



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200942243 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：098107018

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 04 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/7052(2006.01)

C07H19/23 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/05

美國

61/034,053

2008/07/09

美國

61/079,370

(71)申請人：百歐克斯製藥公司(美國) BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴布 亞拉格達 S BABU, YARLAGADDA S.(IN)；錢德 普雷 CHAND, POORAN

(US)；科頓 普瑞凡 L KOTIAN, PRAVIN L. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：80 項 圖式數：0 共 172 頁

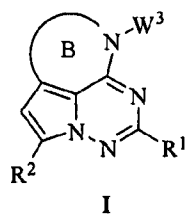
(54)名稱

抗病毒治療劑

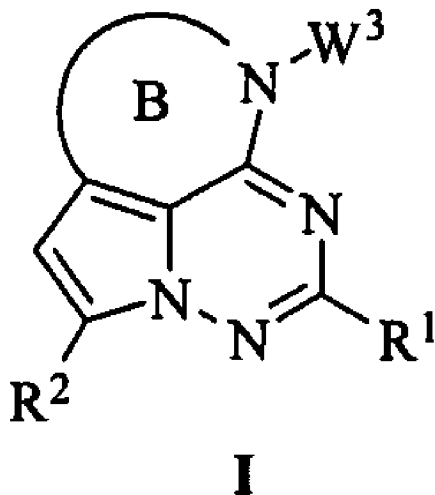
ANTIVIRAL THERAPEUTIC AGENTS

(57)摘要

本發明提供如本文中所述之式 I 化合物：



以及包含該等化合物之醫藥組合物，及適用於製備該等化合物之合成方法及中間物。式(I)化合物適用作抗病毒劑及/或抗癌劑。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200942243 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：098107018

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 04 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/7052(2006.01)

C07H19/23 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/05

美國

61/034,053

2008/07/09

美國

61/079,370

(71)申請人：百歐克斯製藥公司(美國) BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴布 亞拉格達 S BABU, YARLAGADDA S.(IN)；錢德 普雷 CHAND, POORAN

(US)；科頓 普瑞凡 L KOTIAN, PRAVIN L. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：80 項 圖式數：0 共 172 頁

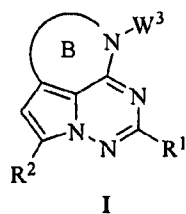
(54)名稱

抗病毒治療劑

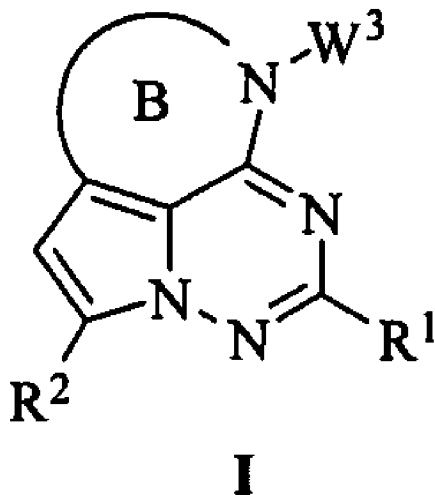
ANTIVIRAL THERAPEUTIC AGENTS

(57)摘要

本發明提供如本文中所述之式 I 化合物：



以及包含該等化合物之醫藥組合物，及適用於製備該等化合物之合成方法及中間物。式(I)化合物適用作抗病毒劑及/或抗癌劑。



六、發明說明：

【先前技術】

病毒性疾病為世界上主要的死亡原因及經濟損失。病毒之黃病毒科(*Flaviviridae*)由3個屬組成：黃病毒(包括登革熱病毒、西尼羅病毒(West Nile virus)及黃熱病病毒)、肝炎病毒(HCV)及瘟病毒(包括牛病毒性腹瀉病毒，BVDV)。由此科之成員引起的疾病病況及病狀包括黃熱病、登革熱、日本腦炎(Japanese encephalitis)、聖路易斯腦炎(St. Louis encephalitis)、B型及C型肝炎、西尼羅病及AIDS。目前，人類免疫缺乏病毒(HIV)、B型肝炎病毒(HBV)及C型肝炎病毒(HCV)感染造成全世界最大數目之病毒相關死亡。儘管存在一些適用於治療HIV之藥物，但僅存在少數適用於治療HBV之藥物，且無廣泛適用於治療HCV之藥物。

利巴韋林(Ribavirin)(1- β -D-呋喃核糖基-1-1,2,4-三唑-3-甲醯胺)為合成、非干擾素誘導性、廣效性抗病毒核苷。利巴韋林在結構上類似於鳥苷，且針對若干包括黃病毒科之DNA及RNA病毒具有活體外活性(Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000)。利巴韋林使40%之患者之血清胺基轉移酶含量降低至正常，但其並不降低HCV-RNA之血清含量(Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000)。因此，單獨利巴韋林並不有效降低病毒RNA含量。另外，利巴韋林具有顯著毒性且已知誘發貧血。

干擾素(IFN)為已市售用於治療慢性肝炎近十年之化合

物。IFN為由免疫細胞對病毒感染作出反應而產生之醣蛋白。IFN抑制許多病毒(包括HCV)之病毒複製。當用作C型肝炎感染之唯一治療時，IFN抑止血清HCV-RNA至不可偵測的含量。另外，IFN使血清胺基轉移酶含量正常。令人遺憾的是，IFN之效應為暫時性的且持續反應僅在8%-9%之長期感染HCV的患者中出現(Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2000)。

HCV為正鏈ss RNA病毒，其具有充分表徵之RNA依賴性RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)及充分表徵之疾病進展。HCV已感染全世界估計1.7億人，導致由該疾病引起之主要健康危機。實際上，在今後幾年間，因HCV相關肝病及肝細胞癌之死亡數目可能超過由AIDS引起之死亡數目。埃及為世界上感染最多之國家，估計23%之人口帶有該病毒；而在美國，慢性感染之流行率最近已確定為約1.87%(二百七十萬人)。HCV感染在約50%之病例中變成慢性感染。在此等病例中，約20%發展成肝硬化，其可導致肝功能衰竭，包括肝細胞癌。

HCV之NS5B區編碼認為負責病毒基因組複製之65 KDa RdRp。RdRp充當所有正鏈病毒複製所需之病毒複製酶之催化亞單位。NS5B蛋白已經充分表徵，顯示其具有RdRp之保守性GDD基元且已報導活體外檢定系統。細胞定位研究揭示NS5B類似NS5A在內質網中與膜相關，表明該兩種蛋白可能在蛋白水解加工後仍相互相關。其他證據表明NS3、NS4A及NS5B相互作用以形成充當HCV之複製機構

之部分的複合物。

已確定NS5B脫輔基酶(apoenzyme)之X射線晶體結構且3個最近公開案描述該分子之異常形狀。聚合酶之類似平坦球形的此獨特形狀係歸因於手指與拇指亞結構域之間以完全包圍活性位點之方式廣泛相互作用，形成15 Å寬及20 Å深之空穴。模型化研究顯示NS5B脫輔基酶可容納模板-引子而無需亞結構域之大範圍移動，表明該結構在聚合反應期間受到保護。已顯示黃病毒科及其他病毒科之各種成員的RdRp多肽為保守性的(J.A. Bruenn, Nucleic Acids Research, 第19卷, 第2期第217頁, 1991)。

目前，市場上不存在靶向HCV聚合酶之安全及有效的治療劑。目前需要適用於治療諸如HCV、HIV及HBV之病毒感染之治療劑及治療方法。

另外，目前亦需要適用於治療癌症之治療劑及治療方法。即使在治療癌症方面已發生顯著進步，其仍然為主要健康問題。已報導癌症為多達四分之一的美國人之死亡原因。儘管在癌症及其他疾病之治療上取得進步，但仍需要有效治療癌症之新穎藥物。

【發明內容】

本發明提供作為病毒RNA及DNA聚合酶(例如B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類免疫缺乏病毒、脊髓灰質炎病毒(Polio virus)、科沙奇病毒(Coxsackie virus)A及B、鼻病毒(Rhino virus)、埃柯病毒(Echo virus)、天花病毒(small pox virus)、埃博拉病毒(Ebola virus)及西尼羅病毒之聚合酶)

之抑制劑且適用於治療HCV以及其他病毒感染(例如黃病毒感染)及癌症的化合物。

因此，本發明提供一種如下文所述之新穎式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥及醫藥學上可接受之載劑。該組合物可視情況包含一或多種其他抗病毒劑或抗癌劑。

本發明亦提供一種治療動物之病毒感染的方法，其包含向該動物投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

本發明亦提供一種抑制病毒RNA或DNA聚合酶之方法，其包含使該聚合酶(活體外或活體內)與有效抑制量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥接觸。

本發明亦提供一種治療動物之癌症的方法，其包含向該動物投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

本發明亦提供一種用於醫學療法(例如用於治療病毒感染或用於治療癌症)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

本發明亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之用途，其用於製備適用於治療動物(例如人類)之病毒感染的藥物。

本發明亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之用途，其用於製備適用於治療動物(例如人類)之癌症

的藥物。

本發明亦提供一種用於預防性或治療性處理病毒感染之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

本發明亦提供一種用於預防性或治療性處理癌症之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

本發明亦提供本文揭示為適用於製備式I化合物或其鹽或前藥之新穎合成中間物及合成方法。一些式I化合物可適用作製備其他式I化合物之合成中間物。

【實施方式】

定義

如本文中所使用，術語"醫藥學上可接受之鹽"係指衍生自醫藥學上可接受之鹼、無機酸或有機酸的本揭示案之化合物。合適之酸的實例包括(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、丁二酸、甲苯-對磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲烷磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、三氯乙酸及苯磺酸。衍生自適當鹼之鹽包括(但不限於)諸如鈉之鹼金屬及氨。

如本文中所使用，術語"治療"包括在疾病病況/病狀之臨床症狀發作前投與化合物以便預防任何症狀，以及在疾病病況/病狀之臨床症狀發作後投與化合物以便減少或消除該疾病病況/病狀之任何症狀、態樣或特徵。該治療無需絕對有用。

如本文中所使用，術語"動物"係指任何動物，包括哺乳

動物，諸如(但不限於)小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬及靈長類動物。在本發明之一特定實施例中，該動物為人類。

提及治療疾病病況/病狀時，術語"治療有效量"係指當以單劑量或多劑量投與時能夠對疾病病況/病狀之任何症狀、態樣或特徵具有任何可偵測之積極效應的單獨或含於醫藥組合物中之化合物之量。該效應無需絕對有益。

如本文中所使用，術語"烷基"係指具有1至6個碳原子之烷基。此術語由諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正戊基及其類似基團之基團例示。在一特定實施例中，該等烷基具有1-4個碳原子且稱為低碳烷基。

如本文中所使用，術語"經取代之烷基"係指具有1至3個取代基之烷基，該等取代基係選自由以下基團組成之群：烷氧基、烷氧基烷基、三(C₁-C₄烷基)矽烷基、經取代之烷氧基、鹼基、經取代之鹼基、鹼基胺基、鹼氧基、氧基鹼基、胺基、經取代之胺基、胺基鹼基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、氰基、鹵素、羥基、硝基、N₃、羧基、羧基酯、硫醇、硫烷基、經取代之硫烷基、硫芳基、經取代之硫芳基、硫雜芳基、經取代之硫雜芳基、硫環烷基、經取代之硫環烷基、硫雜環基、經取代之硫雜環基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基。在本發明之一特定實施例中，術語"經取代之烷基"係指經1至3個取代基取代

之烷基，該等取代基係選自由以下基團組成之群：烷氧基、烷氧基烷基、三(C₁-C₄烷基)矽烷基、鹽基、鹽基胺基、鹽氧基、氧基鹽基、胺基、胺基鹽基、芳基、芳氧基、氰基、鹵素、羥基、硝基、N₃、羧基、羧基酯、硫醇、硫烷基、硫芳基、硫雜芳基、硫環烷基、硫雜環基、環烷基、雜芳基及雜環基。

如本文中所使用，術語"烯基"或"烯烴"係指具有2至10個碳原子且具有至少1個烯基不飽和位點之烯基。該等基團由乙烯基(乙烯-1-基)、烯丙基、丁-3-烯-1-基及其類似基團例示。

如本文中所使用，術語"經取代之烯基"係指具有1至3個取代基之烯基，該等取代基係選自上文對於經取代之烷基所述的彼等基團。

如本文中所使用，術語"炔基"或"炔烴"係指具有2-10個碳原子且具有至少1個炔基不飽和位點之炔基。該等基團由(但不限於)乙炔-1-基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、1-甲基丙-2-炔-1-基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、丁炔-3-基及其類似基團例示。

如本文中所使用，術語"經取代之炔基"係指具有1至3個取代基之炔基，該等取代基係選自上文對於經取代之烷基所述的彼等基團。

術語"烷氧基"係指基團烷基-O-。

如本文中所使用，術語"經取代之烷氧基"係指基團經取代之烷基-O-。

如本文中所使用，術語"鹽基"係指基團烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、雜芳基-C(O)-及雜環基-C(O)。

如本文中所使用，術語"經取代之鹽基"係指基團經取代之烷基-C(O)-、經取代之烯基-C(O)-、經取代之炔基-(O)-、經取代之環烷基-C(O)-、經取代之芳基-C(O)-、經取代之雜芳基-C(O)及經取代之雜環基-C(O)-。

如本文中所使用，術語"鹽基胺基"係指基團-(O)NZ₁Z₂，其中各Z₁及Z₂獨立地選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基組成之群，且該等取代基如上文經取代之烷基的定義中所述。

如本文中所使用，術語"鹽氧基"係指基團烷基-C(O)O-、經取代之烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、經取代之烯基-(O)O-、炔基-C(O)O-、經取代之炔基-C(O)O-、芳基-(O)O-、經取代之芳基-C(O)O-、環烷基-C(O)O-、經取代之環烷基-C(O)O-、雜芳基-C(O)O-、經取代之雜芳基-(O)O-、雜環基-C(O)O-及經取代之雜環基-C(O)O-。

如本文中所使用，術語"氧基鹽基"係指基團烷基-OC(O)-、經取代之烷基-OC(O)-、烯基-OC(O)-、經取代之烯基-C(O)-、炔基-OC(O)-、經取代之炔基-OC(O)-、芳基-C(O)-、經取代之芳基-OC(O)-、環烷基-OC(O)-、經取代之環烷基-OC(O)-、雜芳基-OC(O)-、經取代之雜芳基-OC(O)-、雜環基-OC(O)-及經取代之雜環基-OC(O)-。

如本文中所使用，術語"胺基"係指基團-NH₂。

如本文中所使用，術語"經取代之胺基"係指基團 $-NZ_1Z_2$ ，其中 Z_1 及 Z_2 如上文醃基胺基之定義中所述，其限制條件為 Z_1 與 Z_2 皆不為氫。

如本文中所使用，術語"胺基醃基"係指基團 $-NZ_3C(O)$ 烷基、 $-NZ_3C(O)$ 經取代之烷基、 $-NZ_3C(O)$ 環烷基、 $-NZ_3C(O)$ 經取代之環烷基、 $-NZ_3C(O)$ 烯基、 $-NZ_3C(O)$ 經取代之烯基、 $-NZ_3C(O)$ 炔基、 $-NZ_3C(O)$ 經取代之炔基、 $-NZ_3C(O)$ 芳基、 $-NZ_3C(O)$ 經取代之芳基、 $-NZ_3C(O)$ 雜芳基、 $-NZ_3C(O)$ 經取代之雜芳基、 $-NZ_3C(O)$ 雜環基及 $-NZ_3C(O)$ 經取代之雜環基，其中 Z_3 為氫或烷基。

如本文中所使用，術語"芳基"係指具有單環(例如苯基)或多個稠環(例如萘基或蒽基)之6至14個碳原子之單價芳族環狀基團，該等稠環可為或可不為芳族環。例示性芳基包括(但不限於)苯基及萘基。

如本文中所使用，術語"經取代之芳基"係指經1至3個選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基之取代基取代的芳基，且彼等取代基如上文經取代之烷基的定義中所述。

如本文中所使用，術語"芳氧基"係指基團芳基-O-，其例如包括(但不限於)苯氧基、萘氧基及其類似基團。

如本文中所使用，術語"經取代之芳氧基"係指經取代之芳基-O-基團。

如本文中所使用，術語"羧基"係指 $-COOH$ 或其鹽。

如本文中所使用，術語"羧基酯"係指基團 $-C(O)O-$ 烷

基、 $-C(O)O-$ 經取代之烷基、 $-C(O)O-$ 芳基及 $-C(O)O-$ 經取代之芳基。

如本文中所使用，術語"環烷基"係指飽和或不飽和環烴環系統，諸如含有1至3個環及每環3至7個碳之彼等環系統。例示性基團包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及金剛烷基。

如本文中所使用，術語"經取代之環烷基"係指具有1至5個選自由側氧基($=O$)、硫酮基($=S$)、烷基、經取代之烷基及如經取代之烷基的定義中所述之彼等取代基組成之群的取代基的環烷基。

如本文中所使用，術語"環烷氧基"係指 $-O-$ 環烷基。

如本文中所使用，術語"經取代之環烷氧基"係指 $-O-$ 經取代之環烷基。

如本文中所使用，術語"甲醯基"係指 $HC(O)-$ 。

如本文中所使用，術語"鹵素"係指氟、氯、溴及碘。

如本文中所使用，術語"雜芳基"係指具有1至10個碳原子及在環內1至4個選自由氧、氮、硫組成之群的雜原子的芳族基。該等硫及氮雜原子亦可以其氧化形式存在。該等雜芳基可具有單環(例如吡啶基或呋喃基)或多個稠環(例如喹啉基或苯并噻吩基)，其中該等稠環可為或可不為芳族環且/或含有雜原子。例示性雜芳基包括(但不限於)雜芳基，包括吡啶基、吡咯基、噻吩基、喹啉基、噻吩基及呋喃基。

如本文中所使用，術語"經取代之雜芳基"係指經1至3個

選自對於經取代之芳基所定義之取代基之相同群的取代基
取代的雜芳基。

如本文中所使用，術語"雜芳氧基"係指基團-O-雜芳基。

如本文中所使用，術語"經取代之雜芳氧基"係指基團-O-經取代之雜芳基。

術語"雜環"或"雜環基"或"雜環烷基"係指具有單環或多個稠環、1至10個碳原子及在環內1至4個選自由氮、氧、硫組成之群的雜原子的飽和或不飽和基團(而非雜芳基)，其中在稠環系統中，該等環之一或多者可為環烷基、芳基或雜芳基，其限制條件為連接點係經由雜環。該等硫及氮雜原子亦可以其氧化形式存在。

術語"經取代之雜環"或"經取代之雜環基"或"經取代之雜環烷基"係指經1至3個如對於經取代之芳基所定義的相同取代基取代之雜環基團。

雜環及雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶、呋喃、咪唑、噻吩、吡嗪、嘧啶、噁嘧啶、三嗪、異三嗪、四嗪、二氫四嗪、五嗪、喹啉、異喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹喔啉、喹唑啉、吡啶、喋啶、卡啉、卡啉、啡啶、吡啶、啡啉、異噻吩、啡嗪、異噻吩、啡噻吩、啡噻吩、咪唑啉、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶啉、鄰苯二甲醯亞胺、1,2,3,4-四氫異喹啉、4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩、噻吩、噻吩烷、噻吩、苯并[b]噻吩、嗎啉基、硫代嗎啉基(亦稱為噻嗎啉基)、哌啶基、呋喃基、四氫呋喃基

及其類似基團。

如本文中所使用，術語"雜環基氧基"係指基團-O-雜環基。

如本文中所使用，術語"經取代之雜環基氧基"係指基團-O-經取代之雜環基。

如本文中所使用，術語"磷酸酯基"係指基團-OP(O)(OH)₂(單磷酸酯基或磷酸基)、-OP(O)(OH)OP(O)OH)₂(二磷酸酯基或二磷酸基)及-OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂(三磷酸酯基或三磷酸基)或其鹽(包括其部分鹽)。應瞭解單磷酸酯基、二磷酸酯基及三磷酸酯基之初始氧可包括糖之氧原子。

如本文中所使用，術語"磷酸酯"係指上述單磷酸酯基、二磷酸酯基及三磷酸酯基，其中羥基之一或多者經烷氧基置換。

術語"膦酸酯基"係指基團-OP(O)(Z₄)(OH)或-OP(O)(Z₄)(OZ₄)或其鹽(包括其部分鹽)，其中各Z₄獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、羧酸及羧基酯。應瞭解膦酸酯基之起始氧可包括糖之氧。

如本文中所使用，術語"硫醇"係指基團-SH。

術語"硫烷基"或"烷基硫醚"或"硫烷氧基"係指基團-S-烷基。

術語"經取代之硫烷基"或"經取代之烷基硫醚"或"經取代之硫烷氧基"係指基團-S-經取代之烷基。

如本文中所使用，術語"硫環烷基"係指基團-S-環烷基。

如本文中所使用，術語"經取代之硫環烷基"係指基團-S-經取代之環烷基。

如本文中所使用，術語"硫芳基"係指基團-S-芳基。

如本文中所使用，術語"經取代之硫芳基"係指基團-S-經取代之芳基。

如本文中所使用，術語"硫雜芳基"係指基團-S-雜芳基。

如本文中所使用，術語"經取代之硫雜芳基"係指基團-S-經取代之雜芳基。

如本文中所使用，術語"硫雜環基"係指基團-S-雜環基。

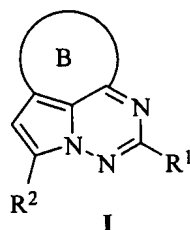
如本文中所使用，術語"經取代之硫雜環基"係指基團-S-經取代之雜環基。

術語"胺基酸側鏈"係指式 $Z_6NHCH(Z_7)COOH$ 之 α -胺基酸之 Z_7 取代基，其中 Z_7 係選自由氫、烷基、經取代之烷基及芳基組成之群且 Z_6 為氫或連同 Z_7 及其分別所結合之氮及碳原子形成雜環。在一實施例中，該 α -胺基酸側鏈為20種天然存在之L胺基酸中之一者的側鏈。

本文所述之糖可呈D或L構型。

式I化合物

本發明之化合物包括式I化合物：



其中：

B表示包含一或多個雙鍵之5、6、7或8員碳環或雜環，其中B視情況經一或多個側氧基、硫酮基、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 、 N_3 或 $\text{SO}_2\text{R}'$ 取代；

其中：

R為H、烷基或芳基；

R'為OH、 NH_2 或烷基；

R^1 為H、 NR_aR_b 、Cl、F、 OR_a 、 SR_a 、 NHCOR_a 、 NHSO_2R_a 、 NHCONHR_a 、CN、烷基、芳基、 ONR_aR_b 或 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ；

R^2 為核苷糖基團；

W^3 不存在、為烷基或H；

R_a 及 R_b 獨立地選自由H、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、雜環基、芳基、經取代之芳基、醯基、經取代之醯基、 SO_2 -烷基、胺基、經取代之胺基及NO組成之群；或 R_a 及 R_b 連同其所連接之氮形成吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡丁啉基、嗎啉基或硫代嗎啉基環；

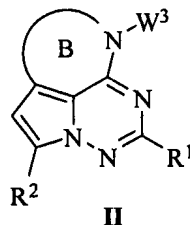
R_c 及 R_d 獨立地選自由H、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、醯基、經取代之醯基及 SO_2 -烷基組成之群；或 R_c 及 R_d 連同其所連接之氮形成吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡丁啉基、嗎啉基或硫代嗎啉基環；且

各 R_z 獨立地選自由H、烷基、經取代之烷基、烯基、經

取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、醯基及經取代之醯基組成之群；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在本發明之一實施例中，式I化合物為式II化合物：



其中：

B表示包含一或多個雜原子及一或多個雙鍵之5、6、7或8員環，其中B視情況經一或多個側氧基、硫酮基、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 、 N_3 或 $\text{SO}_2\text{R}'$ 取代；

其中：

R為H、烷基或芳基；

R'為OH、 NH_2 或烷基；

R^1 為H、 NR_aR_b 、Cl、F、 OR_a 、 SR_a 、 NHCOR_a 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 NHCONHR_a 、CN、烷基、芳基、 ONR_aR_b 或 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ；

R^2 為核苷糖基團；

W^3 不存在、為烷基或H；

R_a 及 R_b 獨立地選自由H、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、雜環基、芳基、經取代之芳基、醯基、經取代之醯基、 SO_2 -烷基、

胺基、經取代之胺基及NO組成之群；或 R_a 及 R_b 連同其所連接之氮形成吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡丁啉基、嗎啉基或硫代嗎啉基環；

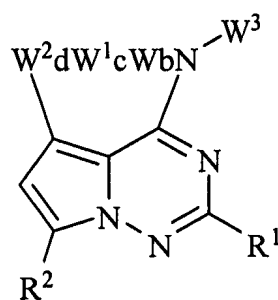
R_c 及 R_d 獨立地選自由H、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、醯基、經取代之醯基及 SO_2 -烷基組成之群；或 R_c 及 R_d 連同其所連接之氮形成吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡丁啉基、嗎啉基或硫代嗎啉基環；且

各 R_z 獨立地選自由H、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、醯基及經取代之醯基組成之群；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在本發明之一實施例中，式I化合物為式II化合物，其中 W^3 不存在或為H。

在本發明之一實施例中，式I化合物為式III化合物：



(III)

其中：

各 b 、 c 及 d 獨立地選自單鍵及雙鍵，其限制條件為當 b 為雙鍵時， c 為單鍵，當 c 為雙鍵時， b 及 d 為單鍵，且當 d 為

雙鍵時， c 為單鍵；或當 W^2 不存在時， d 不存在；且當 bNW^3 不存在時， W^2 及 d 並非不存在。

W 為 $C=R_e$ 、 CH_2 、 CR_g 或 O ，其限制條件為當 W 為 $C=R_e$ 、 CH_2 或 O 時， b 及 c 為單鍵，或 c 為單鍵且 bNW^3 不存在；且其限制條件為當 W 為 CR_g 時， b 或 c 中之一者為雙鍵，或 bNW^3 不存在且 c 為雙鍵；

R_e 為 O 或 S ；

R_g 為 H 、 NR_cR_d 、 OR_z 或 SR_z ；

W^1 為 $C=R_h$ 、 $CR_iR_{i'}$ 、 N 、 NR_n 、 CR_j 或 O ，其限制條件為當 W^1 為 $C=R_h$ 、 $CR_iR_{i'}$ 、 NR_n 或 O 時， c 及 d 為單鍵或 c 為單鍵且 W^2d 不存在；且其限制條件為當 W^1 為 CR_j 或 N 時， c 或 d 中之一者為雙鍵或 W^2d 不存在且 c 為雙鍵；

R_h 為 O 或 S ；

R_i 及 $R_{i'}$ 為 H 、 CH_3 、 NH_2 或 Br ；

R_j 為 CH_3 、 NH_2 或 H ；

W^2 為 $C=R_k$ 、 $(CR_lR_{l'})_{p'}$ 、 CR_m 、 O 、 NR_s 、不存在或為 N ，其限制條件為當 W^2 為 $C=R_k$ 、 $CR_lR_{l'}$ 、 O 或 NR_s 時， d 為單鍵；當 W^2 為 N 或 CR_m 時， d 為雙鍵；且其限制條件為當 W^2 不存在時， d 不存在；

R_k 為 O 或 S ；

R_l 及 $R_{l'}$ 為 H 、 CH_3 、 OCH_3 、 NH_2 或 SCH_3 ；

p' 為 1 或 2 ；

R_m 為 H 、 NR_cR_d 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $C\equiv N$ 、 $C\equiv C-R$ 、 N_3 或 SO_2R' ；

R_n 為 H、烷基或 NR_qR_r ，其中各 R_q 及 R_r 為 H 或烷基；

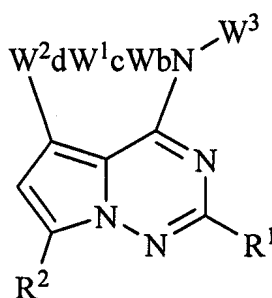
R_s 為 H、 CH_3 或 NH_2 ；且

W^3 不存在、為 H 或烷基；其限制條件為當 W^3 不存在時，

b 為雙鍵；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在本發明之一實施例中，式 I 化合物為式 IV 化合物：



(IV)

其中：

各 b、c 及 d 獨立地選自單鍵或雙鍵，其限制條件為當 b 為雙鍵時，c 為單鍵，當 c 為雙鍵時，b 及 d 為單鍵，且當 d 為雙鍵時，c 為單鍵；或當 W^2 不存在時，d 不存在；

W 為 $C=R_e$ 、 CR_fR_f 、 CR_g 或 O，其限制條件為當 W 為 $C=R_e$ 、 CR_fR_f 或 O 時，b 及 c 為單鍵且當 W 為 CR_g 時，b 或 c 中之一者為雙鍵；

R_e 為 O 或 S；

R_f 為 H；

R_g 為 H、 NR_cR_d 、 OR_z 或 SR_z ；

W^1 為 $C=R_h$ 、 CR_iR_i 、NH、 CR_j 或 O，其限制條件為當 W^1 為 $C=R_h$ 、 CR_iR_i 或 O 時，c 及 d 為單鍵；當 W^1 為 CR_j 時，c 或 d

中之一者為雙鍵；且當 W^1 為 NH 時，W 不為 O 且 W^2 不為 O、NH 或 N；

R_h 為 O 或 S；

R_i 及 $R_{i'}$ 為 H、 CH_3 或 Br；

R_j 為 CH_3 或 H；

W^2 為 $C=R_k$ 、 $(CR_lR_{l'})_{p'}$ 、 CR_m 、O、NH、不存在或為 N，其限制條件為當 W^2 為 $C=R_k$ 、 $CR_lR_{l'}$ 、 CR_m 、O 或 NH 時，d 為單鍵；當 W^2 為 N 或 CR_m 時，d 為雙鍵；或當 W^2 不存在時，d 不存在；

R_k 為 O 或 S；

R_l 及 $R_{l'}$ 為 H、 CH_3 、 OCH_3 或 SCH_3 ；

p' 為 1 或 2；

R_m 為 H、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $C\equiv N$ 、 $C\equiv C-R$ 、 N_3 或 SO_2R' ；且

W^3 不存在、為 H 或烷基；其限制條件為當 W^3 不存在時，b 為雙鍵；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在本發明之一實施例中，式 I 化合物為式 IV 化合物，其中：

各 b、c 及 d 獨立地選自單鍵或雙鍵，其限制條件為當 b 為雙鍵時，c 為單鍵，當 c 為雙鍵時，b 及 d 為單鍵，且當 d 為雙鍵時，c 為單鍵；

W 為 $C=R_e$ 、 CR_fR_f 、 CR_g 或 O，其限制條件為當 W 為 $C=R_e$ 、 CR_fR_f 或 O 時，b 及 c 為單鍵且當 W 為 CR_g 時，b 或 c 中

之一者為雙鍵；

R_e 為 O 或 S；

R_f 為 H；

R_g 為 H、 NR_cR_d 、 OR_z 或 SR_z ；

W^1 為 $C=R_h$ 、 $CR_iR_{i'}$ 、 CR_j 或 O，其限制條件為當 W^1 為 $C=R_h$ 、 $CR_iR_{i'}$ 或 O 時，c 及 d 為單鍵，且當 W^1 為 CR_j 時，c 或 d 中之一者為雙鍵；

R_h 為 O 或 S；

R_i 及 $R_{i'}$ 為 H、 CH_3 或 Br；

R_j 為 CH_3 或 H；

W^2 為 $C=R_k$ 、 $(CR_lR_{l'})_{p'}$ 、 CR_m 、O、NH 或 N，其限制條件為當 W^2 為 $C=R_k$ 、 $CR_lR_{l'}$ 、 CR_m 、O 或 NH 時，d 為單鍵，且當 W^2 為 N 或 CR_m 時，d 為雙鍵；

R_k 為 O 或 S；

R_l 及 $R_{l'}$ 為 H、 CH_3 、 OCH_3 或 SCH_3 ；

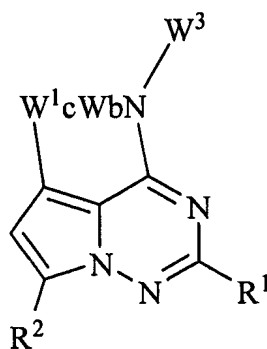
p' 為 1 或 2；

R_m 為 H、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $C\equiv N$ 、 $C\equiv C-R$ 、 N_3 或 SO_2R' ；且

W^3 不存在或為 H，其限制條件為當 W^3 不存在時，b 為雙鍵；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在本發明之一實施例中，式 I 化合物為式 V 化合物：



(V)

其中：

b及c中之每一者獨立地選自單鍵或雙鍵，其限制條件為當b為雙鍵時，c為單鍵，且當c為雙鍵時，b為單鍵；

W為C=R_e、CR_fR_f、CR_g或O，其限制條件為當W為C=R_e、CR_fR_f或O時，b及c為單鍵且當W為CR_g時，b或c中之一者為雙鍵；

R_e為O或S；

R_f為H；

R_g為H、NR_cR_d、OR_z或SR_z；

W¹為C=R_h、CR_iR_i、NH、CR_j或O，其限制條件為當W¹為C=R_h、CR_iR_i或O時，c為單鍵；當W¹為CR_j時，c為雙鍵；且當W¹為NH時，W不為O；

R_h為O或S；

R_i及R_i各自獨立地為H、CH₃或Br；

R_j為CH₃或H；且

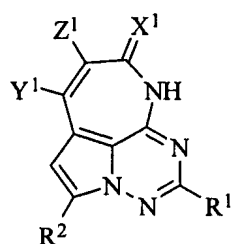
W³不存在、為H或烷基，其限制條件為當W³不存在時，b為雙鍵；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

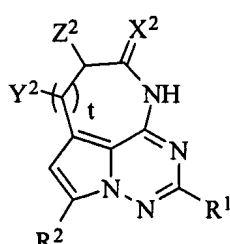
在本發明之一實施例中，式I化合物為式V化合物，其中 W^3 不存在、為H或甲基。

在本發明之一實施例中，式I化合物為式V化合物，其中 W^3 為甲基。

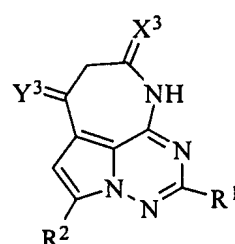
在本發明之另一實施例中，提供式I化合物，即式1-9之化合物：



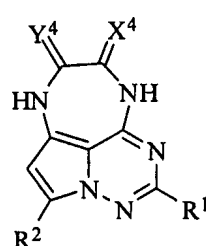
1



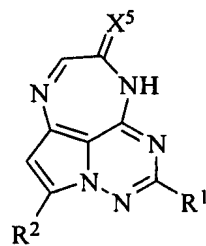
2



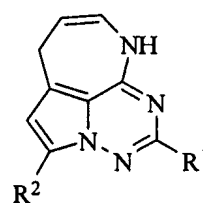
3



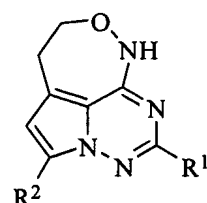
4



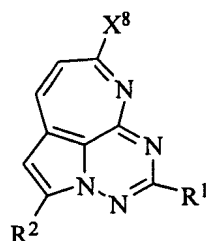
5



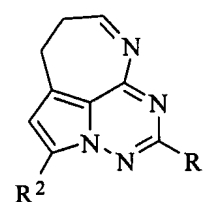
6



7



8



9

其中：

X^1 為 O、S 或兩個氫；

X^2 為 O、S 或兩個氫；

X^3 為 O 或 S；

X^4 為 O、S 或兩個氫；

X^5 為 O、S 或兩個氫；

X^8 為 NH_2 、 OCH_3 或 SCH_3 ；

Y^1 為 H、OH、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、I、 OCH_3 、O 烷基、烷基 SCH_3 、 CH_3 、 $C\equiv N$ 、 $C\equiv C-R$ 、 N_3 或 SO_2R' ；

Y^2 為 H、 CH_3 、 OCH_3 或 SCH_3 ；

Y^3 為 O 或 S；

Y^4 為 O、S 或兩個氫；

Z^1 為 H 或 CH_3 ；

Z^2 為 H、 CH_3 或 Br；且

t 為 1 或 2；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在另一實施例中，本發明提供一種如上文所述之式 I 化合物，其中 R^1 為 H 或 NR_aR_b ；或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在另一實施例中，本發明提供一種如上文所述之式 I 化合物，其中 R^2 為下文所述之 A、B、C、D、E 或 F 組的核苷糖基團；或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在另一實施例中，本發明提供一種如上文所述之式 I 化合物，其中 R^2 為核糖、2-甲基核糖、2-脫氧核糖；2-脫氧-2-氟核糖；阿拉伯糖；2-脫氧-2-氟阿拉伯糖；2,3-二脫氧核糖；2,3-二脫氧-2-氟阿拉伯糖；2,3-二脫氧-3-氟核糖；2,3-二脫氧-2,3-二脫氫核糖；2,3-二脫氧-3-疊氮核糖；2,3-二脫氧-3-硫雜核糖；或 2,3-二脫氧-3-氧雜核糖；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在另一實施例中，本發明提供一種如上文所述之式I化合物，其中 R^2 為硫代核糖、2-脫氧硫代核糖；2-脫氧-2-氟硫代核糖；硫代阿拉伯糖；2-脫氧-2-氟硫代阿拉伯糖；2,3-二脫氧硫代核糖；2,3-二脫氧-2-氟硫代阿拉伯糖；2,3-二脫氧-3-氟硫代核糖；2,3-二脫氧-2,3-二脫氫硫代核糖；或2,3-二脫氧-3-疊氮硫代核糖；或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

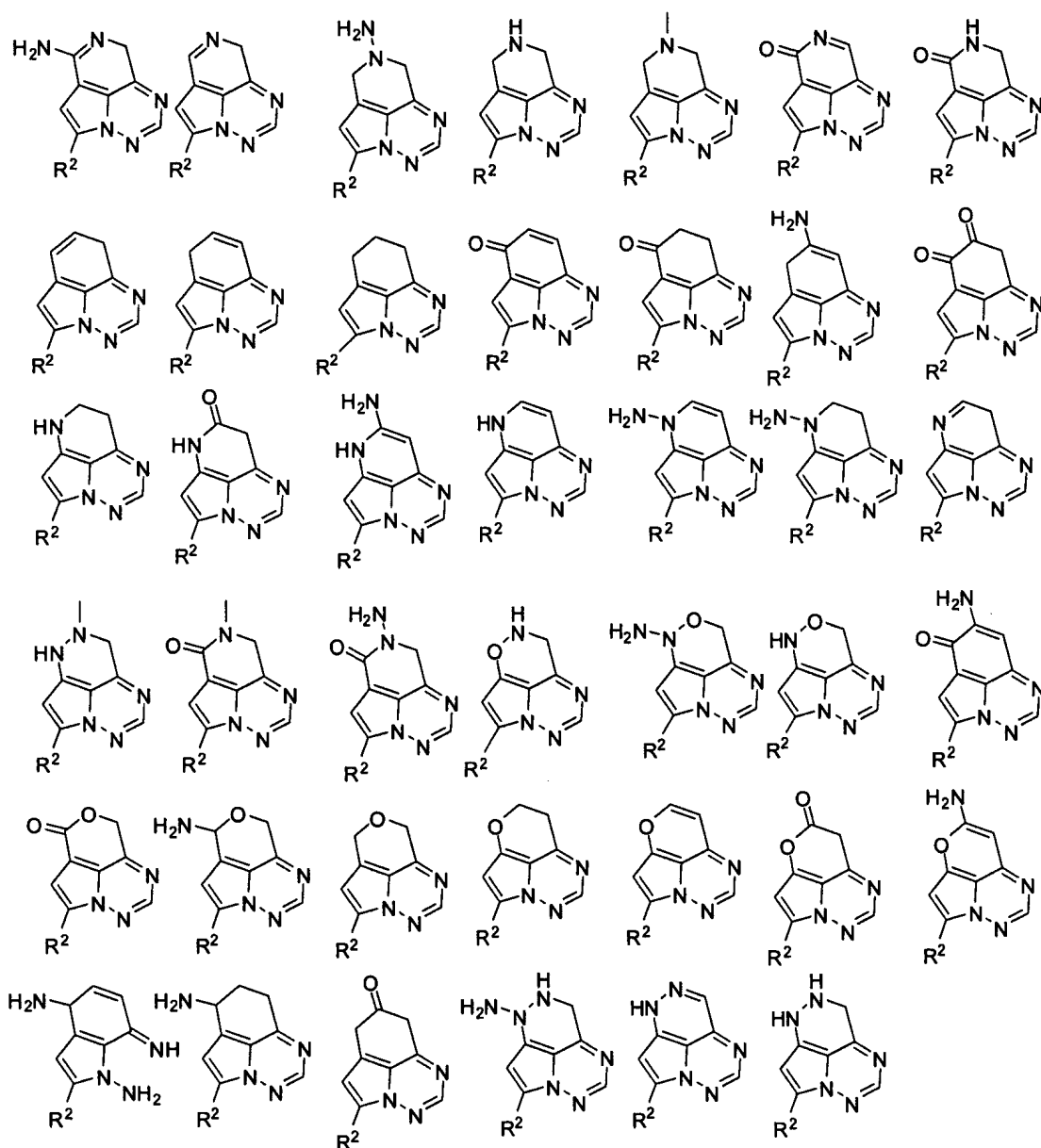
在另一實施例中，本發明提供一種如上文所述之式I化合物，其中 R^2 為4-羥基甲基環戊-2-烯；2,3-二羥基-4-羥基甲基環戊-4-烯；3-羥基-4-羥基甲基環戊烷；2-羥基-4-羥基甲基環戊烯；2-氟-3-羥基-4-羥基甲基環戊烷；2,3-二羥基-4-羥基甲基-5-亞甲基環戊烷；4-羥基甲基環戊烷、2,3-二羥基-4-羥基甲基環戊烷；或2,3-二羥基甲基環丁烷；或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

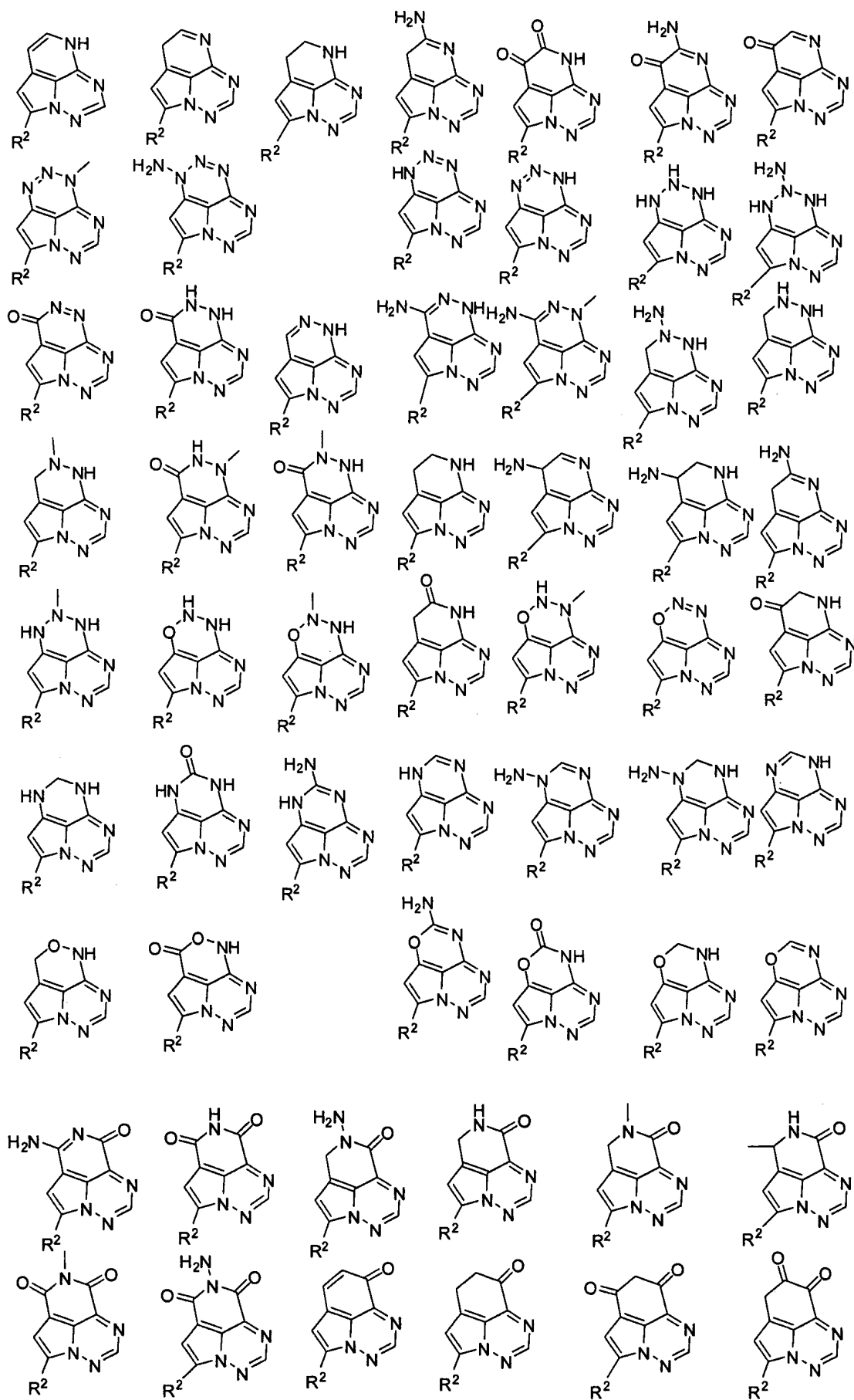
在另一實施例中，本發明提供一種如上文所述之式I化合物，其中 R^2 為4-羥基甲基吡咯啶；2,3-二羥基-4-羥基甲基吡咯啶；2/3-羥基-4-羥基甲基吡咯啶；2-氟-3-羥基-4-羥基甲基吡咯啶；或3-氟-2-羥基-4-羥基甲基-吡咯啶；或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

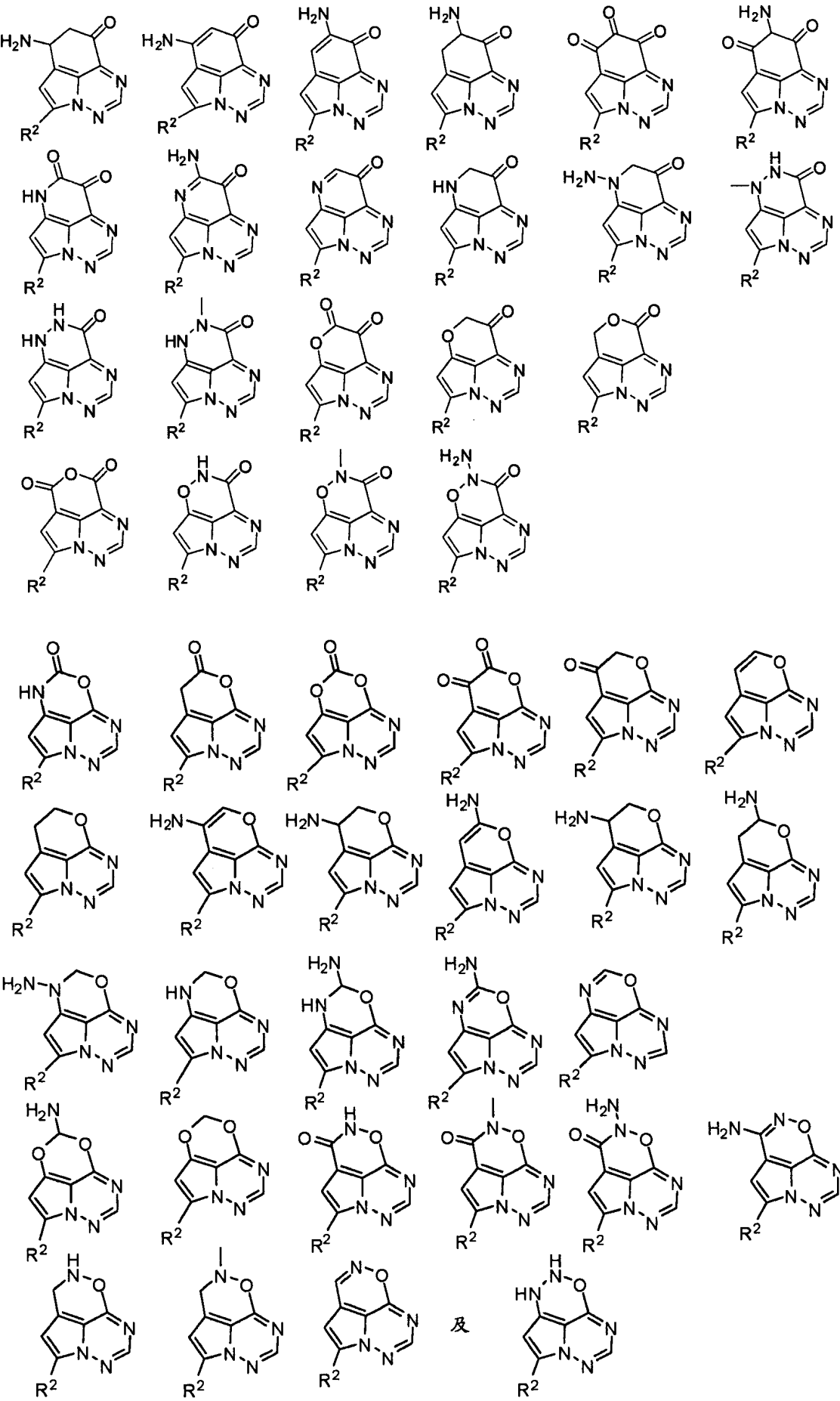
在另一實施例中，本發明提供一種如上文所述之式I化合物，其中 R_a 、 R_b 、 R_c 及 R_d 獨立地選自由H、烷基及經取代之烷基組成之群；或 R_a 及 R_b 連同其所連接之氮形成吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、嗎啉基或硫代嗎啉基

環；或 R_b 及 R_c 連同其所連接之氮形成吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡丁啉基、嗎啉基或硫代嗎啉基環。

