^{9A} 可獨立地選自視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基。

在一些實施例中， R^{8A} 可為氫，且 R^{9A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。適合 C_{1-6} 烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。在其他實施例中， R^{8A} 可為氫，且 R^{9A} 可為 $NR^{30A}R^{31A}$ ，其中 R^{30} 及

R^{31} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基。

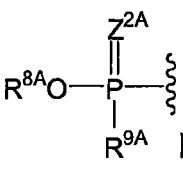
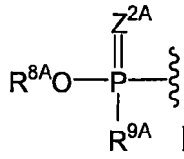
在一些實施例中， R^{8A} 可不存在或為氫；且 R^{9A} 可為視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物。在其他實施例中， R^{8A} 可為視情況經取代之芳基；且 R^{9A} 可為視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物。在其他實施例中， R^{8A} 可為視情況經取代之雜芳基；且 R^{9A} 可為視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物。在一些實施例中， R^{9A} 可選自丙胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸及其酯衍生物。視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物之實例包括以下各者之視情況經取代之形式：丙胺酸異丙酯、丙胺酸環己酯、丙胺酸新戊酯、纈胺酸異丙酯及白胺酸異丙酯。

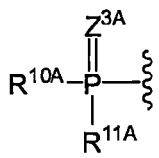


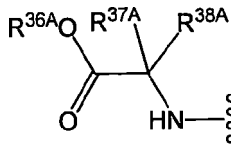
在一些實施例中， R^{9A} 可具有結構 ，其中 R^{33A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵烷基； R^{34A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{35A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{34A} 及 R^{35A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

當 R^{34A} 經取代時， R^{34A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-

醯胺基、巯基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{34A} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文中所述之未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{34A} 可為氫。在其他實施例中， R^{34A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。視情況經取代之 C_{1-6} 烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。在一些實施例中， R^{33A} 可為甲基或異丙基。在一些實施例中， R^{33A} 可為乙基或新戊基。在其他實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一個實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之環己基。在其他實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之芳基，諸如苯基或萘基。在其他實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{33A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，例如 CF_3 。在一些實施例中， R^{35A} 可為氫。在其他實施例中， R^{35A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一個實施例中， R^{35A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{34A} 及 R^{35A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。視針對 R^{34A} 及 R^{35A} 所選之基團而定， R^{34A} 及 R^{35A} 連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中， R^{34A} 及 R^{35A} 連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中， R^{34A} 及 R^{35A} 連接之碳可為(S)-對掌性中心。

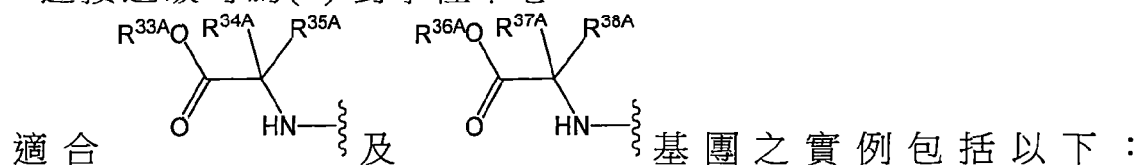
在一些實施例中，當 R^{1A} 為  時， Z^{2A} 可為O(氧)。在其他實施例中，當 R^{1A} 為  時， Z^{2A} 可為S(硫)。

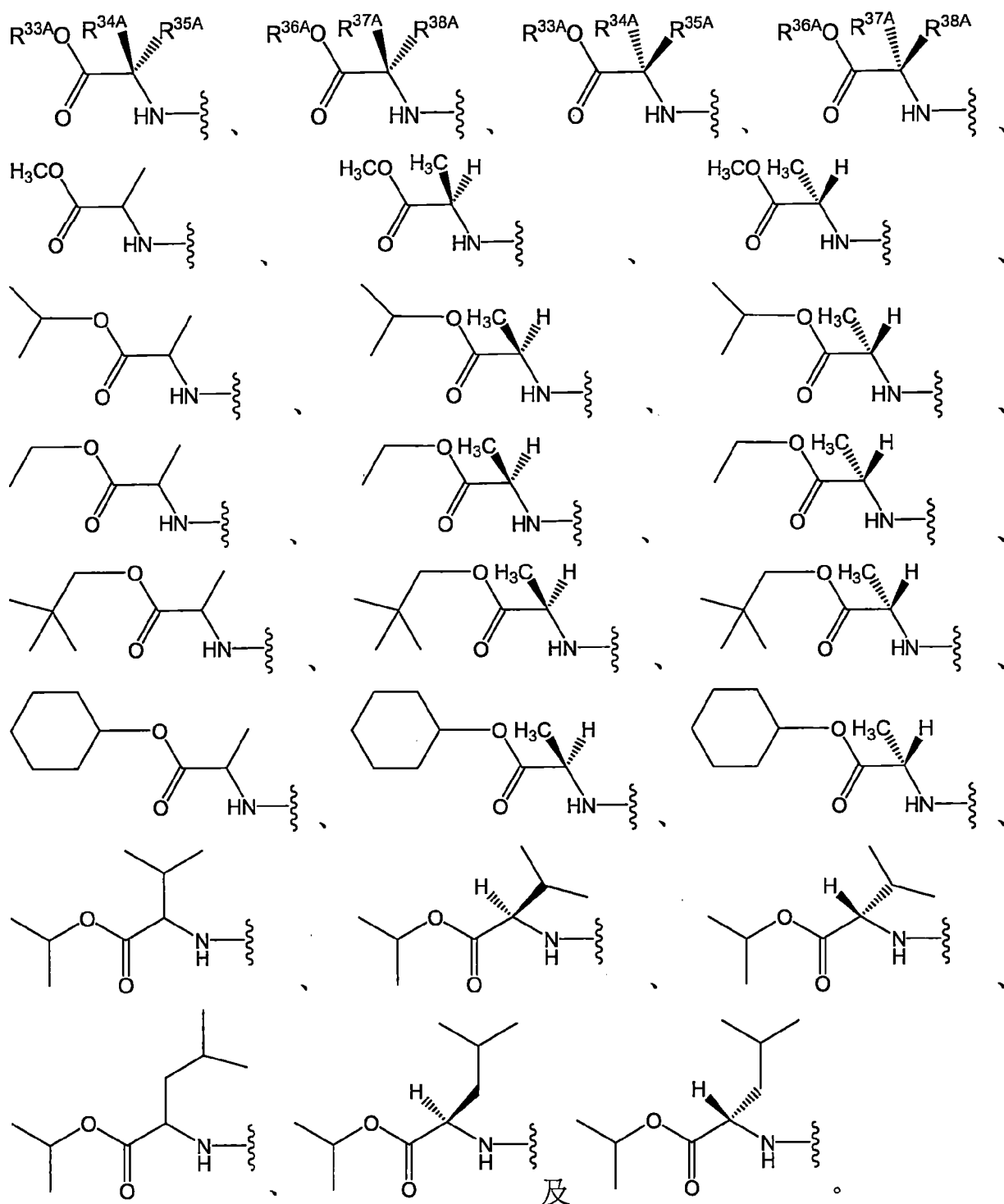
在一些實施例中， R^{1A} 可為 。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可均為視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可獨立地選自丙胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸及其酯衍生物。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可為以下各者之視情況經取代之形式：丙胺酸異丙酯、丙胺酸環己酯、丙胺酸新戊酯、纈胺酸異丙酯及白胺酸異丙酯。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可獨立地具有結構

，其中 R^{36A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵烷基； R^{37A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{38A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{37A} 及 R^{38A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

當 R^{37A} 經取代時， R^{37A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巯基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{37A} 可為未經取代之 C_{1-6}

烷基，諸如本文中所述之未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{37A} 可為氫。在其他實施例中， R^{37A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。視情況經取代之 C_{1-6} 烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。在一些實施例中， R^{36A} 可為甲基或異丙基。在一些實施例中， R^{36A} 可為乙基或新戊基。在其他實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一個實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之環己基。在其他實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之芳基，諸如苯基及萘基。在其他實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{36A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，例如 CF_3 。在一些實施例中， R^{38A} 可為氫。在其他實施例中， R^{38A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一個實施例中， R^{38A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{37A} 及 R^{38A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。視針對 R^{37A} 及 R^{38A} 所選之基團而定， R^{37A} 及 R^{38A} 連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中， R^{37A} 及 R^{38A} 連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中， R^{37A} 及 R^{38A} 連接之碳可為(S)-對掌性中心。





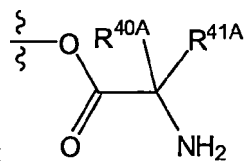
在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可相同。在一些實施例中， R^{10A} 及 R^{11A} 可不同。

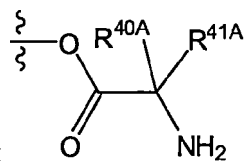
在一些實施例中， Z^{3A} 可為O(氧)。在其他實施例中， Z^{3A} 可為S(硫)。

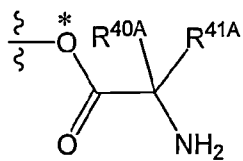
在一些實施例中， R^{1A} 可為氫。在一些實施例中， R^{1A} 可為視情況

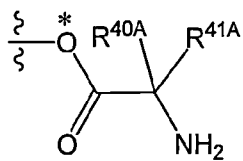
經取代之醯基。在其他實施例中， R^{1A} 可為 $-C(=O)R^{39A}$ ，其中 R^{39A} 可選自視情況經取代之 C_{1-12} 烷基、視情況經取代之 C_{2-12} 烯基、視情況經取代之 C_{2-12} 炔基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之 C_{5-8} 環烯基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{39A} 可為經取代之 C_{1-12} 烷基。在其他實施例中， R^{39A} 可為未經取代之 C_{1-12} 烷基。

在其他實施例中， R^{1A} 可為視情況經取代之O連接之胺基酸。適合O連接之胺基酸之實例包括丙胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適合胺基酸之其他實例包括(但不限於)鳥胺酸、羧腐胺離胺酸、2-胺基異丁酸、去氫丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、 β -丙胺酸、 α -乙基-甘胺酸 α -丙基-甘胺酸及正白胺酸。在一些實



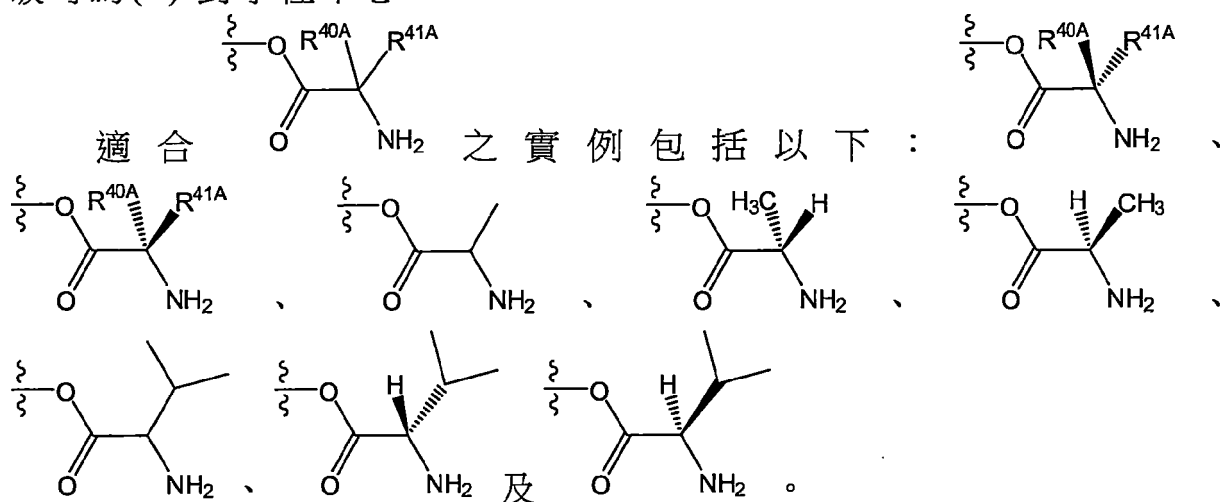
施例中，O連接之胺基酸可具有結構 ，其中 R^{40A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{41A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{40A} 及 R^{41A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。熟習此項技術者理解，當 R^{1A} 為視情況經取代之O連接之胺基酸時，式(I)之 $R^{1A}O$ -之氧為視情況經取代之O連接之胺基酸之一部分。舉例而



言，當 R^{1A} 為  時，以「*」指示之氧為式(I)之 $R^{1A}O$ -之

氧。

當 R^{40A} 經取代時， R^{40A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巰基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{40A} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文中所述之未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{40A} 可為氫。在其他實施例中， R^{40A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{41A} 可為氫。在其他實施例中， R^{41A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一個實施例中， R^{41A} 可為甲基。視針對 R^{40A} 及 R^{41A} 所選之基團而定， R^{40A} 及 R^{41A} 連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中， R^{40A} 及 R^{41A} 連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中， R^{40A} 及 R^{41A} 連接之碳可為(S)-對掌性中心。

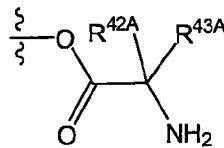


在一些實施例中，虛線(-----)可為單鍵， R^{2A} 可為 CH_2 ，且 R^{3A} 可為O(氧)。當虛線(-----)為單鍵時， R^{2A} 為 CH_2 ，且 R^{3A} 為O(氧)，形成包括戊醯環之4'碳及3'碳之4員環。在其他實施例中，虛線(-----)可不存在， R^{2A} 可選自視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之-O- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之-O- C_{3-6} 烯基、視情況經取代之-O- C_{3-6} 炔基及氰基，且 R^{3A} 可選自OH、-OC(=O) R^A 及視情況經取代之O連接之胺基酸。

各種基團可與戊醣環之4'位連接。在一些實施例中， R^{2A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。適合 C_{1-6} 烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。在一些實施例中， R^{2A} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{2A} 可為經取代之 C_{1-6} 烷基。舉例而言， R^{2A} 可為經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、經羥基取代之 C_{1-6} 烷基、經烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基或經次磺醯基取代之 C_{1-6} 烷基(例如- C_{1-6} 烷基-S- C_{1-6} 烷基)。在其他實施例中， R^{2A} 可為 C_{1-6} 鹵烷基。在其他實施例中， R^{2A} 可為視情況經取代之 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中， R^{2A} 可為經取代之 C_{2-6} 烯基。在其他實施例中， R^{2A} 可為未經取代之 C_{2-6} 烯基。舉例而言， R^{2A} 可為乙烯基、丙烯基或重烯基。在其他實施例中， R^{2A} 可為視情況經取代之 C_{2-6} 炔基。在一些實施例中， R^{2A} 可為經取代之 C_{2-6} 炔基。在其他實施例中， R^{2A} 可為未經取代之 C_{2-6} 炔基。適合 C_{2-6} 炔基包括乙炔基及丙炔基。在其他實施例中， R^{2A} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。在一些實施例中， R^{2A} 可為經取代之 C_{3-6} 環烷基。在其他實施例中， R^{2A} 可為未經取代之 C_{3-6} 環烷基。 C_{3-6} 環烷基之非限制性清單包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一些實施例中， R^{2A} 可為視情況經取代之-O- C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{2A} 可為經取代之-O- C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{2A} 可為未經取代之-O- C_{1-6} 烷基。適合O- C_{1-6} 烷基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(分支鏈及直鏈的)及己氧基(分支鏈及直鏈的)。在其他實施例中， R^{2A} 可為視情況經取代之-O- C_{3-6} 烯基。在一些實施例中， R^{2A} 可為經取代之-O- C_{3-6} 烯基。在其他實施例中， R^{2A} 可為未經取代之-O- C_{3-6} 烯基。在其他實施例中， R^{2A} 可為視情況經取代之-O- C_{3-6} 炔基。在一些實施例中， R^{2A} 可為經取代之-O- C_{3-6} 炔基。在其他實施例中， R^{2A} 可為未經取代之-O- C_{3-6} 炔基。在其他實施例中， R^{2A} 可為氰

基。(以下稱「段落A」)

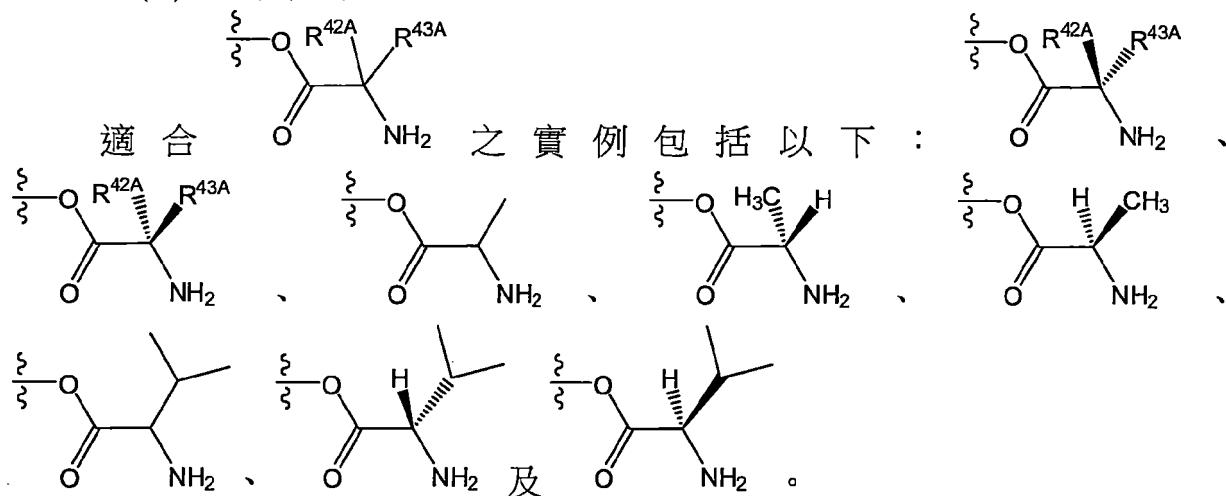
與戊醣環之3'位連接之基團可不同。在一些實施例(包括段落A之實施例)中， R^{3A} 可為OH。在其他實施例(包括段落A之實施例)中， R^{3A} 可為視情況經取代之O連接之胺基酸。適合O連接之胺基酸之實例包括丙胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適合胺基酸之其他實例包括(但不限於)鳥胺酸、羧腐胺離胺酸、2-胺基異丁酸、去氫丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、 β -丙胺酸、 α -乙基-甘胺酸、 α -丙基-甘胺酸及正白胺酸。在一些實施例中，O連接之胺基酸可



具有結構 $\begin{array}{c} \text{---} \text{O} \text{---} \text{R}^{42A} \\ \text{C} = \text{O} \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH}_2 \\ \text{---} \text{R}^{43A} \end{array}$ ，其中 R^{42A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{43A} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{42A} 及 R^{43A} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

當 R^{42A} 經取代時， R^{42A} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巰基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{42A} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文中所述之未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{42A} 可為氫。在其他實施例中， R^{42A} 可為甲基。在一些實施例中， R^{43A} 可為氫。在其他實施例中， R^{43A} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一個實施例中， R^{43A} 可為甲基。視針對 R^{42A} 及 R^{43A} 所選之基團而定， R^{42A} 及 R^{43A} 連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中， R^{42A} 及 R^{43A}

連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中， R^{42A} 及 R^{43A} 連接之碳可為(S)-對掌性中心。



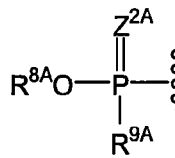
在其他實施例(包括段落A之實施例)中， R^{3A} 可為 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ ，其中 R^{A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中， R^{A} 可為經取代之 C_{1-8} 烷基。在其他實施例中， R^{A} 可為未經取代之 C_{1-8} 烷基。在其他實施例(包括段落A之實施例)中， R^{3A} 可為視情況經取代之 $-\text{O}-$ 鹽基。在其他實施例(包括段落A之實施例)中， R^{3A} 可為 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{44A}$ ，其中 R^{44A} 可選自視情況經取代之 C_{1-12} 烷基、視情況經取代之 C_{2-12} 烯基、視情況經取代之 C_{2-12} 炔基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之 C_{5-8} 環烯基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{44A} 可為經取代之 C_{1-12} 烷基。在其他實施例中， R^{44A} 可為未經取代之 C_{1-12} 烷基。

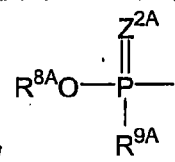
多種取代基可存在於戊醣環之2'位處。在一些實施例中， R^{5A} 可為氫。在其他實施例中， R^{5A} 可為鹵素，例如氟。在一些實施例中， R^{4A} 可為鹵素，諸如氟。在一些實施例中， R^{5A} 可為氫，且 R^{4A} 可為鹵素。在其他實施例中， R^{4A} 及 R^{5A} 可均為鹵素。

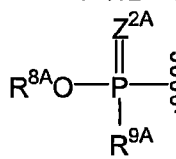
在一些實施例中，----可為單鍵， R^{4A} 可為氟， R^{5A} 可為氫，且 R^{2A}

可為C₁₋₆鹵烷基。在一些實施例中，----可為單鍵，R^{4A}可為氟，R^{5A}可為氫，R^{2A}可為C₁₋₆鹵烷基，且B^{1A}可為胞嘧啶。

在一些實施例中，R^{2A}不能為甲氧基。在一些實施例中，當B^{1A}為經取代或未經取代之尿嘧啶時，R^{2A}不能為甲氧基。在一些實施例中，B^{1A}為經取代或未經取代之胞嘧啶。在其他實施例中，B^{1A}為經取代或未經取代之胸嘧啶。在其他實施例中，B^{1A}不能為未經取代之尿嘧啶。

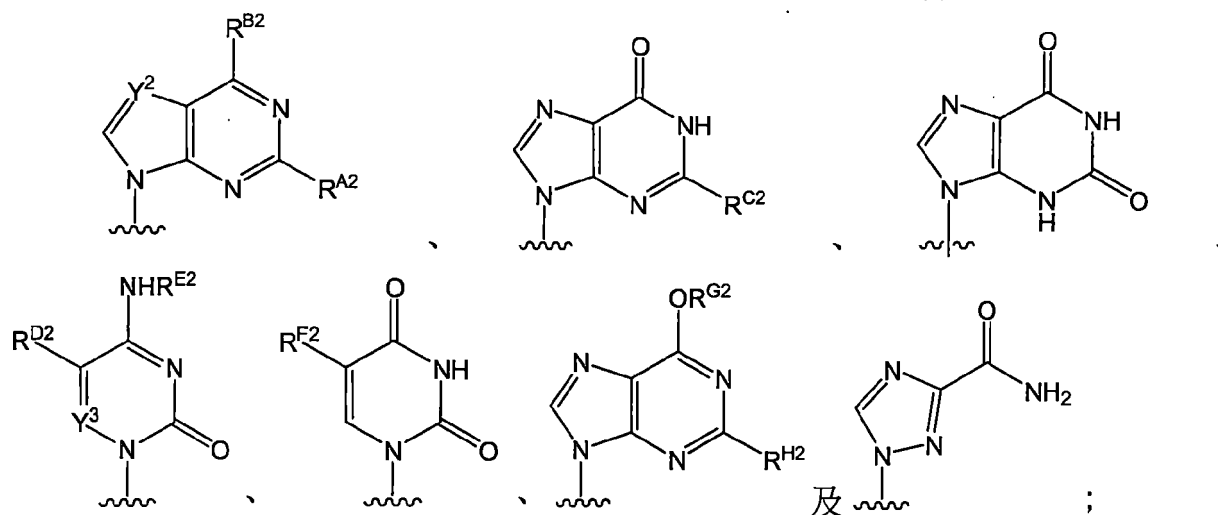
在一些實施例中，當Z^{1A}為  時，R^{2A}不能為甲氧基，其中R^{8A}為未經取代之C₁₋₆烷基或經對位取代之苯基；且R^{9A}為視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物。

在一些實施例中，當Z^{1A}為  時，R^{2A}不能為甲氧基。在

一些實施例中，R^{2A}不能為烷氧基(例如當Z^{1A}為  時)。在一些實施例中，當R^{2A}為未經取代之烯基或未經取代之炔基時，B^{1A}不能為胞嘧啶。在一些實施例中，當R^{2A}為視情況經取代之烷基時，B^{1A}不能為胸嘧啶。在一些實施例中，R^{2A}不能為未經取代之烷氧基(諸如甲氧基)、視情況經取代之烯基(諸如重烯基)、未經取代之炔基(諸如乙炔基)或經非鹵素取代基取代之C₁烷基。在一些實施例中，R^{2A}不能為未經取代之烷氧基(諸如甲氧基)、視情況經取代之烯基(諸如重烯基)、視情況經取代之炔基(諸如乙炔基)或經非鹵素取代基取代之C₁₋₄烷基。在一些實施例中，R^{1A}不能為H。在一些實施例中，當B^{1A}為視情況經取代之胞嘧啶或視情況經取代之胸嘧啶時，R^{1A}不能為H。

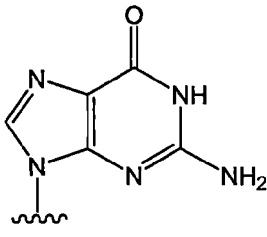
多種視情況經取代之雜環鹼基可與戊醣環連接。在一些實施例中，胺及/或胺基中之一或多者可經適合保護基保護。舉例而言，胺

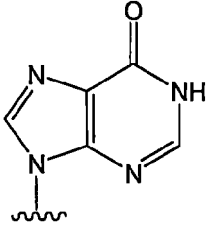
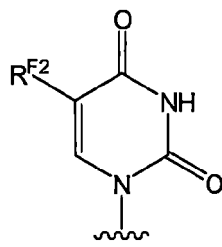
基可藉由將胺及/或胺基轉化為鹽胺或胺基甲酸酯來進行保護。在一些實施例中，視情況經取代之雜環鹼基或具有一或多個受保護之胺基之視情況經取代之雜環鹼基可具有以下結構中之一者：

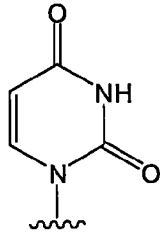
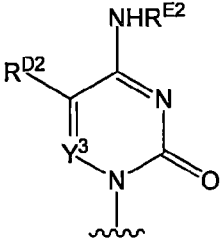
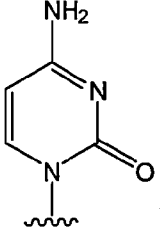


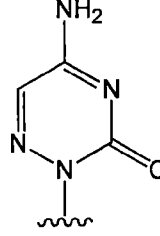
其中： R^{A2} 可選自氫、鹵素及 NHR^{J2} ，其中 R^{J2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{K2}$ 及 $-C(=O)OR^{L2}$ ； R^{B2} 可為鹵素或 NHR^{W2} ，其中 R^{W2} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C(=O)R^{M2}$ 及 $-C(=O)OR^{N2}$ ； R^{C2} 可為氫或 NHR^{O2} ，其中 R^{O2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{P2}$ 及 $-C(=O)OR^{Q2}$ ； R^{D2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； R^{E2} 可選自氫、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C(=O)R^{R2}$ 及 $-C(=O)OR^{S2}$ ； R^{F2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； Y^2 及 Y^3 可獨立地為 N (氫)或 CR^{I2} ，其中 R^{I2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； R^{G2} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^{H2} 可為氫或 NHR^{T2} ，其中 R^{T2} 可獨立地選自氫、 $-C(=O)R^{U2}$ 及 $-C(=O)OR^{V2}$ ，且 R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} 及 R^{V2} 可獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、

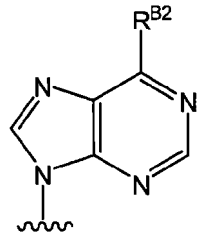
雜脂環基、芳基(C₁₋₆烷基)、雜芳基(C₁₋₆烷基)及雜脂環基(C₁₋₆烷基)。
在一些實施例中，上文所示之結構可藉由用選自針對「經取代」之定義提供之取代基之清單的取代基置換一或多個氫來進行修飾。

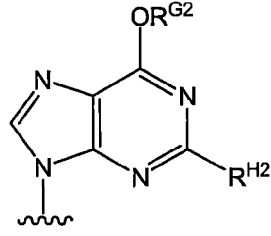
在一些實施例中，B^{1A}可為 。在其他實施例中，

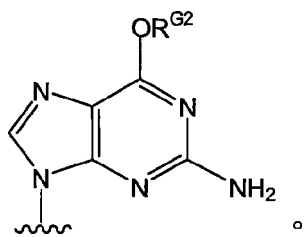
B^{1A}可為 。在其他實施例中，B^{1A}可為 ，諸如

。在其他實施例中，B^{1A}可為 ，例如  或

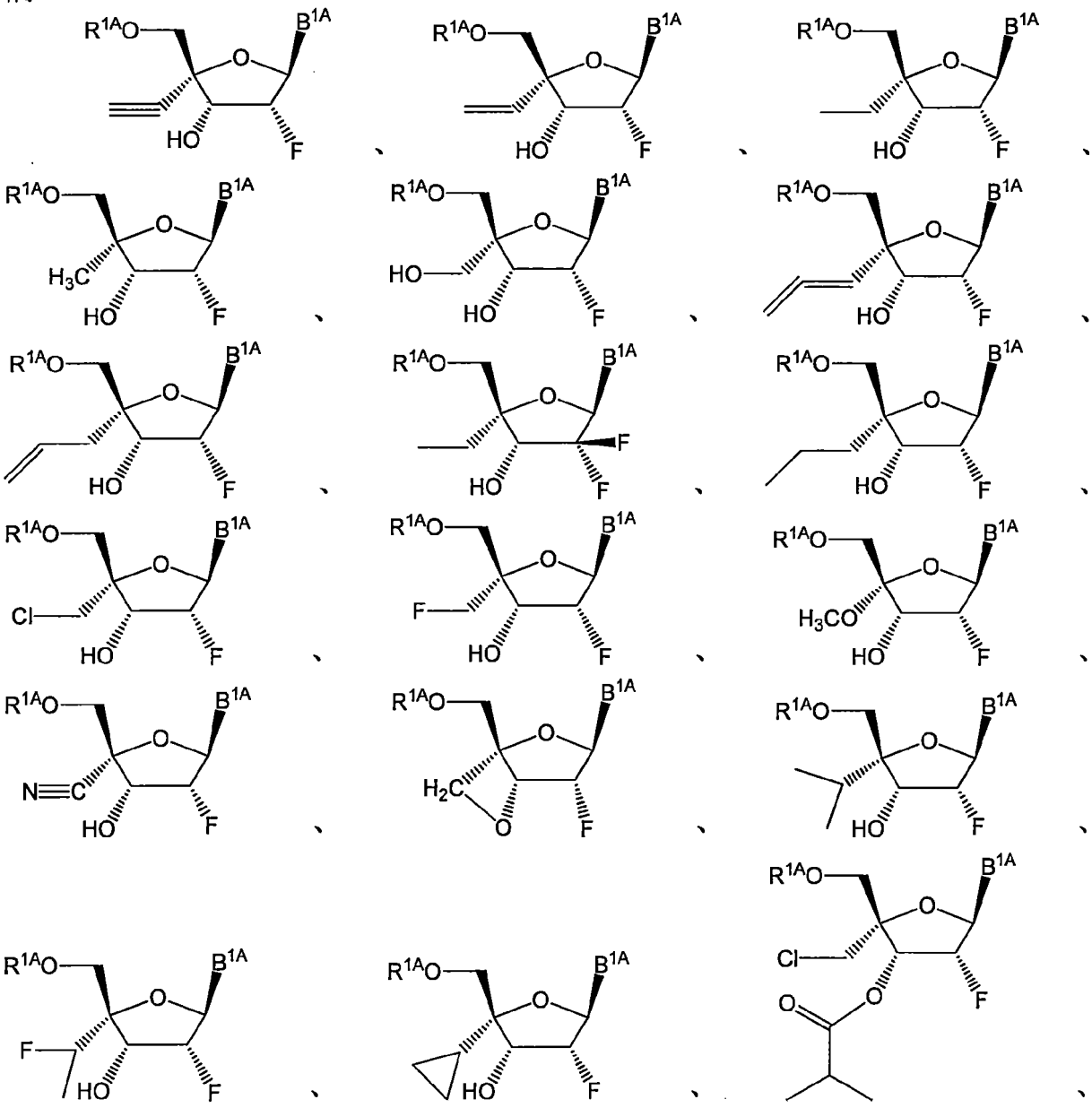
。在一些實施例中，R^{D2}可為氫。在其他實施例中，B^{1A}可為

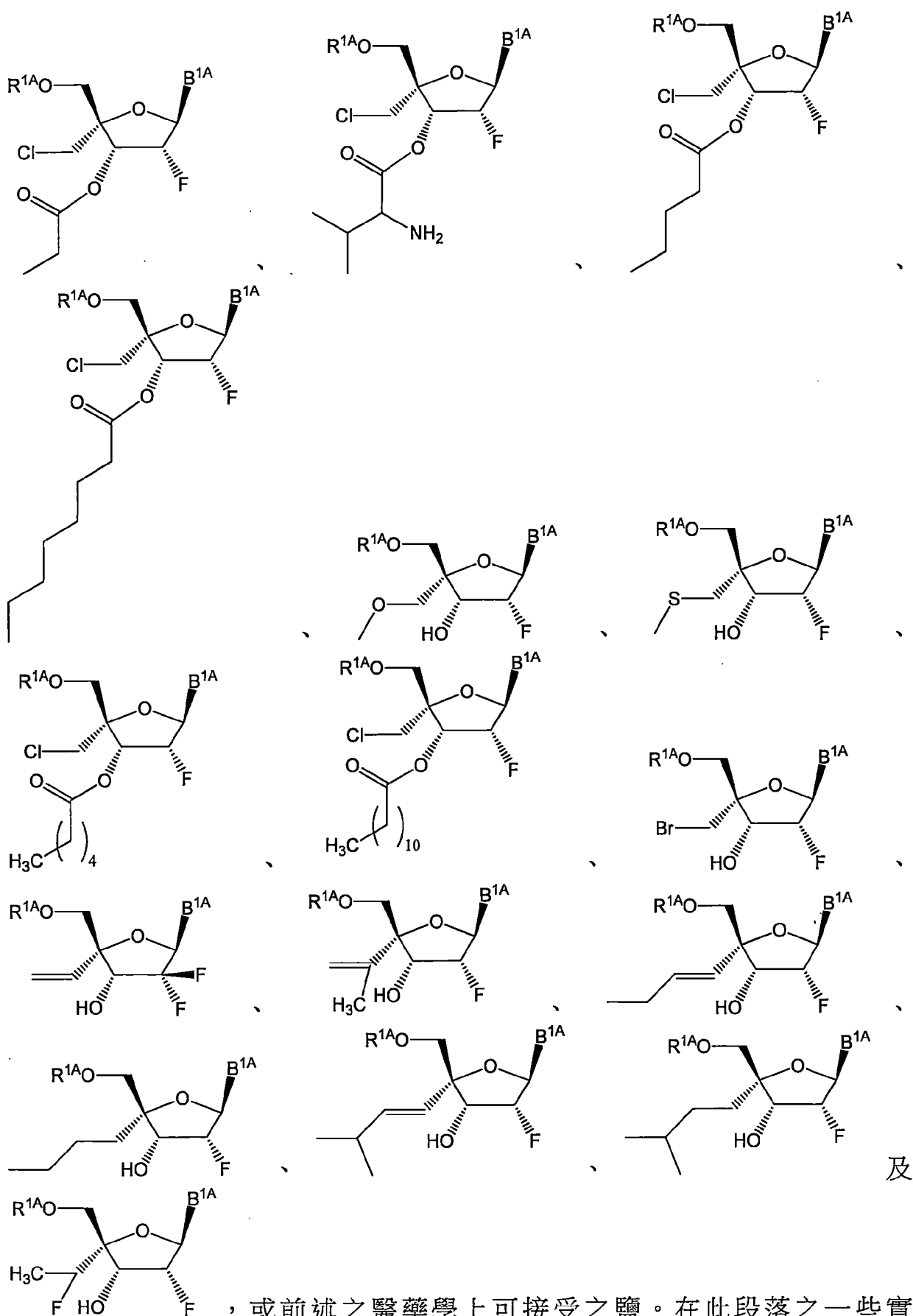
。在一些實施例中，R^{B2}可為NH₂。在其他實施例中，R^{B2}可為NHR^{W2}，其中R^{W2}可為-C(=O)R^{M2}或-C(=O)OR^{N2}。在其他實施例


中，B^{1A}可為 。在一些實施例中，B^{1A}可為



在一些實施例中，式(I)化合物可具有選自以下中之一者之結構：

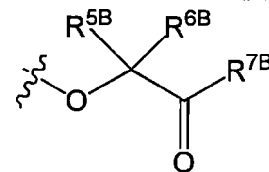




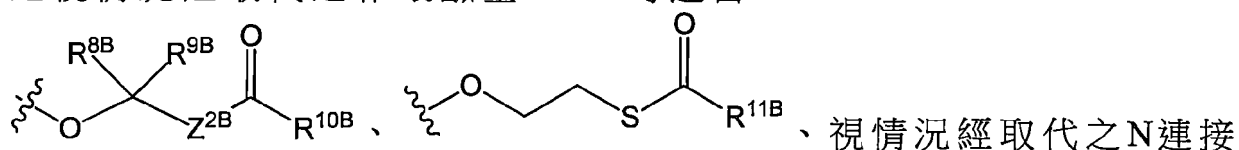
，或前述之醫藥學上可接受之鹽。在此段落之一些實施例中，B^{1A}可為視情況經取代之嘌呤鹼基。在此段落之其他實施例

中， B^{1A} 可為視情況經取代之嘧啶鹼基。在此段落之一些實施例中， B^{1A} 可為鳥嘌呤。在此段落之其他實施例中， B^{1A} 可為胸嘧啶。在此段落之其他實施例中， B^{1A} 可為胞嘧啶。在此段落之其他實施例中， B^{1A} 可為尿嘧啶。在此段落之一些實施例中， B^{1A} 可為腺嘌呤。在此段落之一些實施例中， R^{1A} 可為氫。在此段落之其他實施例中， R^{1A} 可為視情況經取代之鹼基。在此段落之其他實施例中， R^{1A} 可為單、二或三磷酸酯。在此段落之其他實施例中， R^{1A} 可為胺基磷酸酯。在此段落之一些實施例中， R^{1A} 可為鹼氧基烷基酯磷酸酯前藥。

在一些實施例中，化合物可為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中： B^{1B} 可為視情況經取代之雜環鹼基或具有受保護之胺基

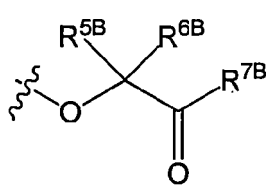


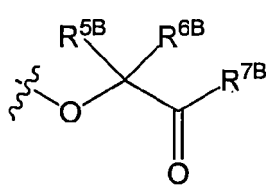
之視情況經取代之雜環鹼基； R^{1B} 可選自 O^- 、 OH 、

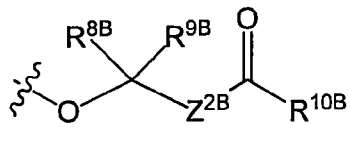


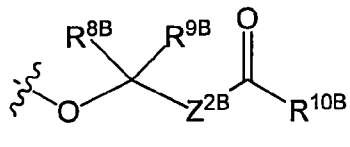
、視情況經取代之N連接之胺基酸及視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物； R^{2B} 可選自視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基、視情況經取代之 $-O-C_{3-6}$ 烯基、視情況經取代之 $-O-C_{3-6}$ 炔基及氰基； R^{3B} 可為鹵素； R^{4B} 可為氫或鹵素； R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{8B} 及 R^{9B} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{7B} 及 R^{10B} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基及視情況經取代之 $-O$ -芳基； R^{11B} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； Z^{1B} 及 Z^{2B} 可獨立地為 O 或 S 。

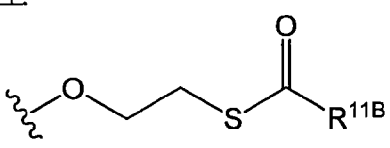
在一些實施例中， R^{1B} 可為 O^- 。在其他實施例中， R^{1B} 可為 OH 。

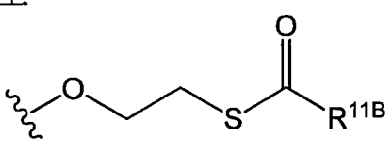


在一些實施例中， R^{1B} 可為 ，其中 R^{5B} 及 R^{6B} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基；且 R^{7B} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基及視情況經取代之 $-O-$ 芳基。在一些實施例中， R^{5B} 及 R^{6B} 可為氫。在其他實施例中， R^{5B} 及 R^{6B} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{7B} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{7B} 可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中， R^{7B} 可為視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基或視情況經取代之 $-O-$ 芳基。



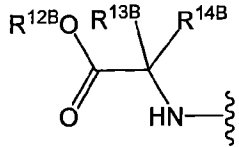
在一些實施例中， R^{1B} 可為 ，其中 R^{8B} 及 R^{9B} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{10B} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基及視情況經取代之 $-O-$ 芳基；且 Z^{2B} 可獨立地為O(氧)或S(硫)。在一些實施例中， R^{8B} 及 R^{9B} 可為氫。在其他實施例中， R^{8B} 及 R^{9B} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{10B} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{10B} 可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中， R^{10B} 可為視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基或視情況經取代之 $-O-$ 芳基。在一些實施例中， Z^{2B} 可為O(氧)。在其他實施例中， Z^{2B} 可為S(硫)。在一些實施例中， R^{1B} 可為異丙基羰氧基甲氧基。在一些實施例中， R^{1B} 可為特戊醯氧基甲氧基。



在一些實施例中， R^{1B} 可為 。在一些實施例

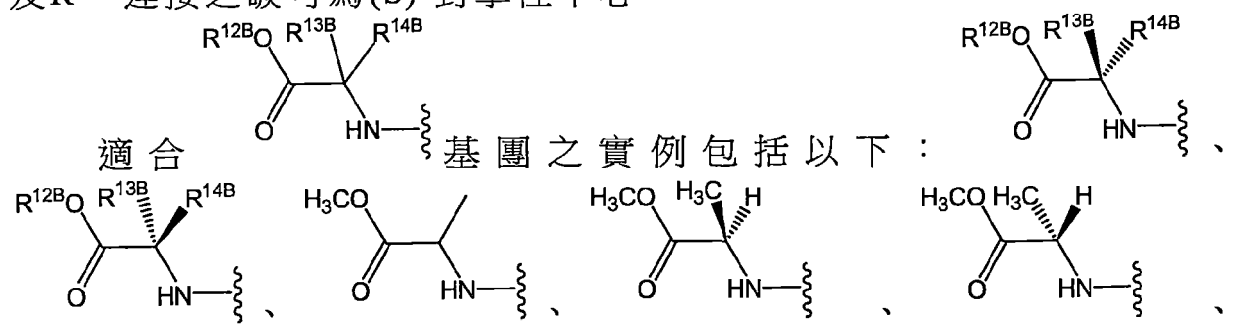
中， R^{11B} 可為氫。在其他實施例中， R^{11B} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{11B} 可為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{11B} 可為 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。

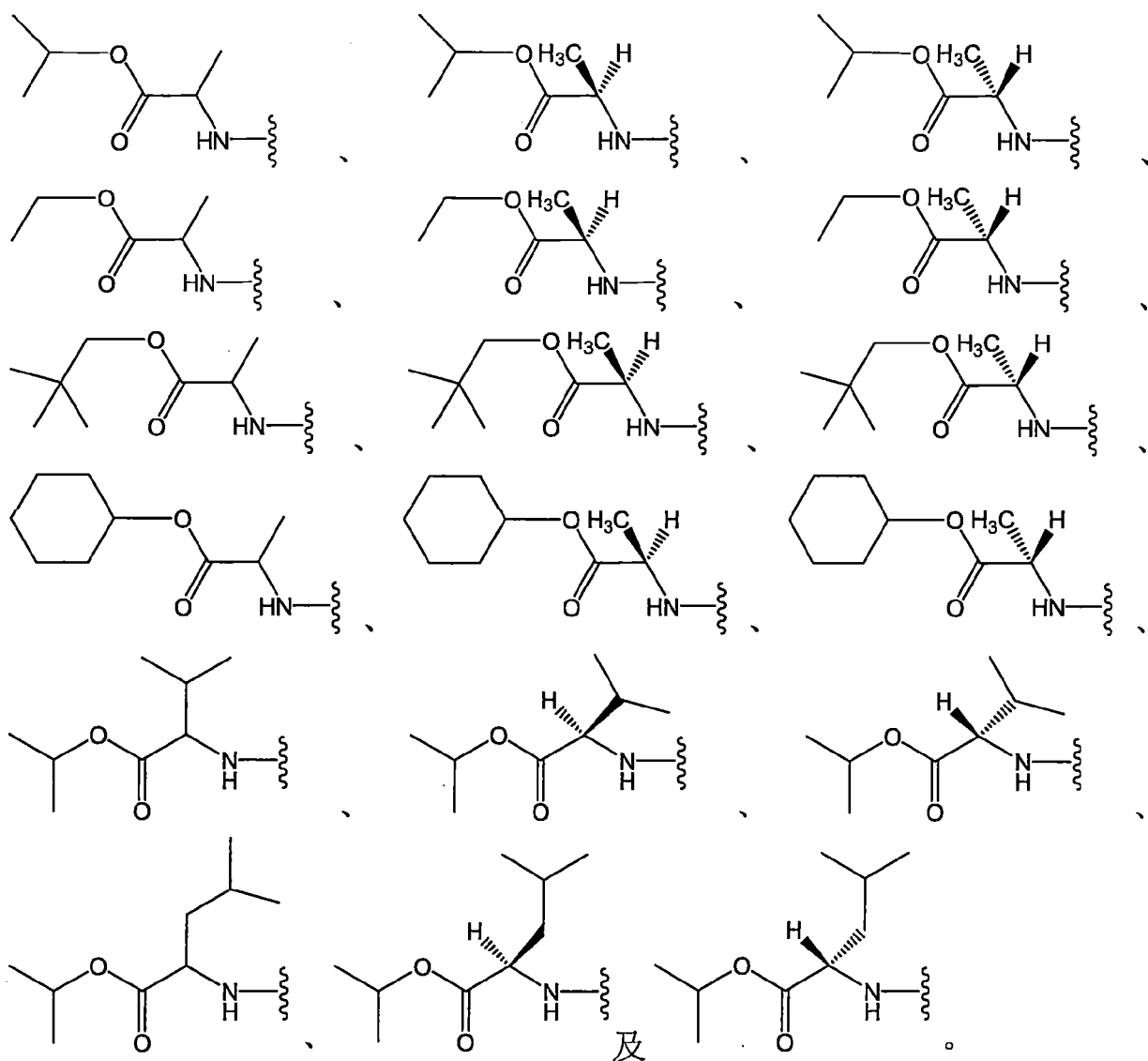
在一些實施例中， R^{1B} 可為視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物。舉例而言， R^{1B} 可為以下各者之視情況經取代之形式：丙胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸及其酯衍生物。在一些實施例中， R^{1B} 可選自丙胺酸異丙酯、丙胺酸環己酯、丙胺酸新戊酯、纈胺酸異丙酯及白胺

酸異丙酯。在一些實施例中， R^{1B} 可具有結構，其中 R^{12B} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵烷基； R^{13B} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{14B} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{13B} 及 R^{14B} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

當 R^{13B} 經取代時， R^{13B} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巯基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{13B} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文中所述之未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，

R^{13B} 可為氫。在其他實施例中， R^{13B} 可為甲基。在一些實施例中， R^{12B} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。視情況經取代之 C_{1-6} 烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。在一些實施例中， R^{12B} 可為甲基或異丙基。在一些實施例中， R^{12B} 可為乙基或新戊基。在其他實施例中， R^{12B} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一個實施例中， R^{12B} 可為視情況經取代之環己基。在其他實施例中， R^{12B} 可為視情況經取代之芳基，諸如苯基及萘基。在其他實施例中， R^{12B} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{12B} 可為視情況經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{12B} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，例如 CF_3 。在一些實施例中， R^{14B} 可為氫。在其他實施例中， R^{14B} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一個實施例中， R^{14B} 可為甲基。在一些實施例中， R^{13B} 及 R^{14B} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。視針對 R^{13B} 及 R^{14B} 所選之基團而定， R^{13B} 及 R^{14B} 連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中， R^{13B} 及 R^{14B} 連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中， R^{13B} 及 R^{14B} 連接之碳可為(S)-對掌性中心。





多種取代基可存在於戊醣環之4'位處。在一些實施例中， R^{2B} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。適合 C_{1-6} 烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。在一些實施例中， R^{2B} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{2B} 可為經取代之 C_{1-6} 烷基。舉例而言， R^{2B} 可為經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、經羥基取代之 C_{1-6} 烷基、經烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基或經次磺醯基取代之 C_{1-6} 烷基(例如 $-C_{1-6}$ 烷基-S- C_{1-6} 烷基)。在其他實施例中， R^{2B} 可為 C_{1-6} 鹵烷基。在其他實施例中， R^{2B} 可為視情況經取代之 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中， R^{2B} 可為經取代之 C_{2-6} 烯基。在其他實施例中， R^{2B} 可為未經取代之 C_{2-6} 烯基。舉例而言，

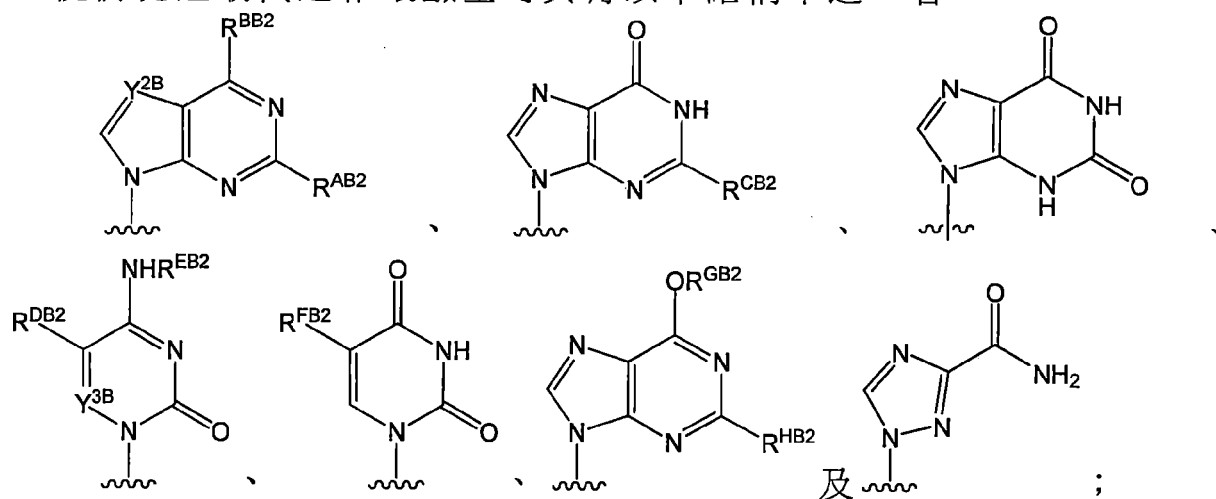
R^{2B} 可為乙烯基、丙烯基或重烯基。在其他實施例中， R^{2B} 可為視情況經取代之 C_{2-6} 炔基。在一些實施例中， R^{2B} 可為經取代之 C_{2-6} 炔基。在其他實施例中， R^{2B} 可為未經取代之 C_{2-6} 炔基。適合 C_{2-6} 炔基包括乙炔基及丙炔基。在其他實施例中， R^{2B} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。在一些實施例中， R^{2B} 可為經取代之 C_{3-6} 環烷基。在其他實施例中， R^{2B} 可為未經取代之 C_{3-6} 環烷基。 C_{3-6} 環烷基之非限制性清單包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一些實施例中， R^{2B} 可為視情況經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， R^{2B} 可為經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基。在其他實施例中， R^{2B} 可為未經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基。適合 $O-C_{1-6}$ 烷基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(分支鏈及直鏈的)及己氧基(分支鏈及直鏈的)。在其他實施例中， R^{2B} 可為視情況經取代之 $-O-C_{3-6}$ 烯基。在一些實施例中， R^{2B} 可為經取代之 $-O-C_{3-6}$ 烯基。在其他實施例中， R^{2B} 可為未經取代之 $-O-C_{3-6}$ 烯基。在其他實施例中， R^{2B} 可為視情況經取代之 $-O-C_{3-6}$ 炔基。在一些實施例中， R^{2B} 可為經取代之 $-O-C_{3-6}$ 炔基。在其他實施例中， R^{2B} 可為未經取代之 $-O-C_{3-6}$ 炔基。在其他實施例中， R^{2B} 可為氰基。

多種取代基可存在於戊醣環之2'位處。在一些實施例中， R^{4B} 可為氫。在其他實施例中， R^{4B} 可為鹵素，諸如氟。在一些實施例中， R^{3B} 可為鹵素，諸如氟。在一些實施例中， R^{4B} 可為氫，且 R^{3B} 可為鹵素。在其他實施例中， R^{3B} 及 R^{4B} 可均為鹵素。舉例而言， R^{3B} 及 R^{4B} 可均為氟。

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

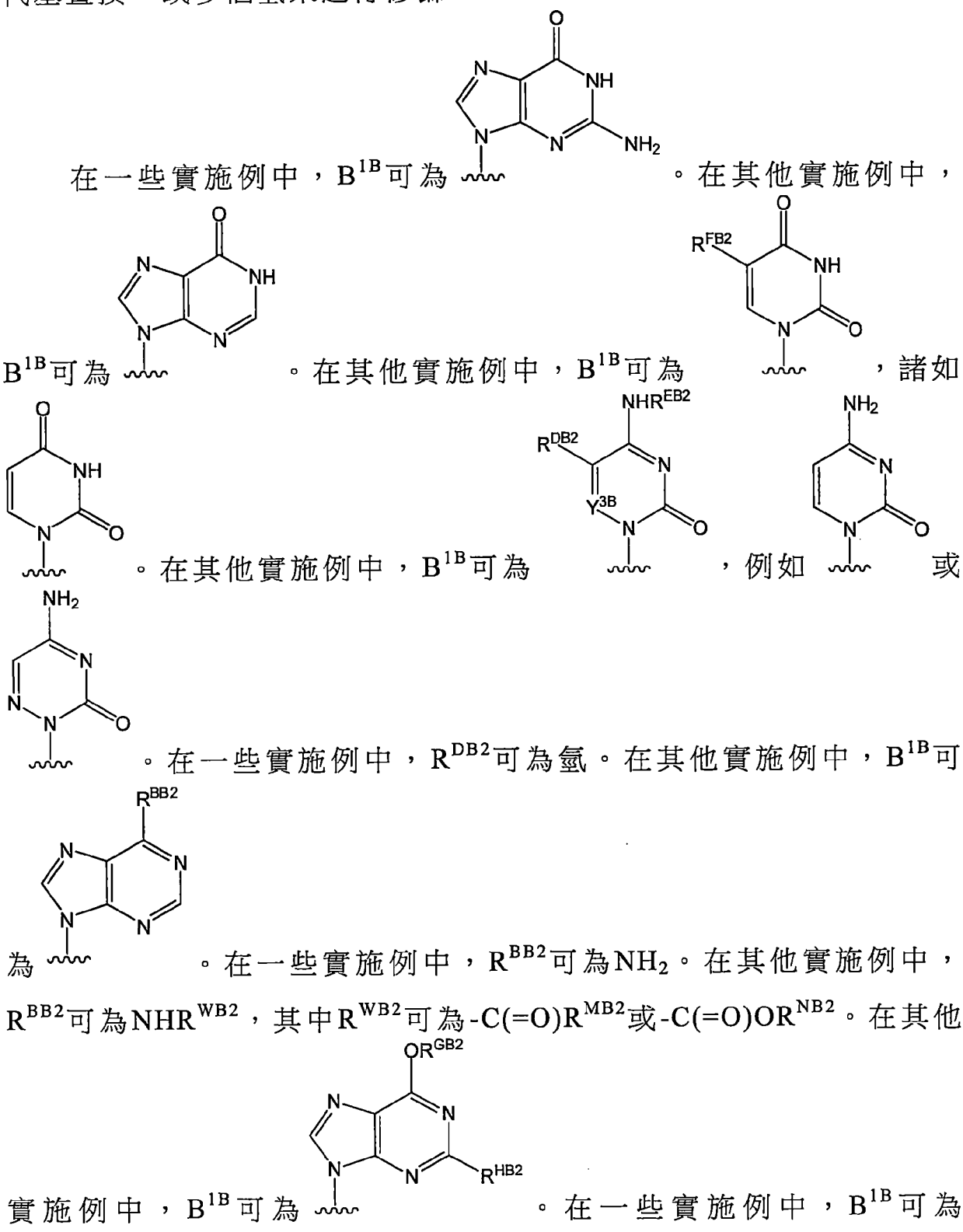
多種視情況經取代之雜環鹼基可與戊醣環連接。在一些實施例中，胺及/或胺基中之一或多者可經適合保護基保護。舉例而言，胺

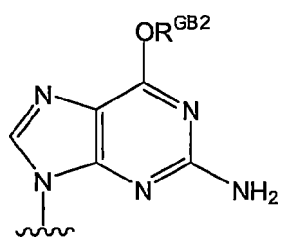
基可藉由將胺及/或胺基轉化為鹽胺或胺基甲酸酯來進行保護。在一些實施例中，視情況經取代之雜環鹼基或具有一或多個受保護之胺基之視情況經取代之雜環鹼基可具有以下結構中之一者：



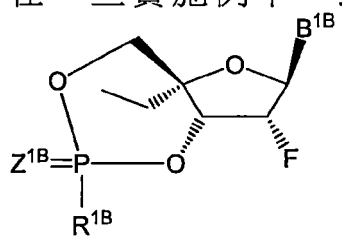
其中： R^{AB2} 可選自氫、鹵素及 NHR^{JB2} ，其中 R^{JB2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{KB2}$ 及 $-C(=O)OR^{LB2}$ ； R^{BB2} 可鹵素或 NHR^{WB2} ，其中 R^{WB2} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C(=O)R^{MB2}$ 及 $-C(=O)OR^{NB2}$ ； R^{CB2} 可為氫或 NHR^{OB2} ，其中 R^{OB2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{PB2}$ 及 $-C(=O)OR^{QB2}$ ； R^{DB2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； R^{EB2} 可選自氫、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C(=O)R^{RB2}$ 及 $-C(=O)OR^{SB2}$ ； R^{FB2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； Y^{2B} 及 Y^{3B} 可獨立地為N(氫)或 CR^{IB2} ，其中 R^{IB2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； R^{GB2} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^{HB2} 可為氫或 NHR^{TB2} ，其中 R^{TB2} 可獨立地選自氫、 $-C(=O)R^{UB2}$ 及 $-C(=O)OR^{VB2}$ ；且 R^{KB2} 、 R^{LB2} 、 R^{MB2} 、 R^{NB2} 、 R^{PB2} 、 R^{QB2} 、 R^{RB2} 、 R^{SB2} 、 R^{UB2} 及 R^{VB2} 可獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、雜脂環基、芳基(C_{1-6} 烷基)、

雜芳基(C₁₋₆烷基)及雜脂環基(C₁₋₆烷基)。在一些實施例中，上文所示之結構可藉由用選自針對「經取代」之定義提供之取代基之清單的取代基置換一或多個氫來進行修飾。



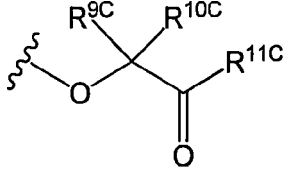
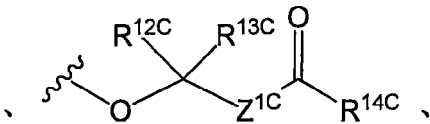
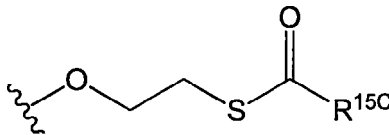


在一些實施例中，式(II)化合物可具有以下結構：

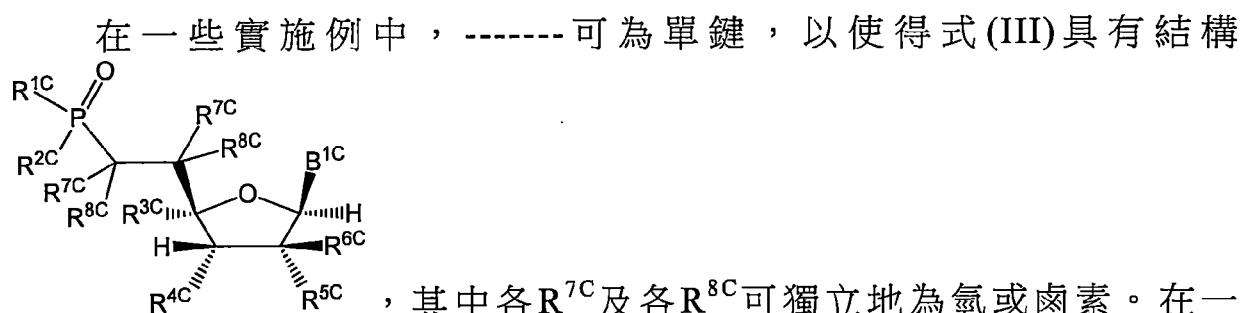


，或前述之醫藥學上可接受之鹽。在此段落之一些實施例中，B^{1B}可為視情況經取代之嘌呤鹼基。在此段落之其他實施例中，B^{1B}可為視情況經取代之嘧啶鹼基。在此段落之一些實施例中，B^{1B}可為鳥嘌呤。在此段落之其他實施例中，B^{1B}可為胸嘧啶。在此段落之其他實施例中，B^{1B}可為胞嘧啶。在此段落之其他實施例中，B^{1B}可為尿嘧啶。在此段落之一些實施例中，B^{1B}可為腺嘌呤。在此段落之一些實施例中，Z^{1B}可為氧。在此段落之一些實施例中，Z^{1B}可為硫。在此段落之其他實施例中，R^{1B}可為烷基羰氧基烷氧基。

在一些實施例中，化合物可為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：B^{1C}可為視情況經取代之雜環鹼基或具有受保護之胺基之視情況經取代之雜環鹼基；R^{1C}及R^{2C}可獨立地選自O⁻、OH、視情

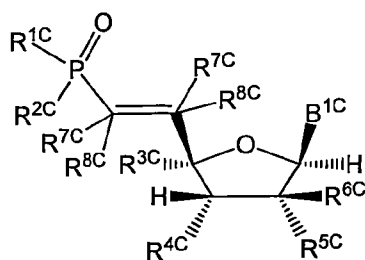
況經取代之C₁₋₆烷氧基、、、、視情況經取代之N連接之胺基酸及視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物；R^{3C}可選自視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基、視情況經取代之C₂₋₆炔基、視情況經

取代之-O-C₁₋₆烷基、視情況經取代之-O-C₃₋₆烯基、視情況經取代之-O-C₃₋₆炔基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基及氰基；R^{4C}可選自OH、-OC(=O)R^{nC}及視情況經取代之O連接之胺基酸；R^{5C}可為鹵素；R^{6C}可為氫或鹵素；R^{9C}、R^{10C}、R^{12C}及R^{13C}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之芳基；R^{11C}及R^{14C}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之-O-芳基；R^{15C}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之芳基；-----可為單鍵或雙鍵；當-----為單鍵時，各R^{7C}及各R^{8C}可獨立地為氫或鹵素；且當-----為雙鍵時，各R^{7C}不存在且各R^{8C}可獨立地為氫或鹵素；Z^{1C}可為O(氧)或S(硫)；且R^{nC}可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基。



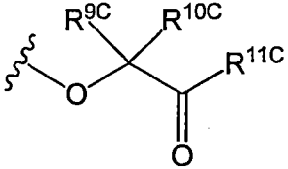
一些實施例中，R^{7C}及R^{8C}基團可均為氫。在其他實施例中，一個R^{7C}可為鹵素，一個R^{7C}可為氫，且兩個R^{8C}基團可均為氫。在其他實施例中，一個R^{7C}可為鹵素，一個R^{7C}可為氫，一個R^{8C}可為鹵素，且一個R^{8C}可為氫。在一些實施例中，與磷相鄰之碳及5'碳可各自獨立地為(S)-對掌性中心。在一些實施例中，與磷相鄰之碳及5'碳可各自獨立地為(R)-對掌性中心。

在一些實施例中，-----可為雙鍵，以使得式(III)具有結構

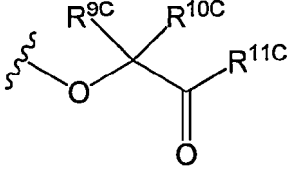


，其中各R^{7C}不存在，且各R^{8C}可獨立地為氫或鹵素。在一些實施例中，兩個R^{8C}基團均可為氫。在其他實施例中，一個R^{8C}可為鹵素，且另一個R^{8C}可為氫。在一些實施例中，兩個R^{8C}基團均可為鹵素。在一些實施例中，雙鍵具有(Z)-組態。在一些實施例中，雙鍵具有(E)-組態。

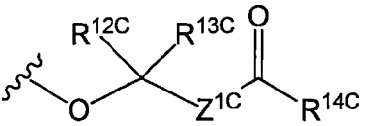
在一些實施例中，R^{1C}及/或R^{2C}可為O⁻。在其他實施例中，R^{1C}及/或R^{2C}可為OH。在一些實施例中，R^{1C}及R^{2C}可均為OH。



在一些實施例中，R^{1C}及/或R^{2C}可為R^{9C}及R^{10C}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之芳基；且R^{11C}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之-O-芳基。在一些實施例中，R^{9C}及R^{10C}可為氫。在其他實施例中，R^{9C}及R^{10C}中之至少一者可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中，R^{11C}可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基。在其他實施例中，R^{11C}可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中，R^{11C}可為視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基或視情況經取代之-O-芳基。在一些實施例中，R^{1C}及

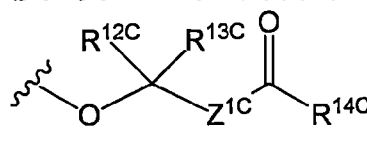


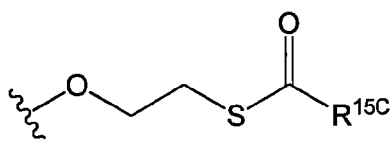
R^{2C}可均為。

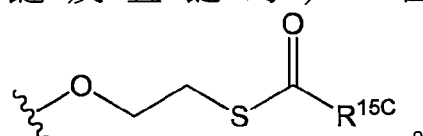


在一些實施例中，R^{1C}及/或R^{2C}可為R^{12C}及R^{13C}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基及視情況經取

代之芳基； R^{14C} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基及視情況經取代之 $-O-$ 芳基；且 Z^{1C} 可獨立地為O(氧)或S(硫)。在一些實施例中， R^{12C} 及 R^{13C} 可為氫。在其他實施例中， R^{12C} 及 R^{13C} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{14C} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{14C} 可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中， R^{14C} 可為視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基或視情況經取代之 $-O-$ 芳基。在一些實施例中， Z^{1C} 可為O(氧)。在其他實施例中， Z^{1C} 可為S(硫)。在一些實施例中， R^{1C} 及/或 R^{2C} 可為異丙基羰氧基甲氧基。在一些實施例中， R^{1C} 及/或 R^{2C} 可為特戊醯基甲氧基。在一

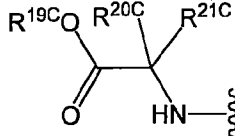
些實施例中， R^{1C} 及 R^{2C} 可均為 。在一些實施例中， R^{1C} 及 R^{2C} 可均為異丙基羰氧基甲氧基。在其他實施例中， R^{1C} 及 R^{2C} 可均為特戊醯基甲氧基。

在一些實施例中， R^{1C} 及/或 R^{2C} 可為 。在一些實施例中， R^{15C} 可為氫。在其他實施例中， R^{15C} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{15C} 可為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{15C} 可為 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。在一些實施例中， R^{1C} 及 R^{2C} 可均為



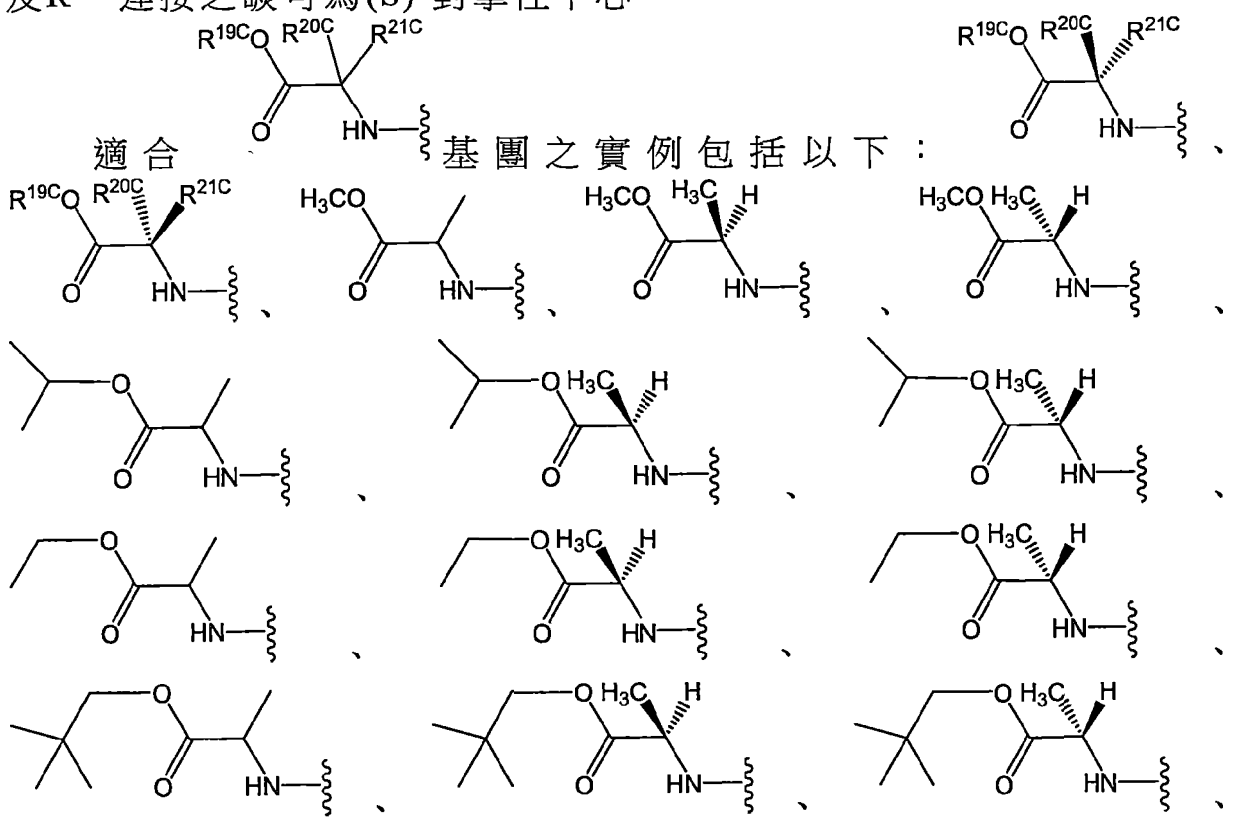
在一些實施例中， R^{1C} 及/或 R^{2C} 可為視情況經取代之N連接之胺基酸或視情況經取代之N連接之胺基酸酯衍生物。舉例而言， R^{1C} 及/或 R^{2C} 可為以下各者之視情況經取代之形式：丙胺酸、天冬醯胺酸、天

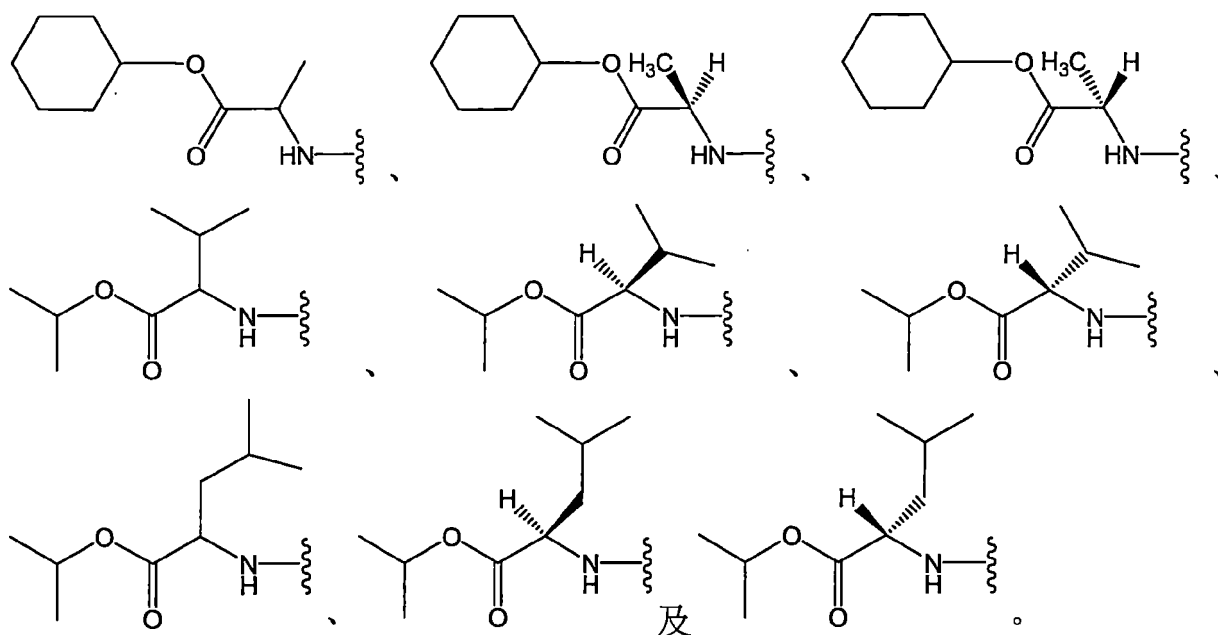
冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸及其酯衍生物。在一些實施例中， R^{1C} 及/或 R^{2C} 可選自丙胺酸異丙酯、丙胺酸環己酯、丙胺酸新戊酯、纈胺酸異丙酯及白胺酸異丙酯。在一些實施例中， R^{1C} 及/或 R^{2C}

可具有結構 ，其中 R^{19C} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵烷基； R^{20C} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{21C} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{20C} 及 R^{21C} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

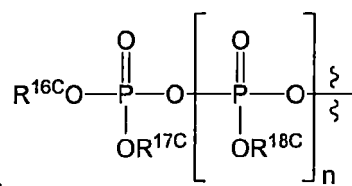
當 R^{20C} 經取代時， R^{20C} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巯基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{20C} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文中所述之未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{20C} 可為氫。在其他實施例中， R^{20C} 可為甲基。在一些實施例中， R^{19C} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。視情況經取代之 C_{1-6} 烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。在一些實施例中， R^{19C} 可為甲基或異丙基。在一些實施例中， R^{19C} 可為乙基或新戊基。在其他實施例中， R^{19C} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一個實

施例中， R^{19C} 可為視情況經取代之環己基。在其他實施例中， R^{19C} 可為視情況經取代之芳基，諸如苯基及萘基。在其他實施例中， R^{19C} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{19C} 可為視情況經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{19C} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，例如 CF_3 。在一些實施例中， R^{21C} 可為氫。在其他實施例中， R^{21C} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一個實施例中， R^{21C} 可為甲基。在一些實施例中， R^{20C} 及 R^{21C} 可一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括以下各者之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。視針對 R^{20C} 及 R^{21C} 所選之基團而定， R^{20C} 及 R^{21C} 連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中， R^{20C} 及 R^{21C} 連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中， R^{20C} 及 R^{21C} 連接之碳可為(S)-對掌性中心。





在一些實施例中， R^{1C} 及 R^{2C} 可相同。在其他實施例中， R^{1C} 及 R^{2C} 可不同。

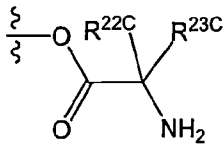


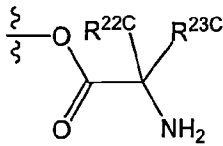
在一些實施例中， R^{1C} 可為 $R^{16C}O-P(OR^{17C})-O-P(OR^{18C})_n$ ，且 R^{2C} 可為 O^- 或 OH ，其中 R^{16C} 、 R^{17C} 及 R^{18C} 可不存在或為氫；且 n 可為0或1。熟習此項技術者理解，當 R^{16C} 、 R^{17C} 及/或 R^{18C} 不存在時，所結合之氧將帶負電荷。在一些實施例中，當 n 為0時，式(III)化合物將為二磷酸酯。在其他實施例中，當 n 為1時式(III)化合物將為三磷酸酯。

多種取代基可存在於戊醣環之4'位處。在一些實施例中， R^{3C} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。適合 C_{1-6} 烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈的)及己基(分支鏈及直鏈的)。在一些實施例中， R^{3C} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{3C} 可為經取代之 C_{1-6} 烷基。舉例而言， R^{3C} 可為經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{3C} 可為視情況經取代之 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中， R^{3C} 可為經取代之 C_{2-6} 烯基。在其他實施例中， R^{3C} 可為未經取代之 C_{2-6} 烯基。舉例而言， R^{3C} 可為乙烯

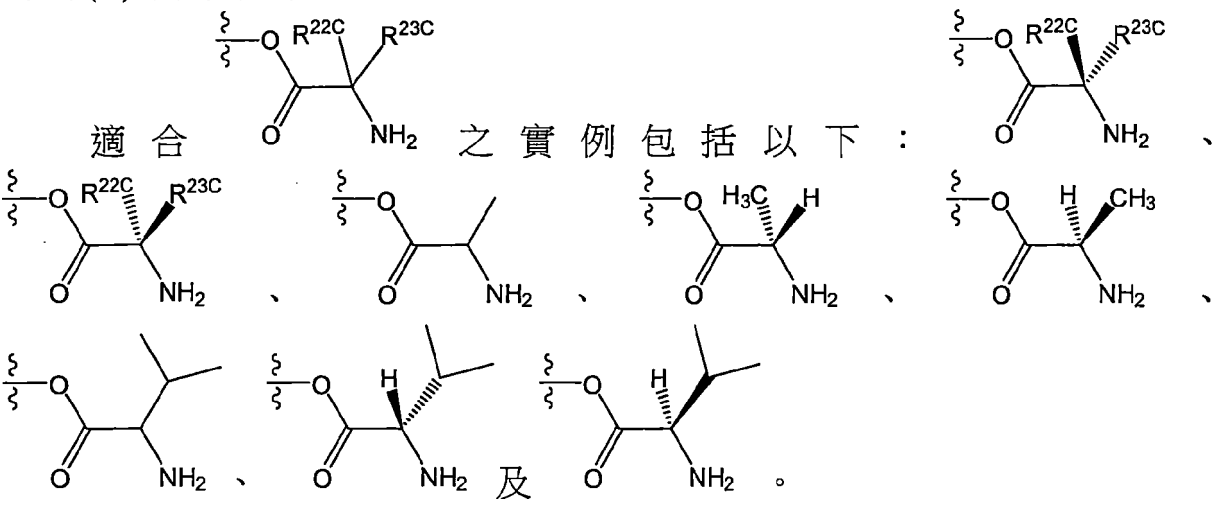
基、丙烯基或重烯基。在其他實施例中， R^{3C} 可為視情況經取代之 C_{2-6} 炔基。在一些實施例中， R^{3C} 可為經取代之 C_{2-6} 炔基。在其他實施例中， R^{3C} 可為未經取代之 C_{2-6} 炔基。適合 C_{2-6} 炔基包括乙炔基及丙炔基。在其他實施例中， R^{3C} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。在一些實施例中， R^{3C} 可為經取代之 C_{3-6} 環烷基。在其他實施例中， R^{3C} 可為未經取代之 C_{3-6} 環烷基。 C_{3-6} 環烷基之非限制性清單包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一些實施例中， R^{3C} 可為視情況經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中， R^{3C} 可為經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基。在其他實施例中， R^{3C} 可為未經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基。適合 $O-C_{1-6}$ 烷基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(分支鏈及直鏈的)及己氧基(分支鏈及直鏈的)。在其他實施例中， R^{3C} 可為視情況經取代之 $-O-C_{3-6}$ 烯基。在一些實施例中， R^{3C} 可為經取代之 $-O-C_{3-6}$ 烯基。在其他實施例中， R^{3C} 可為未經取代之 $-O-C_{3-6}$ 烯基。在其他實施例中， R^{3C} 可為視情況經取代之 $-O-C_{3-6}$ 炔基。在一些實施例中， R^{3C} 可為經取代之 $-O-C_{3-6}$ 炔基。在其他實施例中， R^{3C} 可為未經取代之 $-O-C_{3-6}$ 炔基。在其他實施例中， R^{3C} 可為氰基。

存在於戊醣環之3'位上之取代基可不同。在一些實施例中， R^{4C} 可為OH。在其他實施例中， R^{4C} 可為視情況經取代之O連接之胺基酸。適合O連接之胺基酸之實例包括丙胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適合胺基酸之其他實例包括(但不限於)鳥胺酸、羧腐胺離胺酸、2-胺基異丁酸、去氫丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、 β -丙胺酸、 α -乙基-甘胺酸 α -丙基-甘胺酸及正白胺酸。



在一些實施例中，O連接之胺基酸可具有結構 ，其中R^{22C}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₁₋₆鹵烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、視情況經取代之C₆芳基、視情況經取代之C₁₀芳基及視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)；且R^{23C}可為氫或視情況經取代之C₁₋₄烷基；或R^{22C}及R^{23C}可一起形成視情況經取代之C₃₋₆環烷基。

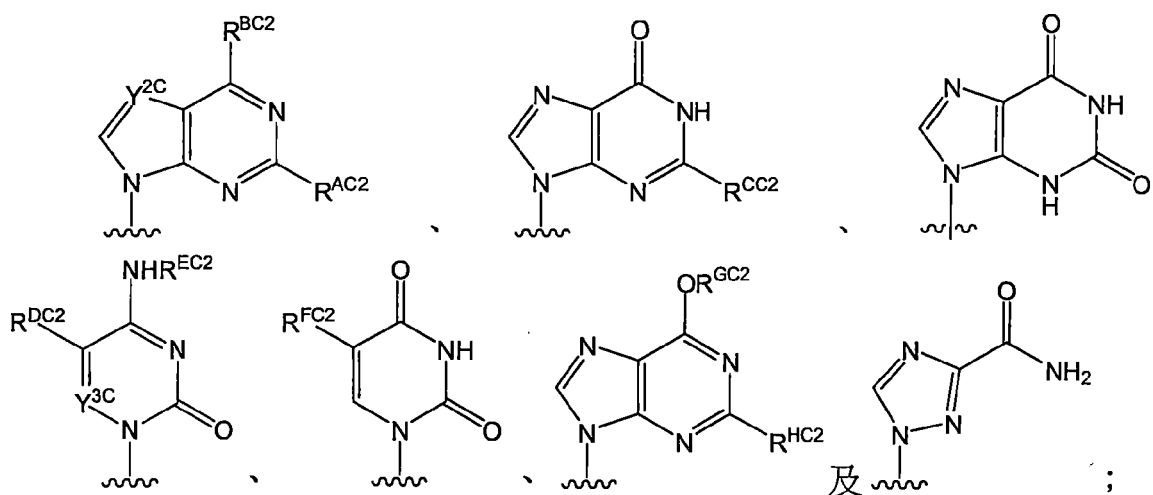
當R^{22C}經取代時，R^{22C}可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巯基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中，R^{22C}可為未經取代之C₁₋₆烷基，諸如本文中所述之未經取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中，R^{22C}可為氫。在其他實施例中，R^{22C}可為甲基。在一些實施例中，R^{23C}可為氫。在其他實施例中，R^{23C}可為視情況經取代之C₁₋₄烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一個實施例中，R^{23C}可為甲基。視針對R^{22C}及R^{23C}所選之基團而定，R^{22C}及R^{23C}連接之碳可為對掌性中心。在一些實施例中，R^{22C}及R^{23C}連接之碳可為(R)-對掌性中心。在其他實施例中，R^{22C}及R^{23C}連接之碳可為(S)-對掌性中心。



在其他實施例中， R^{4C} 可為 $-OC(=O)R^{nC}$ ，其中 R^{nC} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中， R^{nC} 可為經取代之 C_{1-12} 烷基。在其他實施例中， R^{nC} 可為未經取代之 C_{1-12} 烷基。在其他實施例中， R^{nC} 可為經取代之 C_{1-8} 烷基。在其他實施例中， R^{nC} 可為未經取代之 C_{1-8} 烷基。在一些實施例中， R^{4C} 可為視情況經取代之醯基。在其他實施例中， R^{4C} 可為 $-OC(=O)R^{nC}$ ，其中 R^{nC} 可選自視情況經取代之 C_{1-12} 烷基、視情況經取代之 C_{2-12} 烯基、視情況經取代之 C_{2-12} 炔基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之 C_{5-8} 環烯基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{nC} 可為經取代之 C_{1-12} 烷基。在其他實施例中， R^{nC} 可為未經取代之 C_{1-12} 烷基。

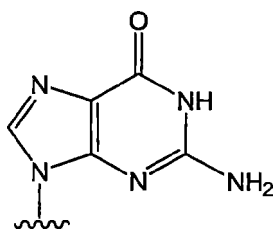
多種取代基亦可存在於戊醯環之2'位處。在一些實施例中， R^{6C} 可為氫。在其他實施例中， R^{6C} 可為鹵素，諸如氟。在一些實施例中， R^{5C} 可為鹵素，諸如氟。在一些實施例中， R^{6C} 可為氫，且 R^{5C} 可為鹵素。在其他實施例中， R^{5C} 及 R^{6C} 可均為鹵素。舉例而言， R^{5C} 及 R^{6C} 可均為氟。

多種視情況經取代之雜環鹼基可與戊醯環連接。在一些實施例中，胺及/或胺基中之一或多者可經適合保護基保護。舉例而言，胺基可藉由將胺及/或胺基轉化為醯胺或胺基甲酸酯來進行保護。在一些實施例中，視情況經取代之雜環鹼基或具有一或多個受保護之胺基之視情況經取代之雜環鹼基可具有以下結構中之一者：

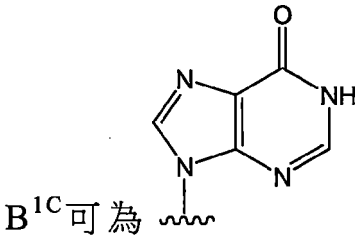



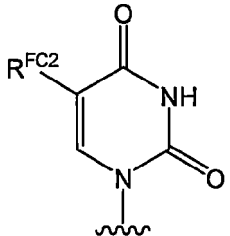
其中： R^{AC2} 可選自氫、鹵素及 NHR^{JC2} ，其中 R^{JC2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{KC2}$ 及 $-C(=O)OR^{LC2}$ ； R^{BC2} 可為鹵素或 NHR^{WC2} ，其中 R^{WC2} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C(=O)R^{MC2}$ 及 $-C(=O)OR^{NC2}$ ； R^{CC2} 可為氫或 NHR^{OC2} ，其中 R^{OC2} 可選自氫、 $-C(=O)R^{PC2}$ 及 $-C(=O)OR^{QC2}$ ； R^{DC2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； R^{EC2} 可選自氫、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C(=O)R^{RC2}$ 及 $-C(=O)OR^{SC2}$ ； R^{FC2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； Y^{2C} 及 Y^{3C} 可獨立地為N(氫)或 CR^{IC2} ，其中 R^{IC2} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基； R^{GC2} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^{HC2} 可為氫或 NHR^{TC2} ，其中 R^{TC2} 可獨立地選自氫、 $-C(=O)R^{UC2}$ 及 $-C(=O)OR^{VC2}$ ；且 R^{KC2} 、 R^{LC2} 、 R^{MC2} 、 R^{NC2} 、 R^{PC2} 、 R^{QC2} 、 R^{RC2} 、 R^{SC2} 、 R^{UC2} 及 R^{VC2} 可獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、雜脂環基、芳基(C_{1-6} 烷基)、雜芳基(C_{1-6} 烷基)及雜脂環基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中，上文所示之結構可藉由用選自針對「經取代」之定義提供之取代基之清單的取

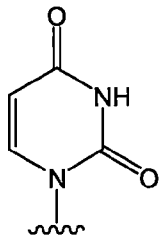
代基置換一或多個氫來進行修飾。



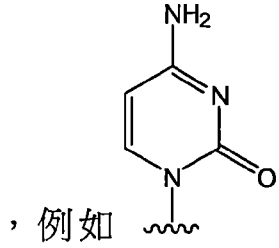
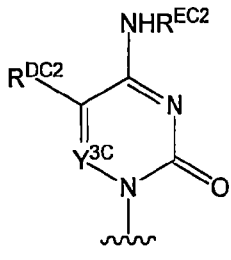
在一些實施例中， $\text{B}^{1\text{C}}$ 可為 。在其他實施例中，




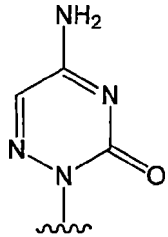
$\text{B}^{1\text{C}}$ 可為 。在其他實施例中， $\text{B}^{1\text{C}}$ 可為 ，諸如



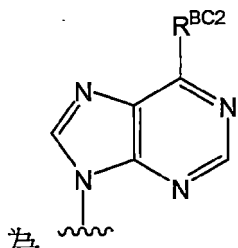
。在其他實施例中， $\text{B}^{1\text{C}}$ 可為




，例如  或

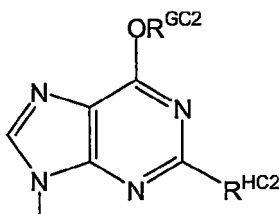


。在一些實施例中， $\text{R}^{\text{DC}2}$ 可為氫。在其他實施例中， $\text{B}^{1\text{C}}$ 可

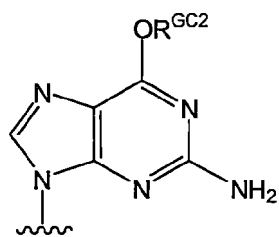


為 。在一些實施例中， $\text{R}^{\text{BC}2}$ 可為 NH_2 。在其他實施例中，

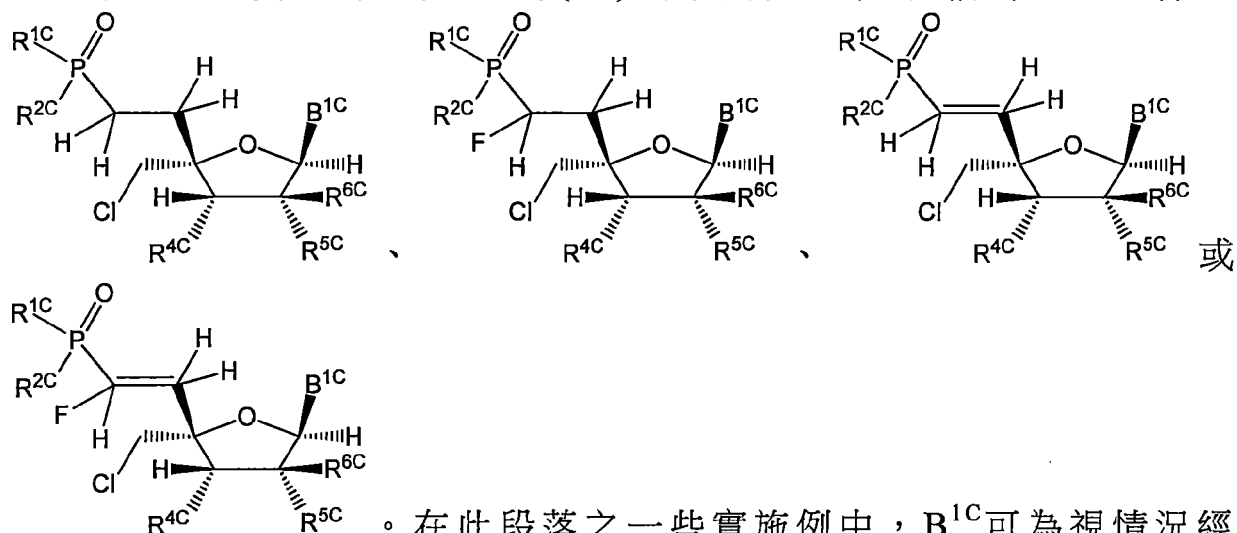
$\text{R}^{\text{BC}2}$ 可為 $\text{NHR}^{\text{WC}2}$ ，其中 $\text{R}^{\text{WC}2}$ 可為 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{MC}2}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{NC}2}$ 。在其他



實施例中， $\text{B}^{1\text{C}}$ 可為 。在一些實施例中， $\text{B}^{1\text{C}}$ 可為

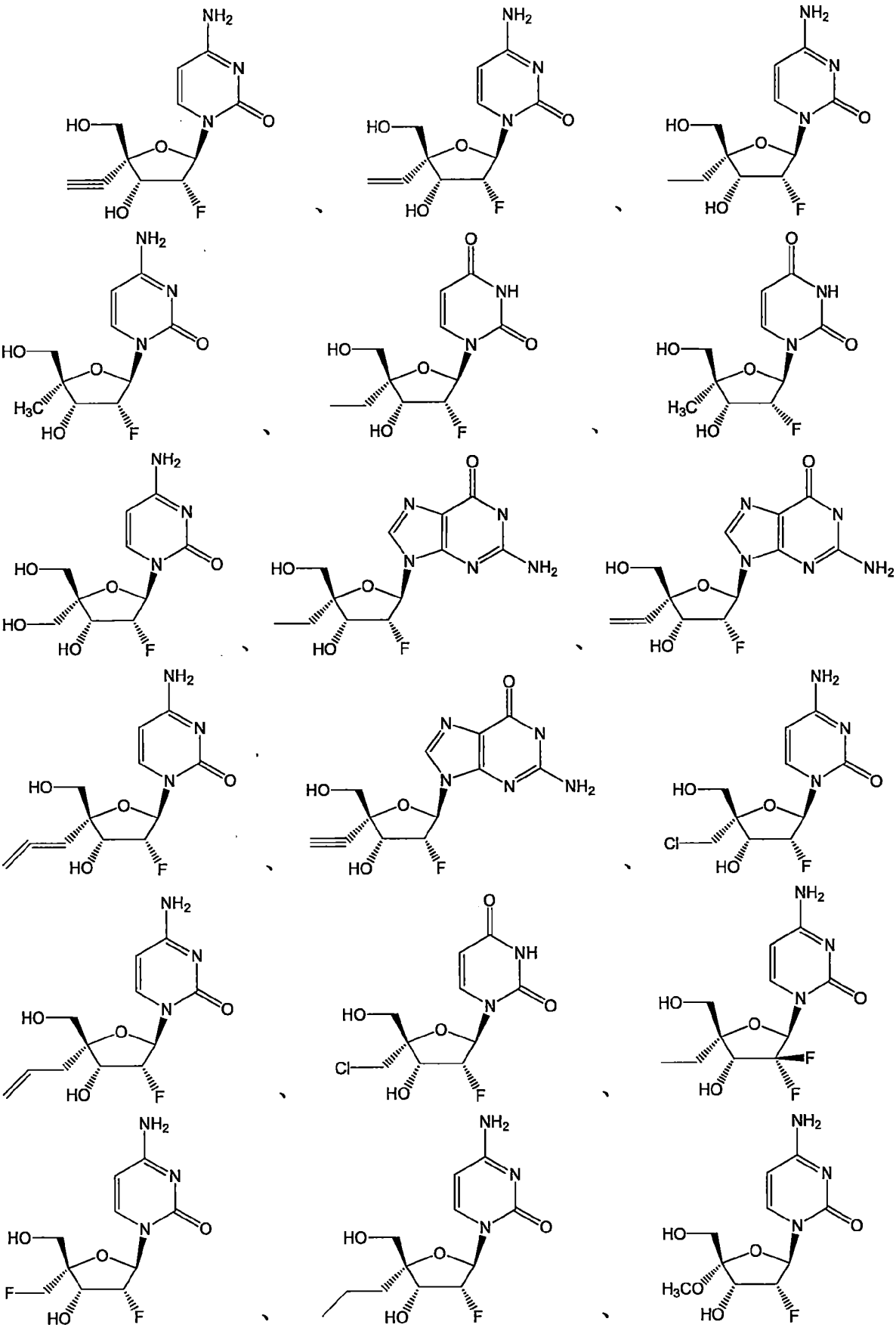


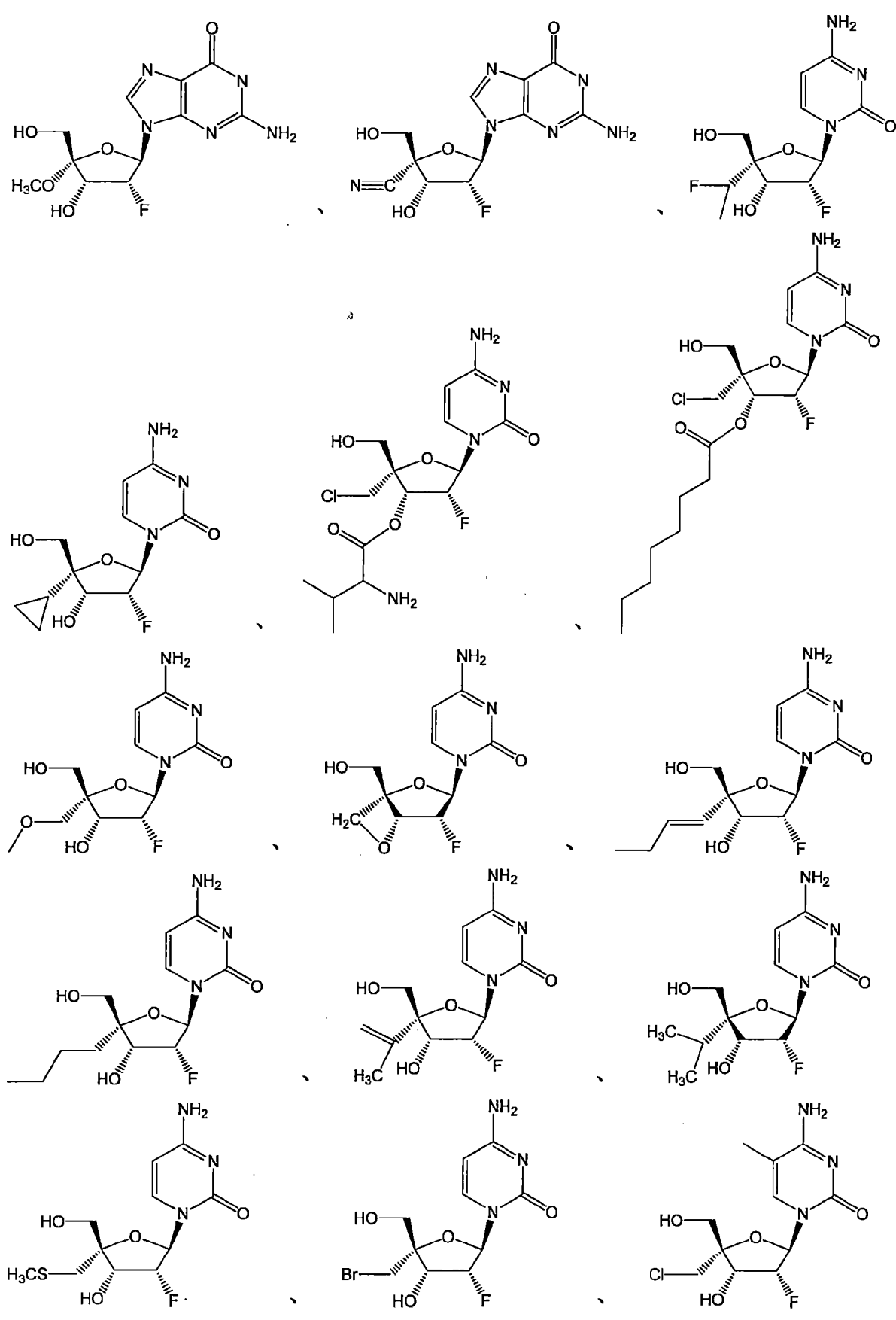
在一些實施例中，式(III)可具有以下結構中之一者：

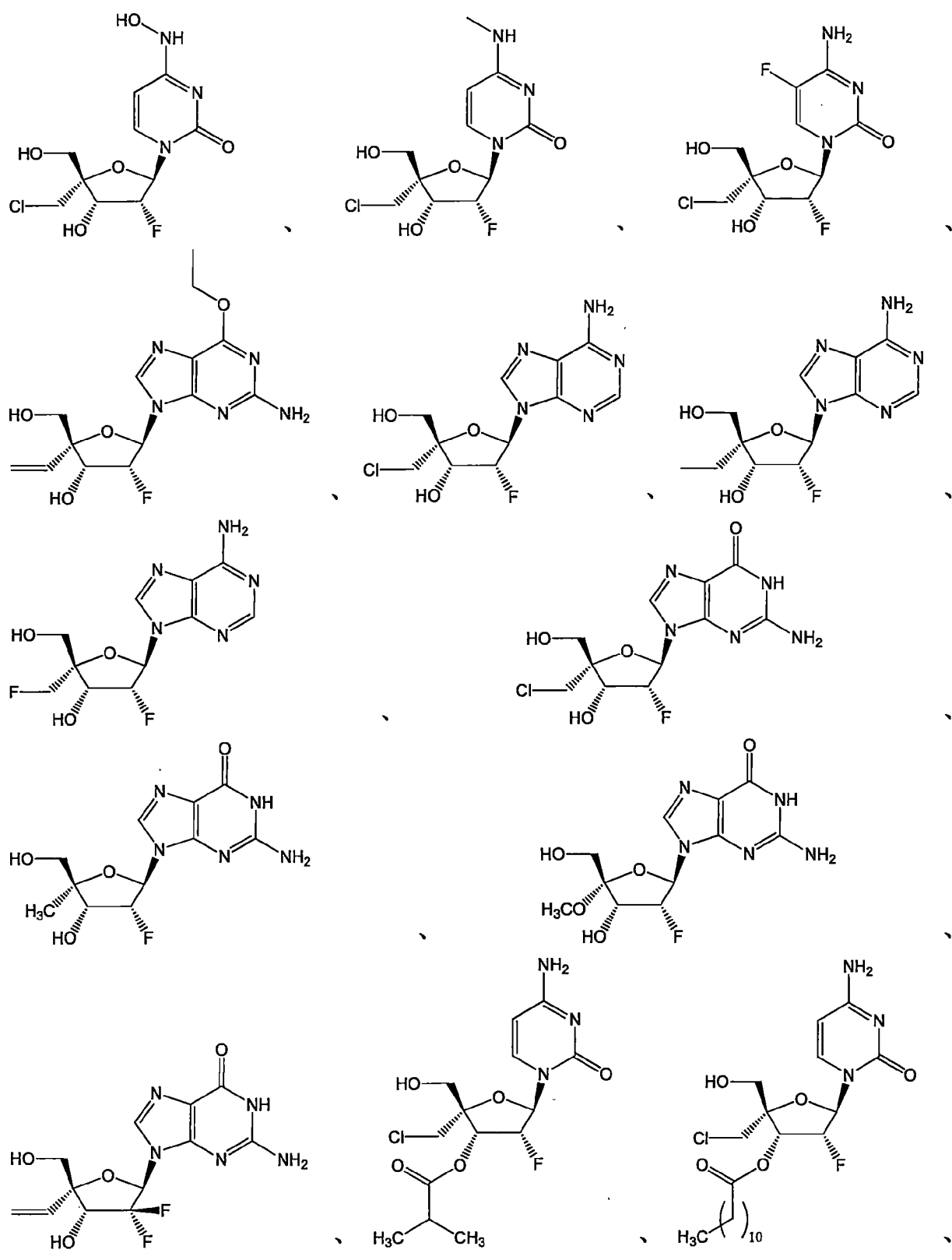


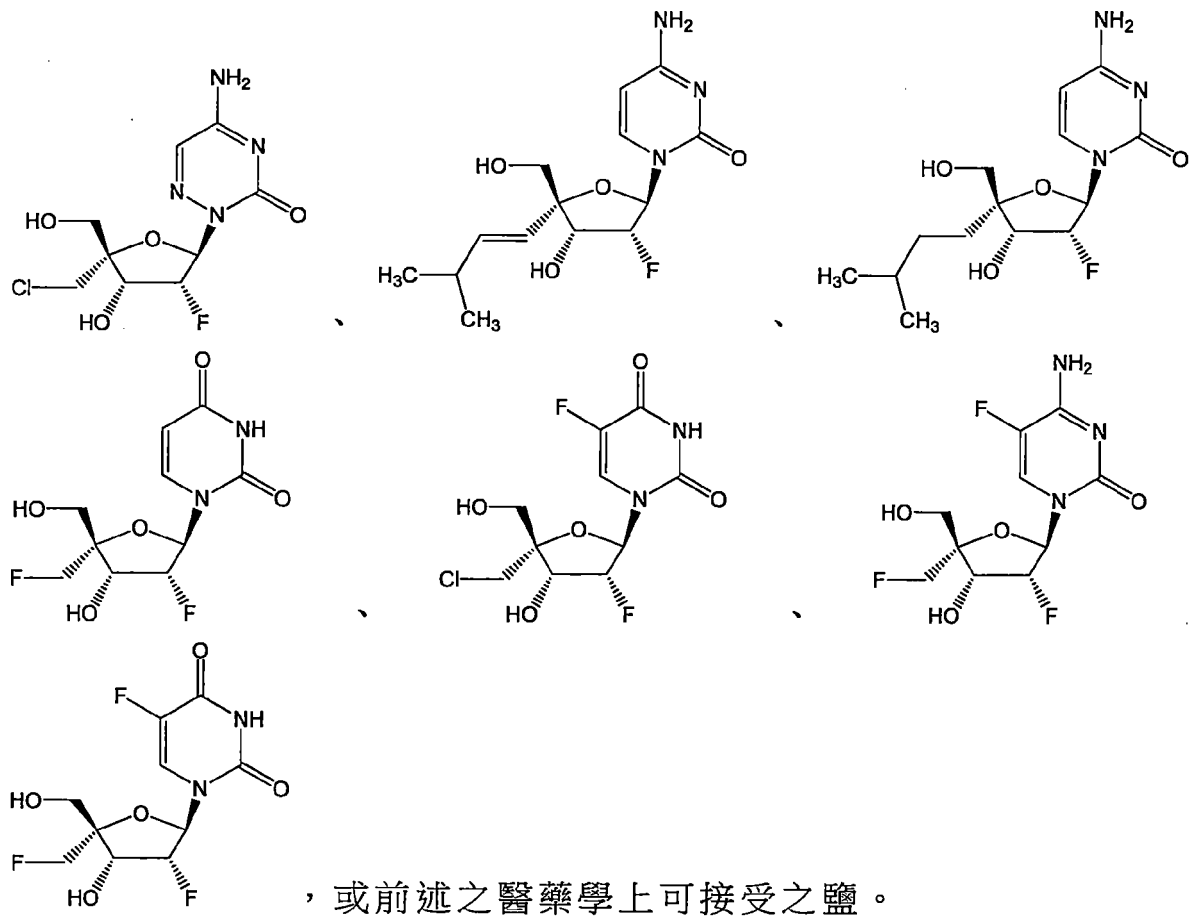
。在此段落之一些實施例中， B^{1C} 可為視情況經取代之嘌呤鹼基。在此段落之其他實施例中， B^{1C} 可為視情況經取代之嘧啶鹼基。在此段落之一些實施例中， B^{1C} 可為鳥嘌呤。在此段落之其他實施例中， B^{1C} 可為胸嘧啶。在此段落之其他實施例中， B^{1C} 可為胞嘧啶。在此段落之其他實施例中， B^{1C} 可為尿嘧啶。在此段落之一些實施例中， B^{1C} 可為腺嘌呤。在此段落之一些實施例中， R^{1C} 及 R^{2C} 可各自為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基。在此段落之其他實施例中， R^{1A} 可為視情況經取代之鹽基。在此段落之其他實施例中， R^{1C} 及 R^{2C} 可形成單、二或三磷酸酯。在此段落之其他實施例中， R^{1C} 及 R^{2C} 可各自為烷基羰氧基烷氧基。在此段落之一些實施例中， R^{4C} 可為OH。在此段落之一些實施例中， R^{5C} 可為F，且 R^{6C} 可為氫。

適合式(I)化合物之實例包括(但不限於)以下：

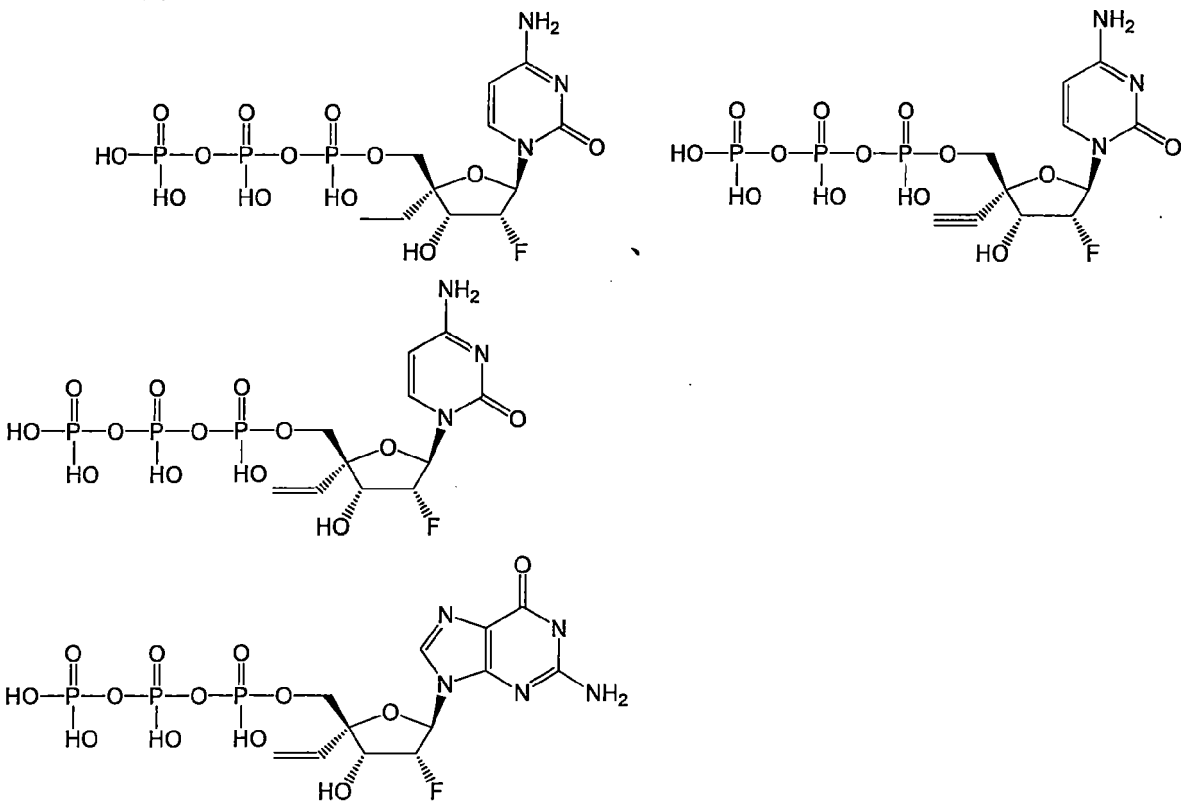


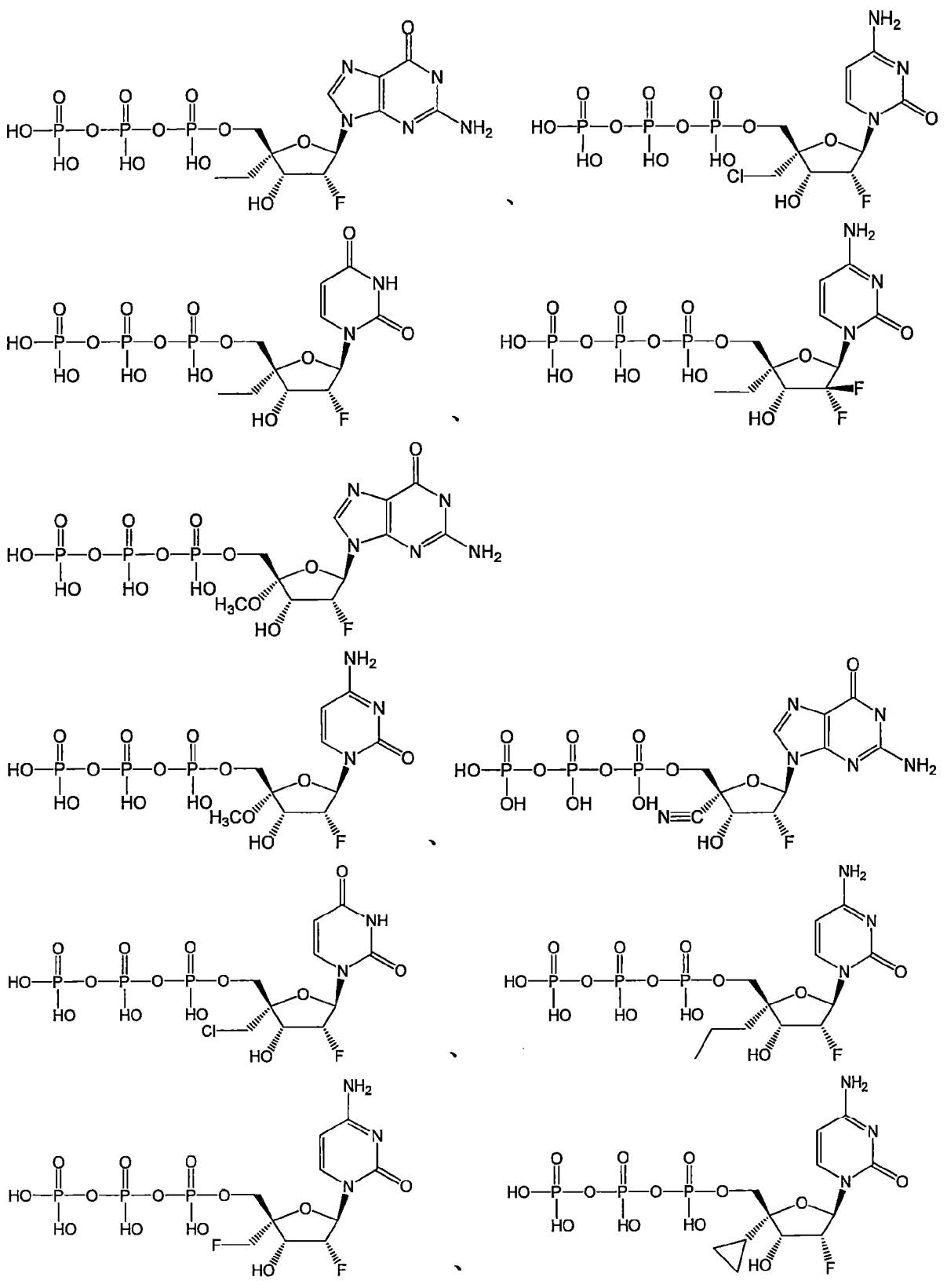


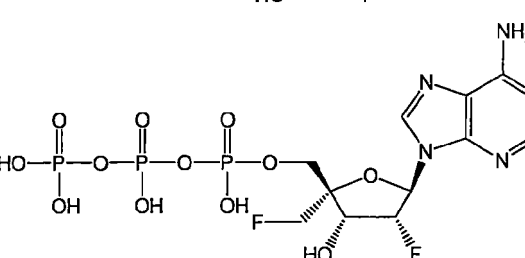
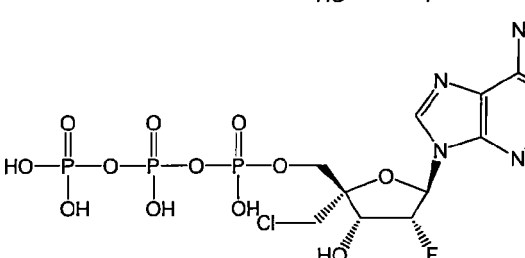
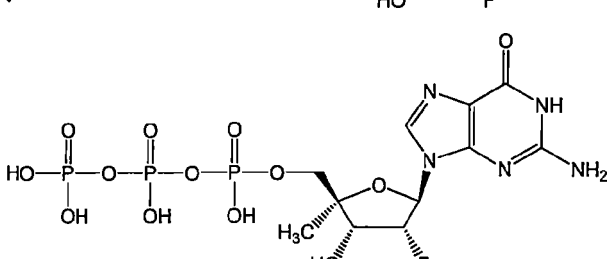
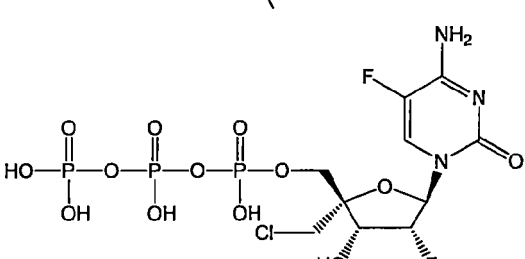
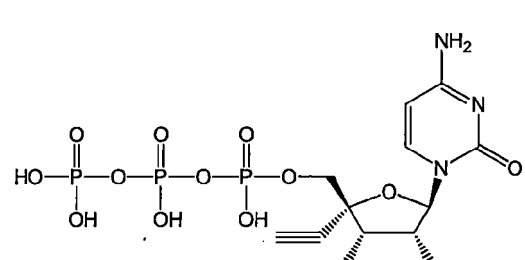
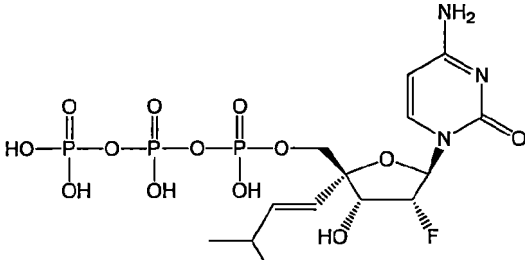
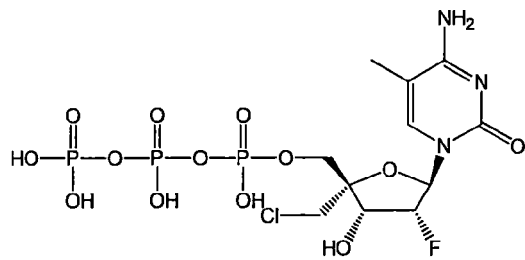
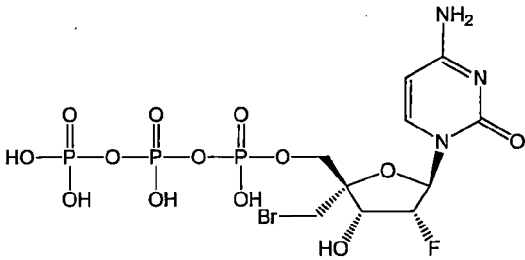
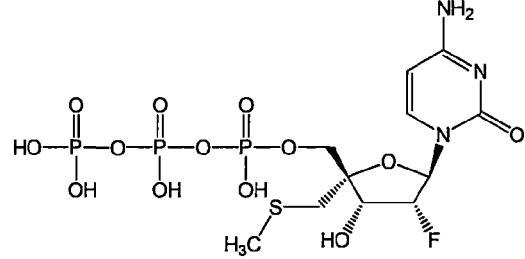
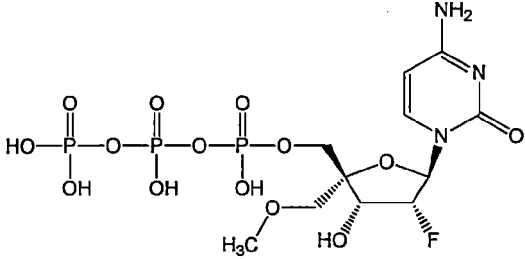
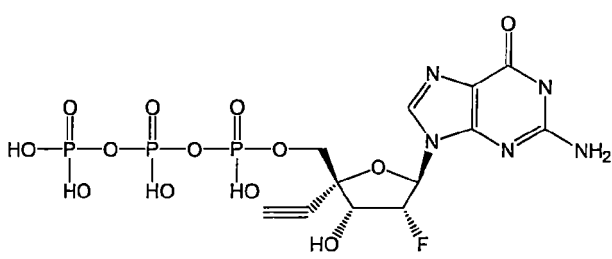
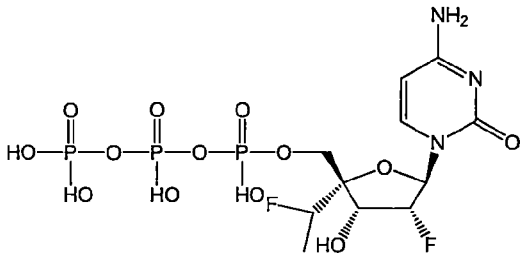


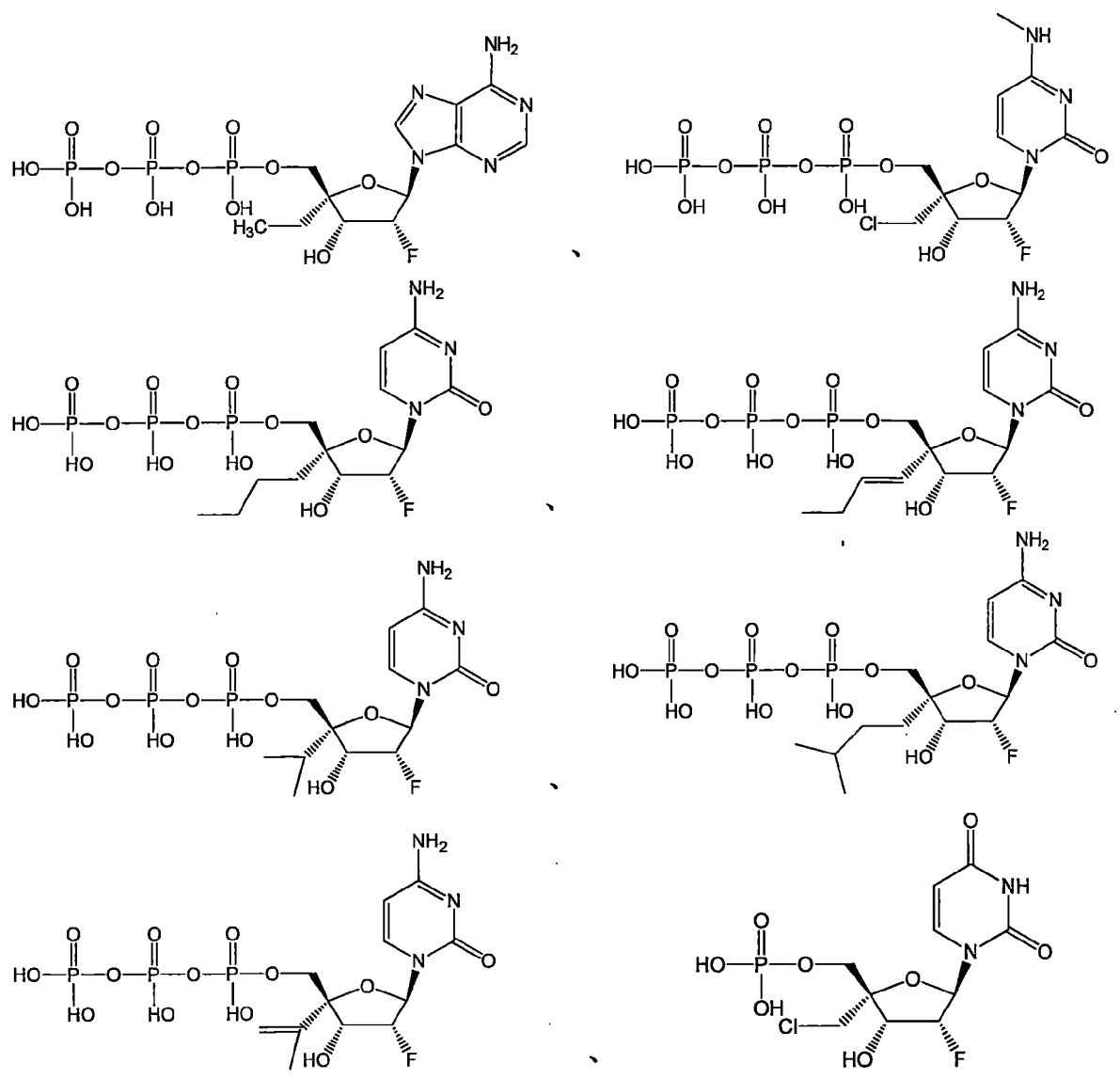


式(I)化合物之其他實例包括以下：

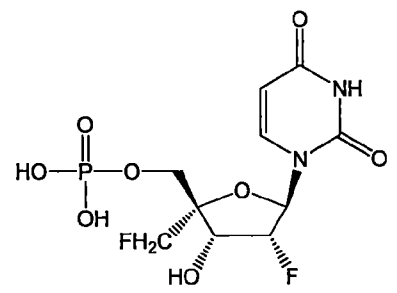






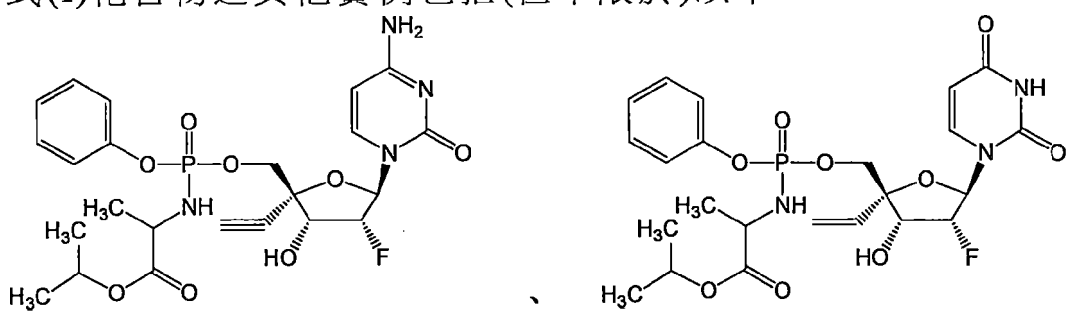


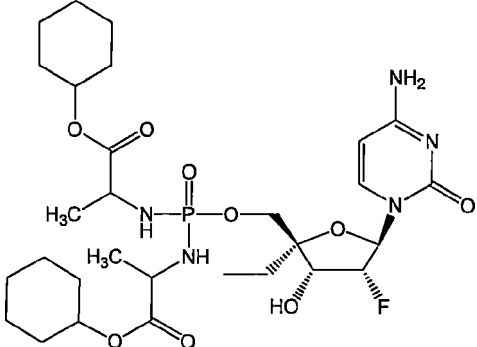
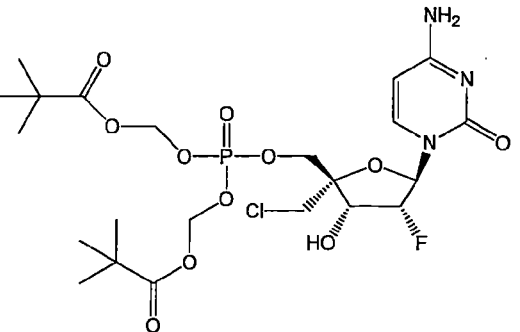
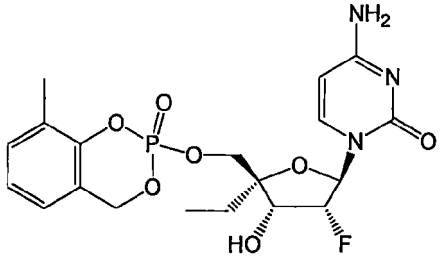
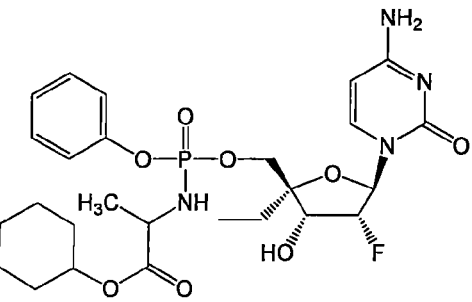
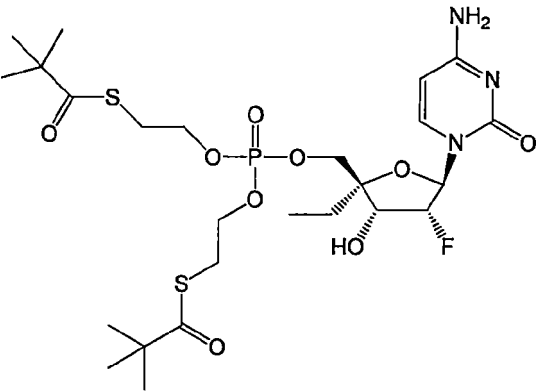
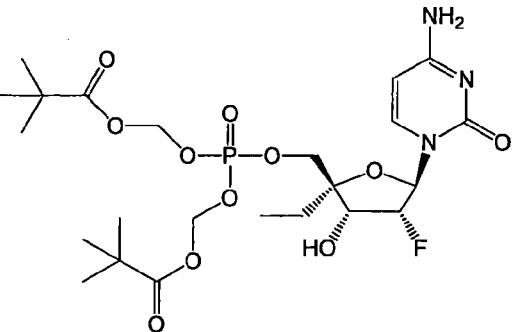
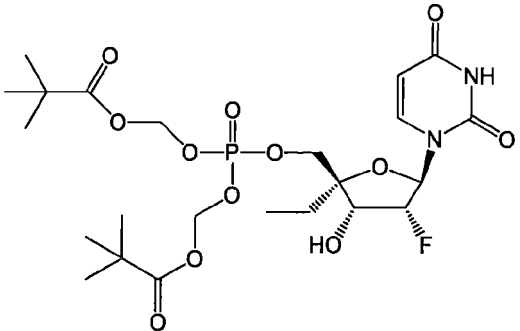
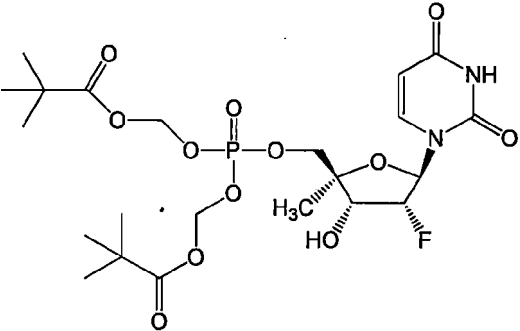
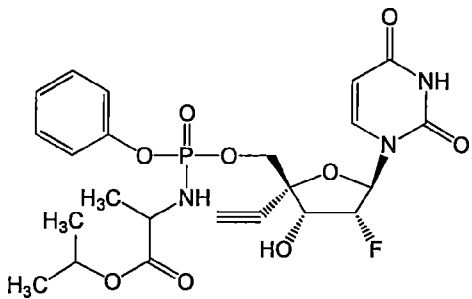
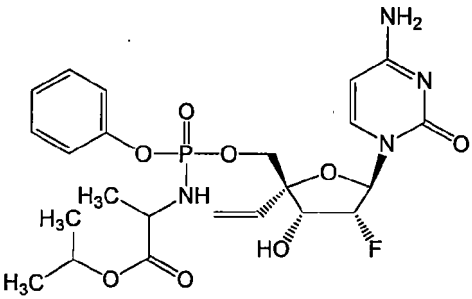
及

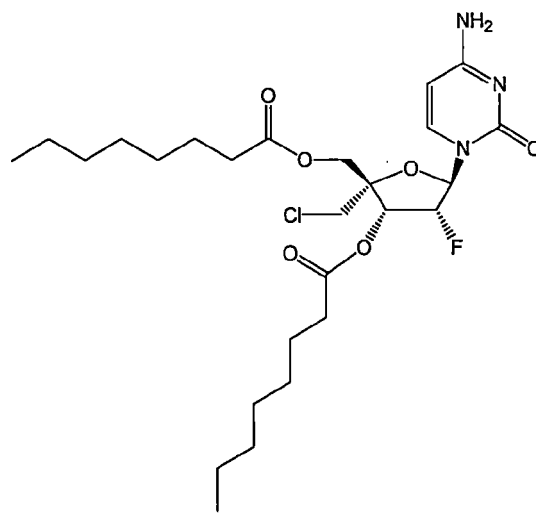
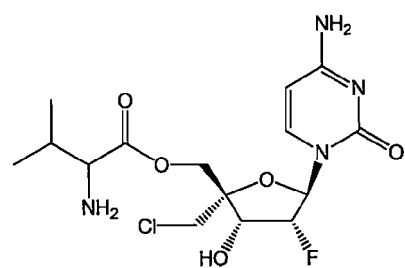
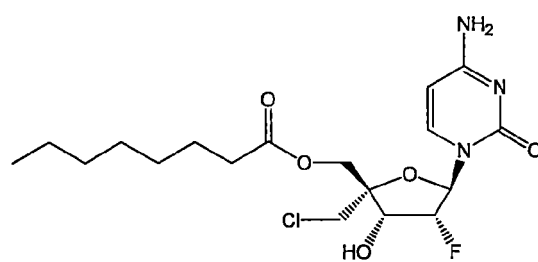
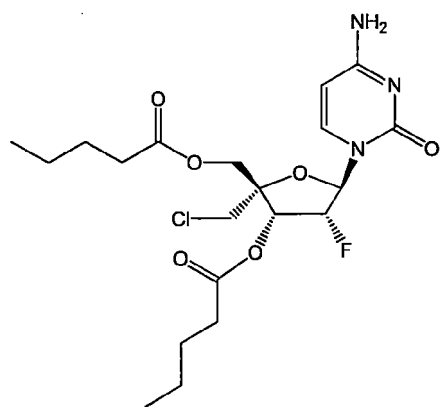
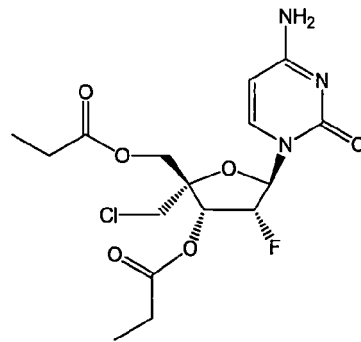
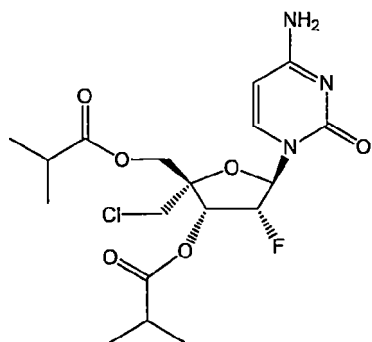
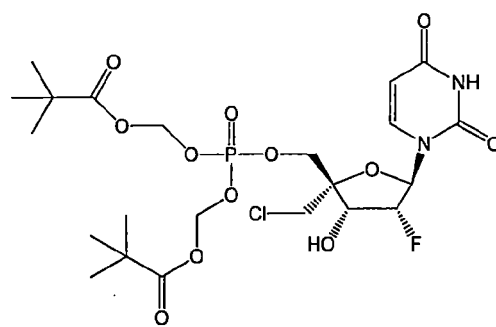
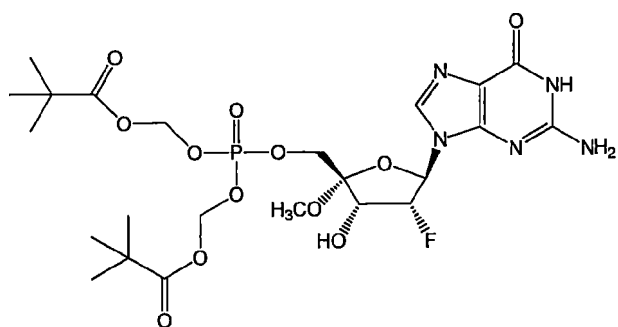


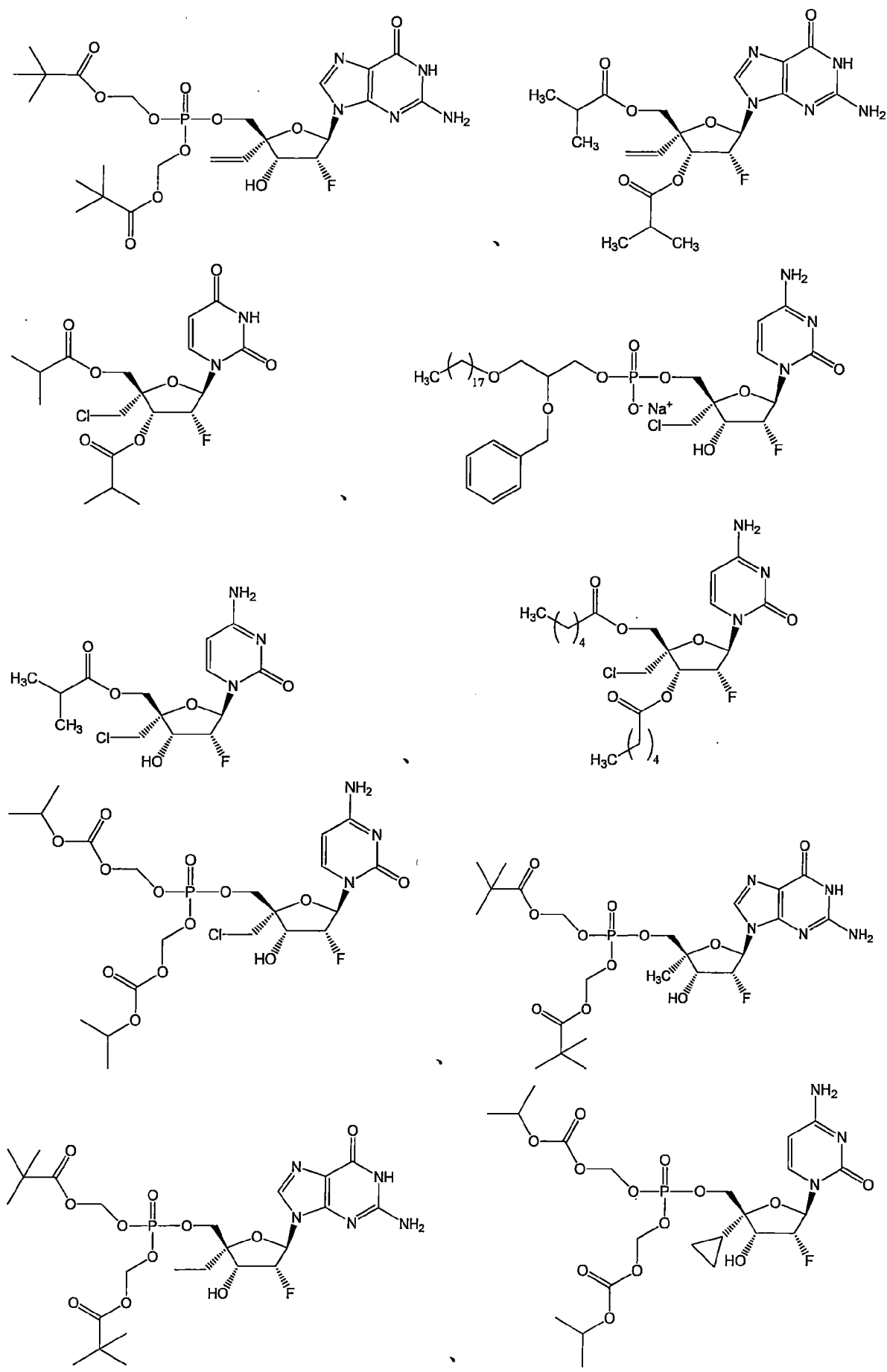
，或前述之醫藥學上可接受之鹽。

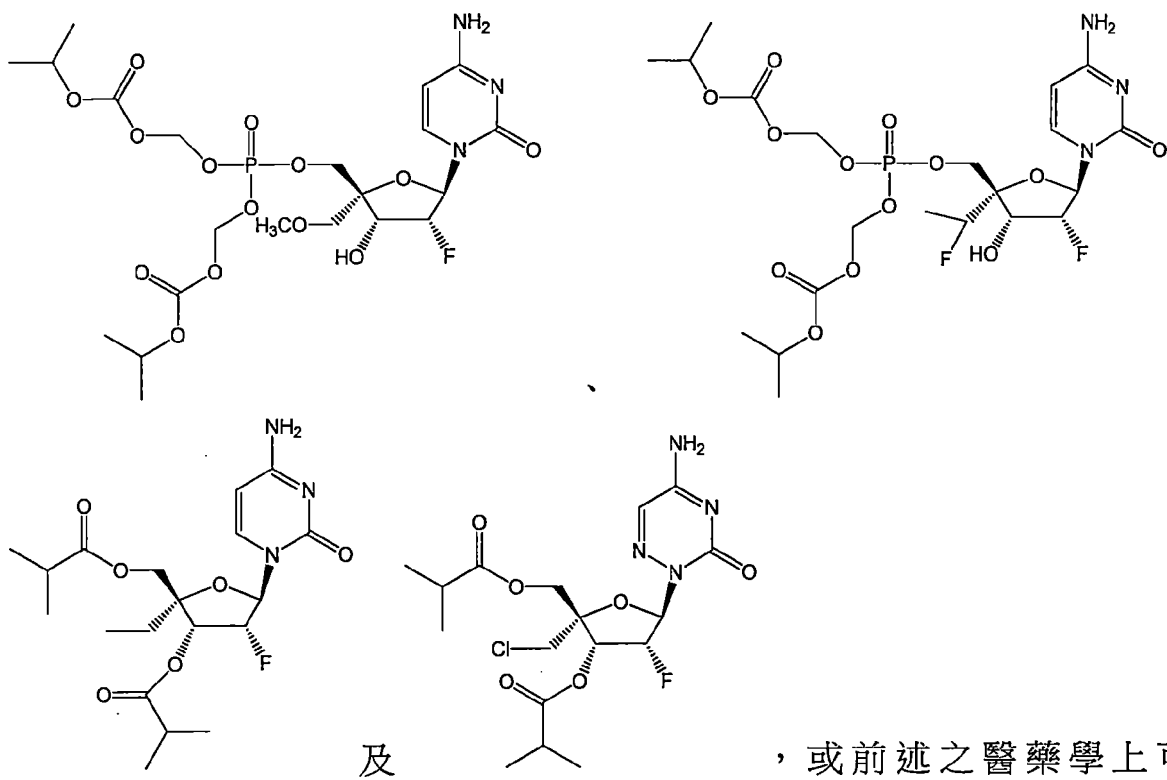
式(I)化合物之其他實例包括(但不限於)以下：





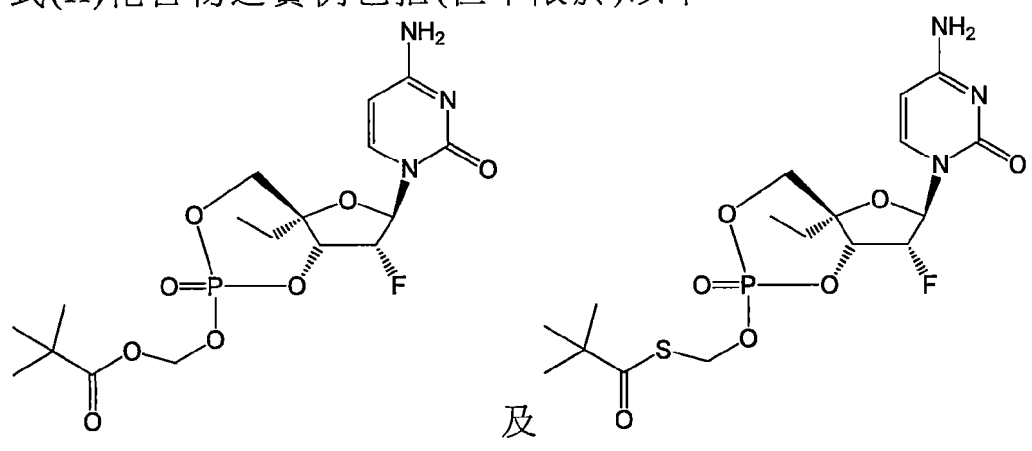






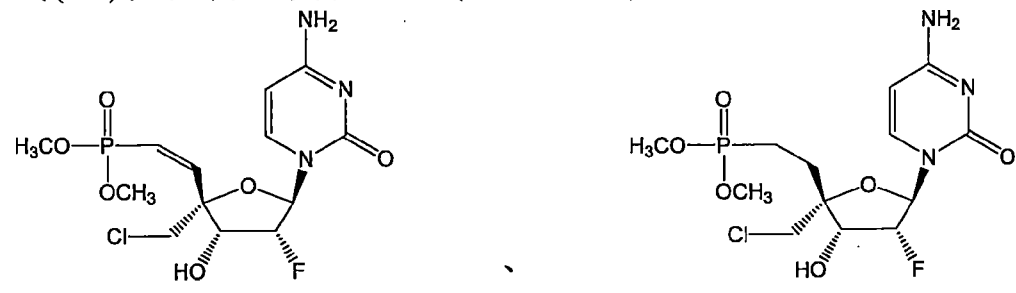
，或前述之醫藥學上可接受之鹽。

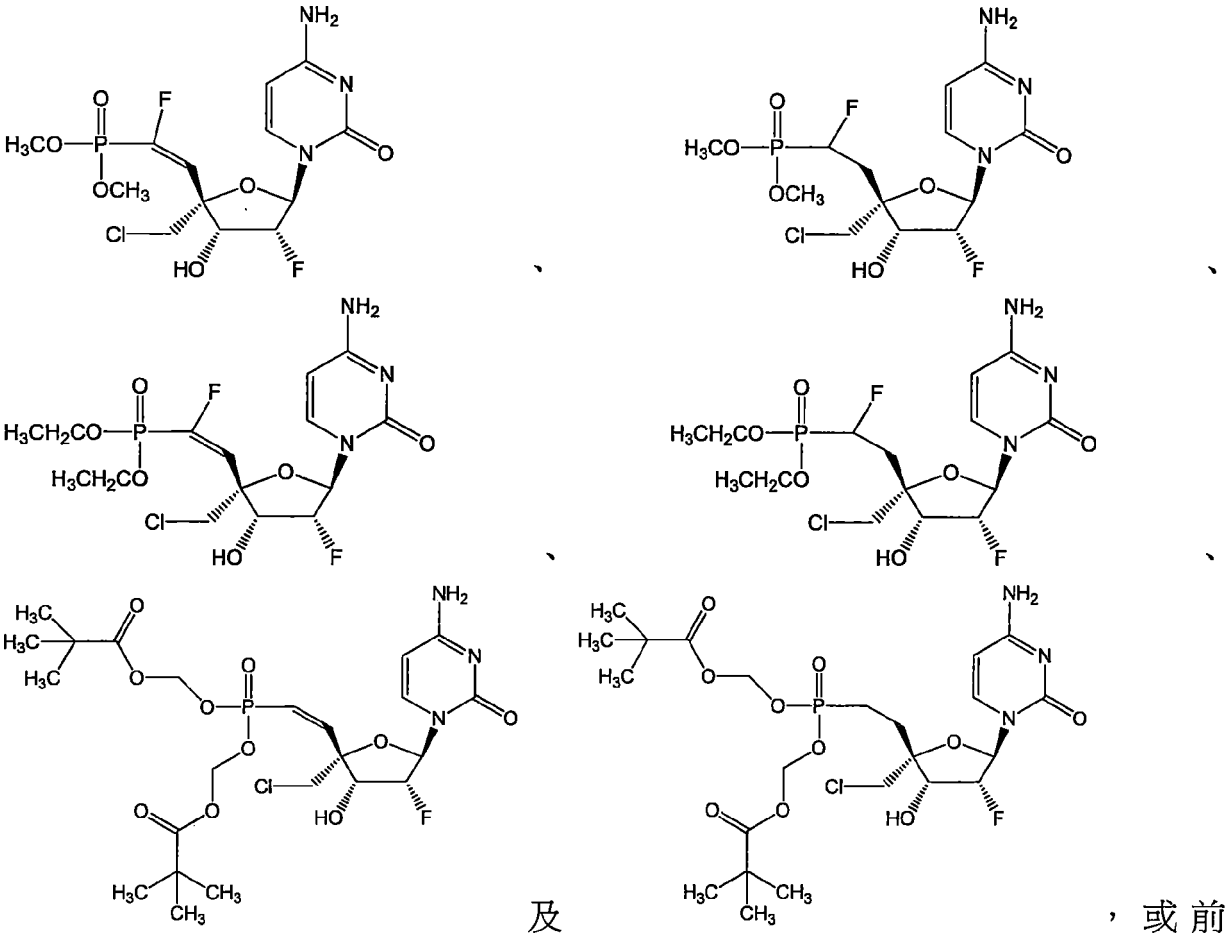
式(II)化合物之實例包括(但不限於)以下：



，或前述之醫藥學上可接受之鹽。

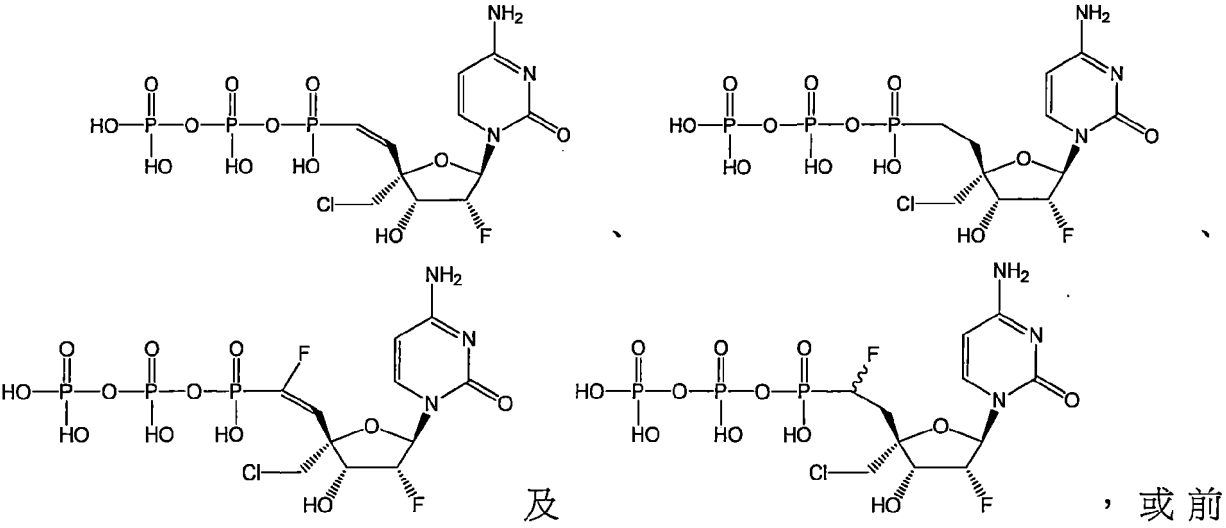
式(III)化合物之實例包括(但不限於)以下：





述之醫藥學上可接受之鹽。

式(III)化合物之其他實例包括(但不限於)以下：



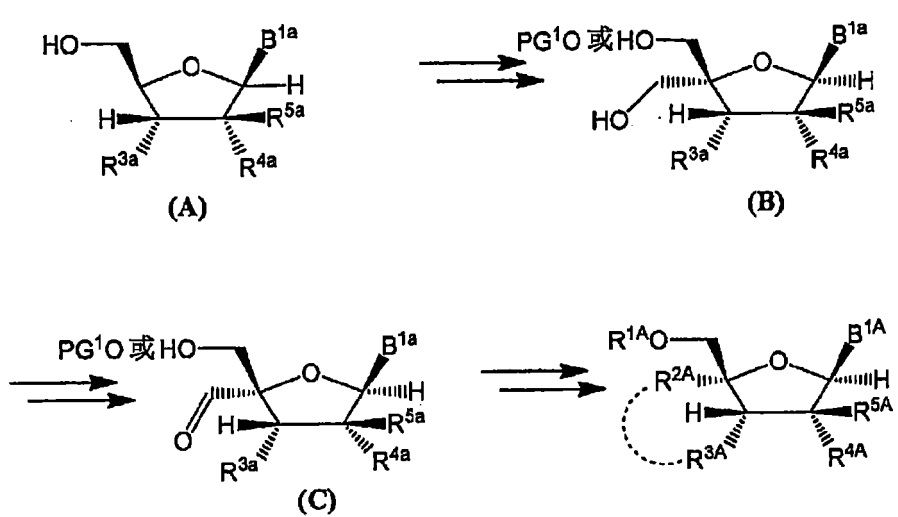
述之醫藥學上可接受之鹽。

合成

式(I)、式(II)及式(III)化合物及本文中所述之化合物可以多種方

式製備。一些式(I)、(II)及(III)化合物可購得及/或利用已知合成程序來製備。式(I)、(II)及(III)化合物的通用合成途徑及用以合成式(I)、(II)及(III)化合物之起始物質之一些實例展示且描述於本文中。本文中所展示且描述之途徑僅為說明性的且不意欲且亦不理解為以任何方式限制申請專利範圍之範疇。熟習此項技術者基於本文中之揭示內容將能夠想到所揭示之合成之修改且設計替代途徑；所有該等修改及替代途徑均屬於申請專利範圍之範疇內。

流程1

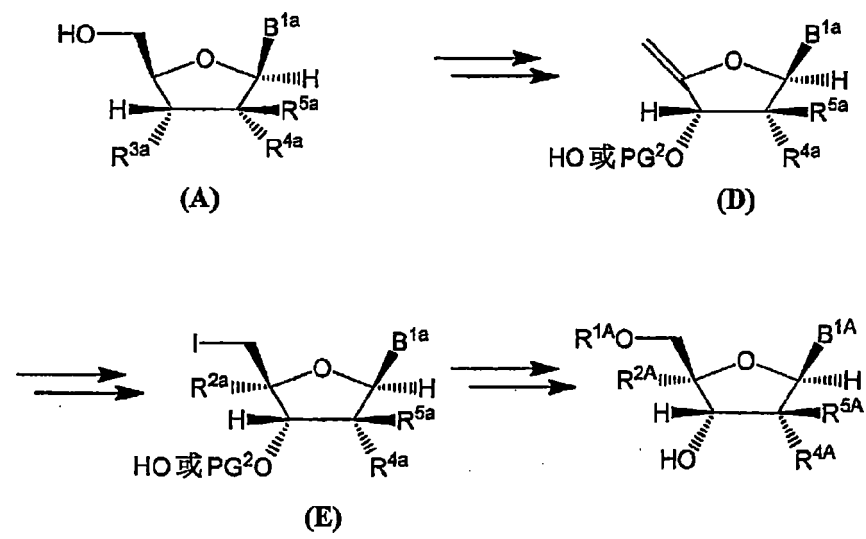


如流程1中所示，式(I)化合物可自核苷(例如式(A)之核苷)製備。在流程1中，R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}及B^{1a}可與本文中關於式(I)所描述之R^{3A}、R^{4A}、R^{5A}及B^{1A}相同，且PG¹為適合保護基。羥烷基可使用熟習此項技術者已知之適合條件在戊醣環之4'位處形成。形成羥烷基之適合條件之實例包括使用2-二氧碘基苯甲酸(IBX)甲醛水溶液及硼氫化鈉。式(B)化合物可使用適合氧化劑氧化成醛以形成式(C)化合物。適合氧化劑之實例為戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)。視情況經取代之C₂₋₆烯基或視情況經取代之C₂₋₆炔基可使用熟習此項技術者已知之方法在4'位處形成，該等方法例如維蒂希(Wittig)試劑及n-BuLi、維

蒂希型反應、彼得森(Peterson)烯化反應及克雷富克斯(Corey Fuchs)反應。視情況經取代之C₁₋₆烷基可藉由例如使用氫氣經鈀/碳使與4'位連接之不飽和基團氫化而獲得。

或者，式(B)化合物可使用適合試劑轉化為鹵烷基，例如使用咪唑、三苯膦及碘轉化為碘化物；使用三氟化二乙基胺基硫(DAST)轉化為氟烷基；或使用三苯膦及四氯化碳於二氯乙烷(DCE)中轉化為氯烷基。碘烷基可使用熟習此項技術者已知之方法(例如氫氣經鈀/碳)轉化為未經取代之C₁₋₆烷基。式(C)化合物可與羥胺反應形成肟。肟可使用熟習此項技術者已知之方法(例如使用甲磺醯氯)轉化為氰基。

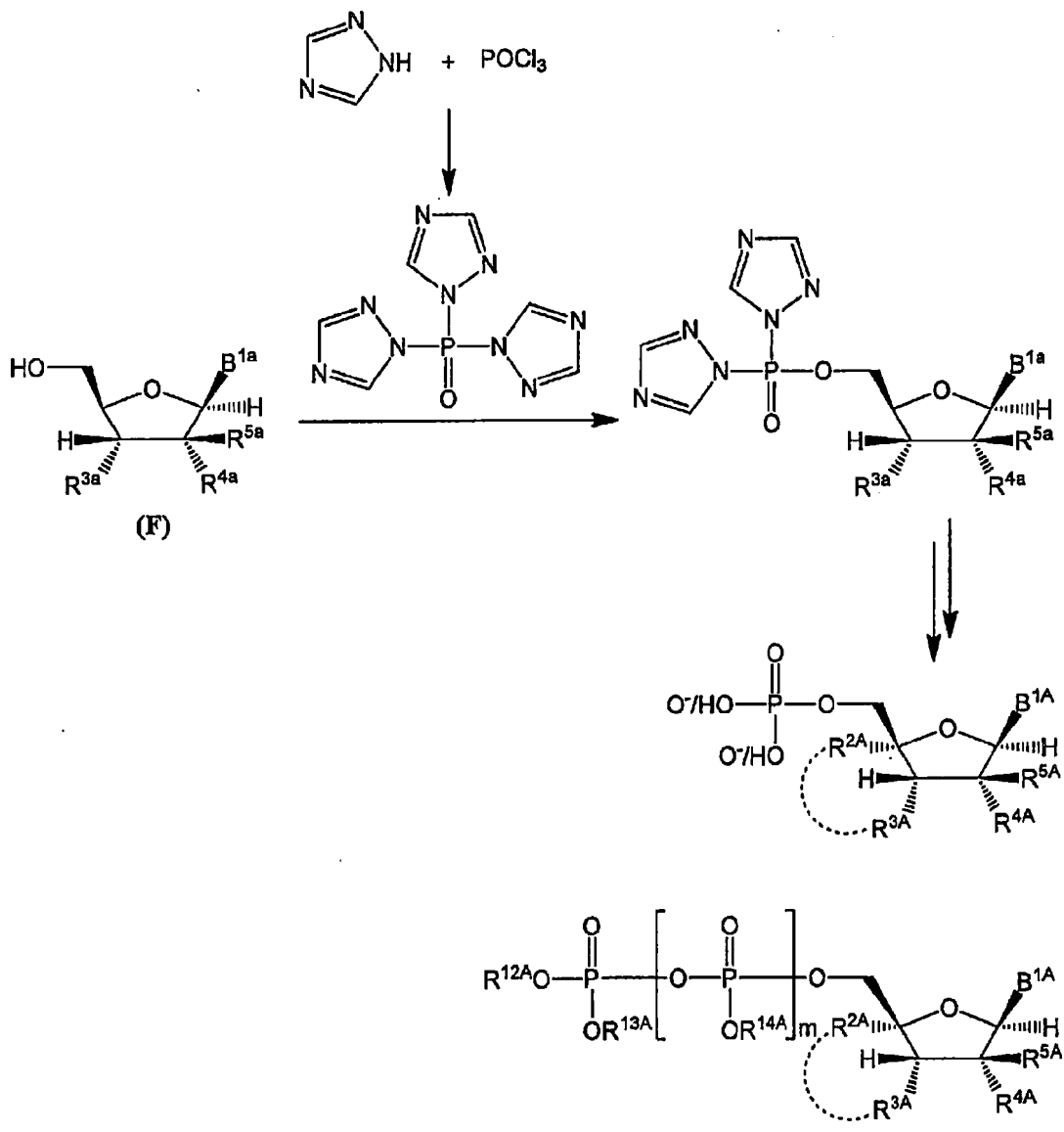
流程2



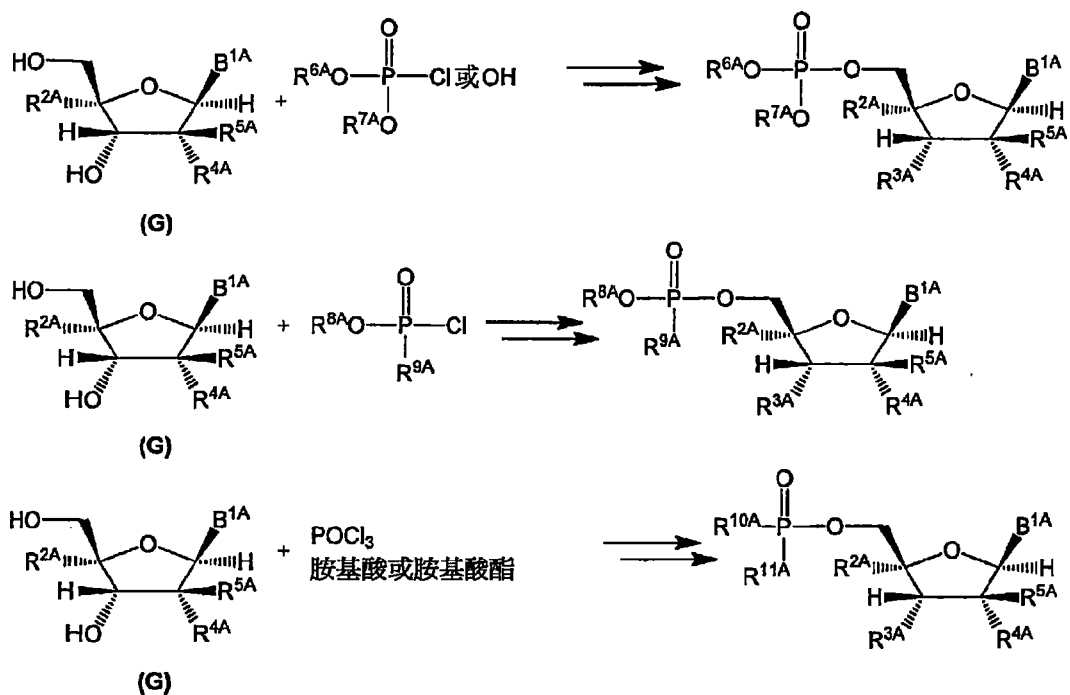
如流程2中所示，式(I)化合物(其中R^{2A}為視情況經取代之-O-C₁₋₆烷基、視情況經取代之-O-C₃₋₆烯基或視情況經取代之-O-C₃₋₆炔基)可自核苷(例如式(A)之核苷)製備。在流程2中，R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}及B^{1a}可與本文中關於式(I)所描述之R^{2A}、R^{3A}、R^{4A}、R^{5A}及B^{1A}相同，且PG²可為適合保護基。核苷可進行消除反應且形成具有式(D)之通式之烯烴。式(D)化合物可在碳酸鉛及烷氧基源存在下用碘化試劑處理以

形成式(E)化合物。式(E)化合物可隨後經由用氧親核試劑置換碘而轉化為式(I)化合物。

流程3



流程4



具有與戊醣環之5'位連接之含磷基團的式(I)化合物可使用熟習此項技術者已知之多種方法製備。方法之實例展示於流程3及4中。含磷前驅體可與核苷(例如式(F)化合物或式(G)化合物)偶合。如流程3中所示，在含磷前驅體偶合之後，任何離去基均可在適合條件下裂解，諸如水解。其他含磷基團可使用熟習此項技術者已知之方法(例如使用焦磷酸酯)進行添加。

在一些實施例中，醇鹽可使用有機金屬試劑(諸如格林納試劑(Grignard reagent))自式(G)化合物產生。醇鹽可與含磷前驅體偶合。適合格林納試劑為熟習此項技術者已知且包括(但不限於)氯化烷基鎂及溴化烷基鎂。在一些實施例中，可使用適當鹼。適合鹼之實例包括(但不限於)胺鹼，諸如烷基胺(包括單烷基胺、二烷基胺及三烷基胺(例如三乙胺))、視情況經取代之吡啶(例如三甲基吡啶)及視情況經取代之咪唑(例如N-甲基咪唑)。或者，含磷前驅體可添加至核苷中且形成亞磷酸酯。亞磷酸酯可使用熟習此項技術者已知之條件氧化為磷酸酯。適合條件包括(但不限於)間氯過氧苯甲酸(MCPBA)及碘(作為氧

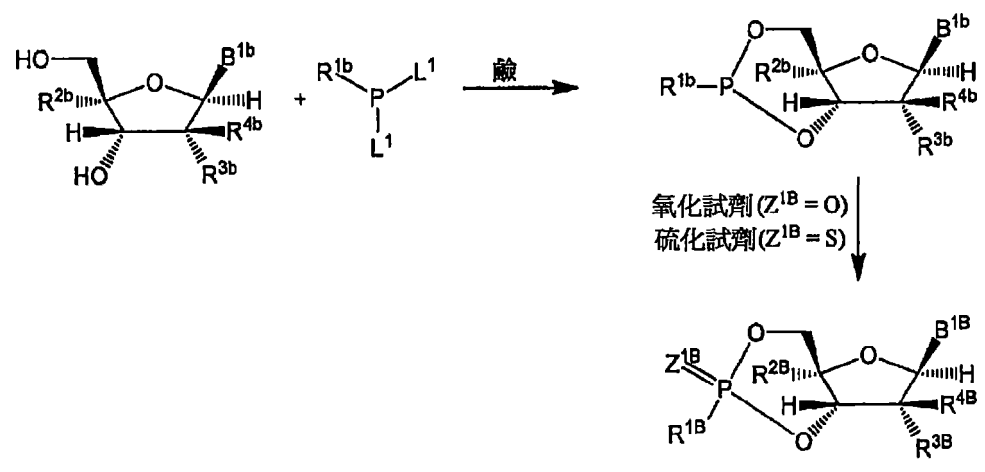
化劑)及水(作為氧供體)。

當式(I)化合物具有為硫之 Z^{1A} 、 Z^{2A} 或 Z^{3A} 時，硫可以熟習此項技術者已知之多種方式添加。在一些實施例中，硫可為含磷前驅體之一

部分(例如 $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}^{\text{6A}}\text{O}-\text{P}-\text{Cl 或 OH} \\ | \\ \text{R}^{\text{7A}}\text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}^{\text{8A}}\text{O}-\text{P}-\text{Cl} \\ | \\ \text{R}^{\text{9A}} \end{array}$)。或者，硫可使用硫化試劑添加。適合硫化劑為熟習此項技術者已知，且包括(但不限於)元素硫、勞森試劑(Lawesson's reagent)、環辛硫(cyclooctasulfur)、3H-1,2-苯并二噻吩-3-酮-1,1-二氧化物(Beaucage's reagent(貝氏試劑))、3-((N,N-二甲基胺基亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-5-硫酮(DDTT)及雙(3-三乙氧基矽烷基)丙基-四硫化物(TEST)。

適合含磷前驅體可購得或藉由熟習此項技術者已知之合成方法製備。含磷前驅體之通用結構之實例展示於流程3及4中。

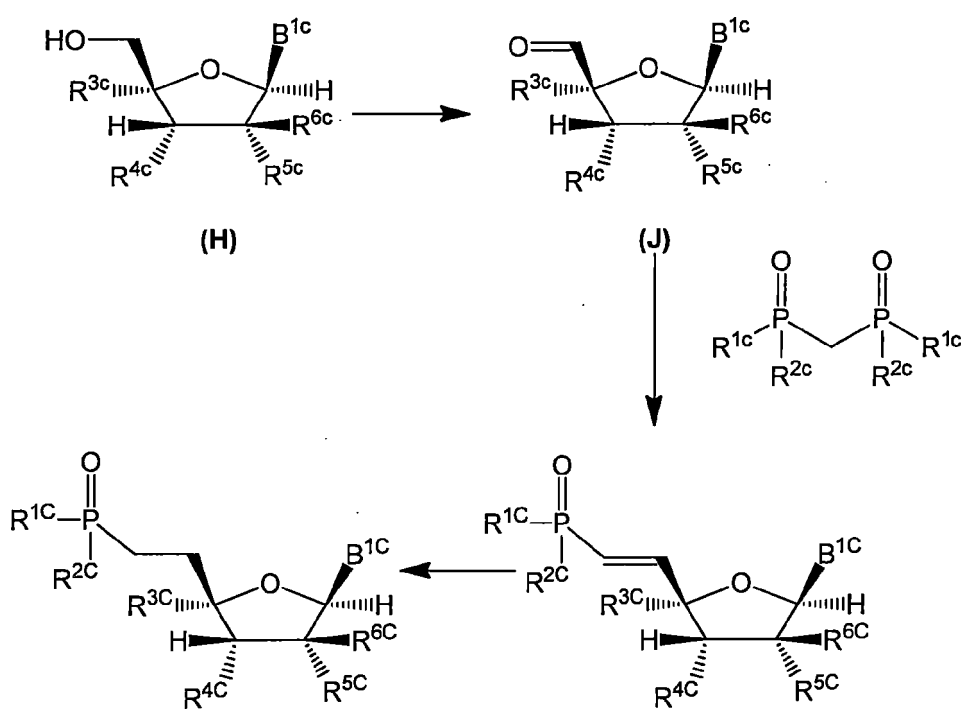
流程5：



流程5中展示一種形成式(II)化合物之方法。在流程5中， R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 及 B^{1b} 可與本文中關於式(II)所描述之 R^{1B} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{4B} 及 B^{1B} 相同，各 L^1 可為鹵素、磷酸酯或胺(經單取代或經二取代)，且 X 可為氧或硫。如流程5中所示，具有與3'碳連接之羥基及與5'碳連

接之羟基的化合物可在碱存在下与具有式 $(R^{1b})P(L^1)_2$ 之化合物反应，产生亚磷酸酯化合物。适合碱为熟习此项技术者已知且描述于本文中。磷可随后使用适合氧化剂氧化成磷(V)以产生其中X为O(氧)之化合物。或者，亚磷酸酯化合物可与硫化试剂反应以产生其中X为S(硫)之化合物。适合氧化剂及硫化剂为熟习此项技术者已知。举例而言，氧化可使用碘作为氧化剂且使用水作为氧供体来进行。适合硫化剂描述于本文中。

流程6



流程6中展示一种形成式(III)化合物之方法。在流程6中， R^{1c} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 R^{5c} 、 R^{6c} 及 B^{1c} 可与本文中关于式(III)所描述之 R^{1c} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 R^{5c} 、 R^{6c} 及 B^{1c} 相同，且 R^{7c} 及 R^{8c} 未展示。式(H)化合物之与5'碳连接之氧可使用熟习此项技术者已知之方法及试剂氧化为酮。举例而言，可使用氧化剂，诸如戴斯-马丁高碘烷。含磷试剂可随后在强碱(例如氢化钠)存在下添加至式(J)化合物中。双键可例如使

用氫氣或Pd/C氫化為單鍵。另外磷酸酯可經由使用適合試劑(諸如焦磷酸酯(例如焦磷酸四丁銨))磷酸化而添加以形成二或三磷酸酯。

醯基可使用熟習此項技術者已知之方法添加至式(I)或(III)化合物之5'位及/或3'位。一種適合方法為使用酸酐之吡啶溶液。

在合成本文中所述之任一化合物期間，需要時，與戊醣環連接之任何羥基及存在於B^{1a}、B^{1b}及B^{1c}上之任何-NH及/或NH₂基團均可經一或多個適合保護基保護。適合保護基描述於本文中。舉例而言，當R^{3a}及/或R^{4c}為羥基時，R^{3a}及/或R^{4c}可經三芳基甲基或矽烷基保護。同樣，存在於B^{1a}、B^{1b}及B^{1c}上之任何-NH及/或NH₂基團均可經諸如三芳基甲基及矽烷基保護。三芳基甲基之實例包括(但不限於)三苯甲基、單甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、4,4',4"-三甲氧基三苯甲基(TMTr)、4,4',4"-參(苯甲醯氧基)三苯甲基(TBTr)、4,4',4"-參(4,5-二氯鄰苯二醯亞胺基)三苯甲基(CPTr)、4,4',4"-參(乙醯丙氧基)三苯甲基(TLTr)、對茴香基-1-萘基苯基甲基、二-鄰-茴香基-1-萘基甲基、對甲苯基二苯基甲基、3-(咪唑基甲基)-4,4'-二甲氧基三苯基、9-苯基二苯并呋喃-9-基(Pixyl)、9-(對甲氧基苯基)二苯并呋喃-9-基(Mox)、4-癸氧基三苯基、4-十六氧基三苯基、4,4'-二(十八基)三苯基、9-(4-十八氧基苯基)二苯并呋喃-9-基、1,1'-雙-(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、4,4',4"-參(第三丁基苯基)甲基(TTTr)及4,4'-二-3,5-己二烯氧基三苯基。矽烷基之實例包括(但不限於)三甲基矽烷基(TMS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、三異丙基矽烷基(TIPS)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三異丙基矽烷氧基甲基及[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基。或者，R^{3a}及R^{4a}及/或R^{4c}及R^{5c}可由單一非對掌性或對掌性保護基，例如藉由形成原酸酯、環狀縮醛或環狀縮酮來進行保護。適合原酸酯包括甲氧基亞甲基縮醛、乙氧基亞甲基縮醛、2-氧雜亞環戊基原酸酯、二甲氧基亞甲基原酸酯、1-甲氧基亞