在另一實施例中，本發明提供一種選自以下各物之化合物：

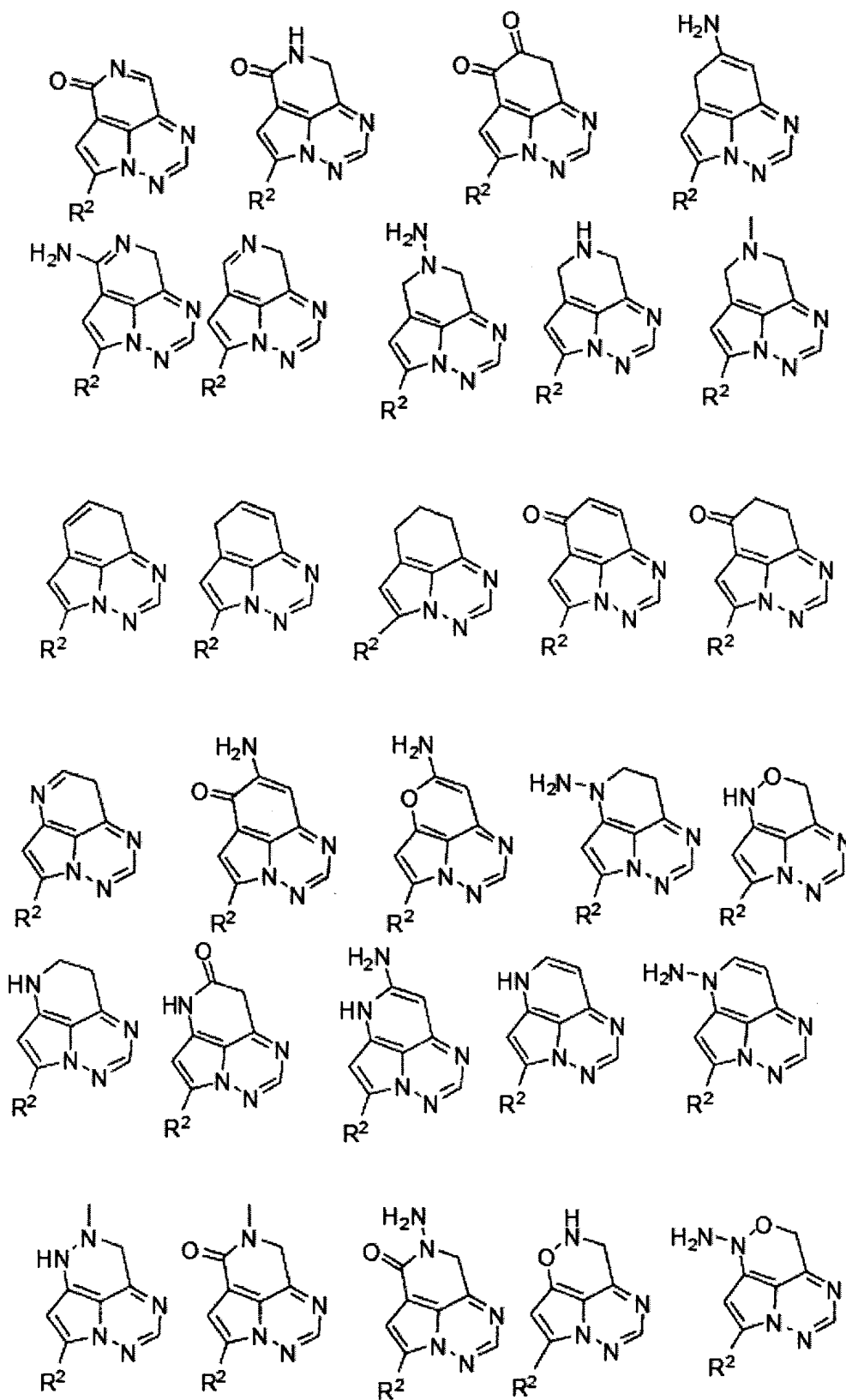


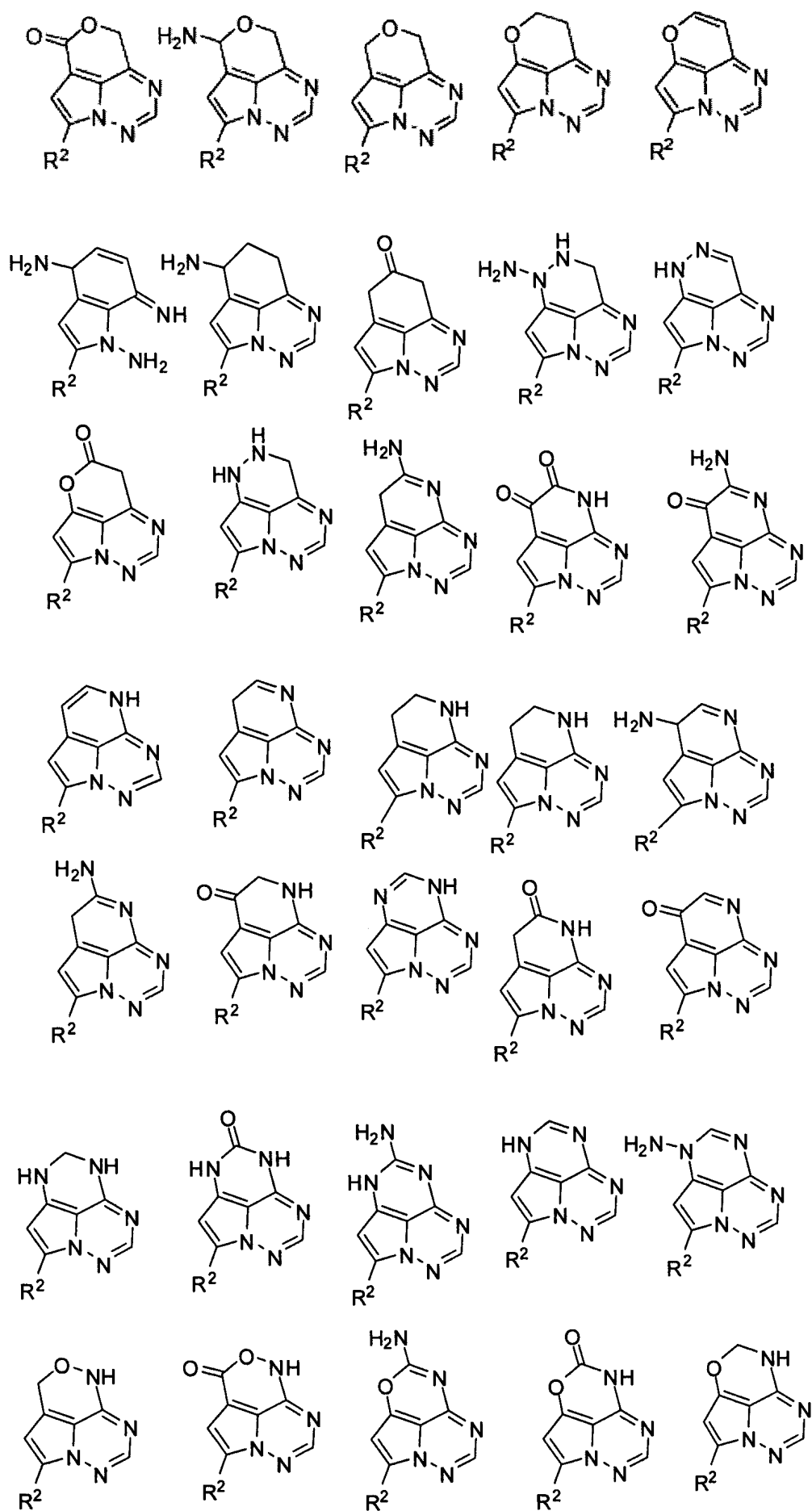


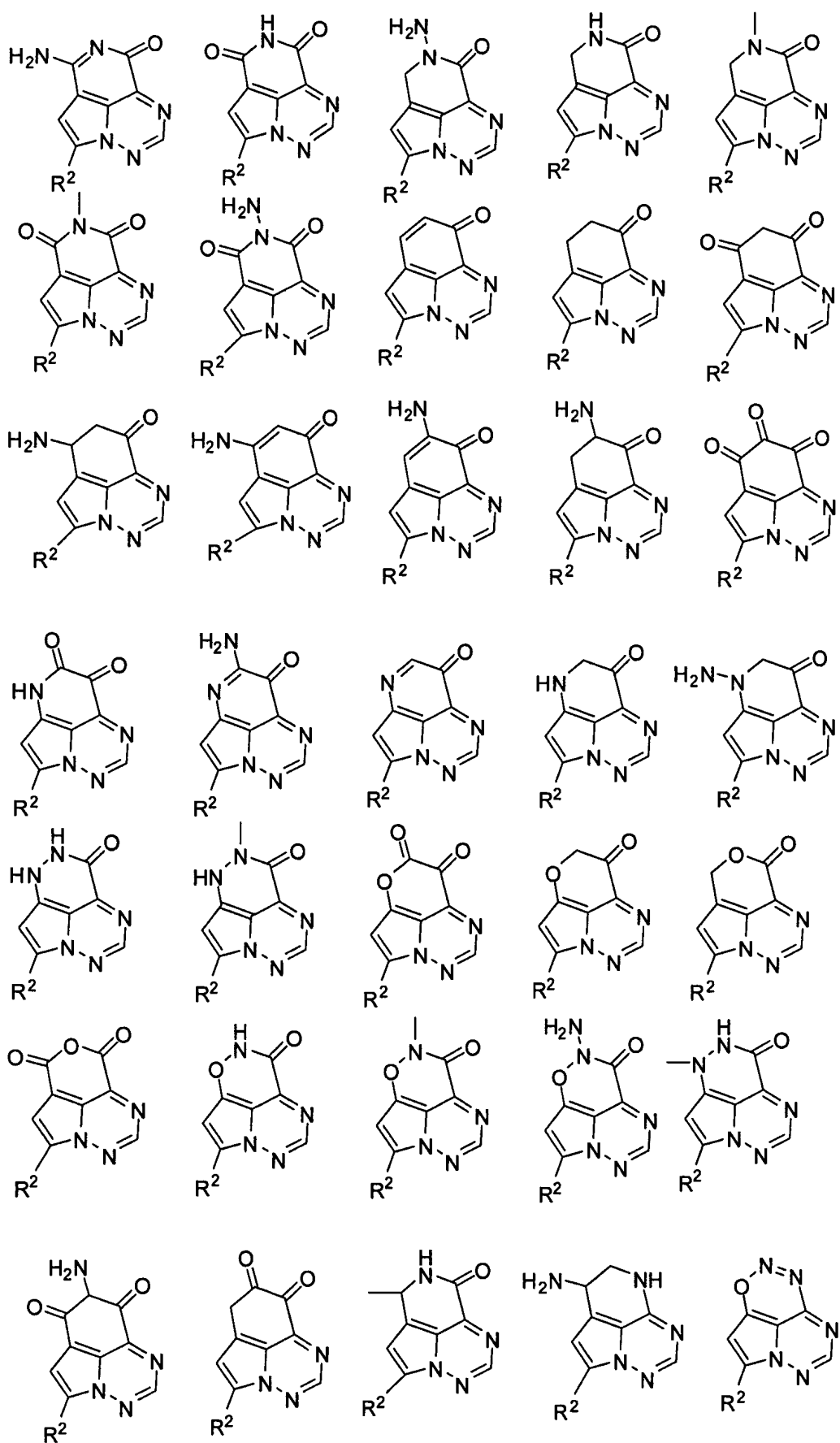


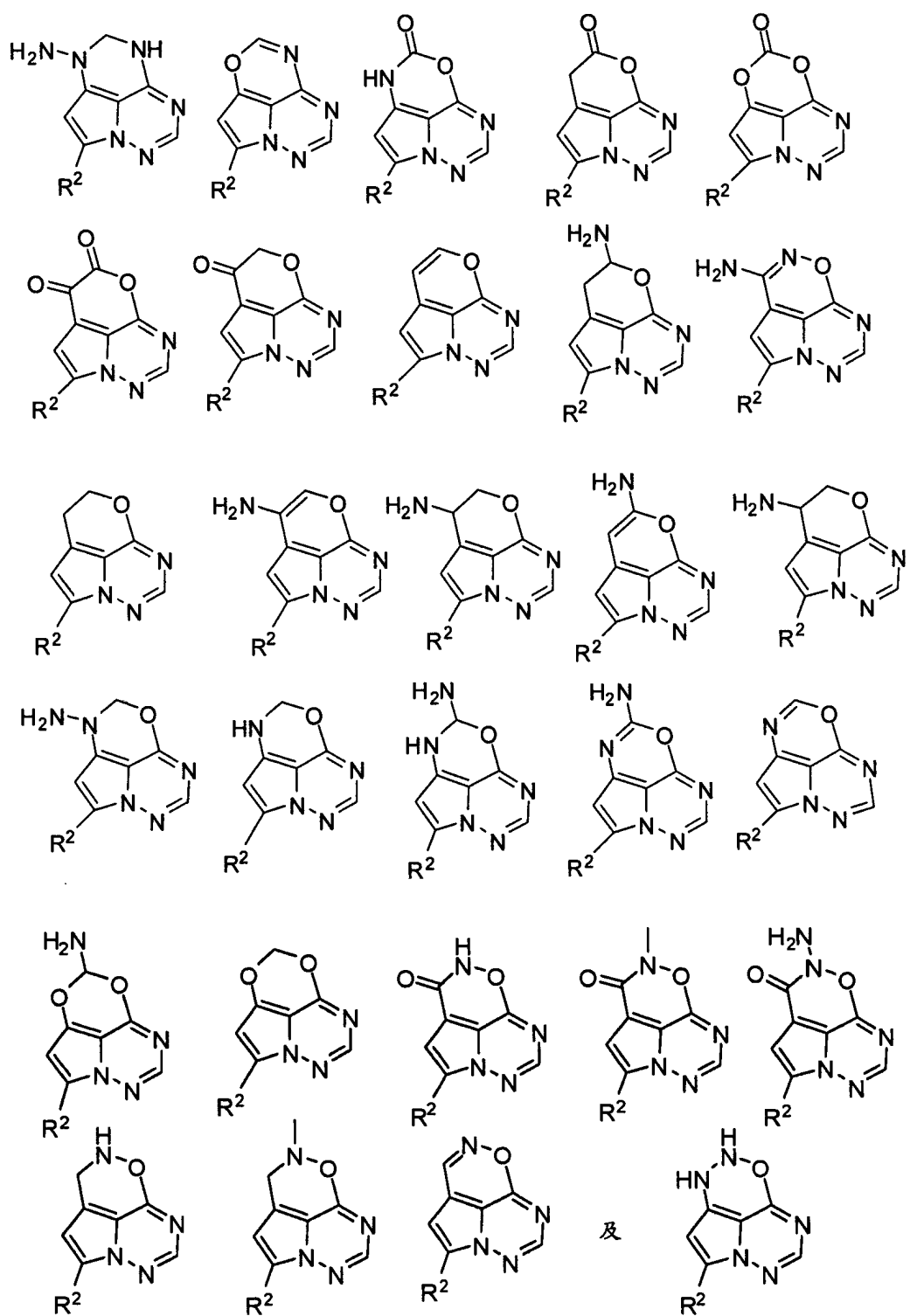
或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在一實施例中，本發明提供一種選自以下各物之式I化合物：



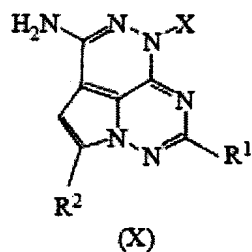






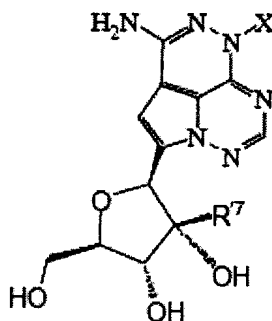
或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在本發明之另一實施例中，式(I)化合物不為下式(X)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或前藥；其中X為H或烷基。

在本發明之另一實施例中，式(I)化合物不為下式化合物：

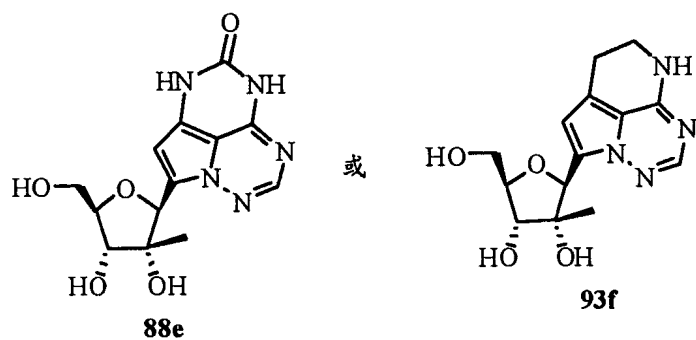


或其醫藥學上可接受之鹽或前藥；其中X為H或甲基；且R'⁷為H或甲基。

在本發明之另一實施例中，B不為包含兩個氮及一個雙鍵之6員環，其中B經NR_cR_d取代。

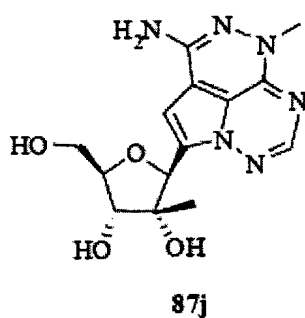
在本發明之另一實施例中，B表示包含一或多個雜原子及一或多個雙鍵之5、7或8員環，其中B視情況經一或多個側氧基、硫酮基、NR_cR_d、F、Cl、Br、I、OR_z、SR_z、烷基、C≡N、C≡C-R、N₃或SO₂R'取代。

在本發明之另一實施例中，式(I)化合物為：



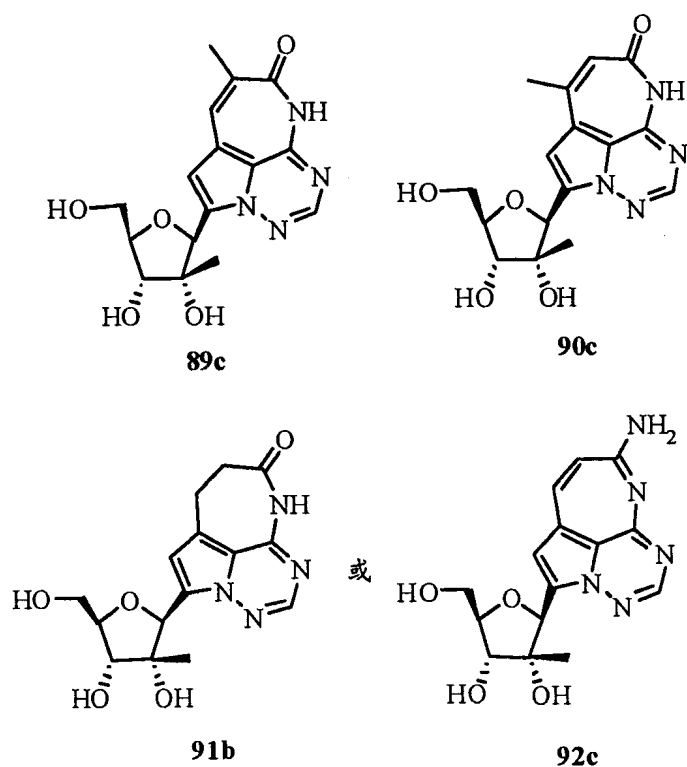
或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在本發明之另一實施例中，式(I)化合物為：



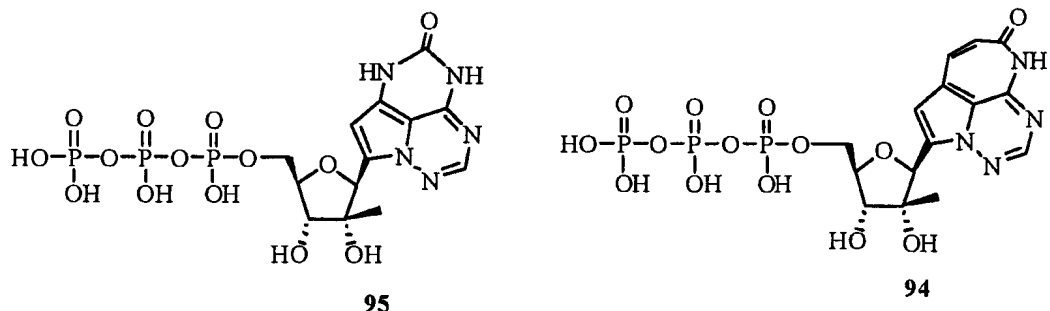
或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在本發明之另一實施例中，式(I)化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在本發明之另一實施例中，式(I)化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在本發明之另一實施例中，B表示包含一或多個雜原子(例如1、2或3個)及一或多個雙鍵(例如1、2或3個)之5員環，其中B視情況經一或多個(例如1、2或3個)側氧基、硫酮基、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 、 N_3 或 $\text{SO}_2\text{R}'$ 取代。

在本發明之另一實施例中，B表示包含一或多個雜原子(例如1、2或3個)及一或多個雙鍵(例如1、2或3個)之6員環，其中B視情況經一或多個(例如1、2或3個)側氧基、硫酮基、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 、 N_3 或 $\text{SO}_2\text{R}'$ 取代。

在本發明之另一實施例中，B表示包含一或多個雜原子(例如1、2或3個)及一或多個雙鍵(例如1、2或3個)之7員環，其中B視情況經一或多個(例如1、2或3個)側氧基、硫酮基、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 、 N_3 或 $\text{SO}_2\text{R}'$ 取代。

在本發明之另一實施例中，B表示包含一或多個雜原子

(例如 1、2 或 3 個) 及一或多個雙鍵(例如 1、2 或 3 個) 之 8 員環，其中 B 視情況經一或多個(例如 1、2 或 3 個) 側氧基、硫酮基、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 、 N_3 或 $\text{SO}_2\text{R}'$ 取代。

前藥

如本文中所使用，術語"前藥"係指可在活體內代謝以提供式 I 化合物之化合物。因此，前藥包括可藉由修飾式 I 化合物中之一或多個官能基以提供可在活體內代謝以提供式 I 化合物之相應化合物來製備的化合物。該等修飾為此項技術所已知。舉例而言，式 I 化合物中之一或多個羥基或胺基可用烷基- $\text{C}(=\text{O})$ -基團或用胺基酸之殘基醃化以提供前藥。或者，式 I 化合物中之單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯官能基的一或多個側接羥基可轉化為烷氧基、經取代之烷氧基、芳氧基或經取代之芳氧基。

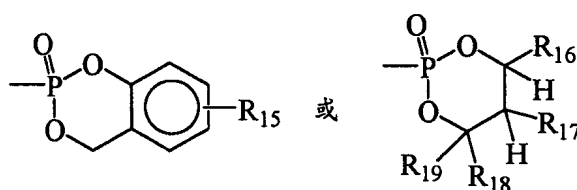
在一實施例中，術語前藥包括其中核苷糖基團上之一或多個羥基(例如 2'、3' 或 5' 羥基)已轉化為可在活體內代謝以提供式 I 化合物之基團的化合物。舉例而言，本發明提供一種其中核苷糖基團上之一或多個羥基(例如 2'、3' 或 5' 羥基)已轉化為醃氧基、醃基胺基或 $\text{R}-\text{O}$ 基團的化合物，其中 R 為羧基連接之胺基酸。

在一實施例中，術語前藥包括其中式 I 化合物中之單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯官能基的一或多個側接羥基轉化為基團 $\text{R}_y-\text{O}-$ 之化合物；其中各 R_y 獨立地為 1-20 個碳之分支或未分支之飽和或不飽和鏈，其中該等碳原子中之一

或多者(例如 1、2、3 或 4 個)視情況經 -O- 或 -S- 置換且其中該等碳原子中之一或多者視情況經側氧基(=O)或硫酮基(=S)取代(參見 Lefebvre 等人, J. Med. Chem. 1995, 38, 3941-50)。

在另一實施例中, 術語前藥包括其中式 I 化合物中之單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯的一或多個側接羥基轉化為基團 R_z -N- 之化合物; 其中各 R_z 為胺基酸之殘基。因此, 在本發明之治療方法中, 術語"投與"包括投與式 I 化合物, 以及投與在活體內轉化為式 I 化合物或其鹽之前藥。選擇及製備前藥衍生物之習知程序例如描述於 "Design of Prodrugs", H. Bundgaard 編, Elsevier, 1985 及國際專利申請公開案第 WO 2005/084192 號中。各種前藥亦描述於國際專利申請案第 PCT US2004/013063 號中, 該案係作為國際公開案第 WO 2004/096286 號公開。

在另一實施例中, 前藥包含一或多個下式基團:



其中:

R_{15} 為 H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基及胺基酸;

R_{16} 為 H、視情況經取代之單環芳基或視情況經取代之單

環雜芳基；且 R_{17} 為 H、鹵素、CN、 $-\text{CO}-R_{20}$ 、 $-\text{CON}(R_{21})_2$ 、 $-\text{CO}_2R_{20}$ 、 $-\text{SO}_2R_{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R_{21})_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{N}(R_{21})_2$ 、 $-\text{O}-\text{COR}_{20}$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2R_{20}$ 、 $-\text{SCOR}_{20}$ 、 $-\text{S}-\text{CO}_2R_{20}$ 、 $-\text{NHCOR}_{21}$ 、 $-\text{NHCO}_2R_{21}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}_{22}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}_{22}$ ；或 R_{16} 及 R_{17} 經由另外 3-5 個原子連接以形成於連接於磷之 O 的 β 及 γ 位置處與芳基稠合之視情況含有一個雜原子之環狀基團；或 R_{17} 及 R_{18} 如下文所述連接；

R_{18} 及 R_{19} 各自獨立地為 H、烷基、芳基、雜環烷基、芳烷基、視情況經取代之單環芳基或視情況經取代之單環雜芳基；或 R_{18} 及 R_{19} 經由另外 2-5 個原子連接以形成視情況含有 0-2 個雜原子之環狀基團；或 R_{17} 及 R_{18} 經由另外 3-5 個原子連接以形成視情況含有一個雜原子之環狀基團且 R_{19} 為 H、烷基、芳基、雜環烷基、芳烷基、視情況經取代之單環芳基或視情況經取代之單環雜芳基；且

R_{20} 為烷基、芳基、雜環烷基或芳基烷基；

R_{21} 為 H、烷基、芳基、雜環烷基或芳基烷基；

R_{22} 為 H 或低碳鹽基；

n 為 2-5 之整數；

m 為 10-20 之整數；且

p 為 2-3 之整數。

帶有各種氮官能基(胺基、羥基胺基、鹽胺等)之化合物之前藥形式可包括以下類型之衍生物，其中各 R_p 基團個別地可為氫、經取代或未經取代之如先前所定義之烷基、芳基、烯基、炔基、雜環、烷基芳基、芳烷基、芳烯基、芳

炔基、環烷基或環烯基。

(a) 以 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_p$ 表示之羧醯胺

(b) 以 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_p$ 表示之胺基甲酸酯

(c) 以 $\text{NHC}(\text{O})\text{OROC}(\text{O})\text{R}_p$ 表示之胺基甲酸(醯氧基)烷基酯

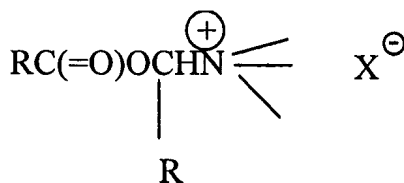
(d) 以 $-\text{NHCR}(=\text{CHCO}_2\text{R}_p)$ 或 $-\text{NHCR}(=\text{CHCONR}_p\text{R}_p)$ 表示之烯胺

(e) 以 $-\text{N}=\text{CR}_p\text{R}_p$ 表示之席夫鹼(Schiff Bases)

(f) 以 $\text{RCONHCH}_2\text{NR}_p\text{R}_p$ 表示之曼尼希鹼(Mannich Bases)(來自羧甲醯亞胺化合物)。

該等前藥衍生物之製備論述於各種文獻來源(實例為：Alexander等人，J. Med. Chem. 1988, 31, 318；Aligas-Martin等人，PCT WO0041531，第30頁)中。

帶有羧基之化合物的前藥形式包括酯($-\text{CO}_2\text{R}_m$)，其中 R_m 基團對應於在體內經由酶促或水解過程之釋放將為醫藥學上可接受之程度的任何醇。另一衍生自揭示內容之羧酸形式的前藥可為由Bodor等人，J. Med. Chem. 1980, 23, 469 描述之四級鹽類型之結構。



核苷糖基團

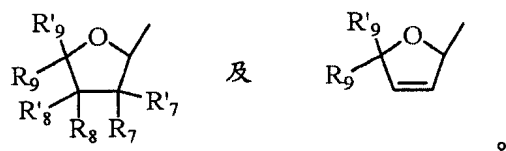
如本文中所使用，術語"核苷糖基團"包括可作為式I之核苷類似物的糖部分包括之環狀及非環狀基團。該等基團之

許多實例在核苷化學領域中為已知的(參見例如 John S. Driscoll之 Antiviral Drugs (2002), 由 Ashgate Publishing Ltd 出版)。

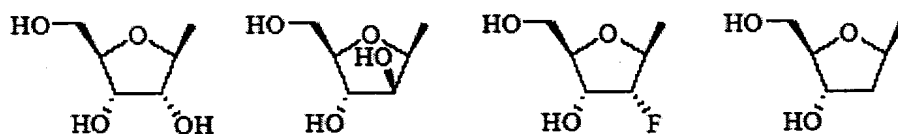
術語核苷糖基團包括：經取代及未經取代之四氫呋喃基及二氫呋喃基化合物，包括以下(A)組中所述者；經取代及未經取代之四氫噻吩基及二氫噻吩基化合物，包括以下(B)組中所述者；經取代及未經取代之烷基化合物，包括以下(C)組中所述者；經取代及未經取代之環烷基及環烯基化合物，包括以下(D)組中所述者；經取代及未經取代之二氫吡咯啶基及四氫吡咯啶基化合物，包括以下(E)組中所述者；及經取代及未經取代之二氧戊環(dioxolane)、經取代及未經取代之硫氧戊環(thioxolane)及經取代及未經取代之二硫戊環(dithiolane)化合物，包括以下(F)組中所述者。

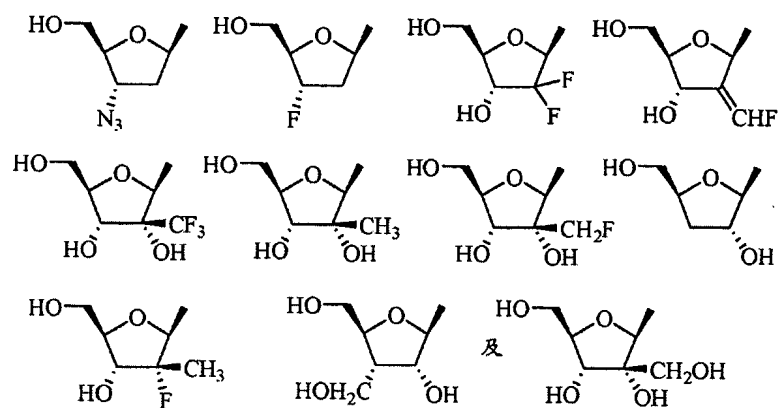
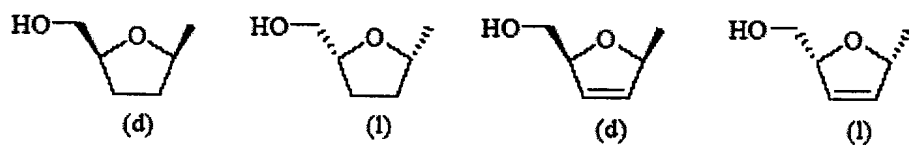
A組

經取代之四氫呋喃基及二氫呋喃基化合物的實例包括由以下通用結構表示之彼等化合物：

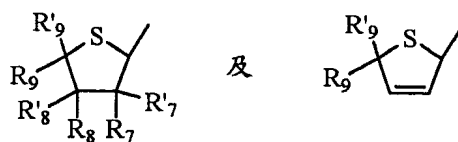


特定實例包括(但不限於)以下化合物：

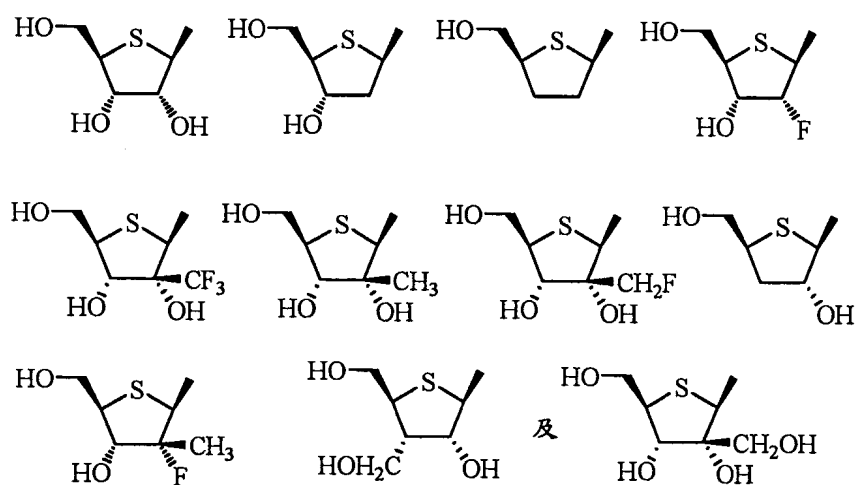


**B 組**

經取代之四氫噻吩基及二氫噻吩基化合物的實例包括由以下通用結構表示之彼等化合物：

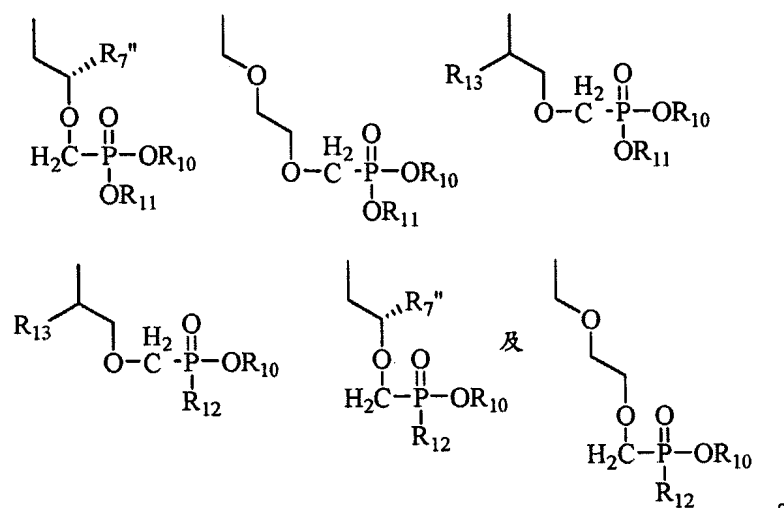


特定實例包括(但不限於)以下化合物：

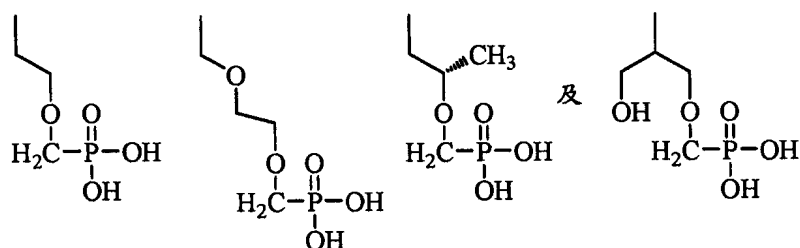


C 組

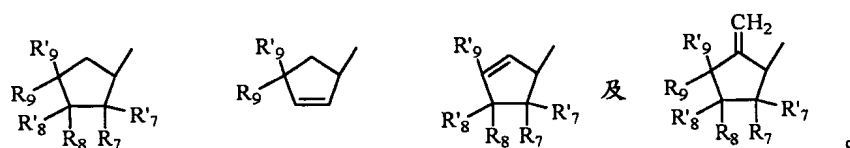
經取代之烷基化合物的實例包括由下式表示之彼等化合物：



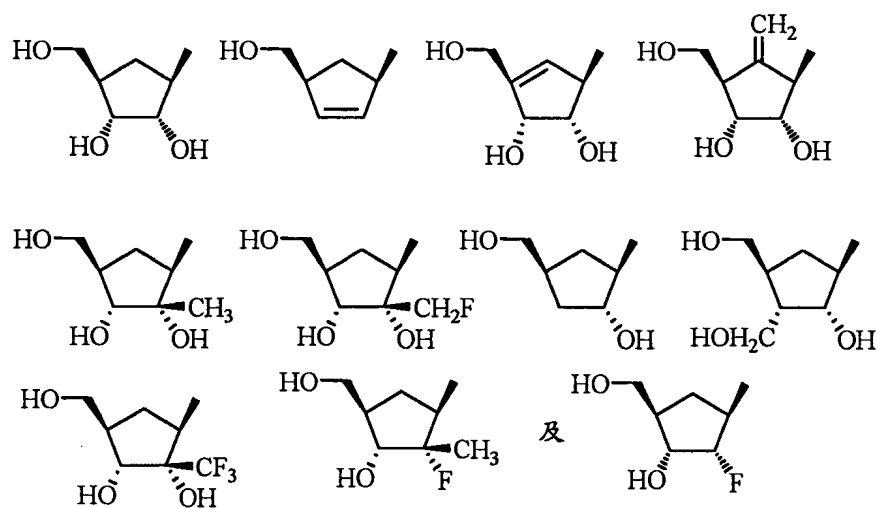
特定實例包括(但不限於)以下化合物：

**D 組**

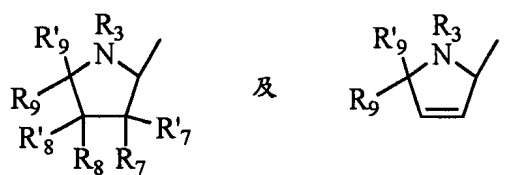
經取代之環烷基及環烯基化合物的實例包括由以下通用結構表示之彼等化合物：



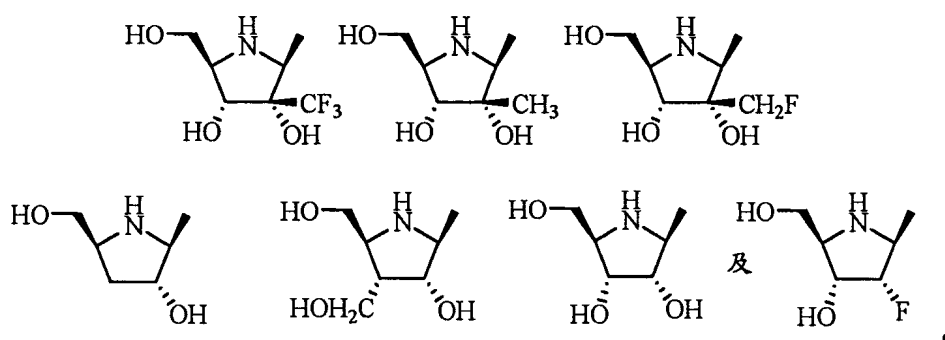
特定實例包括(但不限於)以下化合物：

**E 組**

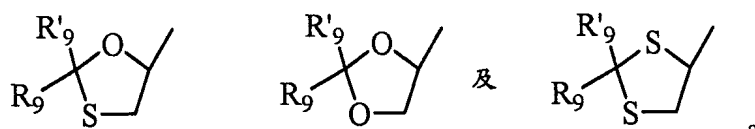
經取代之二氫吡咯啶基及四氫吡咯啶基化合物的實例包括由以下通用結構表示之彼等化合物：



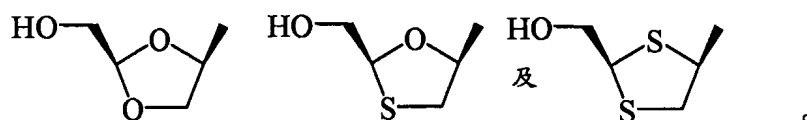
特定實例包括(但不限於)以下化合物：

**F 組**

經取代之二氧戊環、經取代之硫氧戊環及經取代之二硫戊環化合物的實例包括由以下通用結構表示之彼等化合物：



特定實例包括(但不限於)以下化合物：



對於A-F組中之結構而言，以下定義適用：

R_7 為 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F；且 R'_7 為 H、F、OH、O-烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基；或 R_7 及 R'_7 共同可為 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_7 與 R'_7 皆不為 OH；且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 NH_2 時，另一者不為 OH；且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 N_3 時，另一者不為 OH；

R_8 為 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F；且 R'_8 為 H、F、OH、O-烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基；或 R_8 及 R'_8 共同可為 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_8 與 R'_8 皆不為 OH；且當 R_8 及 R'_8 中之一者為 NH_2 時，另一者不為 OH；且當 R_8 及 R'_8 中之一者為 N_3 時，另一者不為 OH；或 R_7 及 R_8 共同可形成



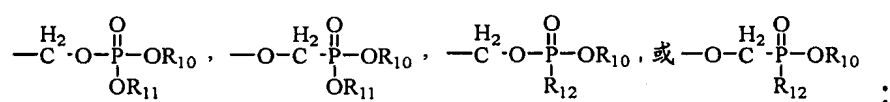
其中： R_{100} 為 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基或雜芳基；其中 R_{100} 之任何 C_{1-12} 烷基及 C_{3-8} 環烷基未經取代或經 1-3 個選自鹵素、羥基、羧基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；且其中

R_{100} 之任何芳基或雜芳基未經取代或經1-5個獨立地選自
 R_{101} 之取代基取代；

各 R_{101} 獨立地為鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫
 基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、氰基、硝基、胺基、苯基、羧基、
 三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺
 基、 C_{1-4} 烷醯基、 C_{1-4} 烷醯氧基或 C_{1-4} 烷氧羰基；

R_9 為H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ；

R'_9 為 CH_2OR_{14} 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 $CHFOH$ 、 CF_2OH 、 CH_2 -
 二磷酸酯基、 CH_2 -三磷酸酯基、



R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為H、烷基、芳基、經取代之芳
 基、醯氧基烷基或 $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$ ；

R_{12} 為N連接之胺基酸殘基(例如 $-NH-CH(CH_3)CO_2$ 烷基
 或 $-NH-CH(\text{異丙基})-CO_2$ 烷基)；且

R_{14} 為H；

n 為2-5；且

m 為10-20。

在本發明之一特定實施例中，對於A-F組中之結構而
 言：

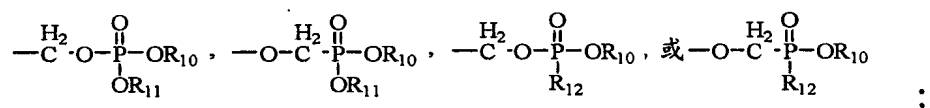
R_7 為H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或F；且 R'_7 為H、F、OH、O-烷
 基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或
 經取代之炔基；或 R_7 及 R'_7 共同可為 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_7
 與 R'_7 皆不為OH；且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 NH_2 時，另一者

不為OH；且當R₇及R'₇中之一者為N₃時，另一者不為OH；
R₇'為烷基或經取代之烷基。

R₈為H、OR₁₄、N₃、NH₂或F；且R'₈為H、F、OH、O-烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基；或R₈及R'₈共同可為=CH₂、=CHF；其中R₈與R'₈皆不為OH；且當R₈及R'₈中之一者為NH₂時，另一者不為OH；且當R₈及R'₈中之一者為N₃時，另一者不為OH；

R₉為H、CH₃、C₂H₅或N₃；

R'₉為CH₂OR₁₄、CH₂F、CH₂SH、CHFOH、CF₂OH、



R₁₀及R₁₁各自獨立地為H、烷基、芳基、經取代之芳基、鹼氧基烷基或(CH₂)_n-O-(CH₂)_mCH₃；

R₁₂為N連接之胺基酸殘基(例如-NH-CH(CH₃)CO₂烷基或-NH-CH(異丙基)-CO₂烷基)；

R₁₃為H、CH₃、C₂H₅、CH₂F、CH₂OH、CH₂CH₂F、CH₂CH₂OH、CH₂N₃、CH₂CH₂N₃、CH₂NH₂或CH₂CH₂NH₂；

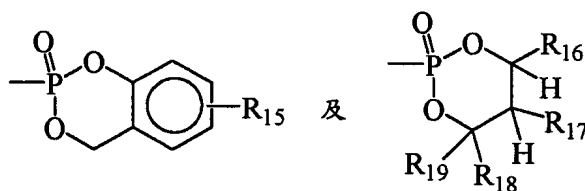
R₁₄為H；

n為2-5；且

m為10-20。

在一實施例中，對於式I化合物而言，R₁₄經置換以形成醫藥學上可接受之前藥，例如選自由以下各基組成之群的前藥：鹼基、氧基鹼基、磷酸酯基、磷酸酯基、磷酸酯、胺基磷酸酯基、二胺基磷酸酯基、胺基磷酸單酯、環狀胺

基磷酸酯基、環狀二胺基磷酸酯基、胺基磷酸二酯、 $C(O)CHR_{15}NH_2$ 、



其中：

R_{15} 為 H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基或胺基酸；

R_{16} 為 H、視情況經取代之單環芳基或視情況經取代之單環雜芳基；且 R_{17} 為 H、鹵素、CN、 $-CO-R_{20}$ 、 $-CON(R_{21})_2$ 、 $-CO_2R_{20}$ 、 $-SO_2R_{20}$ 、 $-SO_2N(R_{21})_2$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-R_{21}$ 、 $-N(R_{21})_2$ 、 $-O-COR_{20}$ 、 $-O-CO_2R_{20}$ 、 $-SCOR_{20}$ 、 $-S-CO_2R_{20}$ 、 $-NHCOR_{21}$ 、 $-NHCO_2R_{21}$ 、 $-(CH_2)_p-OR_{22}$ 或 $-(CH_2)_p-SR_{22}$ ；或 R_{16} 及 R_{17} 經由另外 3-5 個原子連接以形成於連接於磷之 O 的 β 及 γ 位置處與芳基稠合之視情況含有一個雜原子之環狀基團；或 R_{17} 及 R_{18} 如下文所述連接；

R_{18} 及 R_{19} 各自獨立地為 H、烷基、芳基、雜環烷基、芳烷基、視情況經取代之單環芳基或視情況經取代之單環雜芳基；或 R_{18} 及 R_{19} 經由另外 2-5 個原子連接以形成視情況含有 0-2 個雜原子之環狀基團；或 R_{17} 及 R_{18} 經由另外 3-5 個原子連接以形成視情況含有一個雜原子之環狀基團且 R_{19} 為 H、烷基、芳基、雜環烷基、芳烷基、視情況經取代之單環芳基或視情況經取代之單環雜芳基；且

R_{20} 為烷基、芳基、雜環烷基或芳基烷基；

R_{21} 為H、烷基、芳基、雜環烷基或芳基烷基；

R_{22} 為H或低碳醯基；且

p為2-3之整數。

合成方法

提供製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥的方法以及製備可用於製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之中間化合物的方法作為本發明之其他實施例。舉例而言，在一實施例中，本發明提供一種製備式I化合物之醫藥學上可接受之鹽的方法，其包含使相應式I化合物轉化為該鹽。

在另一實施例中，本發明提供一種製備式I化合物之前藥的方法，其包含使相應式I化合物轉化為該前藥。

在另一實施例中，本發明提供一種製備式I化合物之方法，其包含使包含一或多個保護基之相應式I化合物去保護以提供該式I化合物。

合成中間物

本發明亦提供適用於製備式I化合物或其鹽或前藥之合成中間物。舉例而言，本發明提供新穎合成中間物，諸如本文實例中所述者。

異構體及物理形態

熟習此項技術者應瞭解具有對掌性中心之本發明之化合物可以光學活性及外消旋形式存在且以光學活性及外消旋形式分離。一些化合物可展現多態現象。應瞭解本發明涵

蓋本發明之化合物(例如式I化合物)的任何外消旋、光學活性、多晶型、互變異構或立體異構形式或其混合物，其具有本文所述之適用性質，此項技術中熟知如何製備光學活性形式(例如，藉由經再結晶技術離析外消旋形式，藉由自光學活性起始物質合成，藉由對掌性合成，或藉由使用對掌性固定相之層析分離)及如何使用本文所述之標準測試或使用此項技術所熟知之其他類似測試測定抗病毒或抗癌活性。儘管本發明包括本文所述之化合物的所有異構形式，但是本發明之一實施例提供具有以下實例中所述之絕對立體化學的化合物。

醫藥組合物、投藥模式及治療方法

本揭示案提供如上文所詳述之通式I化合物，其為DNA及/或RNA病毒聚合酶抑制劑及抗癌劑。所揭示之化合物抑制各種形式之DNA及RNA病毒聚合酶，諸如(但不限於)病毒RdRp。因此，本揭示案之化合物具有治療及/或預防宿主之病毒感染及治療及/或預防由該等病毒感染引起或與該等病毒感染有關之各種疾病病況及/或病狀的效用。在一實施例中，該等化合物藉由抑制病毒RNA及DNA聚合酶而適用於以上所提及之治療及/或預防。該等病毒因子包括(但不限於)B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類免疫缺乏病毒、脊髓灰質炎病毒、科沙奇病毒A及B、鼻病毒、埃柯病毒、天花病毒、埃博拉病毒及西尼羅病毒。在一特定實施例中，病毒感染之病原體為黃病毒。

本揭示案提供一種通式I化合物及包含醫藥有效量之至

少一種如本文中所述之通式I化合物的醫藥組合物。該等化合物及/或醫藥組合物可用於製造供治療及/或預防其中需要抑制病毒RNA及DNA聚合酶之疾病或病狀的藥物。該等醫藥組合物亦可包含醫藥學上可接受之載劑及此項技術中已知之其他成份，或可僅包含通式I化合物。

包括(但不限於)媒劑、佐劑、賦形劑或稀釋劑之本文所述的醫藥學上可接受之載劑為熟習此項技術者所熟知。醫藥學上可接受之載劑通常對於活性化合物呈化學惰性且在使用條件下無有害副作用或毒性。醫藥學上可接受之載劑可包括聚合物及聚合物基質。

本揭示案中所述之化合物可藉由可與藥物一起使用之任何習知方法作為個別治療劑或與其他治療劑組合投與。

所述之化合物係以醫藥有效量投與。當然，所投與之化合物之醫藥有效量及醫藥組合物之劑量將視已知因素而不同，諸如特定藥劑之藥效學特徵及其投藥模式與途徑；接受者之年齡、健康情況及體重；疾病病況或病狀之嚴重性及階段；並行治療之種類；治療頻率；及所需效應。

可預期活性成份之日劑量為每天每公斤(kg)體重約0.001至1000毫克(mg)。在一實施例中，總量介於每天約0.1 mg/kg與約100 mg/kg體重之間；在一替代性實施例中，介於每天約1.1 mg/kg與約50 mg/kg體重之間；在另一替代性實施例中，介於每天0.1 mg/kg與約30 mg/kg體重之間。需要時，上述量可經一段時間以一系列較小劑量投與。醫藥有效量可基於欲傳遞之母體化合物的重量來計算。若鹽或

前藥本身展現活性，則醫藥有效量可如上所述使用鹽或前藥之重量或藉由熟習此項技術者已知之其他方式來估算。需要時，可以除每日一次之外的方式給予活性成份之劑量。

所投與之化合物的總量亦將藉由投藥途徑、時間及頻率以及可能伴隨化合物之投與之任何不良副作用的存在、性質及程度及所需生理效應來確定。熟習此項技術者應瞭解各種病狀或疾病病況(尤其慢性病狀或疾病病況)可能需要涉及多次投藥之長期治療。

本文所述之醫藥組合物的劑型(適合於投與之醫藥組合物的形式)每單位含有約0.1 mg至約3000 mg活性成份(亦即所揭示之化合物)。在此等醫藥組合物中，活性成份通常將以組合物之總重量計以約0.5-95重量%之量存在。多種劑型可作為單一治療之部分投與。活性成份可經投與以達成約0.2 μM 至70 μM 或約1.0 μM 至10 μM 之活性成份的峰值血漿濃度。

活性成份可以固體劑型(諸如膠囊、錠劑及粉末)或以液體劑型(諸如酏劑、糖漿及懸浮液)經口投與。其亦可以無菌液體劑型非經腸投與。活性成份亦可經鼻內(滴鼻劑)或藉由經由肺系統吸入來投與，諸如藉由基於推進劑之定量吸入器或乾粉吸入裝置來投與。其他劑型潛在地可能存在，諸如經皮投藥、經由貼片機構或軟膏投與。

適合於經口投與之調配物可包括：(a)液體溶液，諸如醫藥有效量之溶解於稀釋劑中的化合物，該等稀釋劑為諸如

水、生理食鹽水或橙汁；(b)膠囊、藥囊、錠劑、口含劑及片劑，各含有預定醫藥有效量之呈固體或顆粒之活性成份；(c)散劑；(d)於適當液體中之懸浮液；及(e)合適之乳液。液體調配物可包括稀釋劑，諸如水及醇，例如乙醇、苳醇、丙二醇、丙三醇及聚乙烯醇，其中添加或不添加醫藥學上可接受之界面活性劑、懸浮劑或乳化劑。膠囊形式可為普通硬殼或軟殼明膠類型，其含有(例如)界面活性劑、潤滑劑及惰性填料，諸如乳糖、蔗糖、磷酸鈣及玉米澱粉。錠劑形式可包括以下一或多者：乳糖、蔗糖、甘露糖醇、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸、微晶纖維素、阿拉伯膠、明膠、瓜爾膠、膠態二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、滑石粉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸及其他賦形劑、著色劑、稀釋劑、緩衝劑、崩解劑、潤濕劑、防腐劑、調味劑及藥理學上相容之載劑。口含劑形式可包含於通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠之調味劑中之活性成份，以及片劑包含於諸如明膠及丙三醇或蔗糖及阿拉伯膠之惰性基劑中之活性成份，乳液及凝膠除含有活性成份外亦含有此項技術中已知之載劑。