乙基原酸酯、1-乙氧基亞乙基原酸酯、亞甲基原酸酯、苯酞原酸酯、1,2-二甲氧基亞乙基原酸酯及 α -甲氧基苯亞甲基原酸酯；適合環狀縮醛包括亞甲基縮醛、亞乙基縮醛、第三丁基亞甲基縮醛、3-(苯甲氧基)丙基縮醛、苯亞甲基縮醛、3,4-二甲氧基苯亞甲基縮醛及對乙醯氧基苯亞甲基縮醛；且適合環狀縮酮包括1-第三丁基亞乙基縮酮、1-苯基亞乙基縮酮、亞異丙基縮酮、亞環戊基縮酮、亞環己基縮酮、亞環庚基縮酮及1-(4-甲氧基苯基)亞乙基縮酮。熟習此項技術者應瞭解，與戊醣環連接之基團及存在於B^{1a}、B^{1b}及B^{1c}上之任何-NH及/或NH₂基團可經多種保護基保護，且存在之任何保護基均可交換為其他保護基。保護基之選擇及交換屬於一般技術者之技能範疇。任何保護基可藉由此項技術中已知之方法例如用酸(例如無機或有機酸)、鹼或氟化物源來移除。

醫藥組合物

本文中所述之一些實施例係關於一種醫藥組合物，其可包括有效量之一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

術語「醫藥組合物」係指一或多種本文中所揭示之化合物與其他化學組分(諸如稀釋劑或載劑)之混合物。醫藥組合物有助於化合物投與生物。醫藥組合物亦可由化合物與無機或有機酸(諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸)反應獲得。醫藥組合物通常將調整以用於特定預期投與途徑。

術語「生理學上可接受」定義不消除化合物之生物活性及性質的載劑、稀釋劑或賦形劑。

如本文中所用，「載劑」係指促進化合物併入細胞或組織中之化合物。舉例而言(但不限制)，二甲亞砜(DMSO)為促進多種有機化合

物吸收入個體之細胞或組織中的常用載劑。

如本文中所用，「稀釋劑」係指醫藥組合物中缺乏藥理學活性但可能為醫藥學上必需或需要之成分。舉例而言，稀釋劑可用以增加對於製造及/或投與而言量太小之有效藥物的體積。其亦可為液體，用於溶解藥物以藉由注射、攝食或吸入投與。此項技術中常見稀釋劑形式為緩衝水溶液，諸如(但不限於)模擬人類血液組成之磷酸鹽緩衝鹽水。

如本文中所用，「賦形劑」係指添加至醫藥組合物中以向組合物提供(但不限制)體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等之惰性物質。「稀釋劑」為一類賦形劑。

本文中所述之醫藥組合物可本身，或以其中其與其他活性成分(如於組合療法中)或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合之醫藥組合物形式向人類患者投與。適當調配視所選投與途徑而定。本文中所述之化合物之調配及投與技術為熟習此項技術者已知。

本文中所揭示之醫藥組合物可以自身已知之方式，例如藉助於習知混合、溶解、造粒、製糖衣藥丸、水磨、乳化、封入膠囊、包覆或製錠製程製造。另外，活性成分以有效達成其預期目的之量包含在內。本文中所揭示之醫藥組合中所用之化合物中之多者可以與醫藥學上相容之相對離子之鹽形式提供。

此項技術中存在多種投與化合物之技術，包括(但不限於)經口、經直腸、表面、氣霧劑、注射及非經腸傳遞，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。

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

需要時，組合物可存在於可含有一或多個單位劑型(含有活性成分)之包裝或分配器裝置中。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。包裝或分配器裝置可附有投與說明書。包裝或分配器亦可附有與容器相關之注意事項，其呈管控藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投與。該等注意事項例如可為經美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物批准之標籤或經批准之產品插頁。亦可製備可包括調配於相容醫藥載劑中之本文中所述之化合物的組合物，置於適當容器中，且標記用於治療指定病況。

使用方法：

本文中所述之一些實施例係關於一種改善、治療及/或預防選自副黏液病毒感染及正黏液病毒感染之病毒感染的方法，其可包括向個體投與有效量之一或多種本文中所述之化合物、或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物。在一些實施例中，個體經鑑別為罹患病毒感染(例如副黏液病毒感染或正黏液病毒感染)。

本文中所述之其他實施例係關於一種抑制選自副黏液病毒及正黏液病毒之病毒之病毒複製的方法，其可包括使感染病毒之細胞與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物接觸。

本文中所述之其他實施例係關於一種有效量之選自式(I)、式(II)及式(III)之化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於改善或治療由選自以下之病毒引起之病毒感染：亨尼帕病毒屬、麻疹病毒

屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎病毒屬及偏肺病毒屬。本文中所述之其他實施例係關於一種改善或治療由病毒引起之病毒感染的方法，其可包括向個體投與或使個體之細胞接觸有效量之選自式(I)、式(II)及式(III)之化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽，其中病毒可選自亨尼帕病毒屬、麻疹病毒屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎病毒屬及偏肺病毒屬。本文中所述之其他實施例係關於使用有效量之選自式(I)、式(II)及式(III)之化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽來抑制選自以下之病毒複製：亨尼帕病毒屬、麻疹病毒屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎病毒屬及偏肺病毒屬(例如藉由抑制病毒之聚合酶複合體)。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善呼吸道融合性病毒(RSV)感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防呼吸道融合性病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制呼吸道融合性病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制RSV聚合酶複合體。

在其他實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善流感病毒感染。在其他實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防流感病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制流感病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制流感聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善亨尼帕病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防亨尼帕病毒感染及/或尼帕病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制亨尼帕病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制亨尼帕病毒聚合酶複合體及/或尼帕病毒聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)

化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善亨德拉病毒感染及/或尼帕病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防亨德拉病毒感染及/或尼帕病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制亨德拉病毒及/或尼帕病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制亨德拉病毒聚合酶複合體及/或尼帕病毒聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善麻疹病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接

受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防麻疹病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制麻疹病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制麻疹病毒聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善麻疹。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防麻疹。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有

有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制麻疹病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制麻疹聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善腮腺炎病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防腮腺炎病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制腮腺炎病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合

物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制腮腺炎病毒聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善腮腺炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防腮腺炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制腮腺炎病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制腮腺炎聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上

可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善仙台病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防仙台病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制仙台病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制仙台病毒聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合

物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制呼吸道病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制呼吸道病毒聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善HPIV-1感染及/或HPIV-3感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防HPIV-1感染及/或HPIV-3感染。在一些實施

例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制HPIV-1及/或HPIV-3複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制HPIV-1聚合酶複合體及/或HPIV-3聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善HPIV-2感染及/或HPIV-4感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防HPIV-2感染及/或HPIV-4感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之

醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制HPIV-2及/或HPIV-4複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制HPIV-2聚合酶複合體及/或HPIV-4聚合酶複合體。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善偏肺病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防偏肺病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制偏肺病毒複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合

物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以抑制偏肺病毒聚合酶複合體。在一些實施例(包括本段落之實施例)中，偏肺病毒屬可為人類偏肺病毒。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善由選自以下之病毒引起之上呼吸道病毒感染：亨尼帕病毒屬、麻疹病毒屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎病毒屬、肺病毒屬、偏肺病毒屬及流感病毒屬。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善由選自以下之病毒引起之下呼吸道病毒感染：亨尼帕病毒屬、麻疹病毒屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎病毒屬、肺病毒屬、偏肺病毒屬及流感病毒屬。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善一或多種由選自以下之病毒引起之感染症狀：亨尼帕病毒屬、麻疹病毒屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎病毒屬、肺病毒屬、偏肺病毒屬及流感病毒屬(諸如本文中所述之病毒)。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上

可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善由以下引起之上呼吸道病毒感染：RSV感染、麻疹、腮腺炎、副流感病毒感染、偏肺病毒及/或流感病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善由以下引起之下呼吸道病毒感染：RSV感染、麻疹、腮腺炎、副流感病毒感染、偏肺病毒及/或流感病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善一或多種由以下引起之感染症狀：RSV感染、麻疹、腮腺炎、副流感病毒感染、偏肺病毒及/或流感病毒感染(諸如本文中所述之感染)。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善由以下引起之細支氣管炎及/或氣管支氣管炎：RSV感染、流感

病毒感染及/或人類副流感病毒3 (HPIV-3)感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善由以下引起之肺炎：RSV感染、流感病毒感染及/或人類副流感病毒3 (HPIV-3)感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善由以下引起之哮喘：RSV感染、流感病毒感染及/或人類副流感病毒1 (HPIV-1)感染。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善由麻疹引起之發熱、咳嗽、流鼻涕、紅眼、全身性疹子、肺炎、耳部感染及/或支氣管炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以治療及/或改善由腮腺炎引起之唾液腺腫大、發熱、無食

慾及/或疲勞。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防流感病毒感染。在一些實施例中，流感病毒感染可為A型流感病毒感染。在其他實施例中，流感病毒感染可為B型流感病毒感染。在其他實施例中，流感病毒感染可為C型流感病毒感染。在一些實施例中，一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用以治療及/或改善一或多種亞型之流感。舉例而言，一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用以治療H1N1及/或H3N2。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、有效量之一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或包括一或多種本文中所述之化合物(例如式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用以預防人類副流感病毒感染。在一些實施例中，人類副流感病毒感染可為人類副流感病毒1 (HPIV-1)。在其他實施例中，人類副流感病毒感染可為人類副流感病毒2 (HPIV-2)。在其他實施例中，人類副流感病毒感染可為人類副流感病毒3 (HPIV-3)。在其他實施例中，人類副流感病毒感染可為人類副流感病毒4 (HPIV-4)。在一些實施例中，一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學

上可接受之鹽、及/或一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用以治療及/或改善一或多種亞型之人類副流感病毒。舉例而言，一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用以治療HPIV-1及/或HPIV-3。

可用以治療、改善及/或預防副黏液病毒及/或正黏液病毒病毒感染之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或一或多種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可為段落[0084]-[0170]中所述之任一實施例中提供的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及/或式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

如本文中所用，術語「預防(prevent及preventing)」意謂因為個體對感染具有免疫性，所以個體不發生感染；或若個體變得受感染，則疾病之嚴重程度與個體不投與/接受化合物時疾病之嚴重程度相比較輕。預防形式之實例包括向已暴露或可能暴露於感染原(諸如副黏液病毒(例如RSV)及/或正黏液病毒(例如流感病毒))之個體預防性投與。

如本文中所用，術語「治療(treat、treating、treatment、therapeutic及therapy)」未必意謂完全治癒或消除疾病或病況。疾病或病況之任何不合需要之徵象或症狀任何程度之任何減輕均可視為治療(treatment及/或therapy)。此外，治療可包括可能使個體之健康或外貌之總體感覺變差之作用。

術語「治療有效量」及「有效量」用以指示活性化合物或醫藥劑引發指定生物或醫藥反應之量。舉例而言，化合物之治療有效量可為預防、緩解或改善疾病症狀或延長所治療個體之存活所需的量。此反應可發生於組織、系統、動物或人類中且包括所治療疾病之徵象或

症狀之減輕。鑒於本文中所提供之揭示內容，有效量之確定完全在熟習此項技術者之能力範疇內。本文中所揭示之化合物作為一劑量所需之治療有效量將視投與途徑、所治療動物(包括人類)類型及所考慮之特定動物之身體特徵而定。劑量可經調整以達成所要效應，但將視諸如以下之因素而定：體重、膳食、同時使用之藥物及熟習醫學技術者將想到之其他因素。

確定用於治療病毒感染(諸如副黏液病毒及/或正黏液病毒感染)之方法之有效性的多種指標為熟習此項技術者已知。適合指標之實例包括(但不限於)病毒負荷降低、病毒複製減少、至血清轉化(病毒在患者血清中不可偵測)之時間減少、臨床結果中發病率或死亡率降低及/或其他疾病反應指標。

在一些實施例中，式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的有效量為有效將病毒效價降低至不可偵測含量(例如至約1000至約5000、約500至約1000、或約100至約500基因組複本/毫升血清)之量。在一些實施例中，式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的有效量為有效地使病毒負荷與投與式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽之前的病毒負荷相比降低之量。舉例而言，其中病毒負荷在投與式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽之前及在完成式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽之治療方案之後(例如完成之後1週)再次進行量測。在一些實施例中，式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的有效量可為有效將病毒負荷降低至低於約100基因組複本/毫升血清之量。在一些實施例中，式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的有效量為有效達成個體血清中之病毒效價降低之量，該降低在與投與式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽之前的病毒負荷相比約1.5-log至約2.5-log降

低、約3-log至約4-log降低或超過約5-log降低之範圍內。舉例而言，其中病毒負荷在投與式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽之前及在完成式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽之治療方案之後(例如完成之後1週)再次進行量測。

在一些實施例中，如在完成治療方案之後(例如完成之後1週)測定，式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可引起個體之副黏液病毒及/或正黏液病毒複製相對於治療前含量至少1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或100倍以上之減少。在一些實施例中，式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可引起副黏液病毒及/或正黏液病毒複製相對於治療前含量在約2至約5倍、約10至約20倍、約15至約40倍或約50至約100倍範圍內之減少。在一些實施例中，式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可引起與由病毒唑(Virazole®)達成之副黏液病毒複製減少相比多1至1.5 log、1.5 log至2 log、2 log至2.5 log、2.5至3 log、3 log至3.5 log或3.5至4 log副黏液病毒複製減少範圍內之副黏液病毒複製減少；或與六個月之病毒唑(Virazole®)治療之後達成之減少相比，可在較短的一段內(例如在一週、兩週、一個月、兩個月或三個月內)達成與病毒唑(Virazole®)治療之減少相同的減少。在一些實施例中，式(I)、(II)及/或(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可引起與由奧司他韋(Tamiflu®)達成之正黏液病毒複製減少相比多1至1.5 log、1.5 log至2 log、2 log至2.5 log、2.5至3 log、3 log至3.5 log或3.5至4 log正黏液病毒複製減少範圍內之正黏液病毒複製減少；或與六個月之奧司他韋(Tamiflu®)治療之後達成之減少相比，可在較短的一段時間內(例如在一週、兩週、一個月、兩個月或三個月內)達成與奧司他韋(Tamiflu®)治療之減少相同的減少。

在一些實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物

或前述之醫藥學上可接受之鹽的有效量為有效達成持續病毒反應之量，該持續病毒反應例如為在停止治療之後持續至少約一週、兩週、一個月、至少約兩個月、至少約三個月、至少約四個月、至少約五個月或至少約六個月之時間在個體之血清中發現不可偵測或實質上不可偵測之副黏液病毒及/或正黏液病毒RNA(例如少於約500、少於約400、少於約200或少於約100基因組複本/毫升血清)。

在一段時間之後，感染原可對一或多種治療劑形成抗性。如本文中所用之術語「抗性」係指病毒株展示對治療劑之反應延遲、減少及/或無反應。舉例而言，用抗病毒劑治療後，與由感染無抗性病毒株之個體展現之病毒負荷降低量相比，感染抗性病毒之個體之病毒負荷可發生較低程度之降低。在一些實施例中，可向感染對一或多種不同抗RSV劑(例如病毒唑)具有抗性之RSV之個體投與式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，當用式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽治療個體時，與對其他RSV藥物具有抗性之RSV病毒株之形成相比，抗性RSV病毒株之形成得到延遲。在一些實施例中，可向感染對一或多種不同抗流感劑(例如金剛烷胺及金剛烷乙胺)具有抗性之流感病毒之個體投與式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，當用式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽治療個體時，與對其他流感藥物具有抗性之流感病毒株之形成相比，抗性流感病毒株之形成可得到延遲。

在一些實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可使經歷RSV病毒感染引起之併發症之個體的百分比與用病毒唑治療之經歷併發症之個體之百分比相比降低。在一些實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物

或前述之醫藥學上可接受之鹽可使經歷流感病毒感染引起之併發症之個體的百分比與用奧司他韋治療之經歷併發症之個體之百分比相比降低。舉例而言，與用病毒唑或奧司他韋治療之個體相比，用式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽治療之經歷併發症之個體的百分比可低10%、25%、40%、50%、60%、70%、80%及90%。

在一些實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽、或包括本文中所述之化合物之醫藥組合物可與一或多種其他藥劑組合使用。在一些實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可與一或多種當前用於治療RSV之藥劑組合使用。舉例而言，其他藥劑可為病毒唑、帕利珠單抗及RSV-IGIV。對於治療RSV，其他藥劑包括(但不限於)ALN-RSV01 (Alnylam Pharmaceuticals)、BMS-433771 (1-環丙基-3-[[1-(4-羥丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮)、RFI-641 ((4,4''-雙{4,6-雙[3-(雙-胺甲醯基甲基-胺磺醯基)-苯胺基]-(1,3,5)三嗪-2-基胺基}-聯苯-2,2''-二磺酸))、RSV604 ((S)-1-(2-氟苯基)-3-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)-脲)、MDT-637 ((4Z)-2-甲基硫基-4-[(E)-3-噻吩-2-基亞丙-2-烯基]-1,3-噻唑-5-酮)、BTA9881、TMC-353121 (Tibotec)、MBX-300、YM-53403 (N-環丙基-6-[4-[(2-苯基苯甲醯基)胺基]苯甲醯基]-4,5-二氫噻吩并[3,2-d][1]苯并氮呋-2-甲醯胺)、莫維珠單抗(motavizumab) (Medi-524, MedImmune)、Medi-559、Medi-534、Medi-557、RV568及RSV-F顆粒疫苗(RSV-F Particle Vaccine) (Novavax)。在一些實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可與一或多種當前用於治療流感之藥劑組合使用。舉例而言，另一藥劑可為金剛烷胺、金剛烷乙胺、紮那米韋及奧司他韋。對於治療

流感，其他藥劑包括(但不限於)帕拉米韋((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-乙醯胺基-2-乙基丁基]-4-(二胺基亞甲基胺基)-2-羥基環戊-1-甲酸)、拉尼娜米韋(laninamivir) ((4S,5R,6R)-5-乙醯胺基-4-甲脒醯胺基-6-[(1R,2R)-3-羥基-2-甲氧基丙基]-5,6-二氫-4H-嘧喃-2-甲酸)、法匹拉韋(favipiravir) (T-705, 6-氟-3-羥基-2-吡嗪甲醯胺)、流感酶(fludase) (DAS181, NexBio)、ADS-8902 (Adamas Pharmaceuticals)、IFN- β (Synairgen)、貝前列素(beraprost) (4-[2-羥基-1-[(E)-3-羥基-4-甲基辛-1-烯-6-炔基]-2,3,3a,8b-四氫-1H-環戊二烯并[b][1]苯并呋喃-5-基]丁酸)、Neugene®及VGX-3400X (Inovio)。(以下稱「段落B」)

在一些實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥劑一起以單一醫藥組合物形式投與。在一些實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥劑以兩種或兩種以上各別醫藥組合物形式投與。舉例而言，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可以一種醫藥組合物形式投與，且其他藥劑中之至少一者可以第二醫藥組合物形式投與。若存在至少兩種其他藥劑，則其他藥劑中之一或多者可在包括式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽的第一醫藥組合物中，且其他額外藥劑中之至少一者可在第二醫藥組合物中。

式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽與一或多種其他藥劑的投與次序可改變。在一些實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可在所有其他藥劑之前投與。在其他實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可在至少一種其他藥劑之前投與。在其他實施例中，式(I)化合物、式

(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥劑同時投與。在其他實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可在投與至少一種其他藥劑之後投與。在一些實施例中，式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽可在投與所有其他藥劑之後投與。

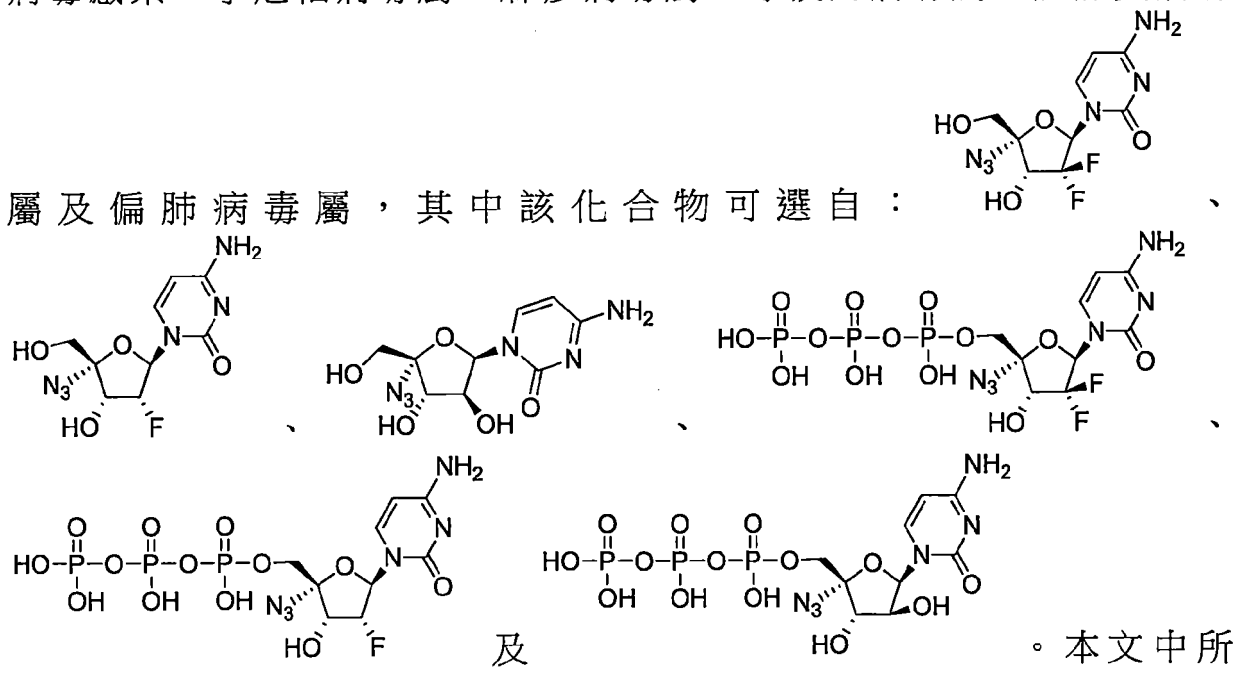
利用式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽與段落B中所述之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合的潛在優勢可在於，與當段落B中所述之一或多種化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)在無式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽之情況下投與時達成相同治療結果所需的量相比，有效治療本文中所揭示之疾病病況(例如RSV及/或流感)所需之段落B之一或多種化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)的量減少。舉例而言，與當以單一療法形式投與時達成相同病毒負荷降低所需之段落B中所述之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)的量相比，段落B中所述之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之量可較少。利用式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽與段落B中所述之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合的另一潛在優勢在於，使用兩種或兩種以上具有不同作用機制之化合物可對抗性病毒株之形成產生與當化合物以單一療法形式投與時之障壁相比較高的障壁。

利用式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽與段落B中所述之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合的其他優勢可包括：式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽與段落B中所述

之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之間有極少至無交叉抗性；式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽與段落B中所述之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)的消除路徑不同；式(I)化合物、式(II)化合物及/或式(III)化合物或前述之醫藥學上可接受之鹽與段落B中所述之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之間有極少至無重疊毒性；對細胞色素P450有極少至無顯著效應；及/或式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與段落B中所述之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之間有極少至無藥物動力學相互作用。

本文中所述之一些實施例係關於一種有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於改善或治療由選自以下之病毒引起之病毒感染：亨尼帕病毒屬、麻疹病毒屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎病毒

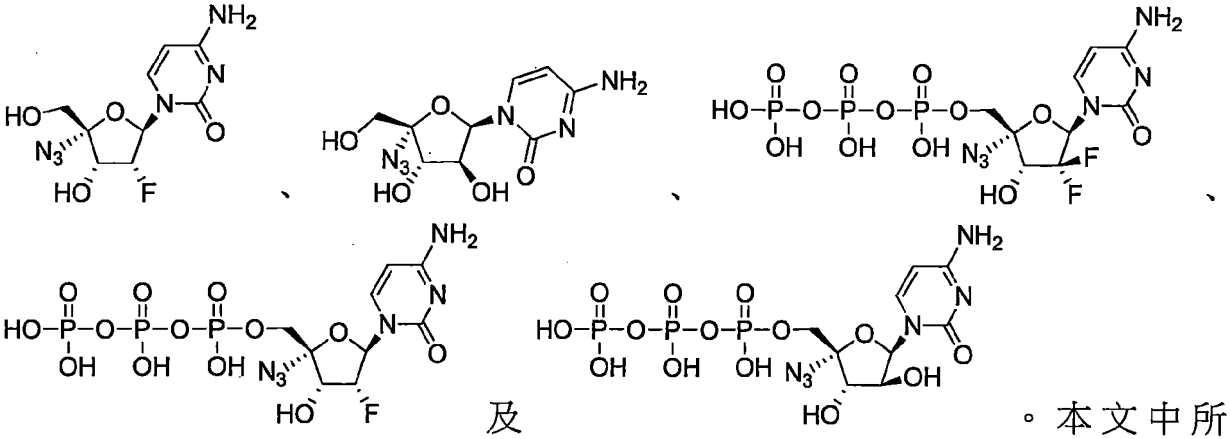
屬及偏肺病毒屬，其中該化合物可選自：



。本文中所述之其他實施例係關於一種改善或治療由病毒引起之病毒感染的方法，其可包括向個體投與有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或使個體之細胞與有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，其

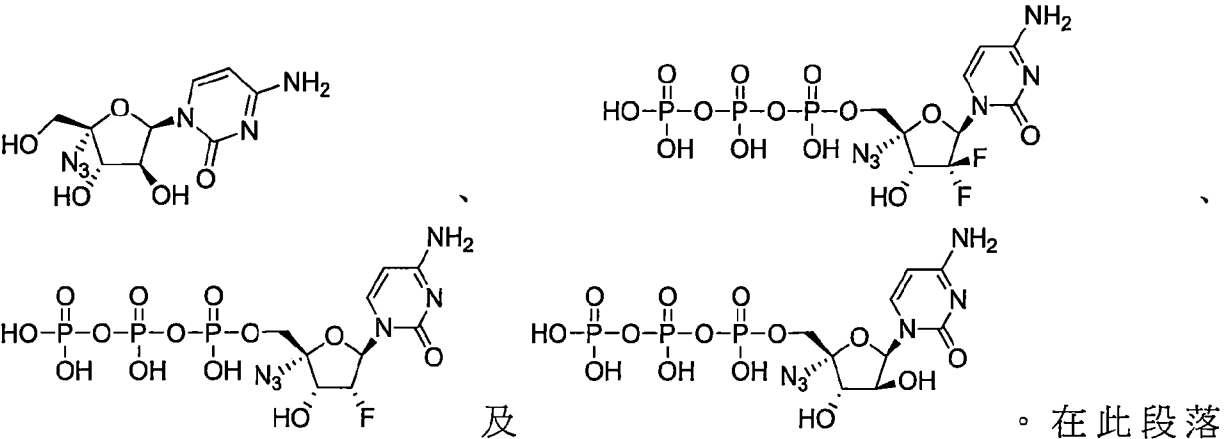
中該病毒係選自亨尼帕病毒屬、麻疹病毒屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎

病毒屬及偏肺病毒屬，且其中該化合物係選自：



述之其他實施例係關於使用有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽來抑制選自以下之病毒複製：亨尼帕病毒屬、麻疹病毒屬、呼吸道病毒屬、腮腺炎病毒屬及偏肺病毒屬(例如藉由抑制病毒之聚合酶複合

體)，其中該化合物可選自：



在此段落之一些實施例中，病毒可為亨尼帕病毒屬(例如尼帕病毒)。在此段落之其他實施例中，病毒可為麻疹病毒屬(諸如麻疹病毒)。在此段落之其他實施例中，病毒可為呼吸道病毒屬。在一些實施例中，呼吸道病

毒屬可為人類副流感病毒1。在其他實施例中，呼吸道病毒屬可為人類副流感病毒3。在此段落之其他實施例中，病毒可為腮腺炎病毒屬。在一些實施例中，腮腺炎病毒屬可為人類副流感病毒2。在其他實施例中，腮腺炎病毒屬可為人類副流感病毒4。在其他實施例中，腮腺炎病毒屬可為腮腺炎病毒。在此段落之一些實施例中，病毒可為偏肺病毒屬(諸如人類偏肺病毒)。

如熟習此項技術者顯而易知，待投與之適用活體內劑量及特定投與模式將視年齡、體重、病痛之嚴重程度及所治療哺乳動物物種、所用特定化合物及採用此等化合物所針對之特定用途而不同。有效劑量水準(亦即達成所要結果所需之劑量水準)之確定可由熟習此項技術者使用常規方法(例如人類臨床試驗及活體外研究)而實現。

劑量可視所要效應及治療適應症而廣泛變化。或者，如熟習此項技術者理解，劑量可基於患者之體表面積並計算。雖然確切劑量將基於不同藥物確定，但在大多數情況下，可關於劑量作一些概括。用於成人患者之每日給藥方案可為例如0.01 mg至3000 mg各活性成分、較佳1 mg至700 mg、例如5至200 mg的經口劑量。劑量可視個體需要而為單一劑量或在一或多天過程中給予之一系列兩個或兩個以上劑量。在一些實施例中，化合物將經投與持續連續治療之一段時間，例如持續一週或一週以上，或持續數月或數年。

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

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

遠超過上文所述之較佳劑量範圍之量投與本文中所揭示之化合物以便有效且積極地治療特別具侵襲性之疾病或感染。

劑量及時間間隔可經個別地調整以提供足以維持調節效應或最小有效濃度(MEC)之活性部分之血漿含量。MEC將針對各化合物而不同但可自活體外數據估計。達成MEC所需之劑量將視個別特徵及投與途徑而定。然而，可使用HPLC分析或生物分析來測定血漿濃度。劑量時間間隔亦可使用MEC值來確定。組合物應使用維持血漿含量高於MEC持續該時間的10-90%、較佳在30-90%之間且最佳在50-90%之間的方案投與。在局部投與或選擇性吸收之情況下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

應注意，主治醫師將知曉如何及何時因毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調整投與。反之，主治醫師亦將知曉若臨床反應不充分則將治療調整至更高水準(排除毒性)。管理所關注病症中之投與劑量之量值將隨待治療病況之嚴重程度及投與途徑而不同。病況之嚴重程度可例如部分地藉由標準預後評估方法來評估。此外，劑量及可能劑量頻率亦將視個別患者之年齡、體重及反應而不同。可在獸醫學中使用與上文所論述之程式類似之程式。

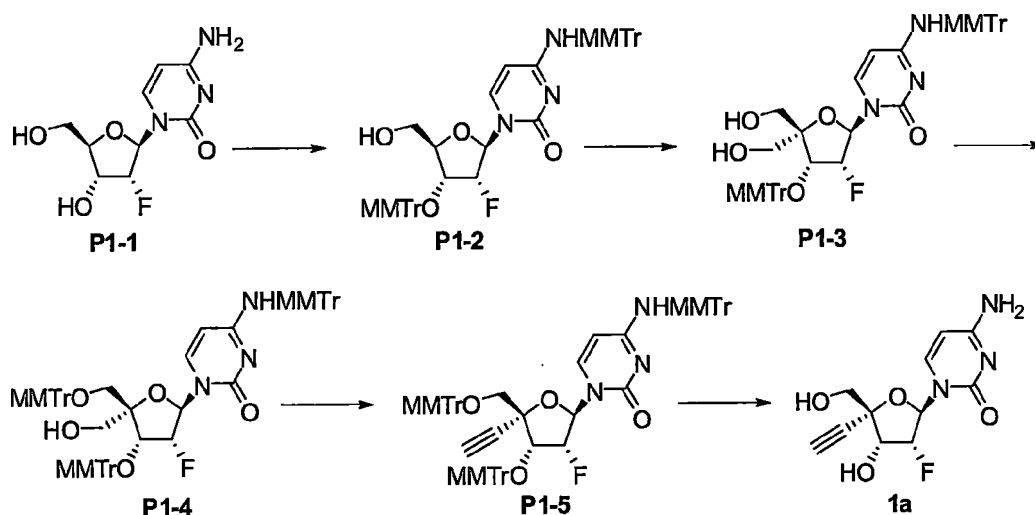
可使用已知方法來評估本文中所揭示之化合物的功效及毒性。舉例而言，特定化合物或共有某些化學部分之一小類化合物之毒物學可藉由測定對細胞株(諸如哺乳動物且較佳人類細胞株)之活體外毒性來確定。該等研究之結果通常可預測動物(諸如哺乳動物或更特定言之人類)中之毒性。或者，特定化合物在動物模型(諸如小鼠、大鼠、兔或猴)中之毒性可使用已知方法來測定。特定化合物之功效可使用若干公認方法(諸如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗)來測定。當選擇某一模型來測定功效時，熟習此項技術者可由目前先進技術指導來選擇適當模型、劑量、投與途徑及/或方案。

實例

其他實施例進一步詳細揭示於以下實例中，該等實例絕不意欲限制申請專利範圍之範疇。

實例1

製備化合物(1a)



製備(P1-2)：在室溫(R.T.)下向**P1-1** (10.0 g, 40.8 mmol)於無水吡啶(100 mL)中之冰冷卻溶液中逐滴添加TBSCl之吡啶溶液(1 M, 53 mL)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。隨後用水淬滅反應混合物，濃縮，得到殘餘物。由乙酸乙酯(EA)及飽和NaHCO₃水溶液分離殘餘物。乾燥有機相，且濃縮。於矽膠管柱上純化(5% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈白色固體狀之粗製5'-O-TBS保護之中間物(13.4 g, 91%)。將中間物溶解於無水DCM (100 mL)中，且添加對稱三甲基吡啶(17.9 g, 149.2 mmol)、AgNO₃ (25 g, 149.2 mmol)及MMTrCl (45 g, 149.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。用水淬滅混合物，且分離有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化(30% PE/EA)殘餘物，得到粗產物。將粗產物溶解於1 M TBAF (50 mL)之THF溶液中。在室溫下攪拌混合

物2小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(50% PE/EA)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P1-2** (21.4 g，66%三個步驟)。

製備(P1-3)：在10℃下在氮氣下向吡啶(521 mg，6.59 mmol)於無水DMSO (5 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (636 mg，5.58 mmol)。攪拌反應混合物，直至溶液變得清澈。隨後在室溫下在氮氣下將溶液添加至**P1-2** (4.0 g，5.07 mmol)及DCC (3.86 g，18.76 mmol)於無水DMSO (18 mL)中之混合物中。在30℃下攪拌反應混合物隔夜。添加水(80 mL)至混合物中，用EtOAc (100 mL)稀釋，且過濾。用DCM (100 mL×6)萃取濾液。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，且在真空中濃縮。於矽膠管柱上，用1% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之中間物(3.5 g，87.7%)。將中間物(3.5 g，4.45 mmol)溶解於二噁烷(25 mL)中，且在室溫下添加HCHO水溶液(668 mg，22.25 mmol)。隨後添加2 N NaOH(4.5 mL，8.9 mmol)。在30℃下攪拌反應混合物隔夜。在5℃下逐份添加NaBH₄ (593 mg，15.6 mmol)，且在室溫下攪拌混合物15分鐘。用水淬滅反應物，且用EtOAc (100 mL×3)萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥有機層，且在真空中濃縮。於矽膠管柱上，用1% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**P1-3** (2.5 g，67%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.82-7.50 (m, 29H), 5.40 (d, *J*=23.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J*₁=6.0 Hz, *J*₂=54.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J*₁=4.4 Hz, *J*₂=12.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.42-3.69 (m, 2H), 2.71-3.05 (m, 2H), 2.45 (m, 1H)。

製備(P1-4)：向**P1-3** (4.0 g，4.9 mmol)於無水吡啶(20 mL)中之冰冷卻溶液中逐滴添加TBSCl之吡啶溶液(1 M，5.88 mL)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。隨後用水淬滅反應混合物，濃縮，得到殘餘物。於EA及飽和NaHCO₃水溶液中分離殘餘物。分離有機層，且乾燥，隨後濃縮。於矽膠管柱上純化(1% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈

黃色固體狀之中間物(3.2 g, 70%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.53-6.83 (m, 29H), 5.51 (d, $J=21.2$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=22.4$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=53.2$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

將所獲得之中間物溶解於無水DCM (20 mL)及三甲基吡啶(360 mg, 3 mmol)中，且添加 AgNO_3 (500 mg, 3 mmol)及 MMTrCl (606 mg, 2 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。用水淬滅反應混合物，且分離有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化(0.5% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈黃色固體狀之受完全保護之中間物(3.3 g, 80%)。將中間物溶解於1 M TBAF之THF溶液(5 mL)中，且在室溫下攪拌2小時。濃縮溶液，且於矽膠管柱上純化(1% MeOH/DCM)殘餘物，得到**P1-3**與**P1-4**之混合物，其藉由HPLC分離(MeCN及0.1% HCOOH 之水溶液)而分離，得到呈白色固體狀之**P1-4** (1.5 g, 25%)。

製備(P1-5)：將**P1-4** (1.5 g, 1.22 mmol)懸浮於無水DCM (50 mL)中，且在 0°C 下添加戴斯馬丁高碘烷(1.2 g, 2.73 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。隨後用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 及 Na_2CO_3 飽和水溶液淬滅反應混合物。分離有機層，且乾燥，隨後濃縮，得到呈白色固體狀之醛中間物。

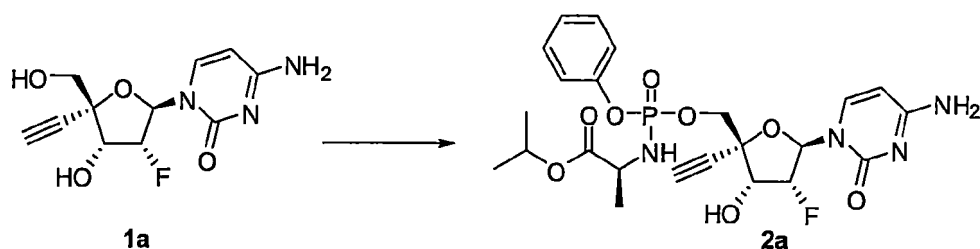
將 $\text{ClCH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ (2.19 g, 5.6 mmol)於無水THF (40 mL)中之溶液冷卻至 -78°C 。逐滴添加n-BuLi (2.5 M, 2.3 mL)。添加之後，在 0°C 下攪拌混合物2小時。隨後添加醛於無水THF (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物16小時。用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物，且用EA萃取。分離有機層，乾燥，且濃縮。於矽膠管柱上純化(1% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈黃色固體狀之中間物(1.1 g, 73%)。在 -78°C 下向中間物(1.1 g, 0.98 mmol)於無水THF (40 mL)中之溶液中逐

滴添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 6 mL)。在 -78°C 下攪拌混合物 5 小時，隨後用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅。用 EA 萃取混合物。分離有機層，乾燥，且濃縮。於矽膠管柱上純化 (2% MeOH/DCM) 殘餘物，得到呈黃色固體狀之 **P1-5** (910 mg, 86%)。

製備(1a)：將 **P1-5** (910 mg, 0.84 mmol) 懸浮於 80% CH_3COOH (50 mL) 中，且在 40°C 下攪拌反應混合物 15 小時。蒸發溶劑，且與甲苯共蒸發殘餘物以移除痕量酸及水。藉由 HPLC 分離 (MeCN 及 0.1% HCOOH 之水溶液) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之純化合物 **1a** (101 mg, 45%)。 ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.90 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J=19.6$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=53.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=22.8$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.08 (s, 1H); ESI-TOF-MS: m/z 270.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 539.17 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例2

製備化合物(2a)

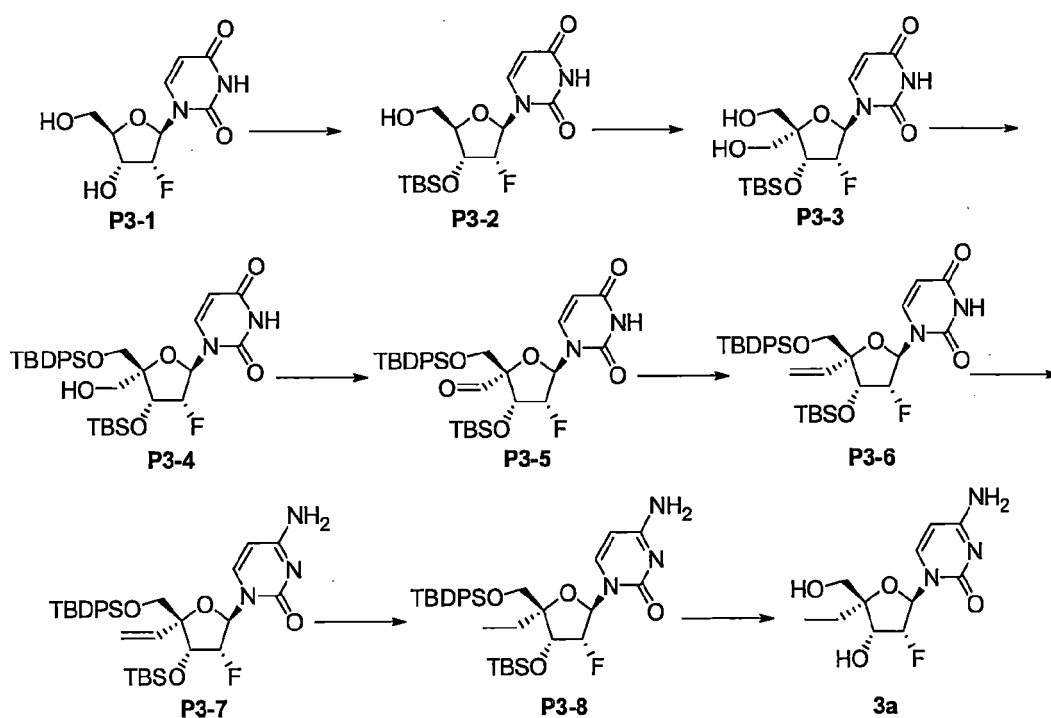


在 -78°C 下向化合物 **1a** (50 mg, 0.186 mmol) 於無水 THF (3 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加 $t\text{-BuMgCl}$ 溶液 (0.37 mL, 1 M THF 溶液)。隨後在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘，且將其再冷卻至 -78°C 。逐滴添加氯磷酸苯基(異丙氧基-L-丙胺酸基)酯 (104 mg, 0.4 mmol) 於 THF (0.5 mL) 中之溶液。添加之後，在 25°C 下攪拌混合物 16 小時。在 0°C 下用 HCOOH

(80% 水溶液) 淬滅反應物。移除溶劑，且於矽膠上純化 (DCM:MeOH=50:1至10:1) 殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 **2a** (兩種P異構體之混合物，8.0 mg，7.9%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.71, 7.68 (2d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17-7.37 (m, 5H), 6.02, 6.00 (2d, $J=20.4$ Hz, 1H), 5.90, 5.86 (2d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.03-5.18 (m, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.25, 3.22 (2s, 1H), 1.29-1.34 (m, 3H), 1.20-1.22 (m, 6H)。³¹P NMR (MeOD, 162 MHz) δ 3.44, 3.27。ESI-LCMS: m/z 539.0 $[M+H]^+$ 。

實例3

製備化合物(3a)



製備(P3-2)：向 **P3-1** (100.0 g，406.5 mmol) 於吡啶(750 mL)中之溶液中添加DMTrCl (164.9 g，487.8 mmol)。在室溫下攪拌溶液15小時。添加MeOH (300 mL)，且將混合物在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc中，且用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。將

殘餘物溶解於DCM (500 mL)中。添加咪唑(44.3 g, 650.4 mmol)及TBSCl (91.9 g, 609.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物14小時。用NaHCO₃及鹽水洗滌反應溶液。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之粗物質。將粗物質(236.4 g, 356.6 mmol)溶解於80% HOAc水溶液(500 mL)中。在室溫下攪拌混合物15小時。用EtOAc稀釋混合物，且用NaHCO₃溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且藉由矽膠管柱層析(1-2% MeOH/DCM)純化，得到呈淡黃色固體狀之**P3-2** (131.2 g, 89.6%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.39 (s, 1H), 7.88 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J_1=J_2=7.2$ Hz, 1H), 5.18~5.03 (m, 1H), 4.37~4.29 (m, 1H), 3.86 (dd, $J_1=J_2=3.2$ Hz, 3H), 3.78~3.73 (m, 1H), 3.51~3.56 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); ESI-MS: m/z 802 [M+H]⁺。

製備(P3-3)：在室溫下向**P3-2** (131.2 g, 364.0 mmol)於無水CH₃CN (1200 mL)中之溶液中添加IBX (121.2 g, 432.8 mmol)。使反應混合物回流3小時，隨後冷卻至0℃。濾出沈澱物，且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之粗製醛(121.3 g)。將醛溶解於1,4-二噁烷(1000 mL)中。添加37% CH₂O (81.1 mL, 1.3536 mol)及2 M NaOH水溶液(253.8 mL, 507.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後用AcOH中和至pH=7。向溶液中添加EtOH (400 mL)及NaBH₄ (51.2 g, 1.354 mol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅混合物，且用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(1-3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P3-3** (51.4 g, 38.9%)。

製備(P3-4)：在0℃下向**P3-3** (51.4 g, 131.6 mmol)於無水DCM (400 mL)中之溶液中添加吡啶(80 mL)及DMTrCl (49.1 g, 144.7

mmol)。在室溫下攪拌反應物14小時，隨後用MeOH (30 mL)處理。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(1-3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈黃色泡沫狀之單DMTr保護之中間物(57.4 g, 62.9%)。向含中間物(57.4 g, 82.8 mmol)之CH₂Cl₂ (400 mL)中添加咪唑(8.4 g, 124.2 mmol)及TBDPSCl (34.1 g, 124.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物14小時。濾出沈澱物，且用鹽水洗滌濾液，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，得到呈白色固體狀之殘餘物(72.45 g)。將固體溶解於80% HOAc水溶液(400 mL)中。在室溫下攪拌混合物15小時。用EtOAc稀釋混合物，且用NaHCO₃溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且藉由矽膠管柱層析(1-2% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**P3-4** (37.6 g, 84.2%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.76 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 2H), 7.66~7.64 (m, 2H), 7.48~7.37 (m, 6H), 6.12 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=16.8$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.20~5.05 (m, 1H), 4.74 (dd, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=17.6$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.87~3.80 (m, 2H), 3.56 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

製備(P3-5)：在0°C下在氮氣下向**P3-4** (11.8 g, 18.8 mmol)於無水DCM (100 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(16.3 g, 37.6 mmol)。在室溫下攪拌反應物2.5小時。添加水(100 mL)，隨後過濾混合物。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌濾液，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之**P3-5** (10.1 g, 86.0%)。

製備(P3-6)：在-78°C下在氮氣下向溴化甲基三苯基鏷(15.7 g, 48.5 mmol)於無水THF (100 mL)中之混合物中添加n-BuLi (19.4 mL, 48.48 mmol)。在0°C下攪拌反應物30分鐘。在0°C下在氮氣下逐滴添加**P3-5** (10.1 g, 16.2 mmol)於無水THF (70 mL)中之溶液。在室溫下攪

拌反應物1.5小時。用NH₄Cl淬滅反應物，且用EtOAc萃取。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈白色固體狀之**P3-6** (8.3 g, 82.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 8.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.58-7.67 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 6H), 6.17 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J*₁=10.8 Hz, *J*₂=17.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 5.22-5.30 (m, 2H), 4.60-4.84 (m, 2H), 3.69 (dd, *J*₁=11.6 Hz, *J*₂=21.2 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H), 0.91 (s, 1H), 0.12 (d, *J*=8.0 Hz, 6H)。

製備(P3-7)：在室溫下向**P3-6** (6.3 g, 10.09 mmol)於無水CH₃CN (50 mL)中之溶液中添加TPSCl (6.1 g, 20.2 mmol)、DMAP (2.5 g, 20.2 mmol)及NEt₃ (3 mL)。在室溫下攪拌反應物2小時。添加NH₄OH (25 mL)，且攪拌反應物1小時。用DCM (150 mL)稀釋混合物，且用水、0.1 M HCl及飽和NaHCO₃水溶液洗滌。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**P3-7** (5.9 g, 93.6%)。

製備(P3-8)：在室溫下向**P3-7** (5.9 g, 9.5 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (1.5 g)。在室溫下在H₂(氣球)下攪拌反應物2小時。過濾混合物，且在真空中濃縮濾液，得到呈白色固體狀之**P3-8** (5.4 g, 91.3%)。

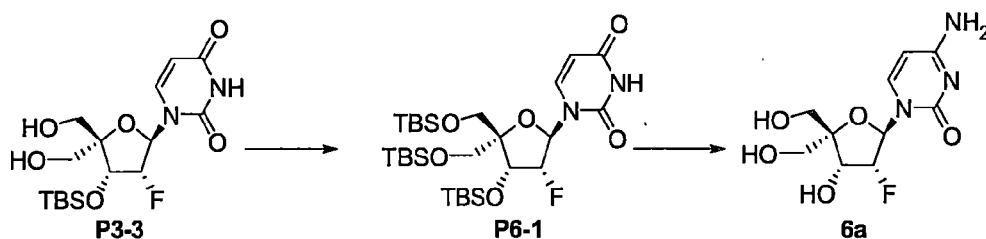
製備(3a)：向**P3-8** (5.4 g, 8.6 mmol)於MeOH (60 mL)中之溶液中添加NH₄F (10.0 g)，且使反應混合物回流隔夜。冷卻至室溫之後，過濾混合物，且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物**3a** (1.6 g, 67.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.08 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J*₁=3.2 Hz, *J*₂=15.6 Hz, 1H), 5.88 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.04 (ddd, *J*₁=3.2 Hz, *J*₂=5.2 Hz, *J*₃=54.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=17.2 Hz, 1H), 3.76 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.57 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.58-1.67

製備(P5-1)：在室溫下向**P3-6** (600 mg, 0.96 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (320 mg)。在室溫下在H₂氣球下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到呈無色固體狀之**P5-1** (540 mg, 89.8%)。粗產物不經純化直接用於下一步驟。

製備(5a)：在室溫下向**P5-1** (540 mg, 0.86 mmol)於MeOH (8 mL)中之溶液中添加NH₄F (1.2 g, 32.4 mmol)。使混合物回流30小時。藉由過濾移除固體，且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(2.5%-9% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈無色固體狀之化合物**5a** (190 mg, 80.6%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J_1=4.0$ Hz, $J_2=14.8$ Hz, 1H), 5.04-5.20 (m, 1H), 4.42 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=13.6$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.61-1.82 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

實例6

製備化合物(6a)



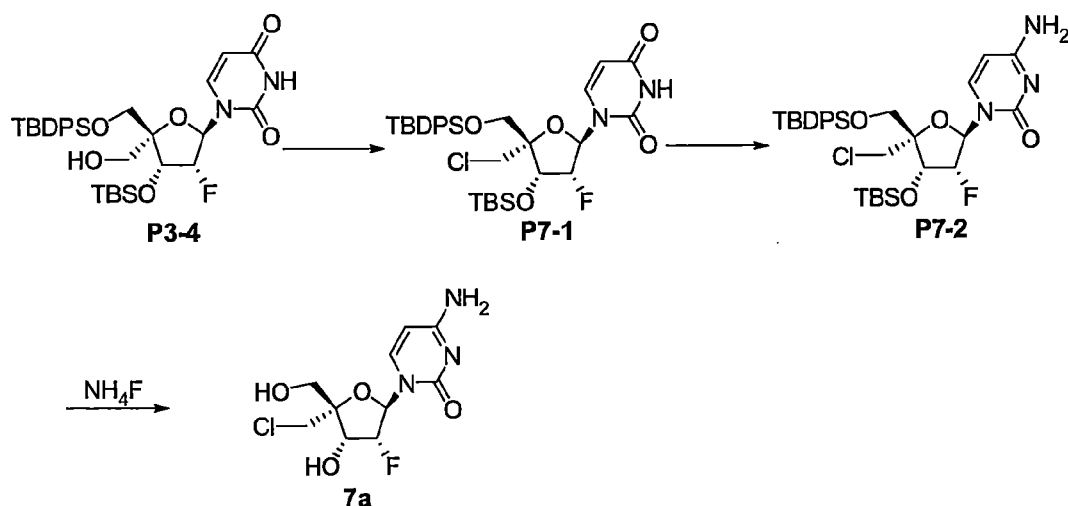
製備(P6-1)：在室溫下向**P3-3** (800 mg, 2.05 mmol)於無水DCM (15 mL)中之溶液中添加咪唑(558 mg, 8.2 mmol)、TBSCl (1.2 g, 8.2 mmol)及AgNO₃ (700 mg, 4.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。過濾混合物，且用鹽水洗滌濾液，且在真空中濃縮。藉由於矽膠上管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P6-1** (950 mg,

79.2%)。

製備(6a)：在室溫下向**P6-1** (600 mg, 0.97 mmol)於無水CH₃CN (18 mL)中之溶液中添加DMAP (239 mg, 2.91 mmol)、NEt₃ (294 mg, 2.91 mmol)及TPSCl (879 mg, 2.91 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。添加NH₄OH (9 mL)，且攪拌反應物3小時。用EtOAc (200 mL)稀釋混合物，且用水、0.1 M HCl及飽和NaHCO₃水溶液洗滌。分離有機層，乾燥，且濃縮，得到粗殘餘物。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之產物(500 mg, 83.3%)。在回流溫度下用含NH₄F (1.0 g)之MeOH (20 mL)處理固體5小時。過濾混合物，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(15% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**6a** (132 mg, 59.3%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.89 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=18.8 Hz, 2H), 6.09 (dd, *J*₁=4.4 Hz, *J*₂=14.8 Hz, 1H), 5.73 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.12 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.90-5.06 (m, 1H), 4.50 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 3.66 (dd, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=12.0 Hz, 1H), 3.47-3.58 (m, 3H); ESI-MS: *m/z* 276 [M+H]⁺, 551 [2M+H]⁺。

實例7

製備化合物(7a)



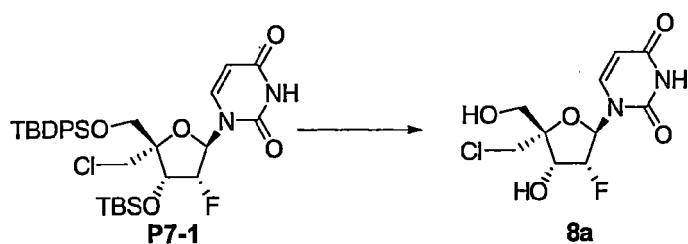
製備 (P7-1)：在微波照射下在 N_2 下加熱 **P3-4** (1.60 g, 2.5 mmol)、 PPh_3 (1.3 g, 5.0 mmol) 及 CCl_4 (0.76 g, 5.0 mmol) 於 DCE (20 mL) 中之混合物至 $130^\circ C$ 持續 40 分鐘。冷卻至室溫之後，移除溶劑，且於矽膠管柱上純化 (PE/EA=50/1 至 10/1) 殘餘物，得到呈白色固體狀之 **P7-1** (1.1 g, 68.8%)。

製備 (P7-2)：將 **P7-1** (0.80 g, 1.3 mmol)、DMAP (0.3 g, 2.6 mmol)、TPSCl (0.8 g, 2.6 mmol) 及 Et_3N (0.3 g, 2.6 mmol) 溶解於 MeCN (30 mL) 中。在室溫下攪拌混合物 14 小時。添加 NH_3 之 THF 溶液 (飽和, $0^\circ C$, 100 mL) 至混合物中，且在室溫下攪拌混合物 2 小時。移除溶劑，且由管柱純化 (DCM/MeOH=100:1 至 50:1) 殘餘物，得到呈白色固體狀之 **P7-2** (0.63 g, 78.8%)。

製備 (7a)：向 **P7-2** (0.63 g, 0.98 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之溶液中添加 NH_4F (0.3 g)，且使反應物回流 12 小時。將反應物冷卻至室溫，且濾出沈澱物。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析 (10% MeOH/DCM) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 **7a** (153 mg, 53.5%)。 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.05 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=15.2$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.15 (ddd, $J_1=4.0$ Hz, $J_2=5.2$ Hz, $J_3=53.6$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=15.2$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 3H); ESI-MS: m/z 294 $[M+H]^+$, 587 $[2M+H]^+$ 。

實例 8

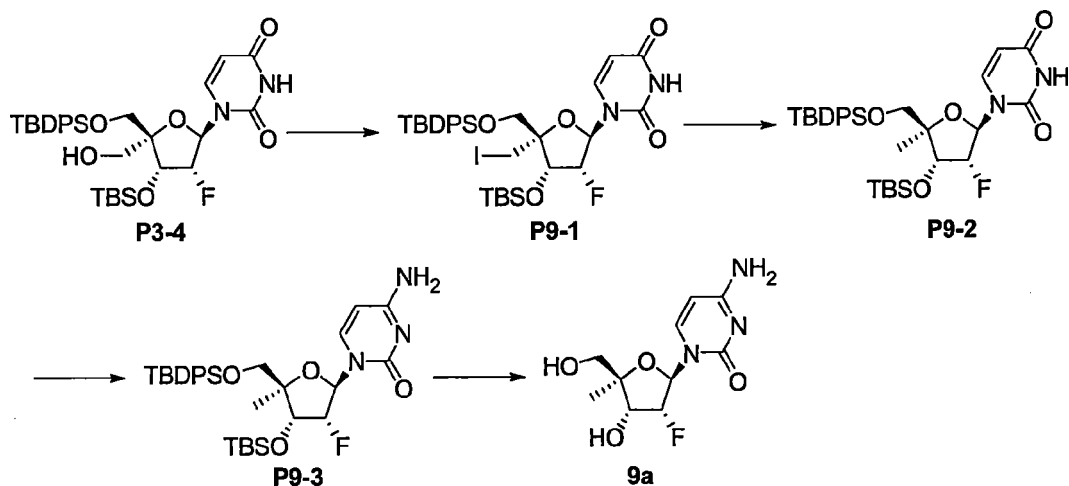
製備化合物 (8a)



向 **P7-1** (630 mg, 0.5 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之溶液中添加 NH_4F (0.1 g), 且使反應物回流 12 小時。過濾混合物, 且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析 (10% MeOH/DCM) 純化粗產物, 得到呈白色固體狀之化合物 **8a** (153 mg, 53.5%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J_1=4.4$ Hz, $J_2=14.4$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.22 (ddd, $J_1=J_2=4.8$ Hz, $J_3=53.2$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=12.4$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.76-3.79 (m, 3H); 負-ESI-MS: m/z 293 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

實例9

製備化合物(9a)



製備 (**P9-1**): 在 80°C 下攪拌 **P3-4** (3.2 g, 5.0 mmol)、 Ph_3P (5.2 g, 20 mmol)、碘 (2.60 g, 10.2 mmol) 及咪唑 (1.4 g, 20 mmol) 於無水 THF (40 mL) 中之混合物 14 小時。將反應物冷卻至室溫, 且用飽和

Na₂S₂O₃水溶液淬滅。用EA萃取溶液。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(20-50% EA/PE)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P9-1** (1.6 g, 68.2%)。

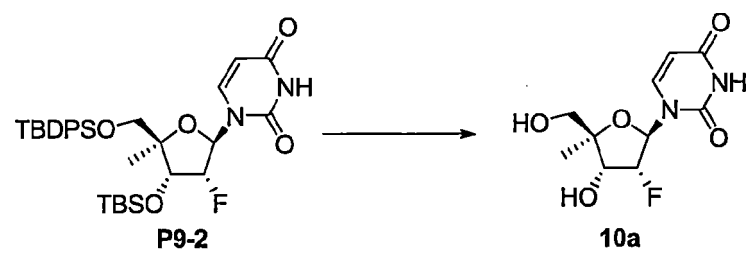
製備 (P9-2)：在室溫下在H₂(氣球)下攪拌**P9-1** (1.4 g, 0.2 mmol)、Et₃N (40 mg, 0.4 mmol)及Pd/C於EtOH (20 mL)中之混合物隔夜。濾出沈澱物，且濃縮濾液。於矽膠管柱上純化(20%-50% EtOAc/PE)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P9-2** (1.1 g, 78%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.11 (br s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.39-7.67 (m, 10H), 6.18 (dd, *J*₁=3.2 Hz, *J*₂=14.4 Hz, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.42 (dd, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=15.2 Hz, 1H), 3.81 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.58 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H)。

製備 (P9-3)：將**P9-2** (650 mg, 1.1 mmol)、DMAP (270 mg, 2.2 mmol)、TPSCl (664 mg, 2.2 mol)及Et₃N (222 mg, 2.2 mmol)溶解於MeCN (20 mL)中。在室溫下攪拌混合物14小時。向反應物中添加NH₃之THF溶液(飽和, 0°C)，且在室溫下攪拌混合物2小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(1-10% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈淡黃色漿狀之**P9-3** (430 mg, 粗物質)。

製備 (9a)：使**P9-3** (430 mg, 0.7 mmol)及NH₄F (97 mg, 2.1 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物回流14小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(5%-10% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**9a** (64.8 mg, 35.4%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.10 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J*₁=2.0 Hz, *J*₂=16.8 Hz, 1H), 5.87 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.37 (dd, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=21.6 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J*₁=12.0 Hz, *J*₂=28.4 Hz, 2H), 1.23 (d, *J*=0.8 Hz, 3H)。

實例10

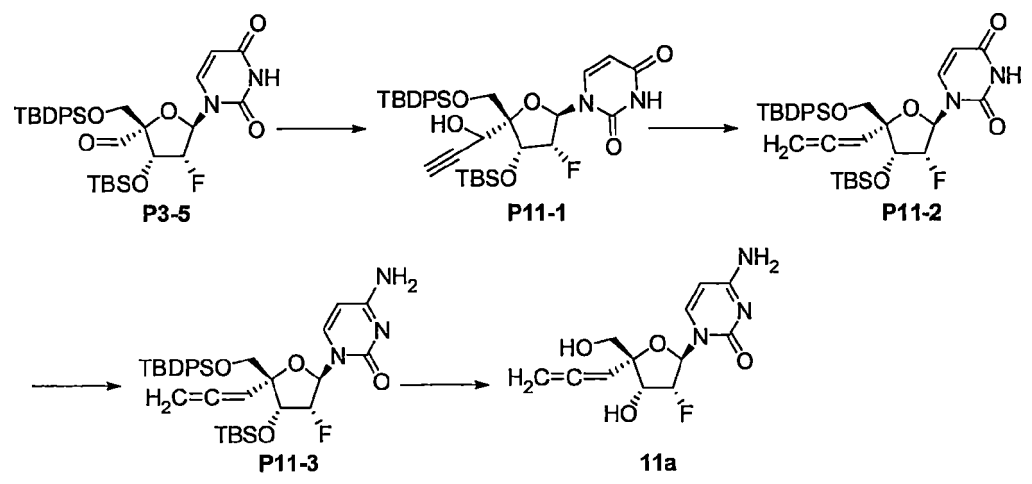
製備化合物(10a)



向**P9-2** (400 mg , 0.65 mmol)於MeOH (20 mL)中之攪拌溶液中添加NH₄F (52 mg , 1.5 mmol)。使混合物回流隔夜。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(5至10% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**10a** (140 mg , 82.4%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J*₁=2.8 Hz, *J*₂=16.4 Hz, 1H), 5.67 (d , *J*=8.0 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.37 (d, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=18.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J*₁=12.0 Hz, *J*₂=26.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H)。ESI-TOF-MS: *m/z* 283 [M+Na]⁺。

實例11

製備化合物(11a)



製備(**P11-1**)：在-78℃下向**P3-5** (2.1 g , 3.5 mmol)於無水THF (25

mL)中之溶液中添加溴化乙炔基鎂(5.1 mmol)。在0℃下攪拌反應物3小時。用飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)淬滅反應物。用EtOAc (200 mL)稀釋混合物，且用水及鹽水洗滌。乾燥有機層，且濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(用DCM:MeOH=60:1溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P11-1** (870 mg, 83.3%)。

製備(P11-2)：將**P11-1** (870 mg, 1.34 mmol)溶解於無水DCM (12 mL)中，且在室溫下添加氯甲酸甲酯(2.3 mL)及吡啶(2.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。用DCM稀釋混合物，且用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。分離有機層，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(用PE:EtOAc=8:1溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之粗產物(830 mg, 88.4%)。在室溫下在氮氣下向Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0.06 mmol)於無水DMF (12 mL)中之混合物中添加P(nBu)₃ (35 mg, 0.17 mmol)及HCOONH₄ (108 mg, 1.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加粗產物(830 mg, 1.16 mmol)於無水DMF (16 mL)中之溶液，且在70℃下攪拌反應混合物3小時。用EtOAc稀釋反應物，且用鹽水洗滌。分離有機層，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(用PE:EtOAc=9:1溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P11-2** (510 mg, 67.6%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.61-7.75 (m, 5H), 7.36-7.47 (m, 6H), 6.04 (d, *J*=18.8 Hz, 1H), 5.34 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J*₁=1.2 Hz, *J*₂=7.2 Hz, 1H), 5.10 (q, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=53.6 Hz, 1H), 4.80-4.92 (m, 1H), 4.59-4.79 (m, 2H), 3.86 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.92 (d, *J*=4.4 Hz, 9H), 0.15 (t, *J*=4.0 Hz, 6H)。

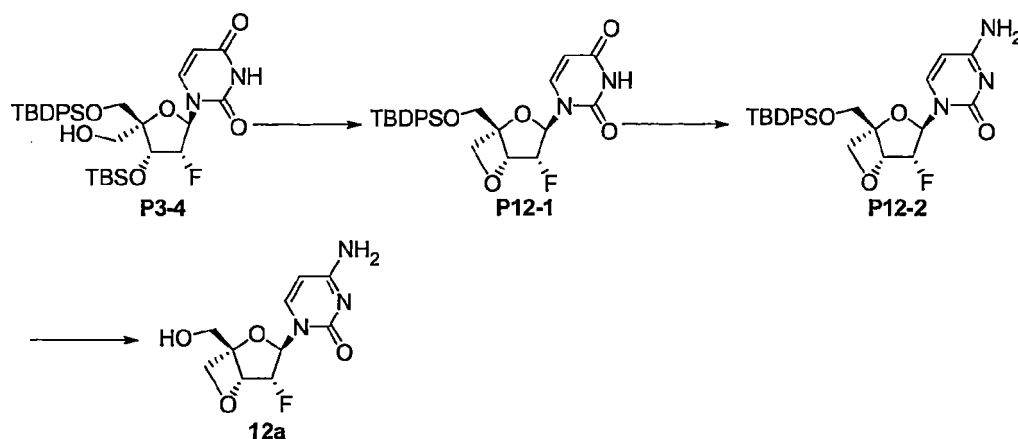
製備(P11-3)：在室溫下向**P11-2** (490 mg, 0.77 mmol)於無水MeCN (15 mL)中之溶液中添加TPSCl (700 mg, 2.31 mmol)、DMAP (282 mg, 2.31 mmol)及TEA (234 mg, 2.31 mmol)。在室溫下攪拌反

應混合物1小時。隨後添加 NH_4OH (8 mL)，且再攪拌反應混合物4小時。用EtOAc稀釋混合物，且用水、1.0 M HCl 水溶液及飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。分離有機層，且乾燥，濃縮，得到殘餘物，其藉由HPLC分離(MeCN及0.1% HCOOH 之水溶液)純化，得到呈白色固體狀之**P11-3** (190 mg, 38.8%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.88 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 4H), 7.37-7.48 (m, 6H), 6.12 (d, $J=18.4$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.34 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.84-5.01 (m, 2H), 4.66-4.78 (m, 2H), 3.89 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.91 (d, $J=3.2$ Hz, 9H), 0.13 (t, $J=5.2$ Hz, 6H)。

製備(11a)：向**P11-3** (130 mg, 0.21 mmol)於MeOH (8 mL)中之溶液中添加 NH_4F (1 g)，且使反應混合物回流6小時。過濾混合物，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用DCM:MeOH=13:1溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**11a** (47 mg, 79.1%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=16.8$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J_1=J_2=6.8$ Hz, 1H), 4.87-4.99 (m, 3H), 4.46-4.80 (m, 1H), 3.75 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=12.4$ Hz, 1H)；ESI-MS: m/z 284.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 567.08 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例12

製備化合物(12a)



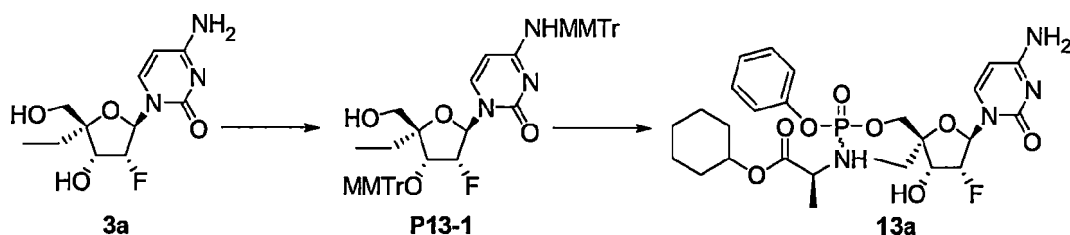
製備(P12-1)：在 -65°C 下在氮氣下向**P3-4** (500 mg, 0.8 mmol)於無水甲苯(12 mL)中之溶液中添加DAST (0.3 mL, 2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅反應物，且用EtOAc萃取。分離有機層，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(用PE:EtOAc=9:1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**P12-1** (170 mg, 42.5%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.66 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 4H), 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 6H), 6.59 (dd, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=14.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.05-5.24 (m, 2H), 4.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.93-4.00 (m, 2H), 1.07 (d, $J=2.4$ Hz, 9H)。

製備(P12-2)：在室溫下在氮氣下向**P12-1** (100 mg, 0.2 mmol)於無水MeCN (5 mL)中之溶液中添加TPSCl (182 mg, 0.6 mmol)、DMAP (68 mg, 0.6 mmol)及TEA (61 mg, 0.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加 NH_4OH (3 mL)，且攪拌反應物2小時。用EtOAc稀釋混合物，且用水、1.0 M HCl及飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。分離有機層，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=50:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**P12-2** (96 mg, 96%)。

製備(12a)：在室溫下向**P12-2** (96 mg, 0.2 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加NH₄F (500 mg)。使反應物回流3小時。過濾混合物，且藉由RP HPLC (MeCN及0.1% HCOOH之水溶液)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**12a** (25 mg, 48.7%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.85 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=12.8 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.10-5.26 (m, 2H), 4.79-4.90 (m, 1H), 4.57 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.82 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J*₁=1.6 Hz, *J*₂=12.4 Hz, 1H); ESI-MS: *m/z* 257.9 [M+H]⁺, 514.8 [2M+H]⁺。

實例13

製備化合物(13a)



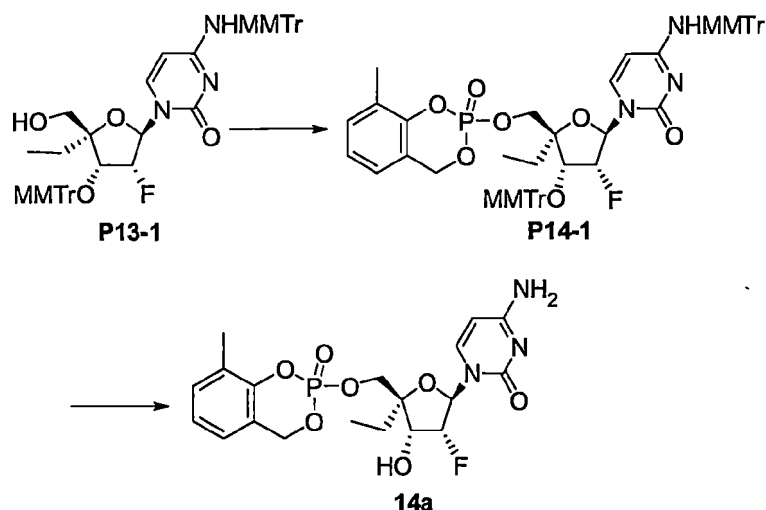
製備(P13-1)：在室溫下在N₂下向化合物**3a** (700 mg, 2.56 mmol)於無水吡啶(5 mL)中之溶液中添加TBDPSCl (2.8 g, 10.24 mmol)、咪唑(522 mg, 7.68 mmol)及AgNO₃ (870 mg, 5.12 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。用MeOH稀釋混合物，且過濾。濃縮混合物，且藉由矽膠管柱層析(用DCM:MeOH=80:1至40:1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之粗製中間物(1.05 g, 80.8%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.75 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 4H), 7.41-7.50 (m, 7H), 6.02 (dd, *J*₁=2.8 Hz, *J*₂=17.2 Hz, 1H), 5.69 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.56 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.96-5.11 (m, 1H), 4.37-4.46 (m, 1H), 3.82 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H),

1.02 (s, 9H), 0.79 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。在室溫下在 N_2 下向粗製中間物(1.0 g, 1.96 mmol)於無水DCM (15 mL)中之溶液中添加對稱三甲基吡啶(1.4 g, 11.76 mmol)、 $AgNO_3$ (1.0 g, 5.88 mmol)及MMTrCl (4.8 g, 15.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。過濾混合物，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用PE:EtOAc=2:1溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之粗製受完全保護之中間物(1.1 g, 53.1%)。在室溫下向粗製中間物(600 mg, 0.57 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (446 mg, 1.71 mmol)。在40至50℃下攪拌反應物隔夜。藉由矽膠管柱層析(用PE:EtOAc=3:2溶離)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之粗**P13-1** (350 mg, 75.1%)。

製備(13a)：在室溫下在 N_2 下向**P13-1** (300 mg, 0.37 mmol)於 CH_3CN (2.5 mL)中之溶液中添加NMI (2.5 mL)及氯磷酸苯基(異丙氧基-L-丙胺酸基)酯(2.55 g, 7.4 mmol)於 CH_3CN (2.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在真空中濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=1:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之粗產物(500 mg, 81%)。在室溫下用80% $HCOOH$ (70 mL)進一步處理粗產物隔夜。在真空中濃縮混合物，且藉由RP HPLC ($MeCN$ 及0.1% $HCOOH$ 之水溶液)純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物**13a**(兩種P異構體之混合物，86 mg, 40.3%，兩個步驟)。 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.75, 7.71 (2d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 3H), 6.02-6.10 (m, 1H), 5.87, 5.82 (2d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.99-5.02 (m, 0.5H), 4.72-4.82 (m, 1.5H), 4.14-4.43 (m, 3H), 3.89-3.94 (m, 1H), 1.68-1.81 (m, 6H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.30-1.43 (m, 8H), 0.96-1.01 (m, 3H); ESI-MS: m/z 582.93 $[M+H]^+$ 。

實例14

製備化合物(14a)



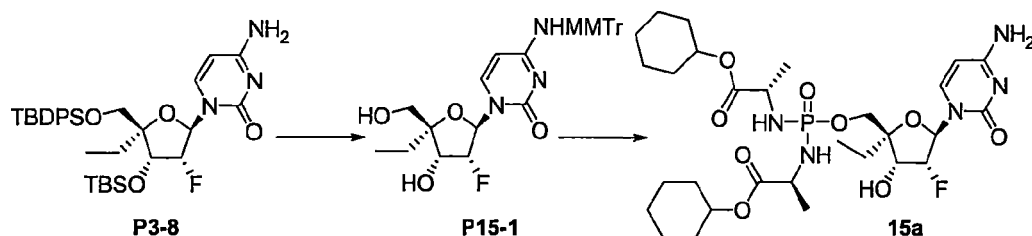
製備(P14-1)：在0℃下在N₂下向**P13-1** (451 mg, 0.55 mmol)及NMI (1 mL)於無水乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加2-氯-8-甲基-4H-苯并[d][1,3,2]二氧磷雜苯(dioxaphosphinine)(855 mg, 4.2 mmol)於乙腈(0.2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物2小時。添加I₂ (3.2 g, 12.6 mmol)、吡啶(9 mL)、H₂O (3 mL)及DCM (3 mL)之溶液。攪拌反應混合物30分鐘。用NaS₂O₃溶液淬滅反應物，且用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。藉由於矽膠管柱上純化(PE:EA=1:1至1:2)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P14-1** (205 mg, 37%)。

製備(14a)：將**P14-1** (205 mg, 0.21 mmol)溶解於80% HCOOH水溶液中，且在室溫下攪拌混合物16小時。移除溶劑，且藉由RP HPLC (HCOOH系統)純化殘餘物，得到呈2種P異構體之混合物形式之化合物**14a** (24 mg, 18%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.60, 7.53 (2d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 5.95. 5.87 (2dd, *J*₁=2.4 Hz, *J*₂=18.0 Hz, 1H), 5.71, 5.69 (2d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.38-5.53 (m, 2H), 5.06, 5.04 (2ddd, *J*₁=2.4 Hz, *J*₂=5.6 Hz, *J*₃=54.0 Hz, 1H), 4.32-4.49 (m, 2H), 2.26 (d, *J*=3.6 Hz, 3H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 0.96, 0.93 (2t, *J*=7.6 Hz, 3H)。 ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ

-8.22, -8.50 ; ESI-LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$ 。

實例15

製備化合物(15a)



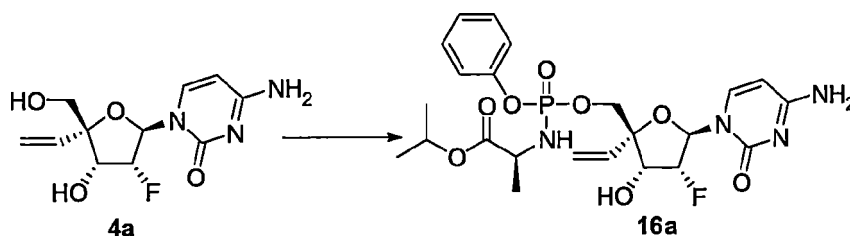
步驟1.製備(P15-1)：在 N_2 下向P3-8 (2.2 g, 2.5 mmol)、 $AgNO_3$ (844 mg, 5.0 mmol)及三甲基吡啶(907 mg, 7.5 mmol)於無水DCM (10 mL)中之混合物中添加MMTrCl (1.54 g, 5.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。經由布氏漏斗(Buchner Funnel)過濾反應混合物。用飽和 $NaHCO_3$ 溶液及鹽水洗滌濾液。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且過濾。將濾液濃縮至乾燥。藉由於矽膠管柱上純化(PE:EA=10:1至1:2)殘餘物，得到中間物(2.3 g, 84%)，在 N_2 下將其溶解於TBAF於THF中之溶液(1 M, 2.6 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將殘餘物溶解於EA (200 mL)中，且用水及鹽水洗滌。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且過濾。將濾液濃縮至乾燥，且藉由於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH=100:1至30:1)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之P15-1 (1.3 g, 94%)。

製備(15a)：在 $0^\circ C$ 下經由注射器向P15-1 (300 mg, 0.55 mmol)及質子海綿(235 mg, 1.1 mmol)於無水MeCN (9 mL)中之攪拌溶液中添加 $POCl_3$ (169 mg, 1.1 mmol)於MeCN (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物40分鐘。在 $0^\circ C$ 下添加(*S*)-2-胺基丙酸環己酯鹽酸鹽(525 mg, 2.55 mmol)與TEA (0.1 mL)之混合物。將混合物升溫至室溫，且

攪拌3小時。用飽和NaHCO₃淬滅反應混合物，且用EA (100 mL×2)萃取。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，濃縮，且由矽膠管柱純化(1至4% MeOH/DCM)，得到呈黃色固體狀之粗產物(400 mg，78.15%)。在室溫下用80% HCOOH (50 mL)處理粗產物16小時。移除溶劑，且藉由RP HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**15a** (40 mg，14%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.82 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J*₁=2.8 Hz, *J*₂=14.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.04 (ddd, *J*₁=3.2 Hz, *J*₂=5.6 Hz, *J*₃=53.6 Hz, 1H), 4.71-4.77 (m, 2H), 4.45 (dd, *J*₁=5.6 Hz, *J*₂=12.4 Hz, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 1.31-1.87 (m, 28H), 0.99 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 13.94；ESI-LCMS: *m/z* 660 [M+H]⁺。

實例16

製備化合物(16a)

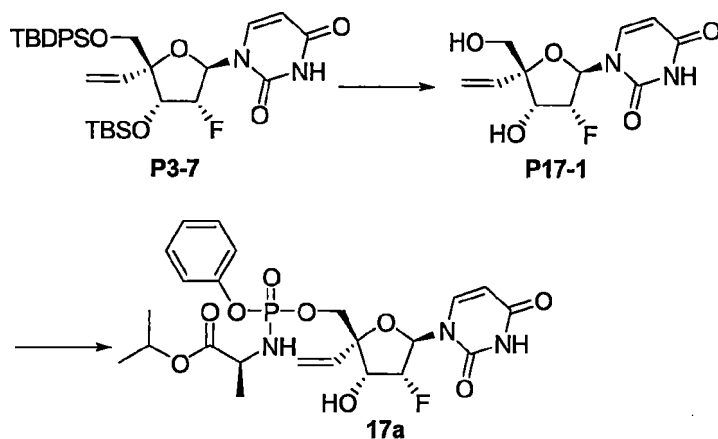


在-78℃下向化合物**4a** (150 mg，0.56 mmol)於無水THF (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加*t*-BuMgCl溶液(1.2 mL，1 M THF溶液)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，且將其再冷卻至-78℃。逐滴添加氯磷酸苯基(異丙氧基-L-丙胺酸基)酯(312 mg，1.2 mmol)於THF (1.0 mL)中之溶液。添加之後，在25℃下攪拌混合物16小時。在0℃下用HCOOH (80%水溶液)淬滅反應物。移除溶劑，且於矽膠上純化(DCM:MeOH=50:1至10:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**16a**

(24.0 mg, 15%)。 ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.17-7.38 (m, 5H), 6.01-6.08 (m, 2H), 5.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.54-5.58 (m, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 4.92-4.97 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 1.28-1.33 (m, 3H), 1.20-1.22 (m, 6H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ 7.36; ESI-LCMS: m/z 541.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例17

製備化合物(17a)



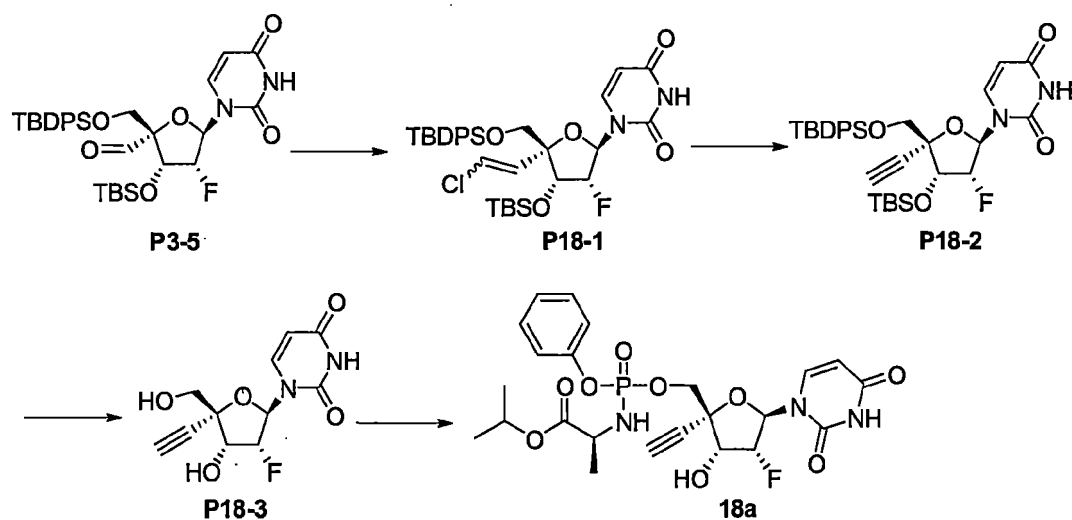
製備(P17-1)：在室溫下向P3-7 (1.4 g, 2.3 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加 NH_4F (8.0 g)。使反應混合物回流隔夜。冷卻至室溫之後，過濾混合物，且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化粗產物，得到呈白色固體狀之P17-1 (410 mg, 77.8%)。

製備(P17)：在 -78°C 下向P17-1 (60 mg, 0.19 mmol)於無水THF (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 $t\text{-BuMgCl}$ 溶液(0.38 mL, 1 M THF溶液)。在 0°C 下攪拌混合物30分鐘，且將其再冷卻至 -78°C 。逐滴添加氯磷酸苯基(異丙氧基-L-丙胺酸基)酯(104 mg, 0.4 mmol)於THF (0.5

mL)中之溶液。添加之後，在25℃下攪拌混合物16小時。在0℃下用HCOOH (80%水溶液)淬滅反應物。移除溶劑，且於矽膠上純化(DCM:MeOH=50:1至10:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**17a**(兩種P異構體之混合物，11.0 mg，11%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.71 (2d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17-7.37 (m, 5H), 5.98-6.07 (m, 2H), 5.61, 5.68 (2d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.53-5.58 (m, 1H), 5.35-5.40 (m, 1H), 5.08-5.10 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.52-4.53 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 1.28-1.34 (m, 3H), 1.20-1.22 (m, 6H)。³¹P NMR (MeOD, 162 MHz) δ 3.72, 3.45。ESI-LCMS: m/z 542.0 $[M+H]^+$ 。

實例18

製備化合物(18a)



製備(P18-1)：在-70℃下在氮氣下向氯化(氯甲基)三苯基磷(2.1 g，6.0 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (4.6 mL，6.0 mmol)。在-70℃下攪拌反應物50分鐘。在-70℃下添加化合物**P3-9** (950 mg，1.5 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液，且在0℃下