適合於非經腸投與之調配物包括水性及非水性、等滲無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與患者血液等滲之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑。

化合物可於生理學上可接受之稀釋劑中於醫藥學上可接

受之載劑中投與，該等載劑為諸如無菌液體或液體混合物，包括水、生理食鹽水、水性右旋糖及相關糖溶液、醇（諸如乙醇、異丙醇或十六醇）、二醇（諸如丙二醇或聚乙二醇，諸如聚（乙二醇）400）、甘油縮酮（諸如2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲醇）、醚、油、脂肪酸、脂肪酸酯或甘油酯或乙醯化脂肪酸甘油酯，其中添加或不添加醫藥學上可接受之界面活性劑，諸如肥皂或清潔劑、懸浮劑（諸如果膠、卡波姆(carbomer)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或羧甲基纖維素)或乳化劑及其他醫藥佐劑。

可用於非經腸調配物中之油類包括石油、動物油、植物油或合成油。油類之特定實例包括花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄欖油、石蠟油及礦物油。適合用於非經腸調配物中之脂肪酸包括油酸、硬脂酸及異硬脂酸。油酸乙酯及十四烷酸異丙酯為合適之脂肪酸酯的實例。適合用於非經腸調配物中之肥皂包括脂肪鹼金屬、銨及三乙醇胺鹽，且合適之清潔劑包括：(a)陽離子型清潔劑，諸如鹵化二甲基二烷基銨及鹵化烷基吡啶；(b)陰離子型清潔劑，諸如磺酸烷基酯、磺酸芳基酯及烯烴磺酸酯，硫酸烷基酯、烯烴硫酸酯、醚硫酸酯及單甘油酸硫酸酯，及磺基丁二酸酯；(c)非離子型清潔劑，諸如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇醯胺及聚氧乙烯聚丙烯共聚物；(d)兩性清潔劑，諸如 β -胺基丙酸烷基酯及2-烷基咪唑啉四級銨鹽；及(e)其混合物。

非經腸調配物通常含有約0.5重量%至約25重量%之溶液

形式的活性成份。合適之防腐劑及緩衝劑可用於該等調配物中。為了減少或消除注射部位處之刺激，該等組合物可含有一或多種親水-親油平衡值(HLB)約12至約17之的非離子型界面活性劑。該等調配物中之界面活性劑含量在約5重量%至約15重量%之範圍內。合適之界面活性劑包括聚乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(諸如脫水山梨糖醇單油酸酯)，及氧化乙烯與由氧化丙烯與丙二醇縮合形成之疏水性基質的高分子量加合物。

醫藥學上可接受之賦形劑亦為熟習此項技術者所熟知。賦形劑之選擇將部分隨特定化合物而定，且隨用於投與組合物之特定方法來確定。因此，本發明醫藥組合物可呈許多種不同的合適調配物。以下方法及賦形劑僅為例示性且決不構成限制。醫藥學上可接受之賦形劑最好不會干擾活性成份之作用且不會引起不良副作用。合適之載劑及賦形劑包括溶劑(諸如水、醇及丙二醇)、固體吸收劑及稀釋劑、表面活性劑、懸浮劑、製錠黏合劑、潤滑劑、調味劑及著色劑。

單獨或與其他合適組份組合的本發明之化合物可製備成氣溶膠調配物，供吸入投與。此等氣溶膠調配物可置於加壓之可接受推進劑中，諸如二氯二氟甲烷、丙烷及氮。該等氣溶膠調配物可藉由定劑量吸入器來投與。其亦可調配成用於非加壓製劑之藥物，諸如用於噴霧器或霧化器中。

調配物可於單位劑量或多劑量密封容器(諸如安瓿及小瓶)中提供，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，在即將使

用之前僅需要添加例如水之無菌液體賦形劑以供注射。臨時注射溶液及懸浮液可由無菌散劑、顆粒及錠劑製備。對於用於可注射組合物之醫藥學上可接受之有效載劑的需求為一般熟習此項技術者所熟知。參見 *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker及Chalmers編，238-250 (1982)及 *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel，第4版，622-630 (1986)。

適合於局部投與之調配物包括：片劑，其包含於惰性基劑(諸如明膠及丙三醇，或蔗糖及阿拉伯膠)中之活性成份；以及乳膏、乳液及凝膠，其除含有活性成份外亦含有此項技術中已知之載劑。此外，經皮貼片可使用此項技術中已知之方法製備。

另外，適合於經直腸投與之調配物可藉由與各種基劑(諸如乳化基劑或水溶性基劑)混合而以栓劑形式提供。適合於經陰道投與之調配物亦可以子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧配方形式提供，其除含有活性成份外亦含有此項技術中已知合適之載劑。

熟習此項技術者應瞭解可利用向患者投與本發明之化合物的合適方法，且儘管可使用一種以上途徑投與特定化合物，但特定途徑可提供比另一途徑更即時且更有效的反應。

用於投與本發明之化合物的藥物劑型之適用實施例可如下加以說明。

許多硬殼膠囊係藉由向標準兩件式硬明膠膠囊各填充

100 mg 粉末狀活性成份、150 mg 乳糖、50 mg 纖維素及 6 mg 硬脂酸鎂來製備。

製備活性成份於可消化油(諸如大豆油、棉籽油或橄欖油)中之混合物且藉助於正排量泵(positive displacement pump)注入熔融明膠中以形成含有 100 mg 活性成份之軟明膠膠囊。洗滌且乾燥膠囊。活性成份可溶解於聚乙二醇、丙三醇及山梨糖醇之混合物中以製備水混溶性藥物混合物。

許多錠劑係藉由習知程序來製備以致劑量單位為 100 mg 活性成份、0.2 mg 膠態二氧化矽、5 mg 硬脂酸鎂、275 mg 微晶纖維素、11 mg 澱粉及 98.8 mg 乳糖。可塗覆適當水性及非水性塗層以增加可口性，改良精緻性及穩定性或延遲吸收。

即刻釋放錠劑/膠囊為藉由習知及新穎方法製備之固體口服劑型。此等單位在無用於即刻溶解及傳遞藥物之水的情況下經口服用。將活性成份混合於含有諸如糖、明膠、果膠及甜味劑之成份的液體中。藉由冷凍乾燥及固態萃取技術使此等液體固化為固體錠劑或囊片。可將藥物混合物與黏彈性及熱彈性糖及聚合物或發泡組份一起壓縮以產生欲用於即刻釋放之多孔基質而不需要水。

此外，本發明之化合物可以滴鼻劑形式或於定劑量及鼻用或頰用吸入器中投與。將藥物自鼻用溶液以細霧形式傳遞或自散劑以氣溶膠形式傳遞。

在一實施例中，本揭示案之教示提供該等醫藥組合物及

藥物於治療病毒感染或治療由該病毒感染引起或與該病毒感染有關之疾病病況及/或病狀之方法中的用途。在一實施例中，該治療為抑制諸如(但不限於)RdRp之病毒RNA或DNA聚合酶之結果。該治療或抑制無需完全有用。該治療方法包含以下步驟：(i)鑑別需要該治療之患者；(ii)提供該含有至少一種本發明之化合物的醫藥組合物；及(iii)投與治療有效量之該醫藥組合物以治療需要該治療之患者的病毒感染或抑制需要該治療之患者體內的病毒RNA或DNA聚合酶之活性。

在一實施例中，本揭示案之教示提供該等醫藥組合物及藥物於預防或抑止病毒感染或預防或抑止由該病毒感染引起或與該病毒感染有關之疾病病況及/或病狀之方法中的用途。在一實施例中，該預防或抑止為抑制諸如(但不限於)RdRp之病毒RNA或DNA聚合酶之結果。該預防、抑止或抑制無需完全有用。該預防或抑止方法可視情況包含以下步驟：(i)鑑別需要該預防之患者；(ii)提供該含有至少一種通式I化合物之醫藥組合物；及(iii)投與治療有效量之該醫藥組合物以預防或抑止需要該治療之患者的病毒感染或抑制需要該治療之患者體內的病毒RNA及DNA聚合酶之活性。

治療及預防病毒感染或由該病毒感染引起或與該病毒感染有關之疾病病況及/或病狀的方法可進一步包含投與治療有效量之本發明之化合物以及治療有效量之另一抗病毒劑，該抗病毒劑尤其可針對HCV具有活性。針對HCV具有

活性之藥劑包括(但不限於)利巴韋林、左旋韋林(levovirin)、偉拉咪定(viramidine)、胸腺素 α -1(thymosin α -1)、HCV NS3絲胺酸蛋白酶之抑制劑、單磷酸肌苷脫氫酶之抑制劑、干擾素- α 、聚乙二醇化干擾素- α (pegylated interferon- α /peginterferon- α)、干擾素- α 與利巴韋林之組合、聚乙二醇化干擾素- α 與利巴韋林之組合、干擾素- α 與左旋韋林之組合及聚乙二醇化干擾素- α 與左旋韋林之組合。干擾素- α 包括(但不限於)重組干擾素- α 2a、干擾素- α 2b、複合干擾素及經純化之干擾素- α 產物。

可向患者投與本揭示案之化合物及醫藥組合物以預防及/或治療多種癌症。癌症包括(但不限於)白血病及淋巴瘤，諸如急性淋巴細胞性白血病、急性非淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、霍奇金病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas)及多發性骨髓瘤；幼兒實體腫瘤，諸如腦腫瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、威爾姆氏瘤(Wilms Tumor)、骨腫瘤及軟組織肉瘤；常見成人實體腫瘤，諸如肺癌、結腸及直腸癌、乳癌、前列腺癌、尿道癌、子宮癌、口腔癌、胰腺癌、黑色素瘤及其他皮膚癌、胃癌、卵巢癌、腦腫瘤、肝癌、喉癌、甲狀腺癌、食道癌及睪丸癌。癌症可與病毒感染或病毒DNA或RNA聚合酶之活性有關。

治療及預防癌症之方法亦可包含進一步投與化學治療劑以及本揭示案之任何化合物或醫藥組合物。出於此目的可

使用任何合適之化學治療劑。化學治療劑通常選自由烷基化劑、抗代謝物、天然產物、激素藥劑及其他藥劑組成之群。

烷基化化學治療劑之實例包括卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、洛莫司汀(lomustine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、美法倫(melphalan)、氮芥(mechlorethamine)、丙卡巴肼(procarbazine)、塞替派(thiotepa)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、三伸乙基三聚氰胺(triethylenemelamine)、白消安(busulfan)、哌泊溴烷(pipobroman)、鏈佐星(streptozocin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、卡波鉑(carboplatin)及六甲基三聚氰胺(hexamethylmelamine)。

為抗代謝物之化學治療劑的實例包括阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲(hydroxyurea)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、氮絲胺酸(azaserine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、克拉屈濱(cladribine)及L-天冬醯胺酶。

為天然產物之化學治療劑的實例包括放線菌素D(actinomycin D)、博來黴素(bleomycin)、喜樹鹼(camptothecins)、道諾黴素(daunomycin)、多柔比星(doxorubicin)、依託泊苷(etoposide)、絲裂黴素

C(mitomycin C)、TAXOL™(太平洋紫杉醇(paclitaxel))、克癌易(taxotere)、替尼泊苷(teniposide)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞賓(vinorelbine)、米拉黴素(mithramycin)、黃膽素(idarubicin)、MITHRACIN™(普卡黴素(plicamycin))及脫氧助間型黴素(deoxycoformycin)。

激素化學治療劑之一實例包括他莫昔芬(tamoxifen)。上述其他化學治療劑之實例包括米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、長春鹼(vinblastine)及左旋咪唑(levamisole)。

化合物抑制病毒聚合酶之能力可使用已知檢定來評估。化合物抑制HCV NS5B聚合酶之能力可使用以下檢定來評估。

HCV NS5B聚合酶檢定

在藉由轉染人類肝母細胞瘤細胞株Huh7(Blight等人, Sci. 2000, 290, 1972)所得到之穩定HCV RNA複製細胞株AVA5中評估測試化合物之抗病毒活性(Okuse等人, Antiviral Res. 2005, 65, 23-34)。將化合物添加至分隔之培養物中, 每日一次, 歷時3天。藉由各次添加化合物來改變培養基。培養物通常在30-50%融合時開始該檢定且在處理最後一天期間達到融合。在給與最後劑量之化合物後24小時評估細胞內HCV RNA含量及細胞毒性。

使用用於HCV RNA含量(48孔及96孔盤上)及細胞毒性(96孔盤上)之一式三份培養物。總共6種未經處理之對照培養物及經 α -干擾素及利巴韋林處理之一式三份培養物充當

陽性抗病毒及毒性對照組。

使用習知墨點雜交方法量測細胞內HCV RNA含量，其中在各個別培養物中將HCV RNA含量標準化為B-肌動蛋白RNA之含量(Okuse等人，Antivir. Res. 2005, 65, 23-34)。使用中性紅上色率檢定量測細胞毒性(Korba及Gerin, Antivir. Res. 1992, 19, 55)。將經處理之培養物中的HCV RNA含量表示為未經處理之培養物中所偵測到的RNA之平均含量的百分比。

在此檢定中代表性式I化合物顯示顯著活性。

化合物合成

式I化合物可使用已知之合成中間物及合成程序來製備，或其可使用本文所述之合成中間物及合成程序來製備，例如如以下流程中所述來製備。

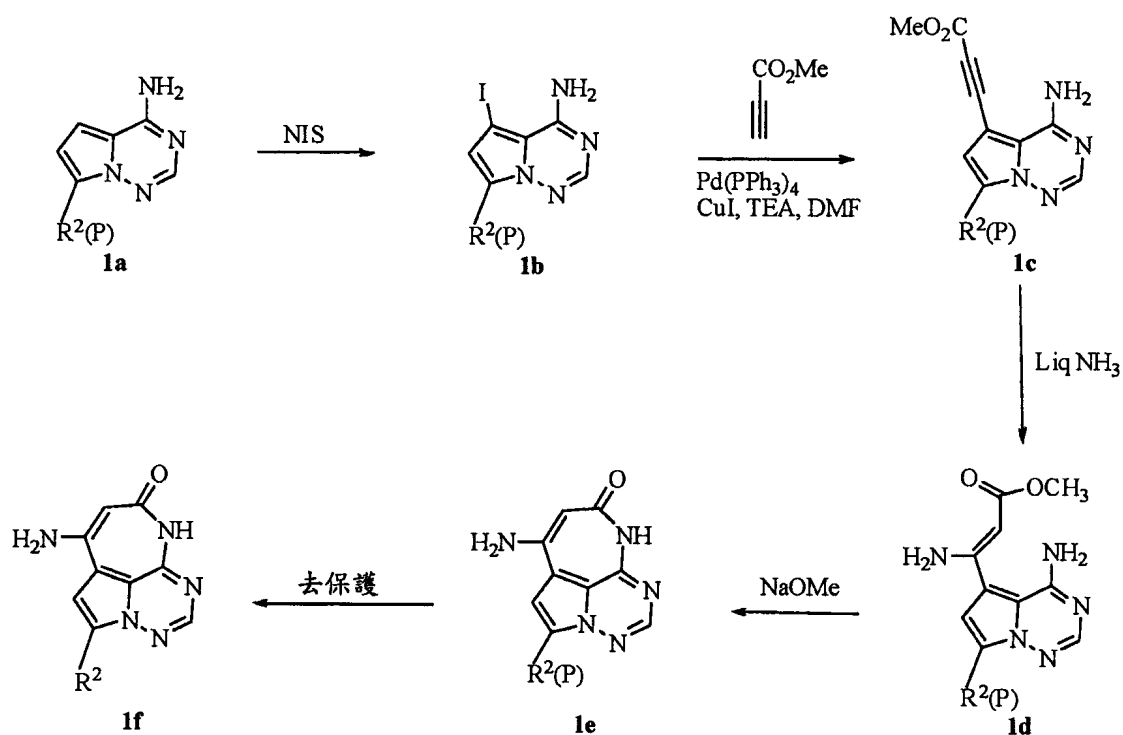
本文使用以下縮寫。

Tr :	三苯甲基
Bn :	苄基
TBDPS :	第三丁基二苯基矽烷基
m-CPBA :	3-氯過氧苯甲酸
TFA :	三氟乙酸
TBDMSCl :	氯化第三丁基二甲基矽烷
DMF :	二甲基甲醯胺
THF :	四氫呋喃
LDA :	二異丙基胺鋰
TEAB :	碳酸氫三乙基銨

MmTrCl :	氯化單甲氧基三苯甲基
MMTrCl :	氯化單甲氧基三苯甲基
DMAP :	二甲基胺基吡啶
DEAE :	二乙基胺基乙基-瓊脂糖
CMA-80 :	氯仿 80: MeOH 18: NH ₄ OH: 2
CMA-50 :	氯仿 50: MeOH 40: NH ₄ OH: 10
Bz :	苄醯基
BnBr :	苄基溴
LiHMDS :	六甲基二矽氮烷鋰
TBDPSCl :	氯化第三丁基二苯基矽烷
DMSO :	二甲亞砜
RMgBr :	溴化烷基鎂
DIBAL :	氫化二異丁基鋁
DBN :	1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯
DBU :	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
MeMgBr :	溴化甲基鎂
P :	表示合適之保護基
R :	在流程 41-86 中，R 可具有本文對於 R ² 所定義之值中之任一者

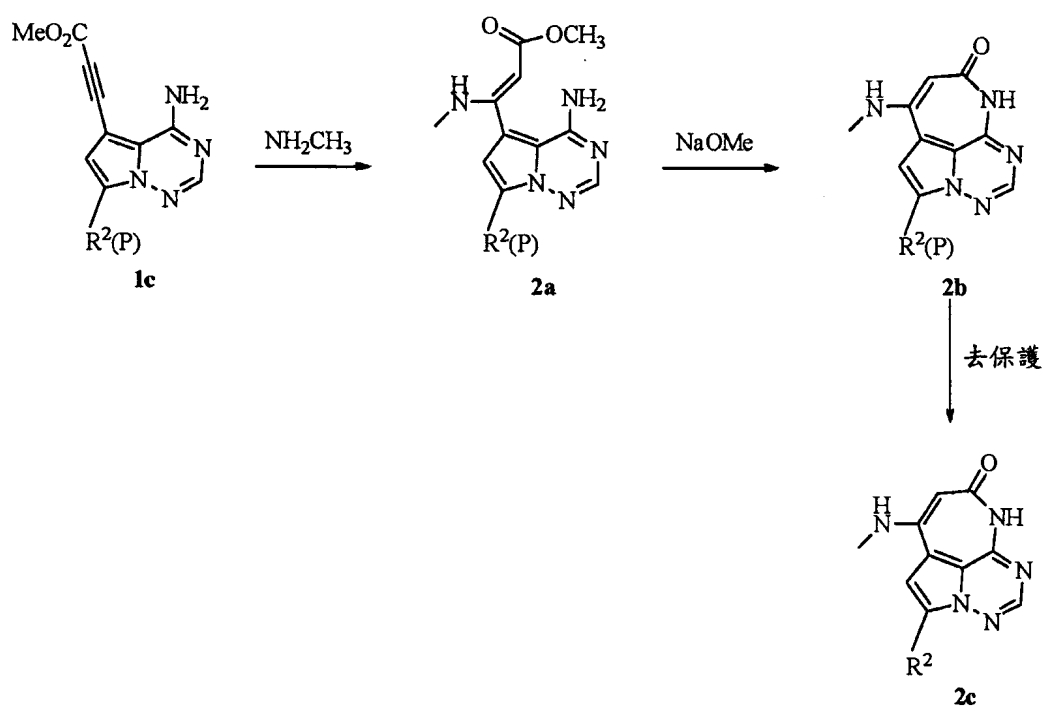
流程 1

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=NH_2$ ， $Z^1=H$ ， $R^1=H$ (1f)



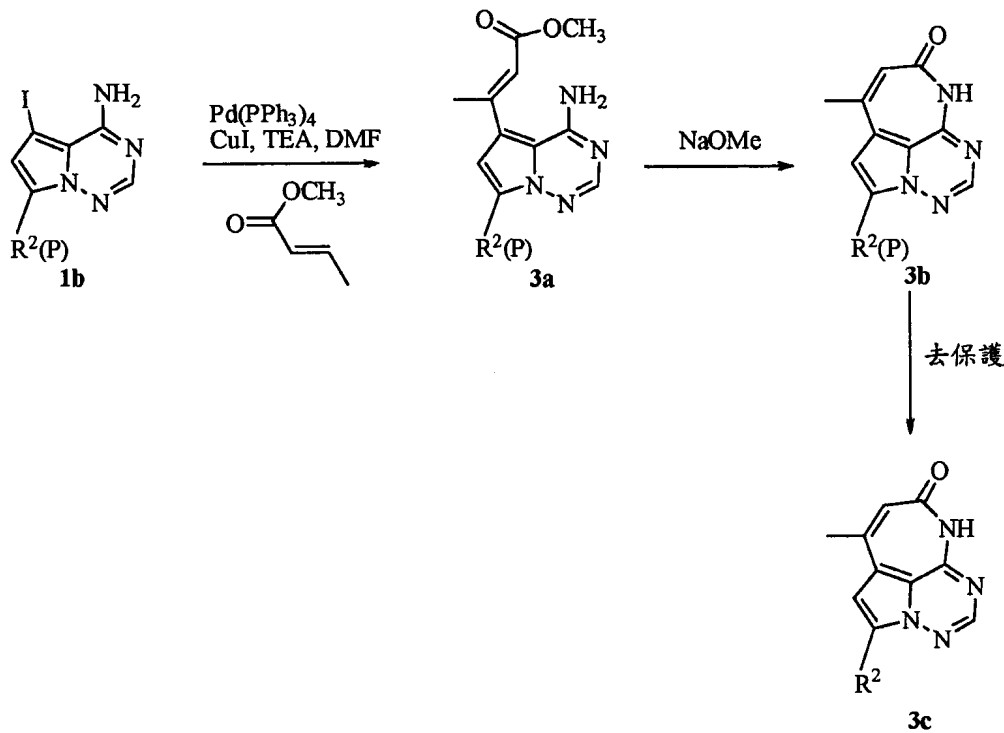
流程 2

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=NHCH_3$ ， $Z^1=H$ ， $R^1=H$ (2c)



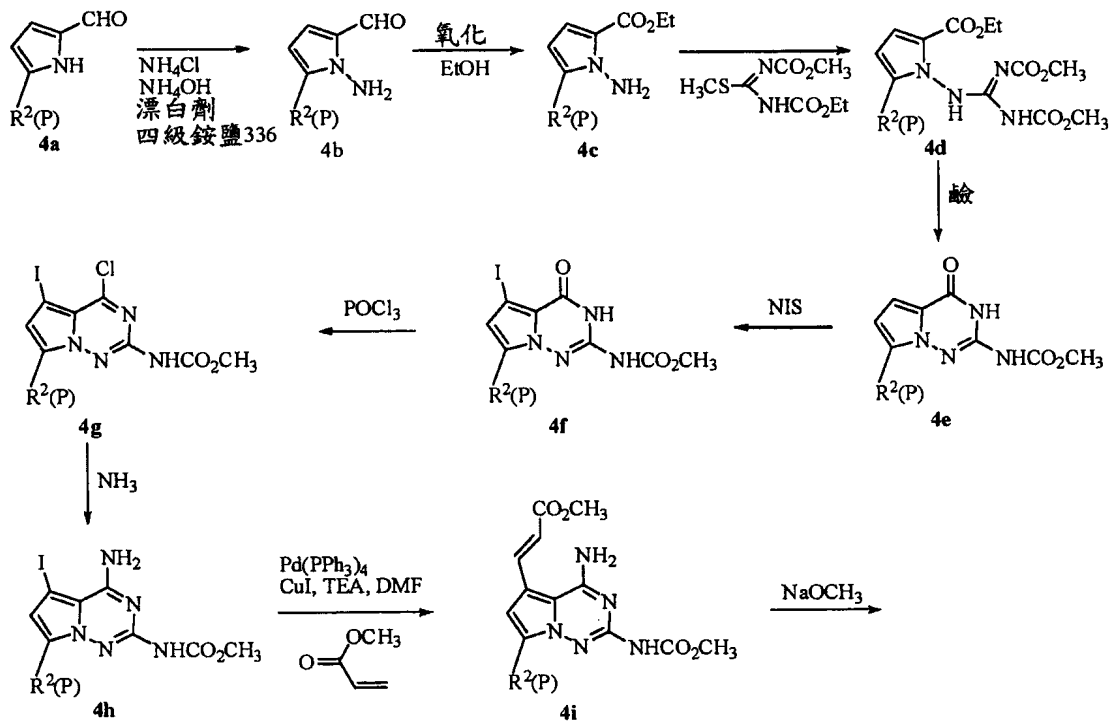
流程 3

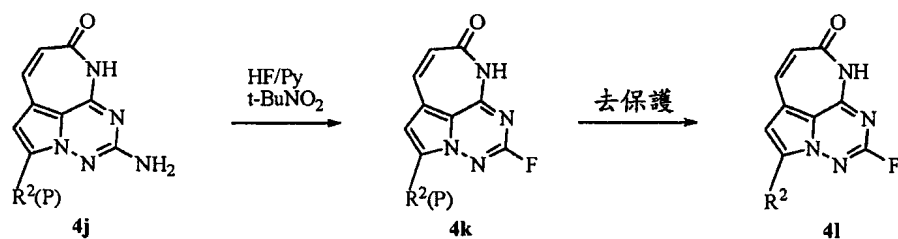
式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=CH_3$ ， $Z^1=H$ ， $R^1=H$ (3c)



流程 4

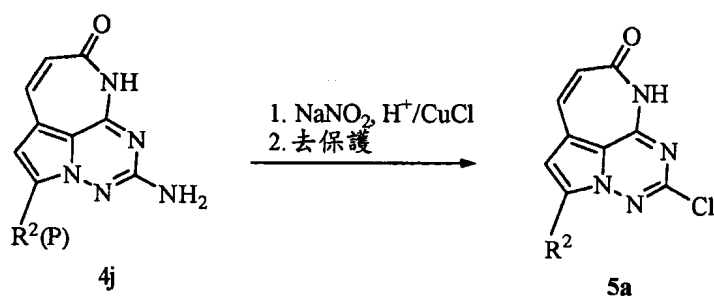
式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=Z^1=H$ ， $R^1=F$ (4l)





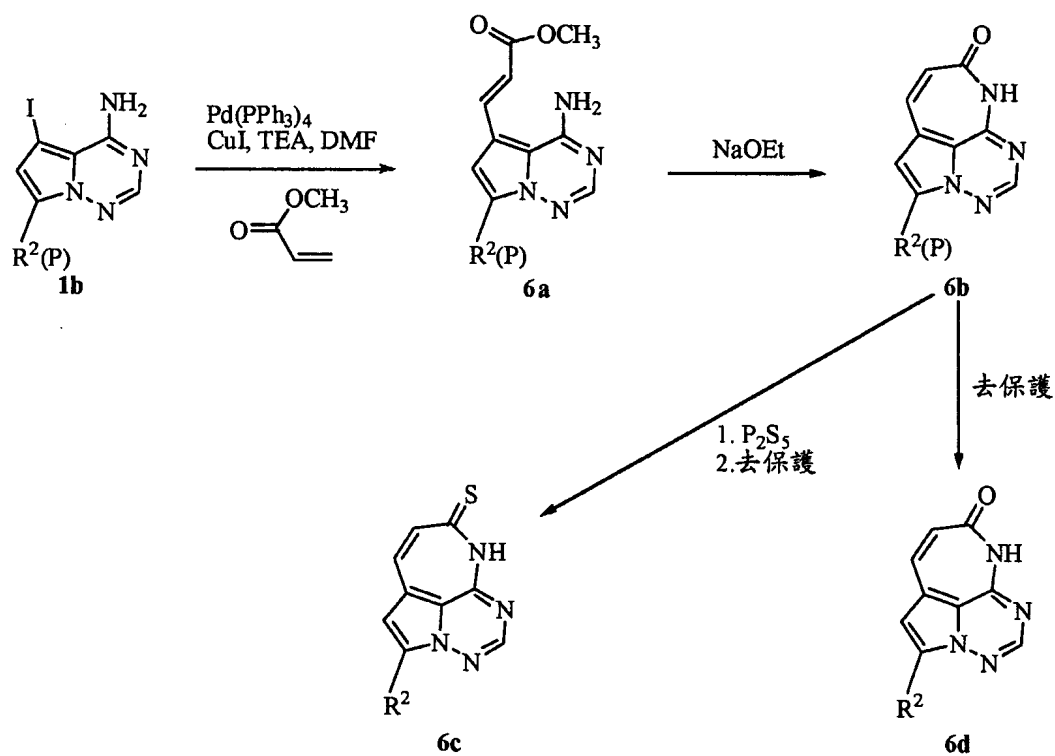
流程 5

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=Z^1=H$ ， $R^1=Cl$ (**5a**)



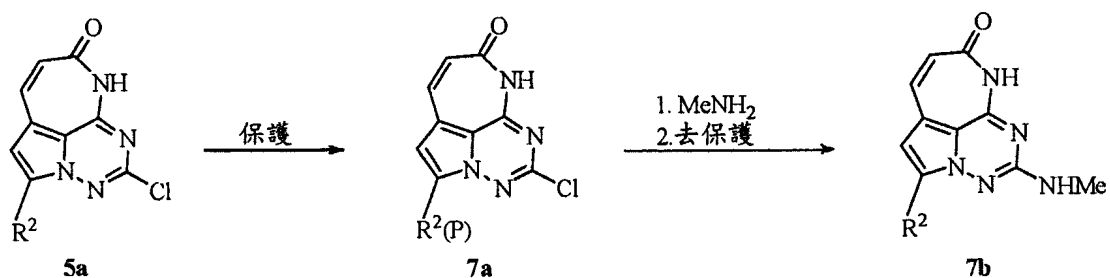
流程 6

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=S$ 或 O ， $Y^1=Z^1=H$ ， $R^1=H$ (**6c** 及 **6d**)



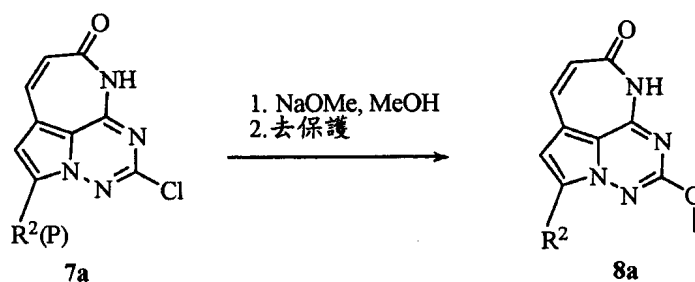
流程 7

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=Z^1=H$ ， $R^1=NHMe$ (7b)



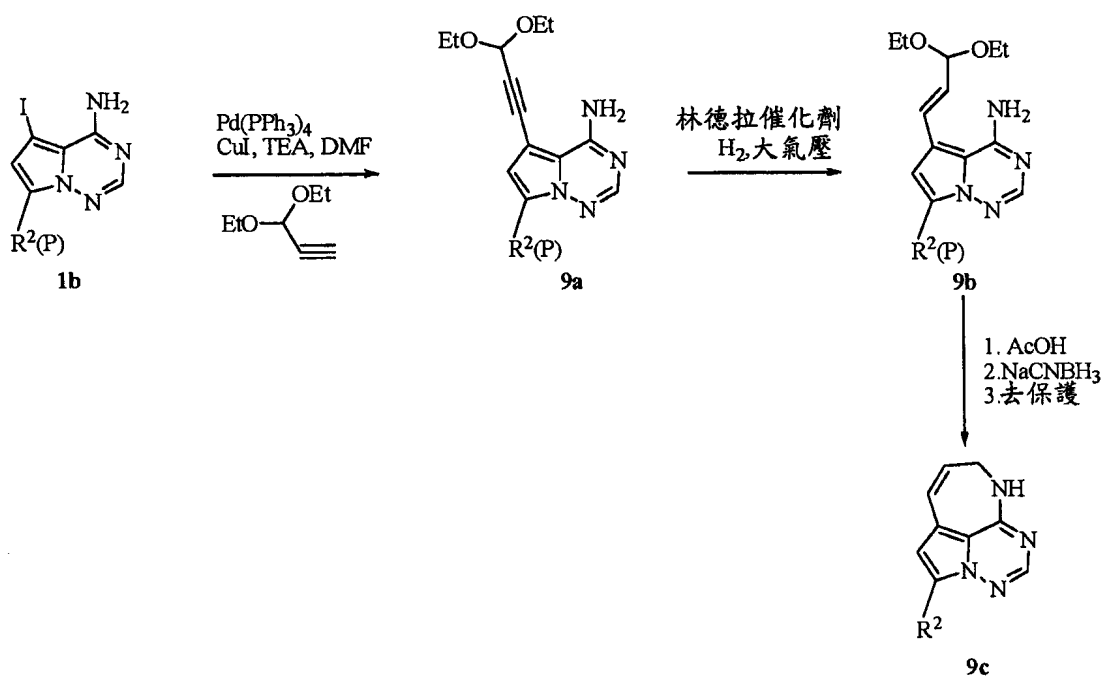
流程 8

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=Z^1=H$ ， $R^1=OCH_3$ (8a)



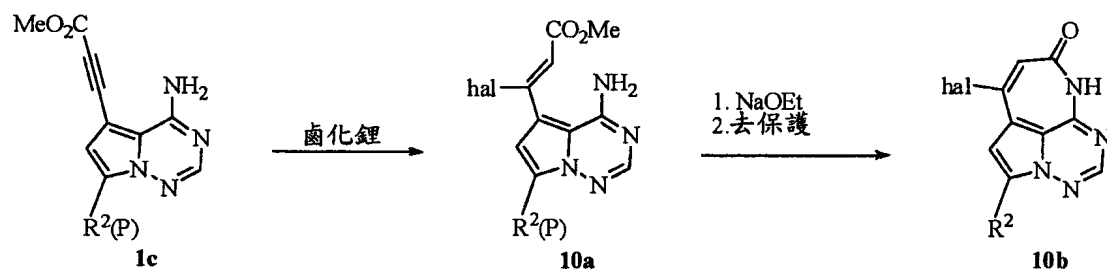
流程 9

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=$ 兩個氫， $Y^1=Z^1=H$ ， $R^1=H$ (9c)



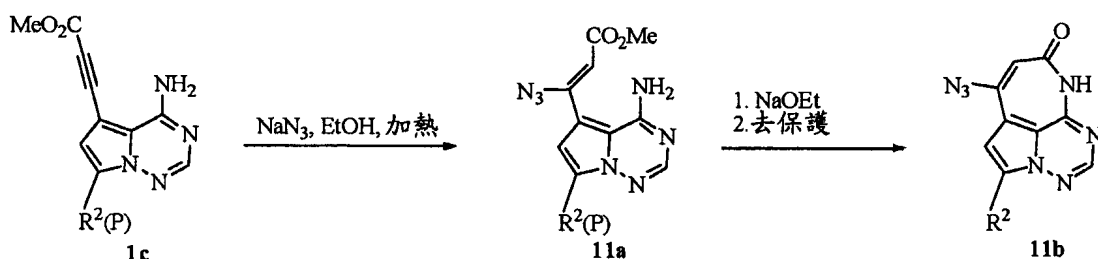
流程 10

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Z^1=H$ ， $Y^1=hal=$ 鹵素， $R^1=H(10b)$



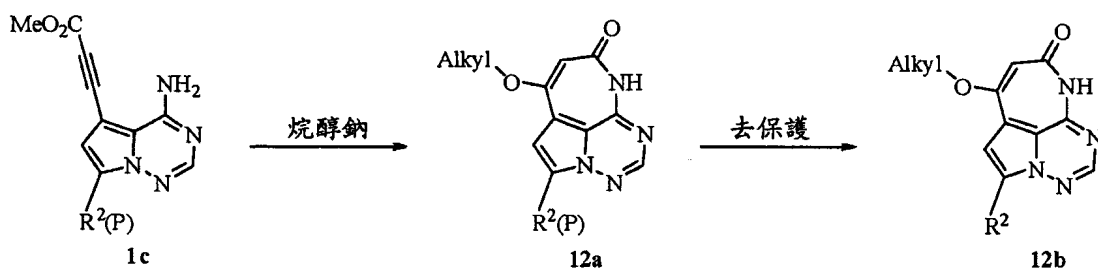
流程 11

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=N_3$ ， $Z^1=H$ ， $R^1=H(11b)$



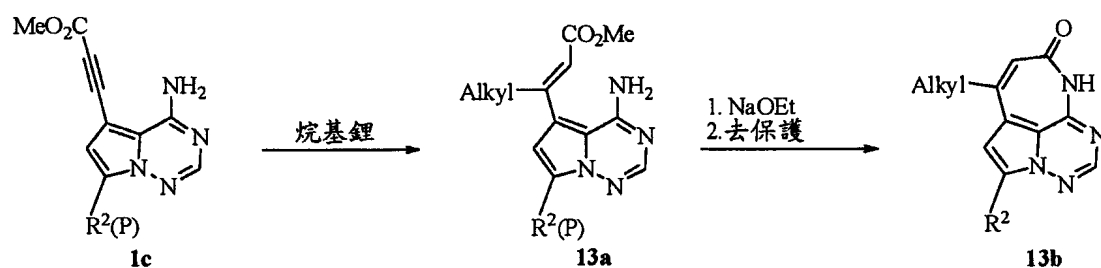
流程 12

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=O-$ 烷基， $Z^1=H$ ， $R^1=H(12b)$



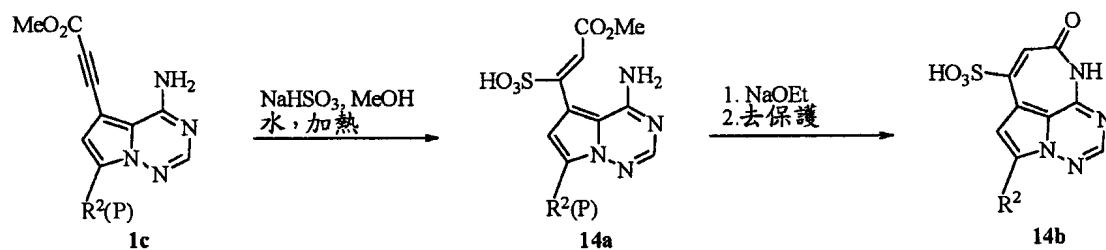
流程 13

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=$ 烷基， $Z^1=H$ ， $R^1=H$ (13b)



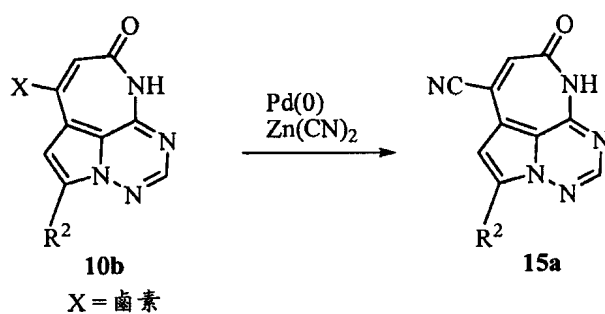
流程 14

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=SO_3H$ ， $Z^1=H$ ， $R^1=H$ (14b)



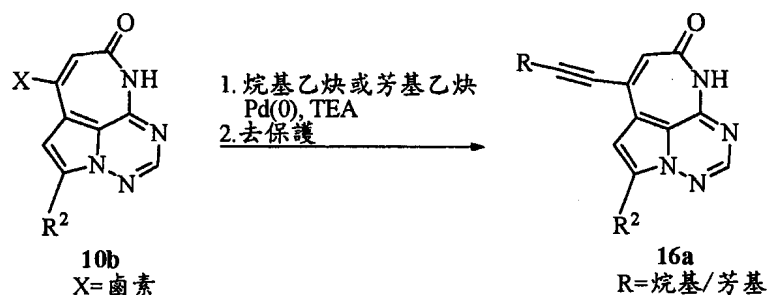
流程 15

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=CN$ ， $Z^1=H$ ， $R^1=H$ (15a)



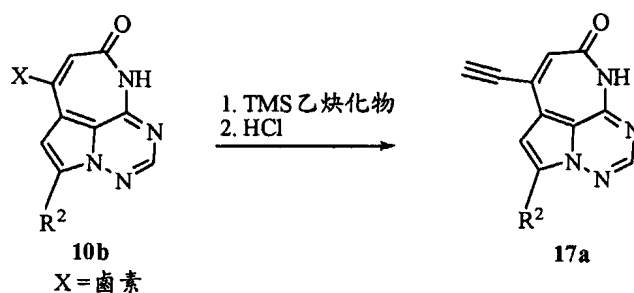
流程 16

式1化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=C \equiv CR$ ， $Z^1=H$ ， R =烷基或芳基， $R^1=H$ (16a)



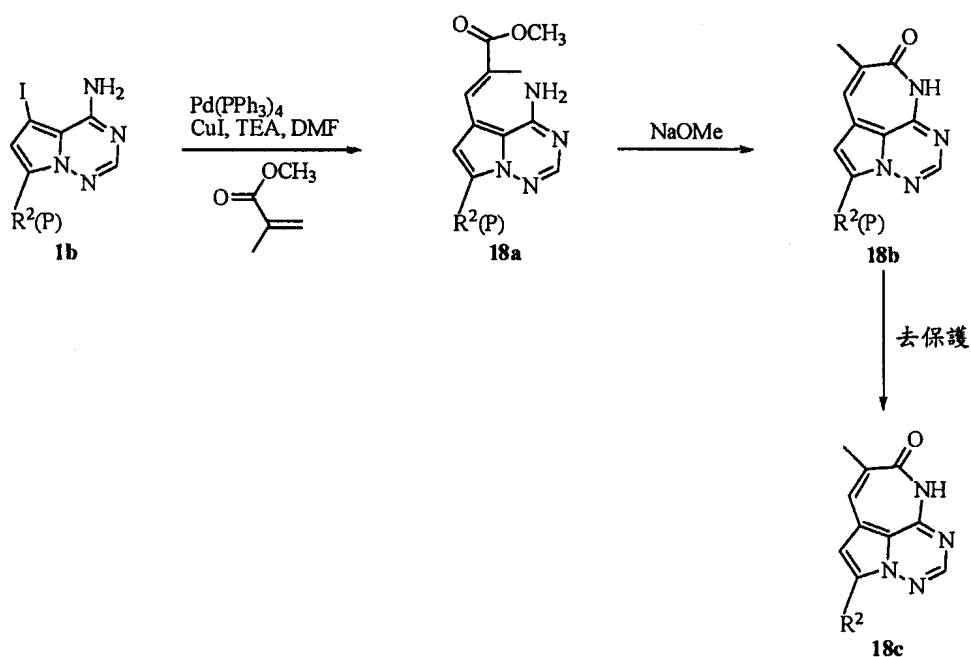
流程 17

式1化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=C \equiv CH$ ， $Z^1=H$ ， $R^1=H$ (17a)



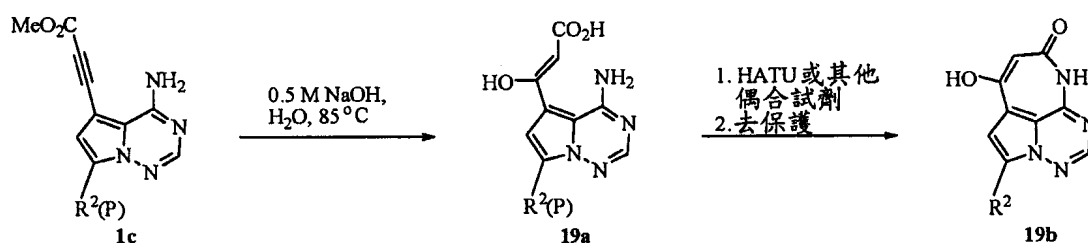
流程 18

式1化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=H$ ， $Z^1=CH_3$ ， $R^1=H$ (18c)



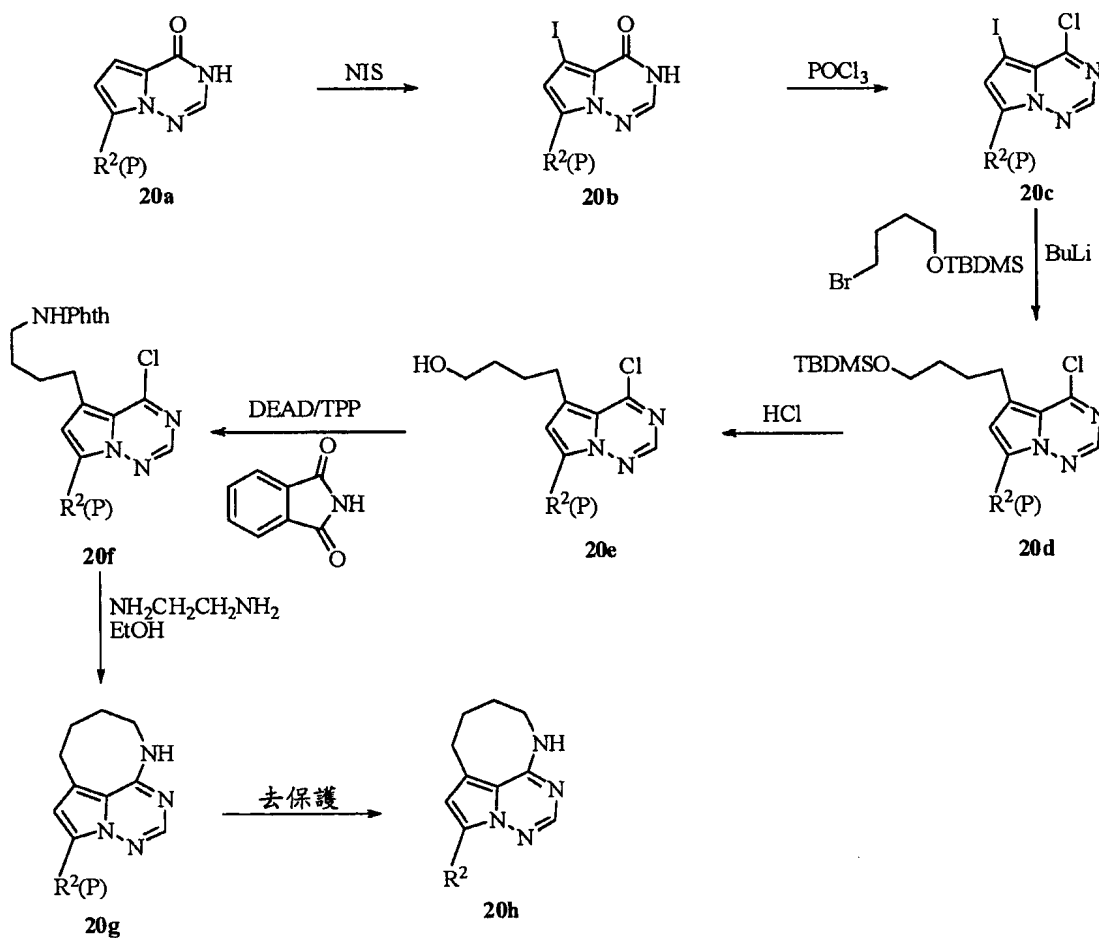
流程 19

式 1 化合物之合成；其中 $X^1=O$ ， $Y^1=OH$ ， $Z^1=H$ ， $R^1=H$ (19b)



流程 20

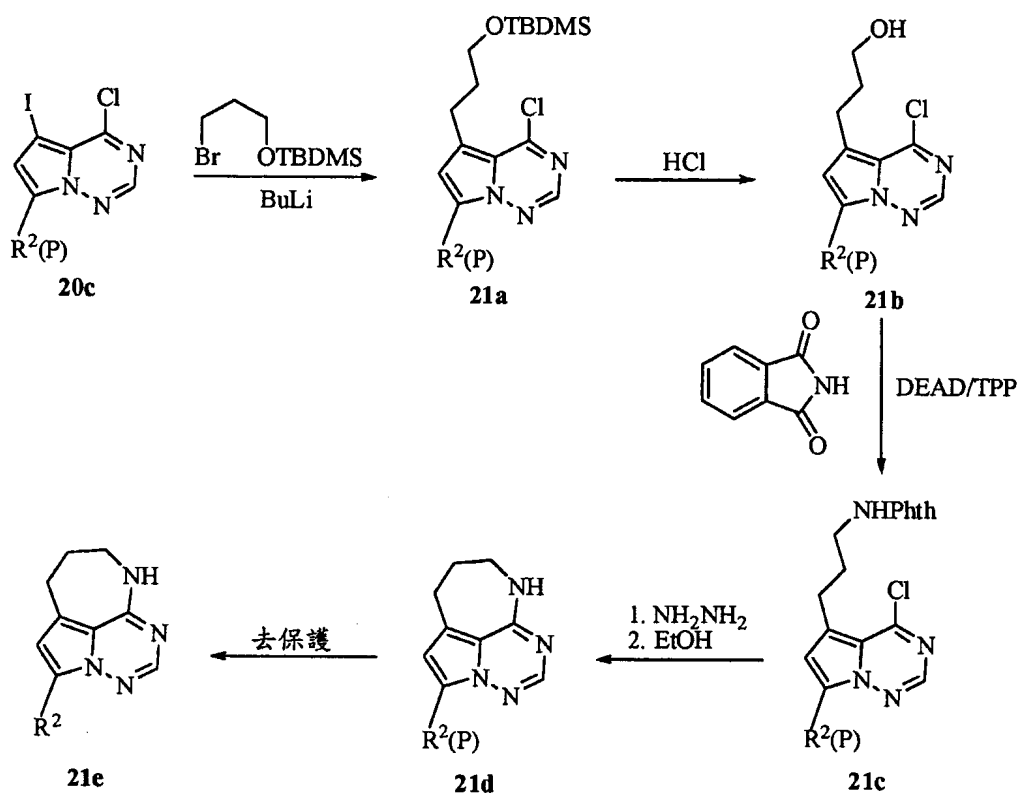
式 2 化合物之合成；其中 $X^2=$ 兩個氫， $Y^2=Z^2=H$ ， $t=2$ ， $R^1=H$ (20h)



流程 21

式 2 化合物之合成；其中 X^2 =兩個氫， $Y^2=Z^2=H$ ， $t=1$ ，

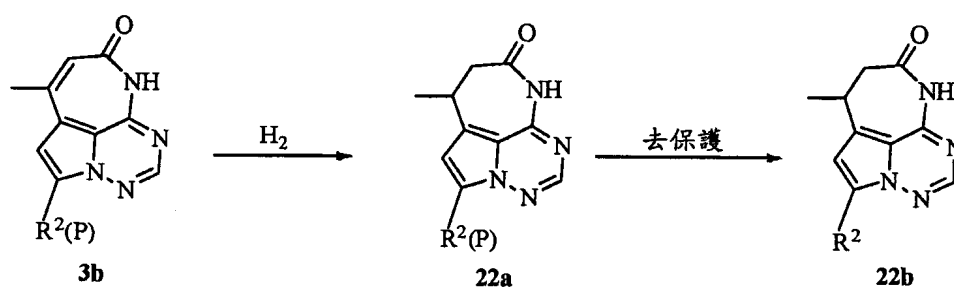
$R^1=H$ (21e)