攪拌反應物3小時。用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物，且用 EtOAc 萃取。分離有機層，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(用 $\text{PE}:\text{EtOAc}=6:1$ 溶離)純化殘餘物，得到呈黃色膠狀之**P18-1** (900 mg, 91.2%)。

製備(P18-2)：在 -70°C 下在氮氣下向化合物**P18-1** (600 mg, 0.91 mmol)於無水THF (18 mL)中之溶液中逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (4.7 mL, 10.9 mmol)。在 -70°C 下攪拌反應物3小時。用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物，且用 EtOAc 萃取。分離有機層，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(用 $\text{PE}:\text{EtOAc}=8:1$ 至 $5:1$ 溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P18-2** (300 mg, 53.0%)。

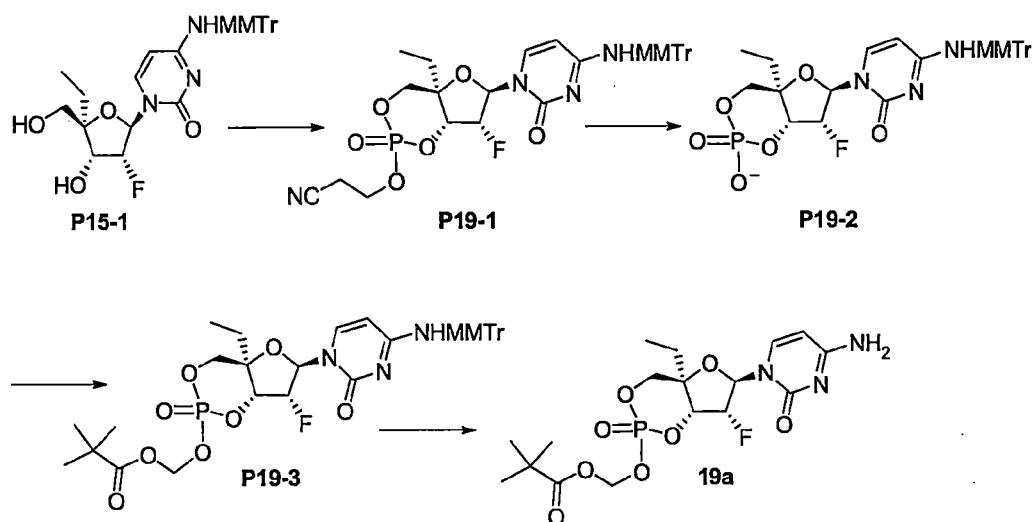
製備(P18-3)：在室溫下向**P18-2** (300 mg, 0.44 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加 NH_4F (1.0 g)。使反應物回流3小時。冷卻至室溫之後，過濾混合物，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用 $\text{DCM}:\text{MeOH}=50:1$ 至 $30:1$ 溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P18-3** (135 mg, 78.1%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=19.6$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.50 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=21.6$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.09 (s, 1H)。

製備(18a)：在 -70°C 下在氮氣下向**P18-3** (130 mg, 0.5 mmol)於無水THF (4 mL)中之溶液中逐滴添加 $t\text{-BuMgCl}$ (1.0 mL, 1.0 mmol)。在室溫下攪拌反應物30分鐘。在 -70°C 下添加氯磷酸苯基(異丙氧基-L-丙胺酸基)酯於無水THF中之溶液(1 M, 0.8 mL, 0.78 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物5小時。用 HCOOH 淬滅反應物，且在真空中濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析($\text{DCM}:\text{MeOH}=60:1$)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**18a**(兩種P異構體之混合物, 25 mg, 7.7%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.64, 7.60 (2d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32-7.36 (m,

2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 5.95-6.01 (m, 1H), 5.67, 5.62 (2d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.10-5.25 (m, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.25, 3.22 (2s, 1H), 1.28-1.34 (m, 3H), 1.20-1.23 (m, 6H); ESI-MS: m/z 540.2 $[M+H]^+$ 。

實例19

製備化合物(19a)



製備(P19-1)：將P15-2 (1.2 g, 2.2 mmol)溶解於無水乙腈(20 mL)中，且添加0.45 M四唑(24.0 mL, 11.0 mmol)及3-(雙(二異丙胺基)磷氧基)丙腈(1.13 g, 3.74 mmol)。在室溫下在 N_2 下攪拌反應混合物1小時。添加TBDPH (2.7 mL, 15 mmol)，且攪拌混合物1小時。用 $Na_2S_2O_3$ 溶液淬滅反應物，且用EA萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且濃縮。藉由於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=100:1至40:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之P19-1 (759 mg, 52%)。

製備(P19-2)：將P19-1 (750 mg, 1.14 mmol)溶解於飽和 NH_3 之MeOH溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時。將溶液濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之粗P19-2 (662 mg, 100%)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400

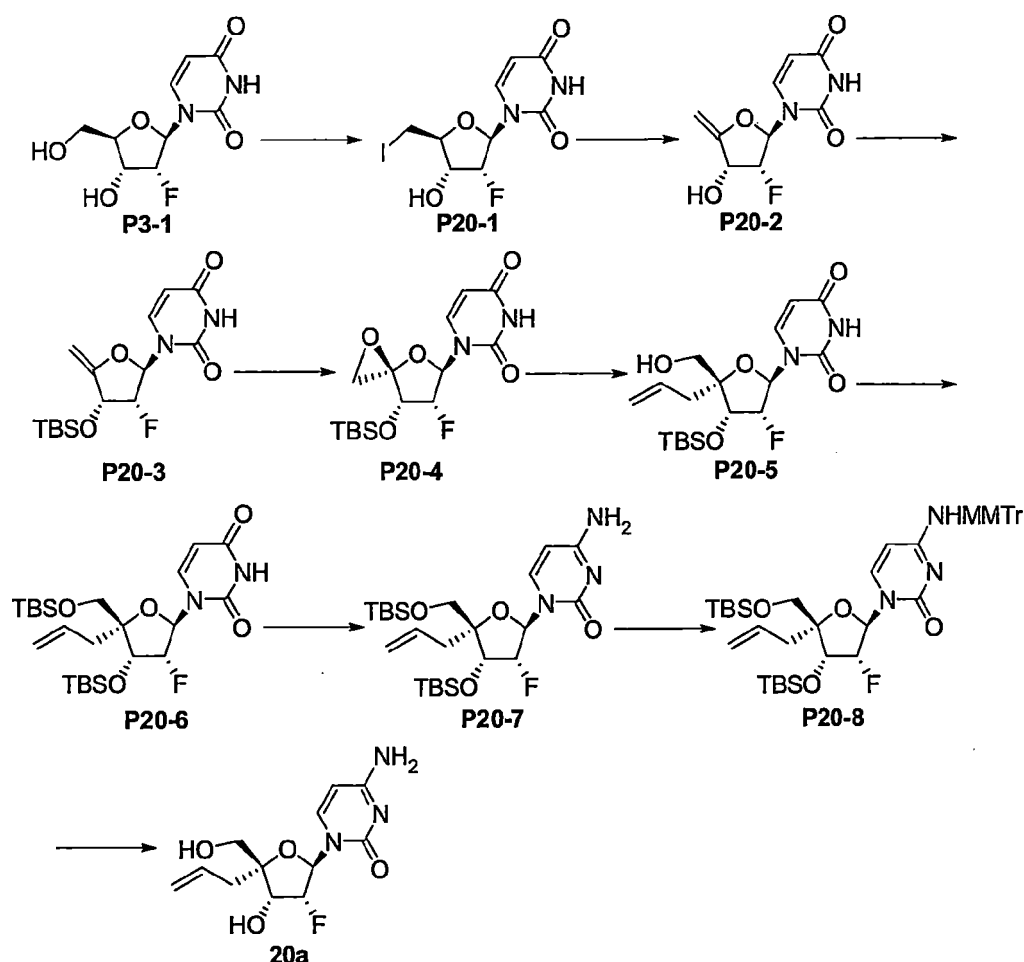
MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12-7.29 (m, 12H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.42-4.45 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.64-1.91 (m, 2H), 1.10-1.13 (m, 2H), 0.83-0.86 (m, 3H)。 ^{31}P NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ -4.48；負-ESI-LCMS: m/z 606 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

製備(P19-3)：將**P19-2** (292 mg, 0.47 mmol)與吡啶共蒸發兩次，且溶解於無水DMF (0.5 mL)中。相繼添加DIPEA (1.2 mL)及2,2-二甲基-丙酸碘甲基酯(680 mg, 2.8 mmol)。在室溫下在 N_2 下攪拌反應混合物16小時。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬滅反應物，且用EA萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且濃縮。藉由於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=100:1至30:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P19-3** (95 mg, 30%)。

製備(19a)：將**P19-3** (95 mg, 0.13 mmol)溶解於80% HCOOH 水溶液中，且在室溫下攪拌混合物16小時。移除溶劑，且藉由RP HPLC (MeCN及0.1% HCOOH 之水溶液)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**19a** (10 mg, 17%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.69 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J=22.0$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 5.52 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.13-5.22 (m, 1H), 4.53-4.61 (m, 1H), 4.31 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.03-1.07 (m, 3H)； ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ -7.93；ESI-LCMS: m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例20

製備化合物(20a)



製備(P20-1)：在0℃下向**P3-1** (20.0 g, 81.3 mmol)、咪唑(15.9 g, 234.0 mmol)、PPh₃ (53.5 g, 203.3 mmol)及吡啶(90 mL)於無水THF (360 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加I₂ (41.3 g, 162.6 mmol)於THF (350 mL)中之溶液。添加之後，將混合物升溫至室溫，且攪拌14小時。用Na₂S₂O₃水溶液(150 mL)淬滅溶液，且用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=100:1至10:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P20-1** (22.1 g, 76.4%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J*₁=1.6 Hz, *J*₂=20.8 Hz, 1H), 5.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J*₁=2.0 Hz, *J*₂=5.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J*₁=2.0 Hz, *J*₂=5.2 Hz 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.44 (dd, *J*₁=*J*₂=6.0 Hz, 1H)。

製備(P20-2)：在0℃下經10分鐘向**P20-1** (22.1 g, 62.1 mmol)於無水THF (200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含DBU (14.2 g, 93.1 mmol)之THF (50 mL)。在60℃下攪拌混合物6小時。用NaHCO₃水溶液(200 mL)淬滅反應物，且用EA萃取。用鹽水洗滌有機層，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(MeOH:DCM=1/100至1/30)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P20-2** (8.7 g, 61.5%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.51 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J*₁=1.2 Hz, *J*₂=17.2 Hz, 1H), 5.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J*₁=1.2 Hz, *J*₂=4.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J*₁=1.2 Hz, *J*₂=4.8 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J*₁=2.0 Hz, *J*₂=3.2 Hz, 1H), 4.41(dd, *J*₁=*J*₂=2.0 Hz, 1H)。

製備(P20-3)：在0℃下向**P20-2** (3.2 g, 14.0 mmol)於無水吡啶(10 mL)及DCM (100 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TBSCl (4.2 g, 28.0 mmol)之溶液。在室溫下持續攪拌18小時。用DCM稀釋混合物。用鹽水洗滌有機層，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(10% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P20-3** (3.4 g, 70.8%)。

製備(P20-4)：在0℃下向NaHCO₃於H₂O (250 mL)及丙酮(200 mL)中之攪拌溶液中添加過硫酸氫鉀(30.0×4 g)。將混合物升溫至室溫，且在-78℃下在微減壓下收集餾出物(120 mL)，得到DMDO於丙酮中之溶液。在-40℃下向**P20-3** (250.0 mg, 0.7 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加DMDO (120 mL)及MgSO₄。將混合物升溫至室溫，隨後攪拌2小時。過濾溶液，且濾液直接用於下一步驟。

製備(P20-5)：在-40℃下向**P20-4** (500.0 mg, 1.4 mmol)於無水DCM (50 mL)中之攪拌溶液中添加烯丙基-三甲基-矽烷(760.0 mg, 6.7 mmol)及SnCl₄ (1.2 g, 4.5 mmol)。將混合物升溫，且在0℃下攪拌1小時。用飽和NaHCO₃淬滅反應物，且用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機

層，且濃縮。於矽膠管柱上純化(20至50% EA/PE)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**P20-5** (120 mg, 41%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=15.2$ Hz, 1H), 5.87-5.96 (m, 1H), 5.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.06-5.22 (m, 3H), 4.60 (dd, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=14.4$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H); ESI-LCMS: $m/z=422$ [M+Na]⁺。

製備(P20-6)：在室溫下向**P20-5** (270.0 mg, 0.7 mmol)於無水DCM中之攪拌溶液中添加咪唑(400.0 mg, 5.9 mmol)及TBSCl (390.0 mg, 2.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物18小時。用EA稀釋溶液。用鹽水洗滌溶劑，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(20至40% EA/PE)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之化合物**P20-6** (280 mg, 80.7%)。ESI-LCMS: m/z 537 [M+Na]⁺。

製備(P20-7)：在室溫下向**P20-6** (280.0 mg, 0.5 mmol)於無水MeCN中之攪拌溶液中添加TPSCl (350.0 mg, 1.2 mmol)、NEt₃ (400.0 mg, 4.0 mmol)及DMAP (270.0 mg, 2.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物18小時。用鉍淬滅溶液。用鹽水洗滌有機層，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由TLC(使用EA)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之化合物**P20-7** (240.0 mg, 85.7%)。ESI-LCMS: m/z 514 [M+H]⁺。

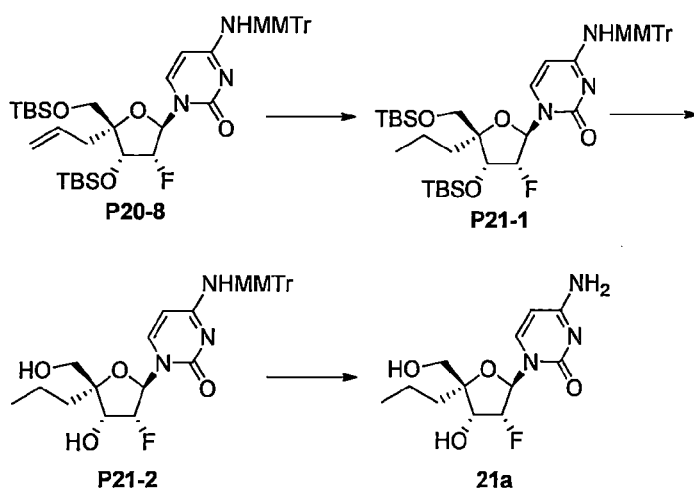
製備(P20-8)：在室溫下向**P20-7** (270.0 mg, 0.5 mmol)於無水DCM中之攪拌溶液中添加AgNO₃ (1.5 g, 8.8 mmol)、MMTrCl (450.0 mg, 1.5 mmol)及三甲基吡啶(500.0 mg, 4.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物18小時。用DCM稀釋溶液。用鹽水洗滌有機層，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(20至40% EA/PE)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之化合物**P20-8** (300 mg, 81.6%)。ESI-LCMS: m/z 786 [M+H]⁺。

製備(20a)：向**P20-8** (170.0 mg, 0.3 mmol)於無水MeOH中之攪拌

溶液中添加 NH_4F (300.0 mg, 8.1 mmol), 且使混合物回流24小時。在減壓下移除溶劑, 且於矽膠管柱上純化(2至5% MeOH/DCM)殘餘物, 得到粗產物。藉由RP HPLC(水及0.1% HCOOH 之MeCN溶液)來進一步純化粗產物, 得到呈白色固體狀之化合物**20a** (47.0 mg, 49.8%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J_1=3.2$ Hz, $J_2=12.0$ Hz, 1H), 5.87-5.97 (m, 2H), 4.98-5.14 (m, 3H), 4.45 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=17.6$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H); ESI-LCMS: m/z 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例21

製備化合物(21a)



製備(P21-1): 向**P20-8** (250.0 mg, 0.3 mmol)於MeOH中之攪拌溶液中添加Pd/C (500.0 mg), 且在室溫下在 H_2 (氣球)下攪拌混合物18小時。過濾反應物, 且在減壓下移除溶劑。藉由製備型TLC (30% EtOAc/PE)純化殘餘物, 得到呈白色泡沫狀之**P21-1** (210.0 mg, 84.0%)。

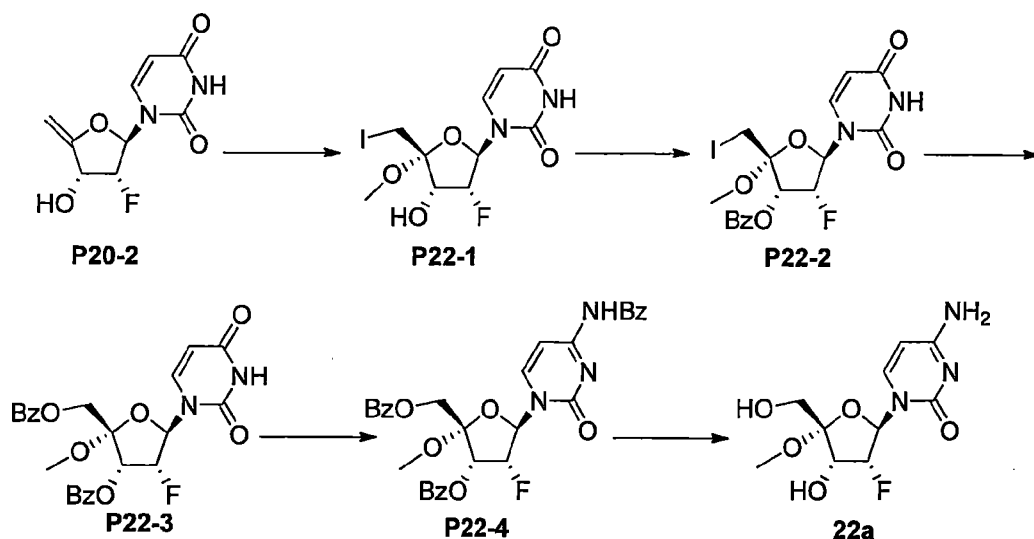
製備(P21-2): 向**P21-1** (210.0 mg, 0.3 mmol)於無水THF中之攪拌溶液中添加TBAF (1 mL, 1 mmol), 且在室溫下攪拌混合物18小

時。在減壓下移除溶劑，且藉由製備型TLC (30% EtOAc/PE)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之化合物**21a** (111.2 mg, 74.6%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.75 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.83-7.32 (m, 14H), 6.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=14.8$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.86-5.15 (m, 2H), 4.15-4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.38-3.49 (m, 2H), 1.24-1.58 (m, 4H), 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ESI-MS: m/z 560 [M+H]⁺。

製備(P21)：將化合物P21-2 (81 mg)溶解於甲酸(80%)與水(20%)之混合物(5 mL)中。在室溫下攪拌所得溶液3小時，隨後濃縮。將殘餘物與甲醇/甲苯共蒸發三次。用5-12%甲醇/DCM進行矽膠層析，得到兩種化合物之混合物，將其溶解於具有一滴濃氨水之甲醇中，且濃縮。於矽膠上用5-12%甲醇/DCM純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**21a** (27 mg)；¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=3.2, 5.2$ Hz, 0.5H), 4.96 (dd, 3.2, 5.2 Hz, 0.5H), 4.42 (dd, $J=5.6, 17.2$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=11.6, 76$ Hz, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.31-1.61 (m, m, 3H), 0.94 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。MS: m/z 417 [M+2-甲基庚胺]⁺。

實例22

製備化合物(22a)



製備 (P22-1) : 在室溫下向 **P20-2** (5.23 g , 23.1 mmol) 於無水 MeOH (50 mL) 中之溶液中添加 PbCO_3 (12.7 g , 46.3 mmol) 。隨後在 0℃ 下逐滴添加 I_2 (11.7 g , 46.3 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 淬滅反應物，且溶解於 EA 中。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且濃縮。由管柱純化 (DCM/MeOH=100/1 至 20/1) 殘餘物，得到呈白色固體狀之 **P22-1** (5.6 g , 71.8%) 。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J_1=J_2=7.6$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J_1=4.4$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1H); 4.65 (dd, $J_1=20.0$ Hz, $J_2=20.4$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H) 。

製備(P22-2)：在0℃下向**P22-1** (5.6 g, 14.5 mmol)於無水吡啶(20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BzCl (2.9 g, 20.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物10小時。用H₂O淬滅反應物，且濃縮溶液。將殘餘物溶解於EA中，且用飽和NaHCO₃洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化(20至40% EA/PE)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**P22-2** (4.9 g, 74.2%)。

製備(P22-3)：將**P22-2** (4.9 g, 10.0 mmol)、BzONa (14.4 g, 100

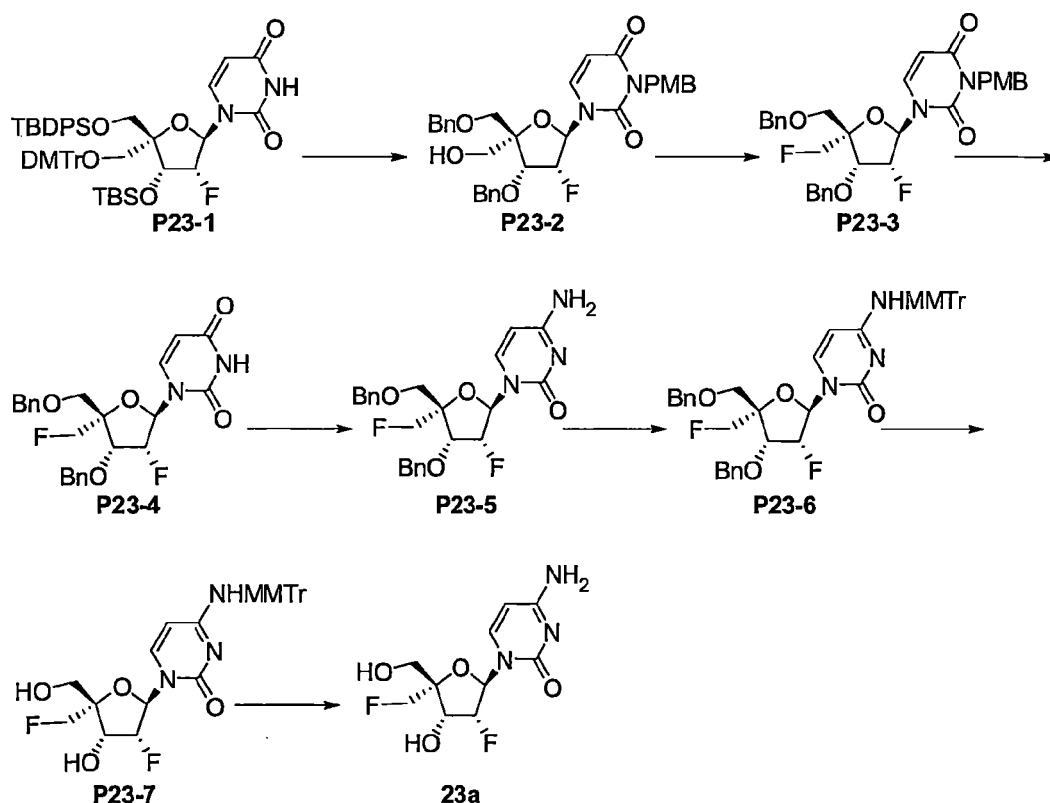
mmol)及15-冠-5 (22.0 g, 100 mmol)懸浮於DMF (200 mL)中。在60-70°C下攪拌混合物3天。藉由過濾移除沈澱物，且用EA稀釋濾液。用鹽水洗滌溶劑，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(20至60% EA/PE)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**P22-3** (2.3 g, 47.9%)。

製備(P22-4)：將**P22-3** (2.3 g, 4.8 mmol)、DMAP (1.2 g, 9.6 mmol)、TPSCl (2.9 g, 9.6 mmol)及Et₃N (0.97 g, 9.6 mmol)懸浮於MeCN (10 mL)中。在室溫下攪拌混合物14小時。添加NH₃之THF溶液(飽和，0°C，100 mL)至混合物中，且在室溫下攪拌混合物2小時。移除溶劑，且由管柱純化(DCM/MeOH=100:1至50:1)殘餘物，得到粗產物(1.2 g)。將粗產物溶解於吡啶中，且添加BzCl (0.42 g, 3.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時，且用水淬滅。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=2:1至1:1)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**P22-4** (460 mg, 31%)。

製備(22a)：將**P22-4** (0.46 g, 0.8 mmol)溶解於飽和甲醇氨(100 mL)中，且在室溫下攪拌混合物14小時。移除溶劑，且將殘餘物溶解於H₂O中，且用DCM洗滌。將水相凍乾，且藉由製備型HPLC (0.1%甲酸之水溶液/乙腈)來進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**22a** (145 mg, 78.9%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.88 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.03 (d, *J*=18.4 Hz, 1H), 5.87 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.86-5.00 (m, 1H), 4.49 (dd, *J*₁=23.2 Hz, *J*₂=22.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.66 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H); ESI-MS: *m/z* 276 [M+H]⁺。

實例23

製備化合物(23a)



製備(P23-2)：向P23-1 (3.1 g, 4.5 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加無水K₂CO₃ (1.24 g, 9.03 mmol)及PMBCl (1.40 g, 9.03 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物隔夜。用水淬滅反應物，且用EA萃取。濃縮有機層，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=10:1至4:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之中間物(2.36 g, 74.8%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29-7.88 (m, 23H), 6.83-6.98 (m, 6H), 6.35-6.45 (m, 1H), 4.51-5.50 (m, 6H), 3.89-3.95 (m, 9H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.03 (d, *J*=11.2Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.89 (m, 9H), 0.01-0.11 (m, 6H)。中間物用於下一步驟中。

在室溫下向中間物(11.0 g, 10.47 mmol)於無水THF (100 mL)中之攪拌溶液中添加TBAF (8.20 g, 31.42 mmol)，且在室溫下攪拌混合物5小時。移除溶液，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=5:1至1:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之第二中間物(5.99 g, 82%)。

在0℃下向第二中間物(500 mg, 0.716 mmol)於無水DMF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加NaH (51.5 mg, 2.14 mmol)及BnBr (365 mg, 2.14 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用水淬滅溶液，且用EA萃取。於矽膠管柱上純化(PE:EA=10:1至4:1)經濃縮之有機相，得到呈白色固體狀之第三中間物(496 mg, 79%)。

在室溫下將第三中間物(2.5 g, 2.84 mmol)溶解於80% HOAc (25 mL)中，且在室溫下攪拌混合物隔夜。用MeOH淬滅反應物，且移除溶劑。於矽膠管柱上純化(PE:EA=5:1至1:1)粗物質，得到呈白色固體狀之**P23-2** (1.2 g, 73%)。

製備(P23-3)：在-78℃下向DAST (1.39 g, 8.68 mmol)於無水甲苯 (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加**P23-2** (1.0 g, 1.73 mmol)之溶液。在-78℃下攪拌混合物30分鐘。將溶液逐漸加熱至60℃，隨後攪拌隔夜。將混合物傾入飽和Na₂CO₃溶液中。於矽膠管柱上純化(PE:EA=10:1至4:1)經濃縮之有機相，得到呈白色固體狀之**P23-3** (449 mg, 45%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 12H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.14 (dd, *J*=16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.18-5.50 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.45-4.88 (m, 7H), 3.67-3.89 (m, 5H)。

製備(P23-4)：在室溫下攪拌**P23-3** (1.20 g, 2.07 mmol)及CAN (3.41 g, 6.23 mmol)於MeCN:水溶液(3:1, 10 mL)中之混合物隔夜。添加鹽水(10 mL)，且用EA萃取混合物。乾燥經合併之有機萃取物，且在減壓下蒸發。藉由矽膠層析(PE:EA=10:1至2:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**P23-4** (475 mg, 49.8%)。

製備(P23-5)：在室溫下向**P23-4** (550 mg, 210 μmol)於無水MeCN (10 mL)中之攪拌溶液中添加TPSCl (725 mg, 2.40 mmol)、DMAP (293 mg, 2.40 mmol)及TEA (242 mg, 2.40 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加NH₄OH (25 mL)，且攪拌混合物2小時。移

除溶劑，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=8:1至2:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P23-5** (700 mg粗物質)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 10H), 6.13 (dd, $J_1=17.2$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 5.48-5.53 (m, 1H), 5.11-5.26 (m, 1H), 4.44-4.74 (m, 7H), 3.89 (dd, $J_1=10.4$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J_1=10.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H)。

製備(P23-6)：在室溫下向**P23-5** (1.0 g, 2.18 mmol)於無水DCM (15 mL)中之攪拌溶液中添加MMTrCl (2.02 g, 6.56 mmol)及AgNO₃ (1.11 g, 6.56 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。濾出固體，且用DCM洗滌。用鹽水洗滌濾液，且經Na₂SO₄乾燥。濃縮有機相，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=8:1至2:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P23-6** (520 mg, 41%)。

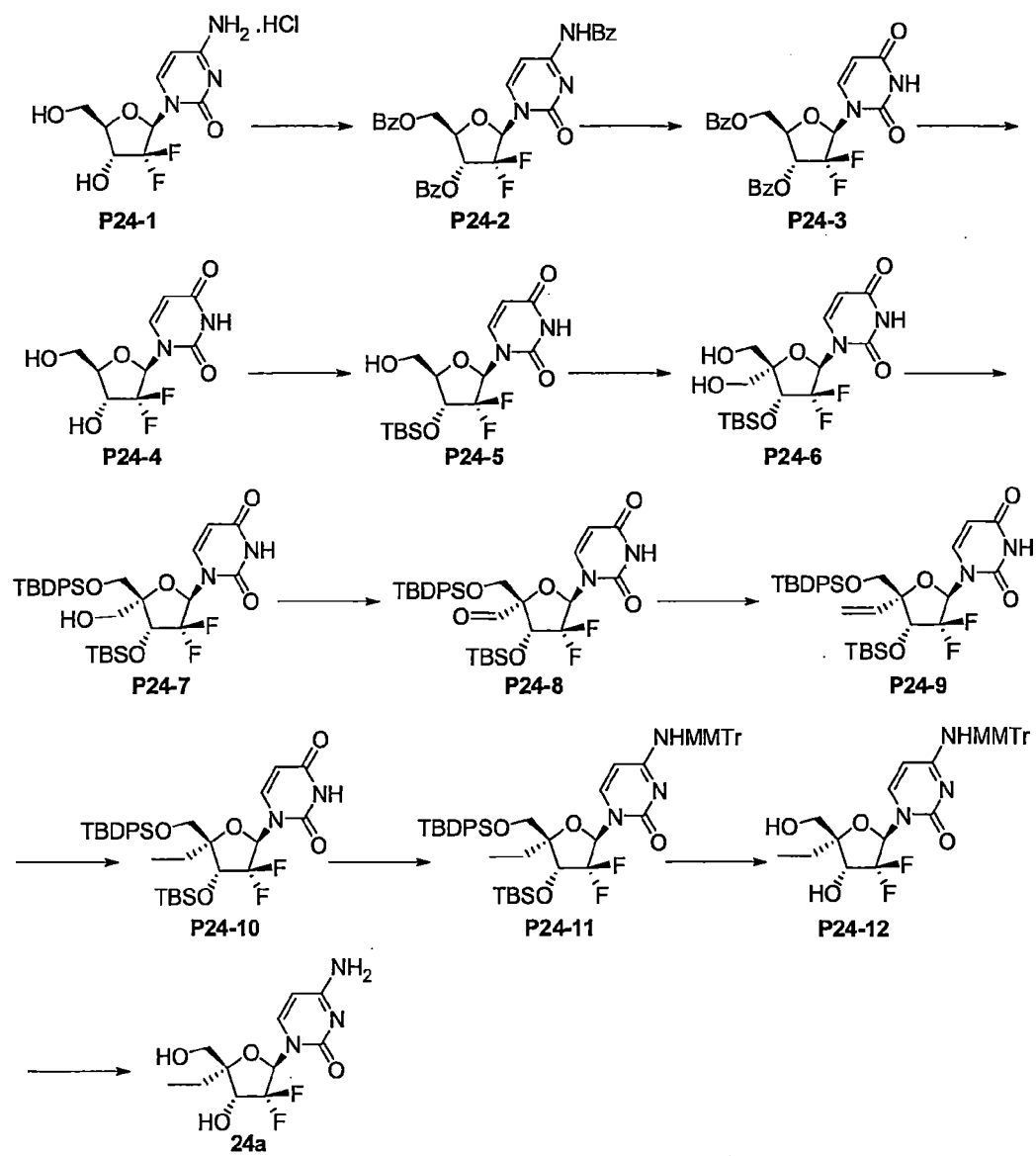
製備(P23-7)：向**P23-6** (520 mg, 0.713 mmol)於丙酮中之攪拌溶液中添加甲酸銨(2.0 g, 31.7 mmol, 逐份)及10%鈀/碳(1.0 g)。使混合物回流12小時。濾出催化劑，且用溶劑洗滌。向濾液中添加EA，且用鹽水洗滌。藉由管柱層析(DCM:MeOH=100:1至15:1)及製備型TLC純化經濃縮之有機相，得到呈白色固體狀之**P23-7** (270 mg, 69.0%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.54 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 12H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.99-6.04 (m, 1H), 5.82 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.39 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.09 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.32-4.58 (m, 3H), 3.54-3.72 (m, 5H)。ESI-MS: m/z 549.6 [M+H]⁺。

製備(23a)：在室溫下將**P23-7** (130 mg, 0.236 mmol)溶解於80% HCOOH (20 mL)中，且在50°C下攪拌混合物12小時。移除溶劑，且將殘餘物與甲苯共蒸發兩次。在60°C下將殘餘物再溶解於MeOH (20 mL)中，且持續攪拌48小時。移除溶劑，且藉由管柱層析(DCM:MeOH=100:1至10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物

23a (45 mg , 69.0%) 。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.00 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J_1=16.0$ Hz, $J_2=4.0$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.18-5.21 (m, 1H), 5.05-5.07 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.51-4.57 (m, 2H), 3.84 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H) 。 ESI-MS: m/z 277.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 554.8 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例24

製備化合物(24a)



製備(P24-2)：在25℃下向**P24-1** (30.0 g, 100.0 mmol)於吡啶(300 mL)中之溶液中添加BzCl (56.0 g, 400 mmol)。在25℃下攪拌混合物15小時。濃縮混合物，且藉由管柱層析(PE:EA=20:1至2:1)純化，得到粗物質**P24-2** (55.0 g, 81%)。

製備(P24-3)：將**P24-2** (55.0 g, 92 mmol)溶解於80% HOAc水溶液中，且使混合物回流14小時。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物與甲苯共蒸發。於矽膠管柱上純化(PE/EA=4:1至2:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P24-3** (39.2 g, 83%)。

製備(P24-4)：將**P24-3** (39.2 g, 83 mmol)溶解於飽和甲醇氨中，且在室溫下攪拌所得溶液15小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH=50:1至20:1)殘餘物，得到**P24-4** (21.0 g, 95.8%)。

製備(P24-5)：在0℃下向**P24-4** (21.0 g, 79.5 mmol)於吡啶(250 mL)中之溶液中添加DMTrCl (28.2 g, 83.5 mmol)。在室溫下攪拌溶液15小時。用MeOH淬滅反應物，且在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc中，且用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。將殘餘物溶解於DCM (300 mL)中。添加咪唑(13.6 g, 200 mmol)及TBSCl (30.0 g, 200 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。用NaHCO₃及鹽水洗滌反應混合物。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。將殘餘物(48.5 g, 79.5 mmol)溶解於80% HOAc水溶液(400 mL)中。在室溫下攪拌混合物20小時。用EtOAc稀釋混合物，且用NaHCO₃溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且藉由矽膠管柱層析(1-2% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**P24-5** (21.0 g, 70%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J*₁=6.0 Hz, *J*₂=10.0 Hz, 1H), 5.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.88 (dd, *J*₁=2.8 Hz, *J*₂=5.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J*₁=2.8 Hz, *J*₂=5.2 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.15 (m, 6H)。ESI-MS: *m/z* 379.1 [M+H]⁺。

製備(P24-6)：在室溫下向 **P24-5** (21.0 g, 55.6 mmol) 於無水 CH_3CN (200 mL) 中之溶液中添加 IBX (17.1 g, 61.1 mmol)。使反應混合物回流1小時，隨後將其冷卻至 0°C 。濾出沈澱物，且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之醛 (21.0 g, 55.6 mmol)。向醛 (21.0 g, 55.6 mmol) 於二噁烷 (200 mL) 中之溶液中添加 37% CH_2O (22.2 mL, 222.4 mmol) 及 2 N NaOH 水溶液 (55.6 mL, 111.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後用 AcOH 中和至 $\text{pH}=7$ 。向反應物中添加 EtOH (50 mL) 及 NaBH_4 (12.7 g, 333.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物，用 EA 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析 (1-3% MeOH/DCM) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **P24-6** (13.5 g, 59.5%)。

製備(P24-7)：在 0°C 下向 **P24-6** (13.5 g, 33.1 mmol) 於 DCM (100 mL) 中之溶液中添加吡啶 (20 mL) 及 DMTrCl (11.2 g, 33.1 mmol)。在 25°C 下攪拌溶液3小時，隨後用 MeOH (30 mL) 處理。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析 ($\text{DCM}:\text{MeOH}=300:1$ 至 $100:1$) 純化殘餘物，得到殘餘物。將殘餘物溶解於無水吡啶 (150 mL) 中，且添加 TBDPSCl (16.5 g, 60 mmol) 及 AgNO_3 (10.2 g, 60 mmol)。在 25°C 下攪拌混合物15小時，隨後過濾，且濃縮。將混合物溶解於 EtOAc 中，且用鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層。藉由矽膠管柱層析 ($\text{DCM}:\text{MeOH}=300:1$ 至 $100:1$) 純化，得到呈黃色固體狀之產物 (16.2 g, 85.3%)。將固體溶解於 80% HOAc 水溶液 (400 mL) 中。在室溫下攪拌混合物15小時。用 EtOAc 稀釋混合物，且用 NaHCO_3 溶液及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且藉由矽膠管柱層析 ($\text{DCM}:\text{MeOH}=200:1$ 至 $50:1$) 純化，得到呈白色固體狀之 **P24-7** (9.5 g, 86.5%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.39-7.70 (m, 11H), 6.34-6.38 (m, 1H), 5.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J_1=10.0$ Hz, $J_2=16.0$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=11.6$ Hz, 1H), 3.48-3.84 (m,

2H), 3.49 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=11.6$ Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

製備(P24-8)：在0℃下在氮氣下向**P24-7** (6.0 g, 9.3 mmol)於無水DCM (80 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(7.9 g, 18.6 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。在真空中移除溶劑，且用乙醚(50 mL)濕磨殘餘物。經由MgSO₄墊過濾混合物，且與等體積之含Na₂S₂O₃·5H₂O之飽和NaHCO₃ (50 mL)一起攪拌有機溶劑，直至有機層變得清澈(大約10分鐘)。分離有機層，用鹽水洗滌，且經MgSO₄乾燥。在真空中濃縮之後，獲得呈紅色固體狀之**P24-8** (5.8 g, 98%)。

製備(P24-9)：在-70℃下在氮氣下向溴化甲基三苯基磷(9.6 g, 27.0 mmol)於無水THF (60 mL)中之混合物中添加n-BuLi (10.8 mL, 27.0 mmol)。在0℃下攪拌反應物30分鐘。在0℃下在氮氣下逐滴添加**P24-8** (5.8 g, 9.0 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物12小時。用NH₄Cl淬滅反應物，且用EtOAc萃取。分離有機層，乾燥，且濃縮，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=300:1至100:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P24-9** (3.0 g, 51%)。

製備(P24-10)：在25℃下在氮氣氛圍下向**P24-9** (2.9 g, 4.5 mmol)於無水MeOH (20 mL)中之溶液中添加Pd/C (1.4 g)。在25℃下攪拌混合物1小時。過濾溶液，蒸發至乾燥，且於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=300:1至100:1)，得到呈白色固體狀之**P24-10** (2.3 g, 79.3%)。

製備(P24-11)：在室溫下向**P24-10** (1.0 g, 1.55 mmol)於無水CH₃CN (20 mL)中之溶液中添加TPSCl (940 mg, 3.1 mmol)、DMAP (380 mg, 3.1 mmol)及NEt₃ (470 mg, 4.6 mmol)。在室溫下攪拌反應物5小時。添加NH₄OH (8 mL)，且攪拌反應物1小時。用DCM (150 mL)稀釋混合物，且用水、0.1 M HCl及飽和NaHCO₃水溶液洗滌。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(PE:EA=10:1至1:1)純化殘餘物，得到呈

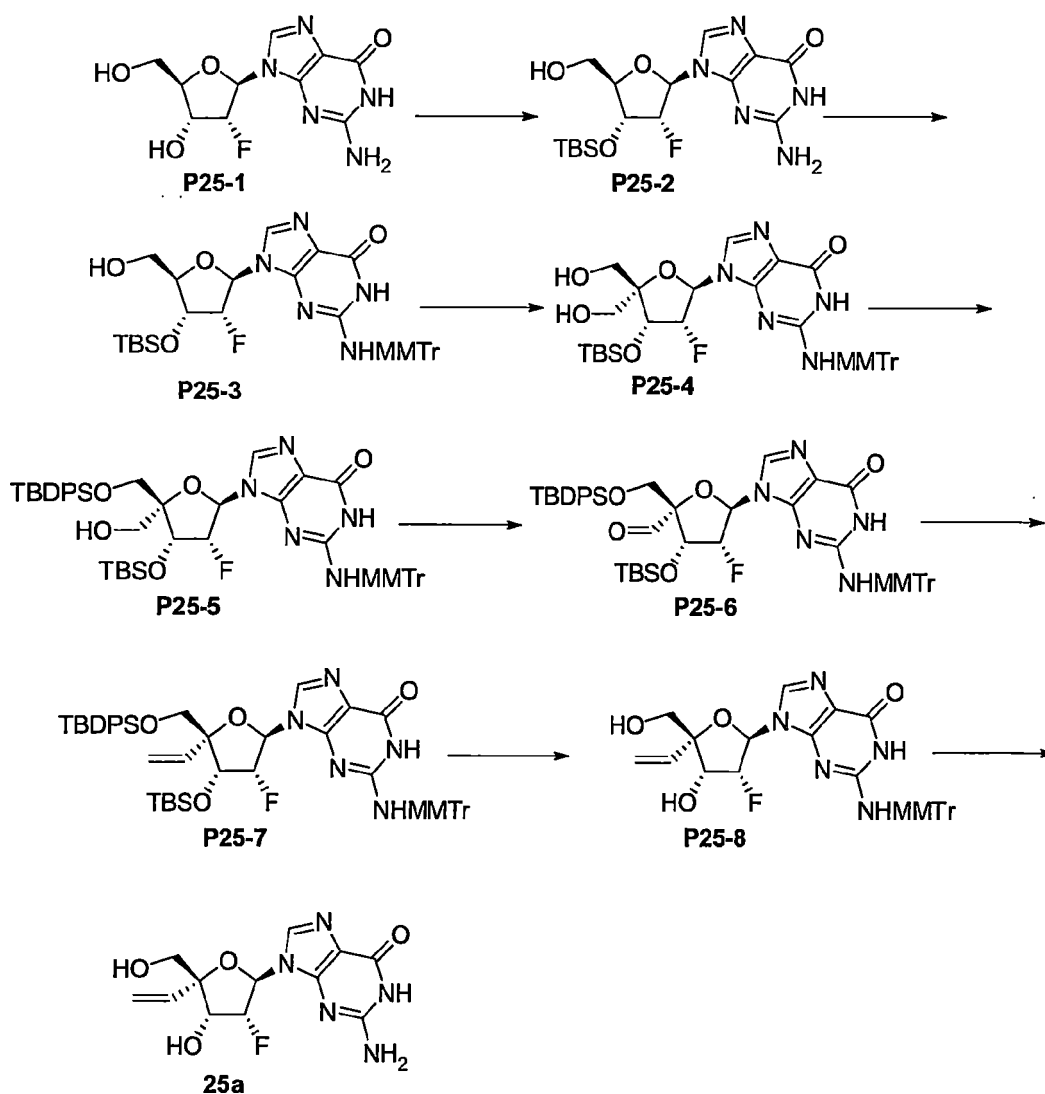
黃色固體狀之粗產物(900 mg, 90%)。在室溫下向粗產物於DCM (10 mL)中之溶液中添加MMTrCl (930 mg, 3.0 mmol)、AgNO₃ (510 mg, 3.0 mmol)及三甲基吡啶(720 mg, 6.0 mmol)。在室溫下攪拌反應物12小時，過濾反應物，濃縮，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化，得到呈黃色固體狀之**P24-11** (1.1 g, 77.6%)。

製備(P24-12)：在25°C下向**P24-11** (1.1 g, 1.2 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液中添加NH₄F (1.0 g, 30 mmol)，且在70°C下攪拌15小時。過濾溶液，且蒸發至乾燥，且藉由矽膠管柱純化(DCM:MeOH=200:1至20:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P24-12** (450 mg, 66.6%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1H), 7.62 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 12H), 6.83-6.85 (m, 2H), 6.29 (d, J =7.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J =6.0 Hz, 1H), 5.94 (t, J =8.0 Hz, 1H), 5.22 (t, J =5.2 Hz, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57-3.62 (m, 1H), 1.39-1.60 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 3H)。ESI-LCMS: m/z 563.6 [M+H]⁺。

製備(24a)：在25°C下將**P24-12** (250 mg, 0.44 mmol)溶解於80% HCOOH之H₂O溶液(6.0 g)中。在35°C下攪拌混合物15小時。將溶液蒸發至乾燥，溶解於MeOH (30 mL)中，且在60°C下攪拌12小時。將溶液蒸發至乾燥，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=100:1至100:1)純化，得到呈白色固體狀之化合物**24a** (125.6 mg, 97%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (d, J =7.6 Hz, 1H), 6.19 (t, J =7.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J =7.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J =13.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J =12.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J =12.0 Hz, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 0.95 (t, J =7.6 Hz, 3H)。ESI-LCMS: m/z 291.9 [M+H]⁺。

實例25

製備化合物(25a)



製備(P25-2)：在25℃下向**P25-1** (20.0 g, 70.16 mmol)於無水吡啶 (200 mL)中之溶液中添加咪唑(19.08 g, 280.7 mmol)及TBSCl (42.10 g, 280.7 mmol)。在25℃下攪拌溶液15小時，隨後在減壓下濃縮至乾燥。用EtOAc洗滌殘餘物，得到呈白色固體狀之粗產物(36.4 g)。將粗產物溶解於THF (150 mL)及H₂O (100 mL)中，隨後添加HOAc (300 mL)。在80℃下攪拌溶液13小時。將反應物冷卻至室溫，且在減壓下將混合物濃縮至乾燥。溶解殘餘物，用EtOAc洗滌，且乾燥，得到呈白色固體狀之**P25-2** (31.2 g, 60.9%)。

製備(P25-3)：向**P25-2** (31.2 g, 78.2 mmol)於無水吡啶(300 mL)

中之攪拌溶液中添加Ac₂O (11.96 g, 117.3 mmol)。在25℃下攪拌混合物18小時。隨後添加MMTrCl (72.3 g, 234.6 mmol)及AgNO₃ (39.9 g, 234.6 mmol)。在25℃下攪拌溶液15小時。且添加H₂O以淬滅反應物。在減壓下將溶液濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc中，且用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物。由矽膠純化(DCM:MeOH=200:1至50:1)殘餘物，得到產物。將產物溶解於NH₃/MeOH (300 mL)中，且在25℃下攪拌混合物20小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=100:1至50:1)殘餘物，得到呈黃色固體狀之**P25-3** (28.6 g, 86.5%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.01 (s, 1H), 7.23-7.35(m, 12H), 6.85-6.87 (m, 2H), 5.60 (dd, *J*₁=11.2 Hz, *J*₂=5.6 Hz, 1H), 4.78-4.94 (m, 1H), 4.44 (dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=4.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.50 (dd, *J*₁=32.0 Hz, *J*₂=12.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.12-0.14 (m, 6H)。

製備(P25-4)：在20℃下向**P25-3** (7.24 g, 10.79 mmol)於無水CH₃CN (100 mL)中之溶液中添加IBX (3.93 g, 14.03 mmol)。在90℃下使反應混合物回流1小時。過濾反應物，且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之醛(7.1 g)。向醛(7.1 g, 10.6 mmol)於二噁烷(80 mL)中之溶液中添加37% CH₂O (4.2 mL, 42.4 mmol)及2 N NaOH水溶液(8.0 mL, 15.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時，隨後用AcOH中和至pH=7。向反應物中添加EtOH (30 mL)及NaBH₄ (2.4 g, 63.6 mmol)，隨後攪拌反應物30分鐘。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅混合物。用EA萃取混合物，且經Na₂SO₄乾燥有機層。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**P25-4** (4.86 g, 65.4%)。

製備(P25-5)：在0℃下向**P25-4** (3.8 g, 5.4 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中添加吡啶(10 mL)及DMTrCl (1.8 g, 5.4 mmol)。在25℃下

攪拌溶液1小時。用MeOH (15 mL)處理反應混合物，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之單DMTr保護之中間物(3.6 g, 66.4%)。向中間物於無水吡啶(30 mL)中之溶液中添加TBDPSCl (2.96 g, 10.8 mmol)及AgNO₃ (1.84 g, 10.8 mmol)。在25°C下攪拌混合物15小時。過濾混合物，且濃縮，隨後溶解於EtOAc中，且用鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，隨後濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之純中間物(3.8 g, 85.1%)。在-78°C下向中間物(3.6 g, 2.9 mmol)於無水DCM (50 mL)中之溶液中添加含Cl₂CHCOOH (1.8 mL)之無水DCM (18 mL)。在-10°C下攪拌混合物30分鐘。用飽和NaHCO₃水溶液淬滅混合物，且用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，隨後藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化，得到呈白色固體狀之**P25-5** (2.2 g, 80.7%)。

製備(P25-6)：在25°C下向戴斯-馬丁高碘烷(2.5 g, 5.8 mol)於無水CH₂Cl₂ (30 mL)中之懸浮液中添加**P25-5** (2.2 g, 2.3 mol)。在25°C下攪拌混合物4小時。在真空中移除溶劑，且用乙醚(30 mL)濕磨殘餘物。經由MgSO₄墊過濾混合物。與等體積之含Na₂S₂O₃·5H₂O之飽和NaHCO₃ (30 mL)一起攪拌有機溶劑，直至有機層變得清澈(大約10分鐘)。分離有機層，用鹽水洗滌，且經MgSO₄乾燥。在真空中移除溶劑，得到呈黃色固體狀之**P25-6** (2.1 g, 95%)。

製備(P25-7)：在-78°C下經1分鐘向溴化甲基-三苯基-磷(2.3 g, 6.6 mmol)於無水THF (30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加n-BuLi (2.6 mL, 6.6 mmol, 2.5 M THF溶液)。在0°C下持續攪拌1小時。將**P25-6** (2.1 g, 2.2 mmol)添加至混合物中，隨後在25°C下攪拌15小時。用飽和NH₄Cl (50 mL)淬滅反應物。用EtOAc萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機相，過濾，且蒸發至乾燥，得到淡黃色油狀物。藉由管柱

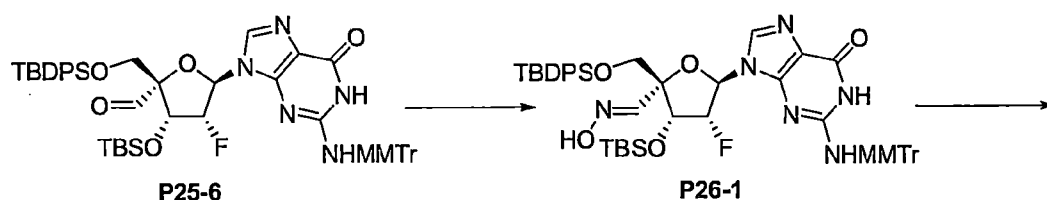
層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化油狀物，得到呈白色固體狀之 **P25-7** (1.6 g, 76%)。

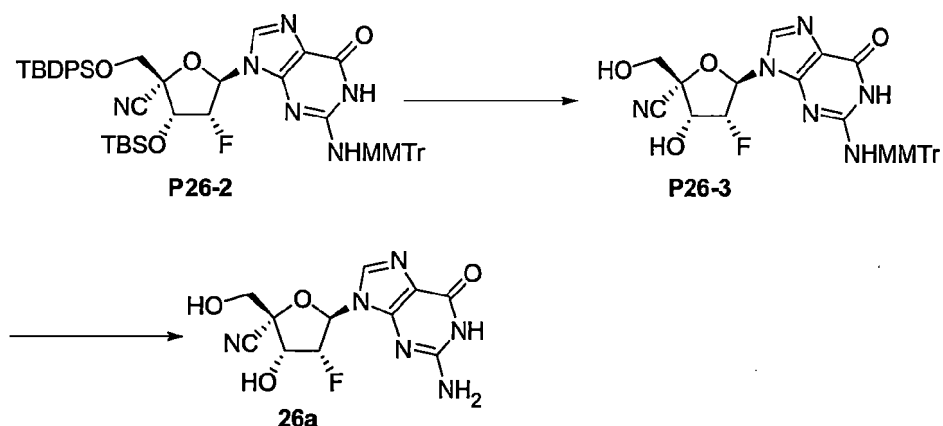
製備(P25-8)：向 **P25-7** (1.6 g, 1.7 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加NH₄F (1.5 g, 40 mmol)，且在70℃下攪拌混合物15小時。過濾溶液，且蒸發至乾燥。由矽膠管柱純化(DCM:MeOH=200:1至20:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之 **P25-8** (450 mg, 49%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 12H), 6.82-6.84 (m, 2H), 5.92 (dd, *J*₁=11.2 Hz, *J*₂=17.6 Hz, 1H), 5.55-5.59 (m, 1H), 5.18-5.31 (m, 2H), 4.54-4.68 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (dd, *J*₁=12.4 Hz, *J*₂=36.4 Hz, 2H)。ESI-LCMS: *m/z* 584.1 [M+H]⁺。

製備(25a)：將 **P25-8** (130 mg, 0.22 mmol)溶解於80% HCOOH中，且在25℃下攪拌混合物1小時。隨後將溶液蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH (30 mL)中，且在60℃下攪拌12小時。隨後將溶液蒸發至乾燥，且用EtOAc洗滌殘餘物，得到呈白色固體狀之 **P25** (52.3 mg, 76%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.03 (s, 1H), 6.17 (dd, *J*₁=3.2 Hz, *J*₂=16.8 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J*₁=11.2 Hz, *J*₂=17.2 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J*₁=1.6 Hz, *J*₂=17.2 Hz, 1H), 5.23-5.38 (m, 2H), 4.76 (dd, *J*₁=4.8 Hz, *J*₂=18.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J*₁=12.0 Hz, *J*₂=44.8 Hz, 2H)。ESI-MS: *m/z* 334.1 [M+Na]⁺。

實例26

製備化合物(26a)





製備(P26-1)：在25℃下向**P25-6** (2.1 g, 2.2 mmol)於吡啶中之攪拌溶液中添加HONH₂.HCl (0.61 g, 8.8 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。濃縮混合物，且藉由管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P26-1** (1.8 g, 83%)。

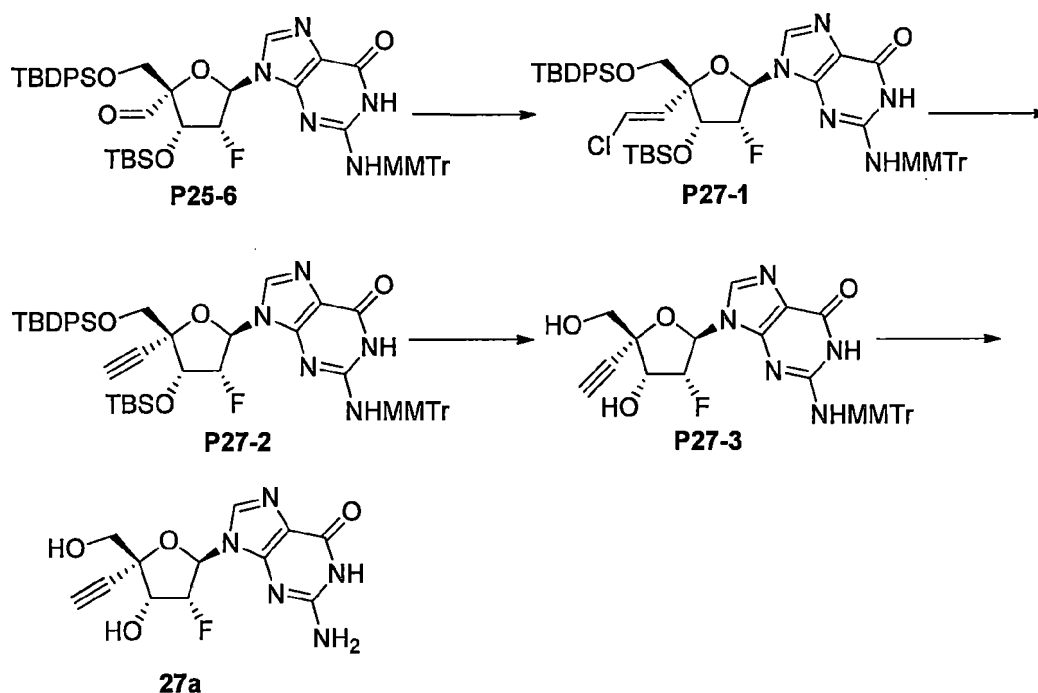
製備(P26-2)：在0℃下向**P26-1** (1.4 g, 1.47 mmol)於DCM中之攪拌溶液中添加TEA (0.44 g, 4.4 mmol)及甲磺醯氯(0.34 g, 2.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。用飽和NaHCO₃水溶液淬滅混合物，且用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾，且蒸發。藉由管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P26-2** (1.1 g, 79%)。

製備(P26-3)：向**P26-2** (1.1 g, 1.18 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加NH₄F (1.5 g, 40 mmol)，且在70℃下攪拌混合物15小時。過濾溶液，且蒸發至乾燥。由矽膠管柱純化(DCM:MeOH=200:1至20:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P26-3** (400 mg, 71%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 12H), 6.86-6.88 (m, 2H), 5.82 (dd, *J*₁=2.0 Hz, *J*₂=20.0 Hz, 1H), 4.51-4.66 (m, 1H), 3.94 (dd, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=20.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (dd, *J*₁=12.4 Hz, *J*₂=42.0 Hz, 2H)。ESI-LCMS: *m/z* 583.1 [M+H]⁺。

製備(26a)：將**P26-3** (200 mg, 0.34 mmol)溶解於80% HCOOH水溶液中。在25℃下攪拌混合物1小時。將溶液蒸發至乾燥，溶解於MeOH (30 mL)中，且在60℃下攪拌12小時。移除溶劑，且用EtOAc洗滌殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**26a** (100.4 mg, 95%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.34 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=19.6$ Hz, 1H), 5.49 (ddd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=4.4$ Hz, $J_3=52.4$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=20.8$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J_1=12.4$ Hz, $J_2=44.8$ Hz, 2H)。ESI-MS: m/z 311.1 [M+H]⁺。

實例27

製備化合物(27a)



製備(P27-1)：在-78℃下經10分鐘向氯化氯甲基-三苯基-磷(1.9 g, 5.4 mmol)於無水THF (30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加n-BuLi (2.16 mL, 5.4 mmol, 2.5 M THF溶液)。在-78℃下持續攪拌2小時。添加**P25-6** (1.7 g, 1.8 mmol)，且在25℃下攪拌混合物15小時。用飽

和 NH_4Cl (50 mL)淬滅反應物。用EtOAc萃取混合物。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機相，過濾，且蒸發至乾燥，得到淡黃色油狀物。藉由管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化油狀物，得到呈白色固體狀之**P27-1** (1.2 g, 70%)。

製備(P27-2)：在 -78°C 下經10分鐘向**P27-1** (1.2 g, 1.3 mmol)於無水THF (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加n-BuLi (8.0 mL, 20 mmol, 2.5 M THF溶液)。在 -78°C 下持續攪拌4小時。用飽和 NH_4Cl (50 mL)淬滅反應物。用EtOAc (50×2 mL)萃取混合物。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機相，過濾，且蒸發至乾燥。藉由管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P27-2** (1.0 g, 83%)。

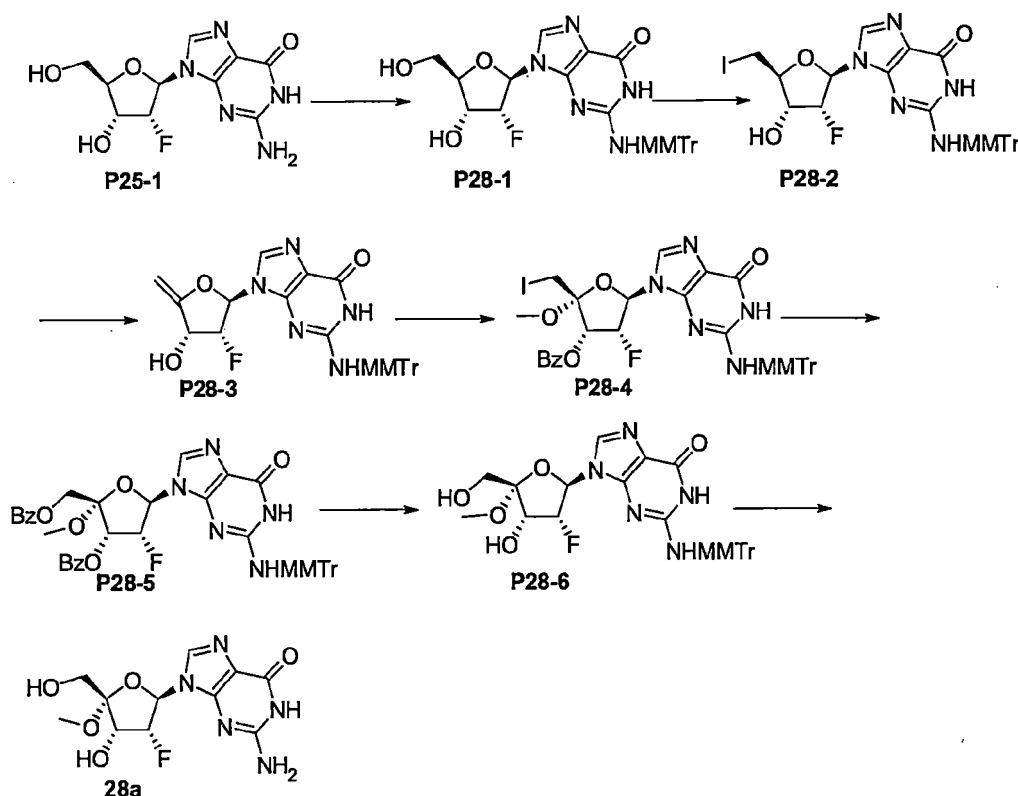
製備(P27-3)：向**P27-2** (1.0 g, 1.1 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液中添加 NH_4F (1.5 g, 40 mmol)，且在 70°C 下攪拌混合物25小時。過濾溶液，且將濾液蒸發至乾燥。於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=200:1至20:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P27-3** (240 mg, 38%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 12H), 6.84~6.87 (m, 2H), 5.67 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=19.2$ Hz, 1H), 4.47-4.62 (m, 1H), 3.94 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=22.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (dd, $J_1=12.4$ Hz, $J_2=47.2$ Hz, 2H), 3.04 (s, 1H). ESI-LCMS: m/z 582.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

製備(27a)：將**P27-3** (130 mg, 0.22 mmol)溶解於80% HCOOH 水溶液中。在 25°C 下攪拌混合物1小時。將溶液蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH (30 mL)中，且在 60°C 下攪拌12小時。移除溶劑，且用EtOAc洗滌殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**27a** (43.0 mg, 63%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 6.22 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=18.4$ Hz, 1H), 5.49 (ddd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, $J_3=53.2$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=20.0$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J_1=12.4$ Hz, $J_2=46.8$ Hz, 2H),

3.12 (s, 3H) 。 ESI-MS: m/z 310.1 $[M+H]^+$ 。

實例28

製備化合物(28a)



製備(P28-1)：在0℃下向**P25-1** (5.7 g, 20 mmol)於無水吡啶(20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加Ac₂O (5.8 mL, 60 mmol)。在室溫下攪拌混合物10小時。添加AgNO₃ (8.5 g, 50 mmol)及MMTrCl (15.5 g, 50 mmol)。在室溫下攪拌混合物10小時。用飽和NaHCO₃淬滅溶液，且用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH=100:1至50:1)殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之中間物(12.1 g, 93.4%)。在室溫下用飽和NH₃之MeOH溶液處理固體14小時。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=80:1至30:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**P28-1** (9.2 g, 87.5%)。

製備(P28-2)：向**P28-1** (9.2 g, 16.5 mmol)於無水THF (300 mL)中

之攪拌溶液中添加咪唑 (9.0 g, 132 mmol) 及 PPh_3 (34.8 g, 132 mmol)。在 0°C 下在 N_2 下逐滴添加 I_2 (26.0 g, 103 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌混合物 18 小時。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬滅反應物，且用 EtOAc 萃取混合物。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析 (DCM/MeOH=80:1 至 30:1) 純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之 **P28-2** (10.3 g, 93.4%)。

製備(P28-3)：向 **P28-2** (10.2 g, 15.3 mmol) 於無水 THF (300 mL) 中之攪拌溶液中添加 DBU (4.7 g, 30.1 mmol)。在 60°C 下攪拌混合物 8 小時。用 NaHCO_3 溶液稀釋溶液，且用 EtOAc 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE/EtOAc=3:1 至 1:3) 純化殘餘物，得到呈淡黃色泡沫狀之 **P28-3** (6.2 g, 75.6%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.71(s, 1H), 7.23-7.76 (m, 14H), 6.74 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 5.83-5.88 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=16.0$ Hz, 2H), 4.57-4.89 (m, 2H), 4.30-4.35(m, 1H), 4.79 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

製備(P28-4)：在 0°C 下向 **P28-4** (5.42 g, 10 mmol) 於無水 CH_3OH (100 mL) 中之攪拌溶液中相繼添加 PbCO_3 (13.7 g, 53.1 mmol) 及 I_2 (12.3 g, 48.9 mmol) 於 CH_3OH (300 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌混合物 10 小時。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬滅溶液，且用 DCM 萃取。用 NaHCO_3 溶液洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮。藉由製備型 HPLC (MeCN 及 0.1% HCOOH 水溶液) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之純產物 (2.4 g, 34%)。將產物溶解於無水吡啶 (20 mL) 中，且在 0°C 下逐滴添加 BzCl (723 mg, 5.2 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物 1 小時。用 NaHCO_3 溶液淬滅溶液，且用 EtOAc 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE/EtOAc=5:1 至 1:1) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **P28-4** (2.1 g, 77.1%)。

製備(P28-5)：將 **P28-4** (2.0 g, 2.5 mmol)、 BzONa (3.6 g, 25

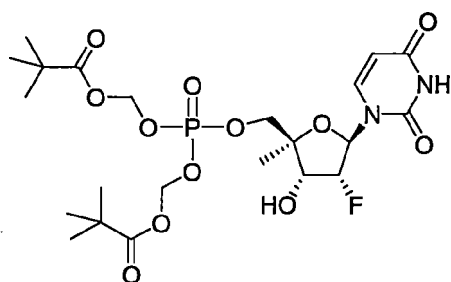
mmol)及15-冠-5 (5.5 g, 25 mmol)懸浮於DMF (50 mL)中。在110-125°C下攪拌混合物5天。藉由過濾移除沈澱物，且用EA稀釋濾液。用鹽水洗滌溶液，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(PE/EA=10/1至2/1)殘餘物，得到呈淡黃色泡沫狀之粗製**P28-5** (1.6 g, 80%)。

製備(P28-6)：將**P28-5** (1.6 g, 2.0 mmol)溶解於甲醇氨(100 mL，飽和)中，且在室溫下攪拌混合物20小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH=100:1至20:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**P28-6** (410 mg, 34.9%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.20-7.33 (m, 12H), 6.83-6.86 (m, 2H), 5.64 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=18.4$ Hz, 1H), 4.46-4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=22.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (dd, $J_1=12.4$ Hz, $J_2=30.4$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H)。ESI-LCMS: m/z 588.1 [M+H]⁺。

製備(28a)：將**P28-8** (200 mg, 0.34 mmol)溶解於80% HCOOH中，且在25°C下攪拌混合物1小時。將溶液蒸發至乾燥，且將殘餘物溶解於MeOH (30 mL)中，且在60°C下攪拌12小時。移除溶劑，且用EtOAc洗滌殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**28a** (46.1 mg, 43%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.22 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=18.8$ Hz, 1H), 5.25 (ddd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, $J_3=54.0$ Hz, 1H), 4.89-4.91 (m, 1H), 3.87 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 316.1 [M+H]⁺。

實例29

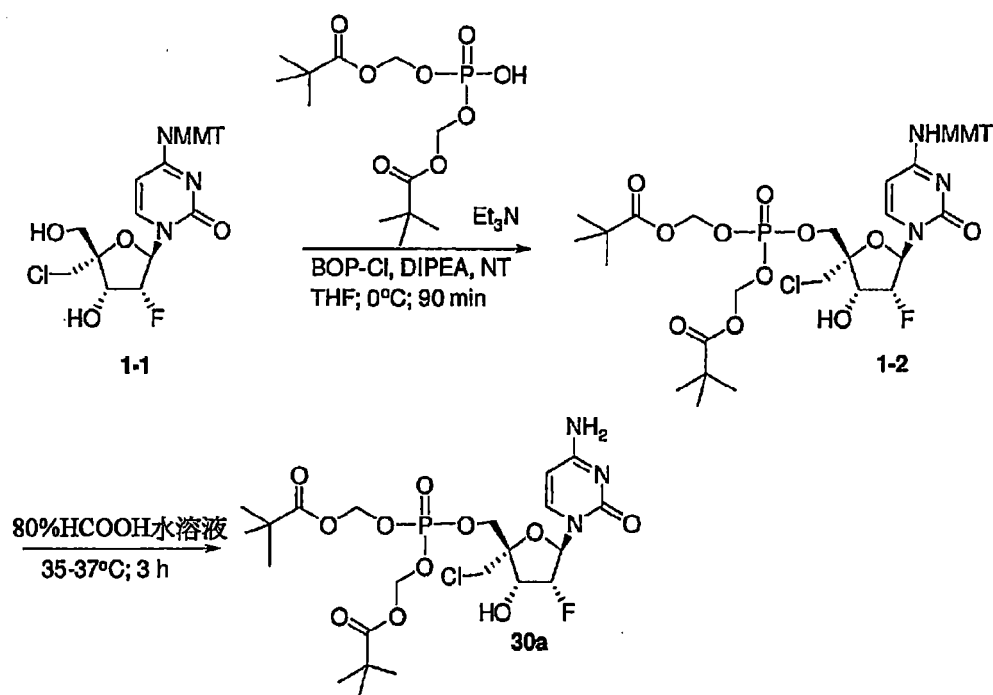
製備化合物(29a)



在0℃下在氬氣下向三苯膦(78 mg, 0.3 mmol)於無水1,4-二噁烷(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加DEAD (40%之甲苯溶液, 0.15 mL, 0.33 mmol)。將混合物升溫至室溫, 且添加化合物**10a** (26 mg, 0.1 mmol)及磷酸雙(特戊醯氧基甲基)酯(98 mg, 0.3 mmol)。在65℃下攪拌所得混合物3天。添加二異丙基乙胺(50 μ L), 且在70℃下攪拌混合物3天。分開進行相同規模之另一反應。合併兩份反應混合物, 且濃縮。用5-10%甲醇/DCM進行矽膠層析, 得到具有微量雜質之所要產物(20 mg)。進行第二次矽膠層析, 隨後用乙腈/水進行RP HPLC, 得到呈無色殘餘物形式之化合物(2.8 mg); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=18.8$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.654 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.650 (s, 1H), 5.21 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 0.5H), 5.07 (dd, 2.0, 5.2 Hz, 0.5H), 4.42 (dd, $J=5.6, 20.8$ Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 1.223 (s, 9H), 1.220 (m, 9H); ^{31}P NMR (CD_3OD) 4.92 (s); MS: m/z 698 [$\text{M}+2$ -甲基庚胺] $^+$ 。

實例30

製備化合物(30a)

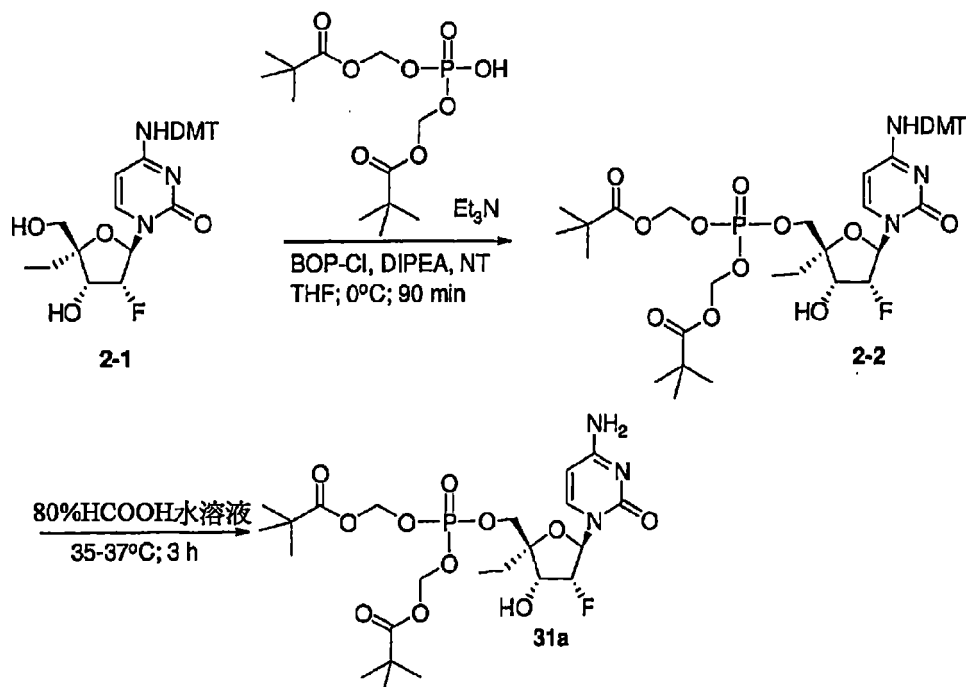


製備(1-2)：在Ar下向**1-1** (313 mg ; 0.55 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中添加雙(POM)磷酸三乙銨於THF中之溶液(自雙(POM)磷酸酯 (215 mg ; 1.2當量)、THF (2 mL)及 Et_3N (0.1 mL ; 1.3當量)製備)。於冰浴中冷卻所得混合物。添加二異丙基乙胺(0.38 mL ; 4當量)。隨後添加BOP-Cl (280 mg ; 2當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(125 mg ; 2當量)。在 0°C 下攪拌反應混合物90分鐘。用 CH_2Cl_2 (60 mL)稀釋混合物，且用飽和 NaHCO_3 水溶液(2×10 mL)及鹽水洗滌。用 CH_2Cl_2 (約20 mL)反萃取經合併之水層。乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機萃取物，且蒸發。於二氧化矽(25 g管柱)上用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{i-PrOH}$ 溶劑系統(2-10%梯度)純化殘餘物。產量：140 mg (27%)。

製備(30a)：在 $35-37^\circ\text{C}$ 下加熱**1-2** (110 mg ; 0.13 mmol)於80%甲酸水溶液中之溶液3小時。蒸發混合物，得到油狀殘餘物。將殘餘物與甲苯共蒸發2次。於矽膠管柱(10 g)上用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶劑系統(4-10%梯度)純化，得到化合物**30a** (46 mg, 59%產率)。 ^{31}P -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ -4.45。MS: m/z 646 ($\text{M}+46-1$)。

實例31

製備化合物(31a)



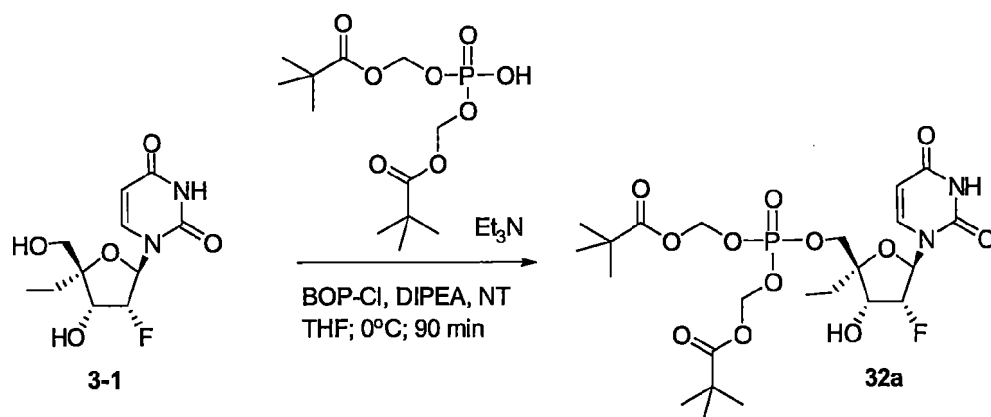
製備(2-2)：在Ar下向**2-1** (370 mg ; 0.64 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加雙(POM)磷酸三乙銨(330 mg ; 1.2當量)。於冰浴中冷卻混合物，且添加二異丙基乙胺(0.42 mL ; 4當量)。隨後添加BOP-Cl (305 mg ; 2當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(137 mg ; 2當量)。在0°C下攪拌反應混合物90分鐘。用CH₂Cl₂ (50 mL)稀釋混合物，且用飽和NaHCO₃水溶液(2×10 mL)及鹽水洗滌。用CH₂Cl₂(約20 mL)反萃取經合併之水層。乾燥(Na₂SO₄)經合併之有機萃取物，蒸發，且於二氧化矽(25 g管柱)上，用CH₂Cl₂/i-PrOH溶劑系統(2-10%梯度)純化殘餘物。產量：154 mg (27%)。

製備(31a)：在室溫下攪拌**2-2** (68 mg ; 0.08 mmol)於80%甲酸水溶液中之溶液3小時。將混合物蒸發至油狀殘餘物。將殘餘物與甲苯共蒸發2次。於矽膠管柱(10 g)上，用CH₂Cl₂/MeOH溶劑系統(4-10%梯

度；用8% MeOH溶離目標化合物)純化，得到**31a** (35 mg，78%產率)。 ^{31}P -NMR (DMSO- d_6): δ -4.19。MS: m/z 580 (M-1), 646 (M+46-1), 550 (M-30-1)。

實例32

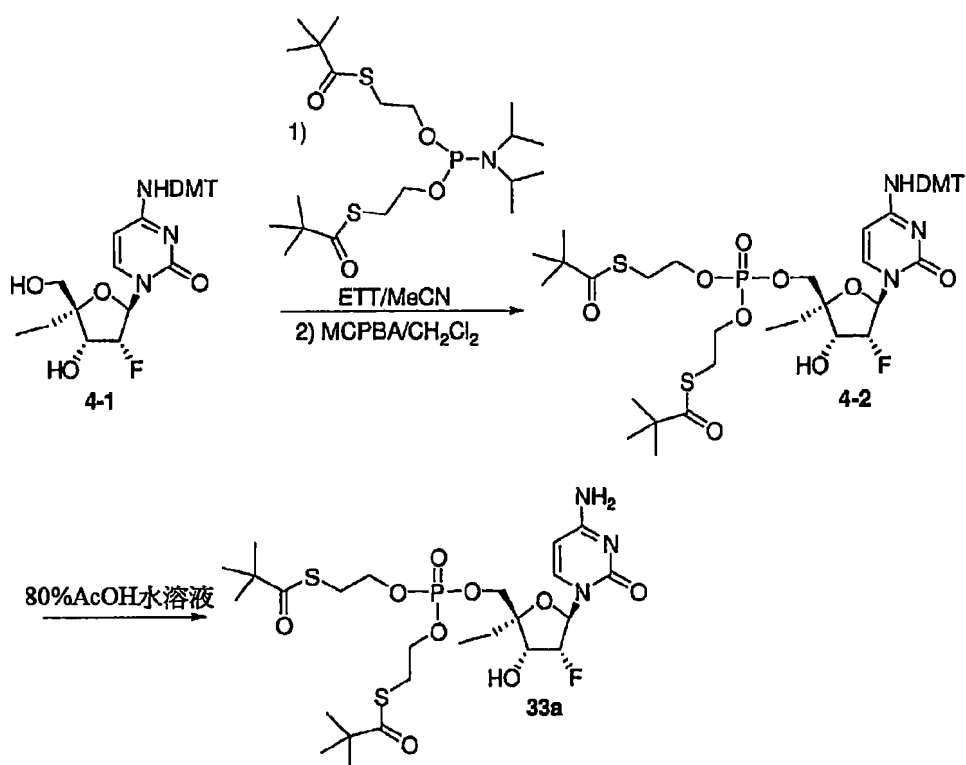
製備化合物(32a)



在Ar下向**3-1** (71 mg；0.26 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加雙(POM)磷酸三乙銨(144 mg；1.2當量)，且於冰浴中冷卻所得混合物，且添加二異丙基乙胺(0.18 mL；4當量)。隨後添加BOP-Cl (132 mg；2當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(59 mg；2當量)。在0°C下攪拌反應混合物1小時。用CH₂Cl₂ (50 mL)稀釋混合物，且用飽和NaHCO₃水溶液(2×10 mL)及鹽水洗滌。用CH₂Cl₂(約20 mL)反萃取經合併之水層。乾燥(Na₂SO₄)經合併之有機萃取物，蒸發，且於二氧化矽(10 g管柱)上，用CH₂Cl₂/MeOH溶劑系統(4-10%梯度)純化殘餘物。藉由RP-HPLC (35-90% B；A：水，B：MeOH)再純化化合物**32a**。產量75 mg (50%)。 ^{31}P -NMR (DMSO- d_6): δ -4.14。MS: m/z 627 (M+46-1), 551 (M-30-1)。

實例33

製備化合物(33a)

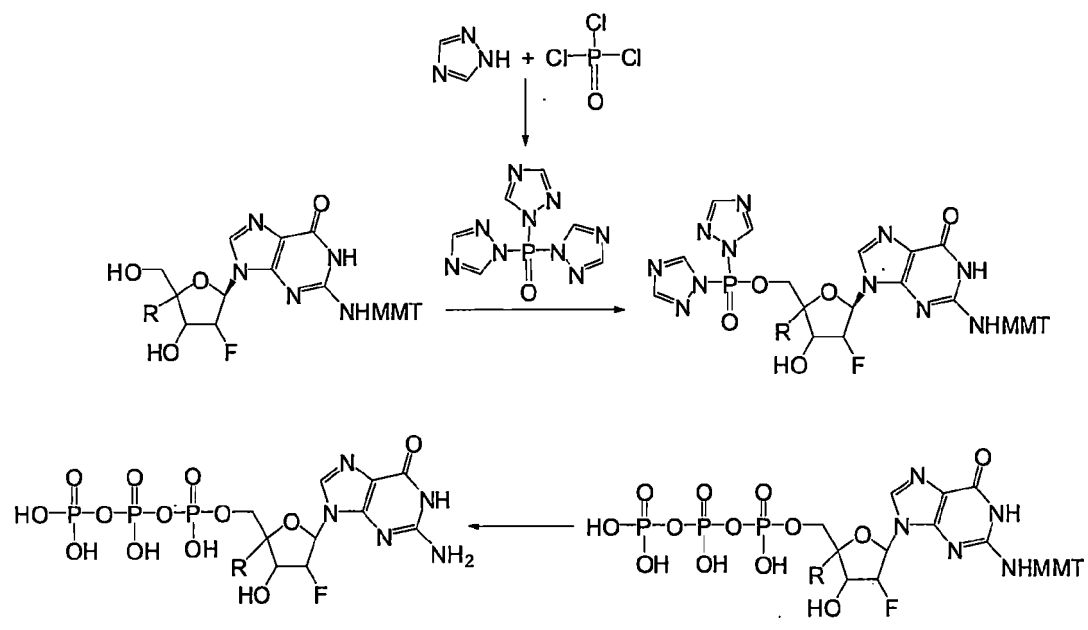


製備(4-2)：向**4-1** (0.29 g ; 0.5 mmol)於MeCN (8 mL)中之溶液中添加5-乙硫基-1H-四唑之MeCN溶液(0.25 M ; 2.4 mL ; 1.2當量)。經90分鐘添加含BisSATE-胺基磷酸酯(0.24 g ; 1.05當量)之MeCN (1.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物4小時，隨後冷卻至-40℃。添加含MCPBA (0.23 g ; 2當量)之CH₂Cl₂ (3 mL)。使混合物升溫至室溫，且用EtOAc (50 mL)稀釋。用10% NaHSO₃水溶液(2×10 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(2×10 mL)及鹽水洗滌混合物。隨後乾燥(Na₂SO₄)混合物。於二氧化矽(10 g管柱)上，用CH₂Cl₂/MeOH溶劑系統(4-10%梯度)純化經蒸發之殘餘物，得到**4-2** (0.26 g，55%產率)。

製備(33a)：在室溫下攪拌**4-2** (0.21 g ; 0.22 mmol)於80% AcOH水溶液(15 mL)中之溶液4小時。蒸發混合物，且於二氧化矽(10 g管柱)上，用CH₂Cl₂/MeOH溶劑系統(4-10%梯度)純化。產量：0.13 g (90%)。 ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -2.00。MS: m/z 686 (M+46-1)。

實例34

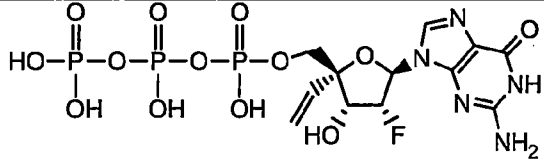
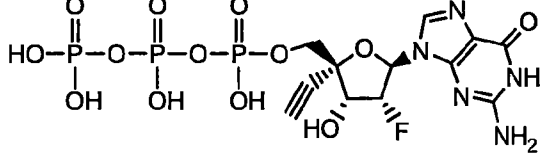
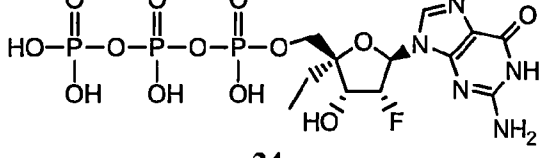
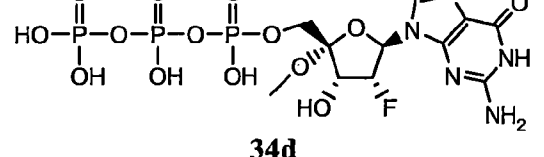
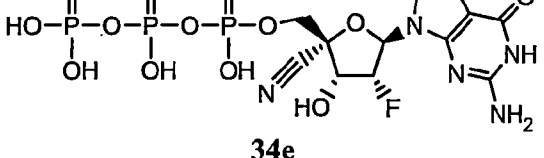
製備化合物(34a)-(34e)