流程 22

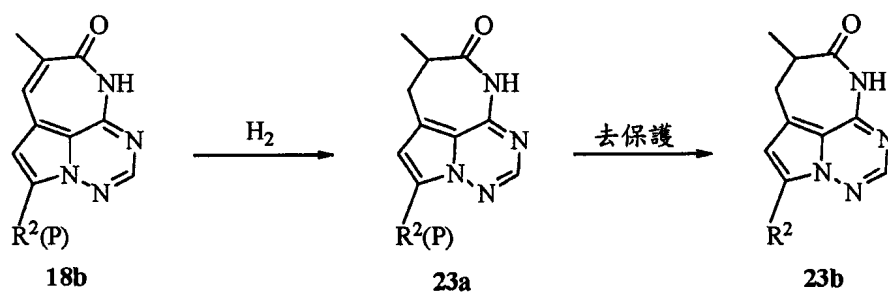
式 2 化合物之合成；其中 $X^2=O$ ， $Y^2=CH_3$ ， $Z^2=H$ ， $t=1$ ，

$R^1=H$ (22b)



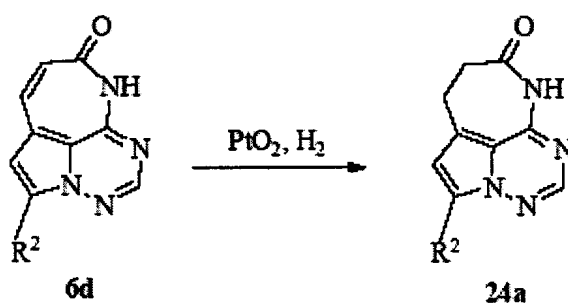
流程 23

式 2 化合物之合成；其中 $X^2=O$ ， $Y^2=H$ ， $Z^2=CH_3$ ， $t=1$ ， $R^1=H$ (23b)



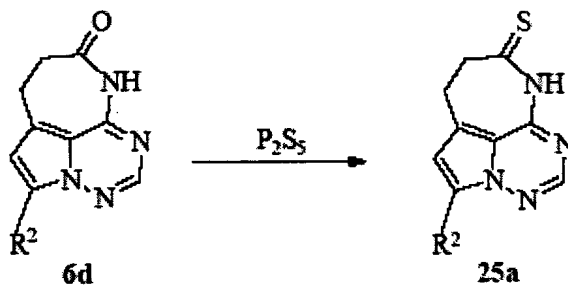
流程 24

式 2 化合物之合成；其中 $X^2=O$ ， $Y^2=Z^2=H$ ， $t=1$ ， $R^1=H$ (24a)



流程 25

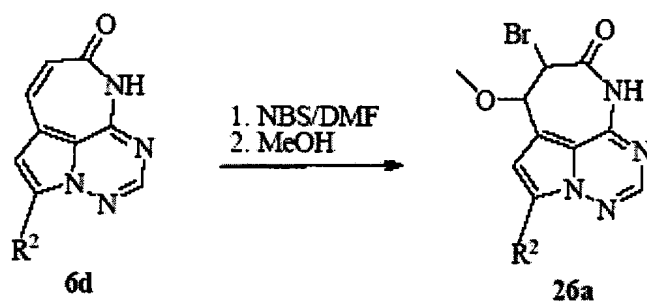
式 2 化合物之合成；其中 $X^2=S$ ， $Y^2=Z^2=H$ ， $t=1$ ， $R^1=H$ (25a)



流程 26

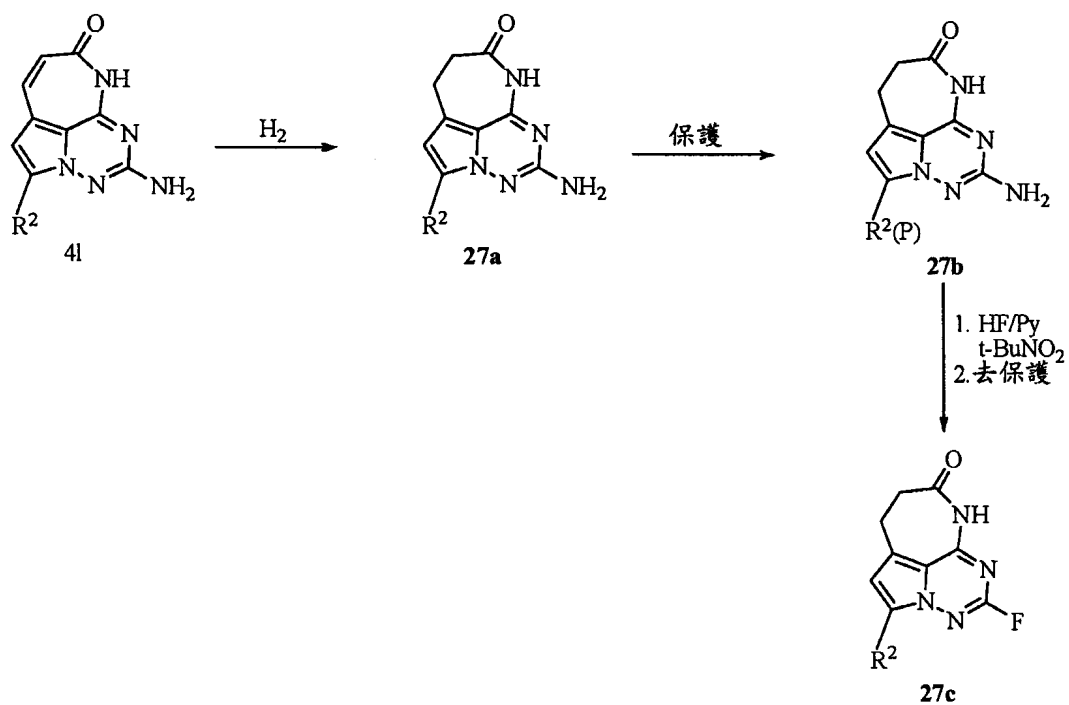
式 2 化合物之合成；其中 $X^2=O$ ， $Y^2=OCH_3$ ， $Z^2=Br$ ， $t=1$ ，

$R^1=H$ (26a)



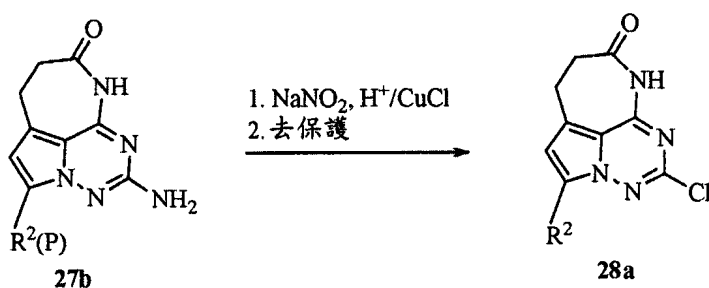
流程 27

式 2 化合物之合成；其中 $X^2=O$ ， $Y^2=Z^2=H$ ， $t=1$ ， $R^1=F$ (27c)



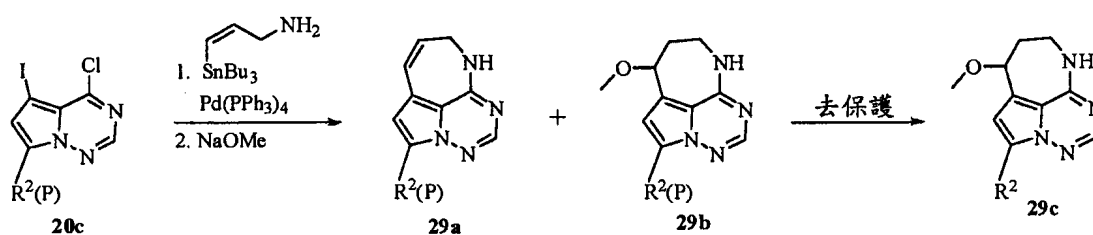
流程 28

式 2 化合物之合成；其中 $X^2=O$ ， $Y^2=Z^2=H$ ， $t=1$ ， $R^1=Cl(28a)$



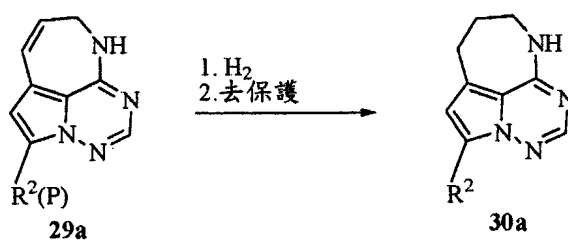
流程 29

式 2 化合物之合成；其中 $X^2=$ 兩個氫， $Y^2=OCH_3$ ， $Z^2=H$ ， $t=1$ ， $R^1=H(29c)$



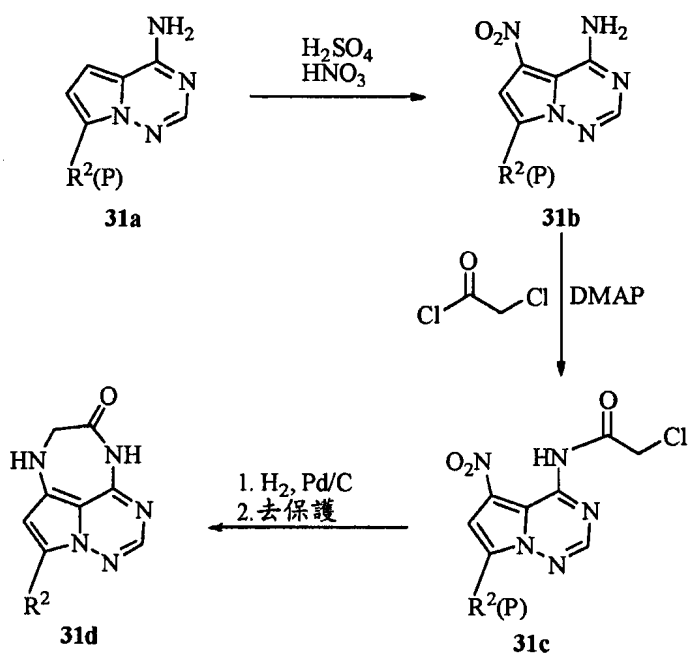
流程 30

式 2 化合物之合成；其中 $X^2=$ 兩個氫， $Y^2=Z^2=H$ ， $t=1$ ， $R^1=H(30a)$



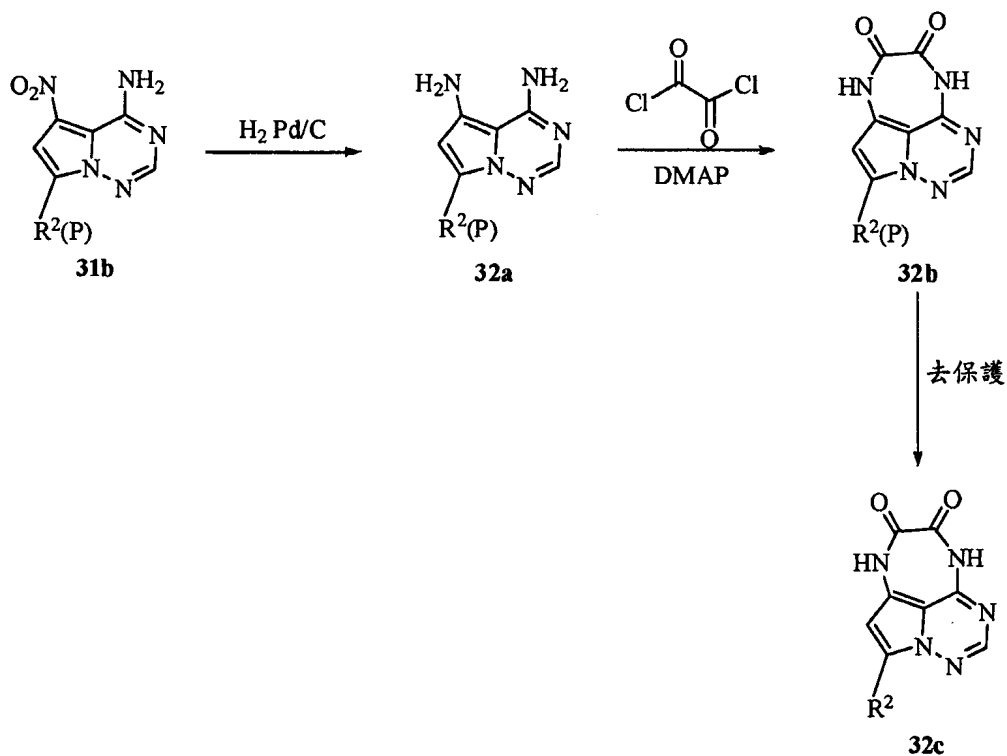
流程 31

式 4 化合物之合成；其中 $X^4=O$ ， $Y^4=$ 兩個氮， $R^1=H$ (31d)



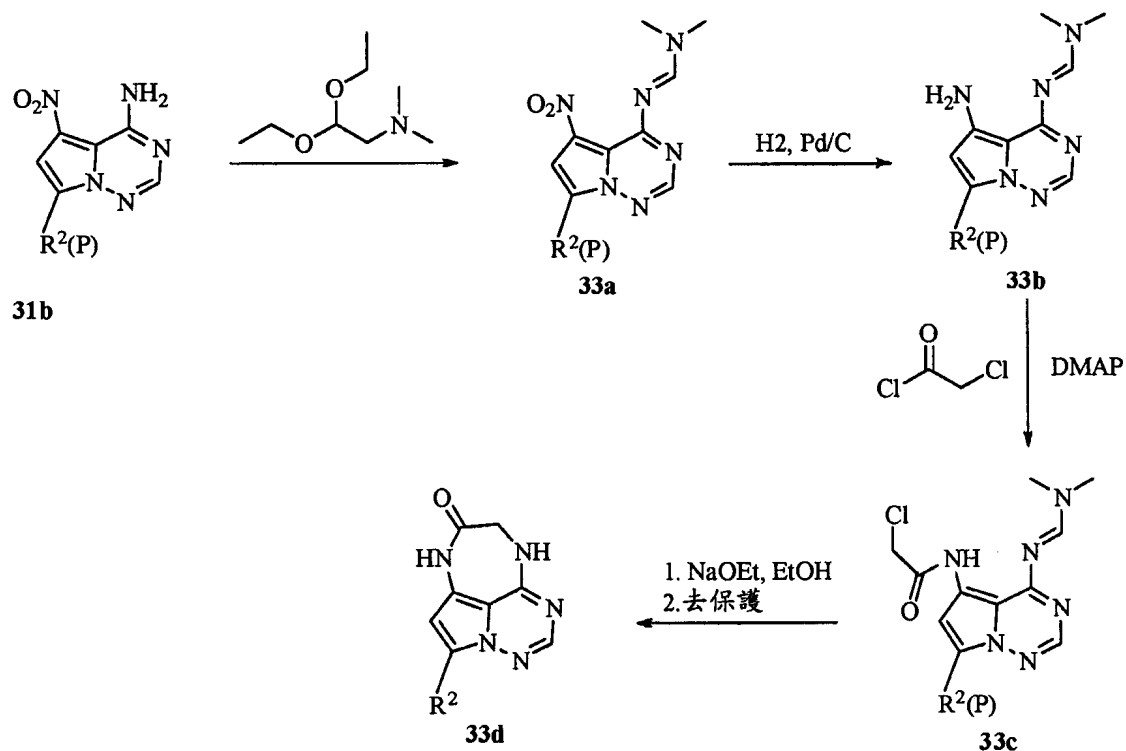
流程 32

式 4 化合物之合成；其中 $X^4=Y^4=O$ ， $R^1=H$ (32c)



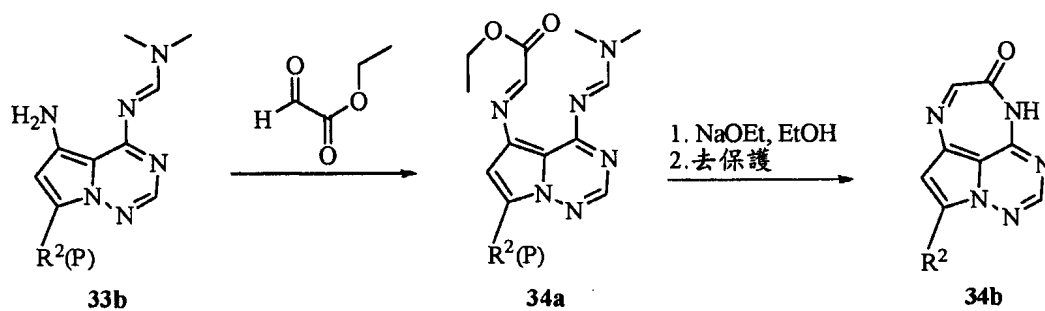
流程 33

式 4 化合物之合成；其中 X^4 =兩個氫， Y^4 =O， R^1 =H(33d)

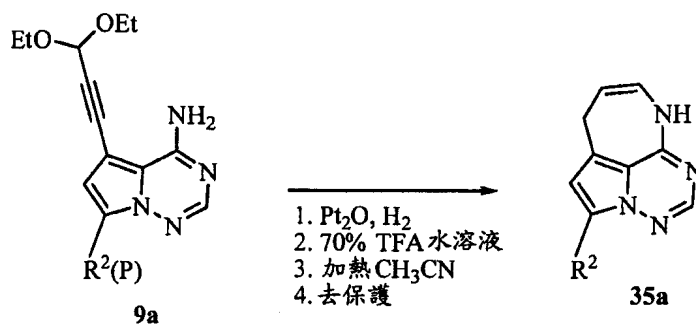


流程 34

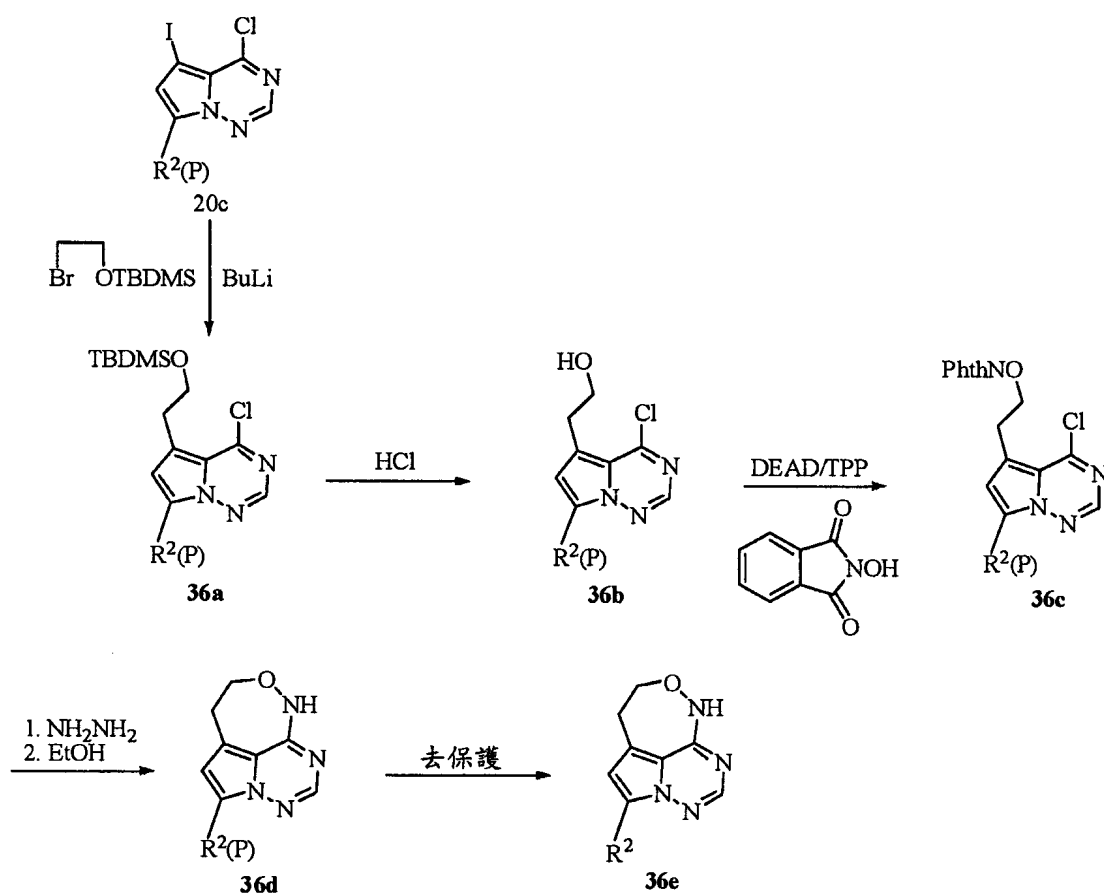
式 5 化合物之合成；其中 X^5 =O， R^1 =H(34b)



流程 35

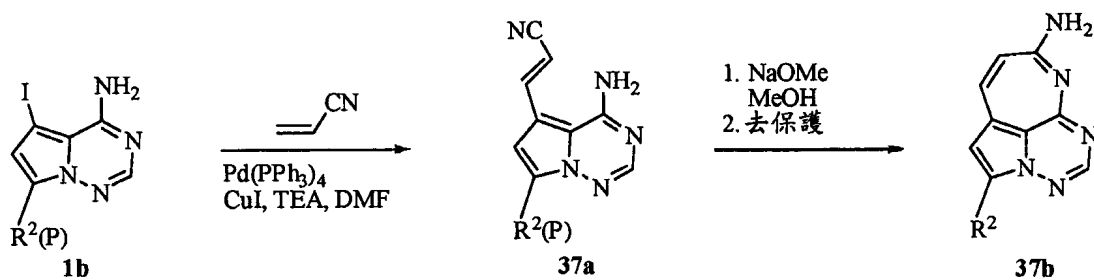
式 6 化合物之合成；其中 $R^1=H$ (35a)

流程 36

式 7 化合物之合成；其中 $R^1=H$ (36e)

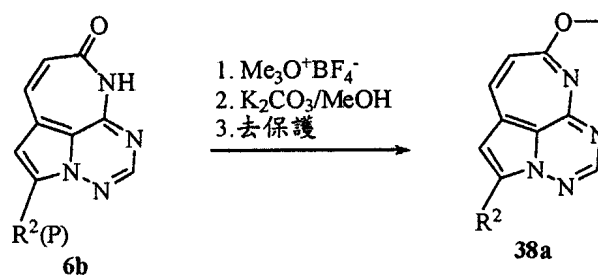
流程 37

式 8 化合物之合成；其中 $X^8 = \text{NH}_2$ ， $R^1 = \text{H}$ (37b)



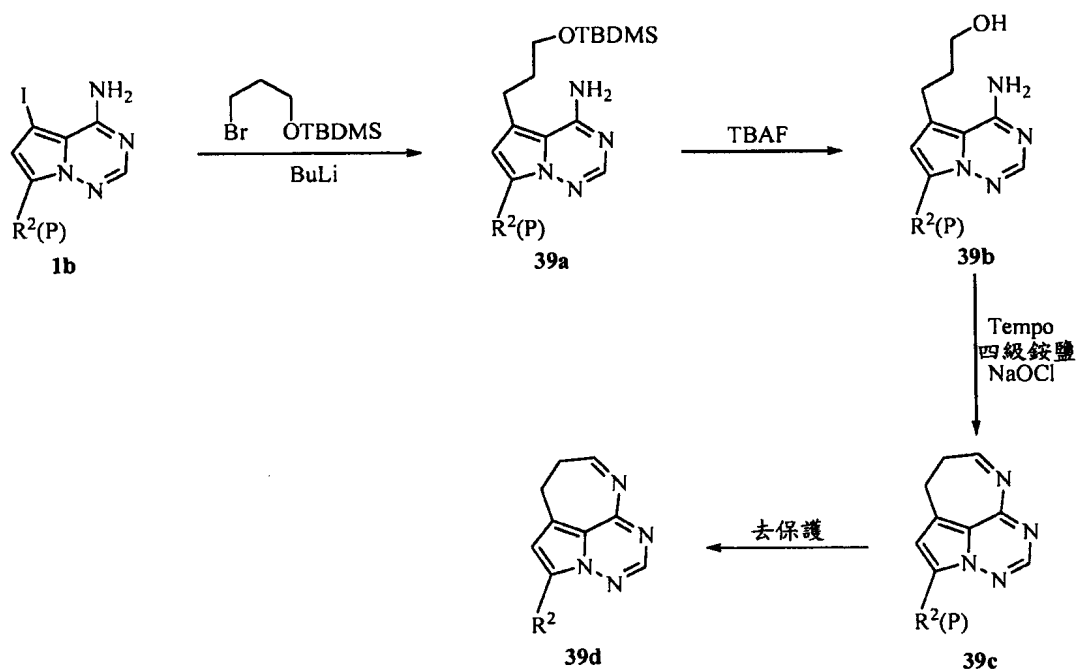
流程 38

式 8 化合物之合成；其中 $X^8 = \text{OCH}_3$ ， $R^1 = \text{H}$ (38a)

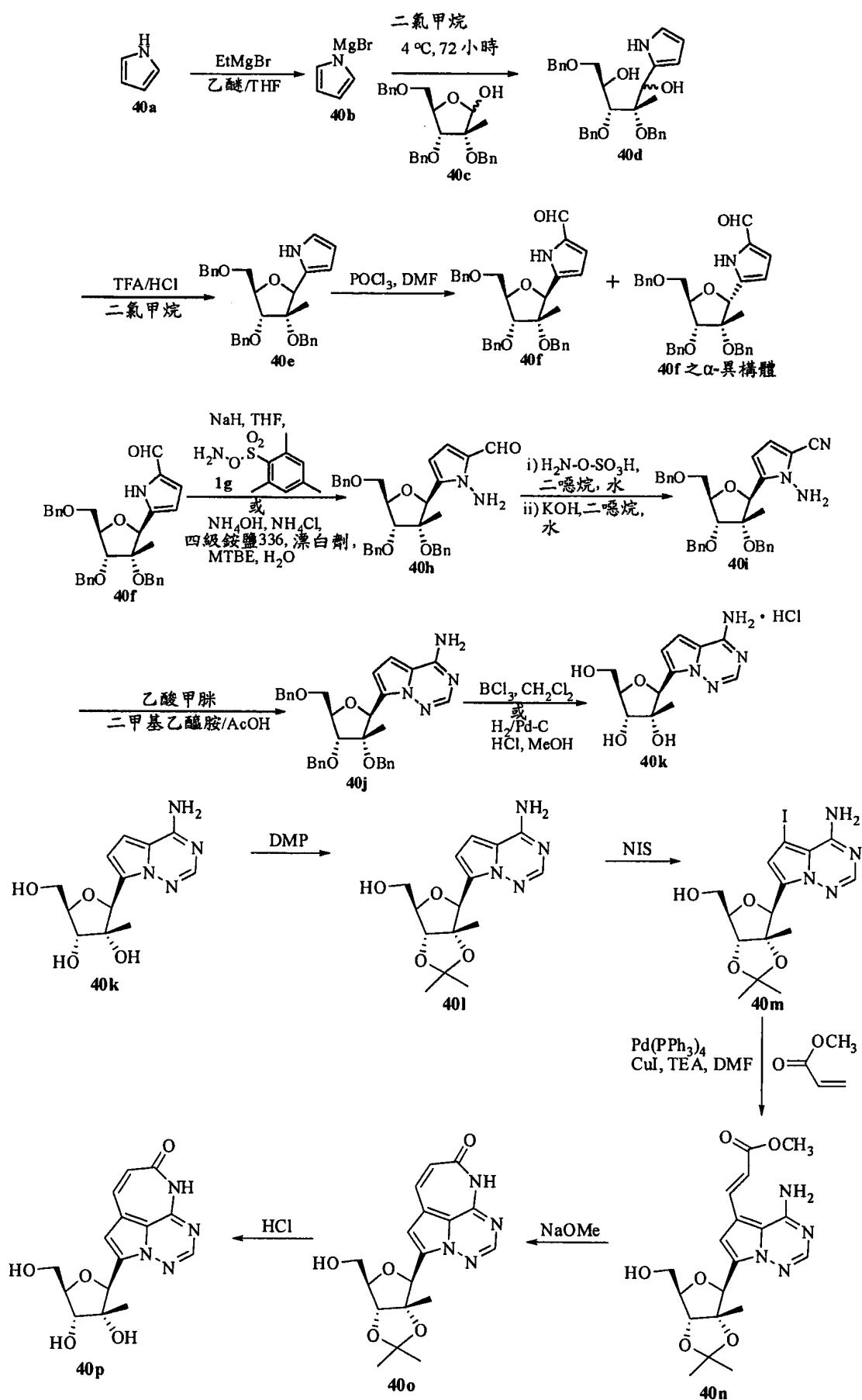


流程 39

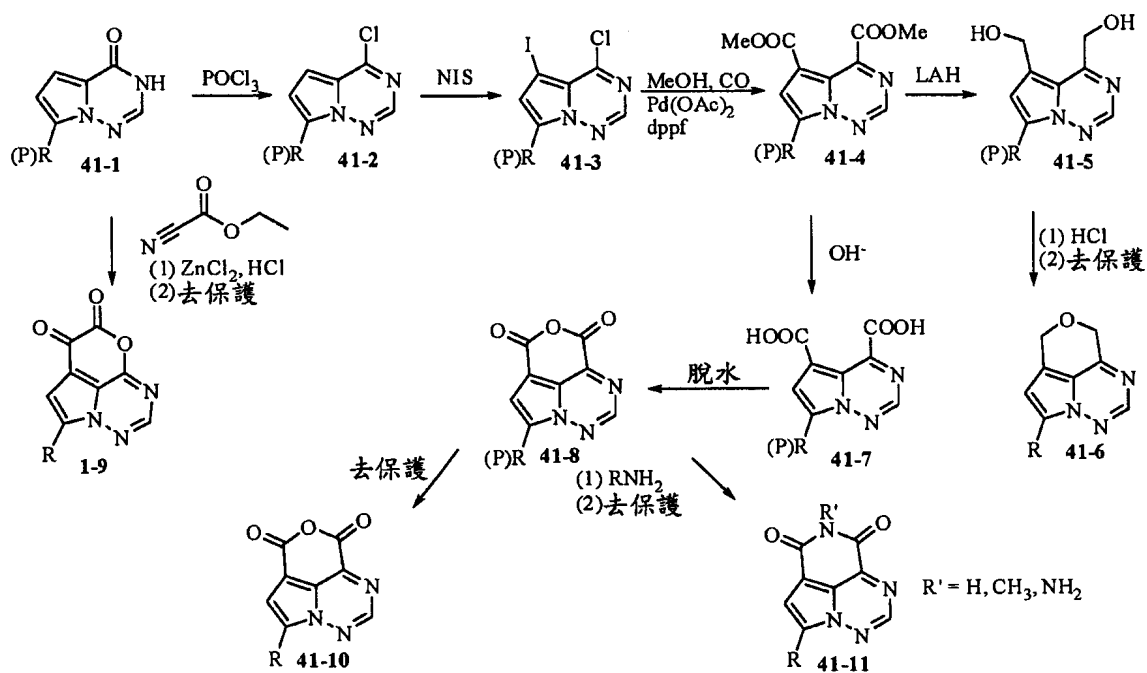
式 9 化合物之合成；其中 $R^1 = \text{H}$ (39d)



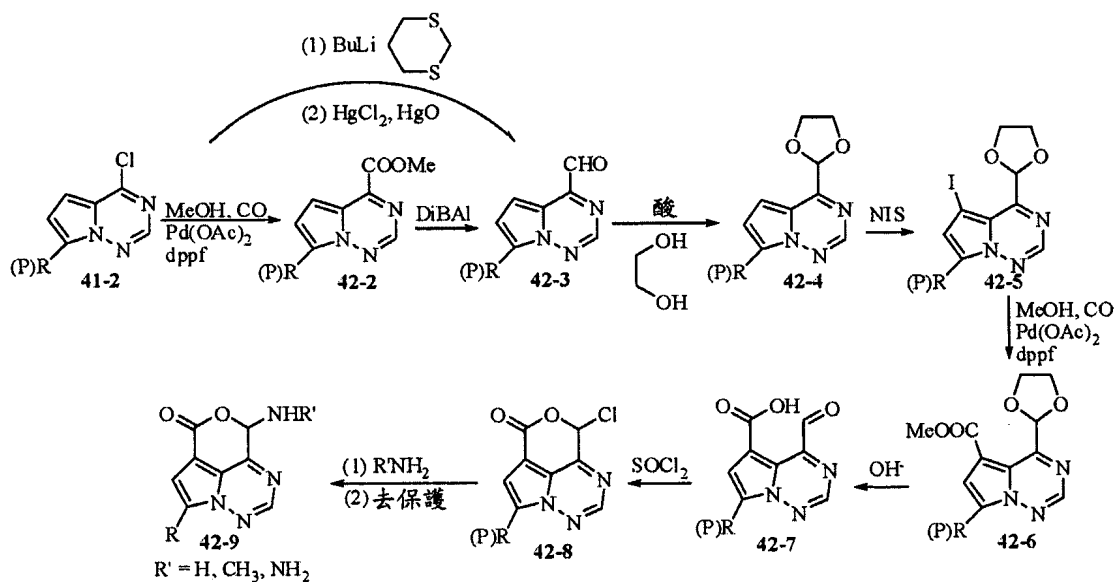
用於實例1之合成的流程40



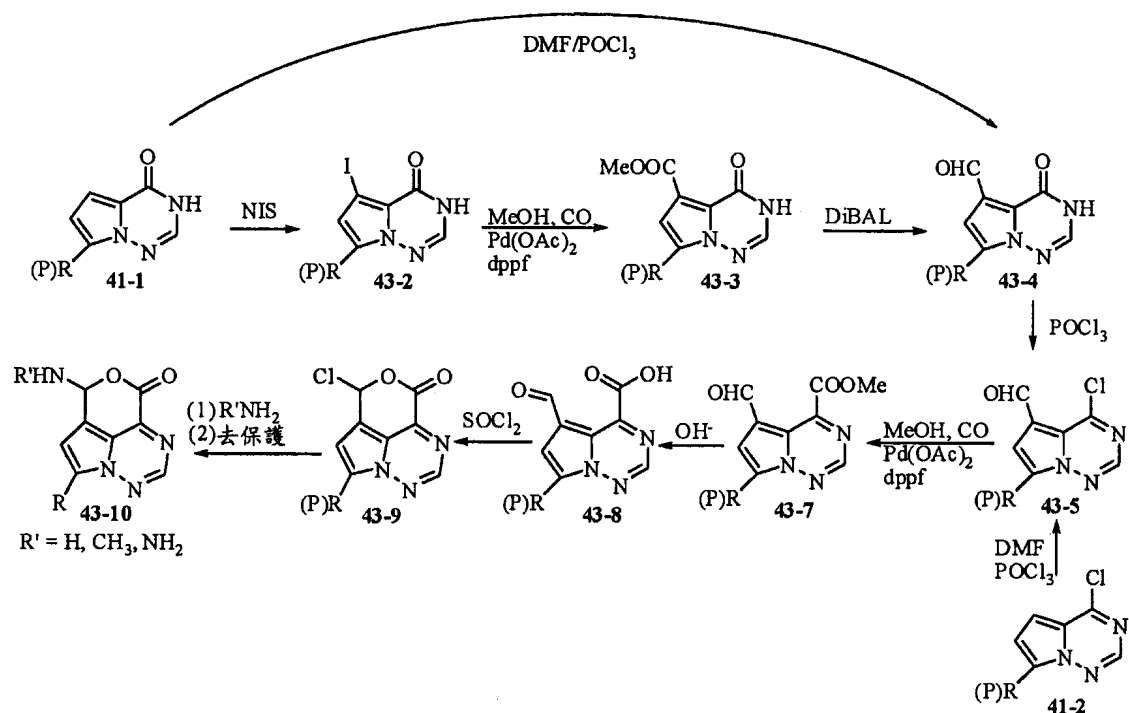
流程 41.



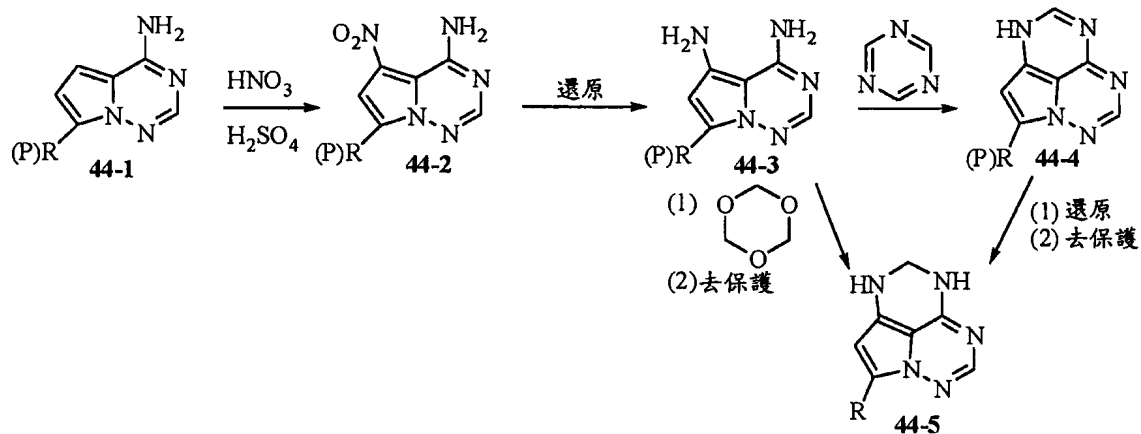
流程 42.



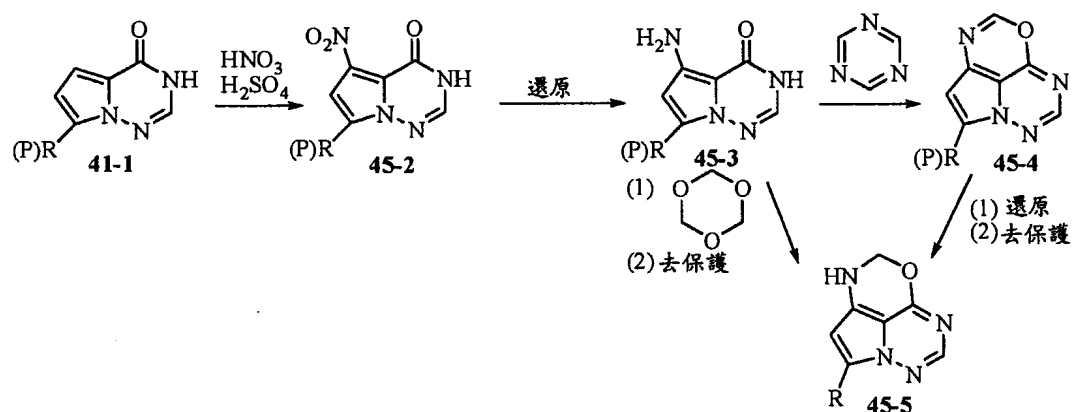
流程 43.



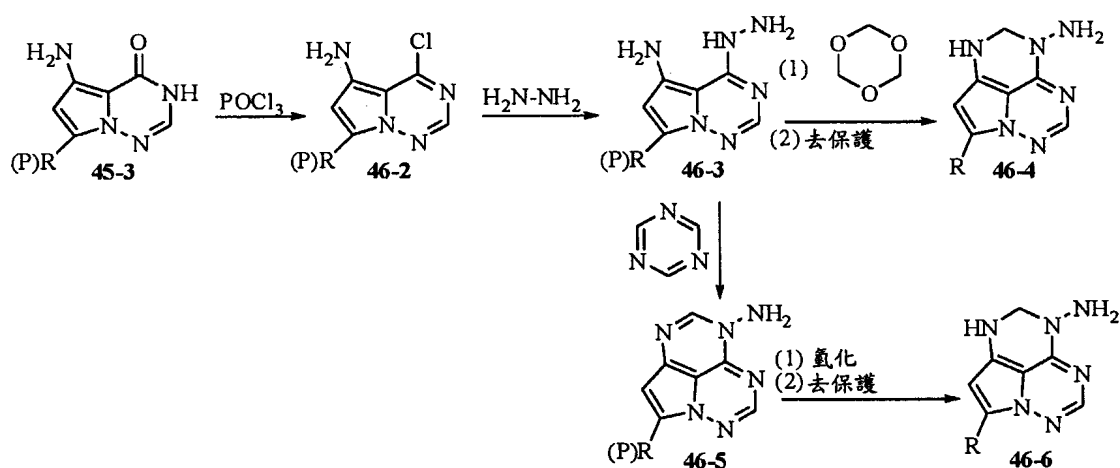
流程 44.



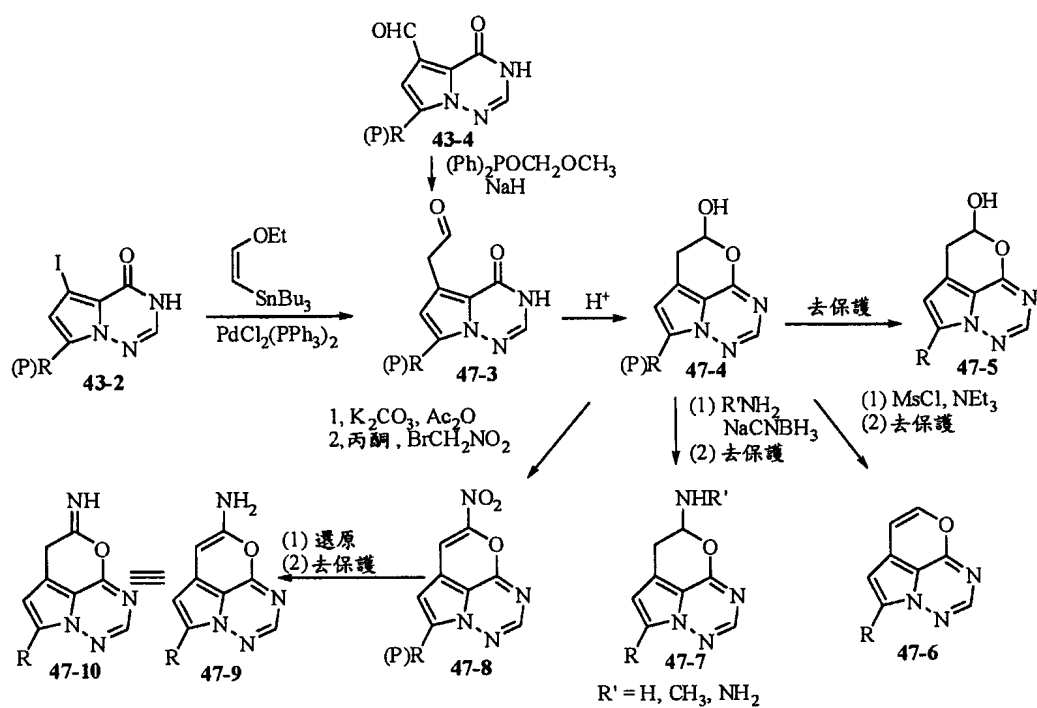
流程 45.



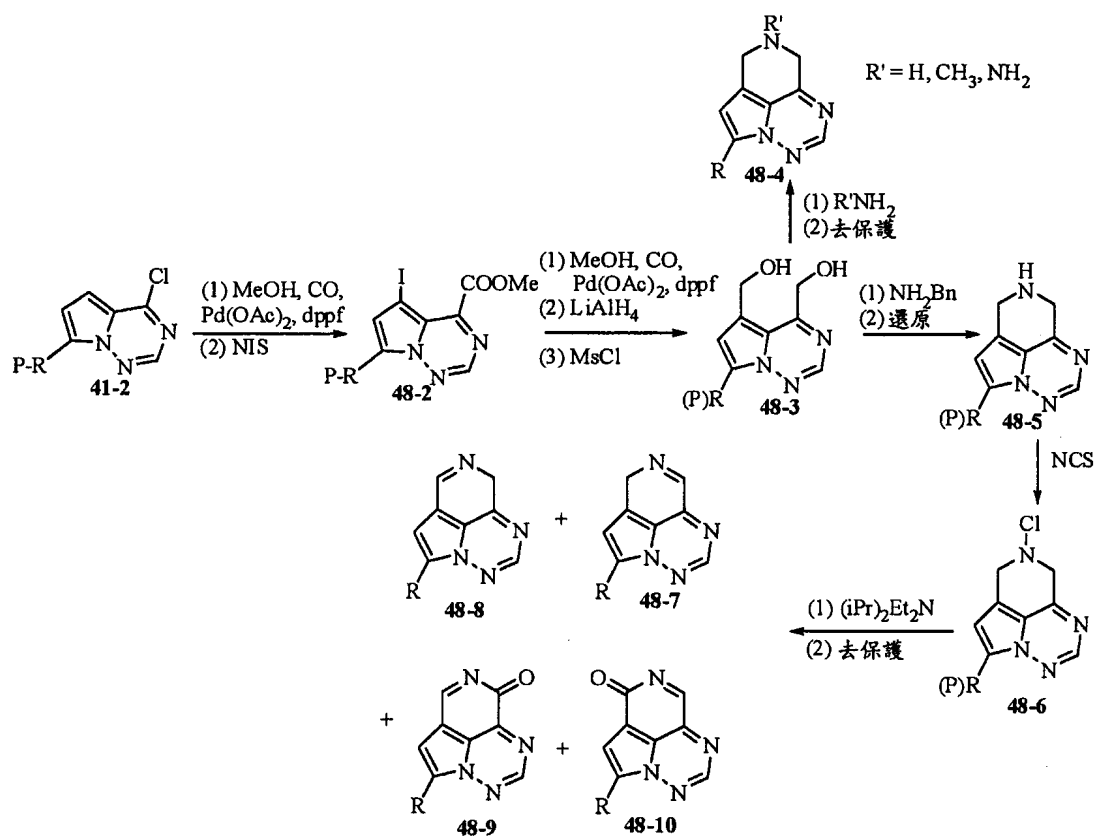
流程 46.



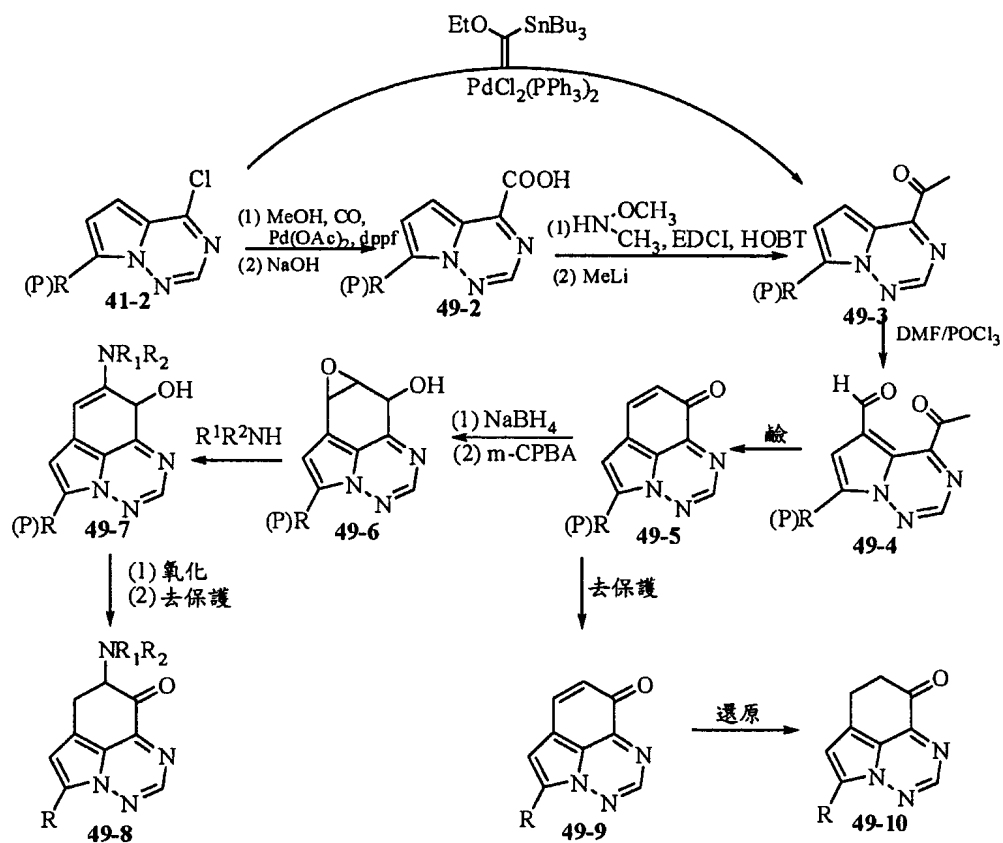
流程 47.



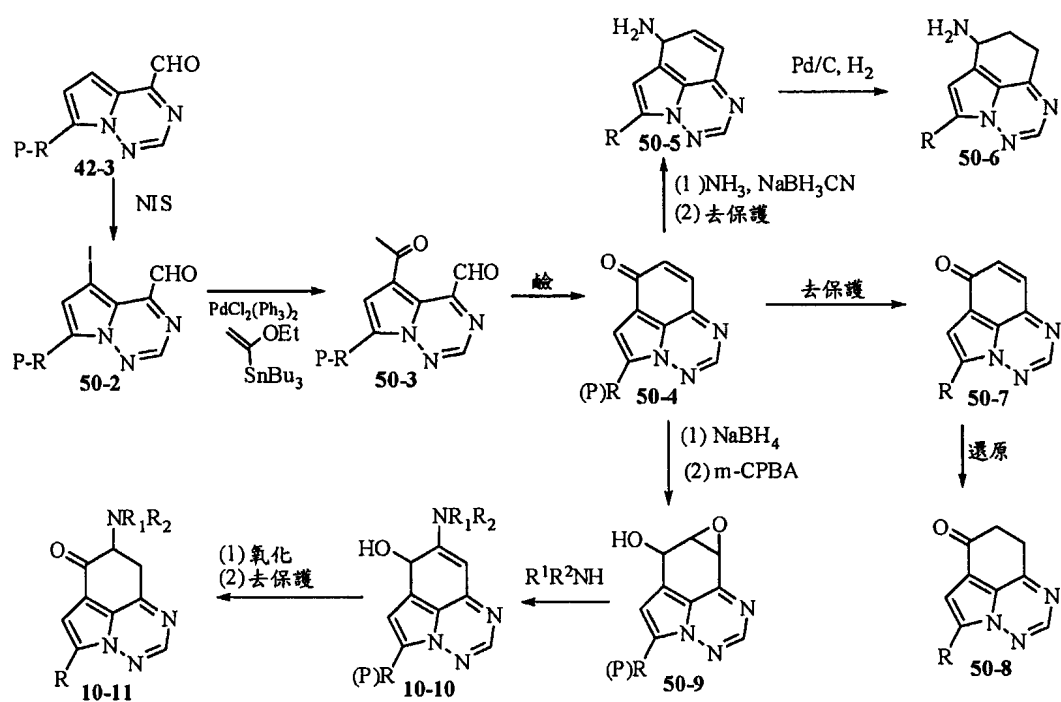
流程 48.



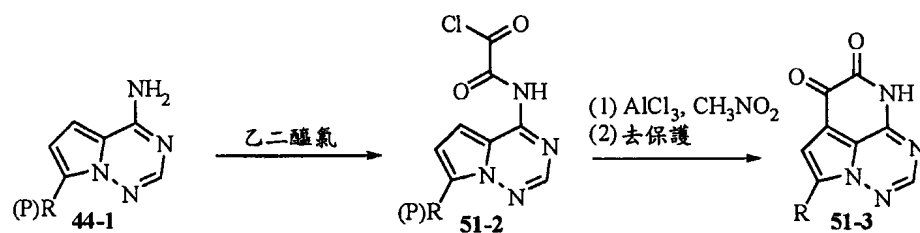
流程 49.