將1,2,4-三唑(42 mg，0.6 mmol)懸浮於無水CH₃CN (1 mL)中。添加三乙胺(0.088 mL，0.63 mmol)，且渦旋混合物，得到清澈溶液。添加POCl₃ (0.01 mL，0.1 mmol)之後，渦旋混合物，且維持20分鐘。隨後對混合物進行離心。將上清液添加至受保護之核苷(0.05 mmol)中，且保持混合物處於環境溫度下1小時。添加焦磷酸氫參(四丁銨)(180 mg，0.2 mmol)，且保持混合物處於室溫下2小時。用水淬滅反應物，蒸發，溶解於80%甲酸中，且維持處於室溫下2小時。蒸發甲酸，且將殘餘物溶解於水(5 mL)中，且用EA (2×2 mL)萃取。將水性溶離份裝載於具有Q瓊脂糖(高效能)之管柱HiLoad 16/10上(0至1 N NaCl於50 mM TRIS緩衝液(pH=7.5)中之線性梯度)。合併含有三磷酸酯之溶離份，濃縮，且藉由RP HPLC於Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenomenex)上使用0至20%甲醇於50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度溶離來進行脫鹽。表1中所示之以下化合物根據此程序

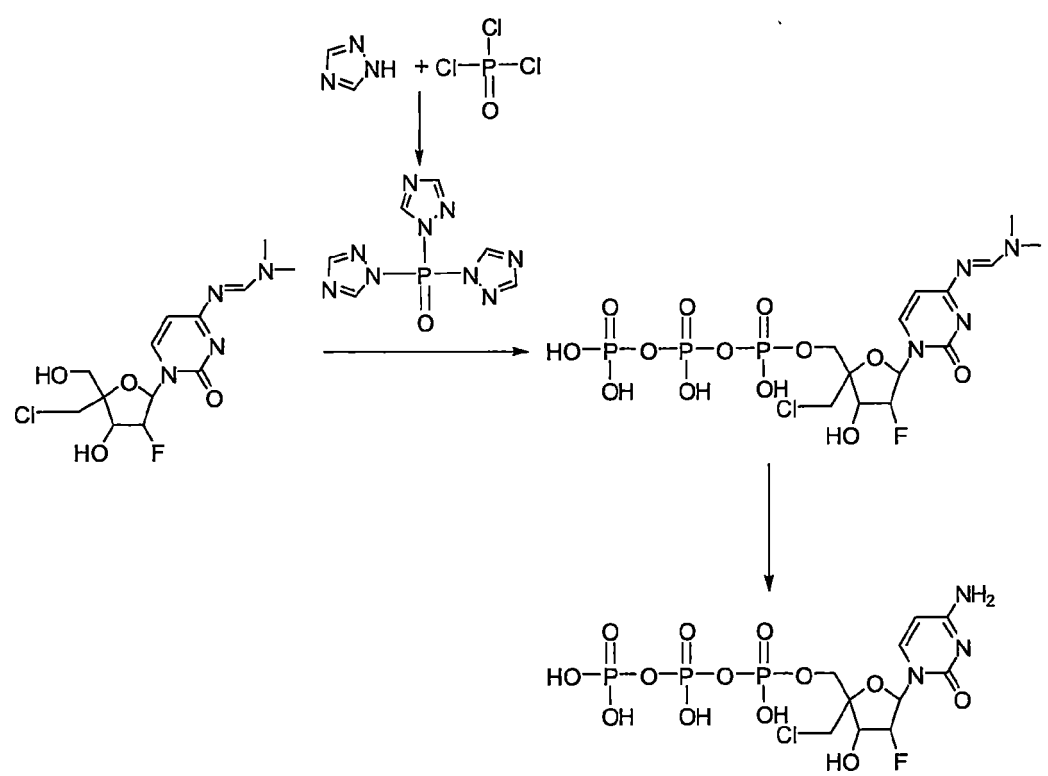
合成：

表1 -自實例34獲得之三磷酸酯

化合物	³¹ P NMR Pα	³¹ P NMR Pβ	³¹ P NMR Pγ	MS (M ⁺)
 34a	-11.31 d	-20.82 t	-5.48 d	550.2
 34b	-9.13 d	-18.18 t	-2.85 d	548.2
 34c	-10.95 d	-20.62 bs	-5.37 bs	552.2
 34d	-11.24 d	-20.82 t	-5.48 d	554.2
 34e	-12.06 d	-20.97 t	-5.69 d	549.2

實例35

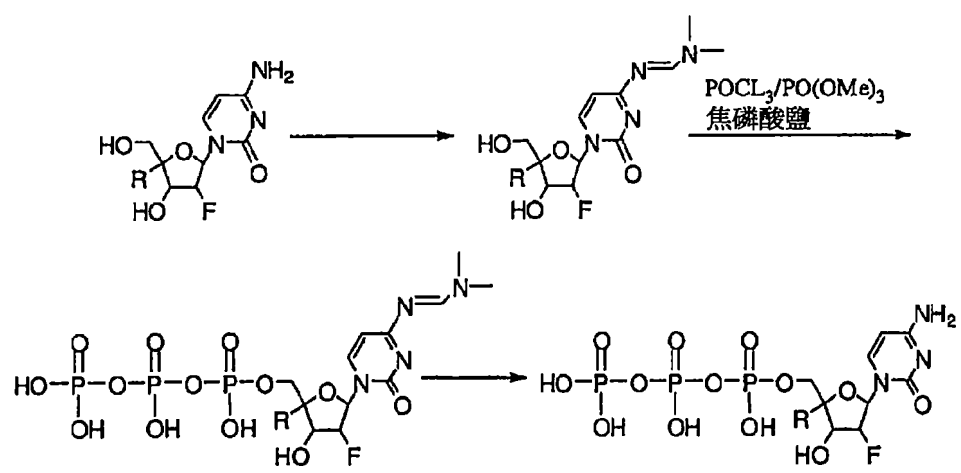
製備化合物(35a)



將1,2,4-三唑(42 mg，0.6 mmol)懸浮於無水CH₃CN (1 mL)中。添加三乙胺(0.088 mL，0.63 mmol)，且渦旋混合物，得到清澈溶液。添加POCl₃ (0.01 mL，0.1 mmol)之後，渦旋混合物，且維持20分鐘。對混合物進行離心，且將上清液添加至受保護之核苷(0.05 mmol)中。保持混合物處於環境溫度下1小時。添加焦磷酸氫參(四丁銨)(180 mg，0.2 mmol)，且保持混合物處於室溫下2小時。用水淬滅反應物，蒸發，溶解於氫氧化銨中，且維持處於室溫下2小時。蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於水(10 mL)中。將混合物裝載於具有Q瓊脂糖(高效能)之管柱HiLoad 16/10上。以0至1 N NaCl於50 mM TRIS緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度進行分離。合併含有產物之溶離份，濃縮，且藉由RP HPLC於Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenomenex)上脫鹽。使用0至20%甲醇於50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度來溶離。MS (M-1): 532.1。 ³¹P-NMR (δ ppm): -5.12 (d), -11.31 (d)及-20.43 (t)。

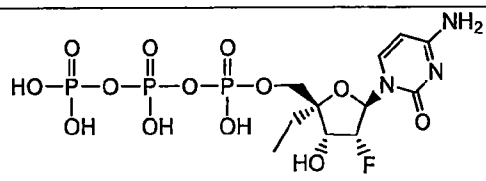
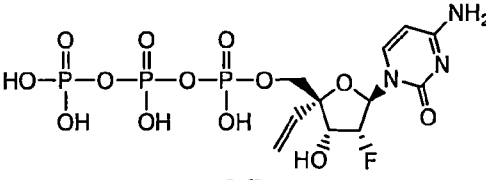
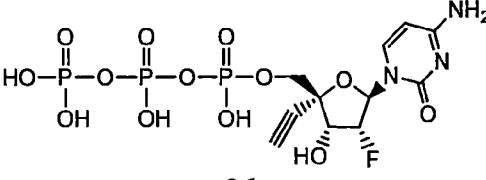
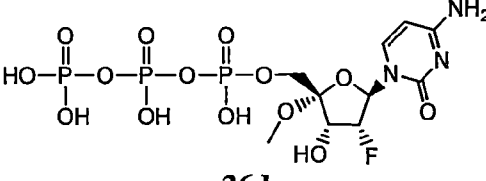
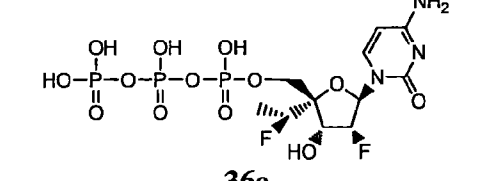
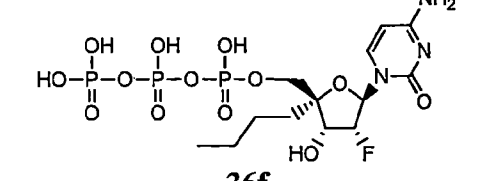
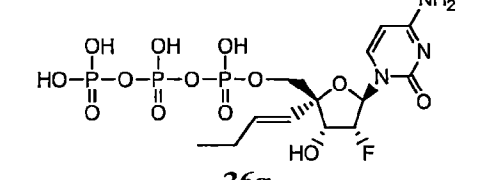
實例36

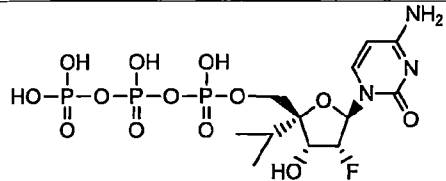
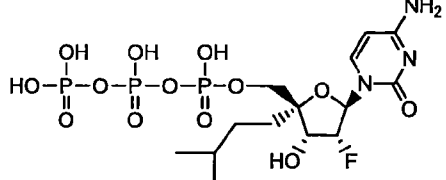
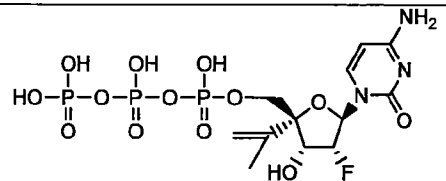
製備化合物(36a)-(36d)



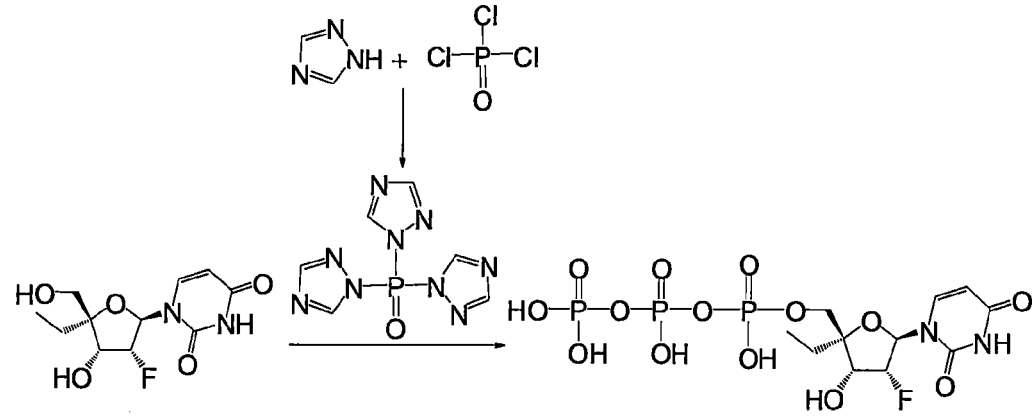
將2'-脫氧-2'-氟-4'-烷基-胞嘧啶核苷(0.09 mmol)溶解於DMF (5 mL)及乙酸N,N'-二甲酯於DMF (0.110 mL, 0.9 mmol)中之混合物中。維持反應混合物處於室溫下隔夜。蒸發溶劑，且藉由急驟層析，以3%至20%甲醇於DCM中之梯度純化殘餘物。在真空中濃縮N-保護之核苷，乾燥，且溶解於無水磷酸三甲酯(0.7 mL)中。將溶液冷卻至4°C，且添加POCl₃ (0.017 mL, 0.18 mmol)。在1小時內，在室溫下添加三丁胺(0.102 mL, 0.3 mmol)。隨後添加焦磷酸三丁銨(156 mg, 0.34 mmol)。添加無水DMF(約0.100 mL)以使焦磷酸鹽溶解。2小時之後，用TEAB緩衝液淬滅反應物。如實例35中所述藉由於AKTA Explorer上進行離子交換層析來分離產物。濃縮含有產物之溶離份，且在室溫下用NH₄OH處理2小時。如實例35中所述藉由RP HPLC將產物脫鹽。

表2 -自實例36獲得之三磷酸酯

化合物	³¹ P NMR Pα	³¹ P NMR Pβ	³¹ P NMR Pγ	MS (M ⁻)
<div> 36a</div>	-11.38 bs	-22.88 bs	-7.62 bs	512.1
<div> 36b</div>	-11.49 bs	-20.41 bs	-5.34 bs	510.0
<div> 36c</div>	-11.96 bs	-22.07 t	-5.66 d	508.3
<div> 36d</div>	-11.90 d	-23.23 t	-10.66 d	514.0
<div> 36e</div>	-11.77 d	-23.05 t	-9.70 s	529.9
<div> 36f</div>	-11.74 d	-23.37 t	-10.85 d	539.2
<div> 36g</div>	-11.87 d	-23.32 t	-10.83 d	523.9

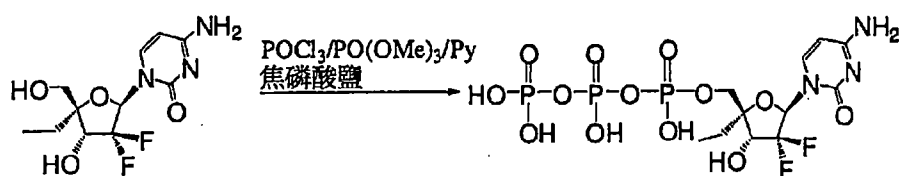
 36h	-11.48 d	-23.26 t	-10.63 d	526.1
 36i	-11.67 d	-23.22 t	-10.77 d	554.1
 36j	-11.97 d	-23.34 t	-10.92 d	523.9

實例37
製備化合物(37a)



如實例34及35中所述藉由使磷(參-三唑化物)與4'-乙基-2'-脫氧-2'-
氟-尿苷反應來合成化合物**37a**。MS (M-1): 513.1。 ³¹P-NMR (δ ppm):
-9.43 (bs), -11.68 (d)及-23.09 (bs)。

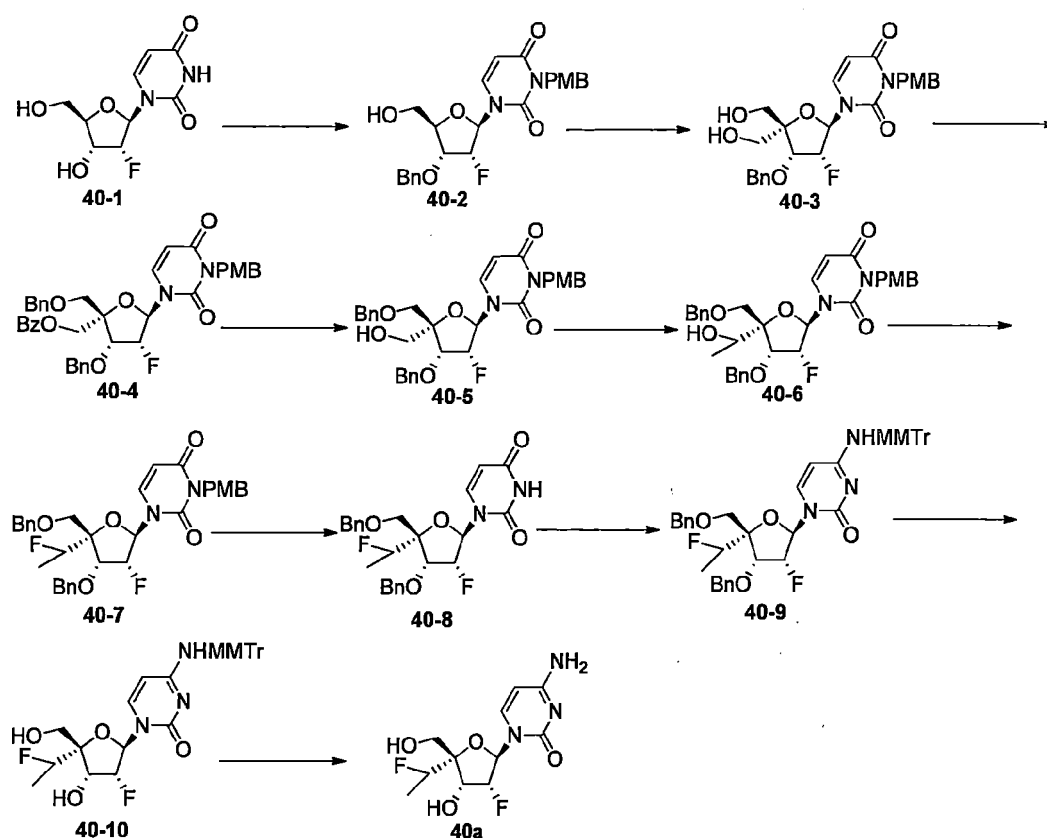
實例38
製備化合物(38a)



將起始核苷(15 mg, 0.05 mmol)溶解於無水磷酸三甲酯(3 mL)中。將溶液冷卻至4°C。相繼添加 POCl_3 (0.013 mL, 0.125 mmol)及吡啶(0.01 mL, 0.125 mmol)。在1小時內，在室溫下相繼添加三丁胺(0.035 mL, 0.125 mmol)及焦磷酸三丁銨(156 mg, 0.34 mmol)。添加無水DMF(約0.100 mL)以使焦磷酸鹽溶解。在2小時內，用TEAB緩衝液淬滅反應物。如實例35中所述藉由於AKTA Explorer上進行離子交換層析來分離產物。濃縮含有產物之溶離份，且在室溫下用 NH_4OH 處理2小時。如實例35中所述藉由RP HPLC將產物脫鹽。MS (M-1): 529.9。 ^{31}P -NMR (δ ppm): -9.42(d), -11.59(d)及-23.03(t)。

實例39

製備化合物(40a)



製備(40-2)：向**40-1** (50.0 g , 205 mmol)於吡啶(250 mL)中之溶液中添加DMTrCl (75.0 g , 225.0 mmol)。在室溫下攪拌溶液15小時。添加MeOH (120 mL)，且在減壓下將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EA中，且用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之粗製5'-O-DMTr中間物(80.52 g)。將中間物溶解於無水DMF (300 mL)中，且相繼添加K₂CO₃ (80.52 g , 583.2 mmol)及PMBCl (31.7 g , 109.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用EA稀釋反應物，且用鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機相，且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之粗製5'-O-DMTr-N3-PMB FdU (98.8 g)。將固體溶解於DMF (300 mL)中，且相繼添加NaH (10.42 g , 260.5 mmol)及BnBr (73.8 g , 434.2 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後用水淬滅。用EA稀釋溶液，且用鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機相，且濃縮，得到粗製經完全阻斷之FdU中間物，其於矽膠管柱上純化(PE:EA=10:1至3:1)為純的

經完全阻斷之FdU (101.1 g)。在室溫下用80% HOAc (900 mL)處理中間物隔夜，且移除溶劑。於矽膠管柱上純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**40-2** (42.1 g, 30.2%, 4個步驟)。

製備(40-3)：在室溫下向**40-2** (42.1 g, 92.6 mmol)於無水CH₃CN (300 mL)中之溶液中添加IBX (28.5 g, 121.7 mmol)。使反應混合物回流1小時，隨後將其冷卻至0℃。濾出沈澱物，且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之粗製醛(39.22 g)。向醛(39.22 g)於1,4-二噁烷(250 mL)中之溶液中添加37% CH₂O (28.1 mL, 345.6 mmol)及2 N NaOH水溶液 (86.4 mL, 172.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後用AcOH中和至pH=7。添加EtOH (200 mL)及NaBH₄ (19.7 g, 518.6 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅混合物，且用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=4:1至2:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**40-3** (25.5 g, 55.7%)。

製備(40-4)：在0℃下向**40-3** (25.5 g, 52.5 mmol)於無水吡啶(150 mL)及無水CH₃CN (150 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BzCl (6.6 g, 52.47 mmol)。在室溫下攪拌混合物14小時。用H₂O淬滅反應物，且濃縮溶液。將殘餘物溶解於EA中，且用飽和NaHCO₃洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化(PE/EA=5:4)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之單Bz保護之中間物(18.1 g, 60.0%)。向此中間物(18.1 g, 30.68 mmol)於DMF (100 mL)中之攪拌溶液中添加Cs₂CO₃ (30.0 g, 92.03 mmol)及BnBr (10.4 g, 61.36 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應物，用EA萃取，且用鹽水洗滌。移除溶劑，得到呈淡黃色固體狀之粗製**40-4** (19.3 g, 95.1%)。

製備(40-5)：在室溫下向**40-4** (19.3 g, 28.4 mmol)於無水MeOH (230 mL)中之攪拌溶液中添加NaOMe (24.9 g, 460 mmol)。攪拌混合物1小時。用AcOH (10 mL)淬滅反應物，且濃縮。於矽膠管柱上純化

(PE/EA=1/2)殘餘物，得到呈白色固體狀之**40-5** (11.2 g, 54.0%)。

製備(40-6)：在室溫下向化合物**40-5** (200 mg, 0.347 mmol)於無水DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加DMP (168 mg, 0.674 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=5:1至1:1)殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之醛粗物質(200 mg)。在-78℃下向醛(200 mg)於無水THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加MeMgBr (1.0 mL, 1.01 mmol)。在-78℃下攪拌混合物1小時。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應物，且用EA萃取。藉由管柱層析(PE:EA=5:1至1:1)純化經濃縮之有機相，得到呈白色固體狀之**40-6**(立體異構體之混合物，135 mg, 65%)。

製備(40-7)：在-78℃下向DAST (1.64 g, 10.17 mmol)於無水甲苯(40 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加化合物**40-6** (1.2 g, 2.03 mmol)之溶液。在-78℃下攪拌混合物30分鐘。將溶液緩慢升溫至60℃，且持續攪拌隔夜。將混合物傾入飽和Na₂CO₃溶液中。濃縮經濃縮之有機相，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=10:1至3:1)，得到呈白色固體狀之**40-7** (1.08 g, 83.88%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.87 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 12H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.14 (d, *J*=16.8, 2.0Hz, 1H), 5.18-5.50 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.45-4.88 (m, 7H), 3.67-3.89 (m, 5H)。

製備(40-8)：在室溫下攪拌化合物**40-7** (0.91 g, 1.54 mmol)及CAN (2.53 g, 4.61 mmol)於MeCN:水之3:1溶液(10 mL)中之混合物隔夜。添加鹽水(10 mL)，且用EA萃取混合物。乾燥經合併之有機萃取物，且在減壓下蒸發。藉由於矽膠管柱上以PE:EA=10:1至2:1層析純化，得到呈黃色固體狀之**40-8** (305 mg, 41.96%)。

製備(40-9)：在室溫下向**40-8**(350 mg, 0.74 mmol)於無水MeCN (8 mL)中之攪拌溶液中添加TPSCl (449 mg, 1.48 mmol)、DMAP (180

mg, 1.48 mmol)及TEA (374 mg, 3.70 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加NH₄OH (15 mL), 且攪拌混合物2小時。移除溶劑, 且於矽膠管柱上以PE:EA=8:1至1:1純化殘餘物, 得到粗物質(380 mg粗物質), 將其溶解於無水DCM (10 mL)中。在室溫下添加MMTrCl (695 mg, 2.25 mmol)與AgNO₃ (380 mg, 2.25 mmol)之混合物, 且在室溫下攪拌混合物隔夜。濾出固體, 且用DCM洗滌。用鹽水洗滌濾液, 且經Na₂SO₄乾燥。於矽膠管柱上純化(PE:EA=8:1至2:1)經濃縮之有機相, 得到呈黃色固體狀之**40-9** (460 mg, 81.33%)。

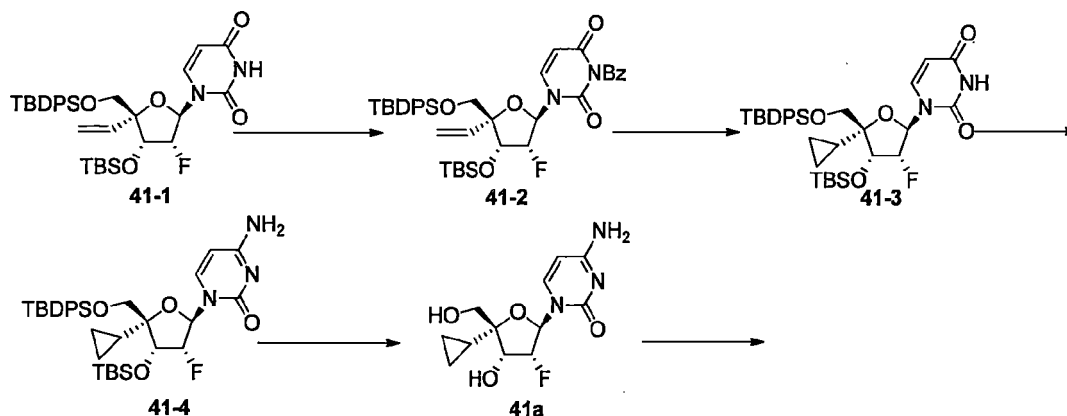
製備(40-10): 向化合物**40-9** (450 mg, 0.61 mmol)於丙酮中之攪拌溶液中添加甲酸銨(1.29 g, 20.6 mmol, 逐份)及10%鈀/碳(1.0 g)。使混合物回流12小時。濾出催化劑, 且用丙酮洗滌。用EA稀釋濾液, 且用鹽水洗滌。藉由管柱層析(DCM:MeOH=100:1至15:1)純化經濃縮之有機相, 得到呈白色固體狀之**40-10** (250 mg, 72.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 M Hz) δ 8.56 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.14-7.28 (m, 12H), 6.84 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.03-6.08 (m, 1H), 5.84 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.33-5.35 (m, 1H), 4.97-5.18 (m, 1H), 4.86-4.90 (m, 1H), 4.34 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54-3.57 (m, 2H), 1.28 (dd, *J*₁=6.4 Hz, *J*₂=25.6 Hz, 3H)。ESI-MS: *m/z* 563.50 [M+H]⁺。

製備(40a): 在室溫下將**40-10** (101 mg, 0.179 mmol)溶解於80% HOAc (20 mL)中。在50°C下攪拌混合物5小時。移除溶劑, 且將殘餘物與甲苯共蒸發兩次。藉由管柱層析(DCM:MeOH=100:1至10:1)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之**40a** (36.6 mg, 70.26%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.98 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.20-6.24 (m, 1H), 5.92 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H), 4.99-5.14 (m, 1H), 4.51-4.86 (m, 1H), 3.78 (d, *J*=1.6 Hz, 2H), 1.35-1.43 (m, 3H)。ESI-MS: *m/z* 291.84

$[M+H]^+$, 582.81 $[2M+H]^+$ 。

實例40

製備化合物(41a)



製備(41-2)：在室溫下向**41-1** (3 g, 4.8 mmol)於無水DCM (50 mL)中之溶液中添加BzCl (1.3 g, 9.6 mmol)、DMAP (1.1 g, 9.6 mmol)及NEt₃ (4 mL)。在室溫下攪拌反應物2小時。添加水，且再攪拌反應物1小時。用DCM (150 mL)稀釋混合物，且用水、0.1 M HCl及飽和NaHCO₃水溶液洗滌。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(25% EtOAc/PE)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**41-2** (2.8 g, 80.0%)。

製備(41-3)：在-78℃下將**41-2** (2.6 g, 3.6 mmol)及Pd(OAc)₂ (100 mg)於DCM (50 mL)中之混合物懸浮於CH₂N₂於Et₂O中之溶液(藉由標準程序產生，350 mL)中。將反應物攪拌至室溫隔夜。用HOAc淬滅混合物，且再攪拌反應物1小時。用EtOAc (150 mL)稀釋混合物，且用水及飽和NaHCO₃水溶液洗滌。移除溶劑，且將粗物質溶解於NH₃.MeOH(飽和，100 mL)中。將反應物攪拌至室溫隔夜。藉由矽膠管柱層析(25% EtOAc/PE)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**41-3** (800 mg, 35.2%)。

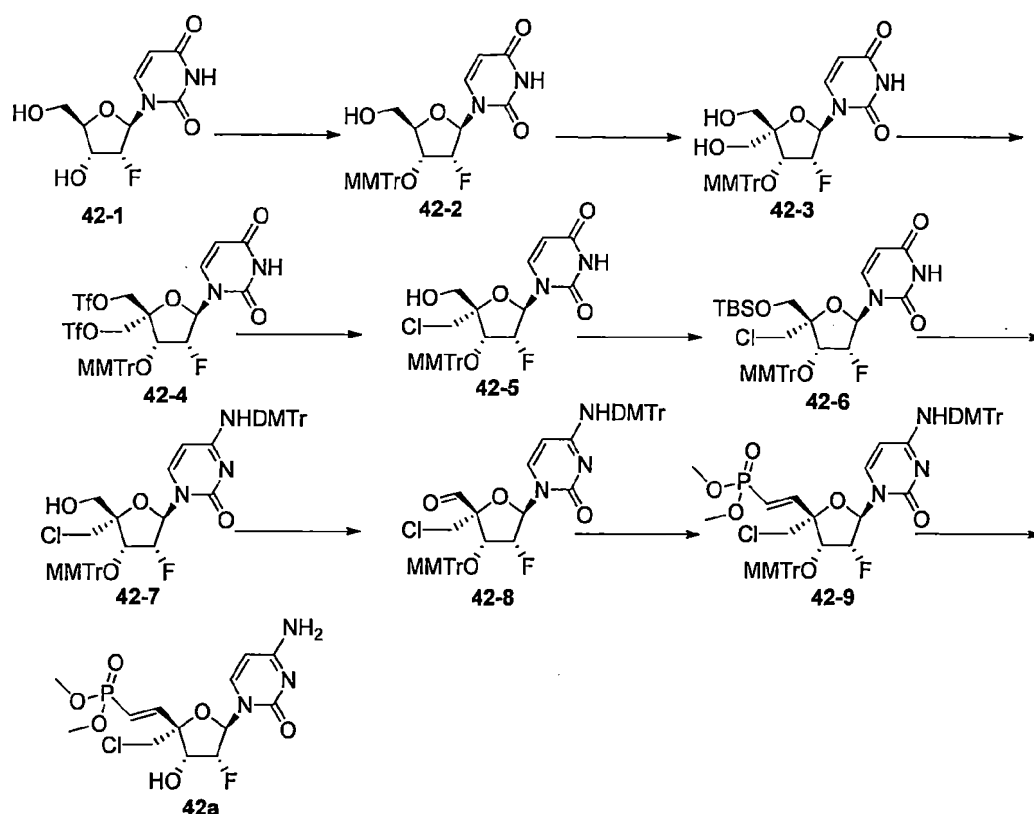
製備(41-4)：在室溫下向**41-3** (800 mg, 1.3 mmol)於無水CH₃CN

(50 mL)中之溶液中添加TPSCl (755 mg, 2.5 mmol)、DMAP (305 mg, 2.5 mmol)及NEt₃ (400 mg, 4 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。添加NH₄OH (25 mL)，且再攪拌反應物1小時。用DCM (150 mL)稀釋混合物，且用水、0.1 M HCl及飽和NaHCO₃水溶液洗滌。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(25% EtOAc/PE)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**41-4** (340 mg, 42.5%)。

製備(41a)：向**41-4** (200.0 mg)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加NH₄F (600 mg)。使反應物回流24小時。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=15:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**41a** (50.0 mg, 55.9%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.13 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J*₁=2.4 Hz, *J*₂=15.6 Hz, 1H), 5.85 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.04-4.89 (m, 1H), 4.52 (dd, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=19.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.54-0.30 (m, 4H) ; ESI-MS: *m/z* 285.82 [M+H]⁺, 570.84 [2M+H]⁺。

實例41

製備化合物(42a)



製備(42-2)：向42-1 (50 g, 203 mmol)於無水吡啶(200 mL)中之溶液中添加TBDPSCl (83.7 g, 304 mmol, 1.5當量)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮溶液，得到漿狀物，將其分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且濃縮，得到呈白色泡沫狀之5'-OTBDPS醚(94 g)。將粗製醚溶解於無水DCM (300 mL)中，且添加硝酸銀(66.03 g, 388.4 mmol, 2.0當量)及三甲基吡啶(235 mL, 1.94 mol, 10當量)。在室溫下攪拌混合物，且添加MMTrCl (239.3 g, 776.8 mmol, 4當量)。在室溫下攪拌隔夜之後，經由矽藻土(Celite)過濾混合物，且用MTBE稀釋濾液。相繼用1 M檸檬酸、稀鹽水及5%碳酸氫鈉洗滌溶液。經硫酸鈉乾燥有機溶液，且在真空下濃縮，得到呈黃色泡沫狀之受完全保護之中間物。將粗製中間物溶解於無水THF (250 mL)中，且用TBAF (60 g, 233 mmol, 1.2當量)處理。在室溫下攪拌混合物2小時，且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶

解於乙酸乙酯中，且用鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥之後，在真空中移除溶劑。藉由管柱層析(PE:EA=5:1至1:1)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**42-2** (91 g, 86.4%)。

製備(42-3)：向**42-2** (13.5 g, 26 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加吡啶(6.17 mL, 78 mmol, 3當量)。將溶液冷卻至0°C，且添加戴斯-馬丁高碘烷(33.8 g, 78 mmol, 3當量)。混合物在室溫攪拌4小時，且由添加4% Na₂S₂O₃/4%碳酸氫鈉水溶液(至pH 6, 約150 mL)淬滅。再攪拌混合物15分鐘。分離有機層，用稀鹽水洗，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於二噁烷(100 mL)中，且用37%甲醛水溶液(21.2 g, 10當量)及2 N氫氧化鈉水溶液(10當量)處理溶液。在室溫攪拌反應混合物過夜。用飽和NH₄Cl (約150 mL)淬滅反應物，且在減壓下濃縮混合物。將殘餘物分配於乙酸乙酯與5%碳酸氫鈉之間。分離有機相，用鹽水洗，經硫酸鎂乾燥，且濃縮。藉由管柱層析(MeOH:DCM=100:1至50:1)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**42-3** (9.2 g, 83.6%)。

製備(42-4)：將**42-3** (23 g, 42.0 mmol)與甲苯共蒸發兩次。將殘餘物溶解於無水DCM (250 mL)及吡啶(20 mL)中。將溶液冷卻至-35°C。經10分鐘逐滴添加三氟甲磺酸酐(24.9 g, 88.1 mmol, 2.1當量)。在此溫度攪拌反應物40分鐘，隨後在0°C用水(50 mL)淬滅。攪拌混合物30分鐘，且用EA (150 mL×2)萃取。有機相經Na₂SO₄乾燥，且經矽膠墊過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由管柱層析(PE:EA=100:1至1:1)純化殘餘物，得到呈棕色泡沫狀之**42-4** (30.0 g, 88.3%)。

製備(42-5)：將**42-4** (30 g, 36.9 mmol)與甲苯共蒸發兩次，且溶解於無水DMF (150 mL)中。將溶液冷卻至0°C，且用氫化鈉(60%於礦物油中; 1.5 g, 40.6 mmol)處理。在室溫攪拌反應物1小時。添加氯化鋰(4.6 g, 110.7 mmol, 3當量)。當LCMS指示脫水三氟甲磺酸酯(anhydro triflate)中間物完全轉化為脫水(anhydro)-氯化化合物時，持續

攪拌2小時。將混合物加入100 mL半飽和氯化銨及乙酸乙酯中。分離有機相，用稀鹽水洗，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於THF (150 mL)中，且用1N氫氧化鈉水溶液(約41 mL, 40.1 mmol, 1.1當量)處理溶液。在室溫攪拌混合物1小時。用半飽和碳酸氫鈉(約60 mL)稀釋反應物，且用EA萃取。乾燥(硫酸鎂)有機相，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(DCM:MeOH=300:1至60:1)純化殘餘物，得到呈黃色泡沫狀之**42-5** (18.3 g, 87.6%)。

製備(42-6)：向**42-5** (18.3 g, 32.33 mmol)於無水DCM (150 mL)中之溶液中添加TBSCl (17.7 g, 64.6 mmol)及咪唑(6.6 g, 97 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。用水稀釋反應物，且用DCM萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮。藉由管柱層析(DCM:MeOH=300:1至80:1)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**42-6** (18.4 g, 83.7%)。

製備(42-7)：用2,4,6-三異丙基苯磺醯氯(16.3 g, 54.0 mmol)處理**42-6** (18.4 g, 27.1 mmol)、DMAP (6.6 g, 54.0 mmol)及TEA (5.4 g, 54.0 mmol)於MeCN (450 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物3小時。添加NH₄OH (70 mL)，且攪拌混合物2小時。在減壓下蒸發溶液，且於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH=100:1至15:1)殘餘物，得到粗物質 (18.0 g)。將粗物質溶解於無水DCM (150 mL)中。添加三甲基吡啶 (8.1 g, 66.3 mmol, 2.5當量)、硝酸銀(4.5 g, 26.5 mmol, 1.0當量)及DMTrCl (13.4 g, 39.7 mmol, 1.5當量)。在室溫下攪拌反應物隔夜。經由矽藻土過濾混合物。用鹽水洗滌濾液，且用DCM萃取。分離有機層，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=60:1至3:1)純化殘餘物，呈黃色泡沫狀。將泡沫狀物溶解於THF (150 mL)中，且添加TBAF (10.4 g, 39.7 mmol, 1.5當量)。在室溫下攪拌反應物。濃縮之後，用鹽水洗滌混合物，且用EA萃取。分離有機層，經Na₂SO₄乾

燥，且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=60:1至EA)純化殘餘物，得到呈黃色泡沫狀之**42-7** (21.3 g, 92.4%)。

製備(42-8)：在0℃下在氮氣下向**42-7** (2.0 g, 2.3 mmol)於無水DCM (20 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(1.95 g, 4.6 mmol)。在室溫下攪拌反應物5小時。用EtOAc (100 mL)稀釋混合物，且用飽和Na₂S₂O₃水溶液與飽和NaHCO₃水溶液之混合物洗滌。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=2:1)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**42-8** (1.8 g, 90%)。

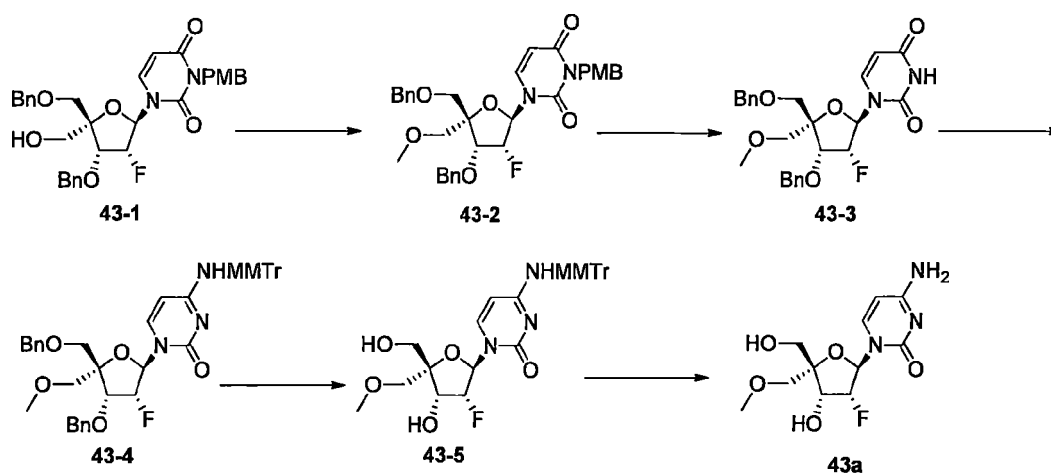
製備(42-9)：在0℃下在氮氣下向亞甲基二膦酸四甲酯(390 mg, 1.68 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中添加NaH (84 mg, 2.1 mmol)。在0℃下攪拌反應物30分鐘。在0℃下逐滴添加**42-8** (1.2 g, 1.4 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物1小時。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應物，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=150:1)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**42-9** (1.2 g, 88.2%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.46-7.09 (m, 22H), 6.88-6.82 (m, 6H), 6.62 (q, *J*₁=17.2 Hz, *J*₂=22.4 Hz, 1H), 6.12 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.86-5.75 (m, 2H), 5.43 (d, *J*=25.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J*₁=4.8 Hz, *J*₂=21.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.94 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 9H), 3.53 (q, *J*₁=11.2 Hz, *J*₂=16.0 Hz, 6H); ESI-MS: *m/z* 971.59 [M+H]⁺。

製備(42a)：在80-90℃下攪拌**42-9** (300 mg)於80% HOAc (26 mL)中之溶液2小時。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH 20:1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之**42a** (70 mg, 57%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.61 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=15.2 Hz, 2H), 6.72 (q, *J*₁=17.6 Hz, *J*₂=24.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.99-5.85 (m, 2H), 5.74 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.37-5.21 (m, 1H), 4.69-4.61 (m,

1H), 3.96 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.72 (q, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=10.8$ Hz, 6H); ESI-MS: m/z 397.81 $[M+H]^+$ 。

實例42

製備化合物(43a)



製備(43-2)：在0℃下向**43-1** (3.8 g, 6.6 mmol)於無水DMF (100 mL)中之攪拌溶液中相繼添加NaH (2.2 g)及CH₃I (9.3 g, 66 mmol)。在室溫下持續攪拌隔夜。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應物。用EA稀釋混合物，且用鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**43-2** (3.0 g, 70%)。

製備(43-3)：在室溫下攪拌**43-2** (3.0 g, 5.1 mmol)及CAN (5.56 g, 10.2 mmol)於MeCN:水之3:1溶液(16 mL)中之混合物隔夜。用鹽水(10 mL)稀釋溶液，且用EA萃取。乾燥經合併之有機萃取物，且在減壓下蒸發。藉由二氧化矽層析(PE:EA=1:1)純化，得到呈黃色固體狀之**43-3** (1.71 g, 72%)。

製備(43-4)：在室溫下向**43-3** (1.7 g, 3.6 mmol)於無水MeCN (50 mL)中之攪拌溶液中添加TPSCl (2.2 g, 7.2 mmol)、DMAP (880 mg,

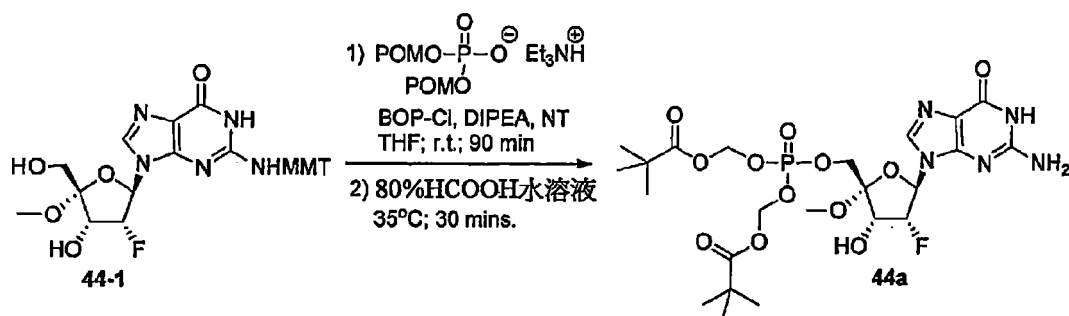
7.2 mmol)及TEA (1.1 g, 10.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加NH₄OH (25 mL)，且攪拌混合物2小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=8:1至2:1)殘餘物，得到中間物(1.4 g)。將中間物溶解於無水DCM (30 mL)中，且添加MMTrCl (1.6 g, 5.2 mmol)、AgNO₃ (1.4 g, 7.8 mmol)及三甲基吡啶(1.57 g, 13 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濾出固體，且用DCM洗滌。用鹽水洗滌濾液，且經Na₂SO₄乾燥。於矽膠管柱上純化(PE:EA=3:2)經濃縮之有機相，得到呈白色固體狀之**43-4** (1.1 g, 57.9%)。

製備(43-5)：向**43-4** (550 mg, 0.74 mmol)於丙酮中之攪拌溶液中添加甲酸銨(1.0 g, 15.8 mmol, 逐份)及10%鈀/碳(1.0公克)。使混合物回流48小時。濾出催化劑，且用丙酮洗滌。用EA稀釋濾液，用鹽水洗滌，且乾燥。藉由管柱層析(DCM:MeOH=50:1)純化經濃縮之有機相，得到**43-5** (330 mg, 72%)。

製備(43a)：在室溫下將**43-5** (200 mg, 0.36 mmol)溶解於80% CH₃COOH (20 mL)中。在60℃下攪拌混合物12小時。移除溶劑。藉由管柱層析(DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，且用DCM洗滌所得固體，得到呈白色固體狀之純**43a** (44 mg, 42%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.02 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J*₁=3.6 Hz, *J*₂=15.2 Hz, 1H), 5.88 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.10 (ddd, *J*₁=4.0 Hz, *J*₂=5.2 Hz, *J*₃=53.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J*₁=5.2 Hz, *J*₂=14.8 Hz, 1H), 3.84 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.36 (s, 3H)。ESI-MS: *m/z* 290 [M+H]⁺。

實例43

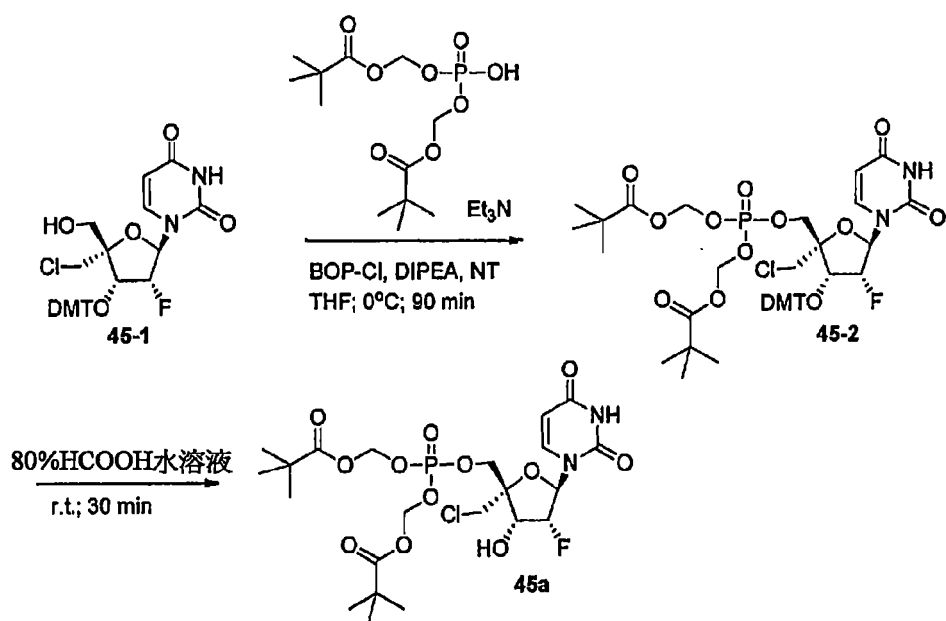
製備化合物(44a)



向雙(POM)磷酸三乙銨(0.3 mmol，自100 mg雙(POM)磷酸酯及50 μL Et_3N 製備)於THF (3 mL)中之溶液中添加核苷**44-1** (150 mg；0.26 mmol)。於冰浴中冷卻混合物。隨後相繼添加二異丙基乙胺(0.18 mL；4當量)、BOP-Cl (132 mg；2當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(59 mg；2當量)。在 0°C 下攪拌反應混合物90分鐘，隨後用 CH_2Cl_2 (30 mL)稀釋，且用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。用 CH_2Cl_2 反萃取經合併之水層。乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機萃取物，蒸發，且於二氧化矽(10 g管柱)上以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{i-PrOH}$ 溶劑系統(3-10%梯度)純化殘餘物。在 35°C 下用80% HCOOH 水溶液處理所獲得之產物之混合物30分鐘，隨後蒸發，且與甲苯共蒸發。於二氧化矽(10 g管柱)上以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶劑系統(5-10%梯度)純化經蒸發之殘餘物，得到**44a** (8 mg，5%)。 ^{31}P -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ -5.07。MS: $m/z=668$ ($M+46-1$)。

實例44

製備化合物(45a)

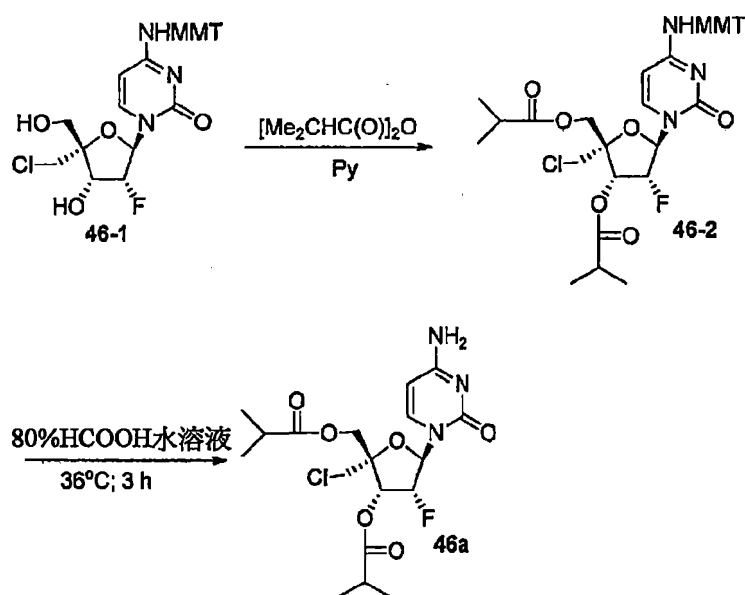


製備 (45-2)：向雙(POM)磷酸三乙銨(0.7 mmol，自233 mg雙(POM)磷酸酯及0.1 mL Et₃N製備)於THF (8 mL)中之溶液中相繼添加核苷**45-1** (253 mg；0.42 mmol)及二異丙基乙胺(0.36 mL；5當量)、BOP-Cl (268 mg；2.5當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(120 mg；2.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用CH₂Cl₂ (40 mL)稀釋混合物，且用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。用CH₂Cl₂反萃取經合併之水層。乾燥(Na₂SO₄)經合併之有機萃取物，蒸發，且於二氧化矽(10 g管柱)上以己烷/EtOAc溶劑系統(40-100%梯度)純化殘餘物，得到**45a** (180 mg，47%)。

製備(45a)：在室溫下攪拌化合物**45-2** (0.12 g；0.13 mmol)於80% HCOOH水溶液(8 mL)中之溶液30分鐘。蒸發混合物，與甲苯共蒸發，且於二氧化矽(10 g管柱)上以CH₂Cl₂/MeOH溶劑系統(4-10%梯度)純化，得到**45a** (55 mg，70%)。 ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.36。MS: m/z=647 (M+46-1)。

實例45

製備化合物(46a)

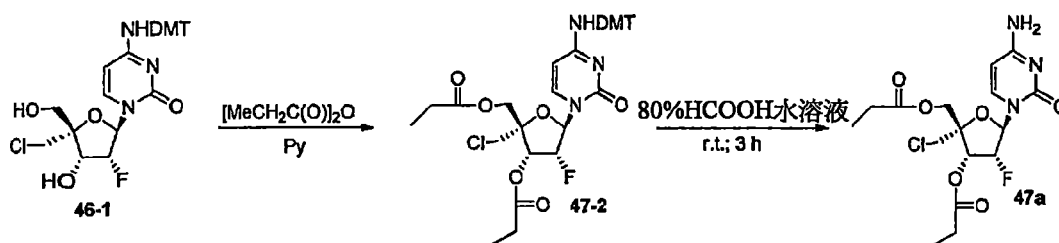


製備(46-2)：在室溫下攪拌**46-1** (170 mg ; 0.3 mmol)於吡啶(3 mL)及異丁酸酐(0.1 mL ; 2當量)中之混合物隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物分配於EtOAc (30 mL)與飽和 NaHCO_3 水溶液之間。用水、鹽水洗滌有機層，且乾燥(Na_2SO_4)。於二氧化矽(10 g管柱)上以己烷/EtOAc溶劑系統(30至100%梯度)純化殘餘物，得到**46-2** (180 mg，85%)。

製備(46a)：在 36°C 下加熱**46-2** (0.18 g ; 0.25 mmol)於80% HCOOH 水溶液(5 mL)中之溶液3小時。隨後蒸發混合物，與甲苯共蒸發，且於二氧化矽(10 g管柱)上以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶劑系統(4-10%梯度)純化，得到**46a** (75 mg，70%)。MS: $m/z=434$ ($\text{M}+1$)。

實例46

製備化合物(47a)

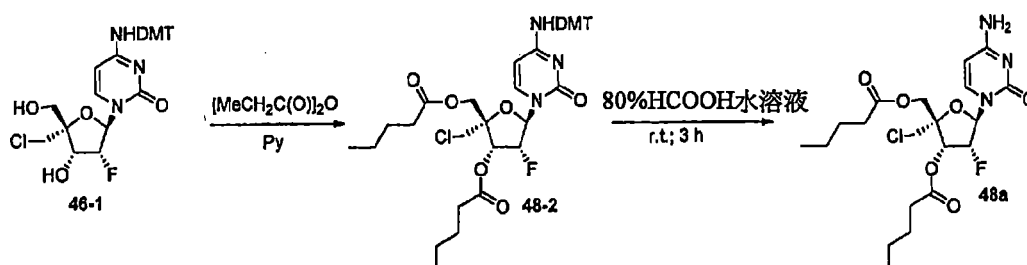


製備(47-2)：以與關於**46-2**所描述相同之方式自**46-1** (274 mg, 0.46 mmol)及丙酸酐(0.12 mL, 2當量)於吡啶(5 mL)中製備**47-2** (260 mg, 80%)。

製備(47a)：在室溫下用80% HCOOH水溶液處理**47-2** (120 mg, 0.2 mmol)3小時。蒸發混合物，與甲苯共蒸發，且於二氧化矽(10 g管柱)上以CH₂Cl₂/MeOH溶劑系統(4-10%梯度)純化，得到**47a** (62 mg, 75%)。MS: m/z=404 (M-1)。

實例47

製備化合物(48a)



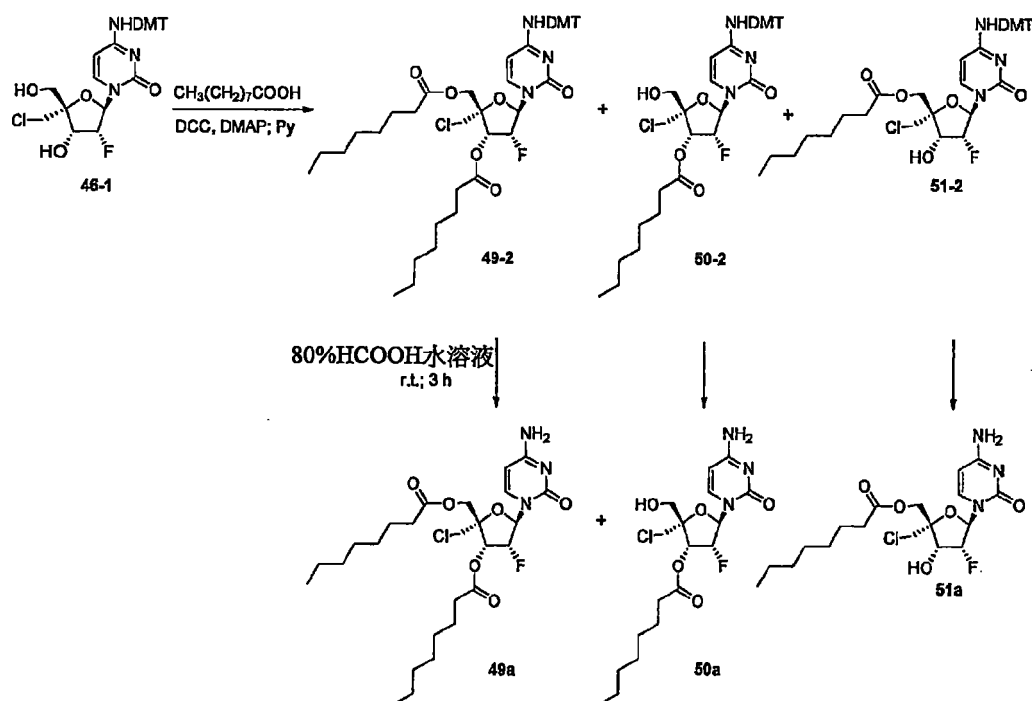
製備(48-2)：以與關於**46-2**所描述相同之方式自**46-1** (150 mg, 0.27 mmol)及戊酸酐(0.11 mL, 2當量)於吡啶(3 mL)中製備**48-2** (150 mg, 73%)。

製備(48a)：在室溫下用80% HCOOH水溶液處理**48-2** (140 mg, 0.18 mmol)3小時。蒸發混合物，且於二氧化矽(10 g管柱)上以CH₂Cl₂/MeOH溶劑系統(4-10%梯度)純化，得到**48a** (70 mg, 84%)。

MS: $m/z=462$ ($M+1$)。

實例48

製備化合物(49a)、(50a)及(51a)



製備(49-2)、(50-2)及(51-2)：向46-1 (1.26 g, 2.12 mmol)於吡啶 (15 mL)中之溶液中添加正辛酸(0.34 mL, 1.0當量)、DCC (60%二甲苯溶液; 0.81 mL, 1當量)及DMAP (52 mg; 0.2當量)。在室溫下攪拌所得混合物6小時。蒸發混合物，且將殘餘物分配於 CH_2Cl_2 (100 mL)與飽和 NaHCO_3 水溶液(25 mL)之間。用水、鹽水洗滌有機層，且乾燥(Na_2SO_4)。用甲苯處理殘餘物。濾出固體物質，且於二氧化矽(25 g管柱)上以己烷/EtOAc溶劑系統(30-100%梯度)純化濾液，得到49-2 (0.57 g, 32%)、50-2 (0.18 g, 12%)及51-2 (0.2 g, 13%)。

製備(49a)：在室溫下攪拌49-2 (114 mg, 0.13 mmol)與80%甲酸水溶液之混合物3小時。蒸發混合物，且與甲苯共蒸發，且於二氧化矽(10 g管柱)上以 CH_2Cl_2 /MeOH溶劑系統(2-8%梯度)純化，得到49a



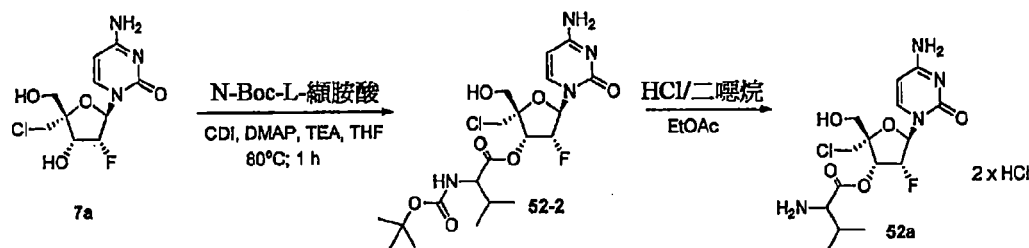
(53 mg, 75%)。MS: $m/z=544$ (M-1)。

製備(50a)：以與關於**49a**所描述相同之方式，藉由使用4-10% MeOH於CH₂Cl₂中之梯度純化，自**50-2** (104 mg, 0.14 mmol)製備**50a** (44 mg, 75%產率)。MS: $m/z=418$ (M-1)。

製備(51a)：以與關於**49a**所描述相同之方式，藉由使用4-10% MeOH於CH₂Cl₂中之梯度純化，自**50-2** (140 mg, 0.2 mmol)製備**51a** (60 mg, 71%產率)。MS: $m/z=418$ (M-1)。

實例49

製備化合物(52a)



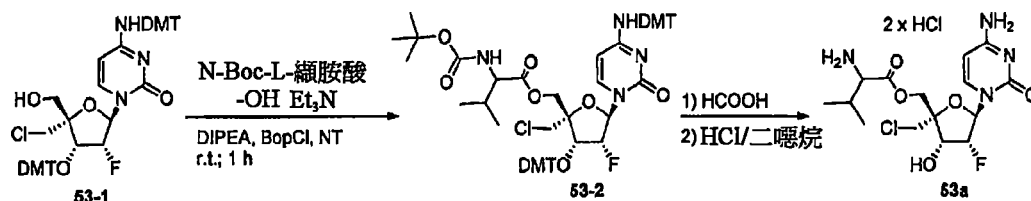
製備(52-2)：在室溫下攪拌*N*-(第三丁氧羰基)-*L*-賴氨酸(0.41 g, 1.9 mmol)及羰基二咪唑(0.31 g, 1.9 mmol)於THF (9 mL)中之溶液1.5小時。隨後在40°C下攪拌混合物20分鐘。在80°C下向**7a** (0.42 g, 1.43 mmol)及DMAP (25 mg, 0.2 mmol)於DMF (8 mL)及TEA (4 mL)中之溶液中添加混合物。在80°C下攪拌反應混合物1小時，隨後冷卻，且濃縮。將殘餘物分配於第三丁基甲基醚(100 mL)與水之間。用水、鹽水洗滌有機層，且乾燥(Na₂SO₄)。於二氧化矽(25 g管柱)上以CH₂Cl₂/MeOH溶劑系統(2-10%梯度)純化殘餘物，得到**52-2** (0.32 g, 90%，呈與5'異構體之混合物形式)，其藉由RP-HPLC (10-100% B；A：水，B：MeOH)再純化。產量：0.25 g (35%)。

製備(52a)：在劇烈震盪下用HCl/二噁烷(4 M；0.6 mL)處理**52-2**

(0.12 g ; 0.24 mmol)於EtOAc (0.6 mL)中之溶液20分鐘。過濾白色沈澱物，用乙醚洗滌，且乾燥，得到呈二鹽酸鹽形式之**52a** (95 mg ; 85%)。MS: $m/z=391$ (M-1)。

實例50

製備化合物(53a)



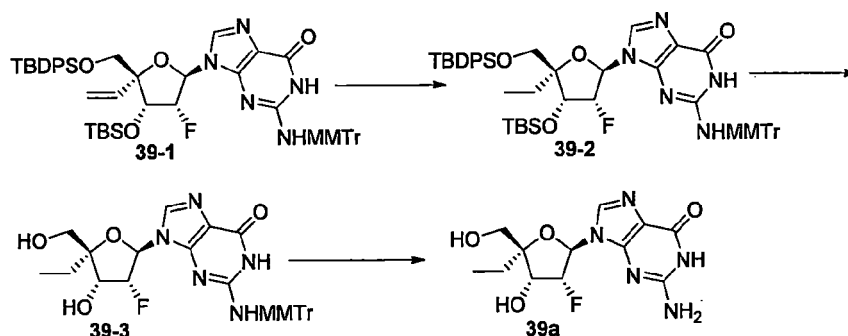
製備(53-2)：向N-Boc-Val-OH (0.16 g , 0.74 mmol)及Et₃N (0.14 mL , 1.0 mmol)於THF中之溶液中添加**53-1**。蒸發所得混合物，與吡啶及甲苯共蒸發，且溶解於THF (4 mL)中。相繼添加DIPEA (0.38 mL , 2.2 mmol)、BOP-Cl (0.28 g , 1.1 mmol)及3-硝基-1,2,4-三唑(0.13 g , 1.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。用CH₂Cl₂ (40 mL)稀釋混合物，且用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。用CH₂Cl₂反萃取經合併之水層。乾燥(Na₂SO₄)經合併之有機萃取物，蒸發，且於二氧化矽(10 g管柱)上以己烷/0.5% Et₃N/EtOAc溶劑系統(20-100%梯度)純化殘餘物，得到**53-2** (0.39 g , 81%)。

製備(53a)：在室溫下攪拌**14-2** (0.37 g , 0.33 mmol)與80% HCOOH水溶液(10 mL)之混合物3小時。蒸發混合物，且將殘餘物分配於水與CH₂Cl₂之間。用CH₂Cl₂洗滌水層，且蒸發。將固體殘餘物懸浮於EtOAc (1.5 mL)中，且在劇烈震盪下用4 N HCl之二噁烷溶液(1.5 mL)處理。過濾固體，用乙醚洗滌，且藉由RP-HPLC (A : 0.5 N HCOOH之水溶液，B : 0.5 N HCOOH之乙腈溶液)純化。藉由懸浮於EtOAc (2 mL)中，且用4 N HCl/二噁烷(2 mL)處理，將所得5'-O-纈胺

酸酯之甲酸鹽轉化為**53a**二鹽酸鹽(63 mg, 40%)。MS: $m/z=391$ (M-1)。

實例51

製備化合物(39a)



製備(39-2)：將Pd/C (1.3 g)饋入**39-1** (1.3 g, 1.4 mmol)於無水MeOH (20 mL)中之溶液中，且在25℃下在氫氣(1 atm)氛圍下攪拌1小時。過濾溶液，蒸發至乾燥，且於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=100:1至50:1)，得到呈白色固體狀之**39-2** (1.2 g, 92.3%)。

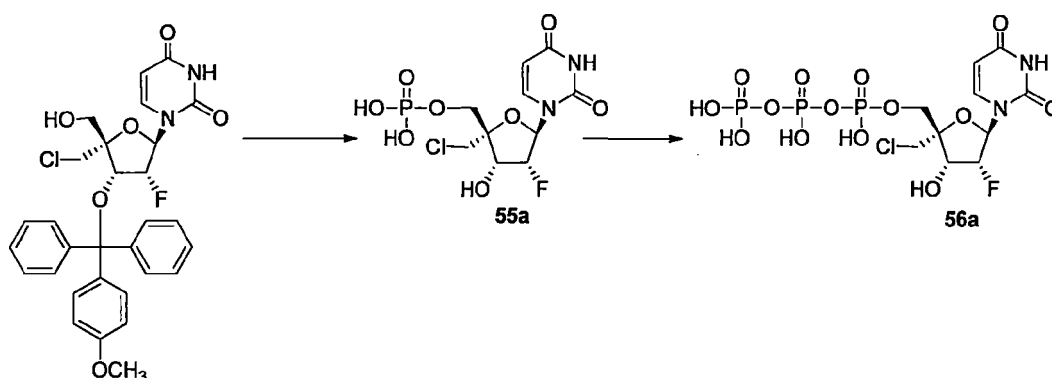
製備(39-3)：在25℃下向**39-2** (1.2 g, 1.3 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液中添加NH₄F (370 mg, 10 mmol)，且在60℃下攪拌6小時。過濾溶液，蒸發至乾燥，且於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=200:1至20:1)，得到呈白色固體狀之**39-3** (249 mg, 30.7%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.19-7.33 (m, 12H), 6.83-6.85 (m, 2H), 5.50 (dd, $J_1=4.0$ Hz, $J_2=14.8$ Hz, 1H), 4.19-4.88 (m, 1H), 4.22 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=16.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=36.8$ Hz, 2H), 1.52-1.74 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)；ESI-LCMS: m/z 586.1 [M+H]⁺。

製備(39a)：在室溫下將**39-3**於80%甲酸/20%水(3 mL)中之溶液靜

置2小時，隨後濃縮至乾燥。將殘餘物與MeOH/甲苯共蒸發(3次)，隨後添加乙酸乙酯。在70℃下加熱於乙酸乙酯中之懸浮液5分鐘。使用吸管移除溶劑。重複此洗滌3次。藉由逆相HPLC使用乙腈/水作為移動相進一步純化所得產物(44 mg)，得到呈灰白色固體狀之**39a** (20 mg)。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 10.82 br, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.99 (dd, $J=6.0, 12.8$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.58, 5.45 (2t, $J=5.2$ Hz, 0.5H, 0.5H), 5.25 (br, 1H), 4.19-4.88 (m, 1H), 4.22 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=16.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=36.8$ Hz, 2H), 1.52-1.74 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 443.6 [M+6-甲基-2-庚胺)]⁺。

實例52

製備化合物(55a)及(56a)

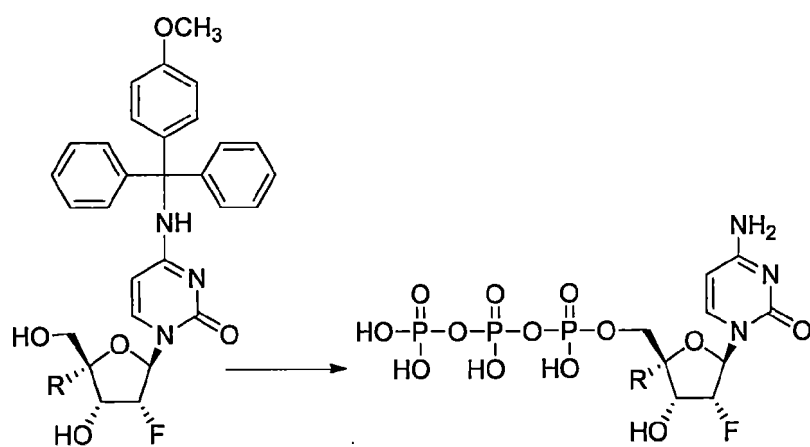


將1,2,4-三唑(21 mg, 0.3 mmol)溶解於CH₃CN (0.7 mL)與Et₃N (44 μ L, 0.31 mmol)之混合物中。添加POCl₃ (9 μ l, 0.1 mmol)，且保持混合物處於室溫下20分鐘。過濾白色沈澱物，且向無水核苷(28 mg, 0.05 mmol)中添加濾液。藉由TLC控制反應且藉由起始核苷之消失來監測反應。反應完成之後，相繼添加焦磷酸四丁銨鹽(150 mg)及DMF (0.5 mL)，得到均質溶液。在環境溫度下1.5小時之後，用水(4

mL)稀釋反應物，且用DCM (2×5 mL)萃取。蒸發經合併之有機萃取物，將其溶解於5 mL 80% HCOOH中，且維持處於室溫下2小時。濃縮反應混合物，且將其分佈於水(5 mL)與DCM (5 mL)之間。將水性溶離份裝載於具有Q瓊脂糖(高效能)之管柱HiLoad 16/10上。以0至1 N NaCl於50 mM TRIS緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度進行分離。獲得兩個溶離份。含有單磷酸酯(**55a**)之第一溶離份在70-75% B下溶離，且三磷酸酯(**56a**)在75-80% B下溶離。藉由於Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenominex)上進行RP HPLC將兩個溶離份脫鹽。使用0至30%甲醇於50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度來溶離。合併相應溶離份，濃縮，且凍乾3次，以移除過量緩衝液。

實例53

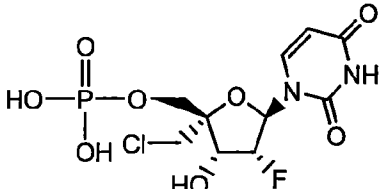
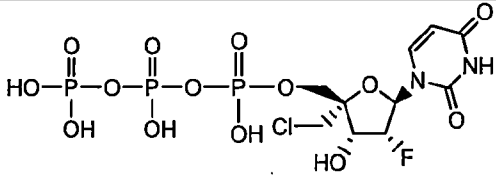
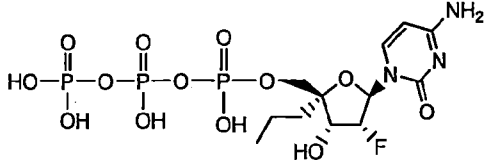
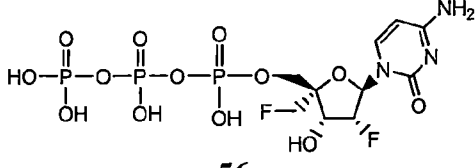
製備化合物(**56b-e**)

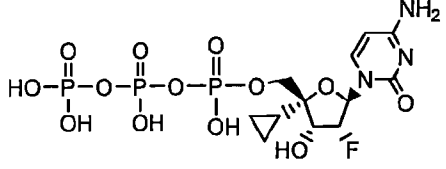
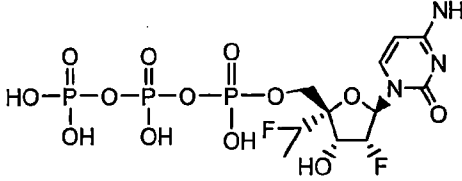


將1,2,4-三唑(21 mg, 0.3 mmol)溶解於CH₃CN (0.7 mL)與Et₃N (44 μL, 0.31 mmol)之混合物中。添加POCl₃ (9 μl, 0.1 mmol)，且保持混合物處於室溫下20分鐘。過濾白色沈澱物，且向無水核苷(28 mg, 0.05 mmol)中添加濾液。藉由TLC控制反應且藉由起始核苷之消失來監測反應。反應完成之後，相繼添加焦磷酸四丁銨鹽(150 mg)及DMF (0.5 mL)，得到均質溶液。在環境溫度下1.5小時之後，用水(4

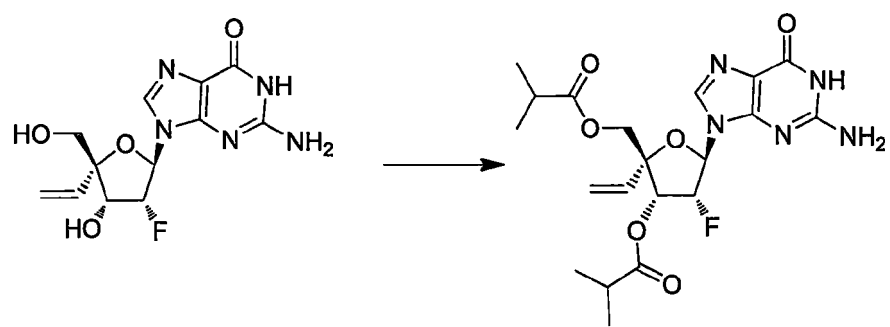
mL)稀釋反應物，且用DCM (2×5 mL)萃取。蒸發經合併之有機萃取物，將其溶解於5 mL 80% HCOOH中，且維持處於38℃下4小時。濃縮反應混合物，且將其分佈於水(5 mL)與DCM (5 mL)之間。將水性溶離份裝載於具有Q瓊脂糖(高效能)之管柱HiLoad 16/10上。以0至1 N NaCl於50 mM TRIS緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度進行分離。獲得兩個溶離份。三磷酸酯(56b-e)在75-80% B下溶離。藉由RP HPLC於Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenominex)上進行脫鹽。使用0至30% 甲醇於50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度來溶離。合併相應溶離份，濃縮，且凍乾3次，以移除過量緩衝液。

表3-自實例53獲得之三磷酸酯

化合物	MS (M-1)	³¹ P NMR Pα	³¹ P NMR Pβ	³¹ P NMR Pγ
 55a	373.00	+3.64 (s)	NA	NA
 56a	532.95	-6.67 -6.74(d)	-21.87(t)	-11.51 -11.63(d)
 56b	526.05	-6.33 -6.47(d)	-22.48(t)	-11.53 -11.64(d)
 56c	516.00	-63.2(bs)	-22.45 (t)	-11.64(d)

 56d	524.4	-10.57 -10.67(d)	-23.31(t)	-11.31 -11.94(d)
 56e	529.8	-6.17(bs)	-21.96(bs)	-11.42(bs)

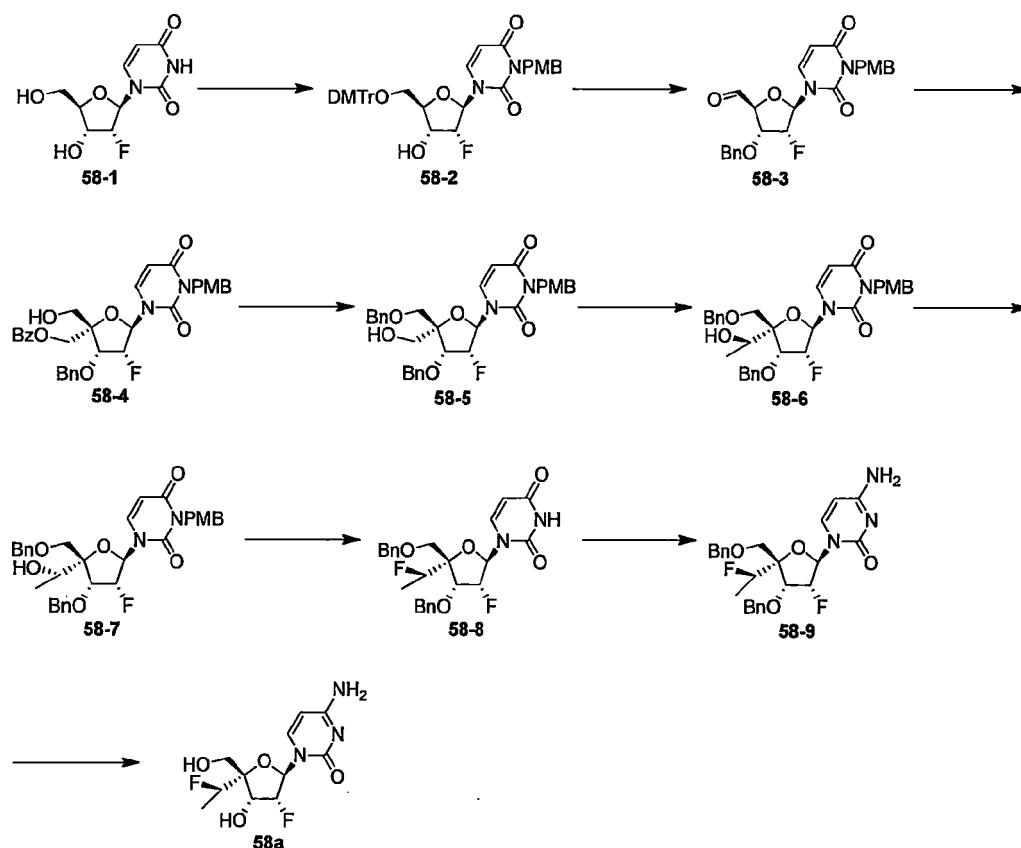
實例54
製備化合物(57a)



將2'-脫氧-2'-氟-4'-C-(乙烯基)鳥苷(**25a**，31 mg，0.1 mmol)溶解於無水吡啶(3 mL)中。添加異丁酸酐(50 μ L，0.3 mmol)。保持反應混合物處於環境溫度下。40小時之後，添加異丁酸酐(100 μ L，0.6 mmol)，且維持反應混合物隔夜。蒸發吡啶。藉由矽膠層析使用3%至10%甲醇於DCM中之梯度純化殘餘物，得到**57a** (20 mg，50%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.18-6.13 (dd, 1H), 5.90-5.83 (dd, 1H), 5.79-5.62 (m, 2H), 5.49-5.44 (d, 1H), 5.35-5.32 (d, 1H), 4.28-4.25 (d, 1H), 4.12-4.10 (d, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 6H), 1.02-0.96 (m, 6H)；m/z 452 (M+1)。

實例55

製備化合物(58a)



製備(58-2)：向**58-1** (50.0 g, 205 mmol)於吡啶(250 mL)中之溶液中添加DMTrCl (75.0 g, 225.0 mmol)。在室溫下攪拌溶液15小時。添加MeOH (120 mL)，且在減壓下將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EA中，且用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之粗製DMTr保護之衍生物(80.5 g, 89%)。向DMTr保護之衍生物(80 g, 146 mmol)於無水DMF (300 mL)中之攪拌溶液中相繼添加經乾燥之K₂CO₃ (80.52 g, 583.2 mmol)及PMBCl (31.7 g, 109.2 mmol)。在環境溫度下持續攪拌隔夜。藉由TLC監測反應。用EA稀釋混合物，且用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之**58-2** (98.8 g, 90%)。

製備(58-3)：向**58-2** (98.8 g, 147.9 mmol)於無水DMF (300 mL)

中之攪拌溶液中添加NaH (10.4 g, 260.5 mmol)及BnBr (73.8 g, 434.2 mmol), 且在25°C下持續攪拌隔夜。藉由TLC監測反應。用水淬滅反應物, 用EA萃取, 且用鹽水洗滌。移除溶劑, 且於矽膠上純化(PE:EA=10:1至3:1)殘餘物, 得到呈淡黃色固體狀之Bn保護之衍生物(101.1 g, 90%)。在25°C下將Bn保護之衍生物(101.1 g, 133.4 mmol)溶解於80% HOAc (900 mL)中。在25°C下攪拌混合物隔夜。用MeOH淬滅反應物, 且移除溶劑, 得到呈白色泡沫狀之醇(42.1 g, 70%)。在25°C下向醇(42.1 g, 92.6 mmol)於無水CH₃CN (300 mL)中之溶液中添加IBX (28.5 g, 121.7 mmol)。使反應混合物回流1小時, 隨後冷卻至0°C。濾出沈澱物, 且濃縮濾液, 得到呈黃色固體狀之**58-3** (39.2 g, 93%)。

製備(58-4)：向**58-3** (39.2 g, 86.39 mmol)於1,4-二噁烷(250 mL)中之溶液中添加37% CH₂O (28.1 mL, 345.6 mmol)及2 N NaOH水溶液(86.4 mL, 172.8 mmol)。在25°C下攪拌混合物2小時, 且用AcOH中和至pH=7。向反應物中添加EtOH (200 mL)及NaBH₄ (19.7 g, 518.6 mmol)。在25°C下攪拌混合物30分鐘。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應物。用EA萃取混合物, 且經Na₂SO₄乾燥有機層, 且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=4:1至2:1)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之二醇衍生物(25.5 g, 55%)。在0°C下向二醇衍生物(25.5 g, 52.5 mmol)於無水吡啶(150 mL)及無水CH₃CN (150 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BzCl (6.6 g, 52.47 mmol)。隨後在25°C下攪拌混合物14小時。用H₂O淬滅反應物, 且濃縮溶液。將殘餘物溶解於EA中, 且用NaHCO₃洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層, 且濃縮。於矽膠管柱上純化(PE/EA=5:4)殘餘物, 得到呈白色泡沫狀之**58-4** (18.1 g, 60%)。

製備(58-5)：向化合物**58-4** (18.1 g, 30.6 mmol)於無水DMF (300 mL)中之攪拌溶液中添加Cs₂CO₃ (30.0 g, 92.0 mmol)及BnBr (10.4 g,

61.3 mmol)，且在25℃下持續攪拌隔夜。用NH₄Cl淬滅反應物，用EA萃取，且用鹽水洗滌。移除溶劑，得到呈淡黃色固體狀之Bz保護之衍生物(19.3 g，95%)。在25℃下向Bz保護之衍生物(19.3 g，28.4 mmol)於無水MeOH (230 mL)中之攪拌溶液中添加NaOMe (24.9 g，460 mmol)1小時。用AcOH (10 mL)淬滅反應物，且濃縮。於矽膠管柱上純化(PE/EA=1/2)殘餘物，得到呈白色固體狀之**58-5** (11.2 g，54%)。

製備(58-6)：在25℃下向**58-5** (200 mg，0.347 mmol)於無水DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加DMP (168 mg，0.674 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=5:1至1:1)殘餘物，得到醛衍生物(161 mg，81%)。在-78℃下向醛衍生物(200 mg，0.348 mmol)於無水THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加MeMgBr (1.0 mL，1.01 mmol)。在-78℃下攪拌混合物1小時。用NH₄Cl淬滅反應物，且用EA萃取。藉由管柱層析(PE:EA=5:1至1:1)純化經濃縮之有機相，得到**58-6** (135 mg，65%)。

製備(58-7)：在0℃下向**58-6** (900 mg，1.5 mmol)於DCM中之溶液中添加DMP (2.5 g，6.0 mmol)。在0℃下攪拌1小時之後，用Na₂S₂O₃淬滅混合物。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=5:1至1:1)殘餘物，得到酮衍生物(700 mg，78%)。向酮衍生物(700 mg，1.52 mmol)於MeOH中之溶液中逐份添加NaBH₄。在相同溫度下攪拌1小時之後，用水淬滅混合物。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=5:1至1:1)殘餘物，得到**58-7** (500 mg，71%)。

製備(58-8)：在-78℃下向DAST (1.39 g，8.68 mmol)於無水甲苯 (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加**58-6** (1.0 g，1.73 mmol)之溶液。在-78℃下攪拌混合物30分鐘。將溶液緩慢升溫至25℃，且持續攪拌隔夜。將混合物傾入飽和Na₂CO₃溶液中。於矽膠管柱上純化(PE:EA=10:1至4:1)經濃縮之有機相，得到氟化物衍生物(449 mg，

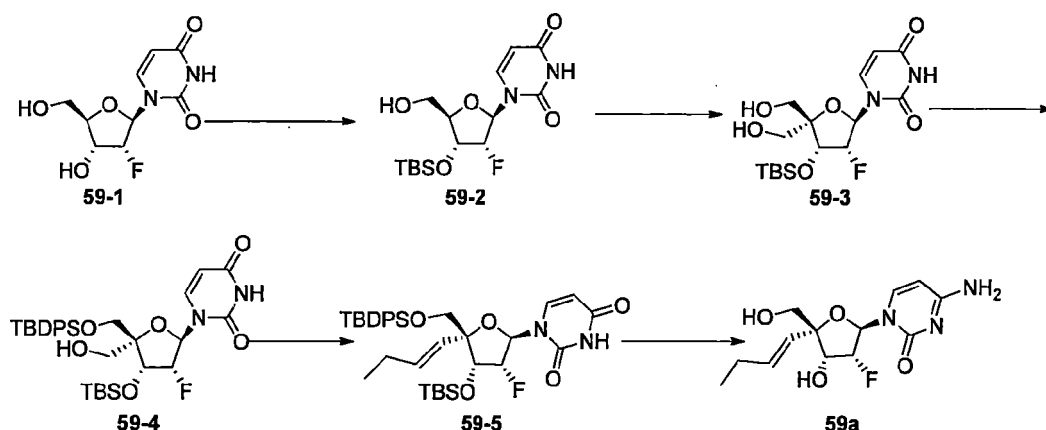
45%)。在25℃下攪拌氟化物衍生物(1.20 g, 2.07 mmol)及CAN (3.41 g, 6.23 mmol)於MeCN及水之3:1溶液(10 mL)中之混合物隔夜。添加鹽水(10 mL)，且用EA萃取混合物。乾燥經合併之有機萃取物，且在減壓下蒸發。藉由用PE:EA=10:1至2:1進行二氧化矽層析純化，得到呈黃色固體狀之**58-8** (475 mg, 50%)。