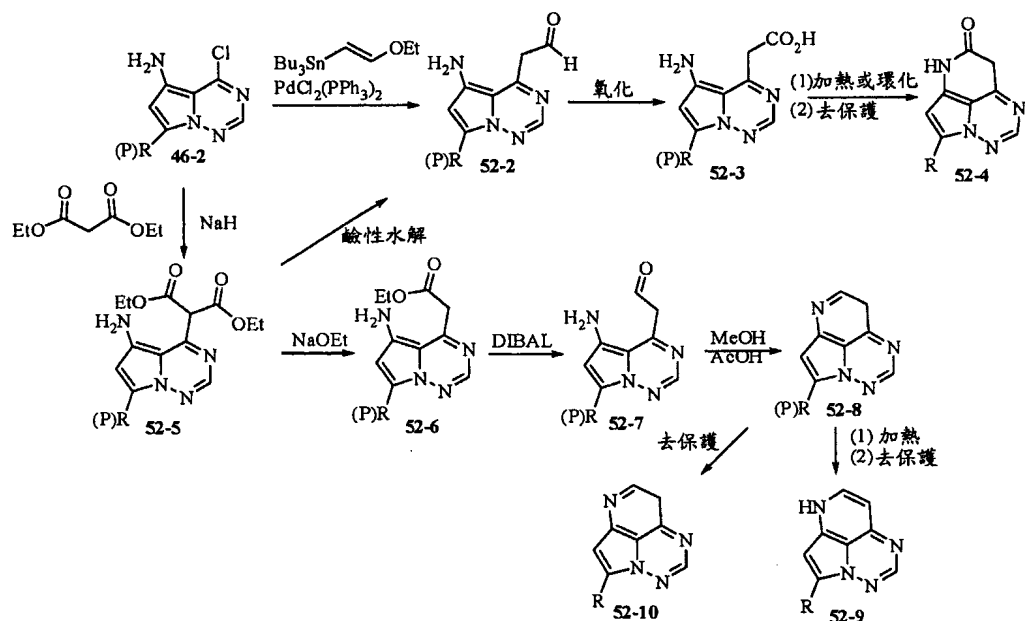
流程 50.



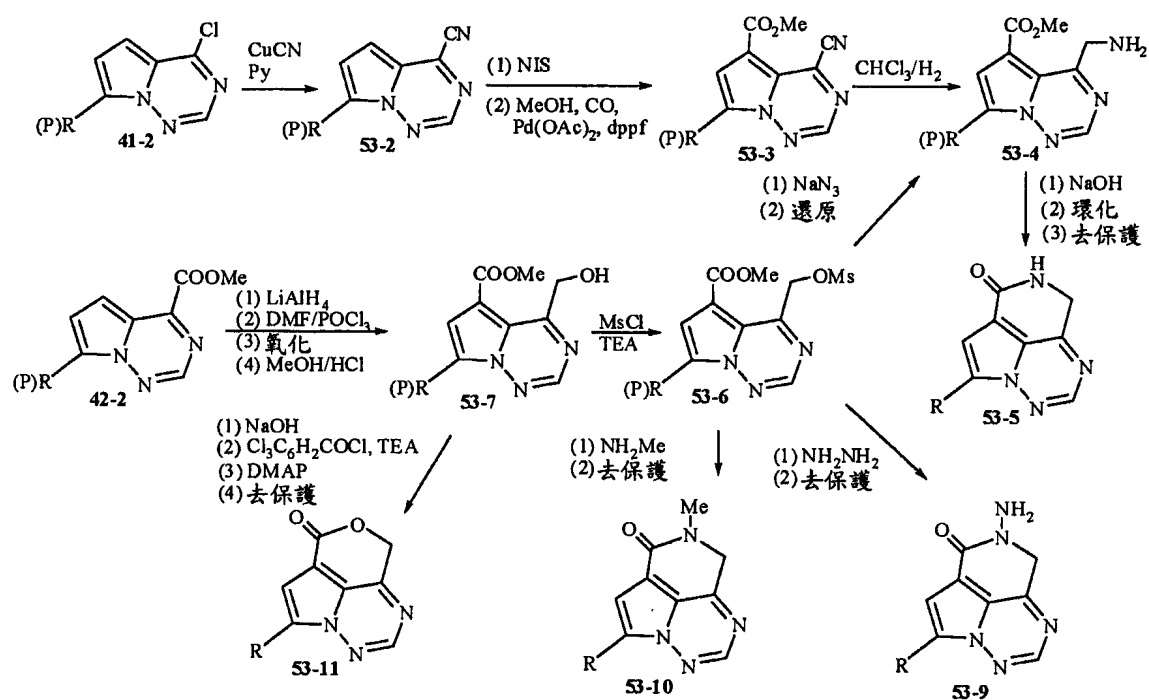
流程 51.



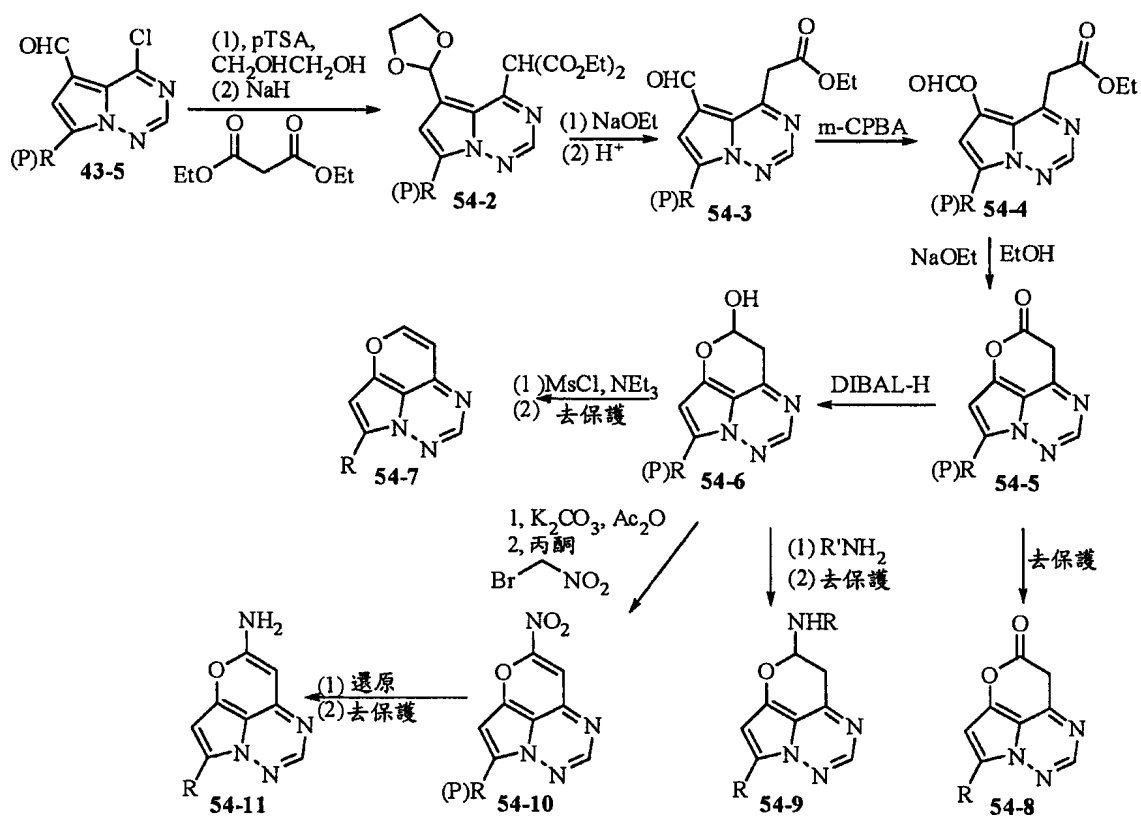
流程 52.



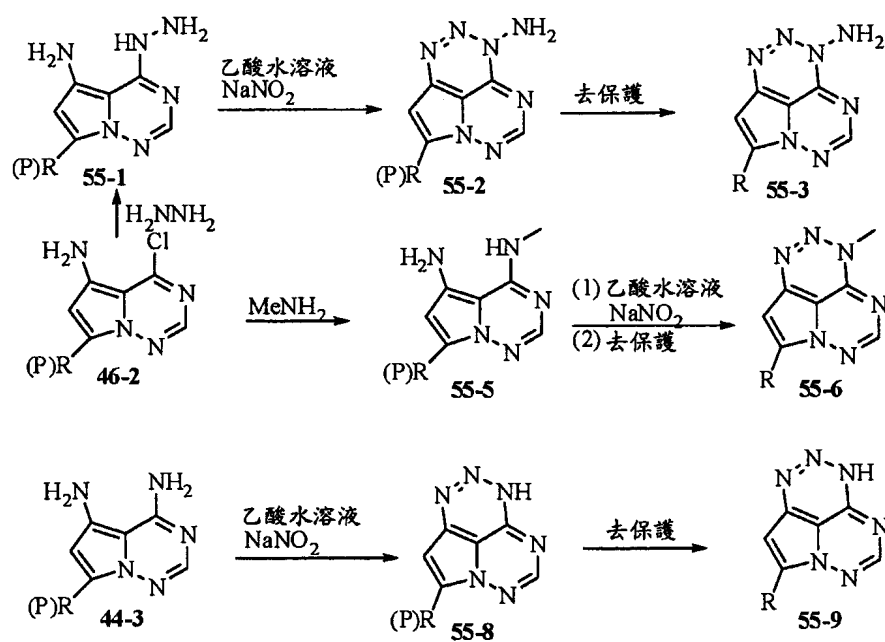
流程 53.



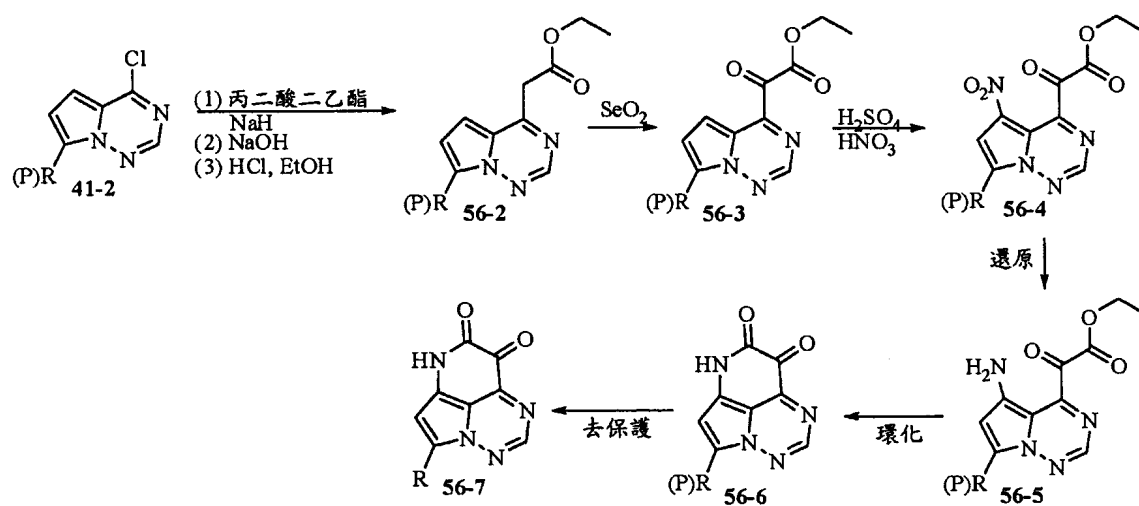
流程 54.



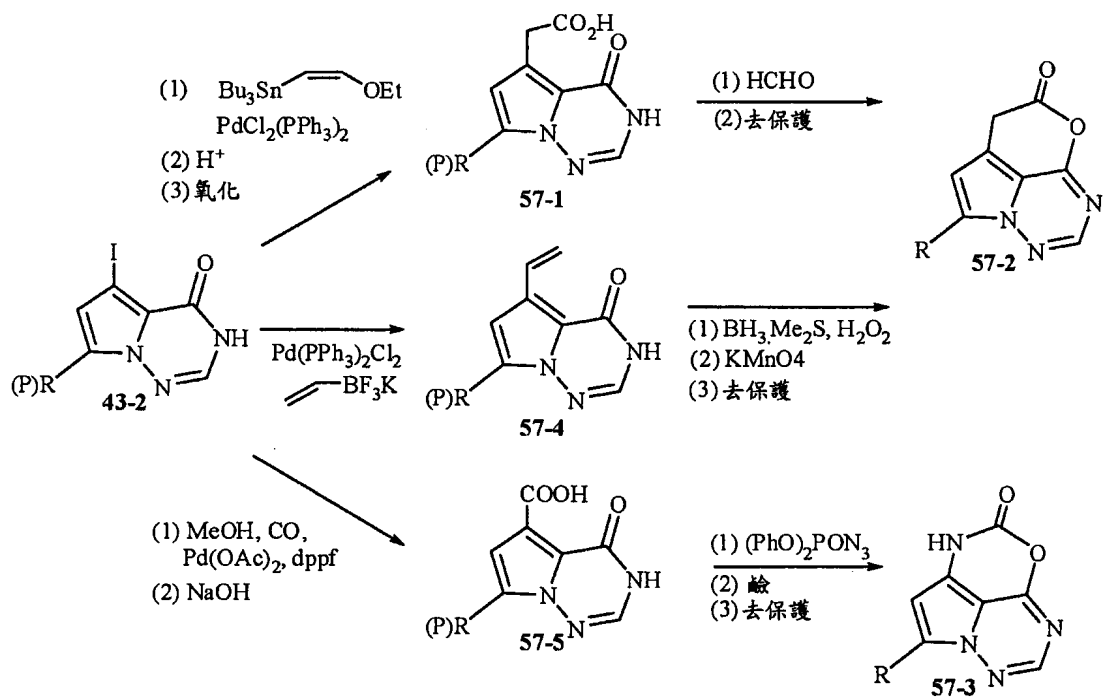
流程 55.



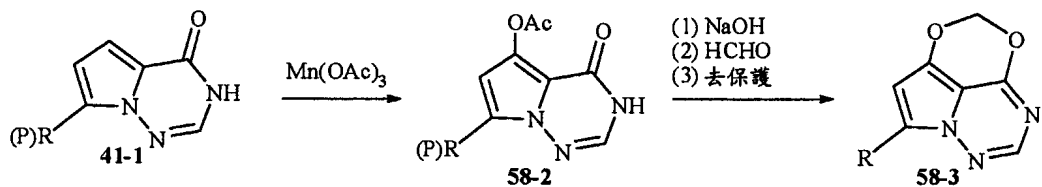
流程 56.



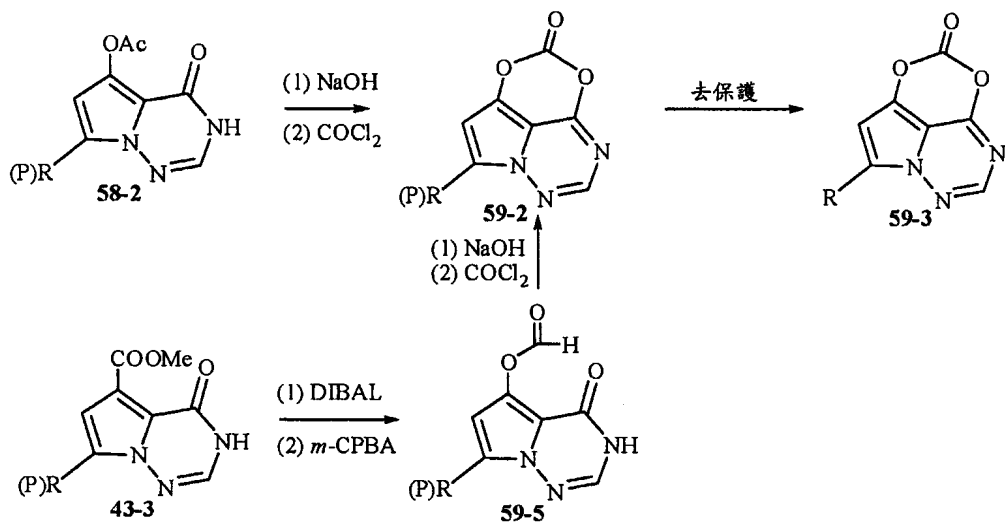
流程 57.



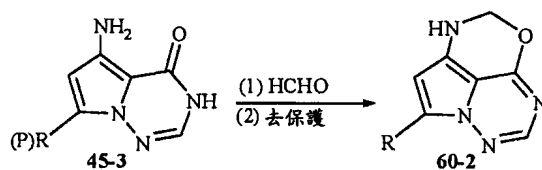
流程 58.



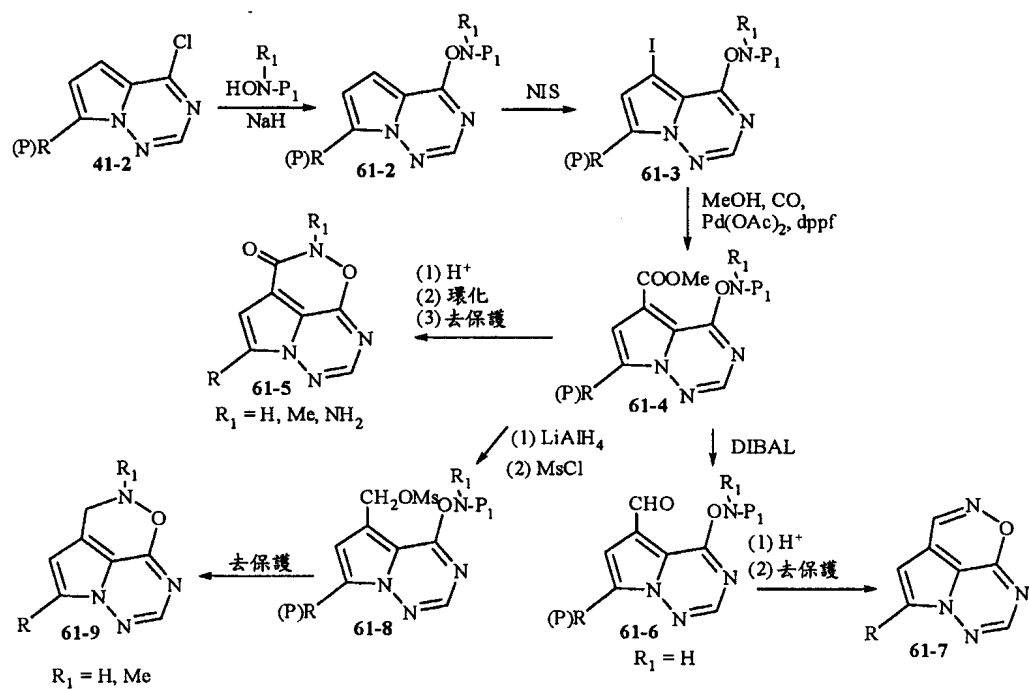
流程 59.



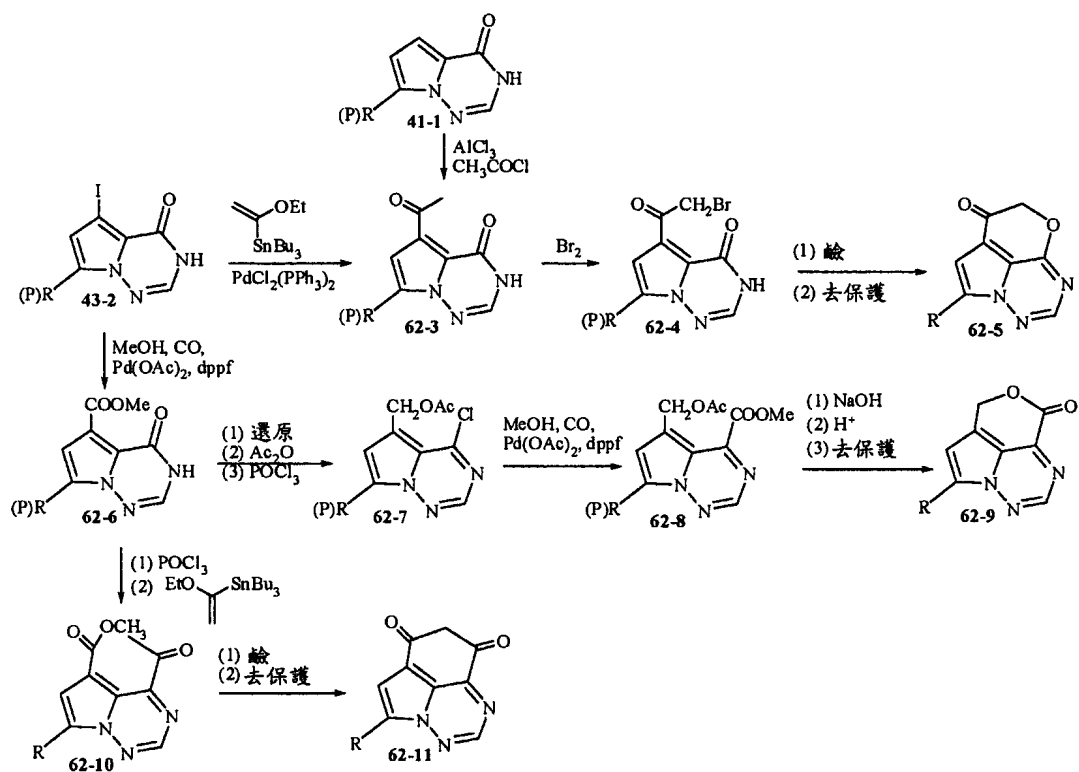
流程 60.



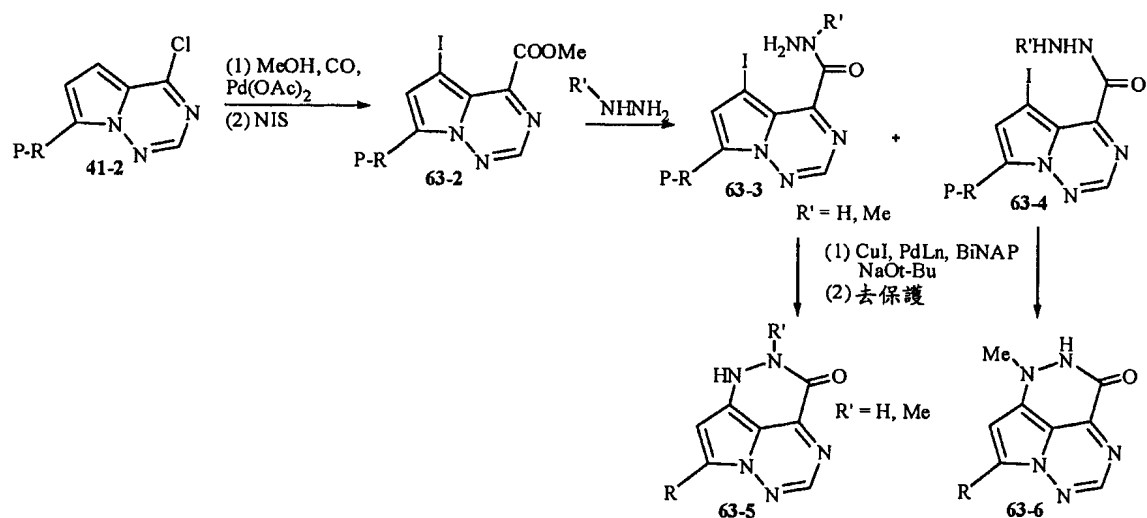
流程 61.



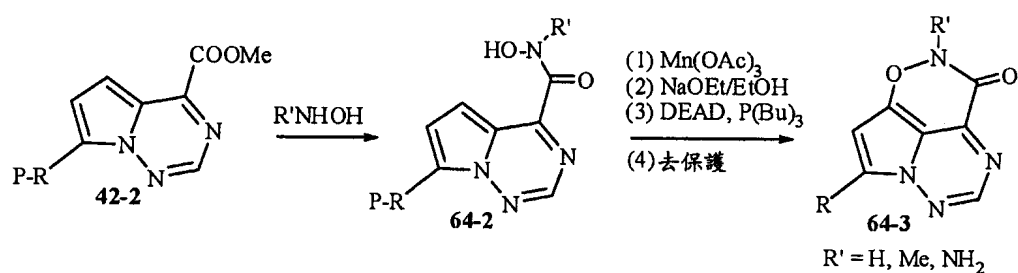
流程 62.



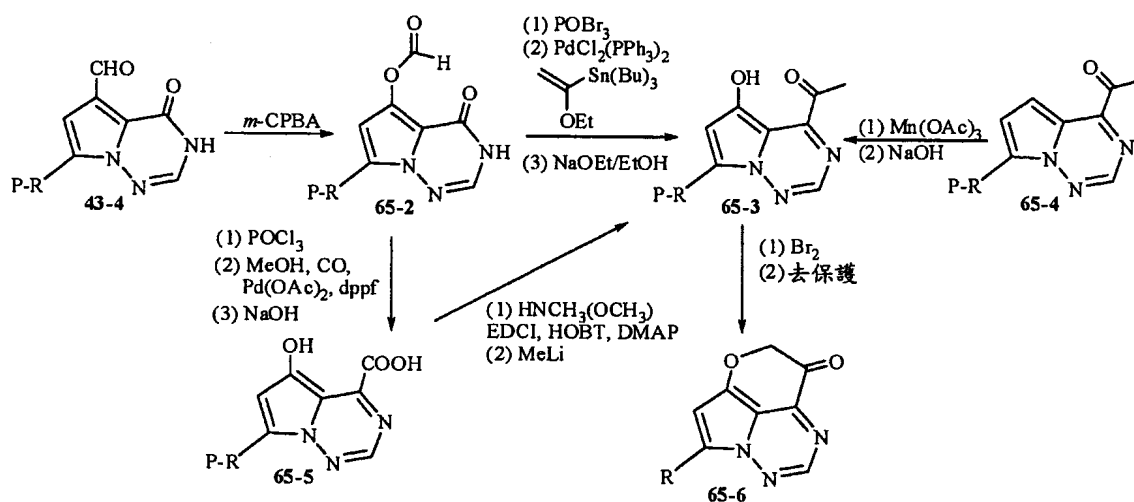
流程 63.



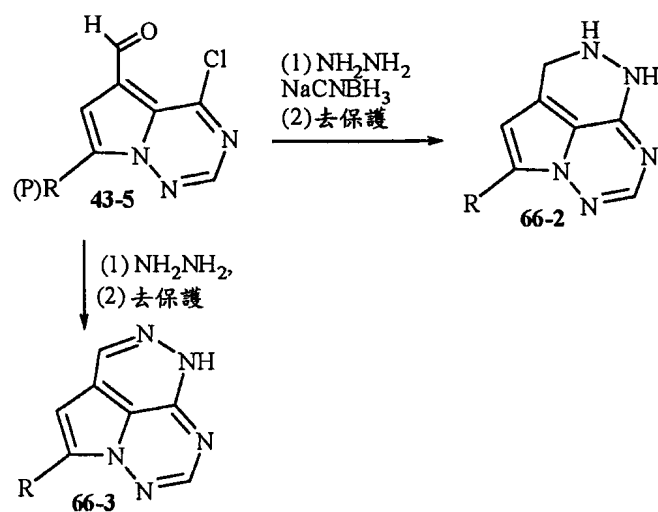
流程 64.



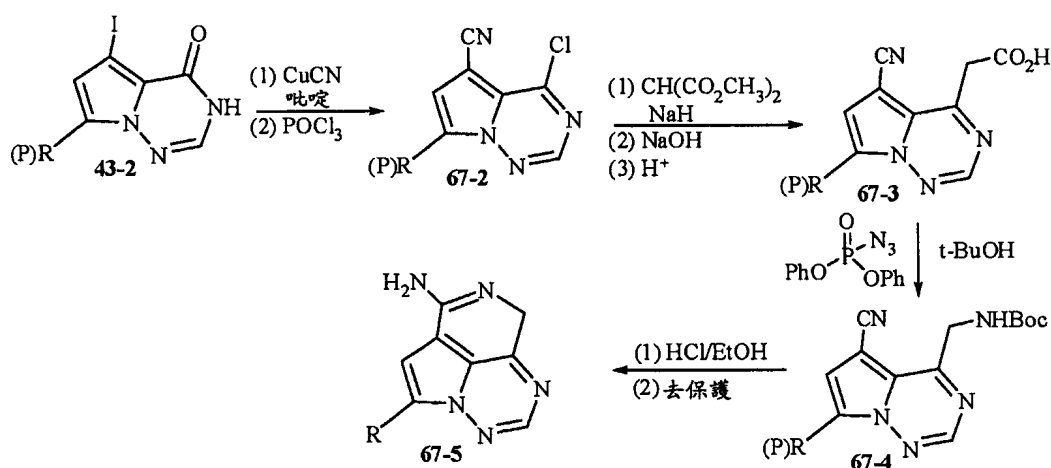
流程 65.



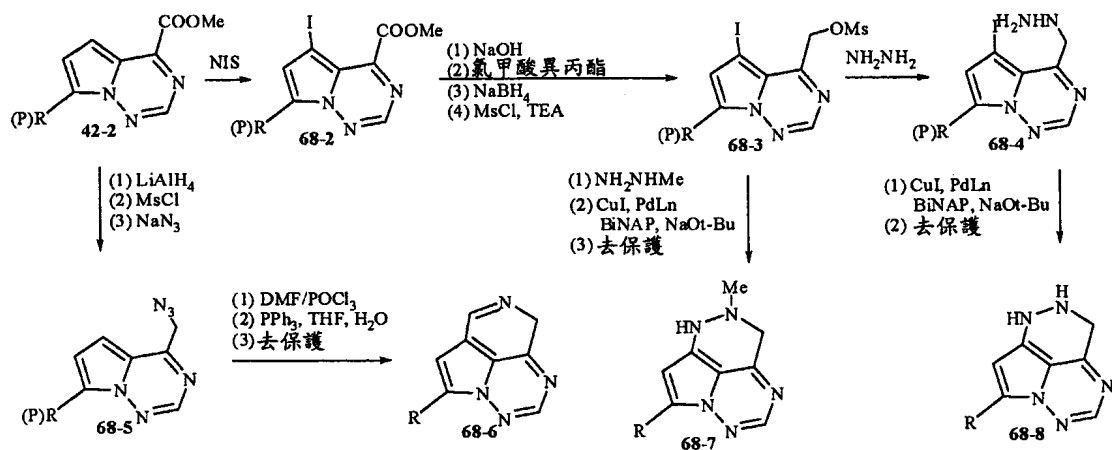
流程 66.



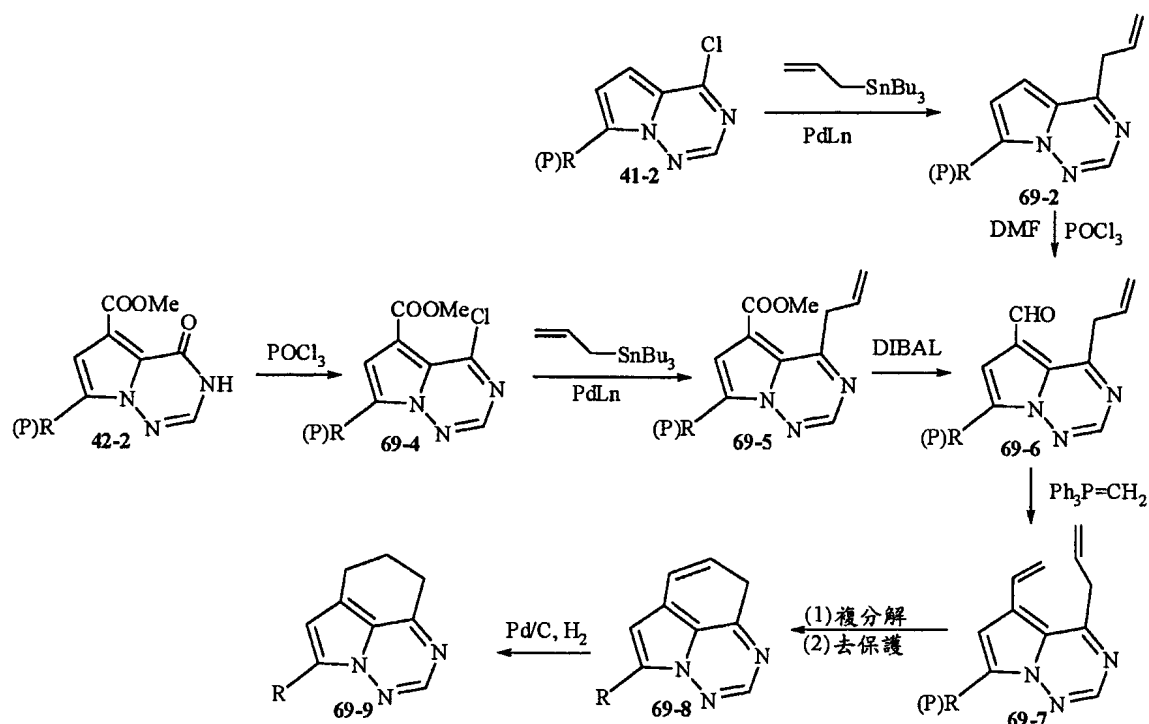
流程 67.



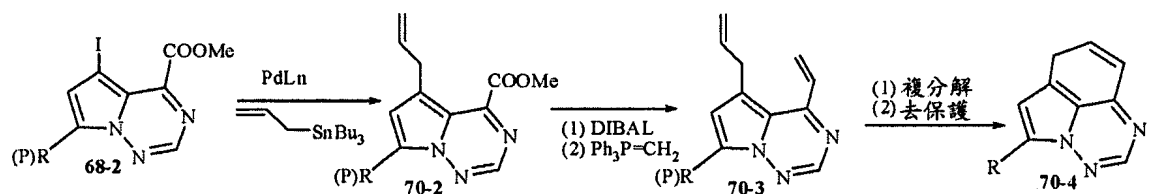
流程 68.



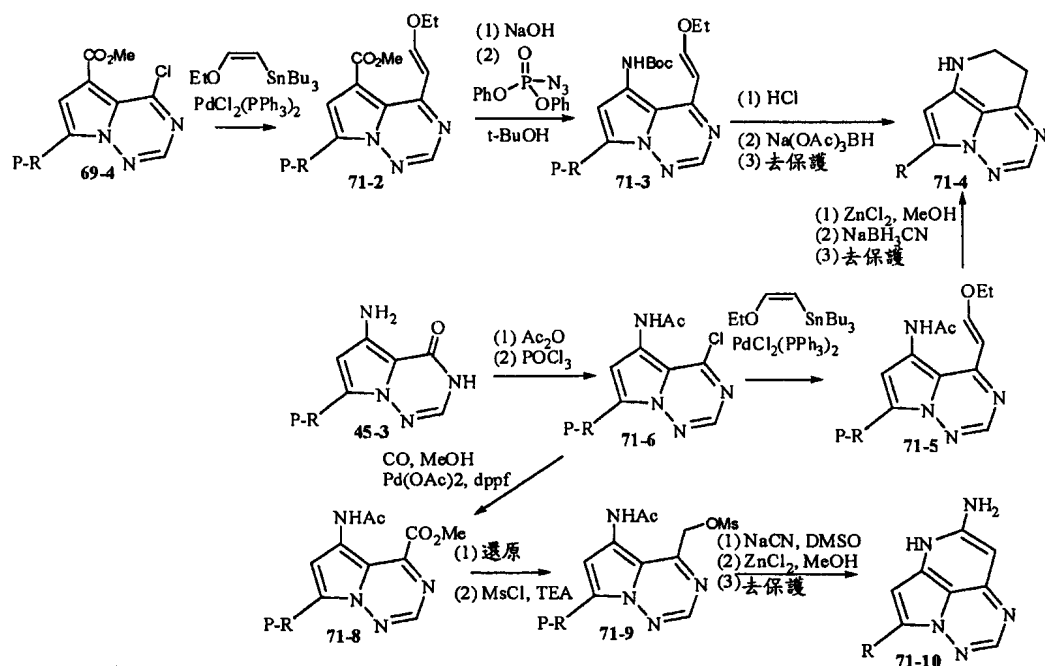
流程 69.



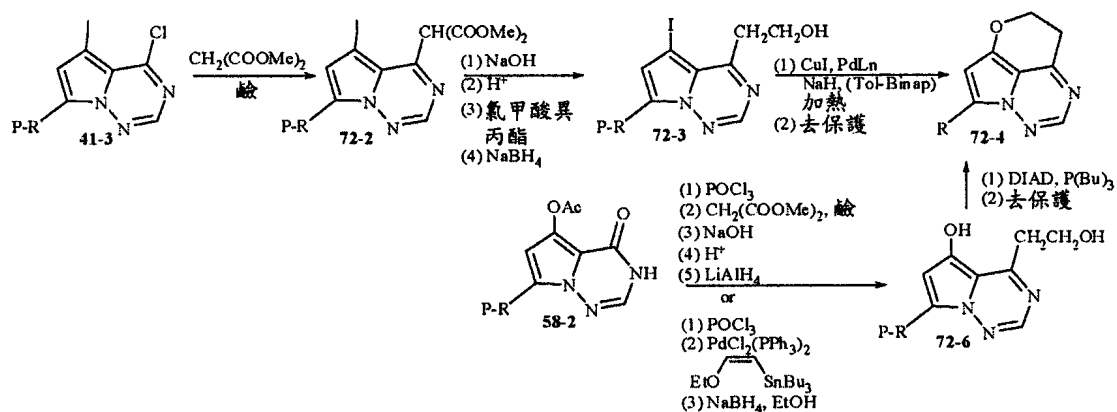
流程 70.



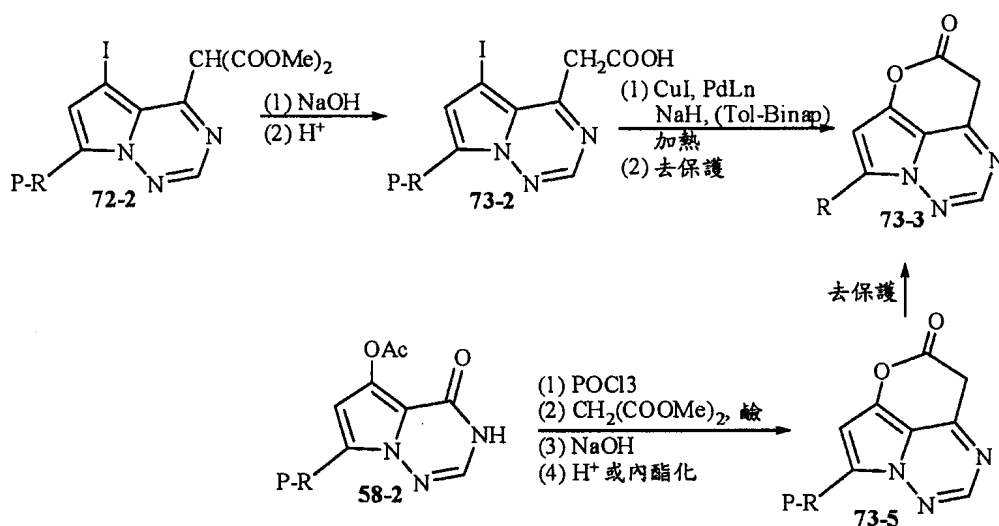
流程 71.



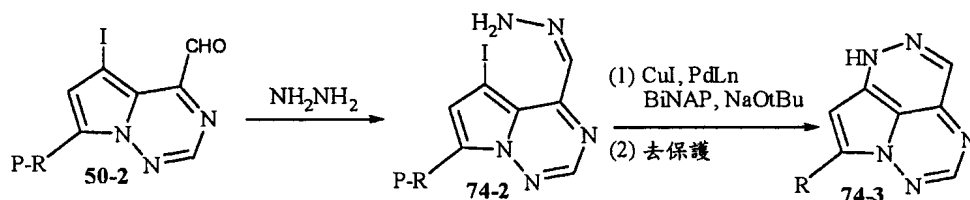
流程 72.



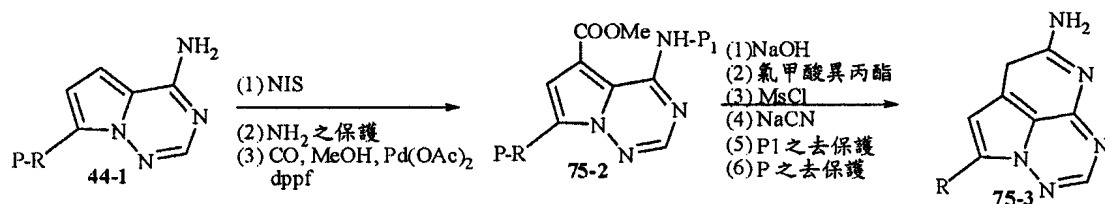
流程 73.



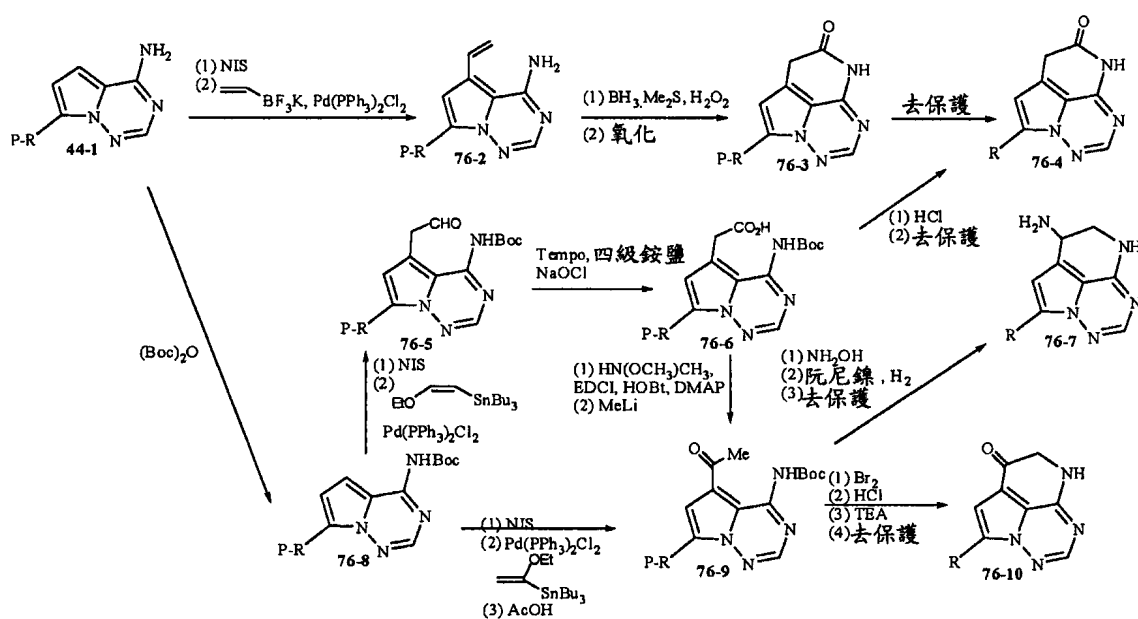
流程 74.



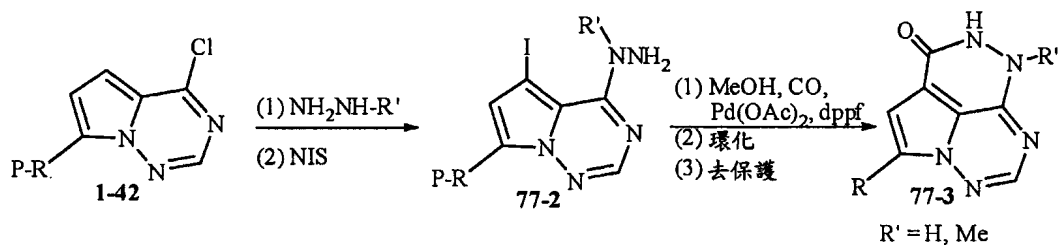
流程 75.



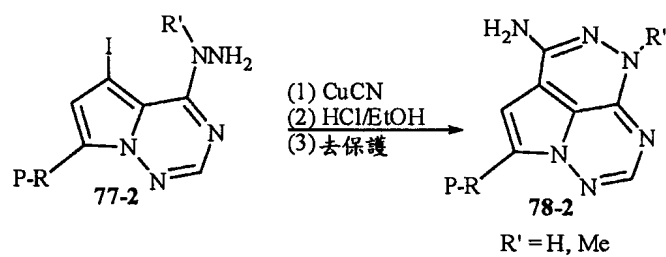
流程 76.



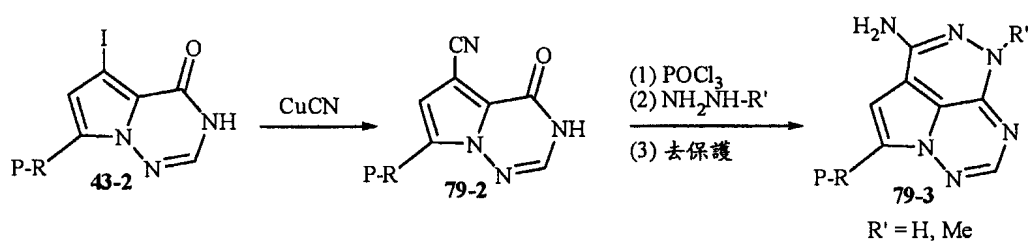
流程 77.



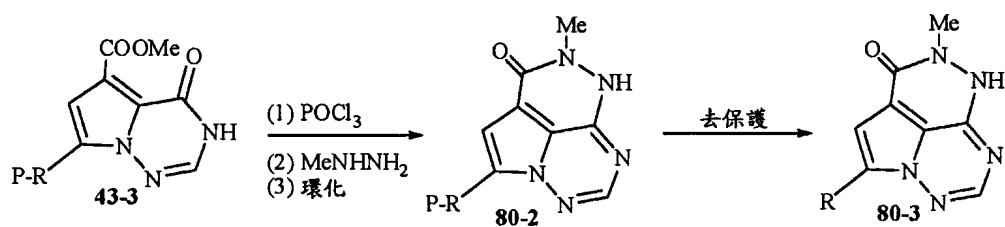
流程 78.



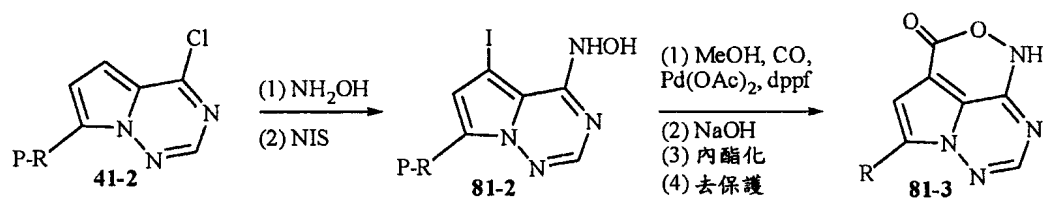
流程 79.



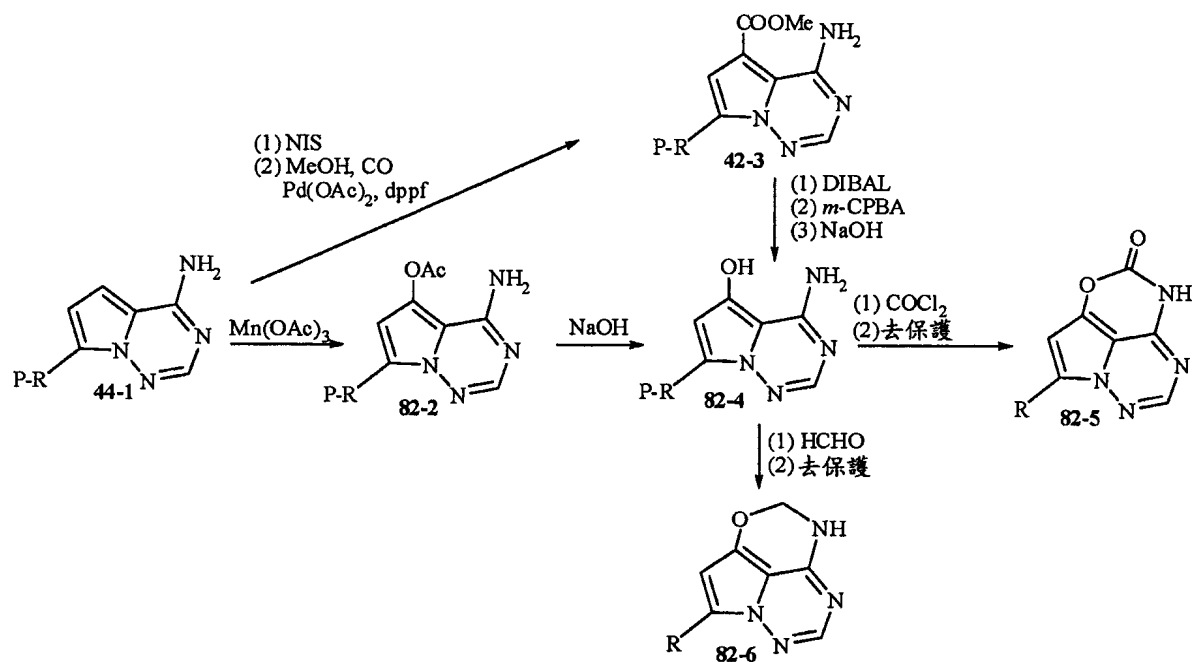
流程 80.



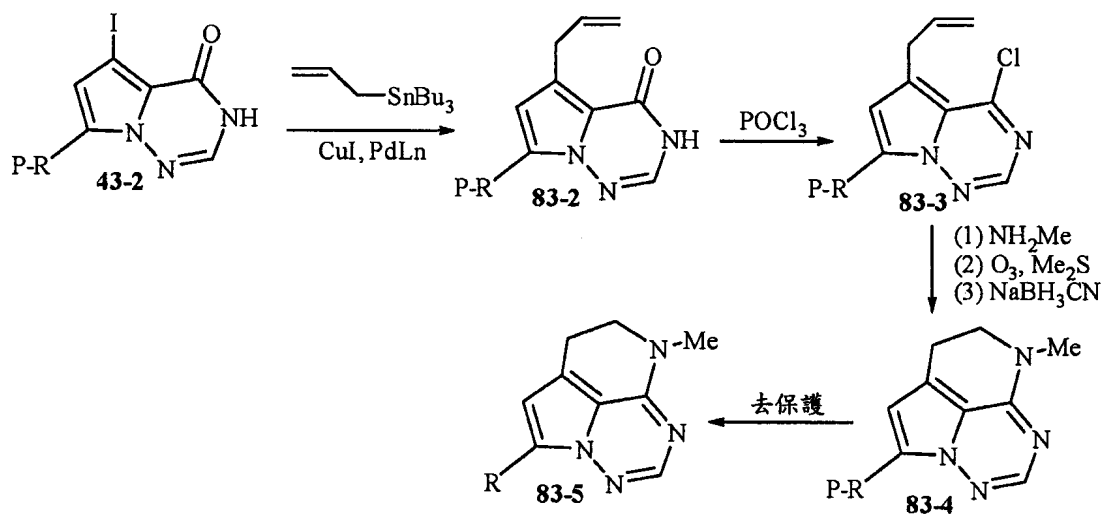
流程 81.