製備(58-9)：在25℃下向**58-8** (550 mg, 210 mmol)於無水MeCN (10 mL)中之攪拌溶液中添加TPSCl (725 mg, 2.40 mmol)、DMAP (293 mg, 2.40 mmol)及TEA (242 mg, 2.40 mmol)。在25℃下攪拌混合物隔夜。添加NH₄OH (25 mL)，且攪拌2小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=10:1)殘餘物，得到**58-9** (300 mg)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 10H), 6.13 (dd, *J*=2.8, 16.8 Hz, 1H), 5.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.81 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.40-4.52 (m, 4H), 3.82 (d, *J*=8.8 Hz, 7H), 3.62 (d, *J*=9.6 Hz, 7H), 1.35 (dd, *J*=2.8, 14.4 Hz, 3H)。ESI-MS: *m/z* 472.1 [M+H]⁺。

製備(58a)：在-78℃下向**58-9** (200 mg, 0.42 mmol)於無水CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中逐滴添加1 M三氯化硼之CH₂Cl₂溶液(3.2 mL; 3.2 mmol)。將混合物緩慢(在4小時內)升溫至-30℃，且在-30至-20℃下攪拌3小時。添加乙酸銨(1 g)及MeOH (5 mL)，且使所得混合物升溫至環境溫度。移除溶劑，且藉由RP-HPLC (0-60% B; A: 50 mM TEAA水溶液, B: 50 mM TEAA之MeOH溶液)純化殘餘物，得到**58a** (75 mg)。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.97 (d, 1H), 6.20 (dd, 1 H), 5.92 (d, 1 H), 5.22 (dt, 1 H), 4.98 (dq, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 1.40 (dd, 3 H)。¹⁹F NMR (CD₃OD) δ -205.80 (m, 1 F), -188.54 (m, 1 F)。ESI-MS: *m/z* 290.4 [M - H]⁻。

實例56

製備化合物(59a)



製備(59-2)：向**59-1** (100.0 g , 406.5 mmol)於吡啶(750 mL)中之溶液中添加DMTrCl (164.9 g , 487.8 mmol)。在室溫下攪拌溶液15小時。添加MeOH (300 mL)，且將混合物在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc中，且用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。將殘餘物溶解於DCM (500 mL)中。向此溶液中添加咪唑(44.3 g , 650.4 mmol)及TBSCl (91.9 g , 609.8 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物14小時。用NaHCO₃及鹽水洗滌反應溶液。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之粗產物。將粗產物(236.4 g , 356.6 mmol)溶解於80% HOAc水溶液(500 mL)中。在室溫下攪拌混合物15小時。用EtOAc稀釋混合物，用NaHCO₃溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且藉由矽膠管柱層析(1-2% MeOH/DCM)純化，得到呈淡黃色固體狀之**59-2** (131.2 g , 89.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.39 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J*=18.0 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J*₁=*J*₂=7.2 Hz, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.37~4.29 (m, 1H), 3.86 (dd, *J*=3.2 Hz, *J*=3.2 Hz, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ; ESI-MS: *m/z* 802 [M+H]⁺。

製備 (59-3)：在室溫下向 **59-2** (131.2 g, 364.0 mmol) 於無水 CH_3CN (1200 mL) 中之溶液中添加 IBX (121.2 g, 432.8 mmol)。使反應混合物回流 3 小時，隨後冷卻至 0°C 。濾出沈澱物，且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之粗醛 (121.3 g)。將醛溶解於 1,4-二噁烷 (1000 mL) 中。添加 37% CH_2O (81.1 mL, 1.3536 mol) 及 2 M NaOH 水溶液 (253.8 mL, 507.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時，隨後用 AcOH 中和至 $\text{pH}=7$ 。向溶液中添加 EtOH (400 mL) 及 NaBH_4 (51.2 g, 1.354 mol)。在室溫下攪拌混合物 30 分鐘，且用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅。用 EA 萃取混合物。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析 (1-3% MeOH/DCM) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **59-3** (51.4 g, 38.9%)。

製備 (59-4)：在 0°C 下向 **59-3** (51.4 g, 131.6 mmol) 於無水 DCM (400 mL) 中之溶液中添加吡啶 (80 mL) 及 DMTrCl (49.1 g, 144.7 mmol)。在室溫下攪拌反應物 14 小時，隨後用 MeOH (30 mL) 處理。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析 (1-3% MeOH/DCM) 純化殘餘物，得到呈黃色泡沫狀之單 DMTr 保護之中間物 (57.4 g, 62.9%)。向含單 DMTr 保護之中間物 (57.4 g, 82.8 mmol) 之 CH_2Cl_2 (400 mL) 中添加咪唑 (8.4 g, 124.2 mmol) 及 TBDPSCl (34.1 g, 124.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物 14 小時。濾出沈澱物，且用鹽水洗滌濾液，且經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑，得到呈白色固體狀之殘餘物 (72.45 g)，將其溶解於 80% HOAc 水溶液 (400 mL) 中。在室溫下攪拌混合物 15 小時。用 EtOAc 稀釋混合物，用 NaHCO_3 溶液及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且藉由矽膠管柱層析 (1-2% MeOH/DCM) 純化，得到呈白色固體狀之 **59-4** (37.6 g, 84.2%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.76 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=1.6$ Hz, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 6H), 6.12 (dd, $J=2.8$ Hz, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.20-5.05

(m, 1H), 4.74 (dd, $J=5.6$ Hz, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.56 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

製備(59-5)：在0°C下在氮氣下向**59-4** (3.0 g, 4.78 mmol)於無水DCM (100 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(10.4 g, 23.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。將混合物傾入NaHCO₃及Na₂S₂O₃ (1:1)水溶液中。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(20% EtOAc/PE)殘餘物，得到呈白色固體狀之中間物(2.5 g, 83.1%)。

在0°C下在氮氣下向溴三苯基(丙基)磷烷(6.45 g, 16.8 mmol)於無水THF (3 mL)中之混合物中添加t-BuOK (16.8 mL, 16.8 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物50分鐘。在0°C下在氮氣下逐滴添加上述中間物(1.5 g, 2.4 mmol)於無水THF (3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物3小時。用NH₄Cl水溶液淬滅反應物，且用EtOAc萃取。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(20% EtOAc/PE)殘餘物，得到呈白色固體狀之**59-5** (1.3 g, 83%)。

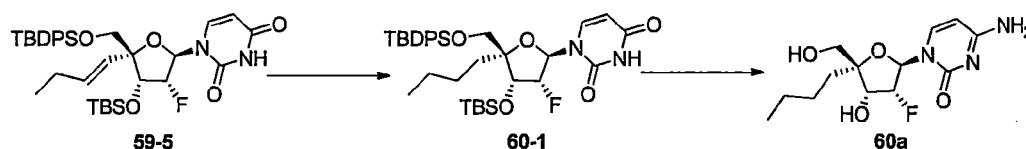
製備(59a)：在室溫下向**59-5** (300 mg, 0.45 mmol)於無水CH₃CN (2 mL)中之溶液中添加TPSCl (341 mg, 1.13 mmol)、DMAP (138 mg, 1.13 mmol)及NEt₃ (571 mg, 5.65 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。添加NH₄OH (1 mL)，且攪拌反應混合物1小時。用EA稀釋混合物，且用水洗滌。乾燥有機層，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(2% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈白色固體狀之胞嘧啶核苷衍生物(285 mg, 95.0%)。

在室溫下向胞嘧啶核苷衍生物(280 mg, 0.43 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加NH₄F (1.0 g)。使反應混合物回流12小時。過濾混合物，且濃縮濾液。於矽膠管柱上純化(10% MeOH/DCM)殘餘物，得

到呈白色固體狀之**59a** (81 mg, 61%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J=1.2$ Hz, $J=17.6$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.57-5.59 (m, 2H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.42 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=24.4$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=12.4$ Hz, 1H) 3.58 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.31-2.41 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。ESI-TOF-MS: m/z 300.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例57

製備化合物(60a)



製備(60-1)：在室溫下向**59-5** (450 mg, 0.69 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (200 mg)。在室溫下在 H_2 (氣球)下攪拌反應混合物1小時。過濾混合物，且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之粗製**60-1** (440 mg, 97.1%)。

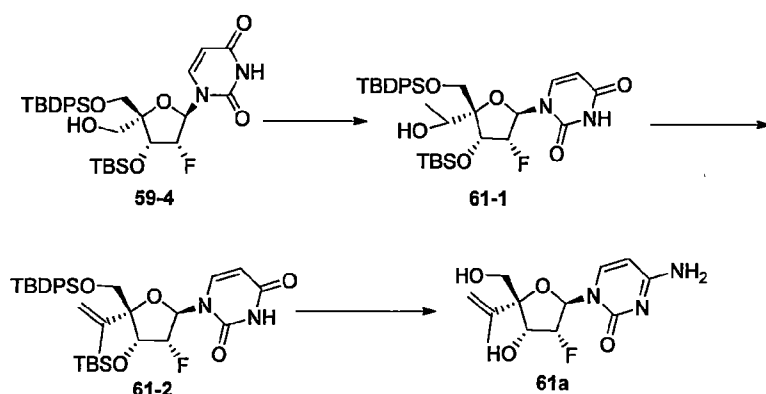
製備(60a)：在室溫下向**60-1** (440 mg, 0.67 mmol)於無水 CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加TPSCl (510 mg, 1.68 mmol)、DMAP (205 mg, 1.68 mmol)及 NEt_3 (338 mg, 3.35 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。添加 NH_4OH (1 mL)，且攪拌反應物1小時。用EA稀釋混合物，且用水洗滌。移除溶劑。於矽膠管柱上純化(2% MeOH/DCM)粗產物，得到呈白色固體狀之胞嘧啶核苷衍生物(205 mg, 46.5%)。

在室溫下向胞嘧啶核苷衍生物(205 mg, 0.31 mmol)於MeOH (6 mL)中之溶液中添加 NH_4F (0.6 g)。使反應混合物回流隔夜。冷卻至室溫之後，過濾混合物。濃縮濾液，且於矽膠管柱上純化(10%

MeOH/DCM)殘餘物，得到呈白色固體狀之**60a** (59 mg, 62.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.95-5.12 (m, 1H), 4.41 (dd, $J=5.2$ Hz, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=12.0$ Hz, 1H) 3.56 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 4H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。ESI-MS: m/z 301.8 [M+H]⁺。

實例58

製備化合物(61a)



製備(61-1)：在0℃下在氮氣下向**59-4** (1.5 g, 2.39 mmol)於無水DCM (100 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(5.2 g, 11.95 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。將混合物傾入NaHCO₃及Na₂S₂O₃溶液中，且用鹽水洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮，得到呈白色固體狀之粗製中間物(1.5 g)。

在0℃下向粗製中間物(1.5 g, 2.39 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(2.4 mL, 7.2 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物2小時。起始物質消耗之後，用飽和NH₄Cl淬滅反應物。用DCM萃取反應混合物。用鹽水洗滌有機層，乾燥，且濃縮，得到粗製**61-1** (1.5 g)。

製備(61-2)：向**61-1** (1.5 g, 2.39 mmol)於無水DCM (50 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(4.5 g, 10.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將混合物傾入NaHCO₃及Na₂S₂O₃水溶液中。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(10% EtOAc/PE)殘餘物，得到呈白色固體狀之中間物(907 mg, 58.6%)。

在0°C下在氮氣下向溴基(甲基)三苯基磷烷(5.0 g, 14 mmol)於無水THF (8 mL)中之混合物中添加t-BuOK (12.6 mL, 12.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物50分鐘。在0°C下在氮氣下逐滴添加上述中間物(900 mg, 1.4 mmol)於無水THF (4 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物3小時。用NH₄Cl水溶液淬滅反應混合物，且用DCM萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(5% EtOAc/PE)殘餘物，得到呈白色固體狀之**61-2** (700 mg, 78.0%)。

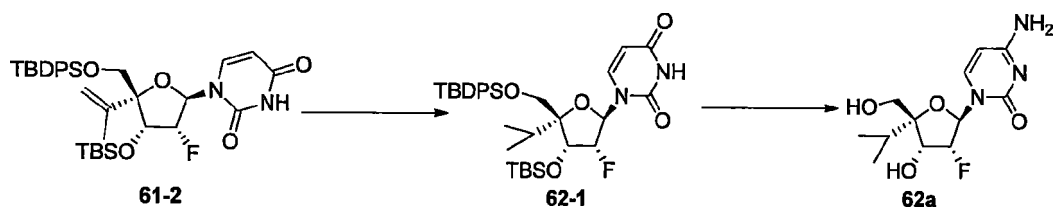
製備(61a)：在室溫下向**61-2** (298 mg, 0.46 mmol)於無水CH₃CN (5.5 mL)中之溶液中添加TPSCl (346.5 mg, 1.14 mmol)、DMAP (139.6 mg, 1.14 mmol)及NEt₃ (115.6 mg, 1.14 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。添加NH₄OH (1 mL)，且再攪拌混合物1小時。用DCM稀釋混合物，且用水洗滌。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(2% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈白色固體狀之胞嘧啶核苷衍生物(250 mg, 85.0%)。

在室溫下向胞嘧啶核苷衍生物(250 mg, 0.39 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加NH₄F (1.0 g)。使反應物回流12小時。過濾混合物，且濃縮濾液。於矽膠管柱上純化(10% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈白色固體狀之**61a** (55 mg, 49%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.11 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J*=4.2 Hz, *J*=14.0 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.10 (dt, *J*=4.8 Hz, *J*=53.6 Hz, 1H), 5.13 (brs, 1H), 5.00

(brs, 1H), 4.46 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 285.9 $[M+H]^+$ 。

實例59

製備化合物(62a)



製備(62-1)：在室溫下向**61-2** (400 mg, 0.63 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (400 mg)。在室溫下在H₂(氣球)下攪拌反應物5小時。過濾混合物，且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之粗製**62-2** (350 mg, 87%)。

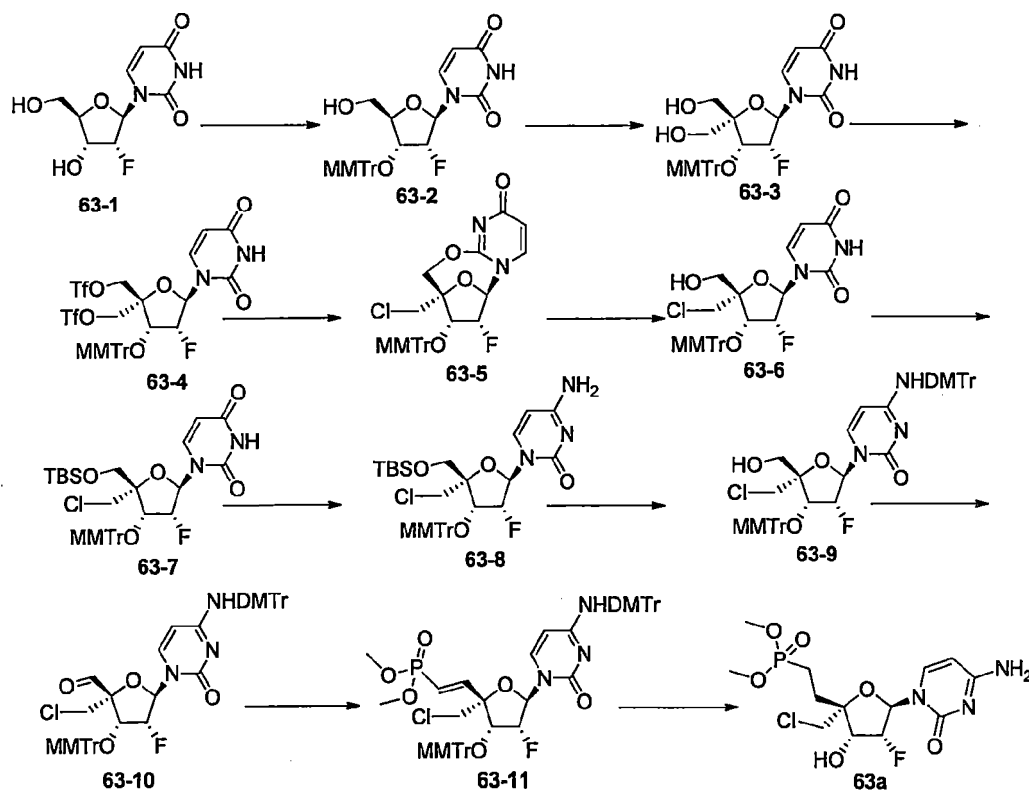
製備(62a)：在室溫下向**62-1** (350 mg, 0.55 mmol)於無水CH₃CN (6 mL)中之溶液中添加TPSCl (414 mg, 1.4 mmol)、DMAP (166.8 mg, 1.4 mmol)及NEt₃ (138.1 mg, 1.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。添加NH₄OH (1 mL)，且再攪拌反應物1小時。用EA稀釋混合物，且用水洗滌。分離有機層，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(2% MeOH/DCM)殘餘物，得到呈白色固體狀之胞嘧啶核苷衍生物(300 mg, 85%)。

在室溫下向胞嘧啶核苷衍生物(300 mg, 0.47 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加NH₄F (1.5 g)。使反應混合物回流隔夜。冷卻至室溫之後，過濾混合物。濃縮濾液。於矽膠管柱上純化(10% MeOH/DCM)粗產物，得到呈白色固體狀之**62a** (83 mg, 61%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.12 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J=6.4$ Hz, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.25 (dt, $J=5.6$ Hz, $J=54.0$ Hz,

1H), 4.38 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 0.99 (2d, $J=7.2$ Hz, 6H) 。 ESI-MS: m/z 287.8 $[M+H]^+$ 。

實例60

製備化合物(63a)



製備(63-2)：向**63-1** (50 g, 203 mmol)於無水吡啶(200 mL)中之溶液中添加TBDPS-Cl (83.7 g, 304 mmol)。在室溫下使反應進行隔夜。在減壓下濃縮溶液，得到殘餘物。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈白色泡沫狀之5'-OTBDPS醚(94 g)。

向5'-OTBDPS醚(94.0 g, 194.2 mmol)於無水DCM (300 mL)中之溶液中添加硝酸銀(66.03 g, 388.4 mmol)及三甲基吡啶(235 mL, 1.94 mol)。在室溫下攪拌混合物。大部分硝酸銀溶解(約15分鐘)之後，將

混合物冷卻至0℃。以單份形式添加單甲氧基三苯甲基氯(239.3 g, 776.8 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。經由矽藻土過濾混合物，且用MTBE稀釋濾液。相繼用1 M檸檬酸、稀鹽水及5%碳酸氫鈉洗滌溶液。經硫酸鈉乾燥有機溶液，且在真空下濃縮，得到呈黃色泡沫狀之受完全保護之中間物。

將受完全保護之中間物溶解於甲苯(100 mL)中，且在減壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於無水THF (250 mL)中，且用TBAF (60 g, 233 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物2小時，且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌溶液。經硫酸鎂乾燥之後，在真空中移除溶劑。藉由管柱層析(PE:EA=5:1, 1:1)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**63-2** (91 g, 86.4%)。

製備(63-3)：向**63-2** (13.5 g, 26 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加吡啶(6.17 mL, 78 mmol)。將溶液冷卻至0℃，且以單份形式添加戴斯-馬丁高碘烷(33.8 g, 78 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。用Na₂S₂O₃溶液(4%)及碳酸氫鈉水溶液(4%)淬滅反應物(將溶液調節至pH 6, 約150 mL)。攪拌混合物15分鐘。分離有機層，用稀鹽水洗滌，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於二噁烷(100 mL)中，且用37%甲醛水溶液(21.2 g, 10當量)及2 N氫氧化鈉水溶液(10當量)處理溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在室溫下攪拌0.5小時之後，用飽和NH₄Cl (約150 mL)中和過量氫氧化鈉水溶液。在減壓下濃縮混合物。將殘餘物分配於乙酸乙酯與5%碳酸氫鈉之間。分離有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且濃縮。藉由管柱層析(MeOH:DCM=100:1-50:1)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**63-3** (9.2 g, 83.6%)。

製備(63-4)：將**63-3** (23 g, 42.0 mmol)與甲苯共蒸發兩次。將殘餘物溶解於無水DCM (250 mL)及吡啶(20 mL)中。將溶液冷卻至

-35°C。經10分鐘逐滴添加三氟甲磺酸酐(24.9 g, 88.1 mmol)。在-35°C下攪拌反應物40分鐘。當TLC (PE:EA=2:1及DCM:MeOH=15:1)展示反應完全時，在0°C下用水(50 mL)淬滅反應物。攪拌混合物30分鐘，用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥有機相，且經由矽膠墊過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由管柱層析(PE:EA=100:1-1:1)純化殘餘物，得到呈棕色泡沫狀之**63-4** (30.0 g, 88.3%)。

製備(63-5)：將**63-4** (30 g, 36.9 mmol)與甲苯共蒸發兩次。將所得雙-三氟甲磺酸酯溶解於無水DMF (150 mL)中，冷卻至0°C，且用氫化鈉(60%礦物油溶液；1.5 g, 40.6 mmol, 1.1當量)處理。在室溫下攪拌反應混合物1小時，直至TLC (DCM:MeOH=15:1)展示雙-三氟甲磺酸酯消失且形成2,5'-酸酐中間物。添加氯化鋰(4.6 g, 110.7 mmol, 3當量)，且持續攪拌2小時。將混合物溶解於100 mL半飽和氯化銨及乙酸乙酯中。分離有機相，用稀鹽水洗滌，且在減壓下濃縮，得到**63-5**。

製備(63-6)：將**63-5**溶解於THF (150 mL)中，且用1 N氫氧化鈉水溶液(約41 mL, 40.1 mmol, 1.1當量)處理溶液。在室溫下攪拌混合物1小時。藉由LCMS監測反應。用半飽和碳酸氫鈉(約60 mL)稀釋反應物，且用乙酸乙酯萃取。乾燥(硫酸鎂)有機相，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(DCM:MeOH=300:1-60:1)純化殘餘物，得到呈黃色泡沫狀之**63-6** (18.3 g, 87.6%)。

製備(63-7)：向**63-6** (18.3 g, 32.33 mmol)於無水DCM (150 mL)中之溶液中添加TBS-Cl (17.7 g, 64.6 mmol)及咪唑(6.6 g, 97 mmol)。在室溫下使反應進行隔夜。用水稀釋反應物，且用DCM萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮。藉由管柱層析(DCM:MeOH=300:1至80:1)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**63-7** (18.4 g, 83.7%)。

製備(63-8)：用2,4,6-三異丙基苯磺醯氯(TPSCl, 16.3 g, 54.0 mmol)處理**63-7** (18.4 g, 27.1 mmol)、DMAP (6.6 g, 54.0 mmol)及TEA (5.4 g, 54.0 mmol)於MeCN (450 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物3小時。添加NH₃ H₂O (70 mL), 且攪拌混合物2小時。在減壓下蒸發溶液, 且於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=100:1至15:1)殘餘物, 得到呈淡黃色固體狀之**63-8** (18.0 g)。

製備(63-9)：向**63-8** (18.0 g, 26.5 mmol)於無水DCM (150 mL)中之溶液中添加三甲基吡啶(8.1 g, 66.3 mmol, 2.5當量)、硝酸銀(4.5 g, 26.5 mmol, 1.0當量)及DMTrCl (13.4 g, 39.7 mmol, 1.5當量)。在室溫下使反應進行隔夜。過濾混合物。用鹽水洗滌濾液, 且用DCM萃取。分離有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=60:1至3:1)純化殘餘物, 呈黃色泡沫狀。將泡沫狀物溶解於THF (150 mL)中, 且添加TBAF (10.4 g, 39.7 mmol, 1.5當量)。在室溫下使反應進行隔夜。濃縮混合物, 用鹽水洗滌, 且用EA萃取。分離有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=60:1至EA)純化殘餘物, 得到呈黃色泡沫狀之**63-9** (21.3 g, 92.4%)。

製備(63-10)：在0℃下在氮氣下向**63-9** (2.0 g, 2.3 mmol)於無水DCM (20 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(1.95 g, 4.6 mmol)。在室溫下攪拌反應物5小時。用EtOAc (100 mL)稀釋混合物, 且用飽和Na₂S₂O₃水溶液與飽和NaHCO₃水溶液之混合物洗滌。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=2:1)純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之**63-10** (1.8 g, 90%)。

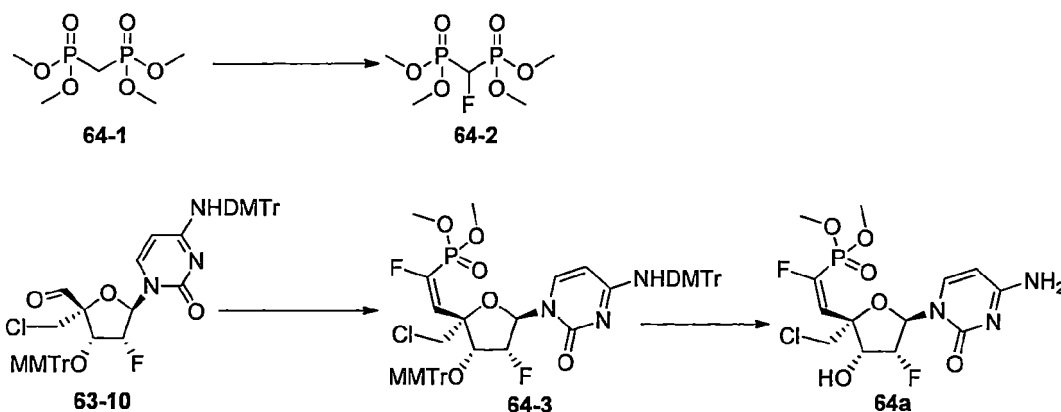
製備(63-11)：在0℃下在氮氣下向亞甲基二膦酸四甲酯(390 mg, 1.68 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中添加NaH (84 mg, 2.1 mmol)。在0℃下攪拌反應物30分鐘。在0℃下逐滴添加**63-10** (1.2 g, 1.4 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物1

小時。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應物，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=150:1)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**63-11** (1.2 g, 88.2%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.46-7.09 (m, 22H), 6.88-6.82 (m, 6H), 6.62 (q, *J*₁=17.2 Hz, *J*₂=22.4 Hz, 1H), 6.12 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.86-5.75 (m, 2H), 5.43 (d, *J*=25.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J*=4.8 Hz, *J*=21.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.94 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 9H), 3.53 (q, *J*=11.2 Hz, *J*=16.0 Hz, 6H)。ESI-MS: *m/z* 971.59 [M+H]⁺。

製備(63a)：在80-90°C下攪拌**63-11** (1.0 g, 1.03 mmol)於80% HOAc (46 mL)中之溶液2小時。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=20:1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之中間物(337 mg, 82.3%)。將中間物溶解於MeOH中，且添加濕Pd/C (300 mg)。在H₂ (1 atm)下攪拌反應混合物1小時，隨後過濾。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=20:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**63a** (192 mg, 63.9%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.60 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.87 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J*=2.0 Hz, *J*=21.6 Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.67 (dd, *J*=5.6 Hz, *J*=19.6 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (2d, *J*=2.4 Hz, 6H), 1.92-2.20 (m, 4H)。 ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 35.77。ESI-MS: *m/z* 400.0 [M+H]⁺。

實例61

製備化合物(64a)



製備(64-2)：向**64-1** (1.0 g, 4.3 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加NaH (120 mg, 3.0 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物1小時。添加Selectfluor (1.2 g, 3.4 mmol)至反應混合物中。於矽膠管柱上且用EA溶離純化粗產物，得到呈白色固體狀之**64-2** (500 mg, 57%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 5.65 (dt, *J*=14.0 Hz, *J*=44.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J*=9.6 Hz, 12H)。

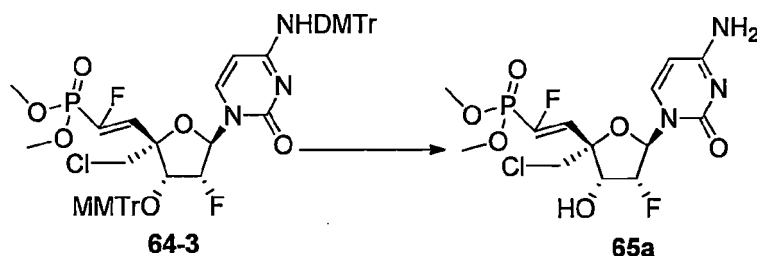
製備(64-3)：在0℃下在氮氣下向化合物**64-2** (390 mg, 1.68 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中添加NaH (84 mg, 2.1 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。在0℃下逐滴添加**63-10** (1.2 g, 1.4 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物1小時。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應物，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=150:1)殘餘物，得到呈黃色固體狀之粗製**64-3** (1.2 g, 88.2%)。

製備(64a)：在80-90℃下攪拌粗製**64-3** (230 mg, 0.23 mmol)於80% HOAc (3 mL)中之溶液2小時。於矽膠管柱上純化(用DCM:MeOH=20:1溶離)粗產物，得到呈白色固體狀之**64a** (54 mg, 53.7%)。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.69 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=1.6 Hz, 2H), 6.62-6.78 (m, 1H), 6.40 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.03-6.07 (m, 1H), 5.77 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.61-5.64 (m, 1H), 5.48-5.51 (m, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.38 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.98 (d, *J*=11.6 Hz, 1H),

3.75 (2d, $J=11.6$ Hz, 6H) 。 ESI-MS: m/z 416.3 $[M+H]^+$ 。

實例62

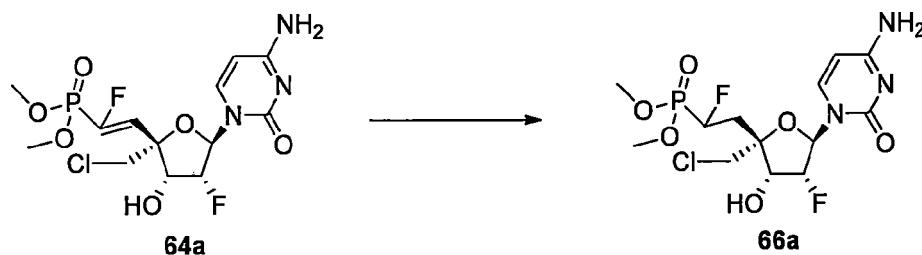
製備化合物(65a)



在80-90℃下攪拌粗製**64-3** (230 mg, 0.23 mmol)於80% HOAc (3 mL)中之溶液2小時。於矽膠管柱上純化(用DCM:MeOH=20:1溶離)粗產物，得到呈白色固體狀之**64a** (52 mg, 33.7%)。 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.59 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.25-6.28 (m, 1H), 5.86-6.02 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.31 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.73 (2d, $J=11.6$ Hz, 6H) 。

實例63

製備化合物(66a)

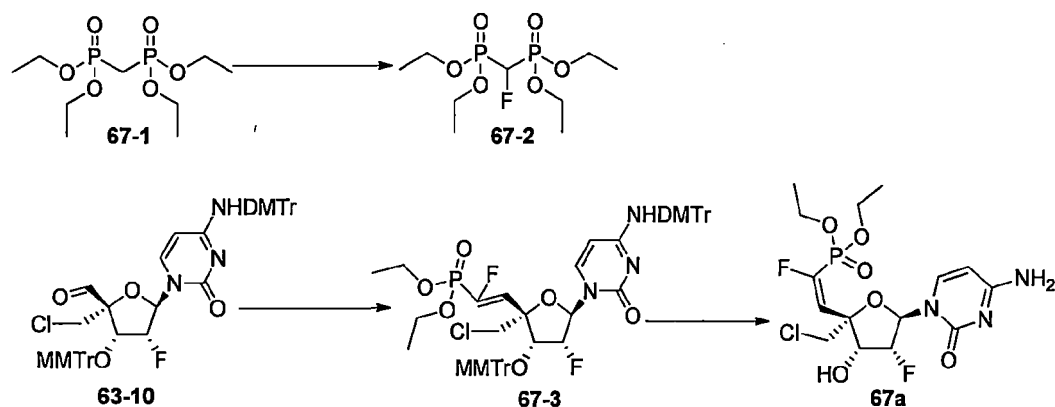


在室溫下在 H_2 (15 Psi)下攪拌 **64a** (130 mg, 0.3 mmol)於EA:MeOH (5:1, 20 mL)中之溶液2小時。過濾反應混合物，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=20:1)殘餘物，得到呈

白色固體狀之 **66a** (70 mg, 54%)。 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.58-5.80 (m, 1H), 5.26-5.47 (m, 2H), 4.97-5.03 (m, 1H), 5.58-5.80 (m, 1H), 3.73-3.94 (m, 6H), 2.33-2.59 (m, 2H)。ESI-MS: m/z 418.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例64

製備化合物(67a)



製備(67-2)：向 **67-1** (2.0 g, 6.9 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加NaH (110 mg, 2.8 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物1小時。添加Selectfluor (5.0 g, 13.6 mmol)至反應混合物中。用飽和 NH_4Cl 淬滅反應物，且用EA萃取。分離有機層，乾燥，且濃縮，得到粗產物。於矽膠管柱上純化(用EA溶離)粗產物，得到呈白色固體狀之 **67-2** (600 mg, 28.3%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 5.65 (dt, $J=14.0$ Hz, $J=44.8$ Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 8H), 1.35-1.39 (m, 12H)。

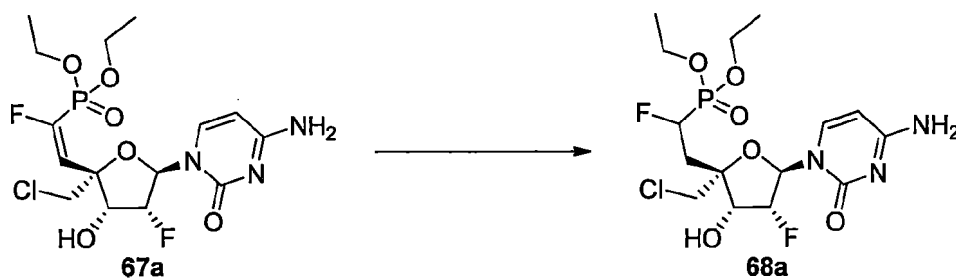
製備(67-3)：在0℃下在氮氣下向 **67-2** (2.14 g, 7.0 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中添加NaH (84 mg, 2.1 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。在0℃下逐滴添加 **63-10** (3.0 g, 3.5 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物1小時。用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化

(DCM:MeOH=150:1)殘餘物，得到呈黃色固體狀之粗製**67-3** (2.9 g，79.5%)。

製備(67a)：在80-90℃下攪拌粗製**67-3** (1.0 g，0.98 mmol)於80% HOAc (25 mL)中之溶液2小時。於矽膠管柱上純化(用DCM:MeOH=20:1溶離)粗產物，得到呈白色固體狀之**67a** (133 mg，32.5%)。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.67 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 6.33-6.69 (m, 1H), 6.05 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.00-6.05 (m, 1H), 5.76 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.45-5.61 (m, 1H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 5H), 1.23-1.29 (m, 6H)。³¹P NMR (DMSO, 162 MHz) δ 1.93, 1.30。ESI-MS: *m/z* 466.1 [M+Na]⁺。

實例65

製備化合物(68a)

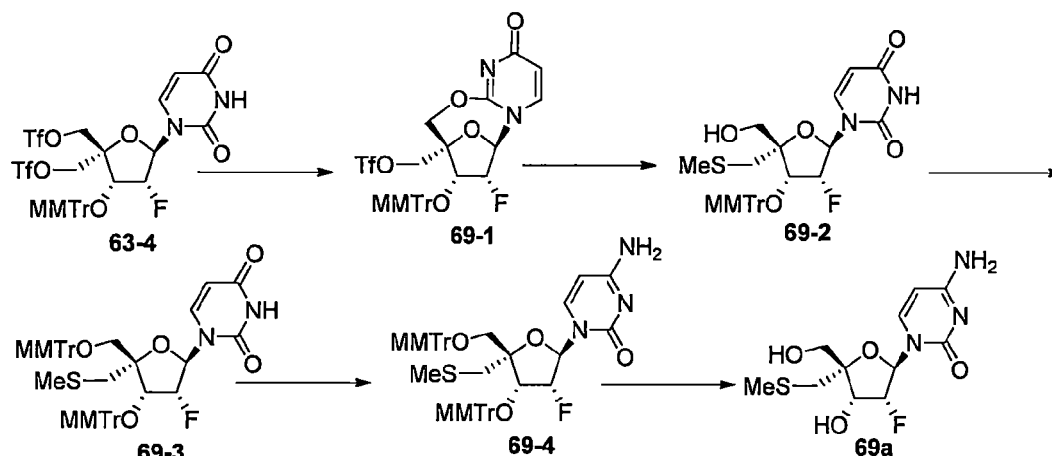


在室溫下在H₂ (15 Psi)下攪拌**67a** (130 mg，0.29 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液2小時。過濾反應混合物，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(用DCM:MeOH=20:1溶離)殘餘物，得到呈白色固體狀之**68a**之非對映異構體之混合物(90 mg，69.2%)。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.61-7.68 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 5.89-5.95 (m, 1H), 5.58-5.79 (m, 2H), 5.18-5.39 (m, 2H), 4.53-4.85 (m, 1H), 4.04-4.39 (m, 4H), 3.71-3.83 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 2H), 1.21-1.27 (m, 6H)。³¹P NMR (DMSO, 162 MHz) δ 18.2, 18.02, 17.73, 17.56。ESI-MS: *m/z* 446.1

$[M+H]^+$ 。

實例66

製備化合物(69a)



製備(69-1)：將**63-4** (3.0 g, 3.69 mmol)與甲苯共蒸發兩次。將所得雙-三氟甲磺酸酯溶解於無水DMF (20 mL)中。將溶液冷卻至0℃，且用氫化鈉(60%礦物油溶液；177 mg, 0.43 mmol)處理。在室溫下攪拌反應物1小時(TLC (PE:EA=2:1)展示雙-三氟甲磺酸酯完全消失且潔淨形成2',5'-酸酐中間物)。反應混合物不經任何進一步處理即用於下一步驟。

製備(69-2)：在0℃下在氮氣下向上述攪拌反應混合物中添加NaSMe (9.0 g, 0.13 mmol)及15-冠-5 (4.87 g, 22.14 mmol)。在室溫下攪拌溶液2小時(TLC (PE:EA=1:1)展示反應完全)。用水淬滅反應物。用EtOAc萃取混合物，用鹽水洗滌，且經MgSO₄乾燥。過濾混合物，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(PE:EA=5:2)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**69-2** (1.23 g, 59.0%)。

製備(69-3)：在室溫下在氮氣下向**69-2** (1.34 g, 2.32 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加MMTrCl (1.32 g, 4.64 mmol)、

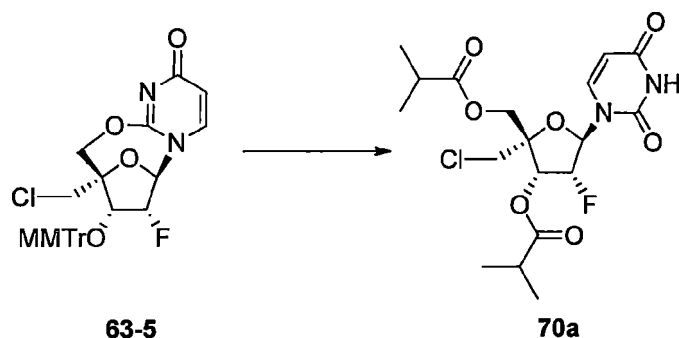
AgNO₃ (1.17 g, 6.96 mmol)及三甲基吡啶(1.41 g, 11.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時(TLC (PE:EA=1:1)展示反應完全)。過濾混合物，且濃縮。於矽膠管柱上純化(PE:EA=8:1)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**69-3** (1.31 g, 66.5%)。

製備(69-4)：在室溫下在氮氣下向**69-3** (900 mg, 1.06 mmol)於無水MeCN (9 mL)中之溶液中添加DMAP (259 mg, 2.12 mmol)、TEA (214 mg, 2.12 mmol)及TPSCl (640 mg, 2.12 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時(TLC (DCM:MeOH=10:1)展示反應完全)。添加NH₄OH (10 mL)，且再攪拌反應混合物1小時(LCMS展示反應完全)。用水稀釋溶液，用EtOAc萃取。用1 M HCl、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌有機層，且經MgSO₄乾燥。過濾混合物，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=70:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**69-4** (870 mg, 68.5%)。

製備(69a)：將**69-4** (800 mg, 0.95 mmol)溶解於80% HOAc水溶液(50 mL)中。將反應混合物加熱至75°C隔夜(LCMS展示反應完全)。濃縮反應混合物，且於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=15:1)，得到呈白色固體狀之**69a** (180 mg, 62.5%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.05 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J*=3.2 Hz *J*=15.6 Hz, 1H), 5.87 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.05 (dt, *J*=4.8 Hz, *J*=53.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J*=5.2 Hz *J*=17.6 Hz, 1H), 3.83 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 2.84 (d, *J*=14.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)。ESI-MS: *m/z* 305.8 [M+H]⁺。

實例67

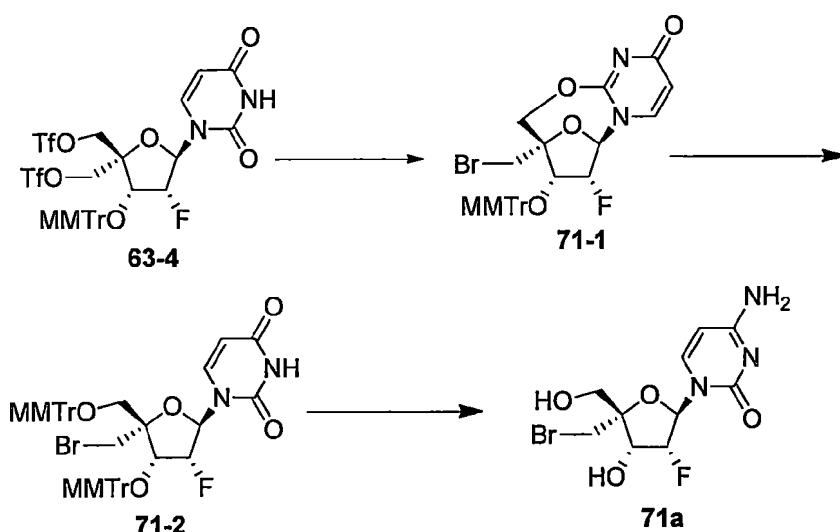
製備化合物(70a)



向**63-5** (100 g, 182.5 mmol)於MeCN (2 L)中之溶液中添加6 N HCl水溶液(15 g)。在40℃下攪拌混合物7小時，隨後用25%氨水溶液(約8 g)中和至pH=5至6。過濾混合物，得到固體，用PE進一步洗滌，得到呈白色固體狀之中間物(32.2 g, 60%)。向中間物(32.2 g, 109.5 mmol)、TEA (22.1 g, 219 mmol)及DMAP (1.34 g, 11 mmol)於MeCN (1 L)中之混合物中添加異丁酸酐(69.2 g, 438 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。藉由添加水(200 mL)淬滅反應物，且用2-Me-THF (800 mL)萃取。用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌有機層。乾燥有機層，且濃縮，得到殘餘物，其由矽膠管柱純化(10%甲苯/庚烷)，得到呈白色固體狀之**70a** (42.3 g, 89%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J*=2.8, 20.4 Hz, 1H), 5.55-5.74 (m, 3H), 4.33-4.41 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.57-2.72 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 12H)。

實例68

製備化合物(71a)



製備(71-1)：在0℃下向**63-4** (4.2 g, 5.17 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加NaH (227 mg 60%分散液, 5.7 mmol)。在0℃下攪拌混合物2小時，隨後添加LiBr (1.34 g, 15.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，用EA (150 mL)稀釋，且相繼用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上，用10% EA/PE溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**71-1** (2 g, 66%)。

製備(71-2)：在0℃下向**71-1** (1.74 g, 2.9 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加1 N NaOH (3.2 mL, 3.2 mmol)，且在0℃下攪拌混合物2小時。將混合物分配於EA (100 mL)與水(20 mL)之間，且經Na₂SO₄乾燥有機層，且蒸發至乾燥。於矽膠管柱上，用20% EA/PE溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之5'-OH衍生物(1.6 g, 90%)。

向5'-OH衍生物(2.3 g, 3.76 mmol)於無水DCM (20 mL)中之溶液中添加三甲基吡啶(0.8 g, 6.7 mol)及MMTrCl (2.7 g, 8.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。過濾混合物，且相繼用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮。於矽膠管柱上，用10% EA/PE溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**71-2** (2.4 g, 73%)。

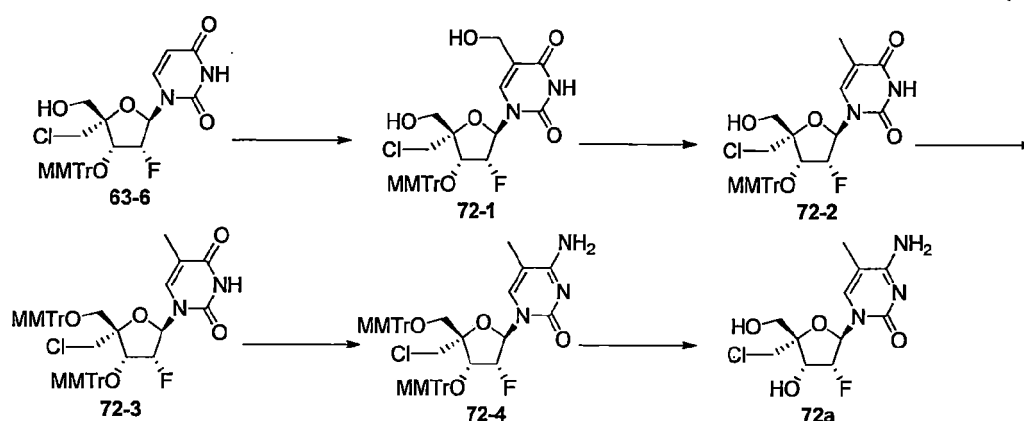
製備(71a)：在室溫下向**71-2** (2.4 g, 2.72 mmol)於無水CH₃CN

(30 mL)中之溶液中添加TPSCl (1.65 g, 5.44 mmol)、DMAP (0.663 g, 5.44 mmol)及NEt₃ (1.5 mL)。在室溫下攪拌混合物3小時，且添加28%氨水溶液(30 mL)。攪拌混合物1小時。用EA (150 mL)稀釋混合物，且相繼用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。移除溶劑，且於矽膠管柱上，用2% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之胞嘧啶核苷衍生物(1.5 g, 62%)。

將胞嘧啶核苷衍生物(1.35 g, 1.5 mmol)溶解於80% AcOH (40 mL)中，且在60℃下攪拌混合物2小時。濃縮混合物，且於矽膠管柱上，使用5% MeOH/DCM作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**71a** (180 mg, 35%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J=3.6$ Hz, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=53.2$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=5.2$ Hz, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J=11.2$ Hz, 1H); ESI-TOF-MS: m/z 337.9 [M+H]⁺。

實例69

製備化合物(72a)



製備(72-1)：向**63-6** (1.0 g, 1.8 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加TEA (3 mL)及37% HCHO (3 mL)。在60℃下攪拌反應混合物

10小時。在真空下將反應物濃縮至乾燥，且藉由管柱於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=100:1-30:1)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**72-1** (470 mg, 45%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.4 (s, 1H), 7.27-7.49 (m, 13H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.58 (dd, $J=5.2$ Hz, $J=23.6$ Hz, 1H), 3.96-4.07 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), ESI-TOF-MS: m/z 596.9 [M+H]⁺。

製備(72-2)：向**72-1** (430 mg, 0.72 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加30% CH₃COOH (0.7 mL)及PtO₂ (290 mg)。在室溫下在H₂ (1 atm)下攪拌反應混合物2小時。過濾混合物，且將濾液濃縮至乾燥。於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=100:1-30:1)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**72-2** (268 mg, 64%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.3 (s, 1H), 7.27-7.46 (m, 13H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.78 (d, $J=20.8$ Hz, 1H), 5.06-5.08 (t, $J=20.8$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J=4.2$ Hz, $J=24.4$ Hz, 1H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)。ESI-TOF-MS: m/z 580.9 [M+H]⁺。

製備(72-3)：向**72-2** (260 mg, 0.45 mmol)於無水DCM (3 mL)中之溶液中添加AgNO₃ (228 mg, 1.35 mmol)、三甲基吡啶(223 mg, 1.8 mmol)及MMTrCl (456 mg, 1.35 mmol)。在室溫下攪拌混合物10小時。過濾混合物，且將濾液濃縮至乾燥。於矽膠管柱上純化(PE:EA=50:1-3:1)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**72-3** (303 mg, 80%)。

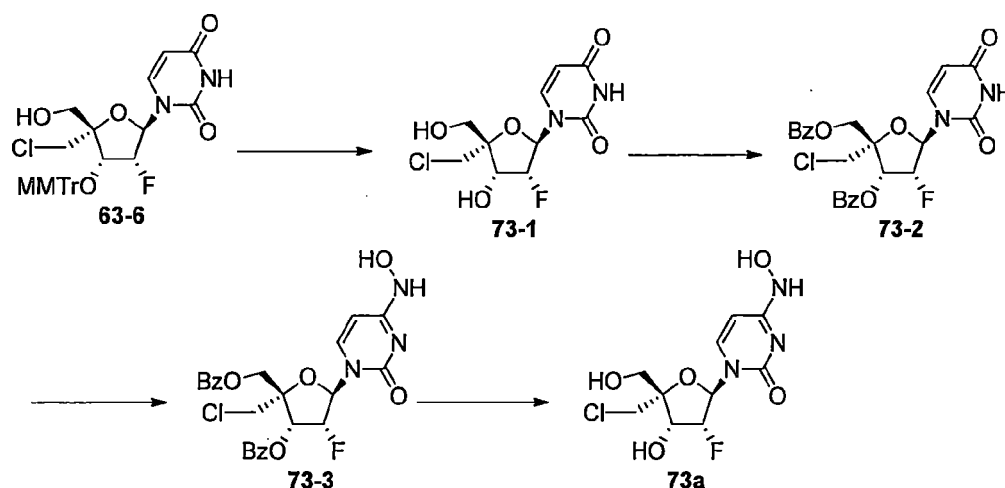
製備(72-4)：在室溫下向**72-3** (300 mg, 0.35 mmol)於無水CH₃CN (3 mL)中之溶液中添加DMAP (107 mg, 0.88 mmol)、TEA (141 mg, 1.4 mmol)及TPSCl (106 mg, 0.35 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。添加NH₄OH (1 mL)，且在室溫下再攪拌混合物1小時。移除溶劑，且用EA及水分配殘餘物。用鹽水洗滌有機層兩次，乾燥，且濃

縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(PE:EA=50:1-3:1)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**72-4** (270 mg, 90%)。

製備(72a)：在室溫下攪拌含**72-4** (260 mg, 0.31 mmol)之10 mL 60% HCOOH 2小時。移除溶劑，且用EA洗滌殘餘物，得到呈白色粉末狀之**72a**(31 mg, 32%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.85 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J=4.0$ Hz, $J=15.2$ Hz, 1H), 5.08-5.22 (m, 1H), 4.58 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.74-3.84 (m, 3H), 1.94 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)。ESI-TOF-MS: m/z 307.9 $[M+H]^+$ 。

實例70

製備化合物(73a)



製備(73-1)：在室溫下攪拌含**63-6** (600 mg, 1.06 mmol)之甲酸(5 mL, 80%水溶液)隔夜。藉由TLC (DCM:MeOH=10:1)確定反應完成。移除溶劑，得到粗製**73-1** (290 mg, 93.2%)。

製備(73-2)：向**73-1** (290 mg, 0.98 mmol)於吡啶(5 mL)及乙腈(5 mL)中之溶液中添加BzCl (371 mg, 2.65 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物0.5小時。將反應物升溫至室溫，且攪拌2小時。藉由LCMS確定反應完成。用水淬滅反應物，且用EA萃取。用鹽水洗滌有機層，經

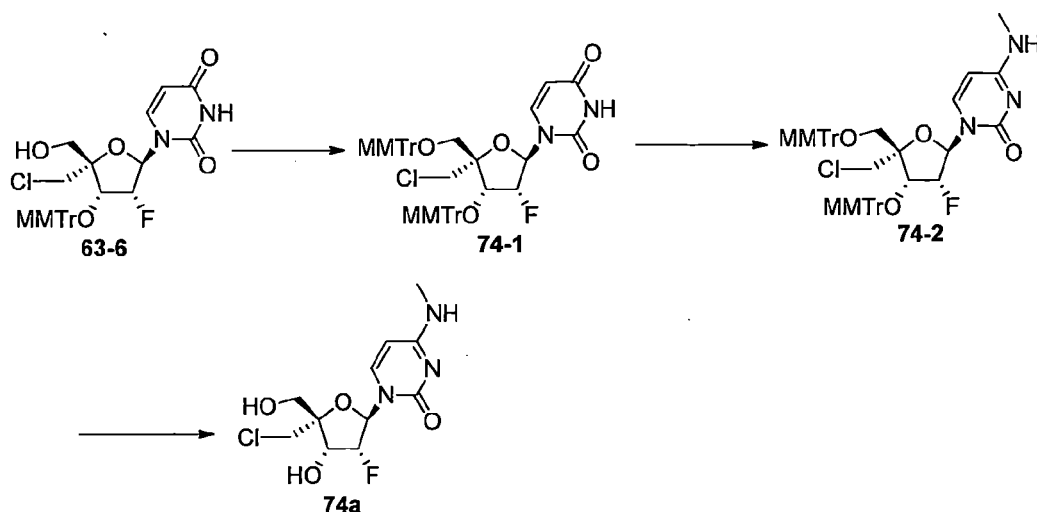
MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮。於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=200:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**73-2** (245 mg, 49.8%)。

製備(73-3)：向**73-2** (245 mg, 0.49 mmol)於無水乙腈(2.5 mL)中之溶液中添加TPSCl (394 mg, 0.98 mmol)、DMAP (119.5 mg, 0.98 mmol)及TEA (98 mg, 0.98 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。添加NH₂OH·HCl (68 mg, 0.98 mmol)及DBU (368 mg, 1.47 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。用水稀釋反應混合物，且用EtOAc萃取。用1 M HCl、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥，且濃縮。於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=20:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**73-3** (49 mg, 32.9%)。

製備(73a)：在室溫下攪拌含**73-3** (49 mg, 0.1 mmol)之NH₃/MeOH (30 mL) 2天。移除溶劑。於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=30:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**73a** (12.9 mg, 44.0%)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.07 (brs, 1H), 9.68 (brs, 1H), 7.02 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J*=6.4 Hz, *J*=13.6 Hz, 1H), 5.94 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.60 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.36 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J*=5.2 Hz, *J*=53.6 Hz, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 3.58-3.76 (m, 2H), 3.57-3.58 (m, 2H)。ESI-TOF-MS: *m/z* 308.1 [M - H]⁺。

實例71

製備化合物(74a)



製備(74-1)：向**63-6** (1.2 g, 2.12 mmol)於無水DCM (20 mL)中之溶液中添加三甲基吡啶(750 mg, 6.51 mmol)及MMTrCl (2.6 g, 8.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。過濾反應物，且相繼用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮。於矽膠管柱上，用10% EA/PE溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**74-1** (1.4 g, 72%)。

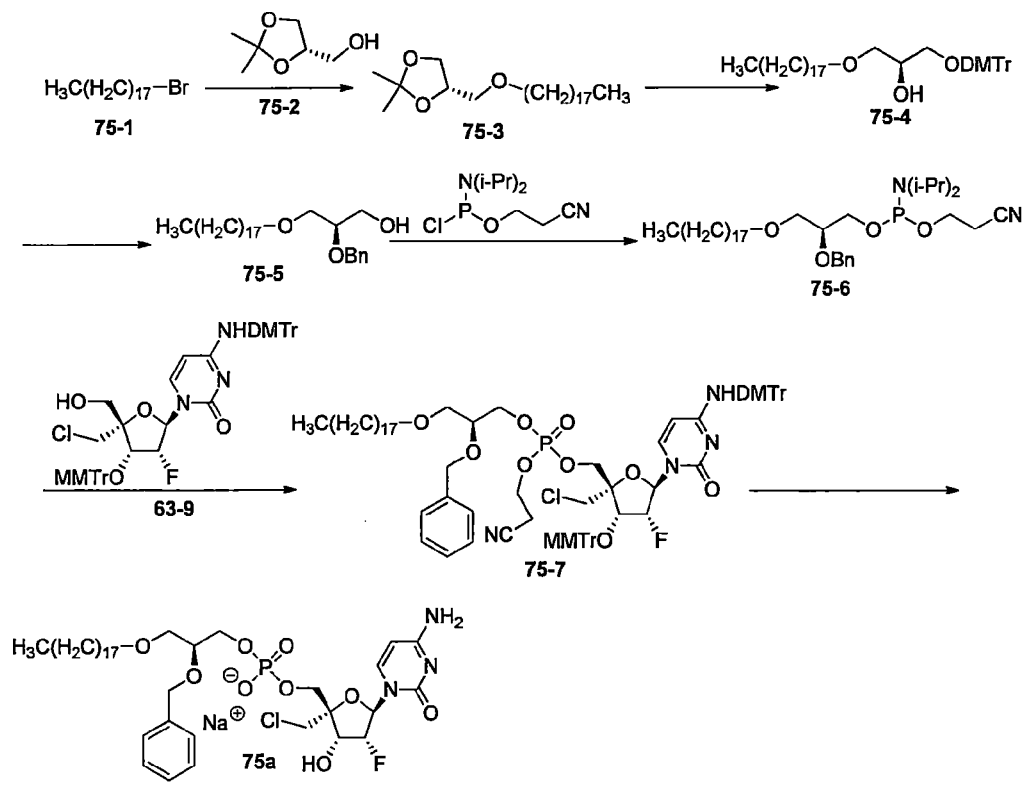
製備(74-2)：向**74-1** (600 mg, 0.715 mmol)於無水乙腈(6 mL)中之攪拌溶液中添加TPSCl (432 mg, 1.43 mmol)、DMAP (174 mg, 1.43 mmol)及TEA (144 mg, 1.43 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。藉由TLC (DCM:MeOH=10:1)確定反應完成。在0℃下逐滴添加CH₃NH₂ (310 mg, 10 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用水稀釋混合物，且用EtOAc萃取。用1 M HCl、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌經合併之有機層。移除溶劑，且藉由製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**74-2** (307 mg, 50.45%)。

製備(74a)：在室溫下攪拌含**74-2** (300 mg, 0.352 mmol)之甲酸(10 mL, 80%水溶液)隔夜。藉由TLC (DCM:MeOH= 10:1)確定反應完成。移除溶劑至乾燥。將殘餘物溶解於20 mL甲醇中。添加氨(0.5

mL)，且在室溫下攪拌混合物5分鐘。移除溶劑，且用PE (5×)洗滌殘餘物，得到呈白色固體狀之**74a** (103 mg，95.3%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.79 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J*=4.4 Hz, *J*=14.8 Hz, 1H), 5.97 (brs, 1H), 5.73 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.39 (brs, 1H), 5.08 (dt, *J*=4.2 Hz, *J*=53.2 Hz, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.54-3.70 (m, 2H), 2.73 (d, *J*=4.4 Hz, 3H)。ESI-TOF-MS: *m/z* 308.1 [M+H]⁺。

實例72

製備化合物(75a)



製備(75-3)：在0℃下向**75-1** (20.0 g，151 mmol)於無水THF (200 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NaH (7.8 g，196 mmol)。攪拌混合物1小時，且在0℃下逐滴添加**75-2** (65.0 g，196 mmol)。在室溫下攪拌混合物10小時。用水淬滅反應物，且用EA萃取。用鹽水洗滌反應物，

且濃縮有機層，得到粗製**75-3** (72 g)。

製備(75-4)：用80% CH_3COOH (300 mL)溶解粗製**75-3** (72 g, 151 mmol)，且攪拌10小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於EA中，且相繼用飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且濃縮至乾燥。於矽膠管柱上純化殘餘物，得到粗製中間物，將其溶解於無水吡啶(80 mL)及DCM (400 mL)中。在 0°C 下逐滴添加DMTrCl (56.0 g, 166 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物10小時。將反應混合物濃縮至乾燥，且藉由於矽膠管柱上純化(PE:EA=2:1)殘餘物，得到**75-4** (58.5 g, 61%)。

製備(75-5)：在 0°C 下向**75-4** (10.0 g, 15.5 mmol)於無水DMF (80 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (0.8 g, 20 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，且添加BnBr (33.8 g, 20 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10小時。用水淬滅反應物，且用EA萃取。用鹽水洗滌反應物，且濃縮有機層，得到呈白色泡沫狀之粗製中間物(10.5 g, 92%)。在室溫下攪拌含粗製中間物(10.2 g, 13.8 mmol)之80% CH_3COOH (100 mL) 12小時。移除溶劑。將殘餘物溶解於EA中，相繼用飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(PE:EA=3:1)殘餘物兩次，得到呈白色泡沫狀之**75-5** (4.2 g, 70%)。

製備(75-6)：向**75-5** (4.0 g, 9.2 mmol)於無水 CH_3CN (30 mL)中之溶液中添加DIPEA (6.1 g, 47.6 mmol)及N,N-二異丙基胺基氯磷酸2-氰基乙酯(2.8 g, 11.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。移除溶劑，且用EA及飽和 NaHCO_3 分配殘餘物。經 MgSO_4 乾燥有機層，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(PE:EA=3:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**75-6** (5.1 g, 88%)。

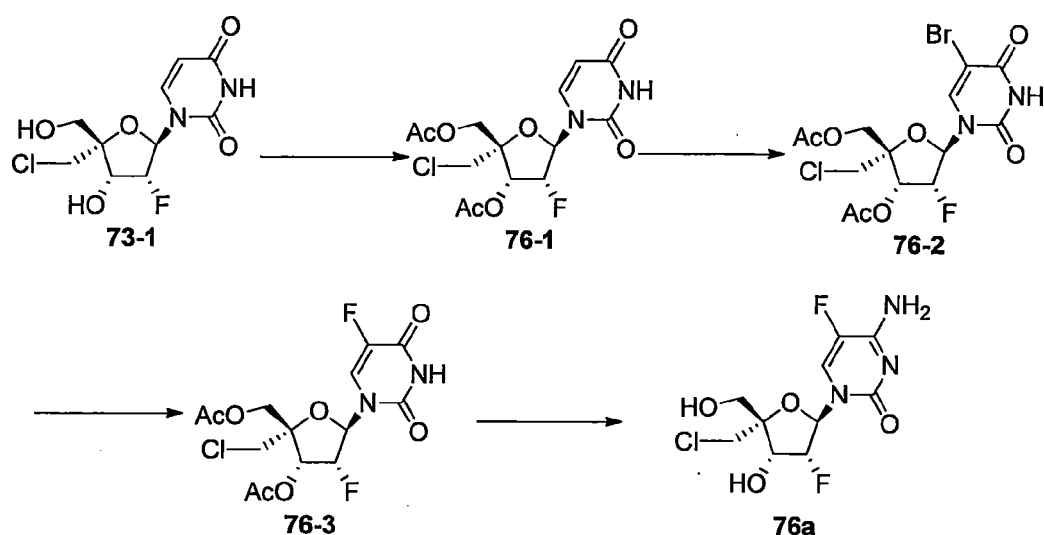
製備(75-7)：在室溫下向**75-6** (1.0 g, 1.6 mmol)及**63-9** (925 mg, 1.1 mmol)於無水MeCN (1 mL)中之溶液中逐滴添加四唑(12 mL, 0.45

M MeCN溶液，5.5 mmol)。攪拌3小時之後，添加TBDPH (0.96 mL，5 M 4.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。用EA稀釋混合物，且用飽和 Na_2SO_3 及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(PE/EA=50:1至1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**75-7** (1.1 g，73.3%)。

製備 (75a)：在室溫下攪拌含**75-7** (1.0 g，0.7 mmol)之60% HCOOH (3 mL) 12小時。移除溶劑。將殘餘物溶解於EA中，且相繼用飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌，乾燥，且濃縮，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(DCM:MeOH=30:1)殘餘物兩次，得到呈白色泡沫狀之粗製**75a** (510 mg，86%)。向粗製**75a** (275 mg，0.33 mmol)於 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 中之溶液中添加數滴1 N NaOH ，直至pH約為7.0。攪拌混合物0.5小時。濃縮混合物，得到殘餘物。藉由HPLC (MeCN及水，中性系統)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**75a**(鈉鹽，170 mg，64%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H), 6.22 (dd, $J=3.6$ Hz, $J=14.4$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.01-5.16 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 4.52-4.11 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 3.91-4.09 (m, 3H), 3.69-3.81 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.21-1.35 (m, 32H), 0.87-0.91 (m, 3H)。 ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ -0.223。ESI-TOF-MS: m/z 788.3 $[\text{M} - \text{H}]^+$ 。

實例73

製備化合物(76a)



製備(76-1)：在室溫下向**73-1** (4.1 g, 13.95 mmol)於吡啶(40 mL)中之溶液中添加 Ac_2O (3.13 g, 30.68 mmol)，且攪拌混合物隔夜。濃縮混合物，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=3:1)殘餘物，得到**76-1** (4.0 g, 75.9%)。

製備(76-2)：在室溫下向**76-1** (1.3 g, 3.44 mmol)於吡啶(20 mL)中之溶液中添加NBS (1.22 g, 6.88 mmol)，且攪拌混合物隔夜。濃縮混合物，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=4:1)殘餘物，得到**76-2** (1.43 g, 72.2%)。

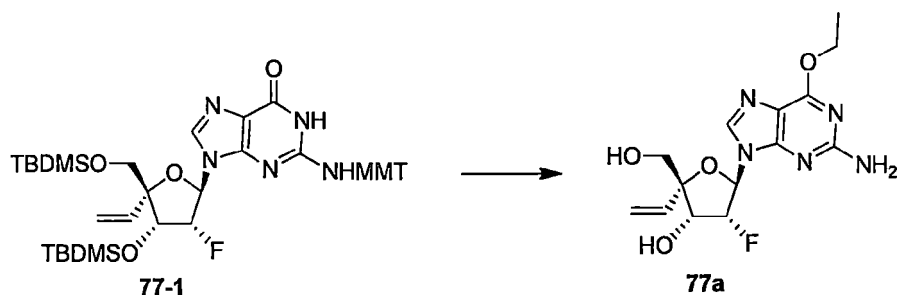
製備(76-3)：在 N_2 氛圍下向**76-2** (770 mg, 1.68 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 Me_6Sn_2 (1.1 g, 3.36 mmol)及 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (100 mg)。在 80°C 下加熱混合物4小時。濃縮混合物，且於矽膠管柱上純化殘餘物，得到中間物(400 mg, 43.96%)。在室溫下向中間物(330 mg, 0.61 mmol)於無水MeCN (3 mL)中之溶液中添加Selectflour® (462 mg, 1.34 mmol)。在室溫下攪拌混合物2天。濃縮混合物，且於矽膠管柱上純化(PE: EA=4:1)殘餘物，得到**76-3** (100 mg, 41.5%)。

製備(76a)：向**76-3** (100 mg, 0.25 mmol)於MeCN (2 mL)中之溶液中添加DMAP (62 mg, 0.51 mmol)、TEA (51 mg, 0.51 mmol)及

TPSCl (153 mg, 0.51 mmol)。在室溫下攪拌混合物0.5小時。添加 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.75 mL)。在室溫下攪拌混合物0.5小時。用 EtOAc 萃取混合物，且用 1 N HCl 及鹽水洗滌。乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化 (PE: EA=1:1) 殘餘物，得到中間物 (60 mg, 60.1%)。在室溫下攪拌含中間物 (50 mg, 0.13 mmol) 之 NH_3/MeOH (5 mL) 3 小時。濃縮混合物，且於矽膠管柱上純化 (MeOH:DCM=1:10) 殘餘物，得到 **76a** (30 mg, 76.2%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.25 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 5.00 (dt, $J=4.0$ Hz, $J=53.2$ Hz, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 3.73-3.95 (m, 4H)。ESI-TOF-MS: m/z 312.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 74

製備化合物 (77a)

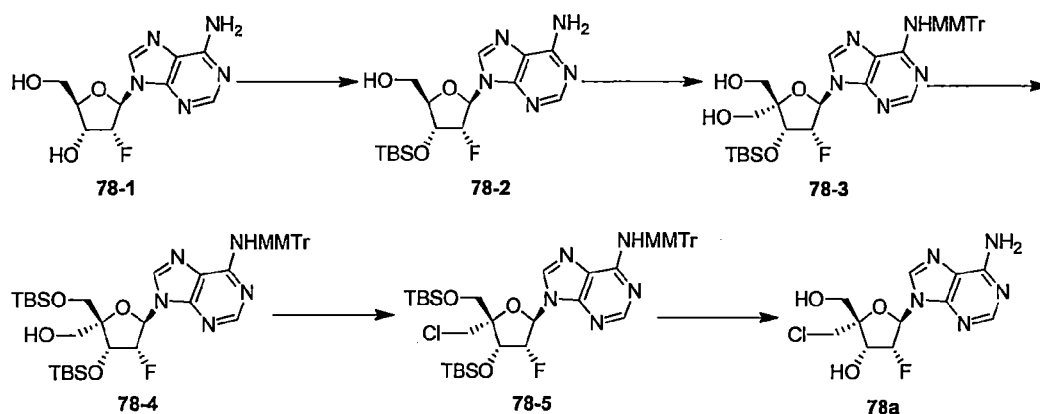


將 **77-1** (680 mg, 0.8 mmol) 及三苯膦 (312 mg, 1.2 mmol) 溶解於 5 mL 二氧雜環己烯與 0.25 mL 無水乙醇之混合物中。添加氮雜二甲酸二異丙酯 (40% w 甲苯溶液, 1.28 mmol) 於 3 mL 二噁烷中之溶液，且在室溫下攪拌混合物 2 小時。將混合物蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於 10 mL THF 中，冷卻至 4°C ，且添加 2 當量 TBAF 之 THF 溶液。將混合物升溫至室溫，且蒸發溶劑。在室溫下用 80% HCOOH 處理所得核苷 3 小時，隨後蒸發酸。藉由等度矽膠層析，使用 DCM (950 mL)、MeOH (50 mL) 及 NH_4OH (2.5 mL) 之混合物溶離來分離，得到 **77a** (80 mg, 30%)。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.06 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.11-6.06 (dd, 1H), 5.98-5.89 (dd, 1H), 5.65-5.64 (d, 1H), 5.34-5.26 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.58-4.50 (dt, 1H), 4.42-4.36 (q, 2H), 3.50-3.28 (m, 2H), 1.30 (t, 3H)。MS: 384 ($\text{M}-1+\text{HCOOH}$)。

實例75

製備化合物(78a)



製備(78-2)：在 25°C 下向**78-1** (10.0 g, 37.17 mmol)於無水吡啶 (100 mL)中之溶液中添加咪唑(9.54 g, 140.4 mmol)及TBSCl (21.1 g, 140.4 mmol)。在 25°C 下攪拌溶液15小時。將溶液在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc (200 mL)中，且用水及鹽水洗滌。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物。藉由矽膠管柱純化(PE/EA=10:1至2:1)殘餘物，得到中間物(11.8 g, 64%)。在 N_2 下向中間物(11.8 g, 23.7 mmol)於 CH_2Cl_2 (150 mL)中之冰冷溶液中以小份形式添加對甲苯磺酸單水合物(8.2 g, 47.5 mmol)之溶液。在 25°C 下攪拌混合物30分鐘，隨後用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物，其由矽膠純化(PE/EA=10:1至1:1)，得到呈固體狀之**78-2** (6.7 g, 74%)。

製備(78-3)：在 0°C 下在 N_2 下向**78-2** (6.7 g, 17.5 mmol)於無水吡

啖(50 mL)中之溶液中以小份形式添加TMSCl (2.8 g, 26.2 mmol)。在25°C下攪拌反應混合物隔夜。在N₂下以小份形式添加含AgNO₃ (77.8 g, 510 mmol)及MMTrCl (156.8 g, 510 mmol)之無水吡啶(50 mL)。在25°C下攪拌反應混合物隔夜。添加氨(30 mL)，且攪拌反應混合物30分鐘。經由布氏漏斗過濾混合物，且用飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌濾液。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。矽膠層析(PE:EA=10:1至2:1)，得到胺受保護之衍生物(6.1 g, 53%)。在0°C下向吡啶(142 mg, 1.8 mmol)於無水DMSO (2 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (1.3 mg, 0.9 mmol)。在25°C下攪拌混合物，直至形成清澈溶液。隨後在0°C下將溶液逐滴添加至胺受保護之衍生物(1.0 g, 1.5 mmol)及DCC (0.95 g, 4.6 mmol)於無水DMSO中之溶液中。在25°C下持續攪拌10小時。添加水(10 mL)，且在25°C下攪拌混合物1小時。藉由過濾移除沉澱物，且用EtOAc (20 mL)萃取濾液。用鹽水(20 mL)洗滌有機層，隨後經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(EA:PE=10:1至2:1)殘餘物，得到醛衍生物(850 mg, 85%)。向醛衍生物(2.6 g, 4.0 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加37% CH₂O (1.3 g, 16.0 mmol)及2 N NaOH水溶液(3.0 mL, 6.0 mmol)。在25°C下攪拌混合物2小時，隨後用AcOH中和至pH=7。向反應物中添加EtOH (10 mL)及NaBH₄ (912 mg, 24.0 mmol)。攪拌反應物30分鐘，隨後用NH₄Cl飽和溶液淬滅。用EA萃取混合物，且經Na₂SO₄乾燥有機層。藉由矽膠管柱層析(EA:PE=10:1至2:1)純化，得到呈黃色固體狀之**78-3** (1.1 g, 40%)。

製備(78-4)：將**78-3** (685 mg, 1.0 mmol)於無水CH₃CN (5 mL)及無水吡啶(5 mL)中之攪拌溶液冷卻至0°C。添加BzCl (126 mg, 0.9 mmol)，且在25°C下攪拌反應混合物。1.5小時之後，添加水(5 mL)。用DCM (2×30 mL)萃取所得混合物。用飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)洗

滌經合併之萃取物，經MgSO₄乾燥，且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化殘餘物，得到Bz保護之衍生物(679 mg, 86%)。向Bz保護之衍生物(432 mg, 0.55 mmol)於無水DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加咪唑(258 mg, 3.85 mmol)及TBSCl (240.0 mg, 1.65 mmol)。攪拌混合物15小時。添加水(10 mL)，且用EA萃取混合物。用NaHCO₃水溶液(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌經合併之萃取物，經MgSO₄乾燥，且在減壓下蒸發，得到二TBS保護之衍生物(680 mg, 137%)。將二TBS保護之衍生物(680 mg, 0.75 mmol)溶解於無水CH₃OH (5 mL)中，且添加NaOCH₃ (162 mg, 3.0 mmol)。在35°C下攪拌反應混合物2小時。用80% AcOH (3 mL)淬滅反應物，且用DCM (2×50 mL)萃取。用NaHCO₃水溶液(20 mL)洗滌經合併之萃取物，經MgSO₄乾燥，且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(EA:PE=20:1至3:1)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**78-4** (239 mg, 40%)。

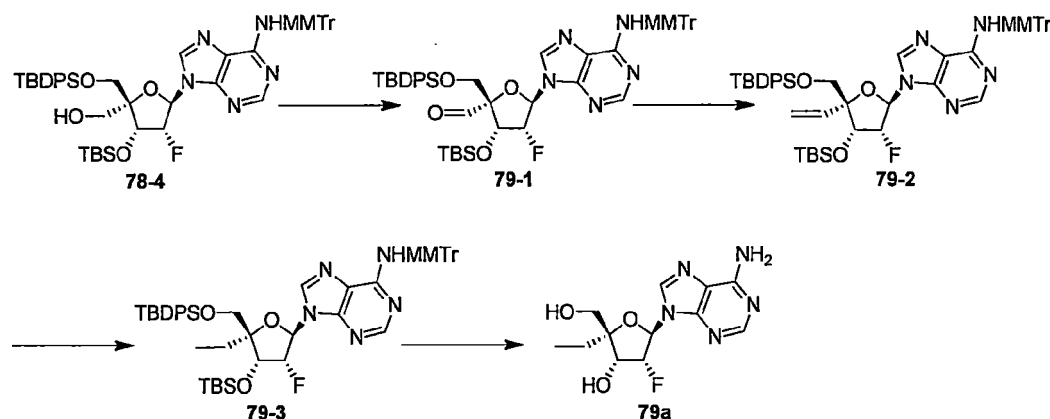
製備(78-5)：將**78-4** (239 mg, 0.30 mmol)與甲苯共蒸發三次以移除H₂O。在0°C下在N₂下向**78-4**於DCM (5 mL)中之溶液中添加DMAP (182 mg, 1.50 mmol)及TfCl (69 mg, 0.45 mmol)。在0°C下攪拌混合物40分鐘。藉由LCMS確定反應完成。濃縮混合物，得到粗Tf衍生物(353 mg)。在0°C下在N₂下向Tf衍生物於DMF (5 mL)中之溶液中添加LiCl (31 mg, 0.76 mmol)。在25°C下攪拌混合物40分鐘。用NaHCO₃洗滌混合物，且用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，且濃縮，得到呈淡黃色油狀之粗製**78-5** (268 mg)。

製備(78a)：在25°C下向**78-5** (268 mg, 0.328 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加NH₄F (37 mg, 0.984 mmol) 4小時。過濾溶液，且蒸發至乾燥。在25°C下將殘餘物溶解於HCOOH (20 mL)及H₂O (4 mL)中。在25°C下攪拌混合物1小時，且濃縮。將混合物溶解於MeCN中，且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之**78a** (32 mg)。¹H

NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.32 (dd, $J=5.6$, 12.4 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.85 (m, 1H) 。 ESI-MS: m/z 317.9 $[M+H]^+$ 。

實例76

製備化合物(79a)



製備(79-1)：在0℃下在氮氣下向**78-4** (1.1 g, 1.33 mmol)於無水DCM (6.6 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(1.45 g, 3.33 mol)。在25℃下攪拌混合物4小時。在真空中移除溶劑，且用甲基-第三丁基醚(30 mL)濕磨殘餘物。經由MgSO₄墊過濾混合物，且與等體積之含Na₂S₂O₃之30 mL飽和NaHCO₃一起攪拌有機溶劑，直至有機層變得清澈(大約10分鐘)。分離有機層，用鹽水洗滌，且經MgSO₄乾燥。於矽膠管柱上純化(PE:EA=7:1)殘餘物，隨後在真空中移除溶劑，得到呈白色固體狀之**79-1** (750 mg, 75%)。

製備(79-2)：在-78℃下向溴化甲基-三苯基-磷(1.74 g, 4.89 mmol)於無水THF (8 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi (1.91 mL, 4.89 mmol, 2.5 M THF溶液)。在0℃下攪拌混合物1小時。添加**79-1** (750 mg, 0.81 mmol)，且在25℃下攪拌混合物隔夜。用飽和NH₄Cl (30 mL)淬滅反應物，且用EtOAc (2×30 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併

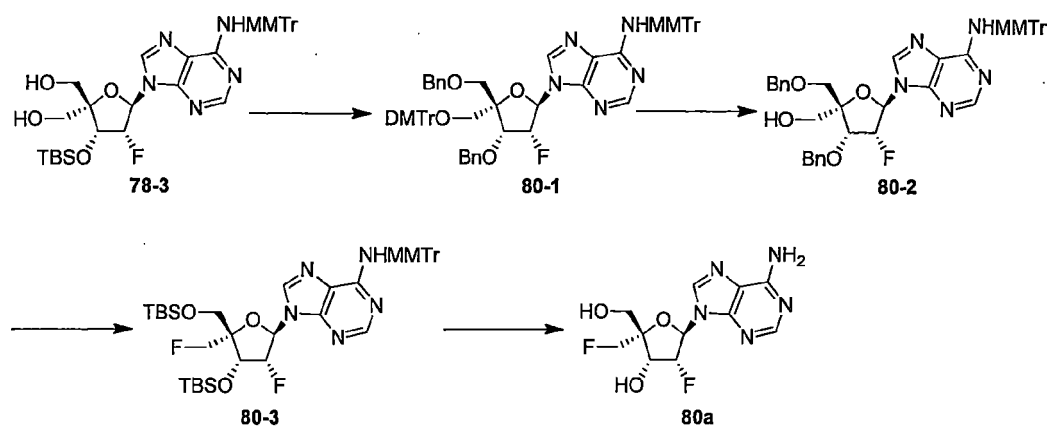
之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾，且蒸發至乾燥，得到淺白色固體。藉由管柱層析(PE:EA=5:1)純化固體，得到**79-2** (440 mg, 60%)。

製備(79-3)：在室溫下在氫氣氛圍下向**79-2** (440 mg, 0.48 mmol)於MeOH (8 mL)中之溶液中添加Pd/C (500 mg, 10%)。在室溫下攪拌混合物1.5小時。過濾混合物，且將濾液濃縮至乾燥。粗製**79-3** (365 mg, 83%)不經進一步純化即用於下一步驟。

製備(79a)：向含**79-3** (365 mg, 0.40 mmol)之MeOH (50 mL)中添加NH₄F (5.6 g, 0.15 mmol)，且加熱溶液至回流隔夜。藉由LCMS確定反應完成。過濾混合物，且將濾液濃縮至乾燥。於矽膠管柱上純化(PE:EA=3:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之胺受保護之衍生物(173 mg, 77%)。在25℃下攪拌含胺受保護之衍生物(100 mg, 0.18 mmol)之甲酸(4.4 mL)隔夜。將溶液濃縮至乾燥，且於矽膠管柱上純化(PE:EA=1:3)殘餘物，得到呈白色固體狀之**79a** (40 mg, 90%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.14 (dd, *J*=6.0, 12.8 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 1H), 3.60 (q, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 0.88(t, 3H)；ESI-MS: *m/z* 297.9 [M+H]⁺。

實例77

製備化合物(80a)



製備(80-1)：在0℃下在N₂下向**78-3** (4.4 g, 6.4 mmol)於無水吡啶 (5 mL)及DCM (25 mL)中之溶液中逐滴添加DMTrCl (2.37 g, 7.04 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。2小時之後，用CH₃OH淬滅反應物，且濃縮至乾燥。於矽膠管柱上純化(PE:EA=100:1至2:1)殘餘物，得到DMTr保護之衍生物(4.3 g, 68%)。在25℃下攪拌含DMTr保護之衍生物(2.2 g, 2.5 mmol)的1 M TBAF (2.5 mL)之THF (2.5 mL)溶液3小時。在真空中移除溶劑，且藉由管柱層析(PE/EA= 50:1至1:2)純化殘餘物，得到二醇衍生物(1.86 g, 96%)。在0℃下向二醇衍生物(1.3 g, 1.5 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液中添加NaH (132 mg, 3.3 mmol)。攪拌混合物1小時，且添加TBI (276 mg, 0.75 mmol)及BnBr (558 mg, 3.3 mmol)。在25℃下攪拌混合物10小時。用水淬滅反應物，且蒸發溶劑。用EA及鹽水萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥有機層，且蒸發，得到粗產物。由矽膠純化(PE/EA=100:1至3:1)產物，得到呈白色泡沫狀之**80-1** (1.4 g, 90%)。

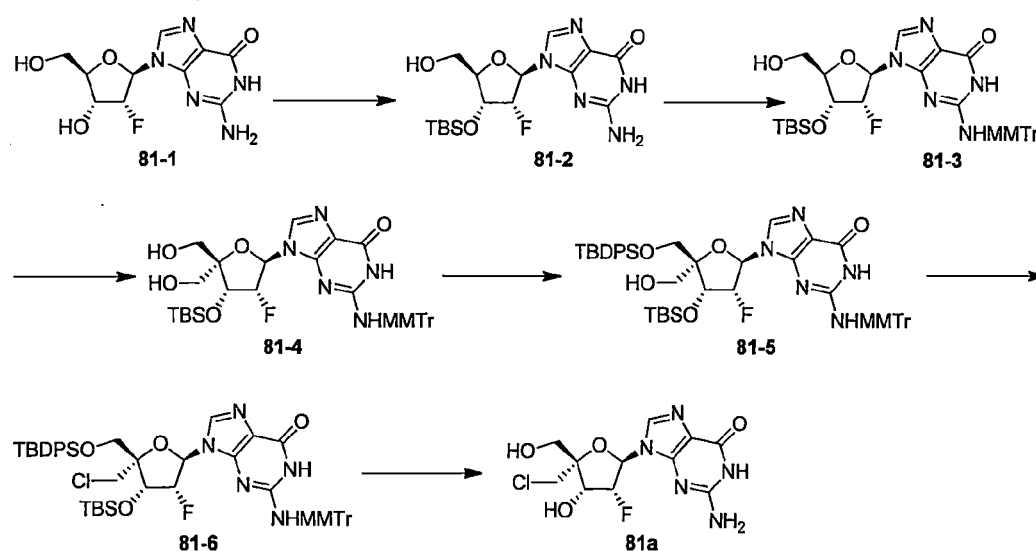
製備(80-2)：在-78℃下向**80-1** (1.3 g, 1.23 mmol)於無水DCM (17 mL)中之溶液中添加Cl₂CHCOOH (1.57 g, 12.3 mmol)。在-20-10℃下攪拌混合物40分鐘。用飽和NaHCO₃淬滅反應物，且用DCM (50 mL)稀釋。用鹽水洗滌混合物，且經Na₂SO₄乾燥有機溶液，且在真空中濃縮。於矽膠管柱上純化(PE/EA=100:1至1:1)殘餘物，得到呈白色泡沫狀之**80-2** (652 mg, 70%)。

製備(80-3)：在-78℃下向**80-2** (630 mg, 0.84 mmol)於無水DCM (5 mL)中之溶液中添加DAST (1.35 g, 8.4 mmol)。將混合物逐漸升溫至0℃。用飽和NaHCO₃萃取反應物。用DCM (50 mL)稀釋混合物，且用鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機溶液，且在真空中濃縮。於矽膠管柱上純化(PE/EA=100:1至2:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**80-3** (302 mg, 48%)。