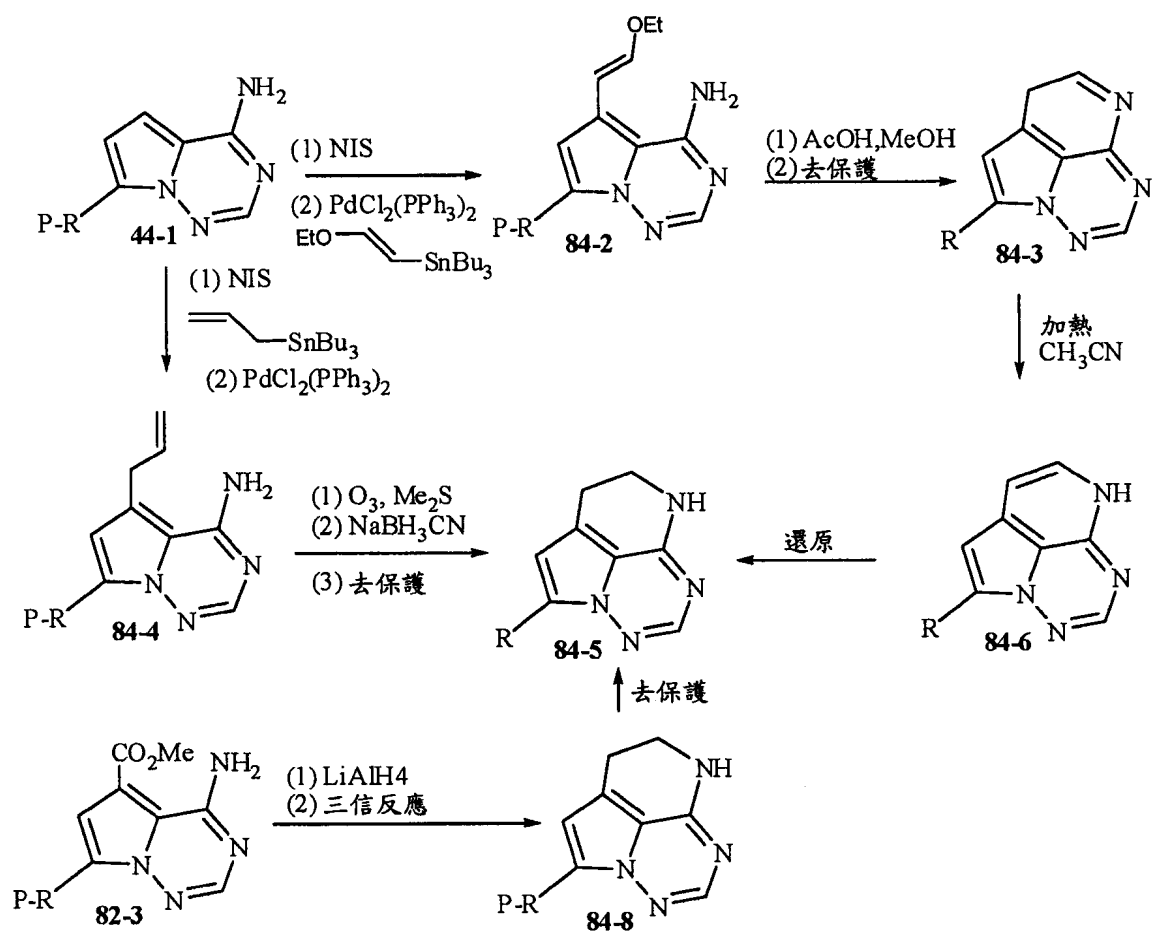
流程 82.



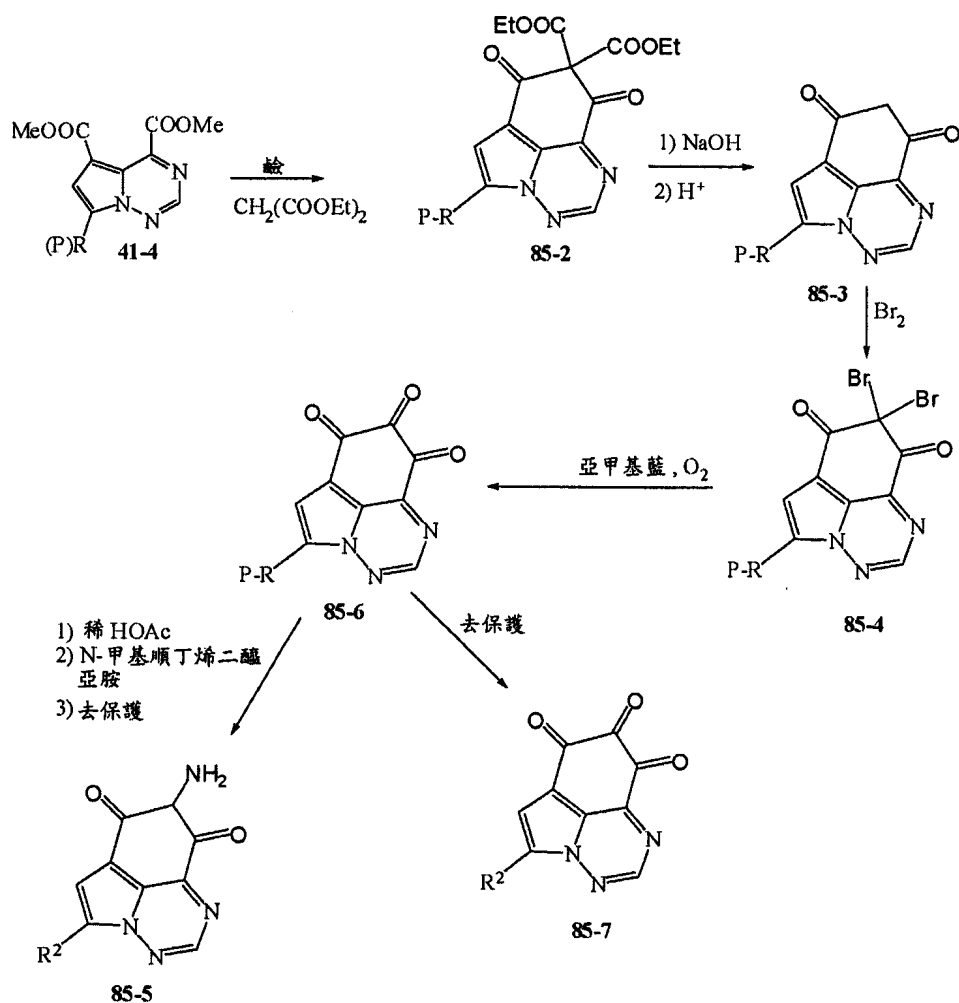
流程 83.



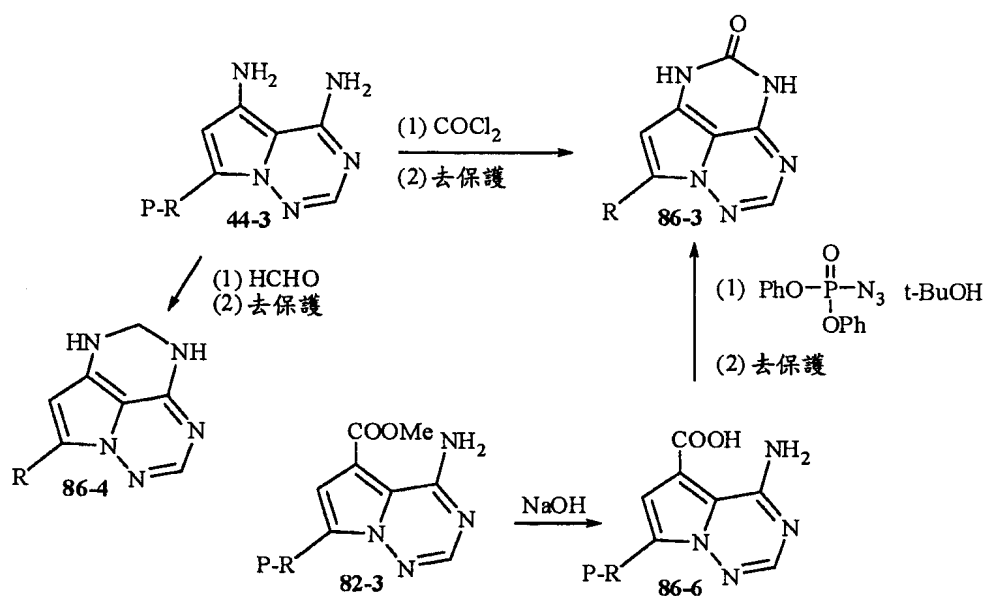
流程 84.



流程 85.

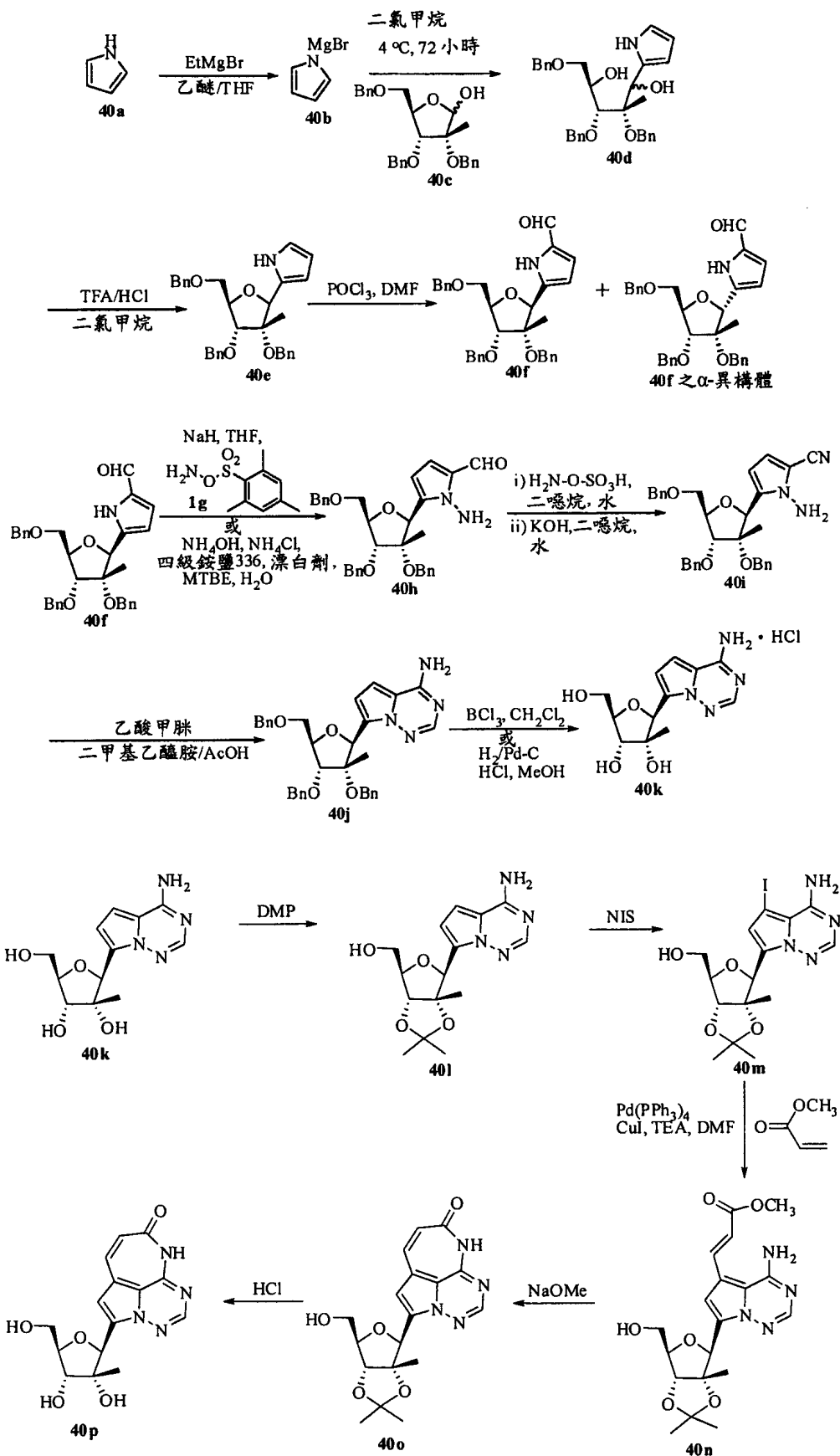


流程 86.



本發明現將藉由以下非限制性實例來說明。

用於實例1之合成的流程40



實例 1

40p之合成

向三環產物(40o, 0.1 g, 0.27 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加 1 N HCl水溶液(2 mL)且於室溫下攪拌隔夜。反應混合物於真空中濃縮至乾。用甲醇/乙醚濕磨所得之殘餘物且過濾收集所得固體，用乙醚洗滌且於真空中，於丙酮回流溫度下乾燥，提供呈黃色固體之 40p(0.08 g, 90%)；MP 240-242°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 - 10.93 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.12 (d, *J*=11.9, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.09 (s, 3H), 5.76 (d, *J*=11.9, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.76 (d, *J*=10.6, 2H), 3.68 (s, 2H), 0.84 (s, 3H)；MS (ES⁻) 330.9。

中間物 40o 製法如下。

a. 於 20°C 下，向新鮮蒸餾之吡咯(6.79 g, 100.89 mmol)於乙醚(100 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加溴化乙基鎂(33.6 mL, 100.89 mmol, 於乙醚中之 3 M 溶液)。反應混合物進一步於 20°C 下攪拌 1 h 且於真空下移除溶劑，產生 40b。於 0°C 下向於二氯甲烷中之 40b(500 mL)中添加 40c(WO 2006/050161, 10.96 g, 25.22 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液且進一步於 4°C 下攪拌 72 h。藉由添加氯化銨之飽和溶液(200 mL)，使反應混合物中止反應且分離有機層。用二氯甲烷(2×200 mL)進一步萃取水層。用水(2×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌合併之有機萃取物且乾燥。過濾之後，於 20°C 下用三氟乙酸(4.14 g, 36.34 mmol)處理含有

40d之濾液且攪拌14 h。用水(2×100 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌反應混合物且乾燥。過濾之後，濃縮濾液以產生12.5 g粗**40e**。

注意：亦使用THF替代乙醚來製備格林納試劑(Grignard reagent)。蒸餾移除THF且與甲苯共沸移除微量物質。

b. 於0°C下將磷醯氯(19.33 g, 126.1 mmol)添加至N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中且攪拌30 min。於0°C下經15 min向此溶液中緩慢添加於二氯甲烷(50 mL)中之**40e**(12.1 g, 25.22 mmol)且持續攪拌1 h。藉由添加乙酸鈉之飽和溶液(100 mL)使反應混合物中止反應且攪拌30 min。濃縮反應混合物以移除二氯甲烷且用乙酸乙酯(200 mL)稀釋殘餘物。分離有機層且用水(2×100 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌並乾燥。過濾之後，濃縮濾液且藉由急驟層析法，使用於己烷中之乙酸乙酯(0至12%)純化殘餘物以產生2.92 g(22.6%來自**40c**)呈深棕色漿狀物之**40f**。MS (ES⁻): 510.2。

注意：亦僅使用DMF作為溶劑；不需要二氯甲烷。操作時，使用2 N NaOH替代乙酸鈉。

c. 於0°C下，向以上所得之**40f**(2.5 g, 4.88 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(0.39 g, 9.77 mmol, 於礦物油中之60%分散液)。於0°C下攪拌30 min後，於0°C下添加O-(均三甲苯基磺醯基)羥基胺(**40g**, 1.15 g, 5.37 mmol, 藉由Krause, J.G. *Synthesis*, 1972, 140之方法來製備)且進一步攪拌2 h。藉由添加水(20 mL)使反應混合物中止反應且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。用水(2×25

mL)及鹽水(1×25 mL)洗滌合併之有機萃取物且乾燥。過濾之後，濃縮濾液以產生2.75 g呈深色漿狀物之**1h**。MS (ES^+): 527.43。

化合物**40h**亦可如下說明製備。

d. 將醛**40f**(5.2 Kg, 10.16莫耳)溶解於甲基第三丁基醚(72.8 L)中且饋入乾淨SS反應器(600 L)中。將四級銨鹽(Aliquot)336(0.25 Kg, 0.61莫耳)及氯化銨(6.53 Kg, 122.07莫耳)添加至該反應器中且使反應混合物冷卻至0-5°C。於0-5°C下添加氫氧化銨(19.08 L, 137莫耳, 於水中之28%溶液), 隨後於相同溫度下經3 h添加冷(0-5°C)氫氧化鈉溶液(16.59 Kg於66 L水中, 414.75莫耳)。於0°C下開始次氯酸鈉(251 L, 222.58莫耳, 6%溶液)添加且在該添加期間使溫度升至15°C。將反應混合物進一步於室溫下攪拌2 h。TLC顯示反應完成。將乙酸乙酯(104 L)添加至反應混合物中且分離各層。用乙酸乙酯(2×104 L)再萃取水層。用水(52 L)、硫代硫酸鈉(2×156 L, 10%溶液)、水(52 L)及鹽水(70 L)洗滌合併之有機層且經硫酸鈉(10.4 Kg)乾燥。過濾之後, 於40°C以下於真空下濃縮濾液以得到呈深色漿狀物之粗化合物**40h**(4.4 kg)。

e. 向**40h**(2.56 g, 4.88 mmol)於二噁烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加水(15 mL)且冷卻至0°C。於0°C下向此冷卻溶液中添加羥基胺-O-磺酸(1.93 g, 17.10 mmol)。攪拌1 h後, 添加氫氧化鉀(2.19 g, 39.0 mmol)於水及二噁烷(20 mL+20 mL)中之冷溶液且進一步於0°C下攪拌1 h。用乙酸乙酯

(100 mL)稀釋反應混合物，分離有機層且用水(2×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌並乾燥。過濾之後，濃縮濾液以得到2.6 g **40i**，將其原樣用於下一步驟。

f. 向**40i**(2.55 g, 4.88 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(70 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸甲脒(5.08 g, 48.88 mmol)且將反應混合物於140℃下攪拌3 h。於真空下移除大部分N,N-二甲基乙醯胺且將殘餘物懸浮於水(100 mL)中，用乙酸乙酯(2×250 mL)萃取。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物且乾燥。過濾之後，濃縮濾液且藉由急驟層析法，使用乙酸乙酯與甲醇(9:1)於己烷中之混合物(0至30%)純化殘餘物以提供不純的化合物(1.25 g)。進一步矽膠層析純化產生0.48 g(17.8%來自**40f**)呈淡棕色固體之**40j**。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H), 7.43-7.21 (m, 15H), 6.88 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.36 (b, 2H, D₂O可交換), 4.83 (dd, *J*=31.8, 12.2 Hz, 2H), 4.68-4.52 (m, 4H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.04 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J*=10.9, 2.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J*=11.1, 3.6 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H)。MS (ES⁺): 551.40。

注意：乙酸及n-BuOH亦可用作溶劑以替代二甲基乙醯胺。

g. 於-40℃下向**40j**(0.27 g, 0.484 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之攪拌溶液中添加三氯化硼(4.84 mL, 4.84 mmol, 於二氯甲烷中之1 M溶液)且將混合物進一步於-40℃下攪拌30 min並在約30 min內緩慢達到0℃且於0℃下攪拌20 min。藉

由添加乙醇(50 mL)中止反應且將其於減壓下濃縮。再次添加乙醇(50 mL)且濃縮。此操作重複4次。濃縮後，將殘餘物溶解於異丙醇與甲醇(20 mL與2 mL)之混合物中且藉由真空下濃縮來移除甲醇。分離出固體，藉由過濾收集且於60°C下於真空下乾燥以提供39 mg(25%)呈無色固體之**40k**。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (bs, 1H, D₂O可交換), 8.99 (bs, 1H, D₂O可交換), 8.16 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=4.5Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.8-4.0 (m, 3H, D₂O可交換), 3.81-3.56 (m, 4H), 0.79 (s, 3H)。MS (ES⁺): 281.6。

化合物**40k**亦可製備如下。

h. 向化合物**40j**(128 g)於甲醇(1.4 L)中之溶液中添加濃HCl(130 mL)，隨後添加10% Pd/C(12 g)且於70 psi下使混合物氫化10 h。因為化合物自溶液沈澱出，所以將水(500 mL)添加至混合物中且於60°C下加熱約1 h並經由矽藻土(Celite)墊過濾。將該矽藻土墊及鈹再懸浮於水(400 mL)與甲醇(400 mL)之混合物中且於60°C下加熱約1 h並再次經由矽藻土過濾。重複此操作直至不存在未溶解之化合物。於真空下濃縮合併之濾液且自水及乙醇(1:20)再結晶以得到32.5 g呈淺黃色晶體之所需產物**40k**。濃縮母液且再結晶以得到5.6 g之另一批次。

i. 向**40k**(0.962 g, 3.4 mmol)於DMF(30 mL)及丙酮(30 mL)中之懸浮液中添加2,2-二甲氧基丙烷(4.2 mL, 98%, 34 mmol)及

-TsOH(650 mg, 98.5%, 3.4 mmol)且於室溫下攪

拌3天。用2 N NaOH(水溶液)中和反應混合物且於真空中濃縮至乾。使殘餘物溶解於水(90 mL)中且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。將有機層合併，乾燥，過濾且於真空中濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法(矽膠，40 g，用0-100%於氯仿中之CMA 80溶離)純化所得之殘餘物以產生呈黃色固體之**40l**(360 mg，33%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 6.87 (d, *J*=4.5, 1H), 6.63 (d, *J*=4.4, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.97 (t, *J*=5.7, 1H), 4.37 (d, *J*=2.4, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.57 (dd, *J*=5.4, 9.7, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

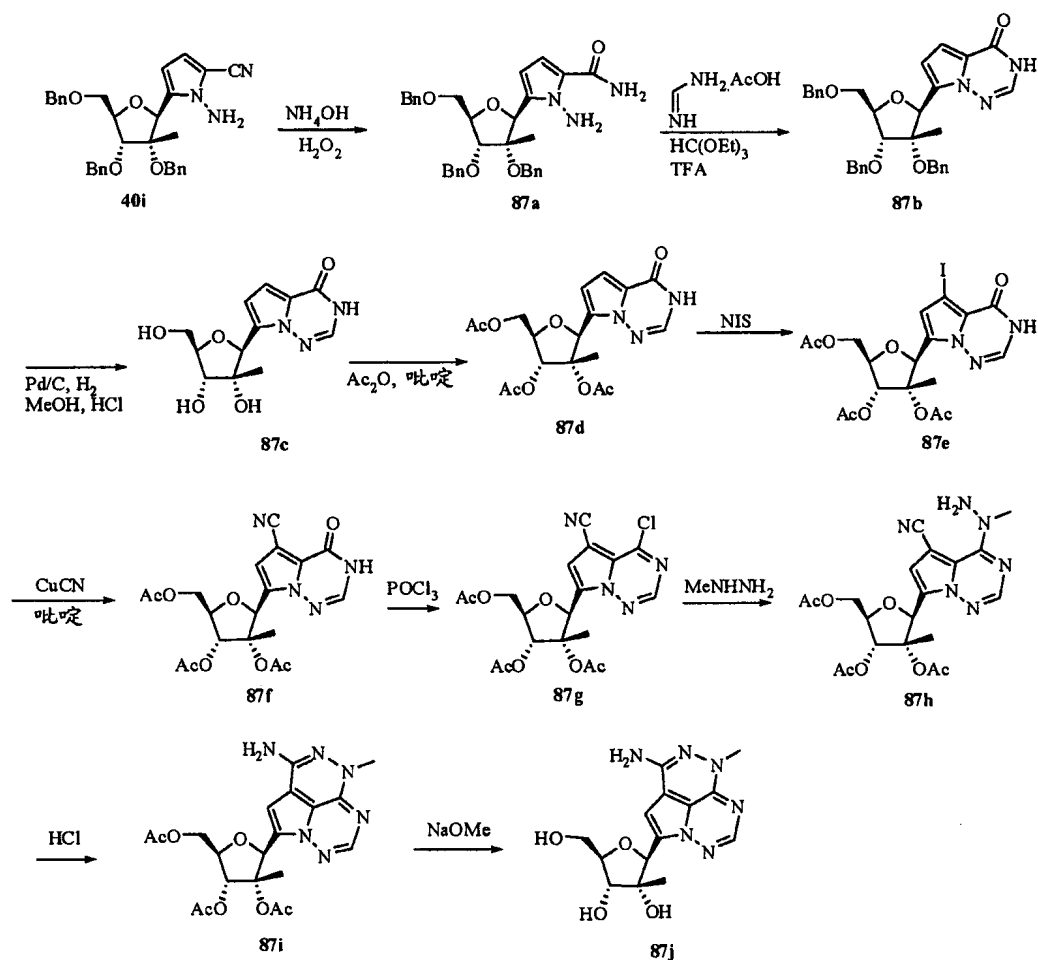
j. 向**40l**(375 mg，1.2 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加碘丁二醯亞胺(290 mg，1.3 mmol)且於室溫下攪拌隔夜。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。將有機層合併，用水(25 mL)、鹽水(25 mL)洗滌，乾燥，過濾，且於真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽膠12 g，用0-100%於氯仿中之CMA 80溶離)純化所得之殘餘物以產生呈灰白色固體之**40m**(0.44 g，83%)；MP 88-91°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.98 (t, *J*=5.9, 1H), 4.38 (d, *J*=2.5, 1H), 4.02 (ddd, *J*=2.3, 4.7, 7.2, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)；MS (ES⁻) 444.83。

k. 向**40m**(2.6 g，5.8 mmol)於DMF(70 mL)中之溶液中添加碘化亞銅(440 mg，2.3 mmol)、丙烯酸甲酯(22.7 ml，252 mmol)、三乙胺(3.5 mL，25.2 mmol)及肆(三苯基膦)鈦

(1.85 g, 1.16 mmol)且於70°C下在攪拌下加熱3天。用水(90 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取。將有機層合併，用水(70 mL)、鹽水(70 mL)洗滌，乾燥，過濾，且於真空中濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法(矽膠110 g，用0-100%於己烷中之9:1 EtOAc:MeOH溶離)純化所得之殘餘物以產生呈黃色固體之**40n**(0.43 g, 18%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, *J*=15.4, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.45 (d, *J*=15.3, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.96 (t, *J*=6.0, 1H), 4.40 (d, *J*=2.4, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.13 (s, 3H); MS (ES⁻) 402.8。

1. 向甲醇鈉(於30 ml甲醇中之69 mg鈉, 0.1 M)於甲醇中之新鮮製備溶液中添加**40n**(0.29 g, 0.72 mmol)且於回流下在攪拌下加熱4 h且接著於室溫下隔夜。用冰乙酸(0.18 mL)中和反應混合物且藉由過濾收集所得之固體，用甲醇洗滌且於真空中乾燥以提供呈黃色固體之三環產物(**40o**, 0.126 g, 47%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=11.9, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.77 (d, *J*=11.9, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.01 (t, *J*=5.5, 1H), 4.41 (d, *J*=2.3, 1H), 4.05 (td, *J*=2.3, 4.9, 1H), 3.58 (dt, *J*=5.6, 11.5, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); MS (ES⁻) 370.9 (100%, M-1)。

用於實例2之合成的流程87



實例2

87j之合成

將 **87i** (90 mg, 0.2 mmol) 於甲醇 (1 mL) 中之溶液添加至新鮮製備之 NaOMe 溶液於甲醇中之溶液 (0.17 M, 5 mL, 0.84 mmol) 中且於室溫下攪拌隔夜。用乙酸 (0.5 mL) 中和反應混合物且於真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法 (矽膠, 5 g, 用 0 至 100% 於氯仿中之 CMA80 溶離) 純化所得之殘餘物以得到呈淡黃色固體之 **87j** (27 mg, 48%); mp 212°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.51 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.01 (d, *J*=6.9 Hz, 1H),

4.79 (s, 1H), 4.74 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.60 (dd, $J=4.7, 10.4$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。
MS (ES^+) 335.1。

中間物 **87i** 係製備如下：

a. 向 **40i** (11.1 g, 21.3 mmol) 於 EtOH (500 mL) 中之溶液中添加濃 NH_4OH (28-30%, 200 mL), 隨後逐滴添加 H_2O (30% 於 H_2O 中, 7.2 mL)。添加後, 將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且於真空中濃縮至乾。將所得之殘餘物溶解於氯仿 (500 mL) 中, 用水、鹽水洗滌, 乾燥, 過濾且將濾液於真空中濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法 (矽膠 300 g, 用 0-100% 於己烷中之乙酸乙酯溶離) 純化所得之殘餘物以提供呈棕色油狀物之 **87a** (3.45 g, 30%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 7.45-7.26 (m, 15H), 6.67 (d, $J=4.3$, 1H), 6.02 (d, $J=4.3$, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.66-4.55 (m, 6H), 4.15 (s, 1H), 3.92 (d, $J=6.6$, 1H), 3.73 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ES^+): 542.2。

b. 向 **87a** (3 g, 5.5 mmol) 於原甲酸三乙酯 (60 mL) 中之溶液中添加 TFA (0.43 mL, 5.5 mmol) 且於 80°C 下加熱 45 min。將反應混合物於真空中濃縮至乾且藉由急驟管柱層析法 (矽膠, 用己烷/EtOAc 1:0 至 1:1 溶離) 純化所得之殘餘物以提供呈淡棕色漿狀物之 **87b** (1.783 g, 58.4%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.70 (bs, 1H), 7.90 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.43-7.24 (m, 15H), 6.85 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.80-4.56 (m, 6H), 4.27-4.13

(m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.82 (dd, $J=2.6$, 11.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=4.3$, 11.0 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H); MS (ES⁻): 550.0。

c. 向 **87b** (3.8 g, 6.9 mmol) 於甲醇 (100 mL) 中之溶液中添加披鉍碳 (10%, 580 mg) 及濃 HCl (3 mL)。於 50 psi 下使反應混合物氫化 4 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物且將濾液於真空中濃縮至乾以提供呈棕色漿狀物之 **87c** (2.18 g, 100%)，其足夠純以原樣用於下一步驟。MS (ES⁺): 282.1; (ES⁻): 280.4。

d. 向 **87c** (2.18 g, 7.75 mmol) 於吡啶 (30 mL) 中之溶液中添加乙酸酐 (6.5 mL, 69 mmol)、DMAP (10 mg) 且於 70°C 下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用水 (50 mL) 及乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋。分離水層且用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。將有機層合併，用水 (50 mL)、鹽水 (50 mL) 洗滌，乾燥且於真空中濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法 (矽膠 80 g，用於氯仿中之甲醇 0-20% 溶離) 純化所得之殘餘物以得到呈灰白色固體之 **87d** (1.88 g, 70%)，MP 147-154°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.93 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.20 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.47-4.32 (m, 1H), 4.21 (dd, $J=7.8$, 19.6 Hz, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); MS (ES⁺): 430.0 (M+Na)。

e. 在 0°C 下向 **87d** (1.08 g, 2.66 mmol) 於二氯甲烷 (75 mL) 中之溶液中添加 N-碘丁二醯亞胺 (719.2 mg, 3.2 mmol)。使

反應物溫至室溫隔夜且於真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽膠 40 g, 用 0 至 100% 於己烷中之乙酸乙酯溶離)純化所得之殘餘物以得到呈橙色固體之 **87e** (1.09 g, 77%); mp 212°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.17 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.20 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.07 (d, *J*=2.2 Hz, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)。

f. 向熱回流吡啶 (14 mL) 中添加 **87e** (1.09 g, 2.04 mmol) 於吡啶 (2 mL) 及氰化銅 (2.15 g, 24 mmol) 中之溶液。將反應混合物於回流下加熱隔夜, 冷卻至室溫且用水 (50 mL) 及乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋。藉由過濾移除不溶性無機雜質; 分離水層且用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取。將有機層合併, 用鹽水 (100 mL) 洗滌, 乾燥, 過濾, 且於真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽膠, 20 g, 用 10 至 90% [9:1] 於己烷中之乙酸乙酯: 甲醇溶離)純化所得之殘餘物以得到呈無色油狀物之 **87f** (270 mg, 31%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。

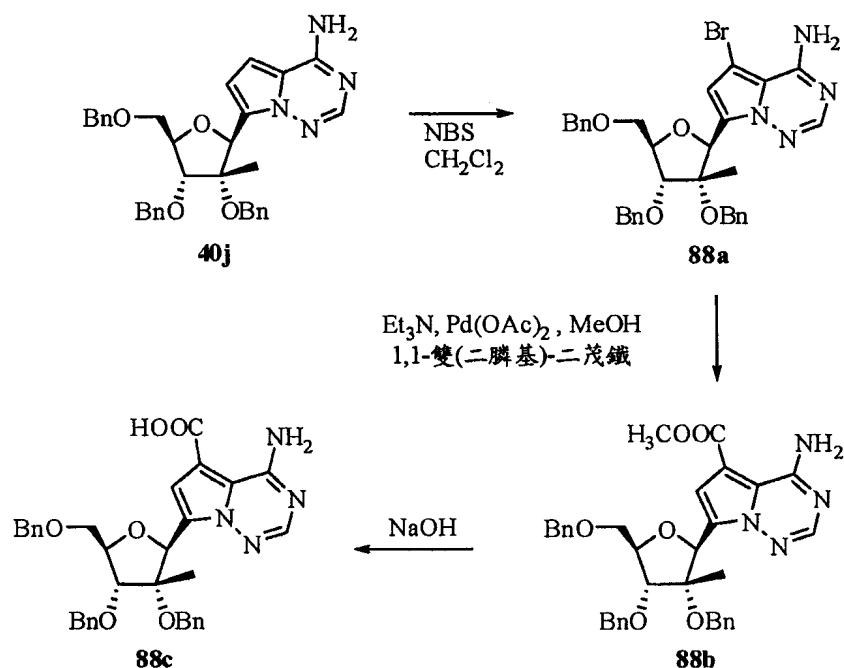
g. 將 **87f** (460 mg, 1.06 mmol) 於磷醯氯 (10 mL) 中之溶液於回流溫度下加熱 2 h。用冰水冷卻反應物, 用冰水中止反應且劇烈攪拌直至所有磷醯氯均被破壞。用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取此水層。將有機層合併, 用鹽水 (100 mL) 洗滌, 乾燥, 過濾, 且於真空中濃縮以得到 **87g** (653

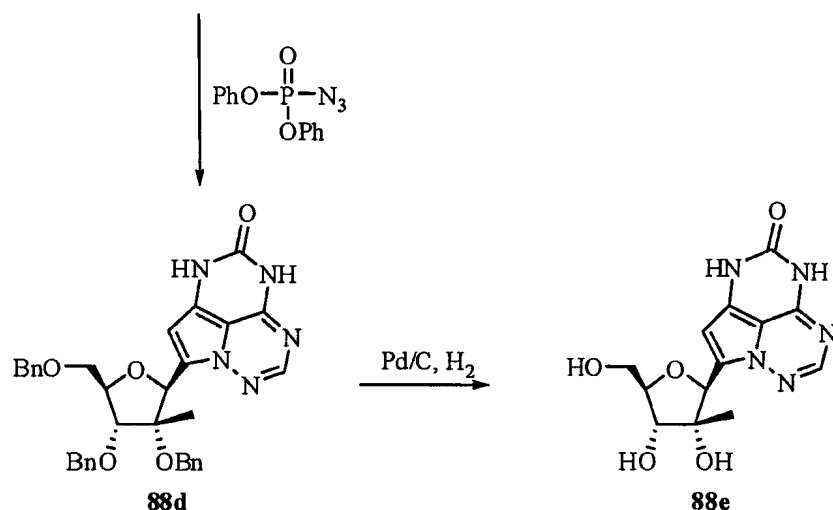
mg)。

h. 向粗 **87g** 於氯仿 (15 mL) 及乙醇 (30 mL) 中之溶液中添加甲基胼 (0.1 mL, 1.74 mmol) 且於室溫下攪拌隔夜。於真空中濃縮反應混合物且藉由急驟管柱層析法 (矽膠, 12 g, 用 0 至 100% [9:1] 於己烷中之乙酸乙酯: 甲醇溶離) 純化殘餘物以得到呈黃色固體之 **87h** (140 mg, 28%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.21 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 3.36 (d, *J*=11.0 Hz, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

i. 向 **87h** (140 mg, 0.29 mmol) 於乙醇 (20 mL) 中之溶液中添加濃鹽酸 (2 滴) 且於回流溫度下加熱 2 h。於真空中濃縮反應混合物以產生 **87i** (90 mg, 64.3%)。

用於實例 3 之合成的流程 88





實例 3

88e之合成

向 **88d** (1.31 g, 2.21 mmol) 於 MeOH (110 mL) 及 EtOAc (60 mL) 中之溶液中添加 1 N HCl (9.5 mL)、Pd/C (10%, 200 mg) 且於 60 psi 下氫化 24 h。經由矽藻土過濾反應混合物，且於真空中濃縮濾液。藉由急驟管柱層析法 (矽膠，用 CMA80/CMA50 1:0 至 1:1 溶離) 純化所得之殘餘物以產生呈黃色固體之 **88e** (489 mg)。用水濕磨所得之產物，藉由過濾收集且於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之 **88e** (251 mg, 35%)；mp 210°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 11.07 (bs, 1H), 10.53 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.95 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.84 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.61-3.50 (m, 1H), 0.84 (s, 3H)；MS (ES⁺): 322.1。

中間物 **88d** 係製備如下：

a. 向 **40j** (100 mg, 0.18 mmol) 於冷 (冰水浴) CH₂Cl₂ (9 mL) 中之溶液中添加 NBS (32 mg, 0.18 mmol) 且於室溫下攪拌 1

h. 於真空中濃縮反應混合物且藉由急驟管柱層析法(矽膠, 用氯仿/甲醇1:0至20:1溶離)純化所得之殘餘物以提供呈黃色固體之**88a**(102 mg, 90%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.89 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 15H), 6.91 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.66-4.52 (m, 4H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.03 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ES^+): 631.3。

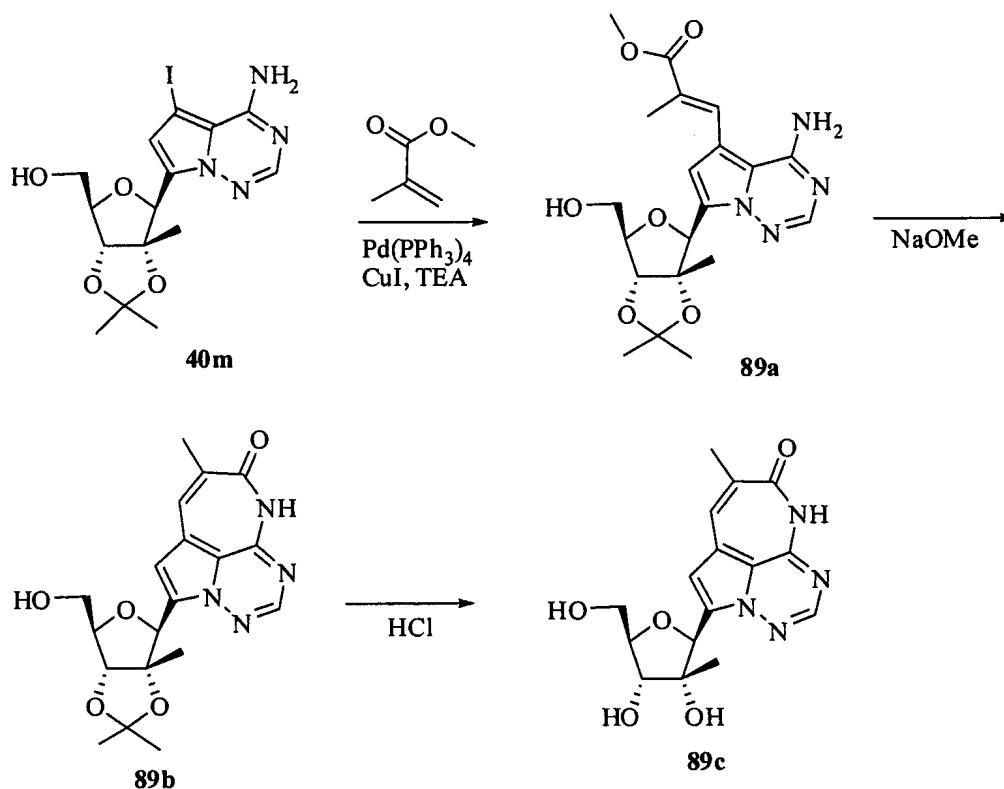
b. 向2-L不鏽鋼高壓罐中之**88a**(35 g, 55.6 mmol)於甲醇(350 mL)中之溶液中添加三乙胺(7.7 mL, 55.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.5 g)及1,1-雙(二膦基)-二茂鐵(3.5 g)。將該高壓罐真空沖洗且填充CO至150 psi。將反應器於150°C下在攪拌下加熱隔夜且冷卻至室溫。經由矽藻土墊過濾催化劑且於真空中濃縮以獲得粗產物。藉由急驟管柱層析法(矽膠1.2 kg, 用於己烷中之乙酸乙酯(0-50%, 各2 L)溶離)純化該粗產物以產生10.7 g呈黃色半固體之**88b**。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H, 可交換), 8.41 (s, 1H, 可交換), 8.07 (s, 1H), 7.49-7.20 (m, 16H), 5.66 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.72-4.45 (m, 4H), 4.19 (s, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.86 (d, $J=8.9$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 1.09 (s, 3H); MS (ES^+): 609.1。

c. 向**88b**(8.5 g, 14 mmol)於甲醇(140 mL)中之溶液中添加THF(140 mL)及1 N NaOH(140 mL)。將反應物於40°C下在攪拌下加熱1.5 h。於真空中濃縮反應混合物以移除甲醇及THF。使用2.5 N HCl將pH值調整至6且用乙酸乙酯將水層

萃取兩次(500 mL及200 mL)。將有機層合併，乾燥且於真空中濃縮以提供粗產物。藉由急驟管柱層析法(矽膠200 g，用0-50%於氯仿中之CMA 80溶離)純化該粗產物以提供呈淡黃色固體之**88c**(9.5 g，100%)；MP 164°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.37-12.95 (bs, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35 (dd, *J*=13.6, 23.4 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.68 (d, *J*=42.2 Hz, 6H), 4.18 (s, 1H), 4.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 1.07 (s, 3H)；MS (ES⁺): 595.0。

d. 向**88c**(2 g，3.36 mmol)於苯(30 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.54 mL，3.87 mmol)及二苯基磷醯基疊氮化物(0.82 mL，97%，3.68 mmol)且於回流下加熱14 h。使反應混合物冷卻至室溫且用1 M NaHCO₃(100 mL)中止反應。用EtOAc(2×200 mL)萃取反應混合物。用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機萃取物，乾燥，過濾且於真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽膠，氯仿/甲醇，1:0至20:1)純化所得之殘餘物以產生呈棕色固體之**88d**(1.42 g，71%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 11.17 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 15H), 6.11 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.70-4.52 (m, 6H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.96 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.77-3.60 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)；MS (ES⁺): 592.1。

用於實例4之合成的流程89



實例4

89c之合成

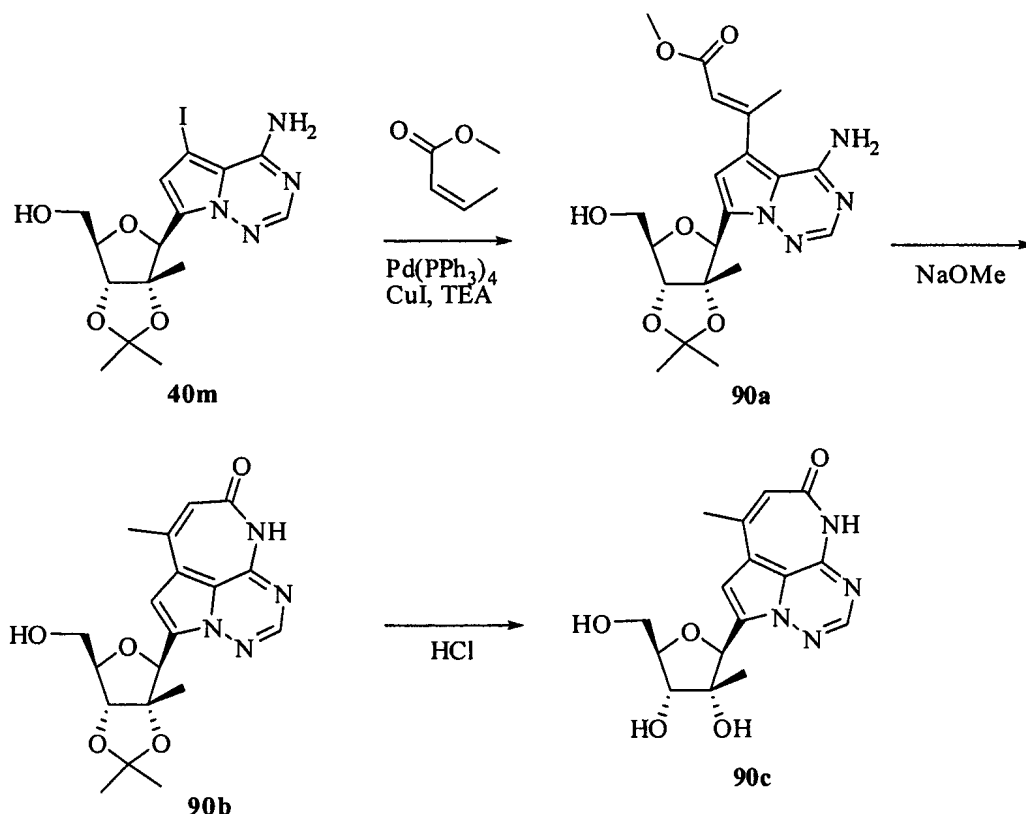
向三環產物 **89b** (0.165 g, 0.43 mmol) 於甲醇 (5 mL) 中之溶液中添加 1 N HCl 水溶液 (5 mL) 且於室溫下攪拌隔夜。將反應混合物於真空中濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法 (矽膠 12 g, 用 0-100% 於氯仿中之 CMA 80 溶離) 純化所得之殘餘物以產生呈黃色固體之 **89c** (0.014 g, 9%); mp 169°C 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00-7.91 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.86-4.79 (m, 2H), 3.89-3.70 (m, 3H), 3.65-3.55 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 3H), 0.87-0.79 (m, 3H); MS (ES^-) 344.8。

中間物 **89b** 係製備如下：

a. 向 **40m** (2 g, 4.5 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液中添加碘化亞銅 (17 mg, 0.9 mmol)、甲基丙烯酸甲酯 (9.5 ml, 90 mmol)、三乙胺 (1.25 mL, 9 mmol) 及 肆(三苯基膦)鈀 (0.5 g, 0.45 mmol) 且於 70°C 下在攪拌下加熱 68 h。用水 (60 mL) 稀釋反應物且用乙酸乙酯 (3×25 mL) 萃取。將有機層合併，用水 (25 mL)、鹽水 (25 mL) 洗滌，乾燥，過濾，且於真空中濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法 (矽膠 40 g，用 0-100% [9:1] 於己烷中之 EtOAc:MeOH 溶離) 純化所得之殘餘物以產生呈棕色固體之 **89a** (0.615 g, 33%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.00 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.73 (d, *J*=4.6 Hz, 3H), 3.59 (t, *J*=5.4 Hz, 2H), 2.07 (d, *J*=1.2 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

b. 向甲醇鈉 (1.57 mL, 0.1 M) 於甲醇 (14 mL) 中之新鮮製備溶液中添加 **89a** (0.657 g, 1.57 mmol) 且於回流溫度下在攪拌下加熱隔夜。用冰乙酸 (0.3 mL) 中和反應混合物且於真空中濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法 (矽膠 12 g，用 0-100% [9:1] 於己烷中之 EtOAc:MeOH 溶離) 純化所得之殘餘物以產生呈黃色固體之 **89b** (0.165 g, 27%)。

用於實例5之合成的流程90



實例5

90c之合成

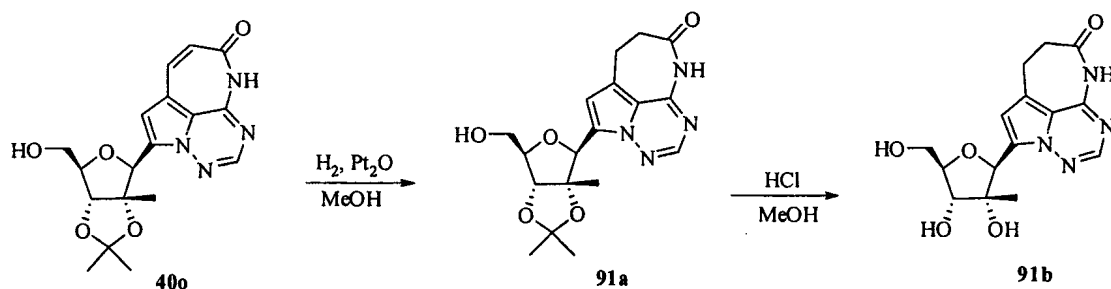
向 **90b** (0.050 g, 0.13 mmol) 於甲醇 (0.5 mL) 中之溶液中添加 1 N HCl 水溶液 (0.5 mL) 且於室溫下攪拌 48 h。將反應混合物於真空中濃縮至乾。用乙醚濕磨所得之固體，藉由過濾收集，用乙醚洗滌且於丙酮回流溫度下於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之 **90c** (0.008 g, 18%)；mp 234°C 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33-10.90 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.80 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99 (s, 3H), 3.83-3.70 (m, 3H), 3.61 (dd, $J=4.2, 12.5$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H)；MS (ES^-) 344.9。

中間物 **90b** 係製備如下：

a. 向 **40m** (1.3 g, 3 mmol) 於 DMF (25 mL) 中之溶液中添加碘化亞銅 (110 mg, 0.6 mmol)、巴豆酸甲酯 (6.36 mL, 60 mmol)、三乙胺 (0.84 mL, 6 mmol) 及肆(三苯基膦)鈀 (0.350 g, 0.3 mmol) 且於 70°C 下加熱 48 h。用水 (75 mL) 稀釋反應物且用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取。將有機層合併，用水 (2×25 mL)、鹽水 (25 mL) 洗滌，乾燥，過濾，且於真空中濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法 (矽膠 40 g, 用 0-100% [9:1] 於己烷中之 EtOAc:MeOH 溶離) 純化所得之殘餘物以產生 **90a** (0.565 g, 46%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.78 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.98 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (t, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.55 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

b. 向甲醇鈉 (0.67 mL, 0.1 M) 於甲醇 (6 mL) 中之新鮮製備溶液中添加 **90a** (0.280 g, 0.67 mmol) 且於回流下在攪拌下加熱隔夜。於真空中濃縮反應混合物且藉由急驟管柱層析法 (矽膠 4 g, 用 0-100% 於氯仿中之 CMA 80 溶離) 純化所得之殘餘物以產生呈黃色固體之 **90b** (0.100 g, 39%); mp 152°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.01 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.62 (t, *J*=5.3 Hz, 2H), 2.22 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); MS (ES⁻) 384.9。

用於實例6之合成的流程91



實例6

91b之合成

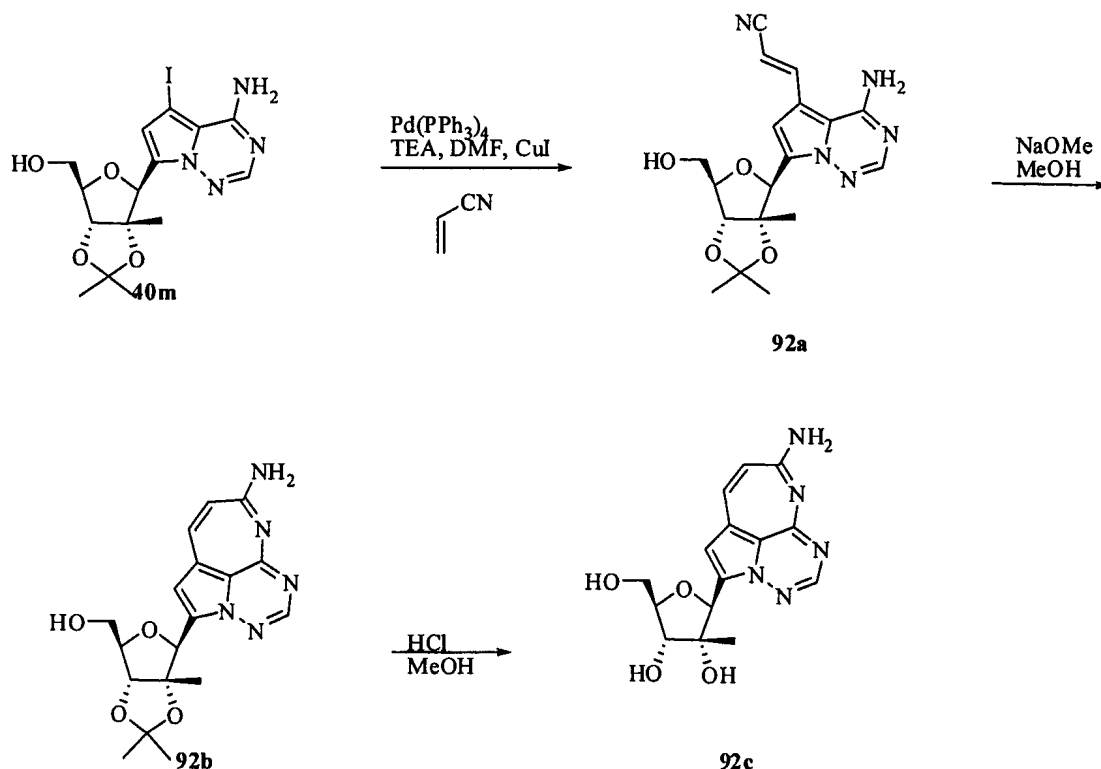
向三環產物 **91a** (20 mg, 0.05 mmol) 於甲醇 (0.5 mL) 中之溶液中添加 1 N HCl 水溶液 (0.5 mL) 且於室溫下攪拌隔夜。將反應混合物於真空中濃縮至乾以提供呈白色固體之 **91b** (19 mg, 100%); mp 59-64°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73-8.30 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.06-3.84 (m, 3H), 3.75 (d, *J*=11.7 Hz, 3H), 3.63 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.14 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.77 (s, 3H); MS (ES⁻) 332.9。

中間物 **91a** 係製備如下。

向三環產物 **40o** (100 mg, 0.27 mmol) 於甲醇 (100 mL) 中之溶液中添加氧化鉑 (50 mg) 且於 50 psi 下氫化 3 天。藉由經由矽藻土墊過濾移除催化劑且於真空中濃縮濾液以產生粗產物。藉由急驟管柱層析法 (矽膠 4 g, 用 CHCl₃/CMA-80 0-100% 溶離) 純化粗殘餘物以提供粗 **91a** (64 mg)。使粗物質自甲醇 (2 mL) 再結晶以提供呈白色固體之純 **91a** (25 mg, 25%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.17

(s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); MS (ES^+) 375.0, (ES^-) 373.3。

用於實例7之合成的流程92



實例7

92c之合成

向三環產物 92b (220 mg, 0.59 mmol) 於甲醇 (4 mL) 中之溶液中添加 1 N HCl 水溶液 (4 mL) 且於室溫下攪拌隔夜。將反應混合物於真空中濃縮至乾。用乙醚濕磨所得之殘餘物且藉由過濾收集所得之固體，用乙醚洗滌且於真空中於丙酮回流溫度下乾燥以提供呈芥末色固體之 92c (145 mg, 74%); mp 152-159°C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

12.60 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.39 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.99-4.20 (m, 3H), 3.77 (d, $J=10.1$ Hz, 2H), 3.70-3.57 (m, 2H), 0.87 (s, 3H); MS (ES^+) 332.0, (ES^-) 329.9。

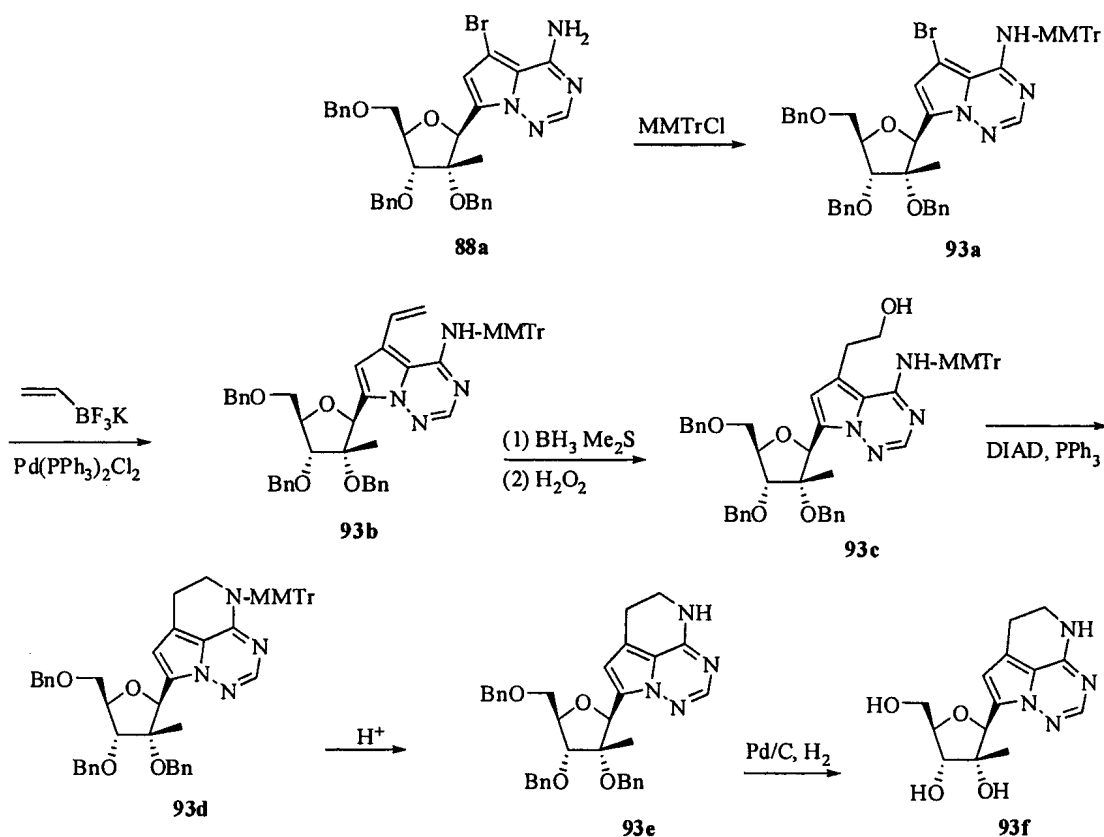
中間物 **92b** 係製備如下。

a. 向 **40m** (2.23 g, 4.99 mmol) 於 DMF (70 mL) 中之溶液中添加碘化亞銅 (380 mg, 1.99 mmol)、三乙胺 (3 mL, 21.8 mmol) 及 肆(三苯基膦)鉀 (1.15 g, 1 mmol)。經 3 h 以 4 份向懸浮液中添加丙烯腈 (14.3 mL, 217 mmol) 且於 70°C 下在攪拌下加熱 3 天。用水 (210 mL) 稀釋反應物且用乙酸乙酯 (3×70 mL) 萃取。將有機層合併，用水 (70 mL)、鹽水 (70 mL) 洗滌，乾燥，過濾且於真空中濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法 (矽膠, 110 g, 用 0-100% [9:1] 於己烷中之 EtOAc:MeOH 溶離) 純化所得之殘餘物以產生呈芥末色固體之 **92a** (619 mg, 33%); mp 238°C。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.19 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.96 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); IR (KBr) 2209 cm^{-1} ; MS (ES^-) 370.1.8。

向甲醇鈉 (於 1.6 mL 甲醇中之 36 mg 鈉, 0.1 M) 之新鮮製備溶液中添加 **92a** (0.58 g, 1.56 mmol) 且於回流下在攪拌下

加熱 4 h 且接著於室溫下隔夜。用冰乙酸 (0.094 mL) 中和反應混合物且於真空中濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法 (矽膠 12 g, 用 $\text{CHCl}_3/\text{CMA-80}$ 0-100% 溶離) 純化所得之殘餘物以提供呈鐵銹色固體之 **92b** (265 mg, 44%); mp 112-114°C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.99 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.73 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.98 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); MS (ES^+) 372.1, (ES^-) 369.9。

用於實例 8 之合成的流程 93



實例 8

93f之合成

向 **93e** (310 mg, 0.54 mmol) 於 MeOH 中之懸浮液中添加 1 N HCl 水溶液 (1.8 mL)、Pd/C (10%, 100 mg) 且於 60 psi 下氫化 25 h。過濾反應混合物且於真空中濃縮濾液。藉由急驟管柱層析法 (矽膠, 30 g, 用 氯仿/CMA80 1:0 至 1:1 溶離) 純化所得之殘餘物以提供呈白色固體之 **93f** (137 mg, 83%); mp: 254.2°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.92 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.76 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.80-3.67 (m, 3H), 3.65-3.50 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 2H), 0.83 (s, 3H); MS (ES⁺): 307.1。

中間物 **93e** 係製備如下。

a. 向 **42a** (27.85 g, 44.23 mmol) 於吡啶 (400 mL) 中之溶液中添加 4-甲氧基三苯基甲基氯化物 (56.74 g, 178.24 mmol) 且於 70°C 下在攪拌下加熱 16 h。用 EtOAc (1.5 L) 稀釋反應混合物, 用水 (2×700 mL) 及鹽水 (500 mL) 洗滌, 乾燥, 過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析法 (矽膠, 用 己烷/EtOAc 1:0 至 4:1 溶離) 純化殘餘物以產生呈淡黃色固體之 **93a** (28.38 g, 71%); mp 78.6°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45-7.12 (m, 27H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.74-4.50 (m, 6H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.02 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.87-3.64 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。

b. 向 **93a** (26.1 g, 28.94 mmol) 於 DME (500 mL) 中之溶液中添加乙烯基三氟硼酸鉀 (7.2 g, 53.75 mmol)、 NaHCO_3 (7.2 g, 85.70 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.4 g, 98%, 1.99 mmol)、 H_2O (65 mL) 且回流 6 h。用水 (500 mL) 稀釋反應混合物且用 EtOAc (1.8 L 及 0.5 L) 萃取。將有機層合併且用鹽水 (500 mL) 洗滌，乾燥，過濾且於真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法 (矽膠，用己烷/ EtOAc 1:0 至 6:1 溶離) 純化殘餘物以產生呈淡黃色固體之 **93b** (18.3 g, 74%)；mp 79.7°C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 1H), 7.44-7.12 (m, 28H), 7.01 (dd, $J=17.2, 11.0$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.31 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.76-4.52 (m, 6H), 4.22-4.13 (m, 1H), 4.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)；MS (ES^-): 847.6。

c. 向 **93b** (20.5 g, 24.15 mmol) 於 THF (90 mL) 中之冷 (冰水浴) 溶液中逐滴添加硼烷二甲硫溶液 (2 M 於 THF 中, 9.5 mL) 且於室溫下攪拌 4 h。用乙醇 (19 mL)、3 N NaOH 水溶液 (6.0 mL) 使反應混合物中止反應，且用冰/水冷卻。向該冷反應混合物中添加過氧化氫 (30% 水溶液, 6 mL) 且於回流下加熱 1 h。使反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯 (1 L) 稀釋，用水 (2×500 mL)、鹽水 (300 mL) 洗滌，乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法 (矽膠，用於己烷中之乙酸乙酯 1:0 至 2:1 溶離) 純化所得之殘餘物以產生呈黃色固體之 **93c** (11.17 g, 53%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

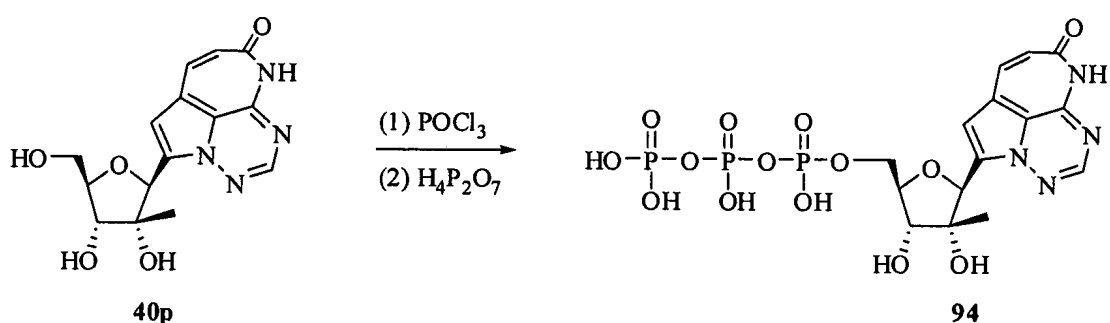
8.95 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.22 (m, 27H), 6.81 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.51 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.76-4.48 (m, 6H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.91-3.66 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.58-3.46 (m, 2H), 2.97-2.86 (s, 2H), 1.03 (s, 3H)。

d. 向 **93c** (1.0 g, 1.15 mmol) 及三苯基膦 (610 mg, 2.30 mmol) 於 1,4-二噁烷 (15 mL) 中之溶液中逐滴添加 DIAD (0.5 mL, 95%, 2.41 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2.5 mL) 中之溶液且於室溫下攪拌 16 h。於真空中濃縮反應混合物且藉由急驟管柱層析法 (矽膠 50 g, 用於己烷中之乙酸乙酯 1:0 至 4:1 溶離) 純化所得之殘餘物以產生呈白色固體之 **93d** (730 mg, 75%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.68 (s, 1H), 7.49-7.15 (m, 27H), 6.86 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.80-4.45 (m, 6H), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.02 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.86-3.64 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.60-3.34 (m, 2H), 3.18-2.92 (m, 2H), 1.08 (s, 3H); MS (ES^+): 671.1 ($\text{M}+\text{Na}$)。

e. 向 **93d** (618 mg, 0.73 mmol) 於乙腈 (35 mL) 中之溶液中添加 1 N HCl 水溶液 (3.5 mL) 且於室溫下攪拌 17 h。用 0.5 N NaOH 水溶液中和反應混合物, 用水 (50 mL) 稀釋, 且於真空中濃縮以移除乙腈。用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5:1, 100 mL 及 50 mL) 萃取水層。將合併之有機萃取物乾燥, 過濾且於真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法 (矽膠 30 g, 用己烷/乙酸乙酯/甲醇 1:1:0 至 1:1:0.1 溶離) 純化所得之殘餘物以產生呈白

色固體之 **93e** (362 mg, 86%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 15H), 6.53 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.77-4.49 (m, 6H), 4.26-4.12 (m, 1H), 4.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.83 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ES^+): 577.1。

用於實例9之合成的流程94



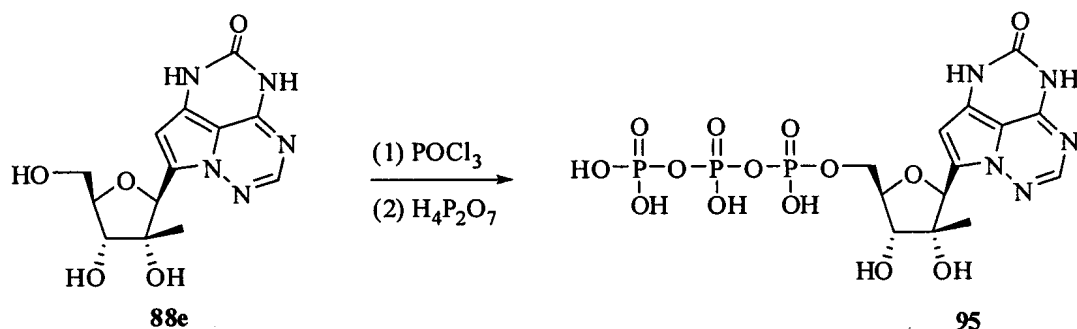
實例9

94之合成

於 0°C 下向 **40p** (33 mg, 0.1 mmol) 於磷酸三甲酯 (1 mL) 中之懸浮液中添加磷醯氯 (19 μL , 0.21 mmol) 且於 0°C 下攪拌 1 h。用正第三丁胺 (70 μL , 0.29 mmol)、乙腈 (100 μL)、焦磷酸第三丁基銨 ($\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 1.6 n\text{-Bu}_3\text{N}$, 190 mg, 0.40 mmol) 處理反應混合物且於室溫下攪拌 0.5 h。用 1 M TEAB 緩衝液 (5 mL, 用冰/水預冷卻, $\text{pH}=8.0$) 使反應混合物中止反應, 用水 (20 mL) 稀釋, 且用二氯甲烷 (2×15 mL) 洗滌。於真空中濃縮水溶液以移除微量 CH_2Cl_2 且藉由 DEAE 離子交換管柱層析法以 TEAB 緩衝液 (1 M TEAB 緩衝液, $\text{pH}=8.0/\text{H}_2\text{O}$, 0:1 至 1:0, 總體積: 500 mL) 之線性梯度純

化。將含有所需三磷酸酯之溶離份合併且濃縮。使殘餘物再溶解於H₂O中且藉由HPLC(CH₃CN/0.1 M TEAB緩衝液，pH=8.0，0-30 min；0-35% CH₃CN；於238 nm下監測)純化以產生**94**(*t_R*=18.7 min)。將含有**94**之溶離份濃縮且再溶解於2 mL H₂O中且藉由UV(240 nm， $\epsilon=58,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)測得**94**之濃度為0.34 mM(產率：0.7%)。¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.79 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.78 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.50-3.50 (m, 2H), 0.91 (s, 3H)。³¹P NMR (121 MHz, D₂O): δ -8.8 (1P), -11.0 (1P), -22.3 (1P)。MS (ES⁻): 570.9 (M-1)。

用於實例10之合成的流程95



實例10

95之合成

於0℃下向**95e**(64 mg, 0.2 mmol)於磷酸三甲酯(2 mL)中之懸浮液中添加磷醯氯(37 μ L, 0.4 mmol)且於0℃下攪拌1 h。用正第三丁胺(150 μ L, 0.62 mmol)、乙腈(200 μ L)、焦磷酸第三丁基銨(H₄P₂O₇·1.6 *n*-Bu₃N, 380 mg, 0.8 mmol)處理反應混合物且於室溫下攪拌0.5 h。用1 M TEAB緩衝液(10 mL，用冰水預冷卻，pH=8.0)使反應混合物中止反

應，用水(20 mL)稀釋，且用二氯甲烷(2×15 mL)洗滌。於真空中濃縮水相以移除微量CH₂Cl₂且藉由DEAE離子交換管柱層析法以TEAB緩衝液(1 M TEAB緩衝液，pH=8.0/H₂O，0:1至1:0，總體積：500 mL)之線性梯度純化。將含有所需三磷酸酯之溶離份合併且濃縮。使殘餘物再溶解於H₂O中且藉由HPLC(CH₃CN/0.1 M TEAB緩衝液，pH=8.0，0-40 min，0-35% CH₃CN，於244 nm下監測)純化以產生**95**(*t_R*=17.2 min)。將含有**95**之溶離份濃縮且再溶解於2 mL H₂O中且藉由UV(240 nm， $\epsilon=6,400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)測得**95**之濃度為9.8 mM(產率：10%)。¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.53 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.32-4.00 (m, 4H), 0.93 (s, 3H); ³¹P NMR (D₂O) δ -10.69 (d, *J*=19.4 Hz, 1P), -11.26 (d, *J*=20.6 Hz, 1P), -23.24 (t, *J*=19.4 Hz, 1P)。MS (ES⁻): 560.1 (M-1)。

實例 11

以下說明用於人類治療性或預防性用途之代表性藥物劑型，其含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥('化合物X')。

(i) 錠劑 1	mg/錠劑
化合物 X=	100.0
乳糖	77.5
聚乙烯吡咯酮	15.0
交聯羧甲基纖維素鈉	12.0
微晶纖維素	92.5

硬脂酸鎂	3.0
	300.0
(ii)錠劑2	mg/錠劑
化合物X=	20.0
微晶纖維素	410.0
澱粉	50.0
乙醇酸澱粉鈉	15.0
硬脂酸鎂	5.0
	500.0
(iii)膠囊	mg/膠囊
化合物X=	10.0
膠態二氧化矽	1.5
乳糖	465.5
預膠凝化澱粉	120.0
硬脂酸鎂	3.0
	600.0
(iv)注射液1(1 mg/ml)	mg/ml
化合物X=(游離酸形式)	1.0
磷酸氫二鈉	12.0
磷酸二氫鈉	0.7
氯化鈉	4.5
1.0 N氫氧化鈉溶液	
(pH值調整至7.0-7.5)	足量
注射用水	足量補足至1 mL

(v) 注射液 2(10 mg/ml)	mg/ml
化合物 X=(游離酸形式)	10.0
磷酸二氫鈉	0.3
磷酸氫二鈉	1.1
聚乙二醇 400	200.0
1.0 N 氫氧化鈉溶液	
(pH 值調整至 7.0-7.5)	足量
注射用水	足量補足至 1 mL
(vi) 氣溶膠	mg/罐
化合物 X=	20.0
油酸	10.0
三氯單氟甲烷	5,000.0
二氯二氟甲烷	10,000.0
二氯四氟乙烷	5,000.0

以上調配物可藉由醫藥技術中熟知之習知程序來獲得。

所有公開案、專利及專利文獻均以引用的方式併入本文中，就如同個別地以引用的方式併入一般。本發明已就各種特定及較佳實施例及技術進行描述。然而，應瞭解當保持在本發明之精神及範疇內時可進行許多變化及修改。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98107018

※申請日：98-3-4

※IPC 分類：~~C07D~~A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

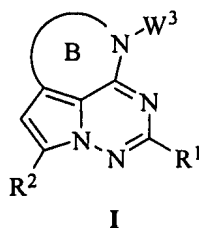
抗病毒治療劑

ANTIVIRAL THERAPEUTIC AGENTS

31/7052 (2006.01)
C07H 19/23 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

二、中文發明摘要：

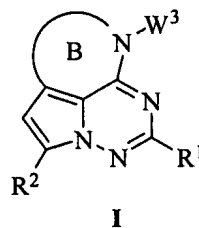
本發明提供如本文中所述之式I化合物：



以及包含該等化合物之醫藥組合物，及適用於製備該等化合物之合成方法及中間物。式(I)化合物適用作抗病毒劑及/或抗癌劑。

三、英文發明摘要：

The invention provides compounds of Formula I:

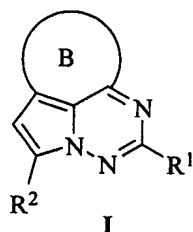


as described herein, as well as pharmaceutical compositions comprising the compounds, and synthetic methods and

intermediates that are useful for preparing the compounds. The compounds of Formula (I) are useful as anti-viral agents and/or as anti-cancer agents.

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



其中：

B表示包含一或多個雙鍵之5、6、7或8員碳環或雜環，其中B視情況經一或多個側氧基、硫酮基、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 、 N_3 或 $\text{SO}_2\text{R}'$ 取代；

其中：

R為H、烷基或芳基；

R'為OH、 NH_2 或烷基；

R^1 為H、 NR_aR_b 、Cl、F、 OR_a 、 SR_a 、 NHCOR_a 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 NHCONHR_a 、CN、烷基、芳基、 ONR_aR_b 或 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ；

R^2 為核苷糖基團；

W^3 不存在、為烷基或H；

R_a 及 R_b 獨立地選自由H、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、雜環基、芳基、經取代之芳基、鹽基、經取代之鹽基、 SO_2 -烷基、胺基、經取代之胺基及NO組成之群；或 R_a 及 R_b 連同其所連接之氮形成吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、

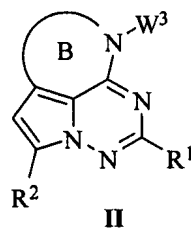
吡啶基、嗎啉基或硫代嗎啉基環；

R_c 及 R_d 獨立地選自由H、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、醯基、經取代之醯基及 SO_2 -烷基組成之群；或 R_c 及 R_d 連同其所連接之氮形成吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡啶基、嗎啉基或硫代嗎啉基環；且

各 R_z 獨立地選自由H、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、醯基及經取代之醯基組成之群；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

2. 如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式II化合物：



其中：

B表示包含一或多個雜原子及一或多個雙鍵之5、6、7或8員環，其中B視情況經一或多個側氧基、硫酮基、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $C\equiv N$ 、 $C\equiv C-R$ 、 N_3 或 SO_2R' 取代；

其中：

R為H、烷基或芳基；

R' 為OH、 NH_2 或烷基；

R^1 為H、 NR_aR_b 、Cl、F、 OR_a 、 SR_a 、 $NHCOR_a$ 、

$\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 NHCONHR_a 、 CN 、烷基、芳基、 ONR_aR_b 或 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ；

R^2 為核苷糖基團；

W^3 不存在、為烷基或 H ；

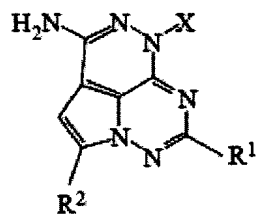
R_a 及 R_b 獨立地選自由 H 、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、雜環基、芳基、經取代之芳基、醯基、經取代之醯基、 SO_2 -烷基、胺基、經取代之胺基及 NO 組成之群；或 R_a 及 R_b 連同其所連接之氮形成吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡丁啉基、嗎啉基或硫代嗎啉基環；

R_c 及 R_d 獨立地選自由 H 、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、醯基、經取代之醯基及 SO_2 -烷基組成之群；或 R_c 及 R_d 連同其所連接之氮形成吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡丁啉基、嗎啉基或硫代嗎啉基環；且

各 R_z 獨立地選自由 H 、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、醯基及經取代之醯基組成之群；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

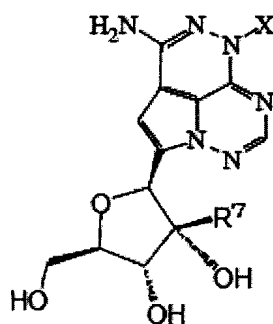
3. 如請求項 2 之化合物，其中 W^3 不存在或為 H 。
4. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中該化合物不為下式 (X) 之化合物：



(X)

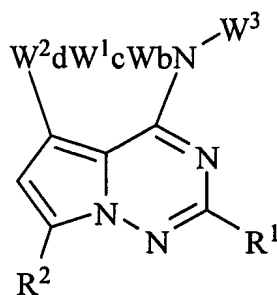
或其醫藥學上可接受之鹽或前藥；其中X為H或烷基。

5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物不為下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或前藥；其中X為H或甲基；且R'⁷為H或甲基。

6. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物不為包含兩個氮及一個雙鍵之6員環，其中B經NR_cR_d取代。
7. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中B為包含一或多個雜原子及一或多個雙鍵之5、7或8員環，其中B視情況經一或多個側氧基、硫酮基、NR_cR_d、F、Cl、Br、I、OR_z、SR_z、烷基、C≡N、C≡C-R、N₃或SO₂R'取代。
8. 如請求項1之化合物，其為式III化合物：



(III)

其中：

各 b、c 及 d 獨立地選自單鍵及雙鍵，其限制條件為當 b 為雙鍵時，c 為單鍵，當 c 為雙鍵時，b 及 d 為單鍵，且當 d 為雙鍵時，c 為單鍵；或當 W² 不存在時，d 不存在；且當 bNW³ 不存在時，W² 及 d 並非不存在；

W 為 C=R_e、CH₂、CR_g 或 O，其限制條件為當 W 為 C=R_e、CH₂ 或 O 時，b 及 c 為單鍵，或 c 為單鍵且 bNW³ 不存在；且其限制條件為當 W 為 CR_g 時，b 或 c 中之一者為雙鍵，或 bNW³ 不存在且 c 為雙鍵；

R_e 為 O 或 S；

R_g 為 H、NR_cR_d、OR_z 或 SR_z；

W¹ 為 C=R_h、CR_iR_{i'}、N、NR_n、CR_j 或 O，其限制條件為當 W¹ 為 C=R_h、CR_iR_{i'}、NR_n 或 O 時，c 及 d 為單鍵或 c 為單鍵且 W²d 不存在；且其限制條件為當 W¹ 為 CR_j 或 N 時，c 或 d 中之一者為雙鍵或 W²d 不存在且 c 為雙鍵；

R_h 為 O 或 S；

R_i 及 R_{i'} 為 H、CH₃、NH₂ 或 Br；

R_j 為 CH₃、NH₂ 或 H；

W² 為 C=R_k、(CR_lR_{l'})_p、CR_m、O、NR_s、不存在或為

N，其限制條件為當 W^2 為 $C=R_k$ 、 $CR_lR_{l'}$ 、O 或 NR_s 時，d 為單鍵；當 W^2 為 N 或 CR_m 時，d 為雙鍵；且其限制條件為當 W^2 不存在時，d 不存在；

R_k 為 O 或 S；

R_l 及 $R_{l'}$ 為 H、 CH_3 、 OCH_3 、 NH_2 或 SCH_3 ；

p' 為 1 或 2；

R_m 為 H、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $C\equiv N$ 、 $C\equiv C-R$ 、 N_3 或 SO_2R' ；

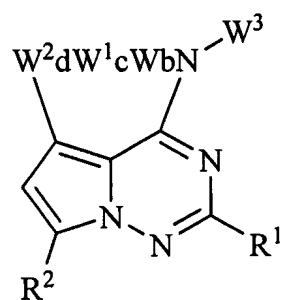
R_n 為 H、烷基或 NR_qR_r ，其中各 R_q 及 R_r 為 H 或烷基；

R_s 為 H、 CH_3 或 NH_2 ；且

W^3 不存在、為 H 或烷基；其限制條件為當 W^3 不存在時，b 為雙鍵；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

9. 如請求項 1 之化合物，其為式 IV 化合物：



(IV)

其中：

各 b、c 及 d 獨立地選自單鍵或雙鍵，其限制條件為當 b 為雙鍵時，c 為單鍵，當 c 為雙鍵時，b 及 d 為單鍵，且當 d 為雙鍵時，c 為單鍵；或當 W^2 不存在時，d 不存在；

W 為 $C=R_e$ 、 CR_fR_f 、 CR_g 或 O，其限制條件為當 W 為 $C=R_e$ 、 CR_fR_f 或 O 時，b 及 c 為單鍵且當 W 為 CR_g 時，b 或 c 中之一者為雙鍵；

R_e 為 O 或 S；

R_f 為 H；

R_g 為 H、 NR_cR_d 、 OR_z 或 SR_z ；

W^1 為 $C=R_h$ 、 $CR_iR_{i'}$ 、NH、 CR_j 或 O，其限制條件為當 W^1 為 $C=R_h$ 、 $CR_iR_{i'}$ 或 O 時，c 及 d 為單鍵；當 W^1 為 CR_j 時，c 或 d 中之一者為雙鍵；且當 W^1 為 NH 時，W 不為 O 且 W^2 不為 O、NH 或 N；

R_h 為 O 或 S；

R_i 及 $R_{i'}$ 為 H、 CH_3 或 Br；

R_j 為 CH_3 或 H；

W^2 為 $C=R_k$ 、 $(CR_lR_{l'})_{p'}$ 、 CR_m 、O、NH、不存在或為 N，其限制條件為當 W^2 為 $C=R_k$ 、 $CR_lR_{l'}$ 、 CR_m 、O 或 NH 時，d 為單鍵；當 W^2 為 N 或 CR_m 時，d 為雙鍵；或當 W^2 不存在時，d 不存在；

R_k 為 O 或 S；

R_l 及 $R_{l'}$ 為 H、 CH_3 、 OCH_3 或 SCH_3 ；

p' 為 1 或 2；

R_m 為 H、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、 $C\equiv N$ 、 $C\equiv C-R$ 、 N_3 或 SO_2R' ；且

W^3 不存在、為 H 或烷基；其限制條件為當 W^3 不存在時，b 為雙鍵；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

10. 如請求項9之式IV化合物，其中：

各b、c及d獨立地選自單鍵或雙鍵，其限制條件為當b為雙鍵時，c為單鍵，當c為雙鍵時，b及d為單鍵，且當d為雙鍵時，c為單鍵；

W為 $C=R_e$ 、 CR_fR_f 、 CR_g 或O，其限制條件為當W為 $C=R_e$ 、 CR_fR_f 或O時，b及c為單鍵且當W為 CR_g 時，b或c中之一者為雙鍵；

R_e 為O或S；

R_f 為H；

R_g 為H、 NR_cR_d 、 OR_z 或 SR_z ；

W^1 為 $C=R_h$ 、 $CR_iR_{i'}$ 、 CR_j 或O，其限制條件為當 W^1 為 $C=R_h$ 、 $CR_iR_{i'}$ 或O時，c及d為單鍵，且當 W^1 為 CR_j 時，c或d中之一者為雙鍵；

R_h 為O或S；

R_i 及 $R_{i'}$ 為H、 CH_3 或Br；

R_j 為 CH_3 或H；

W^2 為 $C=R_k$ 、 $(CR_lR_{l'})_{p'}$ 、 CR_m 、O、NH或N，其限制條件為當 W^2 為 $C=R_k$ 、 $CR_lR_{l'}$ 、 CR_m 、O或NH時，d為單鍵，且當 W^2 為N或 CR_m 時，d為雙鍵；

R_k 為O或S；

R_l 及 $R_{l'}$ 為H、 CH_3 、 OCH_3 或 SCH_3 ；

p' 為1或2；

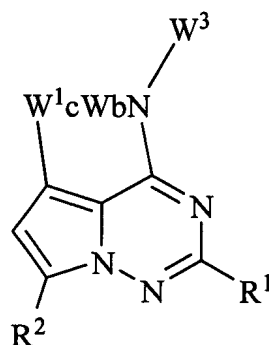
R_m 為H、 NR_cR_d 、F、Cl、Br、I、 OR_z 、 SR_z 、烷基、

$C\equiv N$ 、 $C\equiv C-R$ 、 N_3 或 SO_2R' ；且

W^3 不存在或為 H，其限制條件為當 W^3 不存在時，b 為雙鍵；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

11. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中該式 I 化合物為式 V 化合物：



(V)

其中：

b 及 c 中之每一者獨立地選自單鍵或雙鍵，其限制條件為當 b 為雙鍵時，c 為單鍵，且當 c 為雙鍵時，b 為單鍵；

W 為 $C=R_e$ 、 CR_fR_f 、 CR_g 或 O，其限制條件為當 W 為 $C=R_e$ 、 CR_fR_f 或 O 時，b 及 c 為單鍵且當 W 為 CR_g 時，b 或 c 中之一者為雙鍵；

R_e 為 O 或 S；

R_f 為 H；

R_g 為 H、 NR_cR_d 、 OR_z 或 SR_z ；

W^1 為 $C=R_h$ 、 CR_iR_i 、NH、 CR_j 或 O，其限制條件為當 W^1 為 $C=R_h$ 、 CR_iR_i 或 O 時，c 為單鍵；當 W^1 為 CR_j 時，c 為

雙鍵；且當 W^1 為 NH 時，W 不為 O；

R_h 為 O 或 S；

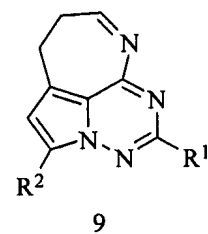
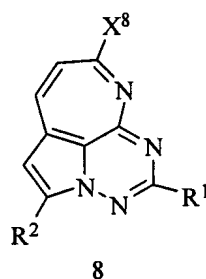
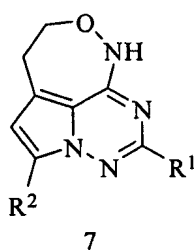
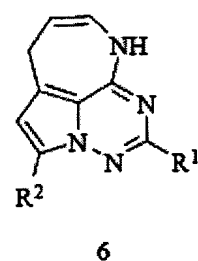
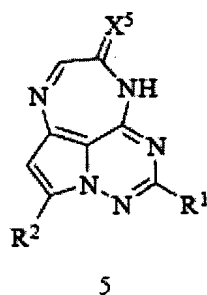
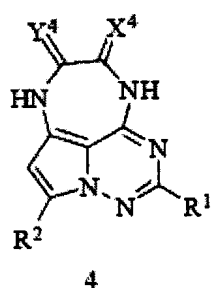
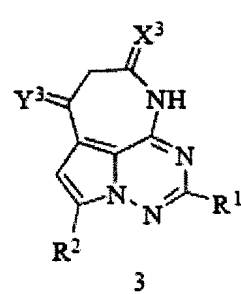
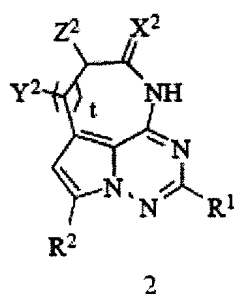
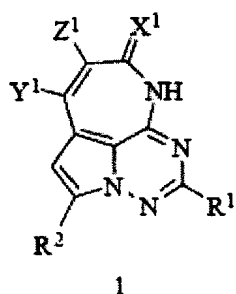
R_i 及 $R_{i'}$ 各自獨立地為 H、 CH_3 或 Br；

R_j 為 CH_3 或 H；且

W^3 不存在、為 H 或烷基，其限制條件為當 W^3 不存在時，b 為雙鍵；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

12. 如請求項 1 之化合物，其為式 1-9 之化合物：



其中：

X^1 為 O、S 或兩個氫；

X^2 為 O、S 或兩個氫；

X^3 為 O 或 S ；

X^4 為 O、S 或兩個氫 ；

X^5 為 O、S 或兩個氫 ；

X^8 為 H、 NH_2 、 OCH_3 或 SCH_3 ；

Y^1 為 H、OH、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、
I、烷氧基、烷基 SCH_3 、 $C\equiv N$ 、 $C\equiv C-R$ 、 N_3 或 SO_2R' ；

Y^2 為 H、 CH_3 、 OCH_3 或 SCH_3 ；

Y^3 為 O 或 S ；

Y^4 為 O、S 或兩個氫 ；

Z^1 為 H 或 CH_3 ；

Z^2 為 H、 CH_3 或 Br ； 且

t 為 1 或 2 ；

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

13. 如請求項 12 之化合物，其為式 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。
14. 如請求項 12 之化合物，其為式 2 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。
15. 如請求項 12 之化合物，其為式 3 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。
16. 如請求項 12 之化合物，其為式 4 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。
17. 如請求項 12 之化合物，其為式 5 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。
18. 如請求項 12 之化合物，其為式 6 化合物或其醫藥學上可

接受之鹽或前藥。

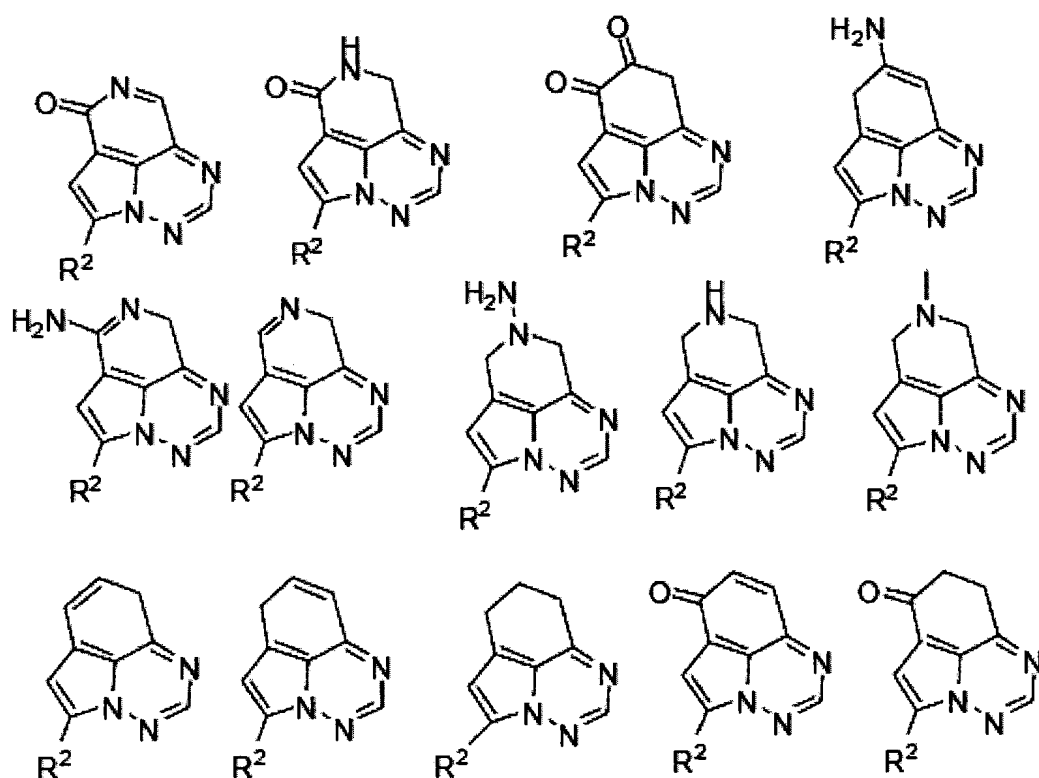
19. 如請求項12之化合物，其為式7化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

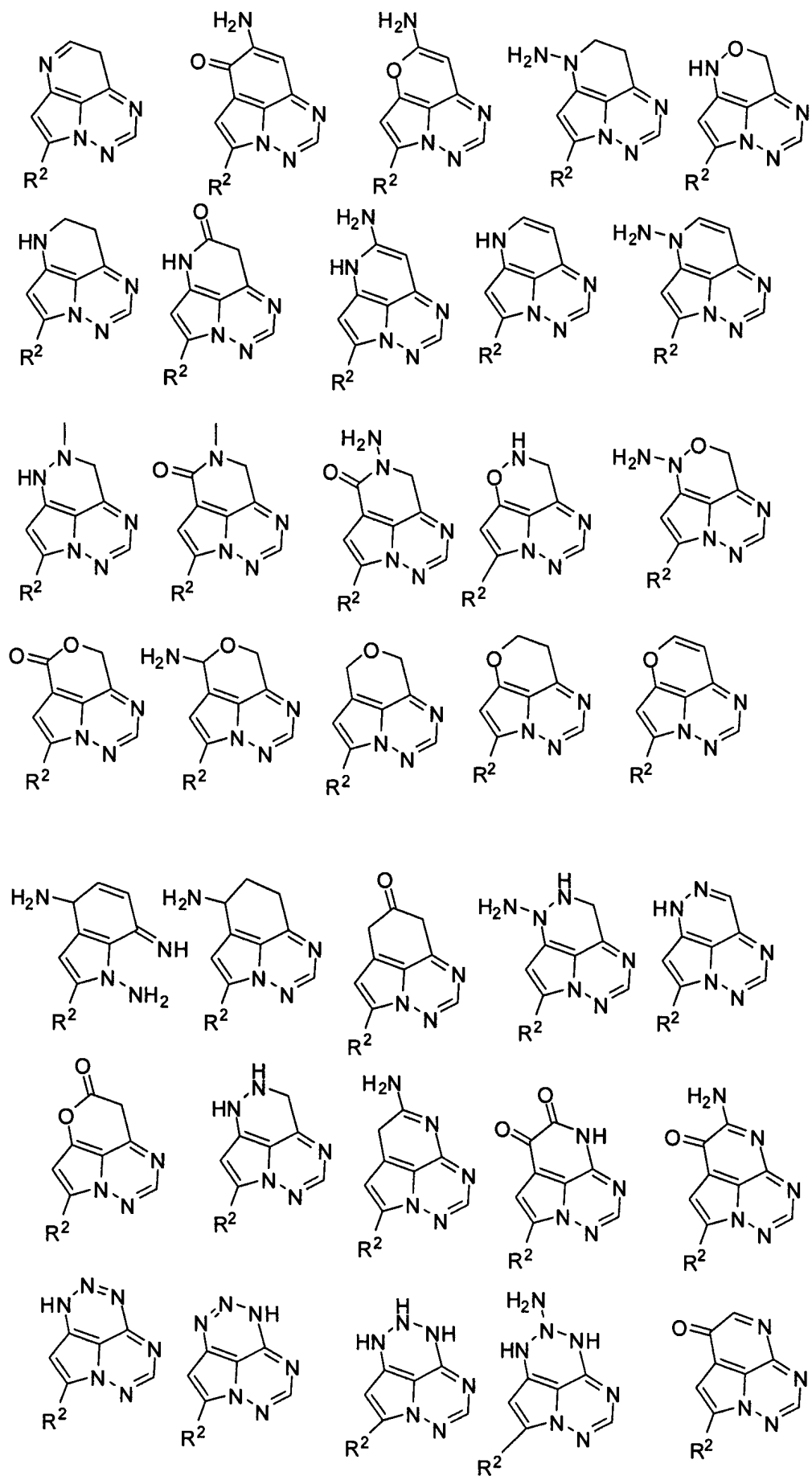
20. 如請求項12之化合物，其為式8化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

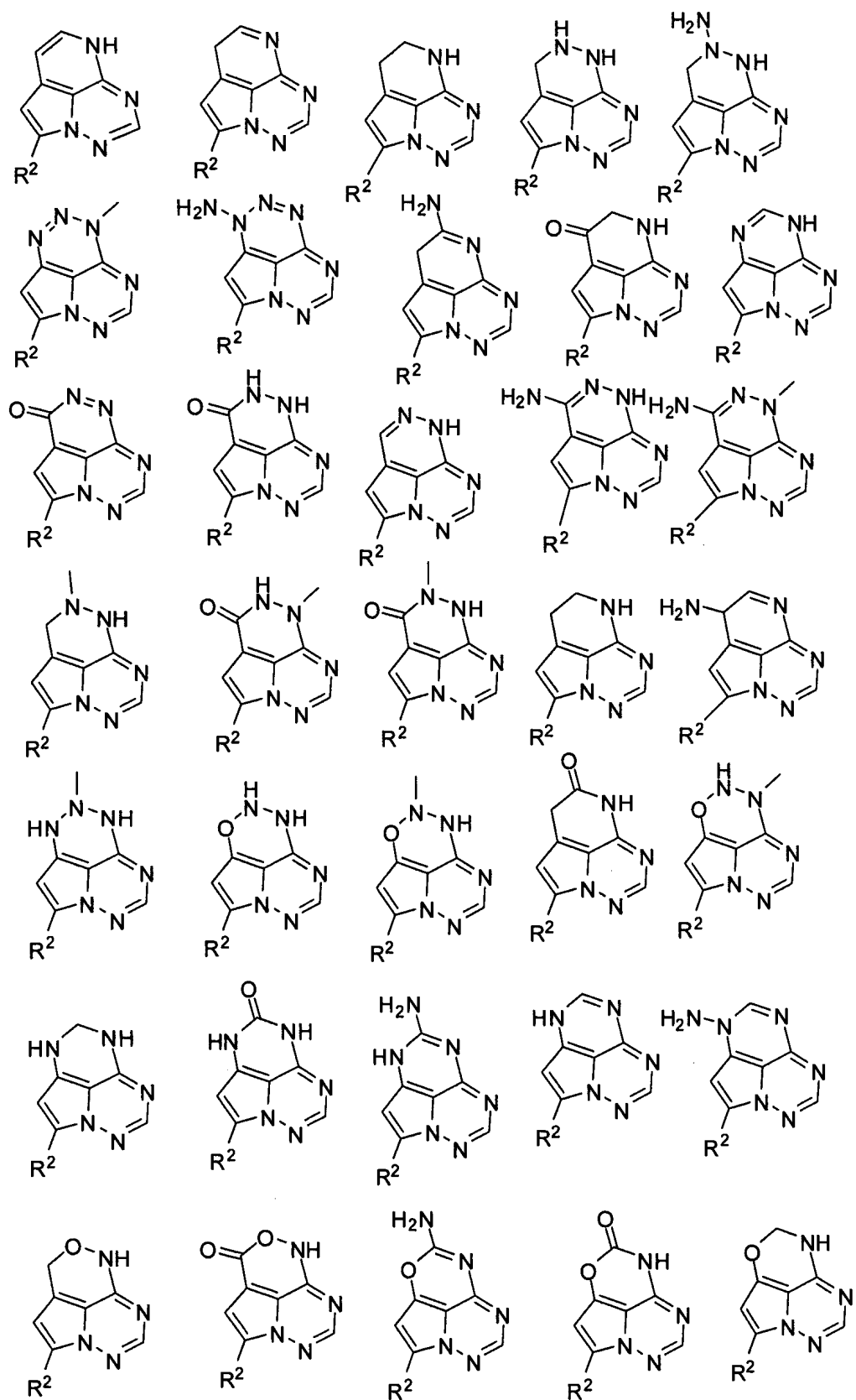
21. 如請求項12之化合物，其為式9化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

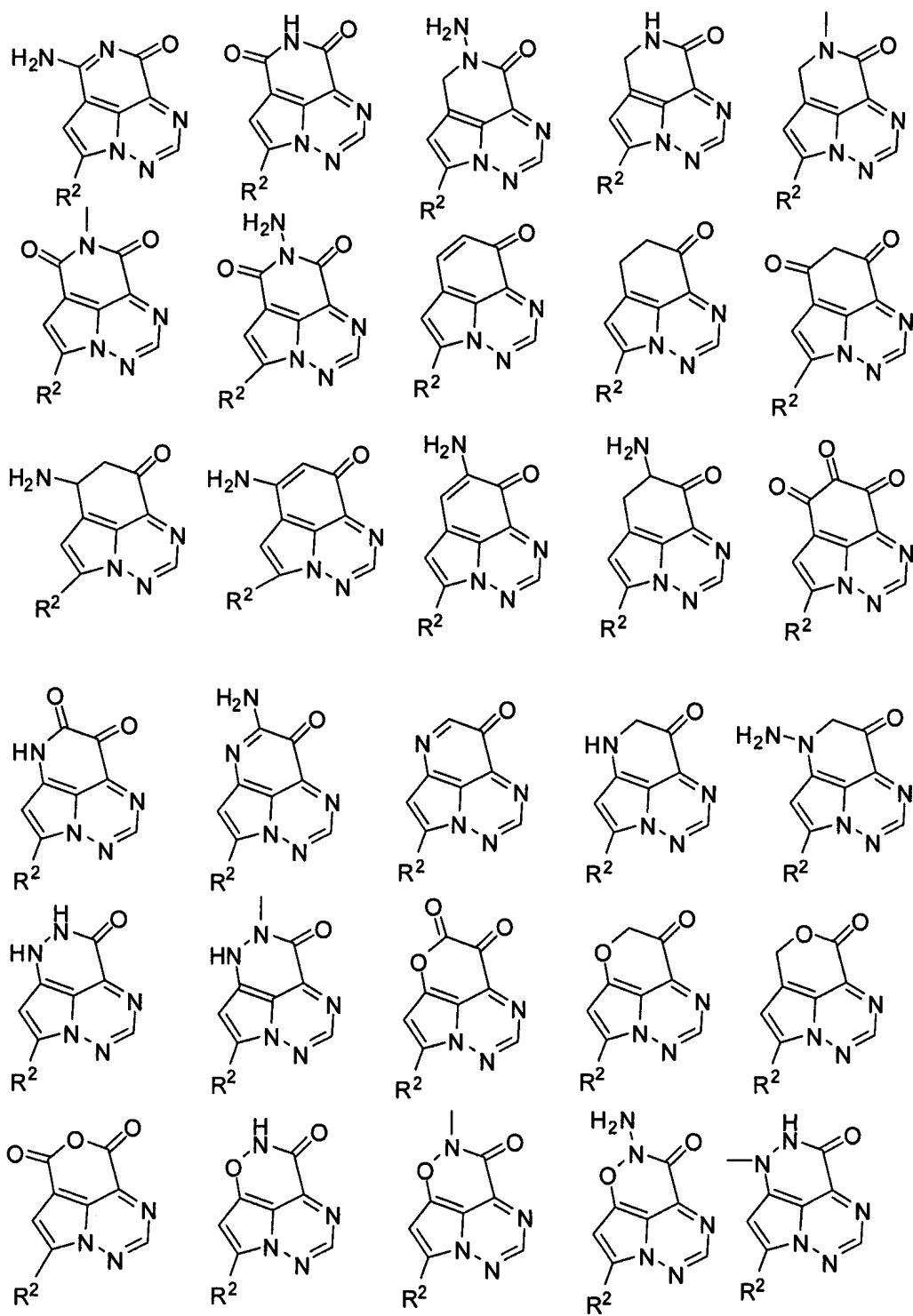
22. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為H或 NR_aR_b 。