製備(80a)：在0℃下在40 psi H₂下攪拌**80-3** (210 mg, 0.28 mmol)及Pd(OH)₂ (200 mg)於甲醇(3 mL)中之混合物20小時。濾出Pd(OH)₂，且將濾液濃縮至乾燥。由管柱純化(DCM/MeOH=10:1)殘餘物，得到**80a** (12 mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.33 (dd, *J*=6.0, 13.2 Hz, 1H), 5.79 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.66 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.52-4.80 (m, 3H), 3.80-3.82 (m, 2H)。ESI-MS: *m/z* 302.0 [M+H]⁺。

實例78

製備化合物(81a)



製備(81-2)：在25℃下向**81-1** (20.0 g, 70.2 mmol)於無水吡啶(200 mL)中之溶液中添加咪唑(19.1 g, 280 mmol)及TBSCl (42.1 g, 281 mmol)。在25℃下攪拌溶液15小時，隨後在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc中，隨後過濾。將濾液濃縮至乾燥，得到TBS保護之衍生物(36.4 g, 99%)。將TBS保護之衍生物(36.5 g, 71.1 mmol)溶解於THF (150 mL)中。相繼添加H₂O (100 mL)及AcOH (300 mL)。在80℃下攪拌溶液13小時。將反應物冷卻至室溫，隨後在減壓下濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之**81-2** (31.2 g, 61%)。

製備(81-3)：向**81-2** (31.2 g, 78.2 mmol)於無水吡啶(300 mL)中之溶液中添加Ac₂O (11.9 g, 117.3 mmol)。在25℃下攪拌混合物18小時。添加MMTrCl (72.3 g, 234.6 mmol)及AgNO₃ (39.9 g, 234.6 mmol)，且在25℃下攪拌溶液15小時。添加H₂O以淬滅反應物，且在減壓下將溶液濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc中，且用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物，其由矽膠純化(DCM:MeOH=200:1至50:1)，得到MMTr保護之胺衍生物(35.2 g, 63%)。將MMTr保護之胺衍生物(35.2 g, 49.3 mmol)溶解於NH₃/MeOH (300 mL)中。在25℃下攪拌混合物20小時。將溶液蒸發至乾燥，且由矽膠管柱純化(DCM:MeOH=100:1至50:1)，得到呈黃色固體狀之**81-3** (28.6 g, 87%)。

製備(81-4)：在0℃下向**81-3** (12.0 g, 17.9 mmol)於無水DCM (200 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(11.3 g, 26.8 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時，隨後在室溫下攪拌2小時。用飽和NaHCO₃及Na₂S₂O₃溶液淬滅混合物。用鹽水(2×)洗滌有機層，且經無水Na₂SO₄乾燥。蒸發溶劑，得到醛(12.6 g)，其直接用於下一步驟中。向醛(12.6 g, 18.0 mmol)於1,4-二噁烷(120 mL)中之溶液中添加37% HCHO (11.6 g, 144 mmol)及2 N NaOH水溶液(13.5 mL, 27 mmol)。在25℃下攪拌混合物隔夜。添加EtOH (60 mL)及NaBH₄ (10.9 g, 288 mmol)，且攪拌反應物30分鐘。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅混合物，隨後用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化，得到呈黃色固體狀之**81-4** (7.5 g, 59%)。

製備(81-5)：在0℃下向**81-4** (3.8 g, 5.4 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中添加吡啶(10 mL)及DMTrCl (1.8 g, 5.4 mmol)。在25℃下攪拌溶液1小時。添加MeOH (15 mL)，且濃縮溶液。藉由矽膠管柱層析

(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之MMTr保護之衍生物(3.6 g, 66%)。向MMTr保護之衍生物(3.6 g, 3.6 mmol)於無水吡啶(30 mL)中之溶液中添加TBDPSCl (2.96 g, 10.8 mmol)及AgNO₃ (1.84 g, 10.8 mmol)。在25°C下攪拌混合物15小時。過濾混合物，且濃縮。將混合物溶解於EtOAc中，且用鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，隨後藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化，得到呈固體狀之TBDPS保護之衍生物(3.8 g, 85.1%)。向TBDPS保護之衍生物(3.6 g, 2.9 mmol)於無水DCM (50 mL)中之溶液中添加含Cl₂CHCOOH (1.8 mL)之無水DCM (18 mL)。在-78°C下攪拌混合物1小時。在-78°C下添加Cl₂CHCOOH (3.6 mL)。在-10°C下攪拌混合物30分鐘。用飽和NaHCO₃水溶液淬滅混合物，且用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，隨後藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化，得到**81-5** (2.2 g, 80%)。

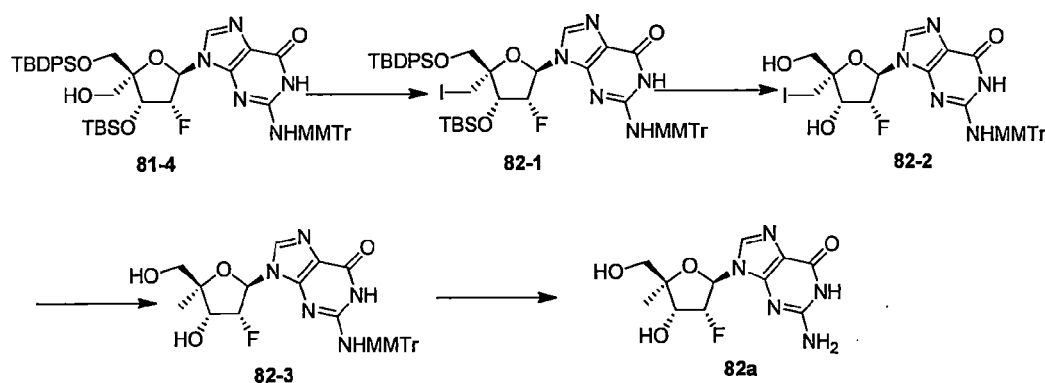
製備(81-6)：向**81-5** (800 mg, 0.85 mmol)於無水DCM (20 mL)中之冰冷卻溶液中逐滴添加吡啶(336 mg, 4.25 mmol)及Tf₂O (360 mg, 1.28 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物15分鐘。用冰水淬滅反應物，且攪拌30分鐘。用EtOAc萃取混合物，用鹽水(50 mL)洗滌，且經MgSO₄乾燥。蒸發溶劑，得到粗製雙(三氟甲磺酸酯)衍生物。向含雙(三氟甲磺酸酯)衍生物(790 mg, 0.73 mmol)之無水DMF (35 mL)中添加LiCl (302 mg, 7.19 mmol)。將混合物加熱至40°C，且攪拌隔夜。藉由LCMS確定反應完成。用鹽水洗滌溶液，且用EtOAc萃取。經MgSO₄乾燥經合併之有機層，且於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH=100:1)殘餘物，得到**81-6** (430 mg, 61%)。

製備(81a)：向含**81-6** (470 mg, 0.49 mmol)之MeOH (85 mL)中添加NH₄F (8.1 g, 5.92 mmol)，且加熱溶液至回流隔夜。過濾混合物，且將濾液濃縮至乾燥。於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH=20:1)殘餘

物，得到呈白色固體狀之二醇(250 mg, 84%)。在25℃下攪拌含二醇(130 mg, 0.21 mmol)之甲酸(5 mL)隔夜。將溶液濃縮至乾燥，且在70℃下攪拌含殘餘物之MeOH (30 mL)隔夜。藉由LCMS及HPLC確定反應完成。移除溶劑，且用EtOAc洗滌粗產物，得到呈白色固體狀之**81a** (58 mg, 81%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.73 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.58 (br, 2H), 6.08 (q, *J*=4.8, 9.2 Hz, 2H), 5.64 (dt, *J*=5.6, 52.8 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.64 (q, 2H)。ESI-MS: *m/z* 333.8 [M + H]⁺, 666.6 [2M + H]⁺。

實例79

製備化合物(82a)



製備(82-1)：在0℃下向**81-4** (310 mg, 0.33 mmol)於無水DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加由DCM稀釋之吡啶(130 mg, 1.65 mmol)及Tf₂O (139 mg, 0.49 mmol)。在0℃下攪拌混合物15分鐘。用冰冷水淬滅反應物。分離有機層，且用鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且蒸發，得到三氟甲磺酸酯衍生物(420 mg粗物質)，其直接用於下一步驟中。向三氟甲磺酸酯衍生物(420 mg粗物質)於無水戊-2-酮中之溶液中添加NaI (396 mg, 2.64 mmol)。在40℃下攪拌混合物3小時，隨後用EtOAc溶解。用Na₂S₂O₃洗滌有機層兩次，且用鹽水洗滌。經

Na₂SO₄ 乾燥有機層，且蒸發，得到殘餘物。藉由管柱純化(DCM:MeOH=300:1至100:1)殘餘物，得到**82-1** (195 mg, 56%，兩個步驟)。

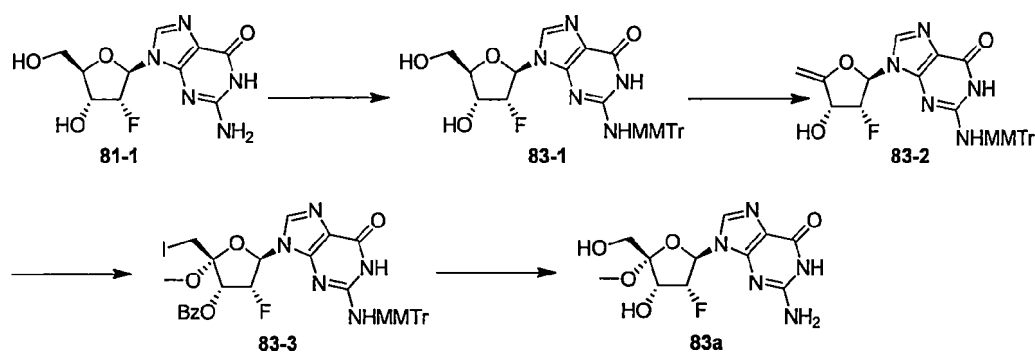
製備(82-2)：向**82-1** (650 mg, 0.62 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加NH₄F (45.8 g, 12.4 mmol)。使混合物回流隔夜。過濾混合物，且蒸發至乾燥。於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH=200:1至20:1)殘餘物，得到**82-2** (250 mg, 58%)。

製備(82-3)：向**82-2** (300 mg, 0.43 mmol)、Et₃N (217 mg, 2.15 mmol)於無水MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加10% Pd/C (50 mg)。在室溫下在氫化設備(30 psi氫氣)中攪拌混合物隔夜。濾出催化劑，且蒸發濾液，得到殘餘物。於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH=200:1至20:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**82-3** (180 mg, 73%)。

製備(82a)：在25℃下將**82-3** (110 mg, 0.19 mmol)溶解於HCOOH (18 g)及H₂O (6 g)中，且攪拌1小時。將溶液蒸發至乾燥，且溶解於MeOH (30 mL)中。在60℃下攪拌混合物12小時。將溶液蒸發至乾燥，且溶解於EtOAc (50 mL)中。在60℃下攪拌混合物1小時。過濾混合物，且用EtOAc洗滌，得到呈白色固體狀之**82a** (45.3 mg, 80%)。
¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.00 (s, 1H), 6.11-6.15 (m, 1H), 5.35-5.50 (m, 1H), 4.53-4.59 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 299.76 [M+1]⁺, 598.66 [2M+1]⁺。

實例80

製備化合物(83a)



製備(83-1)：將**81-1** (5.7 g, 20 mmol)與吡啶共蒸發三次，隨後溶解於吡啶(20 mL)中。將混合物冷卻至0℃，且逐滴添加Ac₂O (5.8 mL, 60 mmol)。在25℃下攪拌混合物10小時，隨後冷卻至0℃。相繼逐份添加AgNO₃ (8.5 g, 50 mmol)及MMTrCl (15.5 g, 50 mmol)。在25℃下攪拌混合物10小時。用飽和NaHCO₃淬滅反應物，且用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=100:1至50:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之Ac保護之衍生物(12.1 g, 93%)。將Ac保護之衍生物(12.1 g)溶解於甲醇NH₃(飽和)中。在25℃下攪拌混合物14小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH= 80:1至30:1)殘餘物，得到**83-1** (9.2 g, 87%)。

製備(83-2)：向**83-1** (9.2 g, 16.5 mmol)於無水THF (300 mL)中之攪拌溶液中添加咪唑(9.0 g, 132 mmol)及PPh₃ (34.8 g, 132 mmol)。在0℃下在N₂下逐滴添加I₂ (26.0 g, 103 mmol)於THF (100 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物18小時，隨後用Na₂S₂O₃溶液淬滅。用EtOAc萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化(DCM/MeOH=80:1至30:1)殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之碘化物衍生物(10.3 g, 93%)。向碘化物衍生物(10.2 g, 15.3 mmol)於無水THF (300 mL)中之攪拌溶液中添加DBU (4.7 g, 30.1 mmol)。在60℃下攪拌混合物8小時。用NaHCO₃稀釋溶液，且用EtOAc萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化(PE/EtOAc=3:1至1:3)殘餘物，

得到**83-2** (6.2 g, 產率76%)。

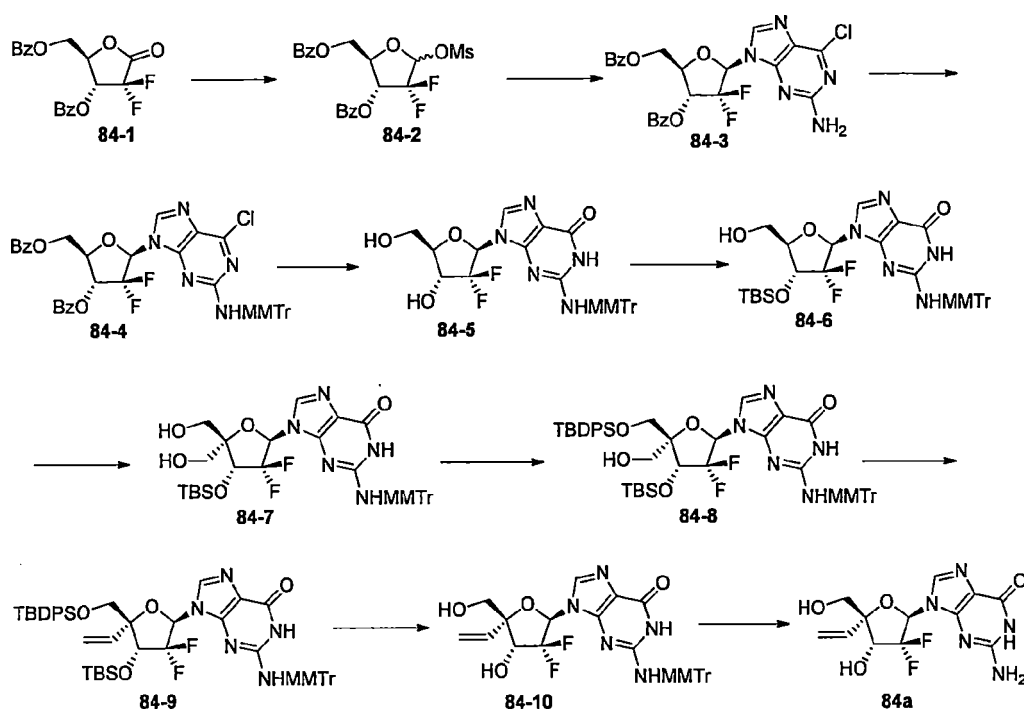
製備(83-3)：向**83-2** (5.42 g, 10 mmol)於無水CH₃OH (100 mL)中之攪拌溶液中添加PbCO₃ (13.7 g, 53.1 mmol)。在0℃下逐滴添加I₂ (12.3 g, 48.9 mmol)於CH₃OH (300 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物10小時。用Na₂S₂O₃溶液淬滅溶液，且用DCM萃取。用NaHCO₃溶液洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮，得到殘餘物。藉由HPLC (0.1% HCOOH之水溶液及MeCN)純化殘餘物，得到所要甲氧基衍生物 (2.4 g, 34%)。在0℃下向甲氧基衍生物(2.4 g, 3.4 mmol)於無水吡啶 (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BzCl (723 mg, 5.2 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時。用NaHCO₃溶液淬滅溶液，且用EtOAc萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱純化 (PE/EtOAc=5:1至1:1)，得到呈白色固體狀之**83-3** (2.1 g, 77%)。

製備(83a)：將**83-3** (2.0 g, 2.5 mmol)、BzONa (3.6 g, 25 mmol)及15-冠-5 (5.5 g, 25 mmol)懸浮於DMF (50 mL)中。在110-125℃下攪拌混合物5天。藉由過濾移除沈澱物，且用EA稀釋濾液。用鹽水洗滌溶液，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化 (PE/EA=10/1至2/1)殘餘物，得到粗製Bz保護之衍生物(1.6 g, 80%)。將Bz保護之衍生物(1.6 g, 2.0 mmol)溶解於甲醇氨(100 mL)中，且在25℃下攪拌混合物20小時。移除溶劑，且藉由矽膠管柱純化 (DCM/MeOH=100:1至20:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之二醇衍生物 (410 mg, 35%)。在25℃下將二醇衍生物(200 mg, 0.34 mmol)溶解於HCOOH (24 g)及H₂O (6 g)中，且在25℃下攪拌混合物1小時。將溶液蒸發至乾燥，且溶解於MeOH (30 mL)中。在60℃下攪拌混合物12小時。將溶液蒸發至乾燥，且溶解於EtOAc (50 mL)中。在60℃下攪拌混合物1小時。隨後過濾混合物，且用EtOAc洗滌，得到呈白色固體狀之**83a** (46.1 mg, 43%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.92 (s, 1H),

6.22 (dd, $J=1.6, 18.8$ Hz, 1H), 5.17-5.32 (m, 1H), 4.89-4.91 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.44 (s, 3H) 。 ESI-MS: m/z 316.1 $[M+H]^+$ 。

實例81

製備化合物(84a)



製備(84-2)：在 -78°C 下在 N_2 下向**84-1** (100.0 g, 265.9 mmol)於無水THF (1000 mL)中之攪拌溶液中添加 $\text{Li}(\text{O}-t\text{-Bu})_3\text{AlH}$ (318.9 mL, 318.9 mmol)。在 -78°C 下攪拌混合物1小時，隨後在室溫下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至 -50°C ，且用冰及飽和 NH_4Cl 溶液淬滅。用 EtOAc 萃取混合物。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且濃縮，得到呈白色固體狀之1'-OH衍生物(100.5 g)。在 0°C 下向1'-OH衍生物(100.5 g, 265.9 mmol)於無水DCM (600 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 NEt_3 (110 mL)及 MsCl (45.5 g, 298.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。在 0°C 下用冰水淬滅混合物，且用DCM萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，濃縮，且於矽膠管柱上純化($\text{PE}:\text{EA}=50:1$ 至 $5:1$)，得到呈白色固體狀之**84-2**

(113.4 g, 產率：93.9%)。

製備(84-3)：向化合物6-氯-9*H*-嘌呤-2-胺(70.1 g, 414.7 mmol)、HMDS (480 mL)及(NH₄)₂SO₄ (0.8 g)之懸浮液中添加無水DCE (400 mL)。在N₂下使混合物回流18小時，隨後冷卻至室溫。向矽烷化2-胺基-6-氯嘌呤溶液中添加**84-2** (78.0 g, 171.1 mmol)及TMSOTf (60 mL, 331.9 mmol)。使混合物回流隔夜，濃縮，且用NaHCO₃溶液中中和。過濾所得沈澱物，且用EtOAc萃取濾液。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上進行層析(PE: EA=5:1至2:1)得到呈淡黃色固體狀之**84-3** (10.8 g, 產率：11.9%)。

製備(84-4)：向**84-3** (30.0 g, 56.6 mmol)於DCM (300 mL)中之懸浮液中添加MMTrCl (34.9 g, 113.2 mmol)及AgNO₃ (19.3 g, 113.2 mmol)。將反應混合物冷卻至0°C，且添加三甲基吡啶(18.0 g, 150 mmol)。在室溫下攪拌所得懸浮液12小時。過濾懸浮液。用DCM萃取濾液，且用NaHCO₃溶液洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。由矽膠管柱純化(PE:EA=20:1至3:1)，得到呈淡黃色固體狀之**84-4** (35.0 g, 產率：77.9%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94-7.96 (m, 4H), 7.05-7.58 (m, 18H), 6.62-6.67 (m, 2H), 6.55 (dd, *J*=6.0 Hz, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.60-5.66 (m, 1H), 4.69-4.76 (m, 2H), 4.55-4.58 (m, 1H), 3.64 (s, 1H)。ESI-MS: *m/z* 802 [M+H]⁺。

製備(84-5)：向**84-4** (35.0 g, 43.6 mmol)於無水MeOH (400 mL)中之攪拌溶液中添加NaOMe (23.5 g, 436 mmol)及2-巰基-乙醇(30.6 g, 392.4 mmol)。使混合物回流隔夜。用CO₂將pH調節至9-10。過濾沈澱物，且濃縮濾液。於矽膠管柱上純化(PE:EA=10:1至1:1)，得到呈淡黃色固體狀之純**84-5** (24.0 g, 產率95.7%)。

製備(84-6)：在0°C下向**84-5** (24.0 g, 41.7 mmol)於吡啶(250 mL)中之溶液中添加DMTrCl (28.2 g, 83.5 mmol)。在室溫下攪拌溶液15

小時。添加MeOH (50 mL)，且將混合物在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc中，且用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，濃縮，且由矽膠管柱純化(DCM:MeOH=200:1至50:1)，得到呈黃色固體狀之第一中間物(27.6 g)。向第一中間物(27.6 g, 31.5 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加咪唑(4.3 g, 63 mmol)及TBSCl (9.5 g, 63 mmol)。在室溫下攪拌混合物12小時。用NaHCO₃及鹽水洗滌溶液。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，濃縮，且由矽膠管柱純化(DCM:MeOH=200:1至100:1)，得到呈黃色固體狀之第二中間物(30.2 g)。向第二中間物(30.2 g, 30.4 mmol)於無水DCM (50 mL)中之溶液中添加含Cl₂CHCOOH (20 mL)之無水DCM (500 mL)。在-78°C下攪拌混合物1小時。在-78°C下添加Cl₂CHCOOH (30 mL)。在-20°C下攪拌混合物2小時。用飽和NaHCO₃水溶液淬滅混合物，且用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，隨後由矽膠管柱純化(DCM:MeOH=200:1至30:1)，得到呈白色固體狀之**84-6** (18.0 g, 62.5%)。 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.16-7.38 (m, 12H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.42 (dd, *J*=4.4 Hz, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 3.92 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.72 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.11-0.13 (m, 6H)。ESI-LCMS: *m/z* 690.0 [M+H]⁺。

製備(84-7)：在0°C下添加**84-6** (7.0 g, 10.0 mmol)至DMP (10.6 g, 25 mmol)於無水CH₂Cl₂ (100 mL)中之懸浮液中。在25°C下攪拌混合物2小時。在真空中移除溶劑，且用乙醚(100 mL)濕磨殘餘物。經由MgSO₄墊過濾混合物。與等體積之含Na₂S₂O₃·5H₂O之100 mL飽和NaHCO₃一起攪拌有機溶劑，直至有機層變得清澈(10分鐘)。分離有機層，用鹽水洗滌，且經MgSO₄乾燥。在真空中移除溶劑，得到呈紅色固體狀之第三中間物(6.5 g, 95%)。向第三中間物(6.5 g, 9.5 mmol)於1,4-二噁烷(80 mL)中之溶液中添加37% CH₂O (6.0 mL, 60

mmol)及2 N NaOH水溶液(9.5 mL, 19 mmol)。在25°C下攪拌混合物2小時，隨後用AcOH中和至pH 7。添加EtOH (30 mL)及NaBH₄ (3.8 g, 100 mmol)，且攪拌混合物30分鐘。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅混合物，且用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層。由矽膠管柱純化(DCM:MeOH=200:1至30:1)，得到呈黃色固體狀之**84-7** (4.2 g, 58.3%)。

製備(84-8)：在-20°C下向**84-7** (4.2 g, 5.8 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加吡啶(5 mL)及DMTrCl (1.9 g, 5.8 mmol)。在0°C下攪拌溶液2小時。用MeOH (15 mL)處理反應混合物，隨後濃縮。由矽膠管柱純化(DCM:MeOH=200:1至50:1)殘餘物，得到呈黃色固體狀之第四中間物(1.3 g)。向第四中間物(1.3 g, 1.3 mmol)於無水吡啶(15 mL)中之溶液中添加TBDPSCl (1.1 g, 3.9 mmol)及AgNO₃ (0.68 g, 4.0 mmol)。在25°C下攪拌混合物15小時。過濾混合物，濃縮，溶解於EtOAc中，且用鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層。由矽膠管柱純化(DCM:MeOH=200:1至100:1)，得到呈固體狀之第五中間物(1.4 g)。向第五中間物(1.4 g, 1.1 mmol)於無水DCM (50 mL)中之溶液中添加含Cl₂CHCOOH (0.7 mL)之無水DCM (18 mL)。在-78°C下攪拌混合物1小時。在-78°C下添加Cl₂CHCOOH (1.5 mL)，且在-20°C下攪拌混合物1.5小時。用飽和NaHCO₃水溶液淬滅混合物，且用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層。由矽膠管柱純化(DCM: MeOH=200:1至50:1)，得到呈白色固體狀之**84-8** (650 mg, 11.6%)。

製備(84-9)：在10°C下在N₂下向吡啶(521 mg, 6.59 mmol)於無水DMSO (5 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (636 mg, 5.58 mmol)。攪拌混合物，直至形成清澈溶液。在室溫下在N₂下向此溶液(0.8 mL)中添加**84-8** (650 mg, 0.68 mmol)及DCC (410 mg, 2.0 mmol)於無水DMSO (5 mL)中之混合物。在20°C下攪拌混合物隔夜。添加水(30 mL)。用

DCM (30 mL)稀釋混合物，且過濾。用DCM萃取濾液。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，且在真空中濃縮。於矽膠管柱上純化(PE:EA=10:1至1:1)粗產物，得到呈黃色固體狀之第六中間物(600 mg)。在-78℃下經1分鐘向溴化甲基-三苯基-磷(714 mg，2.0 mmol)於無水THF (5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加n-BuLi (0.8 mL，2.0 mmol，2.5 M THF溶液)。在0℃下持續攪拌1小時。添加第六中間物(600 mg，0.63 mmol)至混合物中，且在25℃下攪拌混合物15小時。用飽和NH₄Cl (20 mL)淬滅反應物，且用EtOAc萃取。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機相，過濾，且蒸發至乾燥，得到淡黃色油狀物。藉由管柱層析(DCM:MeOH=200:1至50:1)純化油狀物，得到呈黃色固體狀之**84-9** (250 mg，38.5%)。

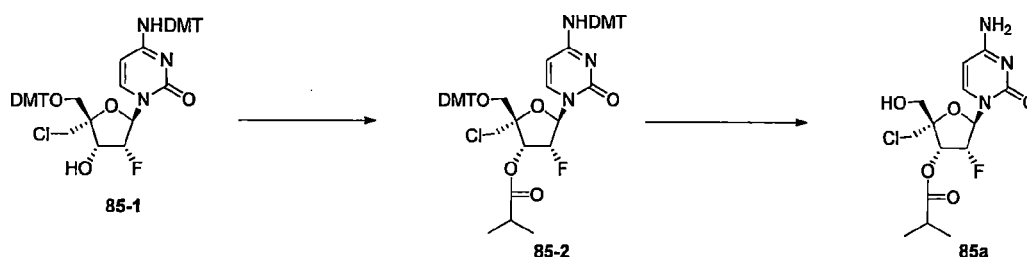
製備(84-10)：將**84-9** (250 mg，0.26 mmol)溶解於THF (5.0 mL)中。在20℃下添加TBAF (131 mg，0.5 mmol)，且持續攪拌2小時。將溶液蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於EA (50 mL)中，且用水(2×)洗滌。將溶液蒸發至乾燥，且由矽膠管柱純化(PE:EA=10:1至1:2)，得到呈白色固體狀之**84-10** (57.6 mg，36.9%)。 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 7.15-7.38 (m, 12H), 6.79-6.82 (m, 2H), 6.44 (dd, *J*=2.0 Hz, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J*=11.2 Hz, *J*=17.6 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=1.6 Hz, *J*=17.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*=1.6 Hz, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63(dd, *J*=2.0 Hz, *J*=12.8 Hz, 1H) 3.52(dd, *J*=2.0 Hz, *J*=12.8 Hz, 1H)。ESI-LCMS: *m/z* 602.0 [M+H]⁺。

製備(84a)：使**84-10** (27 mg)於1.5 mL 80%甲酸中之溶液在室溫下靜置4.5小時，隨後濃縮至乾燥。將殘餘物與水混合，且凍乾。添加MeOH (1.5 mL)及TEA (0.1 mL)，且濃縮混合物。自MeOH及EtOAc過濾沈澱物，且用EtOAc洗滌，得到呈淺琥珀色固體狀之**84** (9.3 mg)。 ¹H NMR (CD₃OD，400 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 6.57 (d, *J*=10.8 Hz,

1H), 6.05 (dd, $J=17.6$ Hz, 10.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, $J=17.6$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J=10.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.78 (dd, $J=18.4$ Hz, 17.2 Hz, 1H), 3.67 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=12.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H); ESI-MS: m/z 328.4 $[M-H]^-$ 。

實例82

製備化合物(85a)

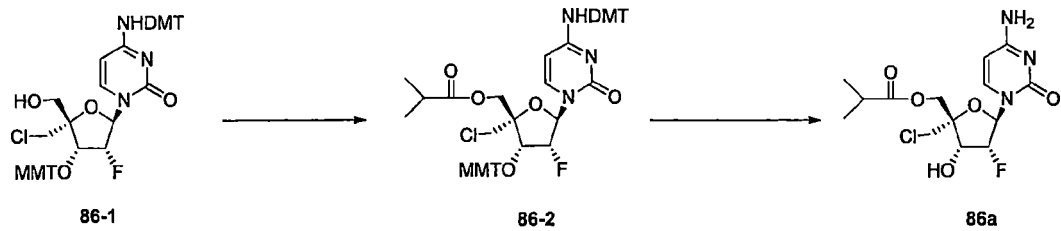


製備(85-2)：在室溫下攪拌**85-1** (200 mg; 0.22 mmol)於吡啶(2.5 mL)及異丁酸酐(44 μ L; 1.2當量)中之混合物隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物分配於EtOAc (50 mL)與水之間。用1 N檸檬酸、水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌有機層。經Na₂SO₄乾燥混合物。蒸發溶劑，且於二氧化矽管柱(10 g管柱)上使用己烷/EtOAc (30至100%梯度)純化殘餘物，得到**85-2** (0.16 g, 75%)。

製備(85a)：在室溫下攪拌**85-2** (0.16 g; 0.16 mmol)於80% HCOOH水溶液(5 mL)中之溶液3小時。蒸發溶劑，隨後與甲苯共蒸發。於二氧化矽管柱(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH (4-10%梯度)純化，得到**85a** (43 mg, 74%)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.75 (d, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 6.07 (dd, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 5.55 (dd, 1 H), 5.43 (dt, 1 H), 5.43 (t, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.63 (ddd, 2 H), 2.64 (七重峰, 1 H), 1.12 (d, 6 H)。 MS: $m/z=362.1$ $[M+1]$ 。

實例83

製備化合物(86a)

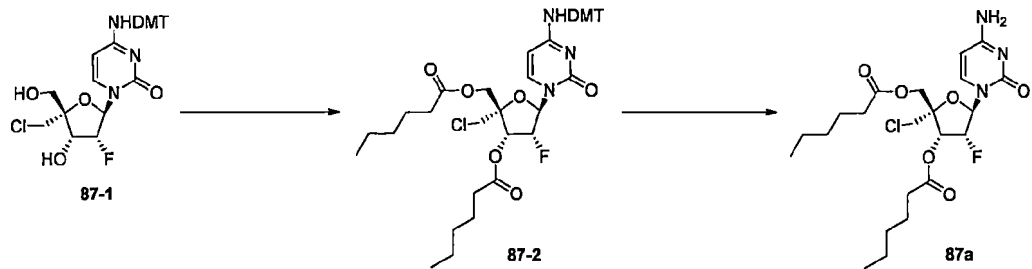


製備(86-2)：使用製備**85-2**之類似程序用以下各者製備**86-2**：**86-1** (220 mg；0.22 mmol) (2.5 mL)、異丁酸酐(0.13 mL；3.6當量)、EtOAc (30 mL)及己烷/EtOAc (30至100%梯度)，得到**86-2** (175 mg，85%)。

製備(86a)：使用製備**85a**之類似程序用以下各者製備**86a**：**86-2** (117 mg ; 0.13 mmol)、80% HCOOH水溶液(4 mL)及CH₂Cl₂/MeOH (4-10%梯度)，得到**86a** (36 mg，77%)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.58 (d, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 5.24 (ddd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.22 (dd, 2 H), 3.80 (dd, 2 H), 2.58 (七重峰, 1 H), 1.08, 1.07 (2d, 6 H)。 MS: m/z=364 [M+1]。

實例84

製備化合物(87a)

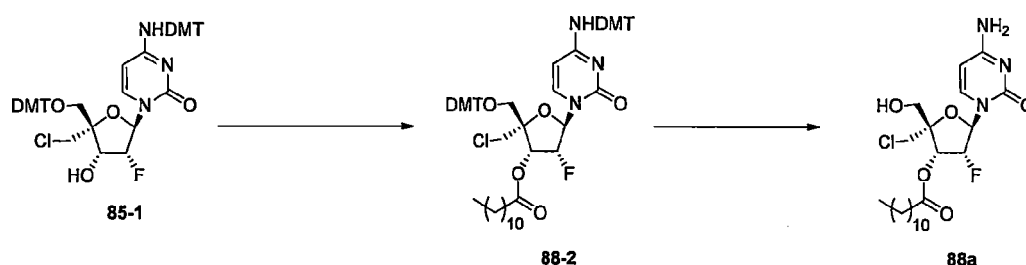


製備(87-2)：使用製備**46-2**之類似程序用以下各者製備**87-2**：**87-1** (178 mg，0.3 mmol)、己酸酐(0.14 mL，2當量)、吡啶(3 mL)，得到**87-2** (120 mg，50%)。

製備(87a)：使用製備**85a**之類似程序用以下各者製備**87a**：**87-2** (120 mg, 0.15 mmol)、80% HCOOH水溶液及CH₂Cl₂/MeOH (4-10%梯度)，得到**87a** (62 mg, 85%)。 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.2 (br, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 6.8 (br, 1 H), 6.03 (d, 1 H), 5.77 (dd, 1 H), 5.64 (dd, 1 H), 5.51 (ddd, 1 H), 4.43 (dd, 2 H), 3.82 (dd, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.33 (m, 2 H), 1.64 (m, 4 H), 1.31 (m, 8 H), 0.82 (m, 6 H)。 MS: m/z=488 [M-1]。

實例85

製備化合物(88a)

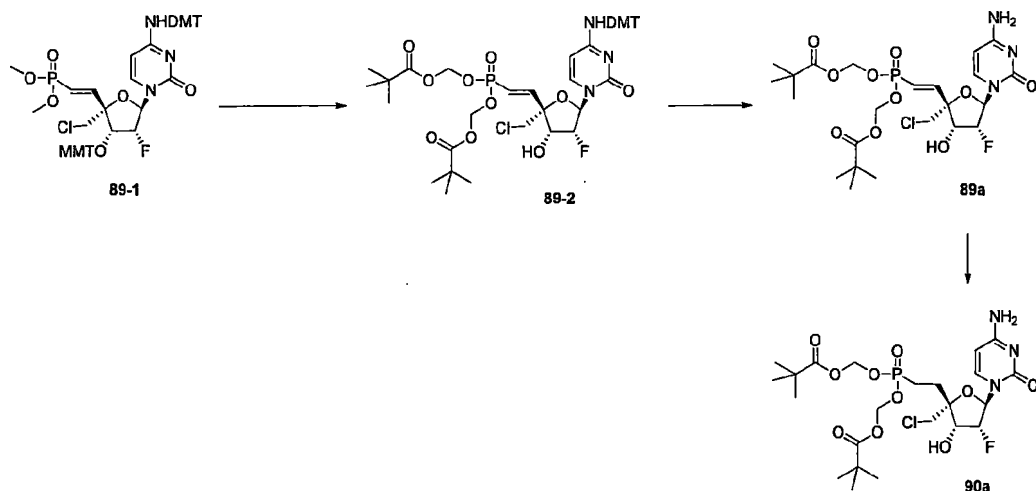


製備(88-2)：使用製備**85-2**之類似程序用以下各者製備**88-2**：**85-1** (220 mg; 0.24 mmol)、吡啶(3 mL)、十二酸酐(0.12 g; 1.3當量)、EtOAc (50 mL)及己烷/EtOAc (25至80%梯度)，得到**88-2** (0.22 g, 85%)。

製備(88a)：使用製備**85a**之類似程序用以下各者製備**88a**：**88-2** (0.19 g; 0.17 mmol)、80% HCOOH水溶液(5 mL)及CH₂Cl₂/MeOH (4-10%梯度)，得到**88a** (66 mg, 82%)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.77 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 6.07 (dd, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 5.60 (dd, 1 H), 5.55 (ddd, 1 H), 5.43 (t, 1 H), 3.78 (dd, 2 H), 3.65 (ddd, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.24 (m, 16 H), 0.85 (m, 3 H)。 MS: m/z=474 [M-1]。

實例86

製備化合物(89a)及(90a)



製備(89-2)：在0°C下向**89-1** (175 mg ; 0.18 mmol)於MeCN (2.5 mL)中之溶液中添加TMSBr (0.28 mL ; 10當量)。在室溫下攪拌混合物1小時，蒸發，且用水處理。過濾所獲得之白色固體，乾燥，且用CH₂Cl₂洗滌。隨後將白色固體溶解於NMP (2 mL)中，且用DIPEA (94 μL ; 3當量)及特戊醯氧甲基碘(84 μL ; 3當量)處理。在室溫下攪拌混合物1天，隨後分配於水(20 mL)與第三丁基甲基醚(TBME ; 60 mL)之間。用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌有機層。用TBME (2×20 mL)反萃取經合併之水性洗滌液。乾燥經合併之有機萃取物，且於二氧化矽管柱(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/i-PrOH (2-10%梯度)純化，得到**89-2** (42 mg , 26%)。

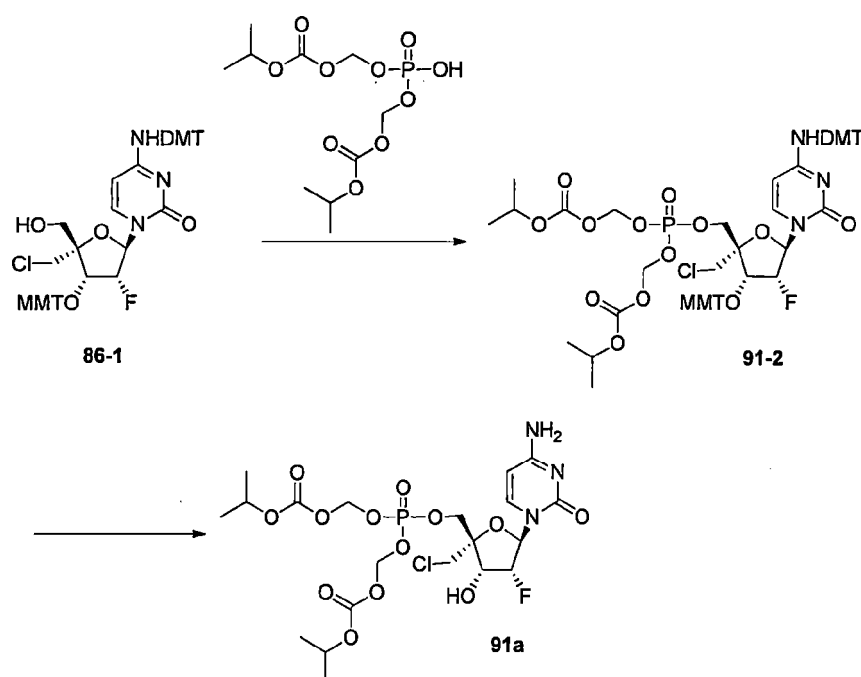
製備(89a)：在室溫下攪拌**89-2**於80% HCOOH水溶液中之溶液3小時。蒸發溶劑，隨後與甲苯共蒸發。於二氧化矽管柱(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH (4-15%梯度)純化，得到**89a** (17 mg , 74%)。¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.47 (d, 1 H), 6.28 (dd, 1 H), 6.04 (dd, 1 H), 5.77-5.71 (m, 2 H), 5.53 (m, 4 H), 5.18 (ddd, 1 H), 5.60 (dd, 1 H), 3.77 (dd, 2 H), 1.08 (m, 18 H)。³¹P-NMR (CD₃OD): δ 17.64。MS: m/z=598 [M+1]。

製備(90a)：在一大氣壓氫氣下攪拌含**89a** (12 mg ; 0.02 mmol)之

EtOH (1 mL)與Pd/C (10% ; 2.5 mg)之混合物隔夜。經由矽藻土墊過濾混合物。蒸發溶劑，且於二氧化矽管柱(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH (4-17%梯度)純化產物，得到**90a** (6 mg, 50%)。¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.51 (d, 1 H), 5.79 (d, 1 H), 5.65-5.54 (m, 5 H), 5.20 (ddd, 1 H), 5.60 (dd, 1 H), 3.70 (dd, 2 H), 2.17-2.06 (m, 1 H), 2.02-1.87 (m, 3 H), 1.13 (m, 18 H)。³¹P-NMR (CD₃OD): δ 33.16。MS: m/z=600 [M+1]。

實例87

製備化合物(91a)



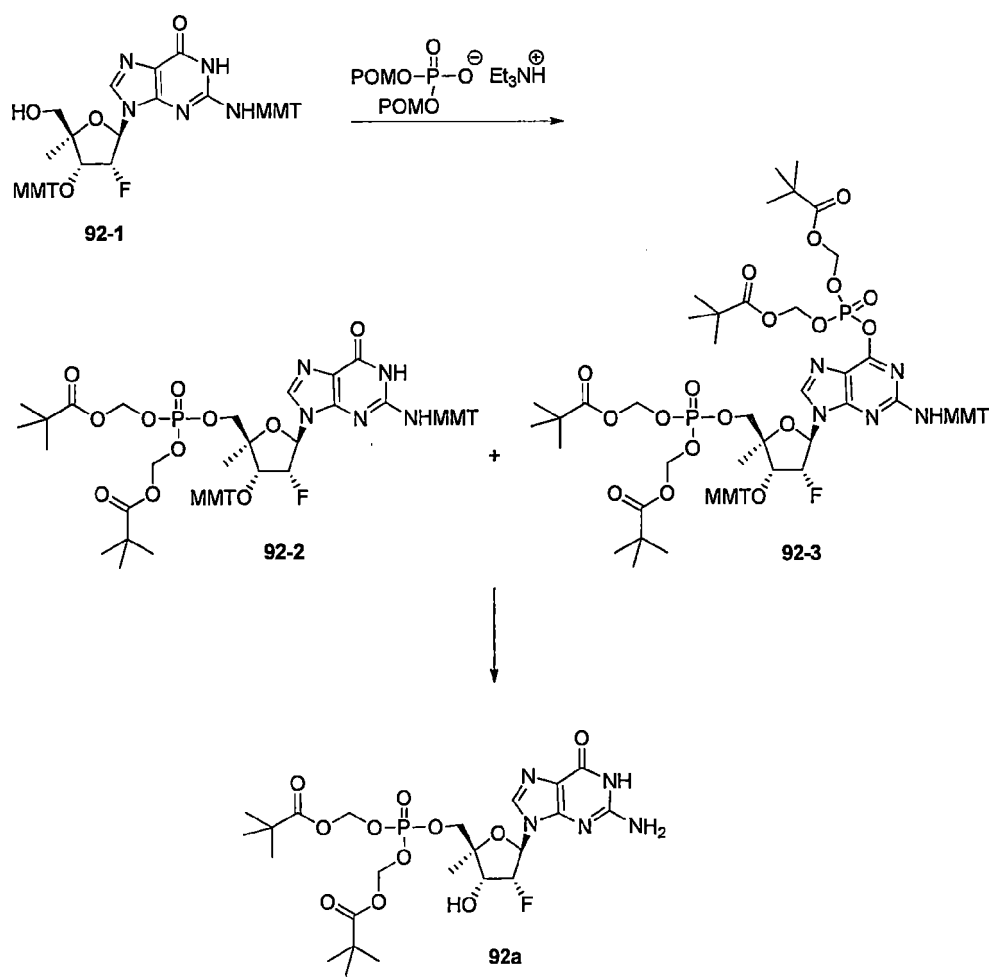
製備(91-2)：向雙(異丙氧基羰氧基甲基)磷酸三乙銨(0.33 mmol，自110 mg雙(POC)磷酸酯及0.1 mL Et₃N製備)於THF (2 mL)中之溶液中相繼添加**86-1** (100 mg ; 0.11 mmol)及二異丙基乙胺(0.19 mL ; 10當量)、BOP-Cl (140 mg ; 5當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(63 mg ; 5當量)。在室溫下攪拌混合物90分鐘，隨後用CH₂Cl₂ (30 mL)稀釋。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌混合物。經Na₂SO₄乾燥混合物。蒸發溶

劑，且於二氧化矽管柱(10 g管柱)上用己烷/EtOAc (40-100%梯度)純化殘餘物，得到**91-2** (117 mg，90%)。

製備(91a)：使用製備**85a**之類似程序用以下各者製備**91a**：**91-2** (87 mg；0.07 mmol)、80% HCOOH水溶液(5 mL)及CH₂Cl₂/MeOH (4-15%梯度)，得到**91a** (36 mg，85%)。¹H-NMR (CD₃CN): δ 7.67 (dd, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.1 (br, 2 H), 5.82 (d, 1 H), 5.62 (m, 4 H), 5.22 (dm, 1 H), 4.98 (br, 1H), 4.89 (m, 2 H), 4.49 (d, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 3.88 (dd, 2H), 1.29 (d, 6 H), 1.28 (d, 6 H)；³¹P-NMR (CD₃CN): δ -4.49。MS: m/z=606 [M+1]。

實例88

製備化合物(92a)

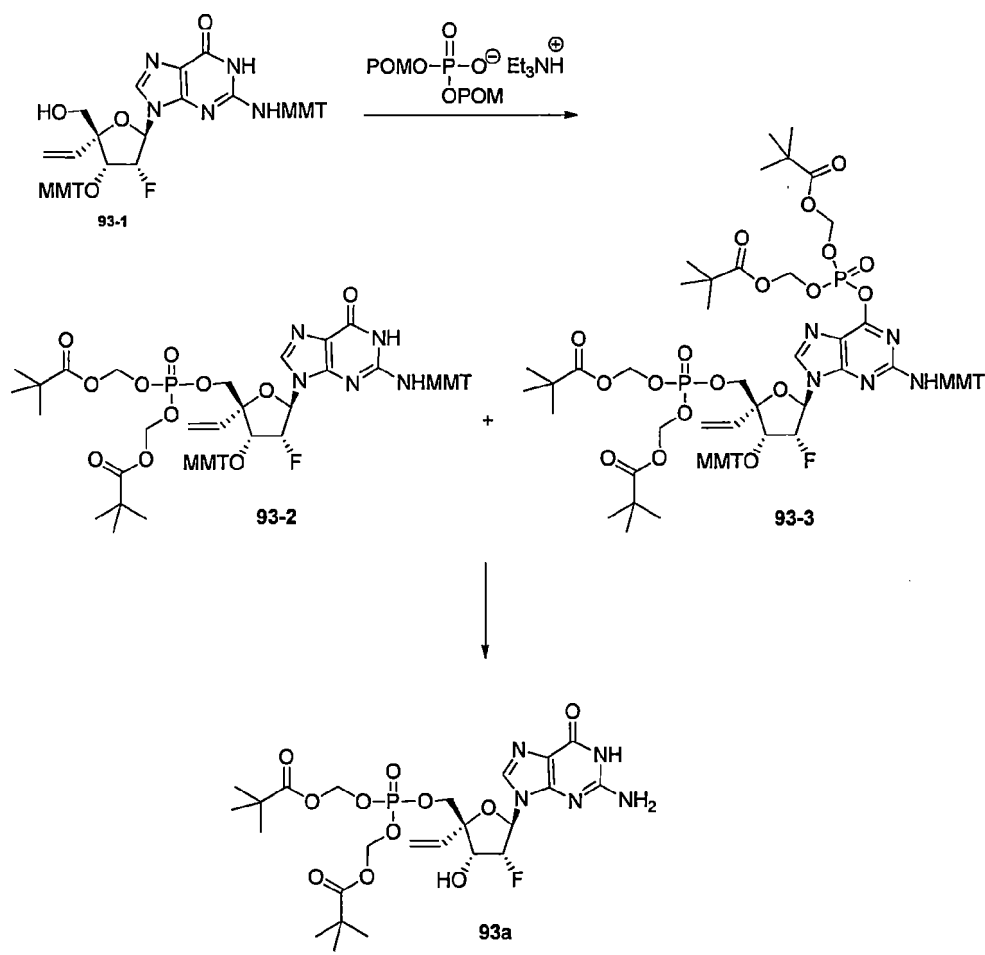


製備(92-2)及(92-3)：向雙(POM)磷酸三乙銨(0.48 mmol，自176 mg雙(POM)磷酸酯及0.15 mL Et₃N製備)於THF (2 mL)中之溶液中相繼添加**92-1** (150 mg；0.18 mmol)及二異丙基乙胺(0.31 mL；10當量)、BOP-Cl (229 mg；5當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(103 mg；5當量)。在室溫下攪拌混合物90分鐘，隨後用CH₂Cl₂ (30 mL)稀釋。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌混合物。經Na₂SO₄乾燥混合物。蒸發溶劑，且於二氧化矽管柱(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/i-PrOH (2-10%梯度)純化殘餘物，得到**92-2** (44 mg，21%)及**92-3** (73 mg，28%)。

製備(92a)：在35℃下加熱**92-2**及**92-3** (73 mg及44 mg)與80% HCOOH水溶液(3 mL)之混合物30分鐘。蒸發溶劑，隨後與甲苯共蒸發。蒸發溶劑，且於二氧化矽管柱(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH (4-10%梯度)純化殘餘物，得到**92a** (40 mg，75%)。 ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 10.6 (br, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.44 (br, 2 H), 5.99 (dd, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 5.53-5.27 (2 m, 6 H), 4.39 (dt, 1 H), 4.04 (m, 2 H), 1.17 (s, 3 H), 1.06, 1.08 (2 s, 18 H)。 ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.09。 MS: m/z=608 [M+1]。

實例89

製備化合物(93a)

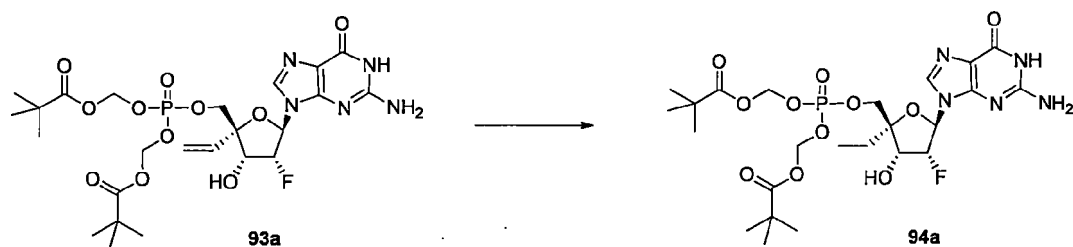


製備(93-2)及(93-3)：以與自**92-1**製備**92-2**及**92-3**相同之方式自**93-1** (200 mg ; 0.23 mmol)及雙(POM)磷酸酯(230 mg)與DIPEA (0.4 mL)、BopCl (290 mg)及3-硝基-1,2,4-三唑(130 mg)於THF (3 mL)中製備**93-2**及**93-3**(分別68 mg及80 mg)。

製備(93a)：以與自**92-2**及**92-3**轉化為**92**相同之方式用甲酸將**93-2**及**93-3** (分別68 mg及80 mg)轉化為**93** (42 mg)。¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 7.73 (s, 1 H), 6.46 (br, 2 H), 6.04 (dd, 1 H), 5.91 (dd, 1 H), 5.87 (d, 1 H), 5.48 (d, 4 H), 5.33 (m, 1 H), 5.24 (ddd, 1 H), 4.60 (dt, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 1.07, 1.06, 1.05 (4 s, 18 H)。³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.37。MS: m/z=620 [M+1]。

實例90

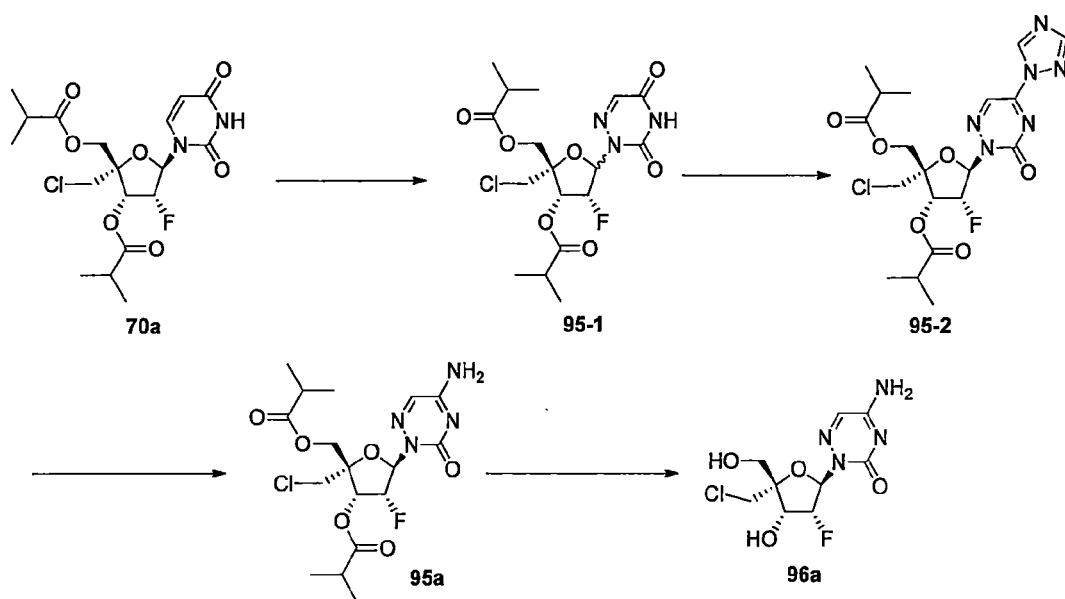
製備化合物(94a)



向**93a** (53 mg ; 0.09 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (10 mg)。在一大氣壓之氫氣下攪拌混合物1小時。經由矽藻土墊過濾混合物，且蒸發濾液。於二氧化矽管柱(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH (4-11%梯度)純化，得到**94a** (45 mg, 81%)。¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 10.6 (br, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 6.4 (br, 2 H), 5.97 (dd, 1 H), 5.85 (d, 1 H), 5.60-5.44 (m, 5 H), 4.37 (m, 1 H), 4.11 (ddd, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.09, 1.06 (2 s, 18 H), 0.81 (7, 3 H) ; ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.10。MS: m/z=622 [M+1]。

實例91

製備化合物(95a)及(96a)



製備(95-1)：向5-胺基-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮(180 mg, 1.5 mmol)於HMDS中之溶液中添加催化量之 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 。加熱混合物至回流5小時。蒸發HMDS，得到粗產物。向粗產物於無水 CH_3CN 中之溶液中添加**70a** (220 mg, 0.5 mmol)及TMSOTf (0.45 mL, 2.5 mmol)。在密封管中加熱混合物至回流24小時。用 NaHCO_3 淬滅反應物，且用EA稀釋。移除有機溶劑，且相繼藉由製備型TLC及RP-HPLC (0.5% HCOOH 之水溶液及 MeCN)純化殘餘物，得到純**95-1** (100 mg, 46%)。

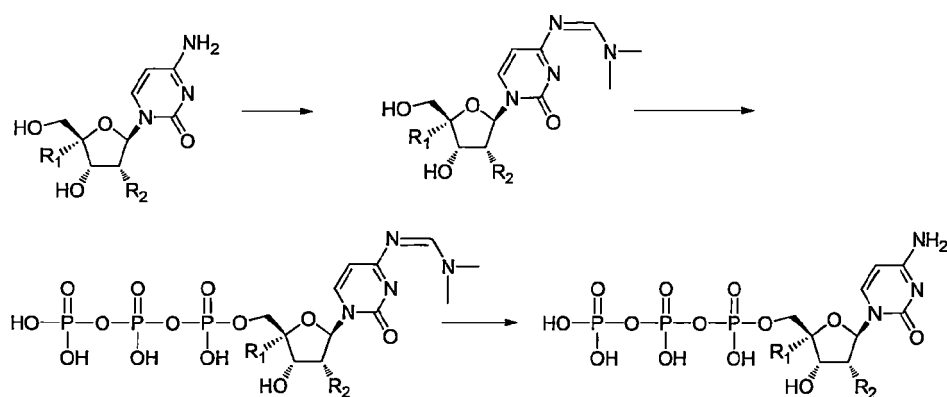
製備(95-2)：向**95-1** (80 mg, 0.18 mmol)於無水 CH_3CN 中之溶液中添加1,2,4-三唑(911 mg, 11.7 mmol)及TEA (1.45 g, 14.4 mmol)。將混合物冷卻至 0°C ，且添加 POCl_3 。在 25°C 下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑，且用EA及水分配。濃縮有機層，得到粗製**95-2** (80 mg, 90%)。

製備(95a)：將**95-2** (90 mg, 0.18 mmol)溶解於20 mL飽和THF氨中。在 25°C 下攪拌所得溶液2小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化(EA:PE=6:1)殘餘物，得到呈白色固體狀之**95a** (70 mg, 70%)。

製備(96a)：將**95a** (70 mg, 0.16 mmol)溶解於20 mL飽和 MeOH 氨中。在 25°C 下攪拌所得溶液2小時。移除溶劑，且藉由RP-HPLC (0.5% HCOOH 之水溶液及 MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**96a** (5 mg, 11%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.57 (s, 1H), 6.35 (dd, $J=3.6$ Hz, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.45-5.47 (m, 1H), 4.70 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (d, $J=1.6$ Hz, 2H)。ESI-TOF-MS: m/z 295.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

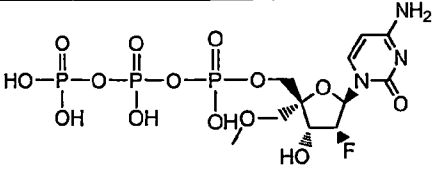
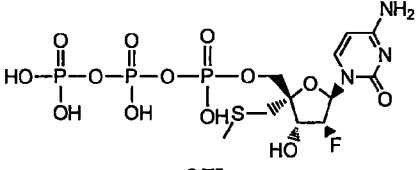
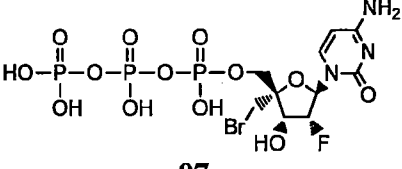
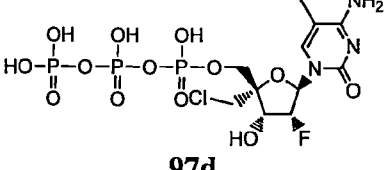
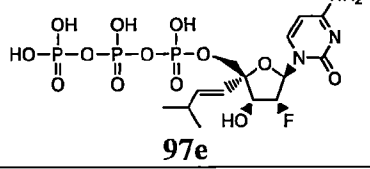
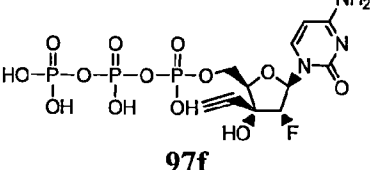
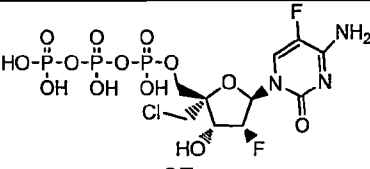
實例92

製備化合物(97a-g)



將乾燥核苷(0.05 mmol)溶解於DMF (3 mL)與DMA-DMF (0.04 mL, 0.1 mmol)之混合物中。保持反應物處於環境溫度下4小時，隨後蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於PO(OMe)₃ (0.7 mL)與吡啶(0.3 mL)之混合物中。在42℃下在真空中蒸發混合物15分鐘，隨後冷卻至室溫。相繼添加N-甲基咪唑(0.009 mL, 0.11 mmol)及POCl₃ (9 μl, 0.11 mmol)。保持混合物處於室溫下20-40分鐘。藉由LCMS控制反應，且藉由相應核苷5'-單磷酸酯之出現來監測反應。反應完成之後，相繼添加焦磷酸四丁銨鹽(150 mg)及DMF (0.5 mL)，得到均質溶液。在環境溫度下1.5小時之後，用水(10 mL)稀釋反應物。將混合物裝載於具有Q瓊脂糖(高效能)之管柱HiLoad 16/10上，且以0至1 N NaCl於50 mM TRIS緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度進行分離。三磷酸酯(**97a-f**)在75-80% B下溶離。濃縮相應溶離份。將殘餘物溶解於5%氫氧化銨中，保持處於室溫下15分鐘，且濃縮。藉由RP HPLC於Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenomenex)上達成脫鹽。使用0至30%甲醇於50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度來溶離。合併相應溶離份，濃縮，且凍乾3次，以移除過量緩衝液。

表4-自實例92獲得之三磷酸酯

化合物	MS (M-1)	³¹ P NMR P _α	³¹ P NMR P _β	³¹ P NMR P _γ
 97a	528.0	-6.71 -6.82(d)	-21.43(t)	-11.35 -11.47(d)
 97b	544.0	-6.25(bs)	-21.45(bs)	-11.44 -11.56(d)
 97c	575.7	-8.86 -9.00(d)	-22.95(t)	-11.81 -11.94(d)
 97d	545.9	-9.41 -9.44(d)	-23.04 (t)	-12.00 -12.13(d)
 97e	552.1	-10.32 -10.44(d)	-23.26(t)	-11.84 -11.96(d)
 97f	508.4	-8.30 (bs)	-22.72(bs)	-11.51 -11.63(d)
 97g	550.1	-9.17 -9.29 (d)	-23.04 (t)	-11.97 -12.09(d)

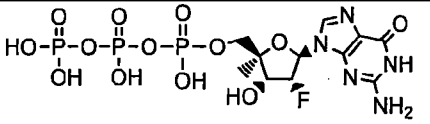
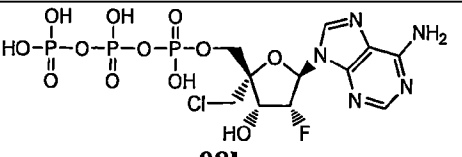
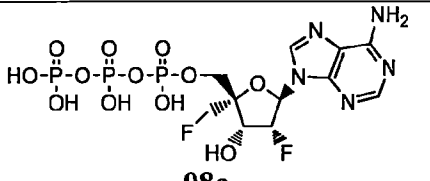
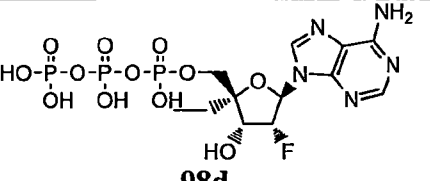
實例93

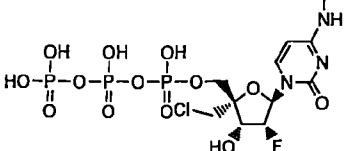
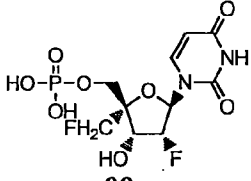
製備化合物(98a-e)及(99a)

將乾燥核苷(0.05 mmol)溶解於PO(OMe)₃ (0.7 mL)與吡啶(0.3 mL)

之混合物中。在42℃下在真空中蒸發混合物15分鐘，隨後將其冷卻至室溫。相繼添加N-甲基咪唑(0.009 mL，0.11 mmol)及POCl₃ (9 μl，0.11 mmol)。保持混合物處於室溫下20-40分鐘。藉由LCMS控制反應，且藉由相應核苷5'-單磷酸酯之出現來監測反應。反應完成之後，相繼添加焦磷酸四丁銨鹽(150 mg)及DMF (0.5 mL)，得到均質溶液。在環境溫度下1.5小時之後，用水(10 mL)稀釋反應物，且將其裝載於具有Q瓊脂糖(高效能)之管柱HiLoad 16/10上。以0至1 N NaCl於50 mM TRIS緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度進行分離。三磷酸酯(98a-e)在75-80% B下溶離。濃縮相應溶離份。藉由RP HPLC於Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenominex)上達成脫鹽。使用0至30%甲醇於50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)中之線性梯度來溶離。合併相應溶離份，濃縮，且凍乾3次，以移除過量緩衝液。

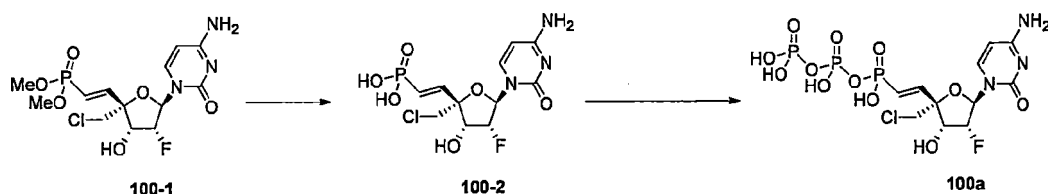
表5 -自實例93獲得之化合物

化合物	MS (M-1)	³¹ P NMR Pα	³¹ P NMR Pβ	³¹ P NMR Pγ
 98a	538.0	-5.21 -5.33(d)	-20.56(t)	-11.09 -11.20(t)
 98b	556.2	-10.85(bs)	-23.11(bs)	-11.76 -11.88(d)
 98c	540.4	-8.86(bs)	-23.84(t)	-11.68 -11.80(d)
 98d	536.0	-9.35 -9.47(d)	-23.05(t)	-11.60 -11.72(d)

 <p>98e</p>	545.9	-10.54 -10.66	-23.26	-11.80 -11.93(d)
 <p>99a</p>	357.2	1.42(s)	NA	NA

實例94

製備化合物(100a)

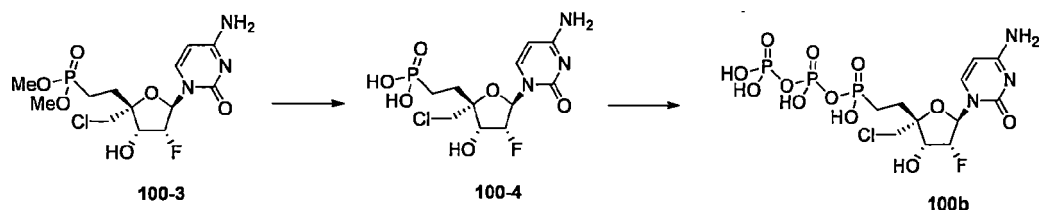


製備(100-2)：向**100-1** (22 mg ; 0.055 mmol)於乙腈(0.5 mL)中之冰冷溶液中添加TMSBr (80 μ L ; 10當量)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。濃縮混合物，且將殘餘物分配於水與乙醚之間。用Et₂O洗滌水層，用碳酸氫三乙銨緩衝液中和，且凍乾，得到**100-2**之三乙銨鹽。

製備(100a)：藉由與吡啶及甲苯共蒸發使**100-2**無水。將無水**100-2**溶解於HMPA (1 mL)中，且添加1,1-羰基二咪唑(32 mg ; 0.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物6小時。添加焦磷酸四丁銨(0.22 g ; 約0.2 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。用乙酸三乙銨緩衝液稀釋混合物，且藉由RP-HPLC用0-60% B (A : 50 mM TEAA水溶液，B : 50 mM TEAA之MeOH溶液)純化，且藉由RP-HPLC用梯度0-30% B再純化，得到**100a**。³¹P-NMR (D₂O): δ 3.22 (d, 1P), -8.21 (br, 1 P), -22.91 (br, 1 P)。MS: m/z=528 (M-1)。

實例95

製備化合物(100b)

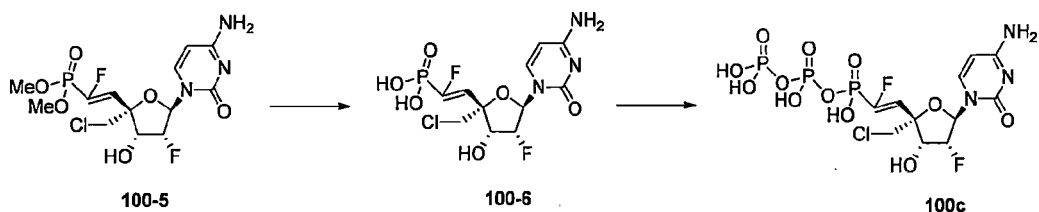


製備(100-4)：使用與製備100-2所描述類似之程序自含100-3 (54 mg ; 0.13 mmol)之乙腈(1.3 mL)與TMSBr (0.18 mL)製備100-4。

製備(100b)：使用與製備100a所描述類似之程序自含100-4之HMPA (2 mL)與含CDI (84 mg)及焦磷酸四丁銨(0.5 g)之DMF (2 mL)製備100b。³¹P-NMR (D₂O): δ 17.90 (d, 1P), -9.00 (d, 1 P), -22.91 (t, 1 P)。MS: m/z=530 (M-1)。

實例96

製備化合物(100c)

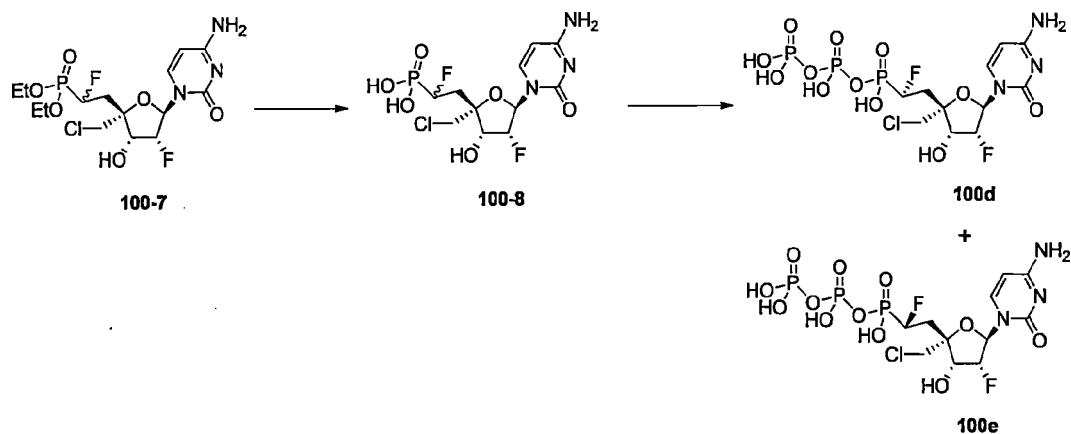


製備(100-6)：使用與製備100-2所描述類似之程序自含100-5 (40 mg ; 0.09 mmol)之乙腈(1 mL)與TMSBr (0.1 mL)製備100-6。

製備(100c)：使用與製備100a所描述類似之程序自含100-6之HMPA (1.5 mL)與CDI (50 mg)及焦磷酸四丁銨(0.3 g)製備100c。³¹P-NMR (D₂O): δ -7.13 (br, 1P), -10.14 (d, 1 P), -22.84 (br, 1 P)。¹⁹F-NMR (D₂O): δ -117.53 (dd, 1 F), -197.8 (m, 1 F)。MS: m/z=545.5 (M-1)。

實例97

製備化合物(100d)及(100e)

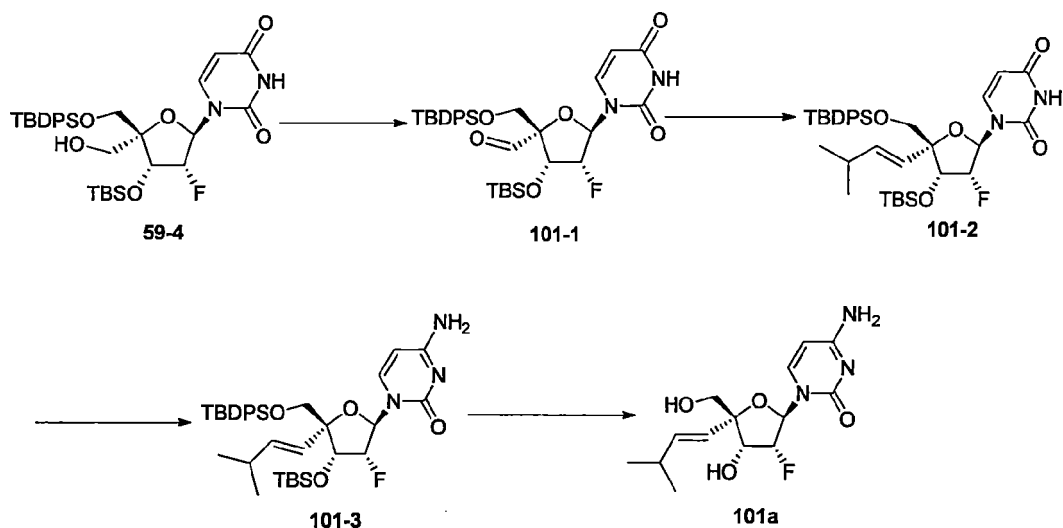


製備(100-8)：向非對映異構體**100-7** (35 mg ; 0.08 mmol)於乙腈 (1 mL)中之冰冷溶液中添加TMSBr (0.1 mL ; 10當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，隨後濃縮。將殘餘物分配於水與CH₂Cl₂之間。用CH₂Cl₂洗滌水層，用碳酸氫三乙銨緩衝液中和，且凍乾，得到**100-8**之三乙銨鹽。

製備(100d)及(100e)：藉由與吡啶及甲苯共蒸發使**100-8**無水。將無水**100-8**溶解於DMF (1.5 mL)中，且添加CDI (54 mg ; 0.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物7小時。添加焦磷酸四丁銨(0.3 g ; 約0.3 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物三天。用乙酸三乙銨緩衝液稀釋混合物。用梯度0-60% B (A : 50 mM TEAA水溶液，B : 50 mM TEAA之MeOH溶液)及0-40% B進行兩次連續的RP-HPLC純化，得到呈單非對映異構體形式之**100d**及**100e**。**100d** : ³¹P-NMR (D₂O): δ 4.28 (dd, 1P), -6.37 (d, 1 P), -22.36 (t, 1 P) 。 MS: m/z=548.1 (M-1) 。 **100e** : ³¹P-NMR (D₂O): δ 4.13 (dd, 1P), -6.38 (d, 1 P), -22.46 (t, 1 P) 。 MS: m/z=548.1 (M-1) 。

實例98

製備化合物(101a)



製備(101-1)：在0℃下在氮氣下向**59-4** (1.5 g, 2.39 mmol)於無水DCM (100 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(5.2 g, 11.95 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時。將混合物傾入NaHCO₃及Na₂S₂O₃水溶液中。用鹽水洗滌有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，且濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之粗製**101-1** (1.5 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

製備(101-2)：在0℃下在氮氣下向溴基(異丁基)三苯基磷烷(4.8 g, 12.03 mmol)於無水THF (8 mL)中之混合物中添加t-BuOK (11.2 mL, 11.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。在0℃下逐滴添加**101-1** (1.0 g, 1.6 mmol)於無水THF (4 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物3小時。用NH₄Cl水溶液淬滅反應物，且用DCM萃取。乾燥有機層，且濃縮，得到殘餘物，其藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/PE)純化，得到呈白色固體狀之**101-2** (793 mg, 74.4%)。

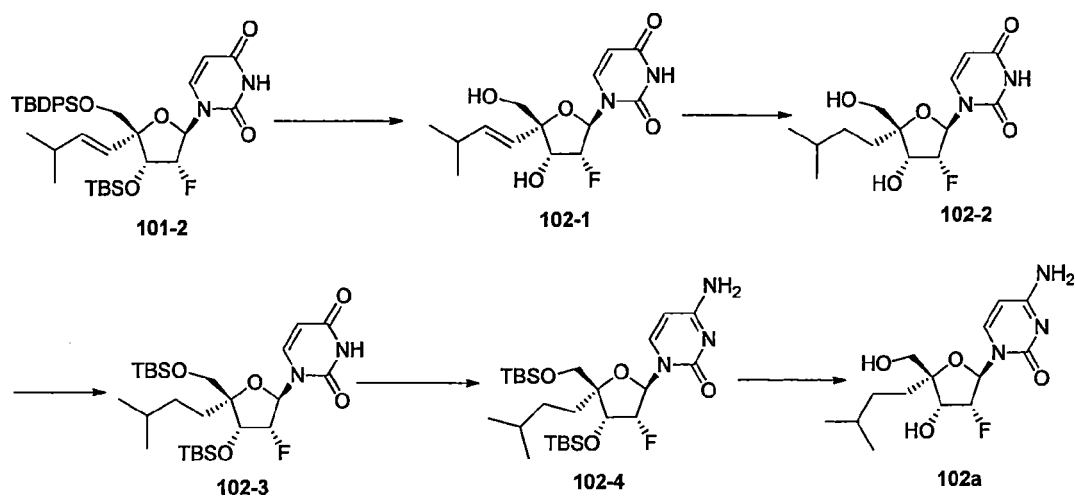
製備(101-3)：在室溫下向**101-2** (364 mg, 0.547 mmol)於無水CH₃CN (6 mL)中之溶液中添加TPSCl (414 mg, 1.37 mmol)、DMAP

(167 mg, 1.37 mmol)及NEt₃ (138 mg, 1.37 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。添加NH₄OH (6 mL)，且再攪拌混合物1小時。用DCM稀釋混合物，且用NaHCO₃水溶液洗滌。分離有機層，且濃縮，得到殘餘物，其藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**101-3** (347 mg, 95.0%)。

製備(101a)：在室溫下向**27-3** (347 mg, 0.52 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加NH₄F (1.5 g)。使反應混合物回流12小時，隨後過濾。在真空中濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**101a** (87 mg, 53%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.11 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J*=1.2, 17.6 Hz, 1H), 5.88 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J*=1.6, 11.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J*=3.2, 60.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J*=4.8, 24.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.57 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 0.94-0.98 (m, 6H)。ESI-MS: *m/z* 626.9 [2M+H]⁺。

實例99

製備化合物(102a)



製備(102-1)：在室溫下向**101-2** (1.0 g, 1.5 mmol)於MeOH (20

mL)中之溶液中添加 NH_4F (6 g)，且使混合物回流隔夜。冷卻至室溫之後，過濾混合物，且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**102-1** (400 mg，85%)。

製備(102-2)：在室溫下向**102-1** (400 mg，1.27 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (400 mg)。在室溫下在 H_2 氣球下攪拌混合物1.5小時。過濾混合物，且在真空中濃縮濾液，得到呈白色固體狀之**102-2** (400 mg，99%)。

製備(102-3)：在室溫下向**102-2** (400 mg，1.26 mmol)於無水DMF (5 mL)中之溶液中添加咪唑(968 mg，14.2 mmol)及TBSCl (1.5 g，10.0 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。用DCM稀釋混合物，且用 NaHCO_3 水溶液洗滌。乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% EA/PE)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**102-3** (676 mg，98%)。

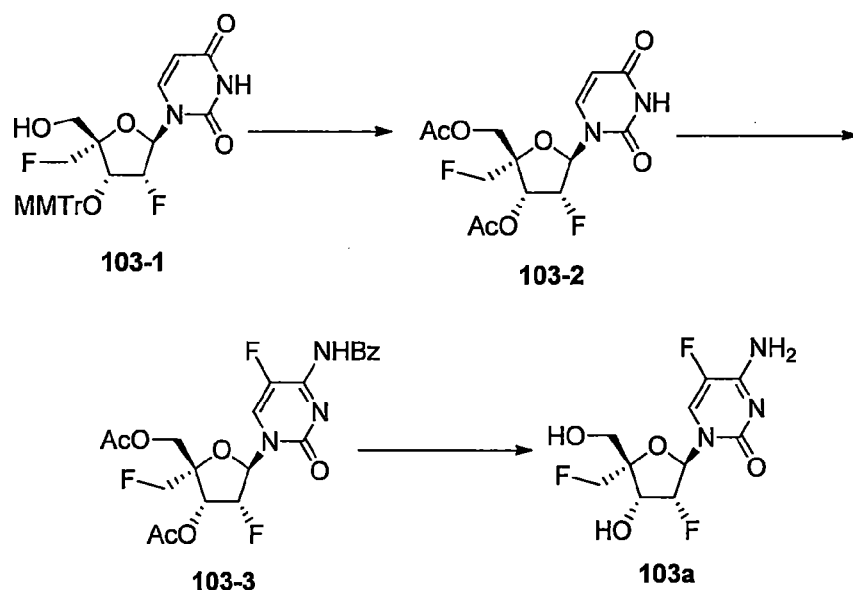
製備(102-4)：在室溫下向**102-3** (676 mg，1.24 mmol)於無水 CH_3CN (6 mL)中之溶液中添加TPSCl (941 mg，13.11 mmol)、DMAP (379 mg，3.11 mmol)及 NEt_3 (314 mg，3.11 mmol)。在室溫下攪拌反應物3小時。添加 NH_4OH (1 mL)，且攪拌反應物4小時。用DCM稀釋混合物，且用 NaHCO_3 溶液洗滌。乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**102-4** (450 mg，67%)。

製備(102a)：在室溫下向**102-4** (450 mg，0.83 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加 NH_4F (2 g)。使反應混合物回流隔夜。冷卻至室溫之後，過濾混合物，且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**102a** (166.6 mg，64%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.03 (dd,

$J=5.2, 57.2$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=4.2, 17.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.23-1.78 (m, 5H), 0.90 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。ESI-MS: m/z 631.1 $[2M+H]^+$ 。

實例100

製備化合物(103a)



製備(103-2)：在50℃下攪拌含**103-1** (3.8 g, 6.9 mmol)之80% AcOH水溶液4小時。濃縮混合物，得到殘餘物，其藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之尿苷衍生物(1.5 g, 78.2%)。在室溫下向尿苷衍生物(1.5 g, 5.4 mmol)於Py (10 mL)中之溶液中添加Ac₂O (1.38 g, 13.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物12小時。濃縮混合物，得到殘餘物，其藉由矽膠管柱層析(20% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**103-2** (1.3 g, 68%)。

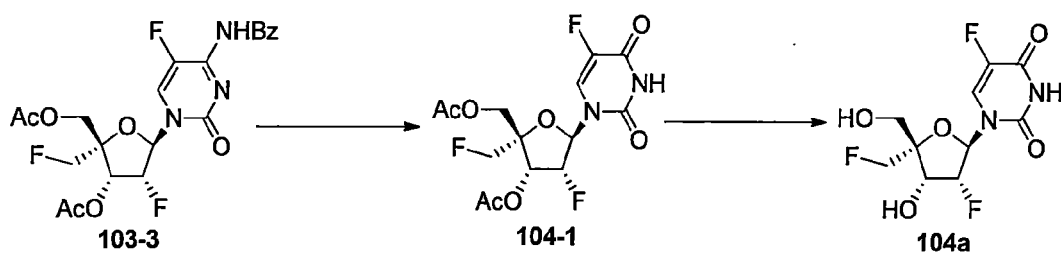
製備(103-3)：向N-(5-氟-2-羥基-1,2-二氫嘓啶-4-基)苯甲醯胺(0.5 g, 2.1 mmol)於無水PhCl (5 mL)中之溶液中相繼添加硫酸銨(6 mg, 0.043 mmol)及HMDS (0.7 g, 4.3 mmol)。將混合物加熱至130℃持續8

小時。在真空下將混合物濃縮至2 mL，隨後冷卻至0℃。隨後添加TMSOTf (310 mg, 1.4 mmol)。在0℃下攪拌10分鐘之後，添加含**103-2** (150 mg, 0.4 mmol)之PhCl (5 mL)。在130℃下攪拌混合物10小時。濃縮混合物，且將殘餘物再溶解於DCM (10 mL)中，用水(5 mL)及飽和NaHCO₃洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，蒸發至乾燥，且藉由矽膠管柱層析(60% PE/EA)純化粗產物，得到呈白色固體狀之**103-3** (30 mg, 16%)。

製備 (103a)：在室溫下攪拌**103-3** (150 mg, 0.34 mmol)於NH₃/MeOH (10 mL)中之溶液3小時。濃縮混合物，且藉由HPLC分離(0.1% HCOOH之水溶液及MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**103a** (60 mg, 60%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.28 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J*=2.0, 15.2 Hz, 1H), 4.99-5.15 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 2H), 3.89 (dd, *J*=1.6, 12.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*=1.2, 12.0 Hz, 1H)。ESI-MS: *m/z* 613.1 [2M+Na]⁺。

實例101

製備化合物(104a)



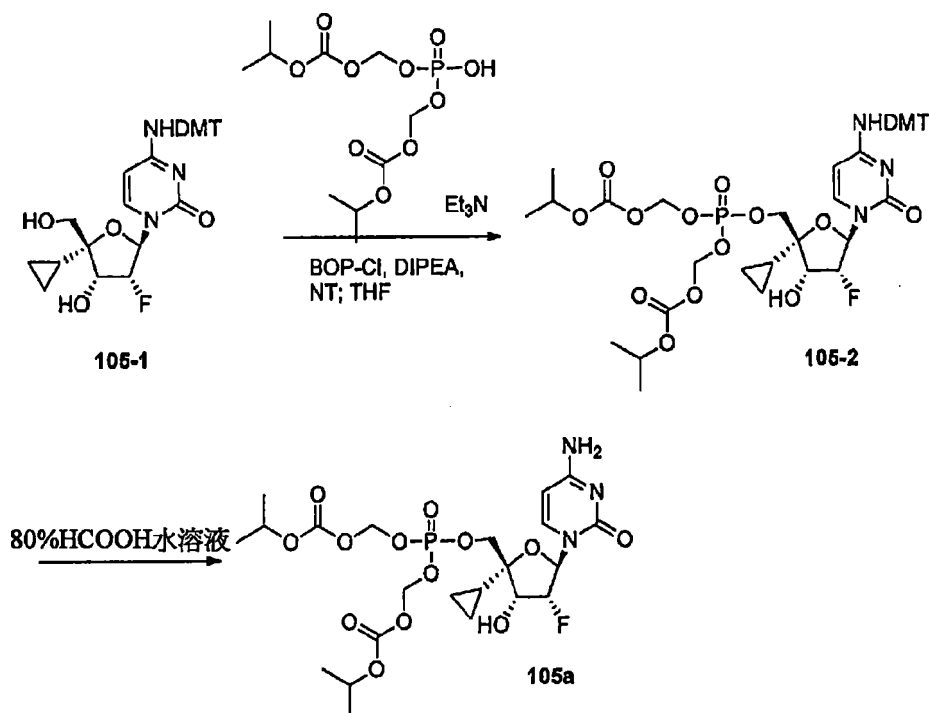
製備(104-1)：將**103-3** (150 mg, 0.31 mmol)溶解於80%乙酸水溶液(3 mL)中。加熱溶液至回流2小時。將混合物冷卻至環境溫度，且用水(5 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃中和至pH>7，且用EA萃取。乾燥有機層，且蒸發至乾燥。藉由矽膠管柱層析(50% EA/PE)純化殘餘物，