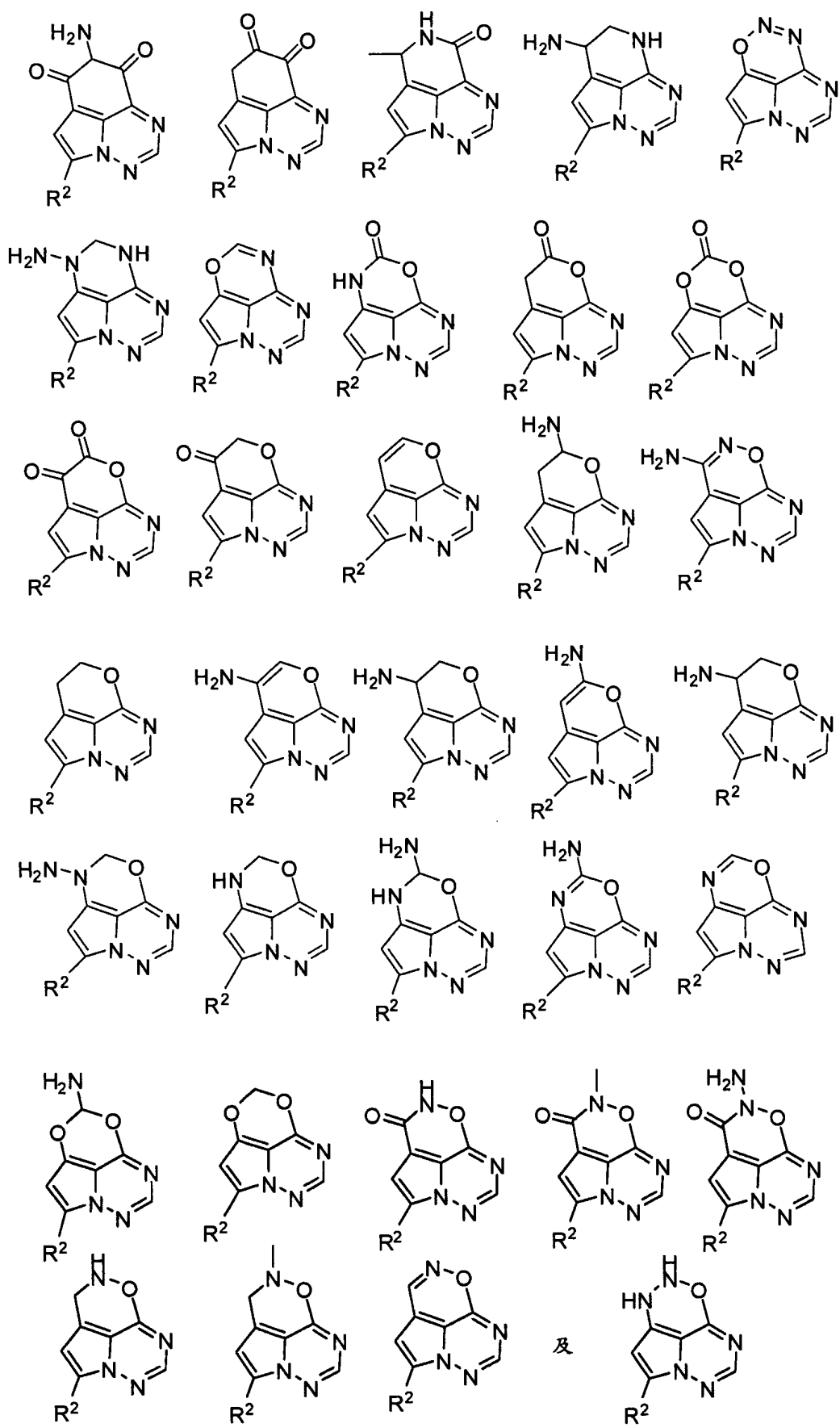
23. 如請求項1之化合物，其係選自





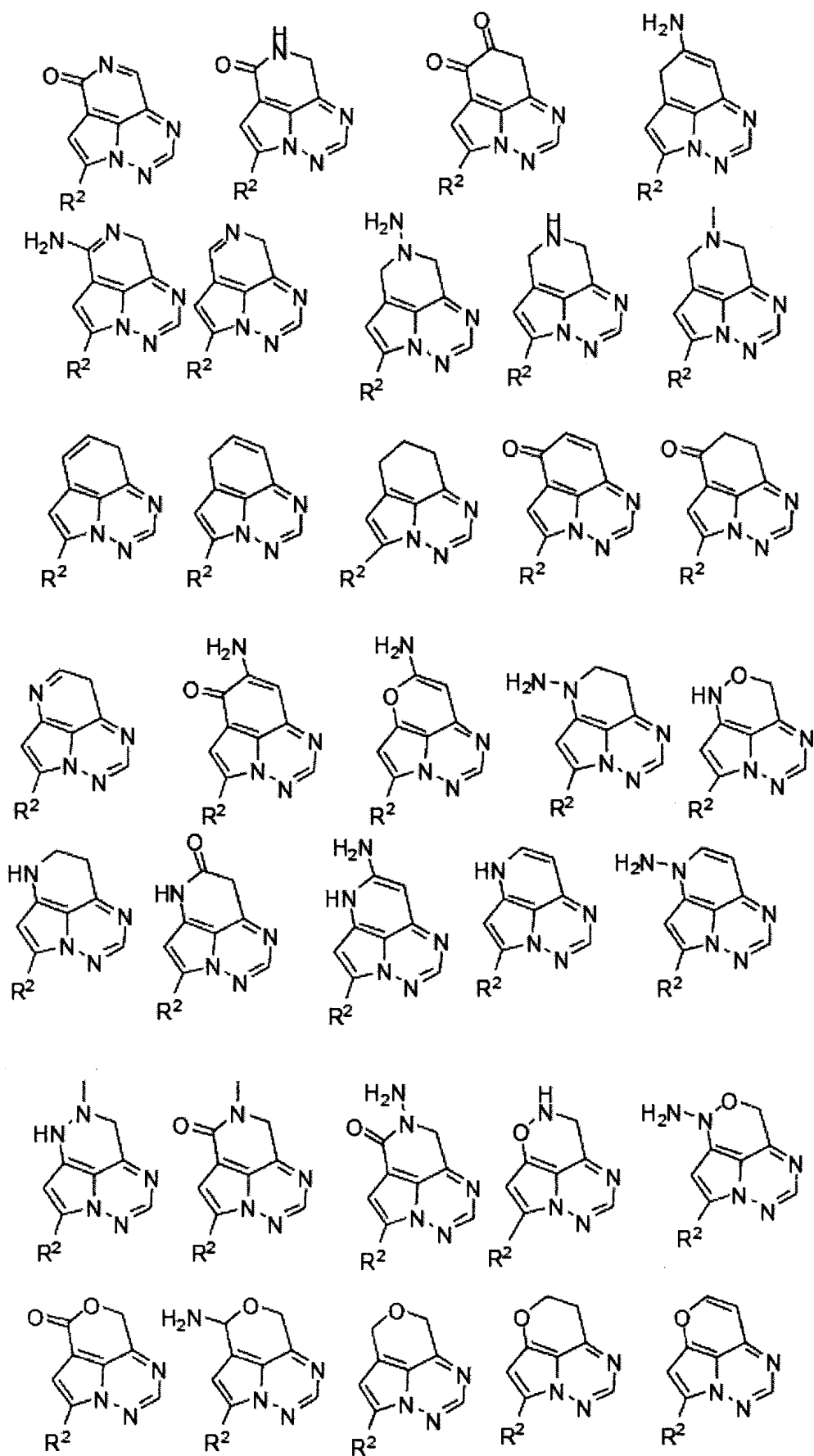


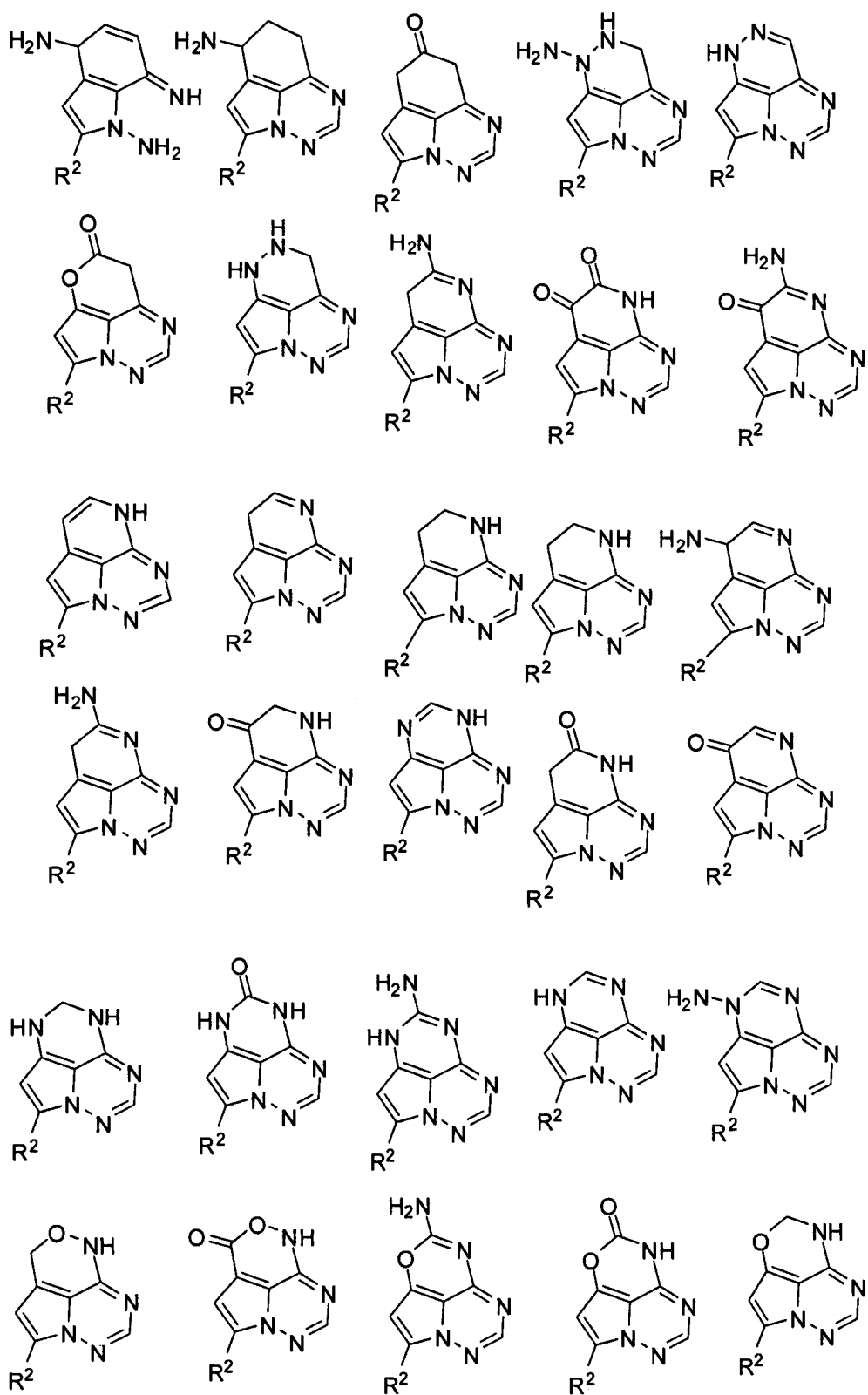


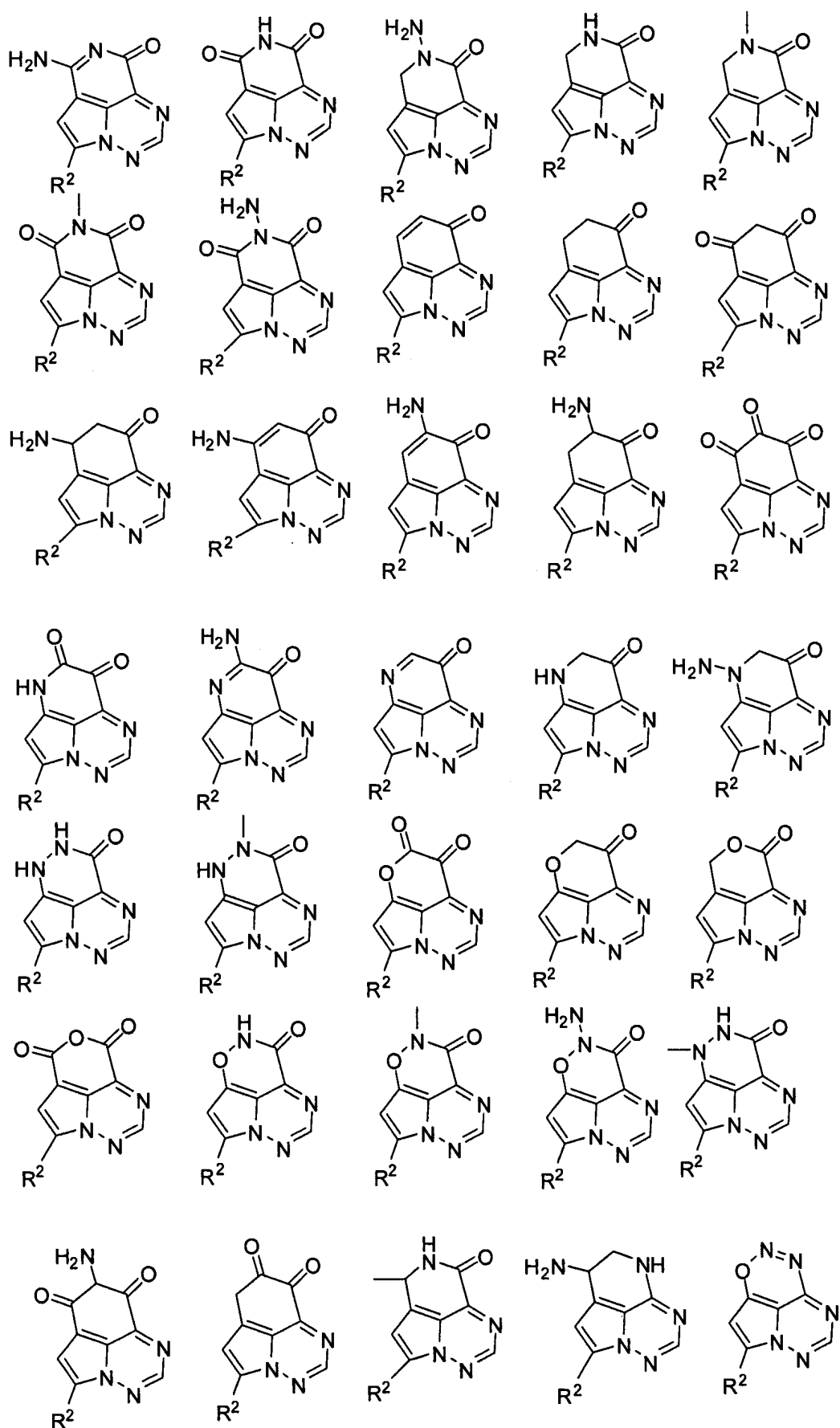


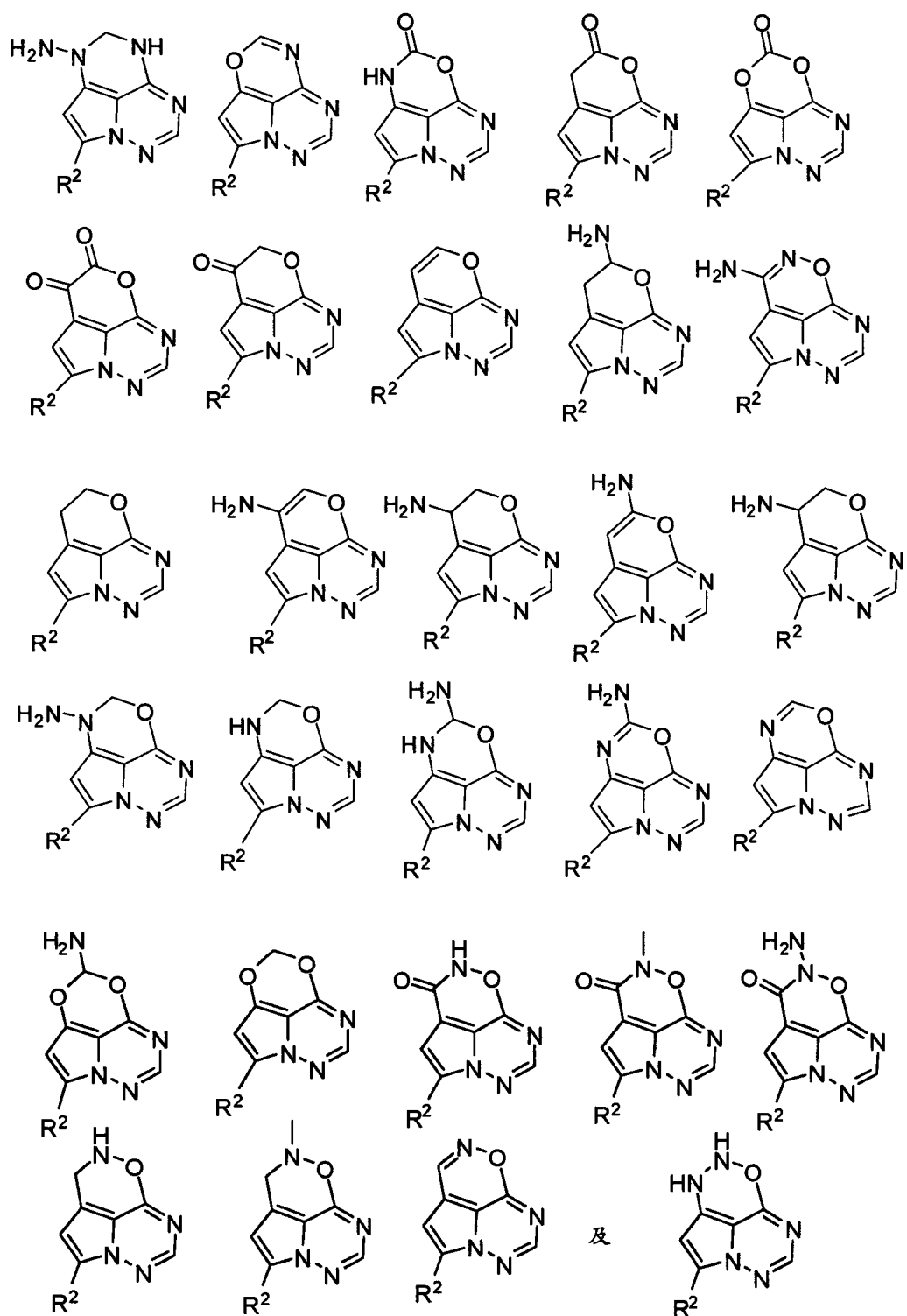
或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

24. 如請求項23之化合物，其係選自



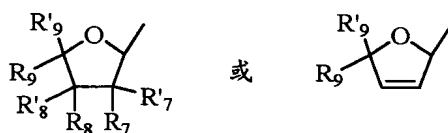






或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

25. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 為



其中：

R_7 為 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F；且 R'_7 為 H、F、OH、O-烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基；或 R_7 及 R'_7 共同可為 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_7 與 R'_7 皆不為 OH；且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 NH_2 時，另一者不為 OH；且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 N_3 時，另一者不為 OH；

R_8 為 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F；且 R'_8 為 H、F、OH、O-烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基；或 R_8 及 R'_8 共同可為 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_8 與 R'_8 皆不為 OH；且當 R_8 及 R'_8 中之一者為 NH_2 時，另一者不為 OH；且當 R_8 及 R'_8 中之一者為 N_3 時，另一者不為 OH；

或 R_7 及 R_8 共同可形成

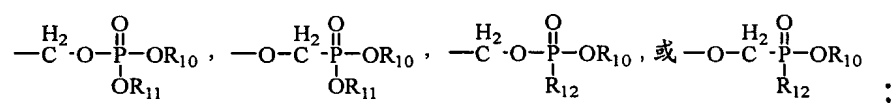


其中： R_{100} 為 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基或雜芳基；其中 R_{100} 之任何 C_{1-12} 烷基及 C_{3-8} 環烷基未經取代或經 1-3 個選自鹵素、羥基、羧基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；且其中 R_{100} 之任何芳基或雜芳基未經取代或經 1-5 個獨立地選自 R_{101} 之取代基取代；

各 R_{101} 獨立地為鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷

硫基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、氟基、硝基、胺基、苯基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 烷醯基、 C_{1-4} 烷醯氧基或 C_{1-4} 烷氧羰基； R_9 為H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ；

R'_9 為 CH_2OR_{14} 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 $CHFOH$ 、 CF_2OH 、 CH_2 -二磷酸酯基、 CH_2 -三磷酸酯基、



R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為H、烷基、芳基、經取代之芳基、醯氧基烷基或 $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$ ；

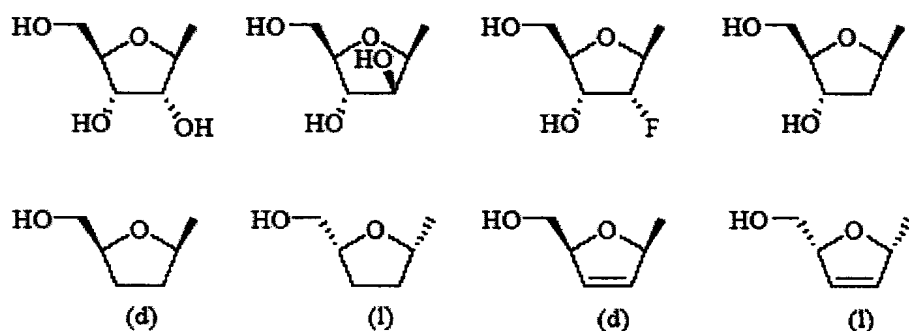
R_{12} 為N連接之胺基酸殘基(例如 $-NH-CH(CH_3)CO_2$ 烷基或 $-NH-CH$ (異丙基)- CO_2 烷基)；且

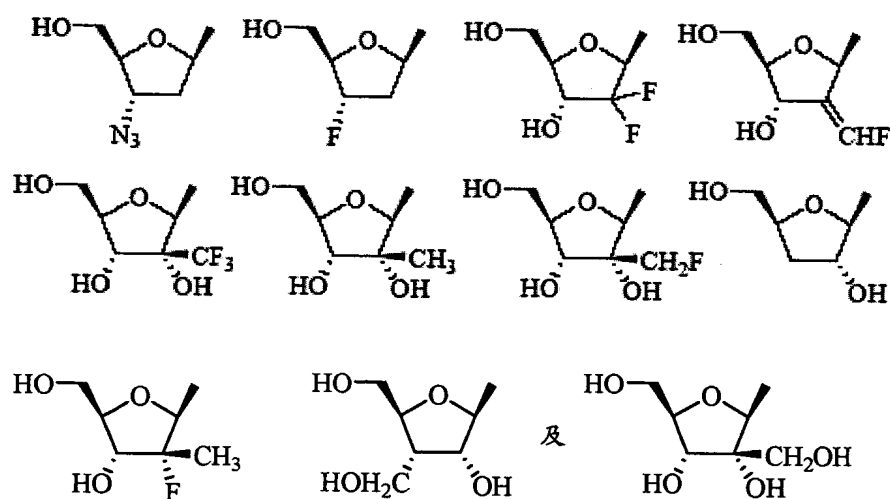
R_{14} 為H；

n 為2-5；且

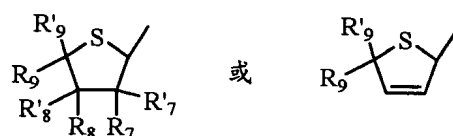
m 為10-20。

26. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 係選自：





27. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 為：



其中：

R_7 為H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或F；且 R'_7 為H、F、OH、O-烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基；或 R_7 及 R'_7 共同可為 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_7 與 R'_7 皆不為OH；且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 NH_2 時，另一者不為OH；且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 N_3 時，另一者不為OH；

R_8 為H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或F；且 R'_8 為H、F、OH、O-烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基；或 R_8 及 R'_8 共同可為 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_8 與 R'_8 皆不為OH；且當 R_8 及 R'_8 中之一者為 NH_2 時，另一者不為OH；且當 R_8 及 R'_8 中之一者為 N_3 時，另一者不為OH；

或 R_7 及 R_8 共同可形成

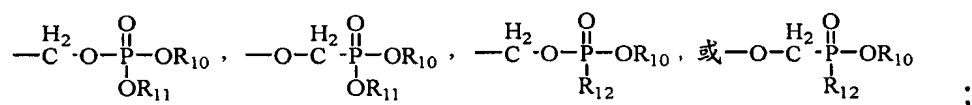


其中： R_{100} 為 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基或雜芳基；其中 R_{100} 之任何 C_{1-12} 烷基及 C_{3-8} 環烷基未經取代或經 1-3 個選自鹵素、羥基、羧基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；且其中 R_{100} 之任何芳基或雜芳基未經取代或經 1-5 個獨立地選自 R_{101} 之取代基取代；

各 R_{101} 獨立地為鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、氰基、硝基、胺基、苯基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 烷醯基、 C_{1-4} 烷醯氧基或 C_{1-4} 烷氧羰基；

R_9 為 H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ；

R'_9 為 $\text{CH}_2\text{OR}_{14}$ 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 CHFOH 、 CF_2OH 、 CH_2 -二磷酸酯基、 CH_2 -三磷酸酯基、



R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為 H、烷基、芳基、經取代之芳基、醯氧基烷基或 $(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ ；

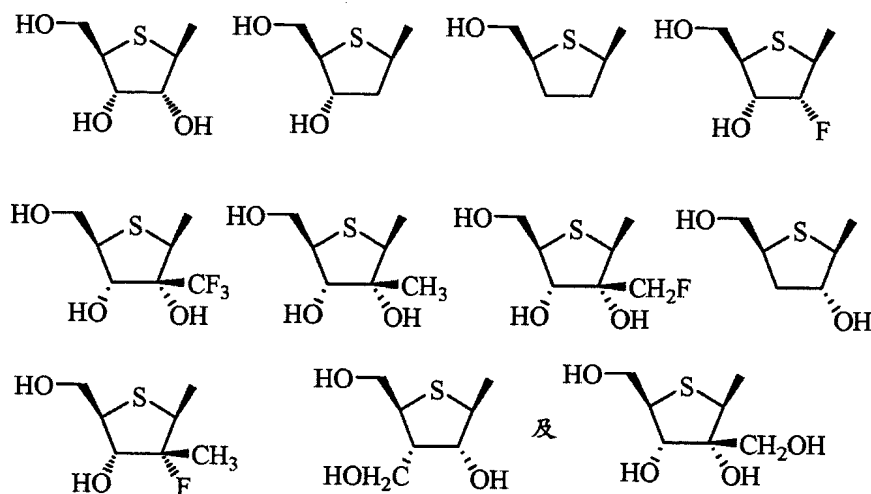
R_{12} 為 N 連接之胺基酸殘基(例如 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ 烷基或 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{異丙基})-\text{CO}_2$ 烷基)；且

R_{14} 為 H；

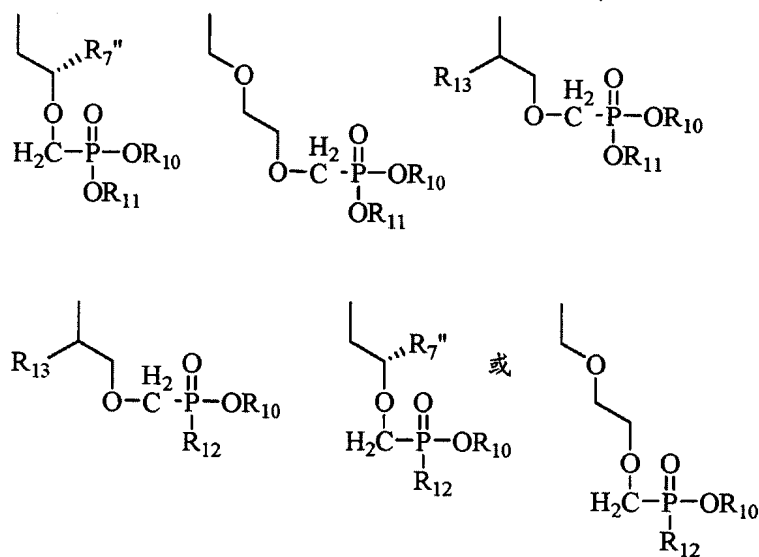
n 為 2-5；且

m 為 10-20。

28. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 係選自：



29. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為：



其中

R_7'' 為烷基或經取代之烷基；

R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為 H、烷基、芳基、經取代之芳基、鹼氧基烷基或 $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$ ；

R_{12} 為 N 連接之胺基酸殘基 (例如 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ 烷基或 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{異丙基})-\text{CO}_2$ 烷基) ;

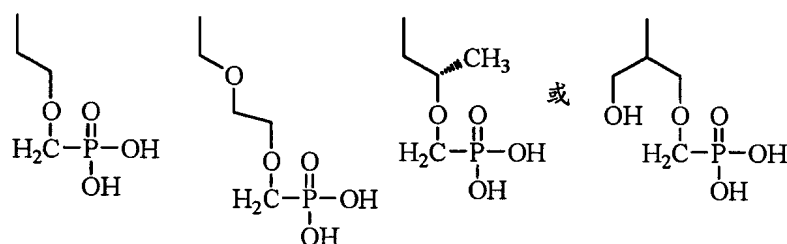
R_{13} 為 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2F 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CH_2N_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 CH_2NH_2 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;

R_{14} 為 H ;

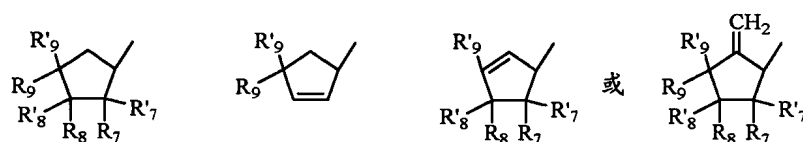
n 為 2-5 ; 且

m 為 10-20 。

30. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為：



31. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為：



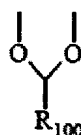
其中：

R_7 為 H 、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F ; 且 R'_7 為 H 、 F 、 OH 、 O -烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基 ; 或 R_7 及 R'_7 共同可為 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CHF}$; 其中 R_7 與 R'_7 皆不為 OH ; 且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 NH_2 時，另一者不為 OH ; 且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 N_3 時，另

一者不為OH；

R_8 為H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或F；且 R'_8 為H、F、OH、O-烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基；或 R_8 及 R'_8 共同可為 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_8 與 R'_8 皆不為OH；且當 R_8 及 R'_8 中之一者為 NH_2 時，另一者不為OH；且當 R_8 及 R'_8 中之一者為 N_3 時，另一者不為OH；

或 R_7 及 R_8 共同可形成

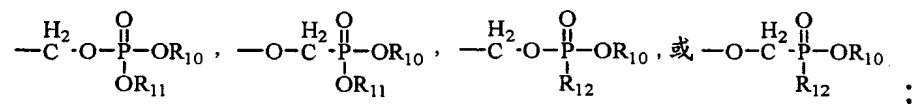


其中： R_{100} 為 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基或雜芳基；其中 R_{100} 之任何 C_{1-12} 烷基及 C_{3-8} 環烷基未經取代或經1-3個選自鹵素、羥基、羧基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；且其中 R_{100} 之任何芳基或雜芳基未經取代或經1-5個獨立地選自 R_{101} 之取代基取代；

各 R_{101} 獨立地為鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、氰基、硝基、胺基、苯基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 烷醯基、 C_{1-4} 烷醯氧基或 C_{1-4} 烷氧羰基；

R_9 為H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ；

R'_9 為 CH_2OR_{14} 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 $CHFOH$ 、 CF_2OH 、 CH_2 -二磷酸酯基、 CH_2 -三磷酸酯基、



R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為 H、烷基、芳基、經取代之芳基、鹽氧基烷基或 $(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$;

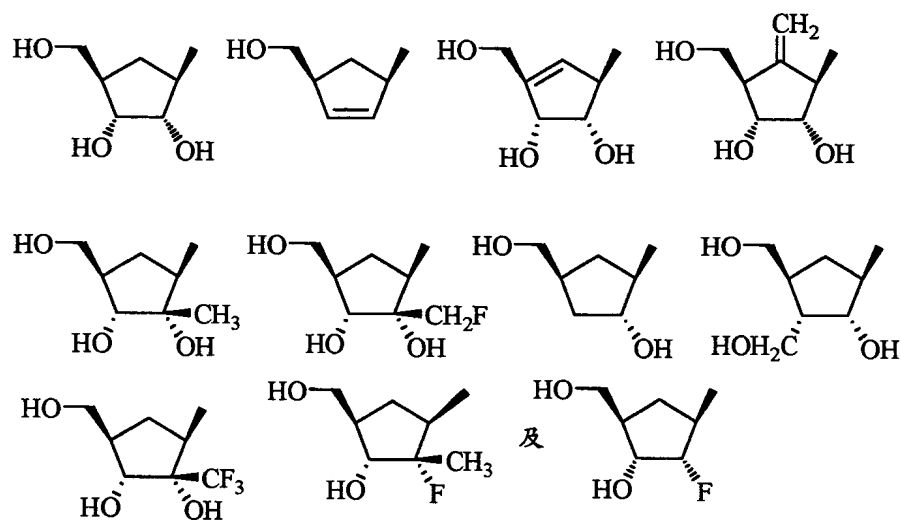
R_{12} 為 N 連接之胺基酸殘基 (例如 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ 烷基或 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{異丙基})-\text{CO}_2$ 烷基);

R_{14} 為 H;

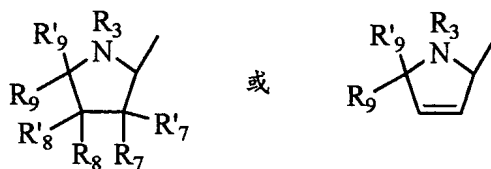
n 為 2-5; 且

m 為 10-20。

32. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物, 其中 R^2 係選自:



33. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物, 其中 R^2 為:



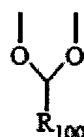
其中:

R_7 為 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F; 且 R'_7 為 H、F、OH、O-

烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基；或 R_7 及 R'_7 共同可為 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_7 與 R'_7 皆不為 OH ；且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 NH_2 時，另一者不為 OH ；且當 R_7 及 R'_7 中之一者為 N_3 時，另一者不為 OH ；

R_8 為 H 、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F ；且 R'_8 為 H 、 F 、 OH 、 O -烷基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基或經取代之炔基；或 R_8 及 R'_8 共同可為 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_8 與 R'_8 皆不為 OH ；且當 R_8 及 R'_8 中之一者為 NH_2 時，另一者不為 OH ；且當 R_8 及 R'_8 中之一者為 N_3 時，另一者不為 OH ；

或 R_7 及 R_8 共同可形成

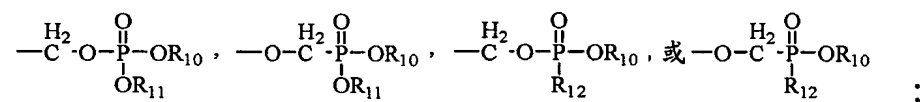


其中： R_{100} 為 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基或雜芳基；其中 R_{100} 之任何 C_{1-12} 烷基及 C_{3-8} 環烷基未經取代或經 1-3 個選自鹵素、羥基、羧基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；且其中 R_{100} 之任何芳基或雜芳基未經取代或經 1-5 個獨立地選自 R_{101} 之取代基取代；

各 R_{101} 獨立地為鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺基、氰基、硝基、胺基、苯基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氧基或 C_{1-4} 烷氧基；

R_9 為 H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ；

R'_9 為 CH_2OR_{14} 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 $CHFOH$ 、 CF_2OH 、 CH_2 -二磷酸酯基、 CH_2 -三磷酸酯基、



R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為 H、烷基、芳基、經取代之芳基、醯氧基烷基或 $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$ ；

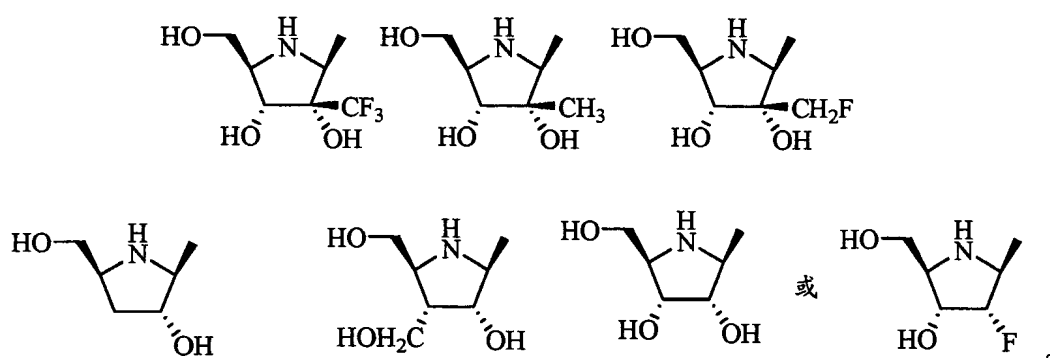
R_{12} 為 N 連接之胺基酸殘基 (例如 $-NH-CH(CH_3)CO_2$ 烷基或 $-NH-CH(\text{異丙基})-CO_2$ 烷基)；且

R_{14} 為 H；

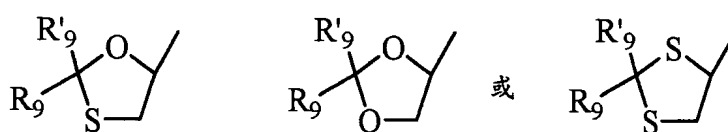
n 為 2-5；且

m 為 10-20。

34. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為：



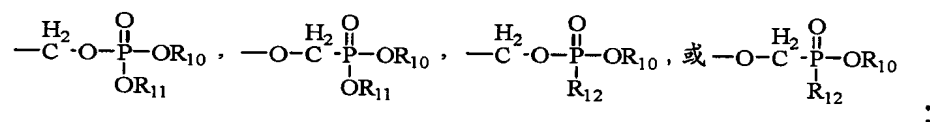
35. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為：



其中

R_9 為 H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ；

R'_9 為 CH_2OR_{14} 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 $CHFOH$ 、 CF_2OH 、 CH_2 -二磷酸酯基、 CH_2 -三磷酸酯基、



R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為 H、烷基、芳基、經取代之芳基、醯氧基烷基或 $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$ ；

R_{12} 為 N 連接之胺基酸殘基 (例如 $-NH-CH(CH_3)CO_2$ 烷基或 $-NH-CH(\text{異丙基})-CO_2$ 烷基)；

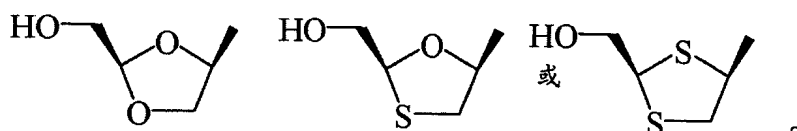
R_{13} 為 H、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2F 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2N_3 、 $CH_2CH_2N_3$ 、 CH_2NH_2 或 $CH_2CH_2NH_2$ ；

R_{14} 為 H；

n 為 2-5；且

m 為 10-20。

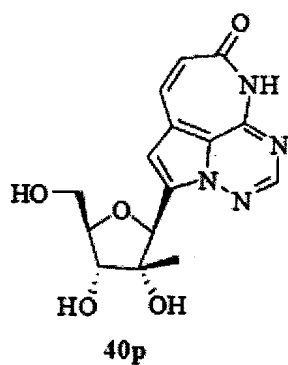
36. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為：



37. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為核糖、2-甲基核糖、2-脫氧核糖；2-脫氧-2-氟核糖；阿拉伯糖；2-脫氧-2-氟阿拉伯糖；2,3-二脫氧核糖；2,3-二脫氧-2-氟

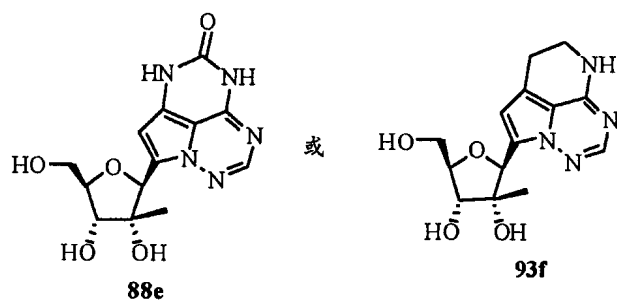
阿拉伯糖；2,3-二脫氧-3-氟核糖；2,3-二脫氧-2,3-二脫氫核糖；2,3-二脫氧-3-疊氮核糖；2,3-二脫氧-3-硫雜核糖；或2,3-二脫氧-3-氧雜核糖；或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

38. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 為硫代核糖、2-脫氧硫代核糖；2-脫氧-2-氟硫代核糖；硫代阿拉伯糖；2-脫氧-2-氟硫代阿拉伯糖；2,3-二脫氧硫代核糖；2,3-二脫氧-2-氟硫代阿拉伯糖；2,3-二脫氧-3-氟硫代核糖；2,3-二脫氧-2,3-二脫氫硫代核糖；或2,3-二脫氧-3-疊氮硫代核糖；或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。
39. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 為4-羥基甲基環戊-2-烯；2,3-二羥基-4-羥基甲基環戊-4-烯；3-羥基-4-羥基甲基環戊烷；2-羥基-4-羥基甲基環戊烯；2-氟-3-羥基-4-羥基甲基環戊烷；2,3-二羥基-4-羥基甲基-5-亞甲基環戊烷；4-羥基甲基環戊烷、2,3-二羥基-4-羥基甲基環戊烷；或2,3-二羥基甲基環丁烷；或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。
40. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 為4-羥基甲基吡咯啉；2,3-二羥基-4-羥基甲基吡咯啉；2,3-二羥基-4-羥基甲基吡咯啉；2-氟-3-羥基-4-羥基甲基吡咯啉；或3-氟-2-羥基-4-羥基甲基-吡咯啉；或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。
41. 如請求項1之化合物，其為：



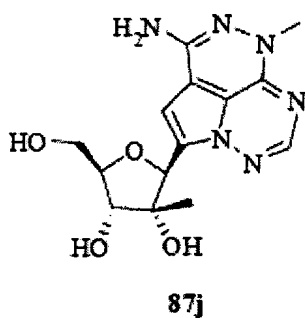
或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

42. 如請求項1之化合物，其為：



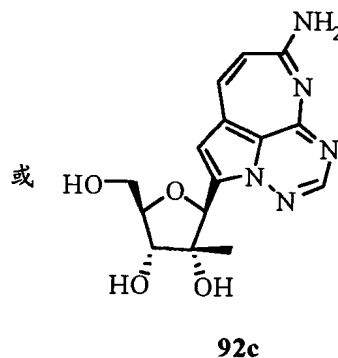
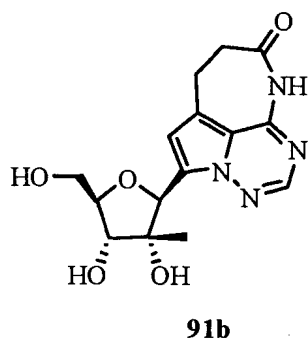
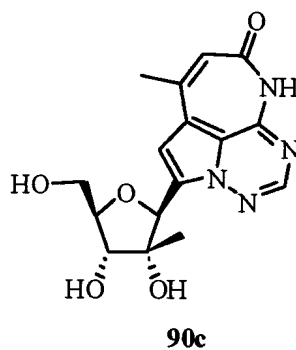
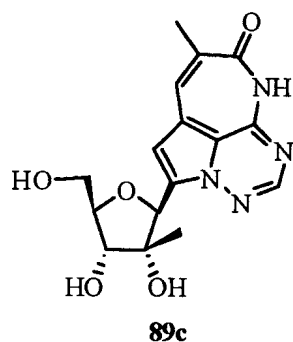
或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

43. 如請求項1之化合物，其為：



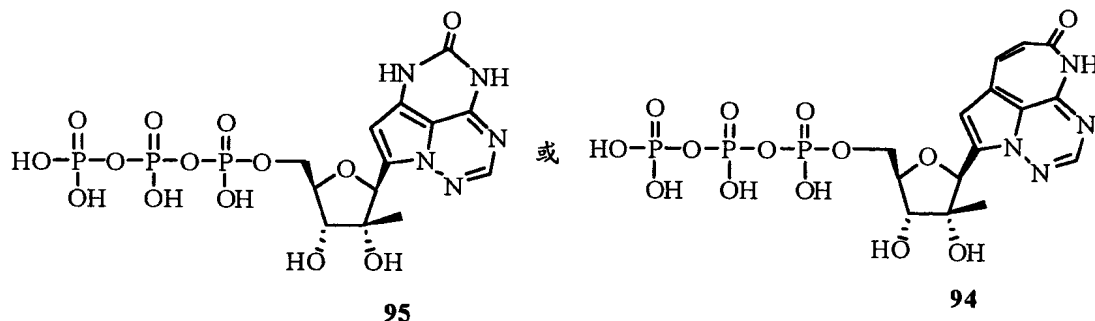
或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

44. 如請求項1之化合物，其為：



或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

45. 如請求項1之化合物，其為：



或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

46. 如請求項1至3中任一項之化合物，其為前藥。

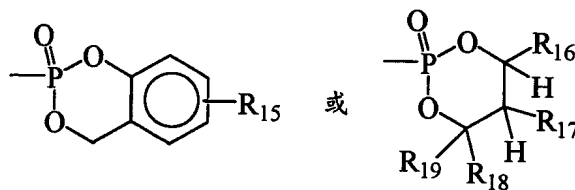
47. 如請求項1至3中任一項之化合物，其包含一或多個單磷酸酯基、二磷酸酯基或三磷酸酯基。

48. 如請求項1至3中任一項之化合物，其包含一或多個單磷酸酯基。

49. 如請求項47之化合物，其中該單磷酸酯基、該二磷酸酯

基或該三磷酸酯基之一或多個側接羥基已轉化為烷氧基、經取代之烷氧基、芳氧基或經取代之芳氧基。

50. 如請求項47之化合物，其中該單磷酸酯基、該二磷酸酯基或該三磷酸酯基之一或多個側接羥基已轉化為基團 R_y-O- ；其中各 R_y 獨立地為1-20個碳之分支或未分支之飽和或不飽和鏈，其中該等碳原子中之一或多者視情況經-O-或-S-置換且其中該等碳原子中之一或多者視情況經側氧基(=O)或硫酮基(=S)取代。
51. 如請求項47之化合物，其中該單磷酸酯基、該二磷酸酯基或該三磷酸酯基之一或多個側接羥基已轉化為基團 R_z-N- ；其中各 R_z 為胺基酸之殘基。
52. 如請求項51之化合物，其中該胺基酸為天然胺基酸。
53. 如請求項1至3中任一項之化合物，其為包含一或多個下式基團之前藥：



其中：

R_{15} 為 H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基或胺基酸；

R_{16} 為 H、視情況經取代之單環芳基或視情況經取代之單環雜芳基；且 R_{17} 為 H、鹵素、CN、 $-CO-R_{20}$ 、 $-CON(R_{21})_2$

、 $-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{O}-\text{COR}_{20}$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SCOR}_{20}$ 、 $-\text{S}-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{NHCOR}_{21}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}_{21}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}_{22}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}_{22}$ ；或 R_{16} 及 R_{17} 經由另外 3-5 個原子連接，以形成視情況含有一個雜原子之環狀基團，其與位在 O 與磷附接點之 β 及 γ 位置處之芳基稠合；或 R_{17} 及 R_{18} 如下文所述連接；

R_{18} 及 R_{19} 各自獨立地為 H、烷基、芳基、雜環烷基、芳烷基、視情況經取代之單環芳基或視情況經取代之單環雜芳基；或 R_{18} 及 R_{19} 經由另外 2-5 個原子連接以形成視情況含有 0-2 個雜原子之環狀基團；或 R_{17} 及 R_{18} 經由另外 3-5 個原子連接以形成視情況含有一個雜原子之環狀基團且 R_{19} 為 H、烷基、芳基、雜環烷基、芳烷基、視情況經取代之單環芳基或視情況經取代之單環雜芳基；

R_{20} 為烷基、芳基、雜環烷基或芳基烷基；

R_{21} 為 H、烷基、芳基、雜環烷基或芳基烷基；

R_{22} 為 H 或低碳鹽基；且

p 為 2-3 之整數。

54. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 53 中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
55. 如請求項 54 之組合物，其進一步包含一或多種其他抗病毒劑。
56. 如請求項 55 之組合物，其中該一或多種抗病毒劑係選自利巴韋林 (ribavirin)、左旋韋林 (levovirin)、偉拉咪定 (viramidine)、胸腺素 α -1、絲胺酸蛋白酶之抑制劑、單

磷酸肌苷脫氫酶之抑制劑、干擾素- α 及聚乙二醇化干擾素- α (peginterferon- α)。

57. 如請求項54至56中任一項之組合物，其進一步包含一或多種其他HCV聚合酶抑制劑。
58. 如請求項54至56中任一項之組合物，其進一步包含一或多種蛋白酶抑制劑。
59. 如請求項54至56中任一項之組合物，其進一步包含利巴韋林。
60. 如請求項54至56中任一項之組合物，其進一步包含干擾素- α 或聚乙二醇化干擾素- α 。
61. 如請求項54之組合物，其進一步包含一或多種抗癌劑。
62. 如請求項61之組合物，其中該一或多種抗癌劑係選自烷基化劑、抗代謝物、天然產物及激素藥劑。
63. 一種抑制病毒RNA或DNA聚合酶之方法，其包括於活體外使該聚合酶與有效抑制量之如請求項1-53中任一項之化合物接觸。
64. 如請求項63之方法，其中該病毒聚合酶為RdRp。
65. 如請求項1至3中任一項之化合物，其用於醫學療法。
66. 一種如請求項1至53中任一項之化合物的用途，其用於製備適用於治療動物之病毒感染的藥物。
67. 如請求項66之用途，其中該病毒感染係選自由以下各物組成之群：B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類免疫缺乏病毒、脊髓灰質炎病毒(Polio virus)、科沙奇病毒(Coxsackie virus)A及B、鼻病毒(Rhino virus)、埃柯病毒

(Echo virus)、天花病毒(small pox virus)、埃博拉病毒(Ebola virus)及西尼羅病毒(West Nile virus)。

68. 如請求項66之用途，其中該病毒感染為HCV。

69. 如請求項66至68中任一項之用途，其中該藥物係與一或多種其他HCV聚合酶抑制劑組合使用。

70. 如請求項66至68中任一項之用途，其中該藥物係與一或多種蛋白酶抑制劑組合使用。

71. 如請求項66至68中任一項之用途，其中該藥物係與利巴韋林組合使用。

72. 如請求項66至68中任一項之用途，其中該藥物係與干擾素- α 或聚乙二醇化干擾素- α 組合使用。

73. 如請求項66至68中任一項之用途，其中該動物為人類。

74. 一種如請求項1至53中任一項之化合物的用途，其用於製備適用於治療動物之癌症的藥物。

75. 如請求項74之用途，其中投與一或多種其他抗癌化合物。

76. 如請求項74或75之用途，其中該動物為人類。

77. 如請求項1至3中任一項之化合物，其用於預防性或治療性處理病毒感染。

78. 如請求項1至3中任一項之化合物，其用於預防性或治療性處理癌症。

79. 一種如請求項1至53中任一項之化合物的用途，其用於製備適用於活體內抑制病毒RNA或DNA聚合酶之藥物。

80. 如請求項79之用途，其中該病毒聚合酶為RdRp。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：