得到呈白色固體狀之**104-1** (80 mg, 70%)。

製備(104a)：在室溫下攪拌含**104-1** (80 mg, 0.22 mmol)之飽和 NH_3/MeOH (10 mL) 3小時。濃縮混合物，且藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**104a** (40 mg, 60%)。
 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.30 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J=4.0$, 14.0 Hz, 1H), 5.13-5.65 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.980-3.95 (m, 2H), 3.76 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 319.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

實例102

製備化合物(105a)



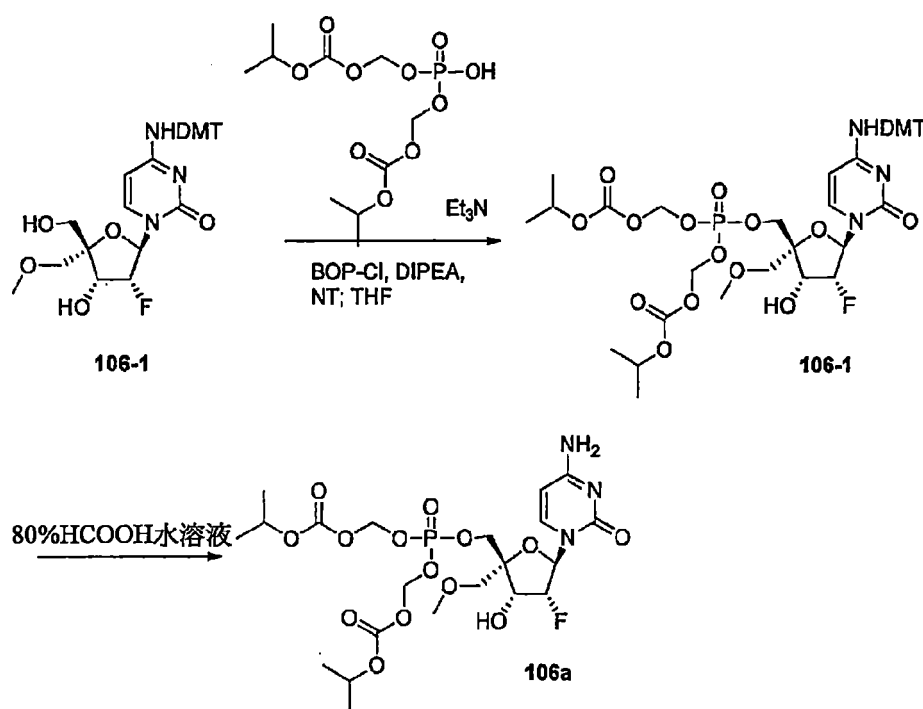
製備(105-2)：向雙(異丙氧基羰氧基甲基)磷酸三乙銨(0.065 mmol, 自22 mg雙(POC)磷酸酯及 Et_3N 製備)於THF中之溶液中添加**105-1** (31 mg; 0.05 mmol)。蒸發所得混合物，且藉由相繼與吡啶及甲苯共蒸發使殘餘物無水。將經蒸發之無水殘餘物溶解於THF (1 mL) 中，且於冰浴中冷卻。向溶液中相繼添加二異丙基乙胺(35 μL ; 4當

量)及BOP-Cl (25 mg; 2當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(11 mg; 2當量)。在0℃下攪拌混合物90分鐘。用CH₂Cl₂稀釋混合物，用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。於二氧化矽(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/i-PrOH溶劑系統(3-10%梯度)純化經蒸發之殘餘物，得到**105-2** (13 mg, 28%)。

製備(105a)：在室溫下攪拌**105-2** (13 mg; 0.014 mmol)於80% HCOOH水溶液(2 mL)中之溶液3小時。蒸發混合物，隨後與甲苯共蒸發。於二氧化矽(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH溶劑系統(4-15%梯度)純化產物，得到**105a** (7 mg, 78%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.52 (d, 1 H), 7.28, 7.24 (2 br s, 2 H) 5.92 (dd, 1 H), 5.74 (d, 1 H), 5.69 (d, 1 H), 5.62 (d, 4 H), 4.97 (ddd, 1 H), 4.82 (m, 2 H), 4.38 (dt, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 1.23 (m, 12 H), 1.04 (m, 1H), 0.37 (m, 4 H)。³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.51。 ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ -199.23 (dt)。MS: m/z=598.4 (M+1)。

實例103

製備化合物(106a)

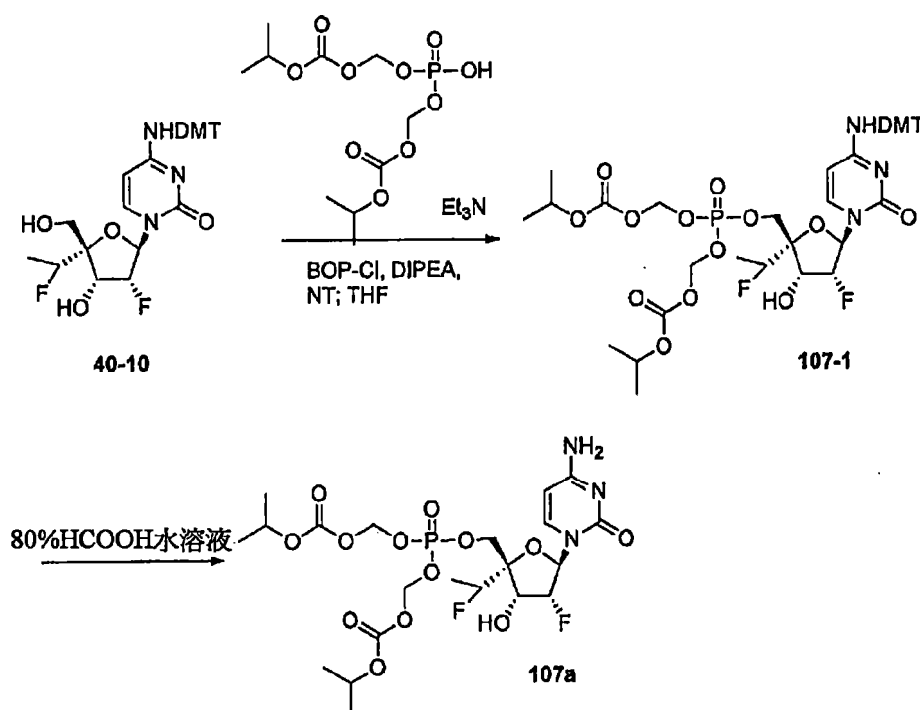


製備(106-1)：以與自**105-1**製備**105-2**相同之方式自**43-5** (32 mg ; 0.057 mmol)及雙(POC)磷酸酯(24 mg)與DIPEA (40 μ L)、BopCl (29 mg)及3-硝基-1,2,4-三唑(13 mg)製備**106-1** (15 mg ; 30%產率)。

製備(106a)：以與**105-2**轉化為**105a**相同之方式將**106-1** (15 mg)於甲酸中轉化為**106a** (8 mg ; 78%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.55 (d, 1 H), 7.32, 7.27 (2 br s, 2 H) 6.06 (dd, 1 H), 5.84 (d, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 5.61 (d, 4 H), 5.08 (ddd, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.36 (m, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 4.16 (dd, 1 H), 3.56 (d, 1 H), 3.49 (d, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 1.25, 1.24 (2 d, 12 H)。 $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO- d_6): δ -4.45。MS: $m/z=602.4$ (M+1)。

實例104

製備化合物(107a)



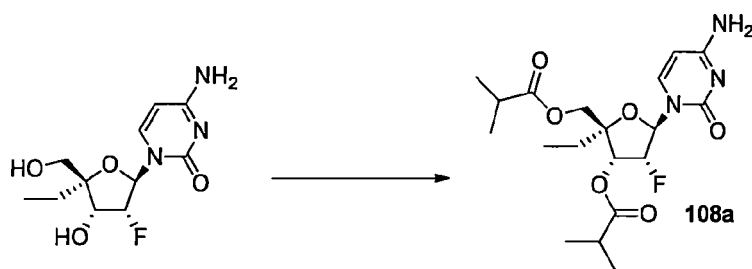
製備(107-1)：以與自**105-1**製備**105-2**相同之方式自**40-10** (65 mg ; 0.115 mmol)及雙(POC)磷酸酯(49 mg)與DIPEA (80 μ L)、BopCl

(58 mg)及3-硝基-1,2,4-三唑(26 mg)製備**107-1** (30 mg ; 30%產率)。

製備(106a)：以與**105-2**轉化為**105a**相同之方式將**107-1** (30 mg)於甲酸中轉化為**107a** (15 mg ; 73%產率)。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.60 (d, 1 H), 7.36, 7.32 (2 br s, 2 H) 6.02 (m, 2 H), 5.74 (d, 1 H), 5.62 (m, 4 H), 5.17 (ddd, 1 H), 4.99 (dq, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.61 (m, 1 H), 4.19 (m, 2 H), 1.40 (dd, 3 H), 1.24, 1.23 (2 d, 12 H)。³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.52。¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ -185.92 (m, 1 F), -200.48 (d, 1 F)。MS: m/z=604.3 (M+1)。

實例105

製備化合物(108a)



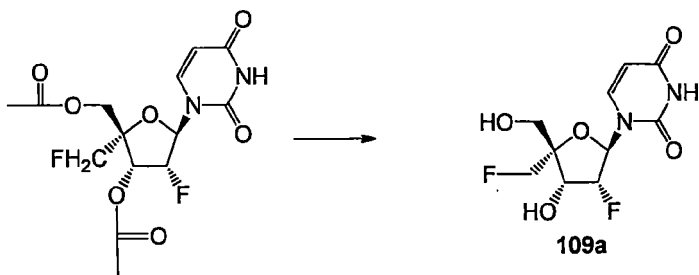
向4'-乙基-2'-氟胞嘧啶核苷(50 mg, 0.183 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DCC (113 mg, 0.55 mmol)、異丁酸(48.5 μl, 0.55 mmol)及DMAP (22 mg, 0.183 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物，且用旋轉蒸發器濃縮濾液，直至達成其最初體積之一半。添加EA至混合物中。相繼用水及鹽水洗滌混合物。經無水Na₂SO₄乾燥混合物，且在真空中濃縮，得到殘餘物，其由矽膠用DCM/MeOH=95:5純化，得到呈白色固體狀之**108a** (40.8 mg, 54%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.67 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 5.85, 5.8 (2d, *J*=21.2, 22 Hz, 1H), 5.72 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.55-5.41 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.13,

1.14 (2s, 2 x 3H), 1.09-1.07 (m, 6H), 0.96 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ; MS m/z 414 ($M-H^+$), 829 ($2M+H^+$) 。

實例106

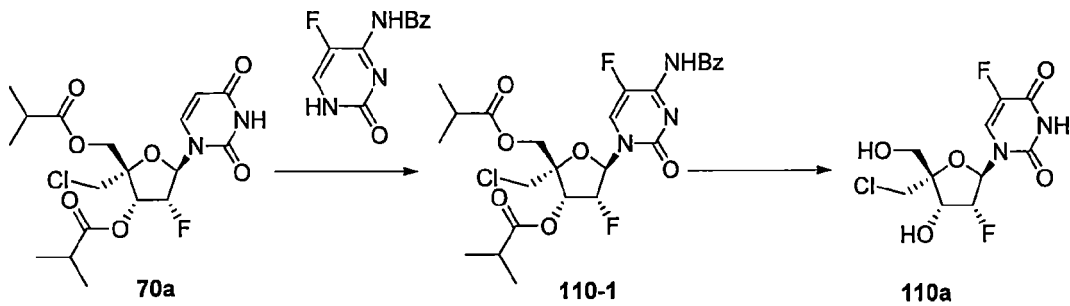
製備化合物(109a)



將3',5'-二乙醯基核苷(36 mg , 1 mmol)溶解於NH₄OH飽和之甲醇中，且保持處於室溫下隔夜。蒸發溶劑，且藉由管柱層析以0至15% 甲醇於DCM中之梯度於10 g Biotage濾筒上分離產物。得到產物**109a** (20 mg , 73%) 。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11.4 (s, 1H), 11.84-11.82 (d, 1H); 6.10-6.05 (m, 1H), 5.95-5.83 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.65-5.63 (d, 1H), 5.37-3.36 (t, 1H), 5.26-5.20 (t, 1H), 5.11-5.07 (t, 1H), 4.56-4.55 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H) 。 MS 277.2 ($M-H$) 。

實例107

製備化合物(110a)



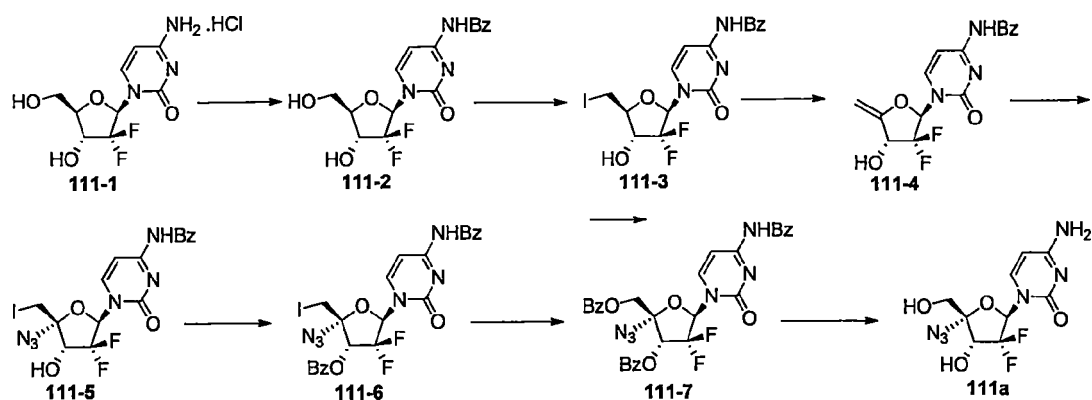
製備(110-1)：向**70a** (6.55 g, 2.1 mmol)及苯甲醯基保護之鹼部分 (2.3 g, 5.3 mmol)於PhCl (50 mL)中之溶液中添加TMSOTf (3.6 g, 16.1 mmol)。添加之後，將混合物加熱至140℃持續8小時。將混合物冷卻至室溫，且蒸發，得到殘餘物。將殘餘物再溶解於DCM中，且用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。乾燥有機層，且濃縮，得到殘餘物，其由矽膠管柱純化(40% EA/PE)，得到呈白色固體狀之**110-1** (300 mg, 10%)。

製備(110a)：加熱含**110-1** (300 mg, 0.55 mmol)之80%乙酸水溶液(5 mL)至回流2小時。將混合物冷卻至環境溫度，且用水(5 mL)稀釋，隨後用EA萃取。用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌有機層。乾燥混合物，且濃縮，得到殘餘物，其由矽膠管柱純化(10% EA/PE)，得到呈白色固體狀之受保護之尿苷衍生物(180 mg, 70%)。在室溫下攪拌含受保護之尿苷衍生物(180 mg, 0.4 mmol)之飽和NH₃/MeOH (10 mL) 3小時。濃縮混合物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC (0.1% HCOOH之水溶液及MeCN)純化，得到呈白色固體狀之**110a** (80 mg, 60%)。

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.31 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J*=4.0, 14.0 Hz, 1H), 5.13-5.27 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.92 (dd, *J*=12.0, 58.8 Hz, 2H)。ESI-TOF-MS: *m/z* 334.7 [M+Na]⁺。

實例108

製備化合物(111a)



製備(111-2)：將化合物**111-1** (30.0 g, 0.1 mol)懸浮於無水吡啶 (300 mL)中，且在室溫(R.T.)下攪拌1小時。將懸浮液冷卻至0℃，且逐滴添加TMSCl (27.3 g, 0.25 mmol)。添加完成之後，將混合物升溫至室溫，且攪拌30分鐘。隨後將混合物再冷卻至0℃，且逐滴添加BzCl (15.5 g, 0.11 mol)。將混合物升溫至室溫，且攪拌隔夜。將反應物冷卻至0℃，且用H₂O淬滅。添加氨水溶液，且在室溫下攪拌反應物2小時。濃縮溶液，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(EA)及H₂O中。用EA萃取水相若干次，且經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**111-2** (28.2 g, 76%)。ESI-LCMS: $m/z=368$ [M+Na]⁺。

製備(111-3)：在0℃下向化合物**111-2** (18.4 g, 50 mmol)、PPh₃ (22.3 g, 85 mmol)及吡啶(25 mL)於無水THF (300 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加I₂ (19.05 g, 75 mmol)於THF (80 mL)中之溶液。添加之後，將混合物升溫至室溫，且攪拌60小時。藉由過濾移除沈澱物，且濃縮濾液。將殘餘物溶解於二氯甲烷(DCM)中，且相繼用飽和Na₂S₂O₃水溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化殘餘物，得到化合物**111-3** (16.4 g, 69%)。ESI-LCMS: $m/z=478$ [M+H]⁺。

製備(111-4)：在0℃下經20分鐘向化合物**111-3** (17.0 g, 35.6

mmol)於無水二甲基甲醯胺(DMF) (300 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 *t*-BuOK (10.0 g, 89.1 mmol)於DMF (120 mL)中之溶液。在0°C下繼續攪拌45分鐘，隨後添加濃鹽酸(4.5 mL)。用添加飽和NaHCO₃溶液達成8-9之pH值。藉由過濾移除沈澱物，且用乙酸乙酯稀釋濾液。用鹽水洗滌溶液，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**111-4** (8.6 g, 69%)。ESI-LCMS: $m/z=350$ [M+H]⁺。

製備(111-5)：向Bn Et₃NCl (37.4 g, 0.16 mol)於MeCN (600 mL)中之攪拌溶液中添加NaN₃ (10.8 g, 0.16 mol)。音波處理混合物20分鐘，隨後在室溫下攪拌16小時。將溶液過濾至化合物**111-4** (11.5 g, 32.9 mmol)及N-甲基嗎啉(3.5 g)於無水THF (200 mL)中之溶液中。將混合物冷卻至0°C，且逐滴添加I₂ (33.6 g, 0.14 mol)於THF (100 mL)中之溶液。在0-10°C下繼續攪拌20小時。添加N-乙醯基半胱胺酸直至無氣體析出。添加飽和Na₂S₂O₃水溶液直至達成淡黃色溶液。濃縮溶液，隨後用EA稀釋。用鹽水洗滌有機相，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化殘餘物，得到化合物**111-5** (14.7 g, 84%)。ESI-LCMS: $m/z=519$ [M+H]⁺。

製備(111-6)：在0°C下向化合物**111-5** (12.5 g, 24.8 mmol)於無水吡啶(200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BzCl (4.3 g, 30 mmol)。隨後在室溫下攪拌混合物10小時。用H₂O淬滅反應物，且濃縮溶液。將殘餘物溶解於EA中，且用飽和NaHCO₃洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之化合物**111-6** (11.2 g)。ESI-LCMS: $m/z=623$ [M+H]⁺。

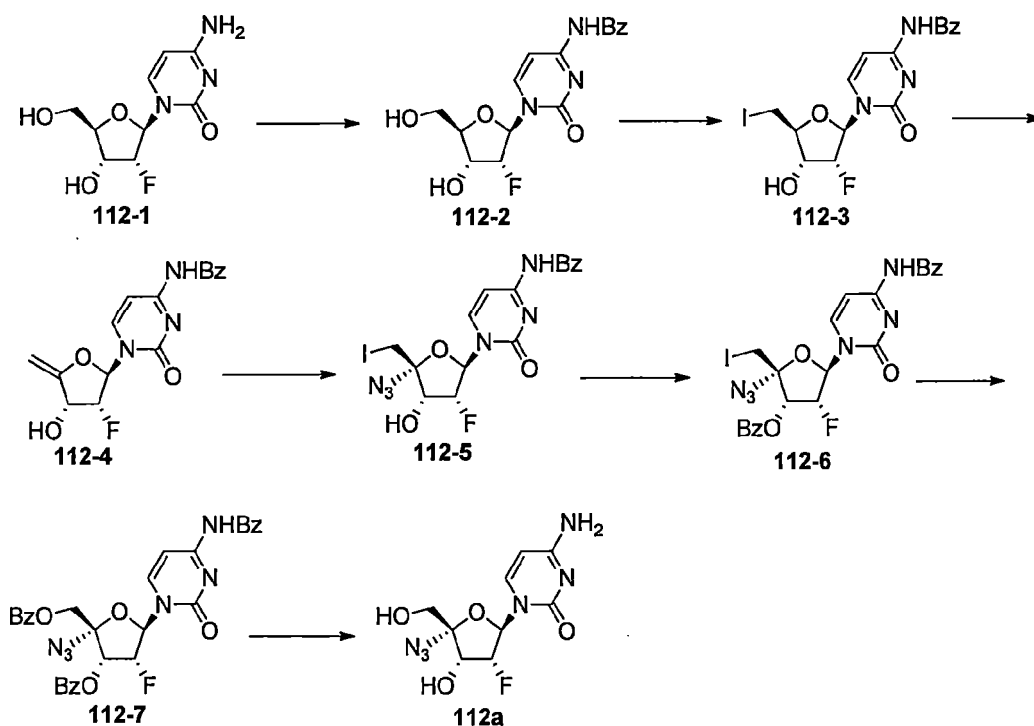
製備(111-7)：將化合物**111-6** (9.43 g, 15.2 mmol)、BzONa (21.9 g, 152 mmol)及15-冠-5 (33.4 g, 152 mmol)懸浮於200 mL DMF中。在60-70°C下攪拌混合物3天。藉由過濾移除沈澱物，且用EA稀釋濾

液。用鹽水洗滌溶劑，且經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之化合物**111-7** (4.4 g, 46%)。ESI-LCMS: $m/z=617$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

製備(111a)：將化合物**111-7** (4.4 g, 7.13 mmol)溶解於100 mL飽和甲醇氨中，且在室溫下攪拌所得溶液14小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化殘餘物(DCM/MeOH=30:1至10:1)，得到呈白色固體狀之**111a** (1.9 g, 88%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 26.8$ Hz, 2H)；ESI-MS: $m/z=305$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 609 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例109

製備化合物(112a)



製備(112-2)：向化合物**112-1** (21.0 g, 85.7 mmol)於DMF (100

mL)中之攪拌溶液中逐份添加苯甲酸酐(9.66 g, 87 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，且用CH₂Cl₂濕磨殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**112-2** (29.90 g, 100%)。

製備(112-3)：在0°C下向化合物**112-2** (10.0 g, 28.65 mmol)、PPh₃ (15.01 g, 57.30 mmol)及吡啶(20 mL)於無水THF (100 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加I₂ (14.55 g, 57.30 mmol)於THF (50 mL)中之溶液。添加之後，將混合物升溫至室溫，且攪拌14小時。用飽和Na₂S₂O₃水溶液(150 mL)淬滅反應物，且用EA (100 mL, 3次)萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化殘餘物(DCM/MeOH=100:1至50:1)，得到呈白色固體狀之化合物**112-3** (4.61 g, 35.1%)。

製備(112-4)：在0°C下經10分鐘向化合物**112-3** (4.6 g, 10.02 mmol)於無水DMF (100 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加t-BuOK (3.36 g, 30.06 mmol)於DMF (20 mL)中之懸浮液。在室溫下攪拌混合物2小時。隨後用飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)淬滅混合物，且用THF及EA萃取。用鹽水洗滌有機層，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化殘餘物(MeOH/DCM=1/100至1/30)，得到呈白色固體狀之化合物**112-4** (3.30 g, 99.6%)。

製備(112-5)：向BnEt₃NCl (11.69 g, 50.2 mmol)於MeCN (50 mL)中之攪拌溶液中添加NaN₃ (3.26 g, 50.2 mmol)。音波處理混合物20分鐘，隨後在室溫下攪拌16小時。將溶液過濾至化合物**112-4** (3.31 g, 10.02 mmol)及NMM (5.02 g, 50.2 mmol)於無水THF (80 mL)中之溶液中。將混合物冷卻至0°C，且逐滴添加I₂ (12.5 g, 50.2 mmol)於THF (40 mL)中之溶液。在0-10°C下繼續攪拌20小時。添加N-乙醯基半胱胺酸直至無氣體析出。添加飽和Na₂S₂O₃水溶液直至達成淡黃色溶液。濃縮溶液，隨後用EA稀釋。用鹽水洗滌有機相，且經Na₂SO₄乾

燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化殘餘物(PE:EA:DCM=1:1:1)，得到呈白色泡沫狀之化合物**112-5** (14.7 g, 84%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 11.41 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 20.4$ Hz, 1H), 5.36-5.41 (m, 1H), 4.70-4.76 (m, 1H), 3.72 (dd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 11.6$ Hz, 2H)。

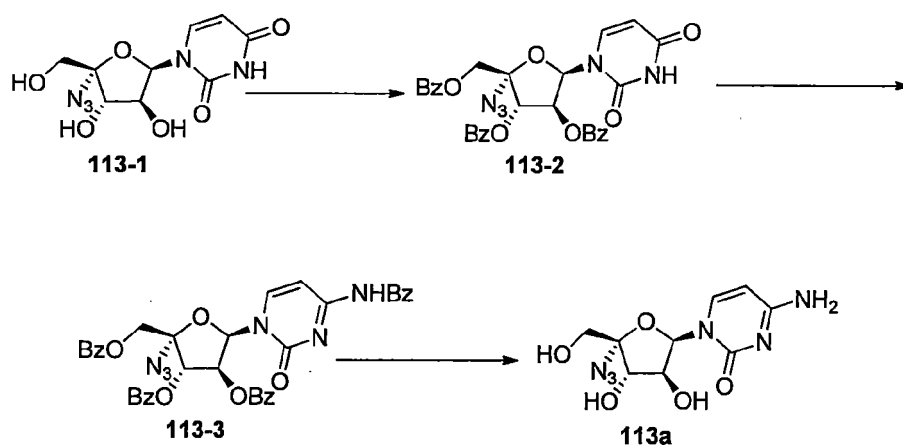
製備(112-6)：在0°C下向化合物**112-5** (3.6 g, 7.20 mmol)於無水吡啶(80 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BzCl (1.31 g, 9.36 mmol)。在室溫下攪拌混合物10小時。用H₂O淬滅反應物，且濃縮溶液。將殘餘物溶解於EA中，且用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化殘餘物(PE/EA=10/1至1/1)，得到呈淺黃色泡沫狀之化合物**112-6** (3.2 g, 73.7%)。

製備(112-7)：將化合物**112-6** (2.0 g, 3.31 mmol)、BzONa (4.76 g, 33.1 mmol)及15-冠-5 (7.28 g, 33.1 mmol)懸浮於DMF (100 mL)中。在60-70°C下攪拌混合物3天。藉由過濾移除沈澱物，且用EA稀釋濾液。用鹽水洗滌溶液，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化殘餘物(PE/EA=4/1至2/1)，得到呈淡黃色泡沫狀之化合物**112-7** (1.0 g, 50.7%)。

製備(112a)：將化合物**112-7** (0.5 g, 0.84 mmol)溶解於甲醇氨(30 mL)中，且在室溫下攪拌混合物14小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化殘餘物(DCM/MeOH=30:1至10:1)，得到呈白色固體狀之**112a** (0.11 g, 41.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J_1 = 19.6$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.10 (ddd, $J_1 = 53.6$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J_1 = 38.0$ Hz, $J_2 = 12.4$ Hz, 2H)；ESI-MS: m/z =287 [M + H]⁺, 573 [2M+H]⁺。

實例110

製備化合物(113a)



製備(113-2)：在0°C下向化合物**113-1** (4.6 g, 16.2 mmol)於無水吡啶(40 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BzCl (7.3 g, 51.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物14小時。用H₂O淬滅反應物，且濃縮溶液。將殘餘物溶解於EA中，且用飽和NaHCO₃洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化殘餘物(PE/EA=10/1至1/1)，得到化合物**113-2** (7.4 g, 84.1%)。

製備(113-3)：將化合物**113-2** (7.4 g, 12.4 mmol)、DMAP (3.1 g, 24.8 mmol)、TPSCl (7.5 g, 24.8 mol)及Et₃N (2.5 g, 24.8 mmol)懸浮於MeCN (50 mL)中。在室溫下攪拌混合物14小時。移除溶劑，且將殘餘物溶解於THF中之NH₃ (200 mL)中。在室溫下攪拌混合物2小時。移除溶劑，且於矽膠管柱上純化殘餘物(DCM/MeOH=100:1至50:1)，得到粗產物。將粗產物溶解於無水吡啶(50 mL)中，且在0°C下逐滴添加BzCl (1.7 g, 12.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物14小時。用H₂O淬滅反應物，且濃縮溶液。將殘餘物溶解於EA中，且用飽和NaHCO₃洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮。於矽膠管柱上純化殘

餘物(PE/EA=10/1至1/1)，得到呈白色泡沫狀之化合物**113-3** (4.2 g，48.4%)。

製備(113a)：將化合物**113-3** (4.2 g，6.0 mmol)溶解於200 mL飽和甲醇氨中，且在室溫下攪拌混合物14小時。移除溶劑，隨後添加水。用DCM洗滌水性混合物若干次，且凍乾，得到呈白色固體狀之**113a** (1.5 g，88%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H)。ESI-MS: $m/z=285$ [M+H]⁺。

實例111

RSV抗病毒分析

如Sidwell及Huffman等人, *Appl Microbiol.* (1971) 22(5):797-801所描述在略作修改下進行CPE減小分析。使每孔6000個細胞濃度之HEp-2細胞(ATCC)以0.01之感染倍率(m.o.i.)感染RSV Long病毒株(ATCC)，且將各測試化合物以始於100 μ M、使用1/3逐步稀釋之最終濃度一式兩份提供至孔中。對於各化合物，保留兩個孔作為未感染、未經處理細胞對照(CC)，且每一測試化合物兩個孔僅接受病毒作為病毒複製之對照(VC)。6天之後、在病毒感染之未處理對照孔中之所有細胞均展現病毒細胞病理學徵象(巨細胞形成，融合)之前停止分析。在培育結束時，向各孔中添加20 μ l細胞計數套組-8試劑(CCK-8，Dojindo Molecular Technologies, Inc.)。培育4小時之後，根據製造商指示量測各孔中之吸光度，且基於各化合物濃度下之平均O.D.藉由使用回歸分析來計算50%有效濃度(EC₅₀)。

在HEp-2細胞(ATCC：CCL-23)中進行基於RT-PCR之分析，將該等細胞以每孔20000個細胞之濃度塗佈於96孔板中且培育隔夜。將各測試化合物1/3連續稀釋，且對HEp-2細胞進行給藥(一式兩份)。各化

合物之最高最終濃度為100 μM 。化合物預培育24小時之後，以0.1之MOI添加RSV A2 (ATCC: VR-1540)。每一化合物保留兩個孔作為未感染、未經處理細胞對照(CC)，且每一測試化合物四個孔僅接受病毒作為病毒複製之對照(VC)。病毒感染之後4天停止分析，且移出條件培養基進行病毒RNA分離。藉由即時PCR，使用一組RSV特異性引子及探針量測RSV病毒之量。用Prism軟體分析數據，其中 EC_{50} 被定義為使病毒負荷相較於病毒對照(VC)降低50%之藥物濃度。

在3 μL RSV感染細胞之提取物存在下於含有50 mM tris-乙酸鹽 pH 8、120 mM 乙酸鉀、4.5 mM MgCl_2 、5%甘油、2 mM EDTA、50 $\mu\text{g/mL}$ BSA及3 mM DTT之反應緩衝液中進行標準RSV聚合酶分析。在30°C下使用不同濃度之測試化合物起始RNA合成持續120分鐘，且使用放射性 ^{33}P GTP (15 uCi)作為示蹤劑。藉由添加50 mM EDTA停止反應，且經由G-50尺寸排阻旋轉管柱及苯酚-氯仿萃取純化RNA樣品。藉由於6%聚丙烯醯胺TBE凝膠上進行電泳來解析經放射標記之RNA產物，且在暴露於phosphorImager螢幕上之後進行觀測且定量。在遞增濃度之測試化合物存在下以相同方式進行聚合酶抑制實驗(IC_{50})。

如表6及7中所示，式(I)、式(II)及式(III)化合物在該分析中具活性。在表6中，『A』指示 $\text{EC}_{50} < 2 \mu\text{M}$ ，『B』指示 $\text{EC}_{50} \geq 2 \mu\text{M}$ 且 $< 10 \mu\text{M}$ ，且『C』指示 $\text{EC}_{50} \geq 10 \mu\text{M}$ 且 $< 50 \mu\text{M}$ 。在表7中，『A』指示 $\text{EC}_{50} < 1 \mu\text{M}$ ，『B』指示 $\text{EC}_{50} \geq 1 \mu\text{M}$ 且 $< 10 \mu\text{M}$ ，且『C』指示 $\text{EC}_{50} \geq 10 \mu\text{M}$ 且 $< 100 \mu\text{M}$ 。

表6 -藉由RSV聚合酶分析所測定之化合物活性

編號	EC_{50}	編號	EC_{50}	編號	EC_{50}	編號	EC_{50}	編號	EC_{50}
35a	A	36i	B	56c	A	97b	A	97g	A
36a	A	36j	B	56da	A	97c	A	98b	A

36c	A	56a	B	56c	A	97d	A	98c	A
36e	A	56a	B	97a	A				

表7 -藉由RT-PCR分析所測定之化合物活性

編號	EC ₅₀	編號	EC ₅₀	編號	EC ₅₀	編號	EC ₅₀	編號	EC ₅₀	編號	EC ₅₀
1a	C	14a	A	28a	B	48a	B	81a	B	106a	C
2a	C	20a	B	30a	A	50a	A	82a	A	108a	B
3a	A	21a	A	31a	B	52a	A	83a	B	-	-
4a	C	22a	C	33a	A	58a	C	85a	A	-	-
7a	A	23a	A	39a	B	69a	A	86a	A	-	-
9a	C	25a	C	41a	B	71a	A	87a	A	-	-
11a	B	26a	B	46a	B	73a	C	92a	C	-	-
13a	C	27a	B	45a	C	76a	A	105a	C	-	-

實例112

流感抗病毒分析

將人類肺癌A549細胞(ATCC，Manassas, VA)以每毫升 5×10^4 個細胞(每孔 5×10^3 個細胞)之密度於分析培養基(補充有0.3% FBS、1%青黴素/鏈黴素(均來自Mediatech，Manassas, VA)及1% DMSO (Sigma-Aldrich，St Louis, MO)之漢姆氏F12培養基(Ham's F12 media))中塗佈於黑色96孔板中。24小時之後，向細胞中添加連續稀釋之測試化合物，且再培育24小時。用每孔250 IU之流感病毒株A/WSN/33 (H1N1) (Virapur，San Diego CA)感染細胞，且在37℃，5%CO₂下培育20小時。抽吸出細胞培養物上清液，且向細胞中添加溶解於33 mM MES，pH 6.5 (Emerald Biosystems，Bainbridge Island, WA)中之50 μL 25 μM 2'-(4-甲基傘形酮基)-α-D-N-乙醯基神經胺糖酸(Sigma-Aldrich)。在30℃下培育45分鐘之後，藉由添加150 μL停止溶液(100 mM甘胺酸，pH 10.5，25%乙醇，均來自Sigma-Aldrich)來停止反應。於Victor X3多標記板讀取器(Perkin Elmer，Waltham, MA)上用分別為355及460 nm之激發及發射濾光片量測螢光。藉由添加100 μL

CellTiter-Glo®試劑(Promega , Madison, WI)測定未感染平行培養物之細胞毒性，且在室溫下培育10分鐘。於Victor X3多標記板讀取器上量測發光。

如表8中所示，式(I)、式(II)及式(III)化合物在該分析中具活性，其中『A』指示 $EC_{50} < 20 \mu M$ ，『B』指示 $EC_{50} \geq 20 \mu M$ 且 $< 100 \mu M$ ，且『C』指示 $EC_{50} \geq 100 \mu M$ 且 $< 250 \mu M$ 。

表8 -化合物活性

編號	抑制%	編號	抑制%
1a	C	20a	C
2a	C	21a	C
3a	C	22a	C
4a	C	23a	C
6a	C	25a	A
7a	C	26a	C
9a	C	27a	B
12a	C	28a	C
16a	C	30a	C
17a	C	31a	C
18a	C	39a	B

實例113

流感Pol分析

如所描述(Aggarwal S.等人, PLoS ONE 2010)獲得重組流感聚合酶三聚體。在0.15 μM 酶、1.5 μM 50聚體寡核苷酸模板、400 μM AG引子及不同濃度之測試化合物存在下進行標準RNA聚合分析，且將上述各者一起在30℃下培育40分鐘。使用放射性³³P GTP作為示蹤劑，且藉由於15%聚丙烯醯胺TBE凝膠上進行電泳來解析經放射標記之RNA產物，且在暴露於phosphorImager螢幕上之後進行觀測且定量。在遞增濃度之測試化合物存在下以相同方式進行聚合酶抑制實驗(IC₅₀)。

實例114

副流感病毒3 (PIV-3) RT-PCR分析

在A549細胞(ATCC：CCL-185)中進行基於RT-PCR之分析。將A549細胞以每孔20,000個細胞之濃度塗佈於96孔板中，且培育隔夜。將各測試化合物1/3連續稀釋，且對A549細胞進行給藥(一式兩份)。各化合物之最高最終濃度為100 μM 。化合物預培育24小時之後，以0.1之感染倍率(MOI)添加人類副流感病毒3 (hPIV3，ATCC：VR-93)。每一化合物留出兩個孔作為未感染、未經處理細胞對照(CC)，且每一測試化合物有四個孔僅接受病毒作為病毒複製之對照(VC)。病毒感染之後7天停止分析，且移出條件培養基進行病毒RNA分離。藉由即時PCR，使用一組hPIV3特異性引子及探針量測hPIV3病毒之量。用Prism軟體分析數據，其中 EC_{50} 定義為使病毒負荷相較於病毒對照(VC)降低50%之藥物濃度。結果提供於表9中且顯示，式(I)、式(II)及式(III)化合物對PIV-3具活性，其中『A』指示 $\text{EC}_{50} < 20 \mu\text{M}$ ，『B』指示 $\text{EC}_{50} \geq 20 \mu\text{M}$ 且 $< 100 \mu\text{M}$ ，且『C』指示 $\text{EC}_{50} \geq 100 \mu\text{M}$ 。

表9

編號	EC_{50} (μM)	編號	EC_{50} (μM)	編號	EC_{50} (μM)
3a	A	22a	C	71a	C
6a	C	23a	C	111a	A
7a	A	40a	C	112a	A
9a	C	43a	C	113a	C
20a	C	69a	A		

實例115

副流感病毒3 (PIV-3)促進之綠色螢光蛋白(eGFP)分析

在A549細胞(ATCC：CCL-185)中進行基於HPIV3-eGFP之分析。將A549細胞以每孔20,000個細胞之濃度塗佈於96孔板中，且培育隔

夜。將各測試化合物1/3連續稀釋，且對A549細胞進行給藥(一式兩份)。各化合物之最高最終濃度為100 μM 。化合物預培育24小時之後，以0.1之MOI添加hPIV3-eGFP (Roth等人, Antiviral Res. (2009) 82(1):12-21)。每一化合物留出兩個孔作為未感染、未經處理細胞對照(CC)，且每一測試化合物有四個孔僅接受病毒作為病毒複製之對照(VC)。在病毒感染之後3天，藉由移除條件培養基且以每孔50 μL 添加RIPA溶解緩衝液來停止分析。在Victor 3板式讀取器中偵測溶解緩衝液中之eGFP螢光信號。用Prism軟體分析數據，其中 EC_{50} 定義為使病毒負荷相較於病毒對照(VC)降低50%之藥物濃度。結果提供於表10中且顯示，式(I)、式(II)及式(III)化合物對PIV-3具活性，其中『A』指示 $\text{EC}_{50} < 20 \mu\text{M}$ ，『B』指示 $\text{EC}_{50} \geq 20 \mu\text{M}$ 且 $< 100 \mu\text{M}$ ，且『C』指示 $\text{EC}_{50} \geq 100 \mu\text{M}$ 。

表10

編號	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$	編號	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
3a	A	40a	C
4a	C	43a	C
6a	C	69a	B
7a	A	71a	C
9a	C	111a	A
20a	C	112a	A
22a	C	113a	C
23a	C		

實例116

副流感病毒3 (PIV-3)溶菌斑分析

使MA-104細胞於24孔板中在補充有10%胎牛血清及抗生素之最低必需培養基(MEM) (C-EMEM)存在下生長至90%融合。隨後細胞用非完全最低必需培養基(NC-EMEM)洗滌兩次。將測試物溶解於DMSO中達到10 mM之儲備濃度。

隨後將0.5 mL各種濃度之測試物之等分試樣一式三份地接種於孔中，且在37℃下在5% CO₂下培育60分鐘，以使測試物擴散至MA-104細胞中。培育期之後，將人類PIV 3型之儲備液解凍，且用NC-EMEM稀釋以達成10⁴ pfu/mL之病毒濃度。隨後將0.1 mL之等分試樣接種至除了陰性及測試物毒性對照孔以外之所有孔中。在感染後，在37℃下在5% CO₂下培育板72小時。培育之後，在顯微鏡下檢驗板以記錄細胞毒性。收集上清液以便使用標準溶菌斑分析、使用MA-104細胞作為指示細胞進行病毒定量。

為了進行溶菌斑分析，使MA-104細胞於24孔板中生長至融合。用無血清培養基洗滌細胞，隨後用10倍連續稀釋之上清液樣品一式兩份接種孔。在37℃下培育1小時之後，抽吸樣品，且添加1.0 mL甲基纖維素覆層培養基至各孔中。培養6天之後，將細胞固定且用含0.06%結晶紫之1%戊二醛及所列舉之病毒溶菌斑染色。用Prism軟體分析數據，其中EC₅₀定義為使病毒負荷相較於病毒對照(VC)降低50%之藥物濃度。表11提供結果且顯示式(I)、式(II)及式(III)化合物對PIV-3具活性，其中『A』指示EC₅₀<20 μM。

表11

編號	EC ₅₀ (μM)
3a	A
7a	A
111a	A

實例117

人類偏肺病毒(hMPV) TCID₅₀分析

使LLC-MK2細胞於24孔板中在補充有10%胎牛血清及抗生素之最低必需培養基(MEM) (C-EMEM)存在下生長至90%融合。隨後細胞

用非完全最低必需培養基(NC-EMEM)洗滌兩次。將測試物溶解於DMSO中達到10 mM之儲備濃度。

隨後將0.5 mL各種濃度之測試物之等分試樣一式三份地接種於孔中，且在37°C下在5% CO₂下培育60分鐘，以使測試物擴散至LLC-MK2細胞中。培育期之後，將人類偏肺病毒之儲備液解凍，且用NC-EMEM稀釋以達成10⁴ pfu/mL之病毒濃度。隨後將0.1 mL之等分試樣接種至除了陰性及測試物毒性對照孔以外之所有孔中。在感染後，在37°C下在5% CO₂下培育板7天。培育之後，在顯微鏡下檢驗板以記錄細胞毒性。收集上清液以便使用標準TCID₅₀分析、使用LLC-MK2細胞作為指示細胞進行病毒定量。用Prism軟體分析數據，其中EC₅₀定義為使病毒負荷相較於病毒對照(VC)降低50%之藥物濃度。分析之結果展示於表12中且顯示，式(I)、式(II)及式(III)化合物對人類偏肺病毒具活性，其中『A』指示EC₅₀<20 μM。

表12

編號	EC ₅₀ (μM)
3a	A
7a	A
111a	A

雖然前文已出於清楚及理解之目的藉助於說明及實例相當詳細地加以描述，但熟習此項技術者應理解，可在不悖離本發明精神之情況下作出眾多及各種修改。因此，應清楚地理解，本文中所揭示之形式僅為說明性的且並不意欲限制本發明之範疇，而事實上亦涵蓋處於本發明之真實範疇及精神內的所有修改及替代方案。

【符號說明】

無

發明摘要

【發明名稱】

經取代之核苷、核苷酸及其類似物之用途

USE OF SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND
ANALOGS THEREOF

【中文】

本文揭示核苷、核苷酸及其類似物；包括一或多種核苷、核苷酸及其類似物之醫藥組合物；及其合成方法。本文亦揭示用核苷、核苷酸及其類似物改善及/或治療疾病及/或病況(包括副黏液病毒及/或正黏液病毒感染)之方法。

【英文】

Disclosed herein are nucleosides, nucleotides and analogs thereof, pharmaceutical compositions that include one or more of nucleosides, nucleotides and analogs thereof, and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of ameliorating and/or treating a disease and/or a condition, including an infection from a paramyxovirus and/or an orthomyxovirus, with a nucleoside, a nucleotide and an analog thereof.

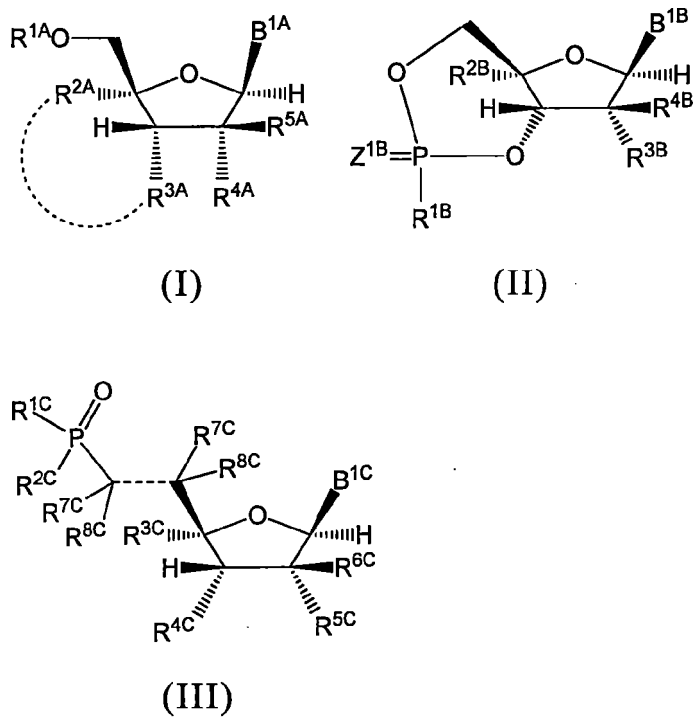
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【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】：



圖式

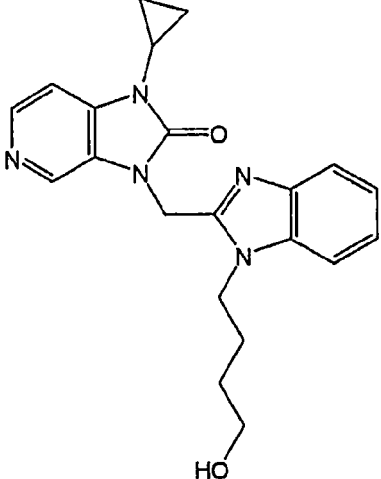
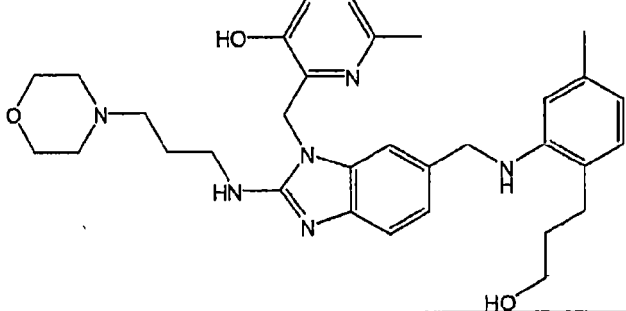
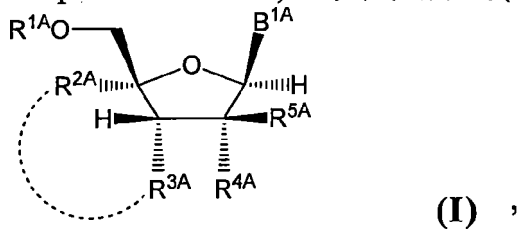
化合物	結構
BMS-433771	 <p>The structure of BMS-433771 features a pyridine ring fused to an indazole system. A cyclopropyl group is attached to the nitrogen at position 1 of the indazole. A methylene chain connects the indazole ring to a benzimidazole system. The benzimidazole nitrogen is substituted with a 6-hydroxyhexyl group.</p>
TMC-353121	 <p>The structure of TMC-353121 is a complex molecule. It includes a central benzimidazole core. One side is linked via a methylene chain to a 3-methyl-5-hydroxyphenyl group. The other side is linked via a methylene chain to a 4-(3-hydroxypropyl)phenyl group. A third side is linked via a propyl chain to a morpholine ring.</p>

圖1

申請專利範圍

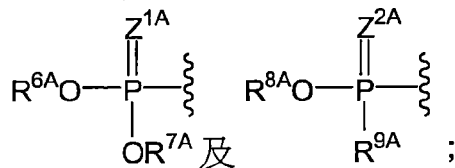
- 一種有效量之式(I)之化合物或其醫藥學上可接受鹽的用途，其係用於製備用於改善或治療由選自以下之病毒引起之病毒感染的藥劑：麻疹病毒屬(morbillivirus)、呼吸道病毒屬(respirovirus)、腮腺炎病毒屬(rubulavirus)及偏肺病毒屬(metapneumovirus)，其中該式(I)之化合物係：



其中：

B^{1A} 係未經取代之胞嘧啶；

R^{1A} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之醯基、



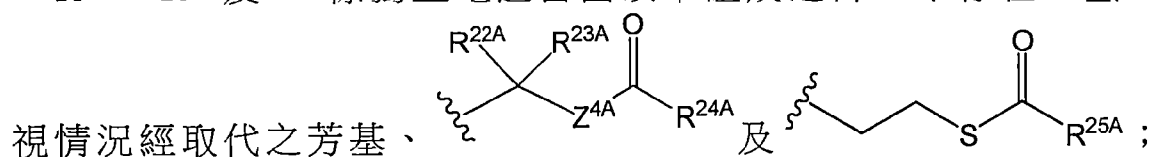
R^{2A} 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基及氰基；

R^{3A} 係選自由以下組成之群：OH及 $-OC(=O)R^{nA}$ ；

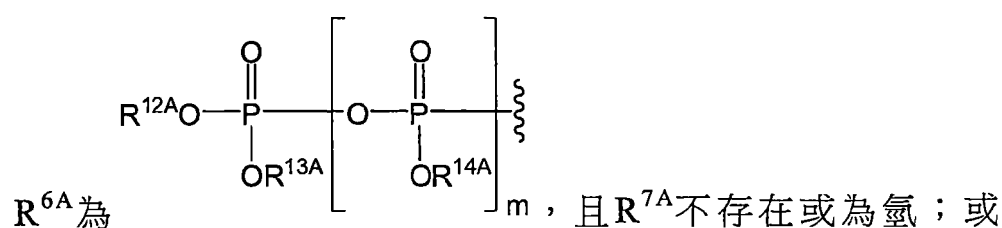
R^{4A} 為鹵素；

R^{5A} 為氫或鹵素；

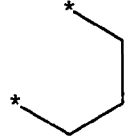
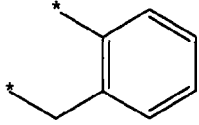
R^{6A} 、 R^{7A} 及 R^{8A} 係獨立地選自由以下組成之群：不存在、氫、



或



R^{6A} 及 R^{7A} 一起形成選自由以下組成之群之部分：視情況經取代

之  及視情況經取代之 ，其中與 R^{6A} 及 R^{7A} 連接之氧、磷及該部分形成六員至十員環系統；

R^{9A} 係獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、 $NR^{30A}R^{31A}$ 、視情況經取代之 N 連接之胺基酸及視情況經取代之 N 連接之胺基酸酯衍生物；

R^{12A} 、 R^{13A} 及 R^{14A} 獨立地不存在或為氫；

R^{22A} 及 R^{23A} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基；

R^{24A} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基及視情況經取代之 $-O-$ 芳基；

R^{25A} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基；

R^{30A} 及 R^{31A} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之 C_{2-24} 烯基、視情況經取代之 C_{2-24} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基；

R^{nA} 為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基；

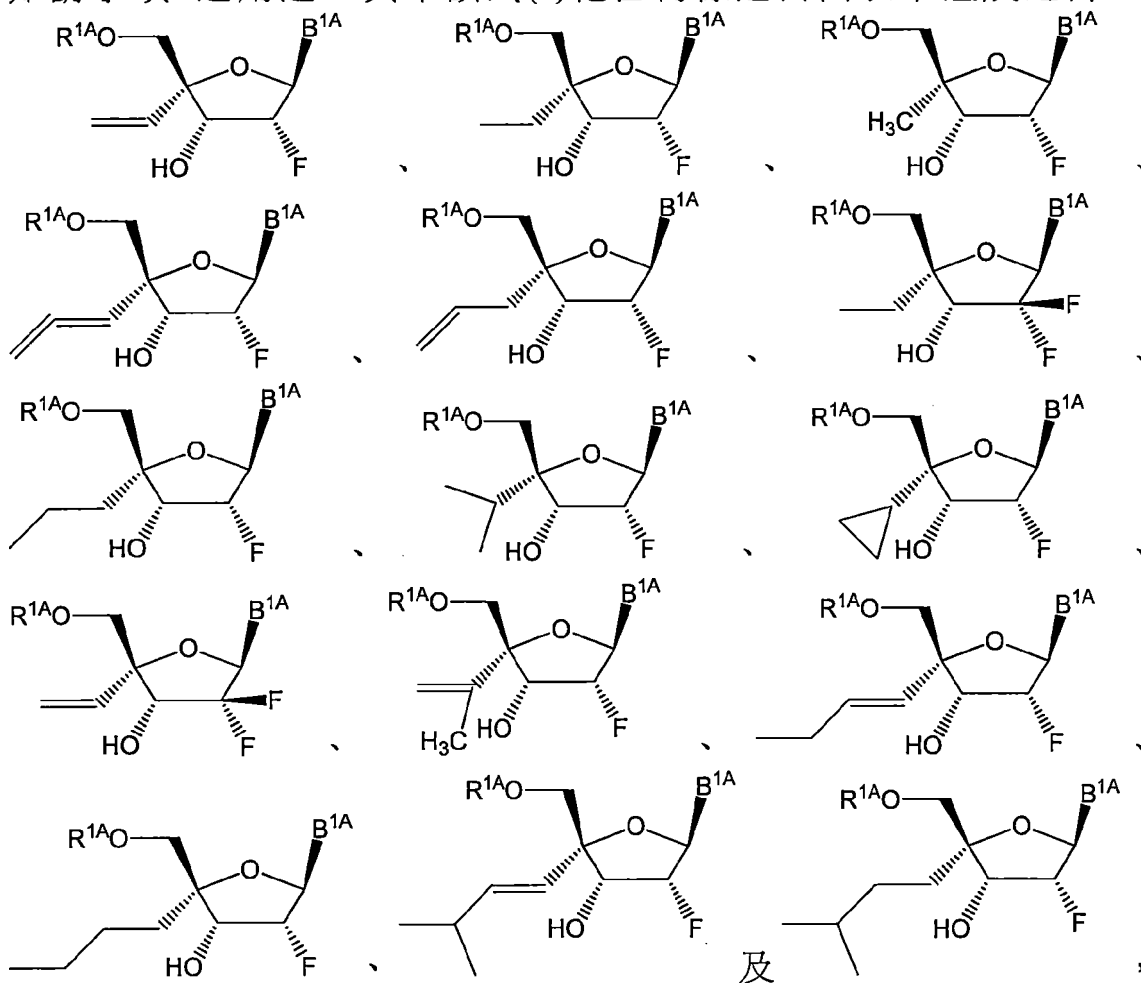
m 為 0 或 1；

Z^{1A} 、 Z^{2A} 及 Z^{4A} 為 O；及

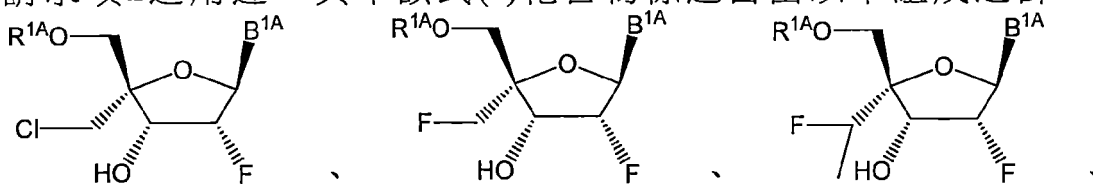
限制條件為當 R^{1A} 為 H； R^{3A} 為 OH； R^{4A} 為氟； R^{5A} 為氟；且 B^{1A} 為未經取代之胞嘧啶時；則 R^{2A} 不能為重烯基(allyl)。

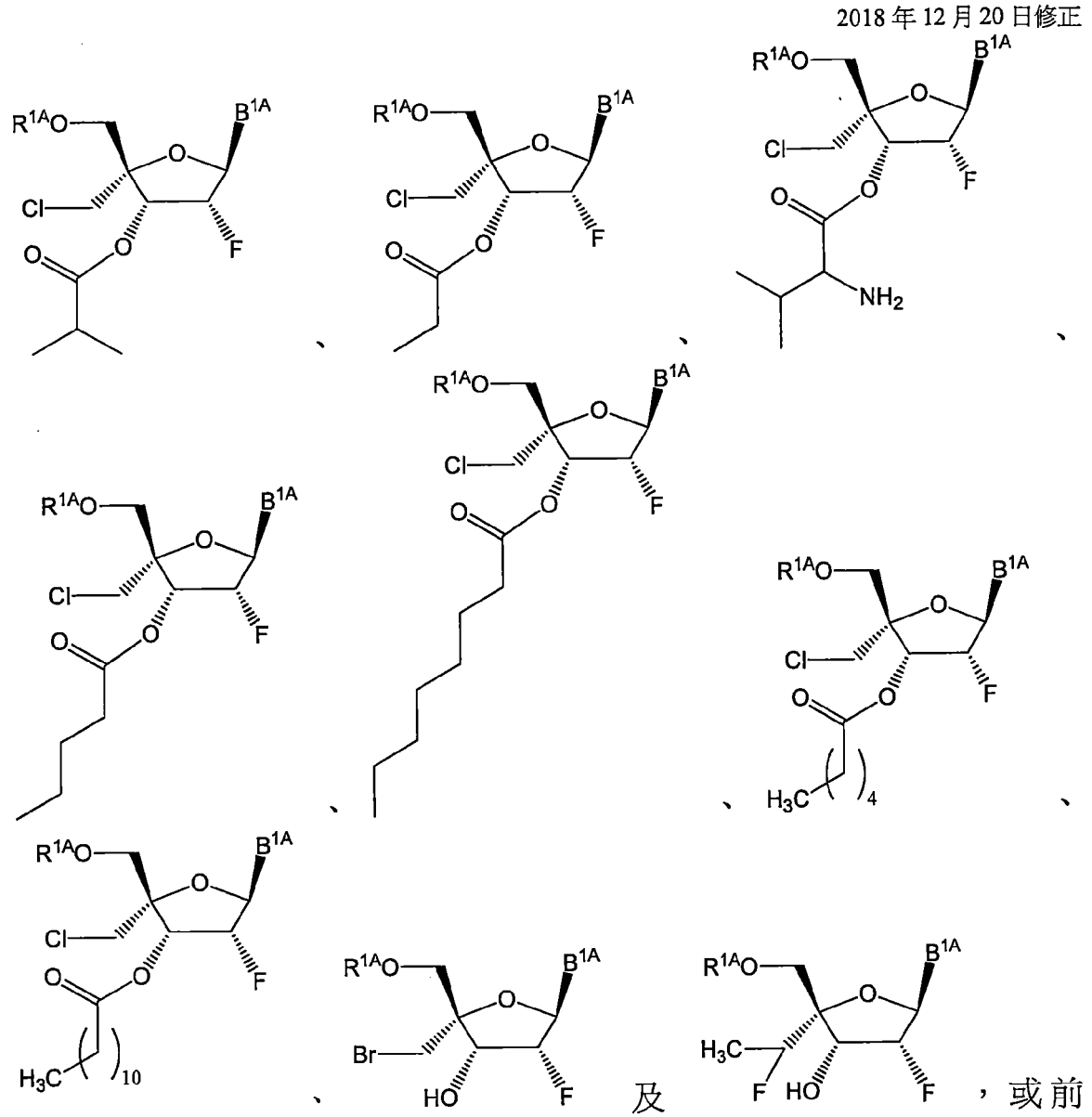
2. 如請求項 1 之用途，其中該病毒為偏肺病毒屬 (metapneumovirus)。

3. 如請求項 2 之用途，其中該式(I)化合物係選自由以下組成之群：

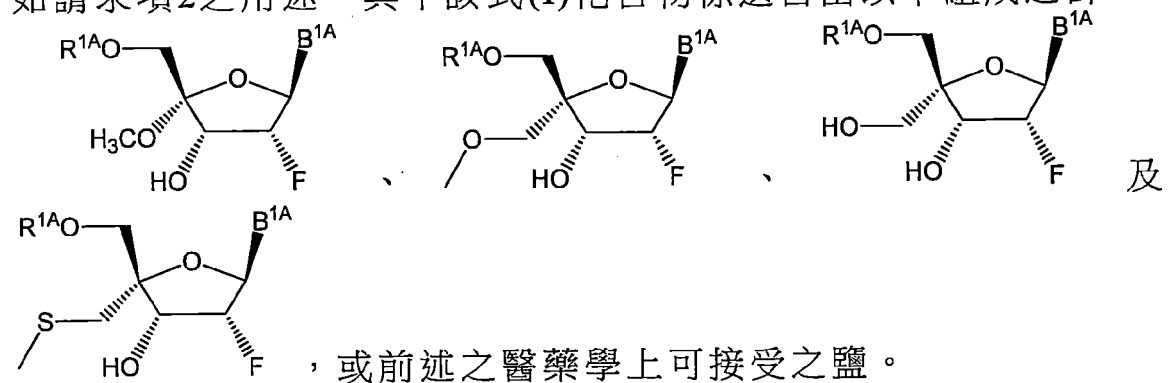


4. 如請求項 2 之用途，其中該式(I)化合物係選自由以下組成之群：



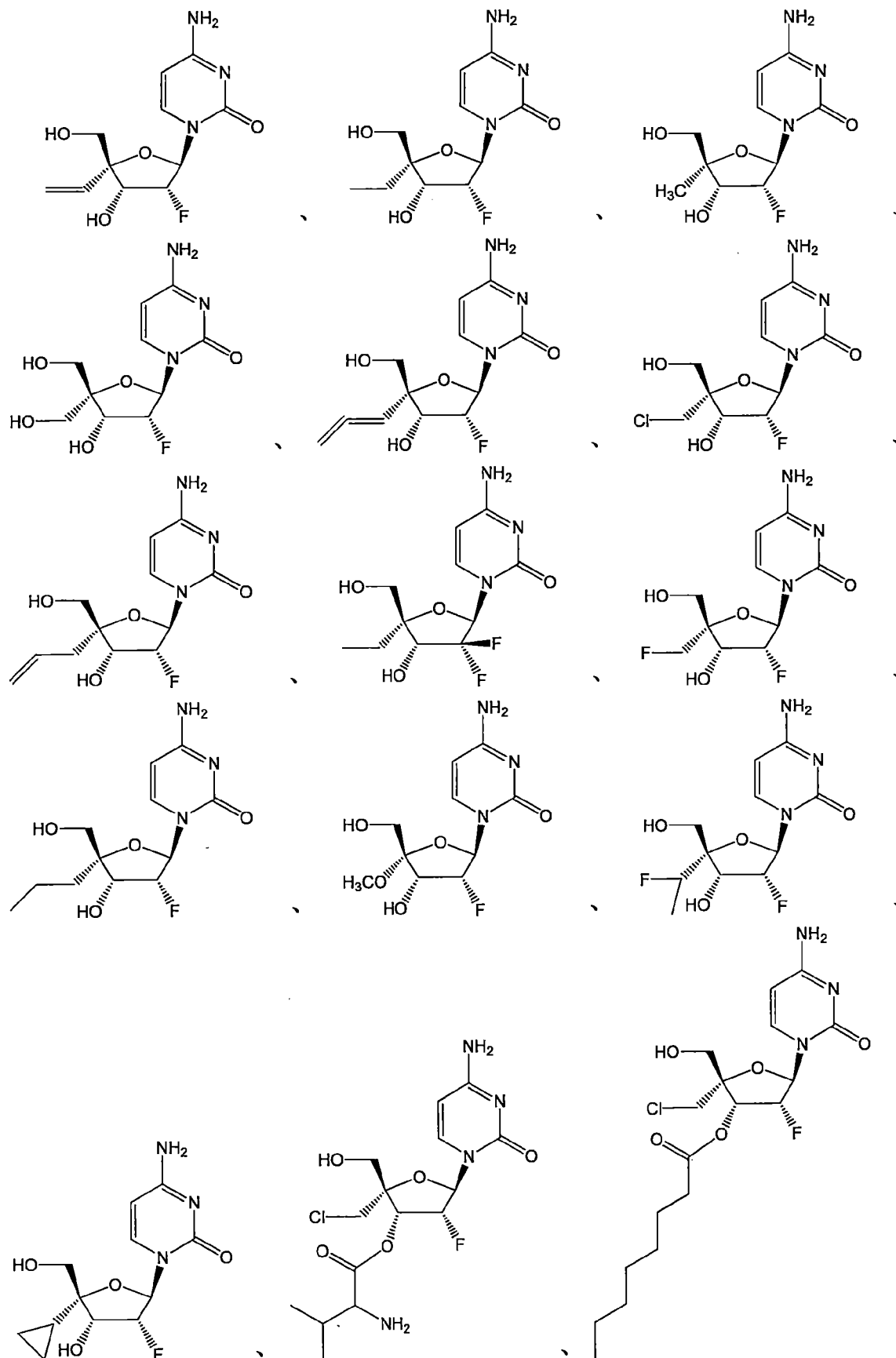


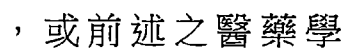
5. 如請求項2之用途，其中該式(I)化合物係選自由以下組成之群：



6. 如請求項2之用途，其中該式(I)化合物係選自由以下組成之群：

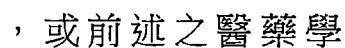
2018 年 12 月 20 日修正



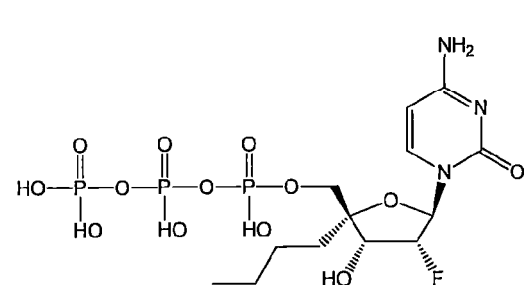
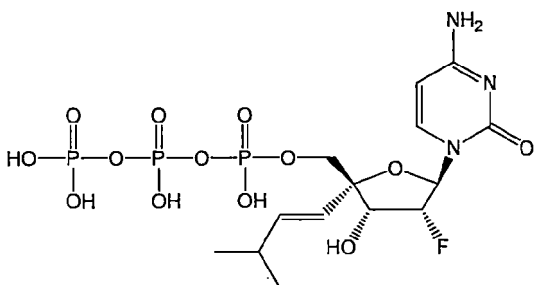
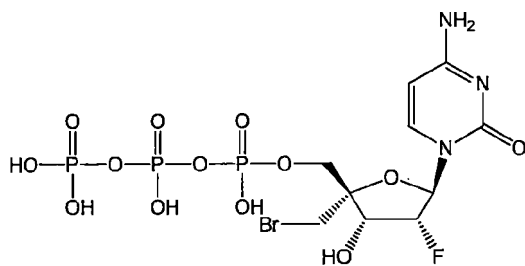
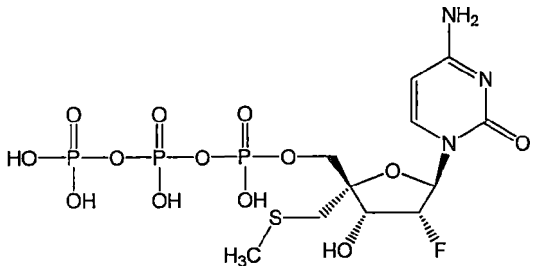
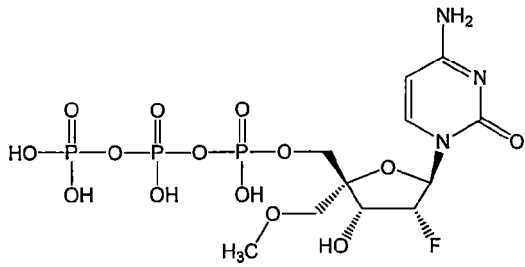
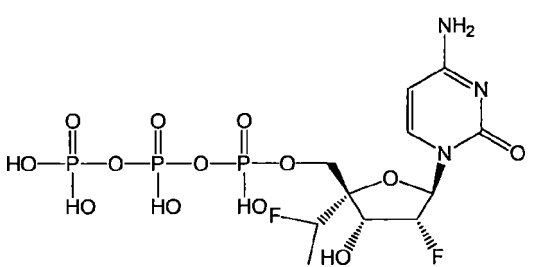
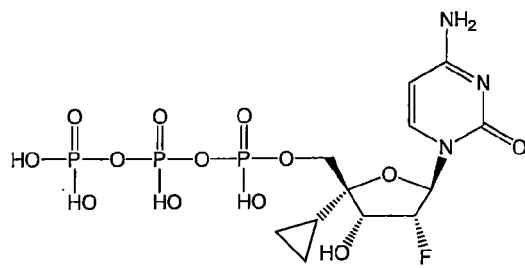
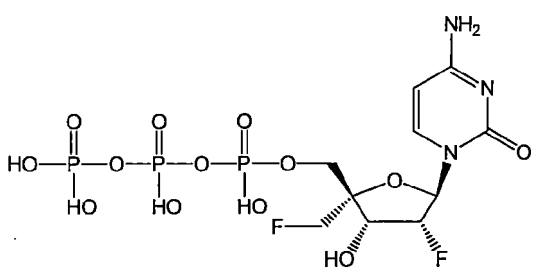
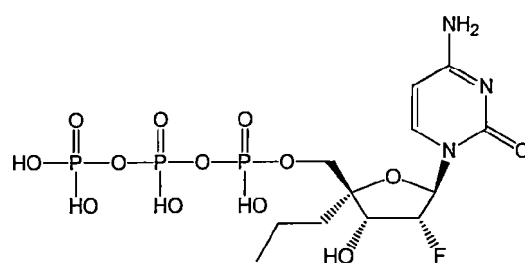
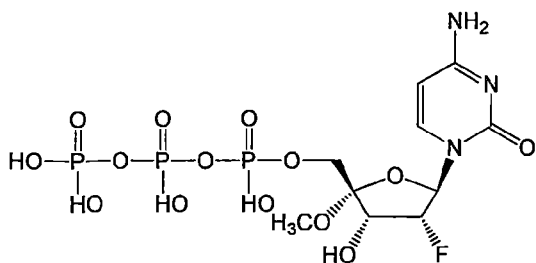
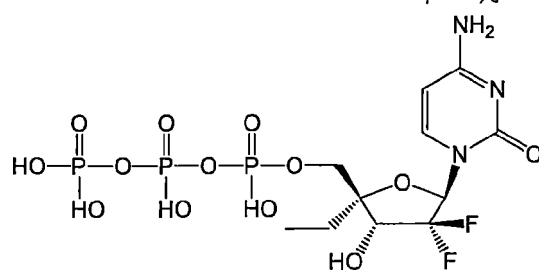
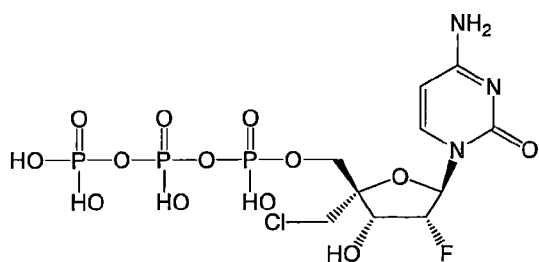


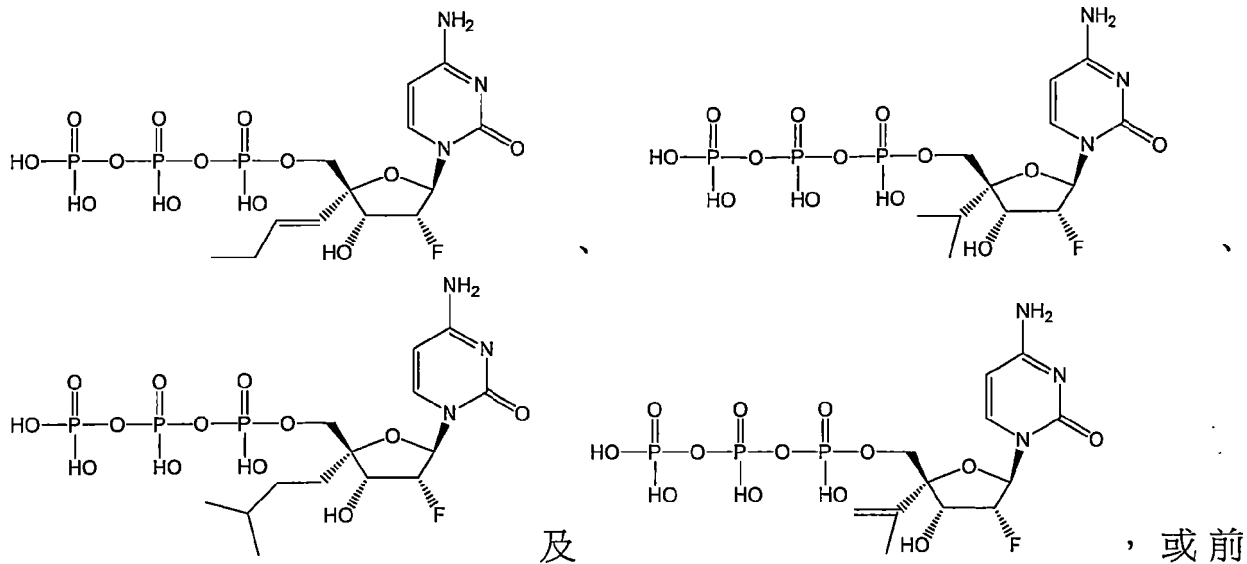
及

，或前述之醫藥學



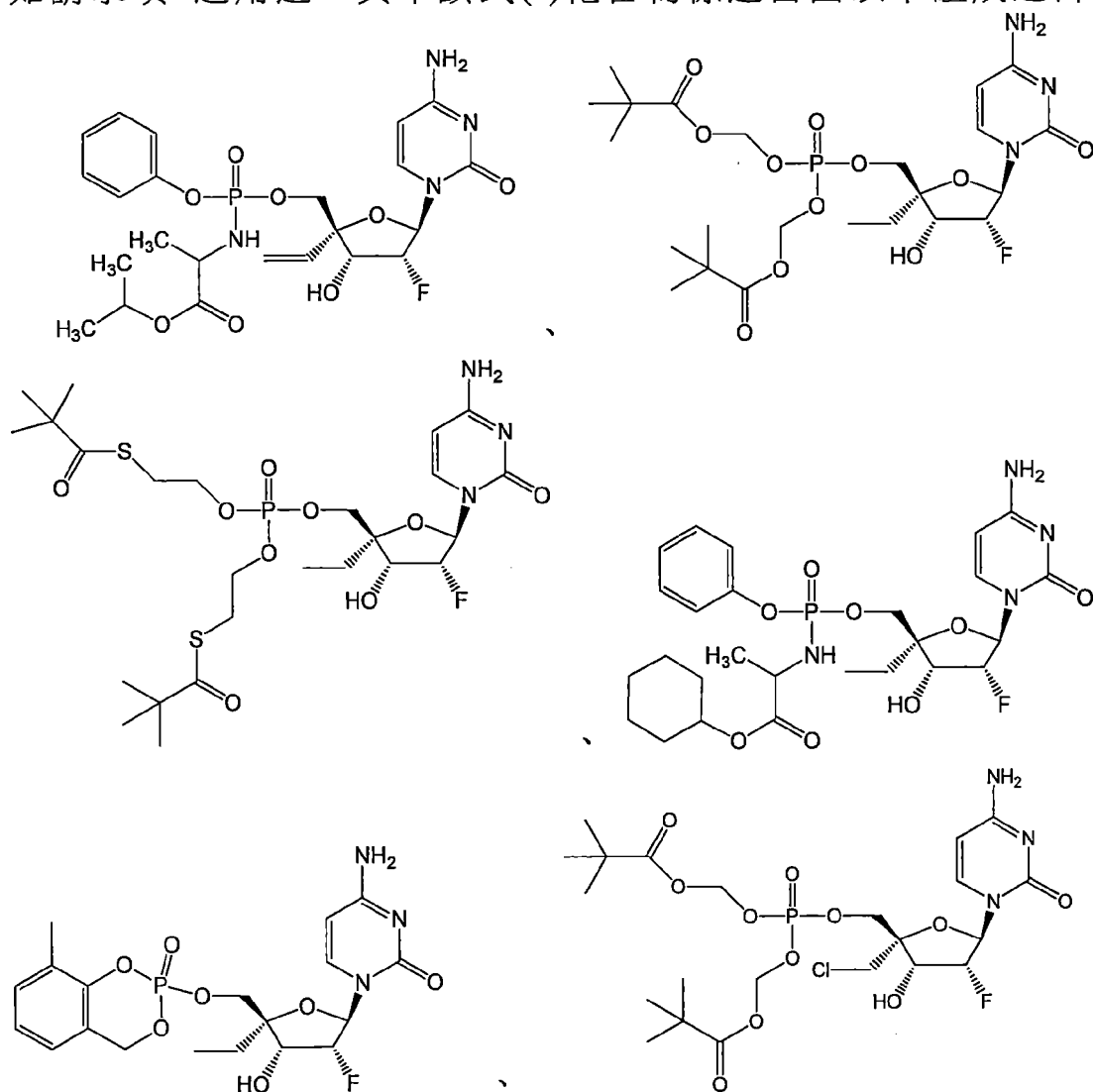
2018 年 12 月 20 日修正



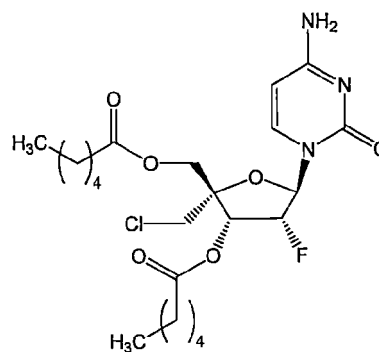
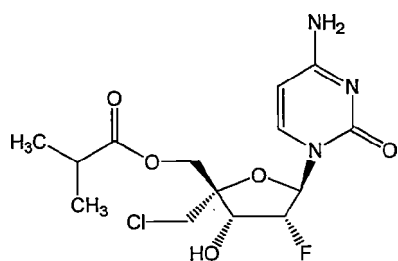
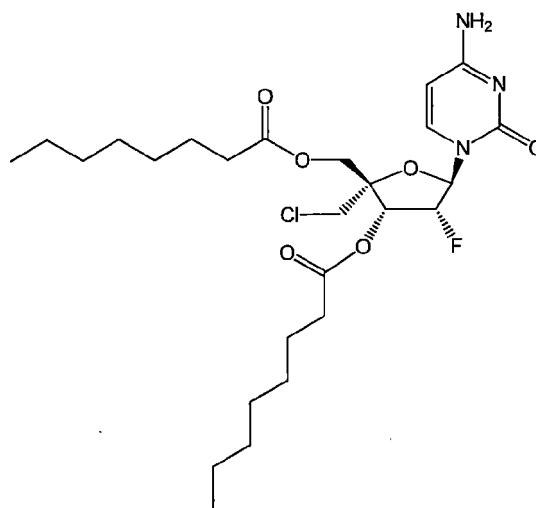
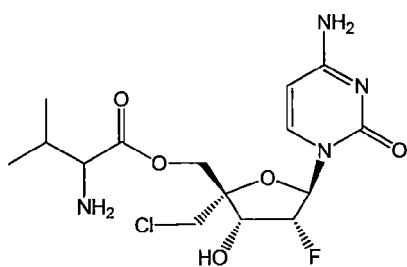
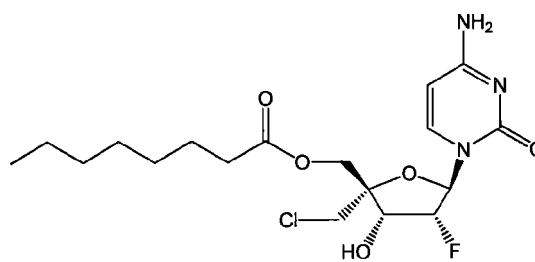
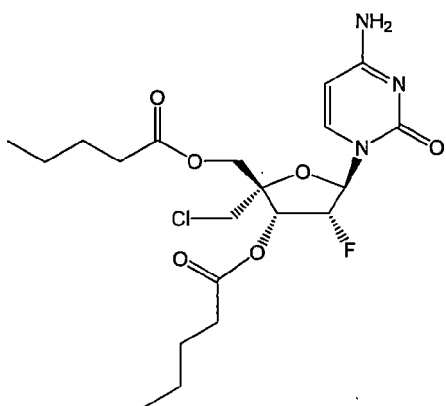
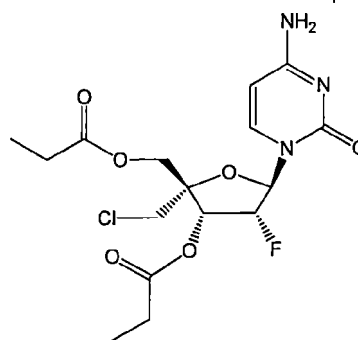
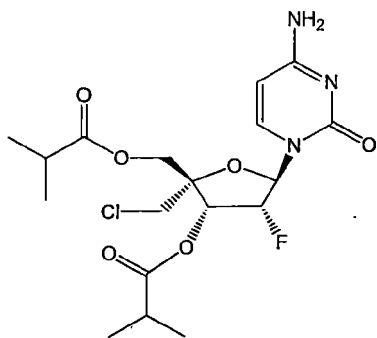


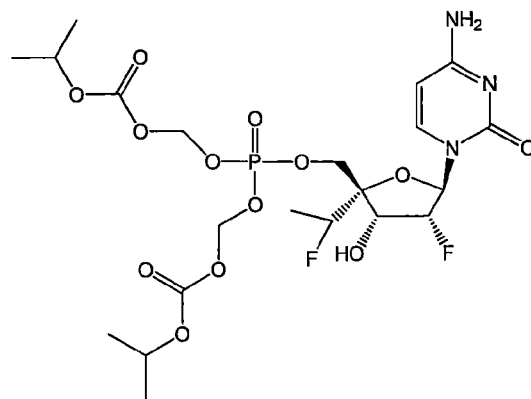
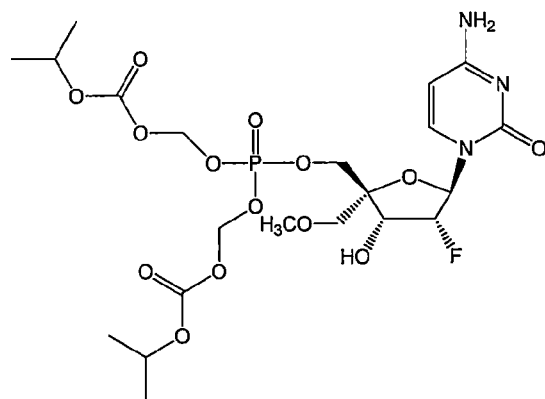
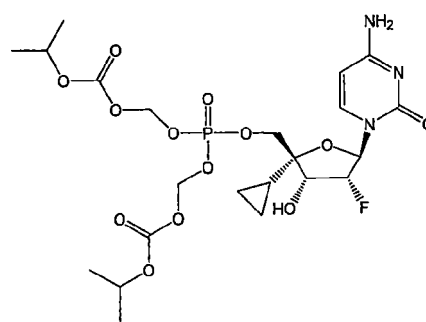
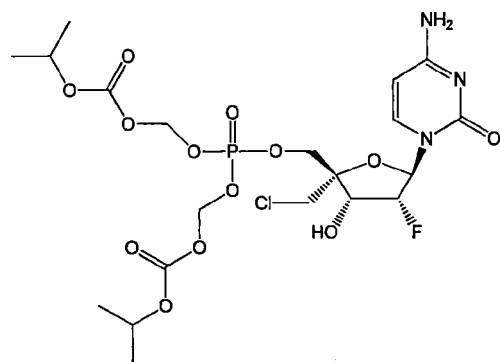
述之醫藥學上可接受之鹽。

8. 如請求項2之用途，其中該式(I)化合物係選自由以下組成之群：

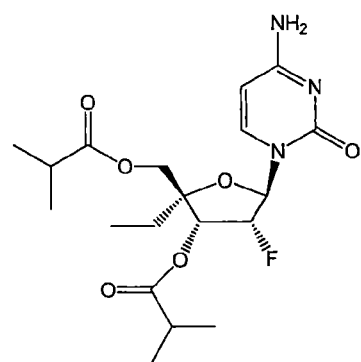


2018 年 12 月 20 日修正





及



，或前述之醫藥學上可接受之鹽。