



(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 201107342 A1

(43) 公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21) 申請案號：099116158

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 20 日

(51) Int. Cl. : C07H19/073 (2006.01)

C07H19/14 (2006.01)

A61K31/7064 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30) 優先權：2009/05/20 美國

61/179,958

(71) 申請人：凱莫瑞司股份有限公司 (美國) CHIMERIX, INC. (US)

美國

(72) 發明人：萊倪爾 歐尼斯特 LANIER, ERNEST RANDALL (US)；威爾 洛伊 WARE, ROY

(US)；艾爾蒙 麥瑞克 ALMOND, MERRICK RICHARD (US)；墨索 大衛

MUSSO, DAVID LEE (US)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 219 頁

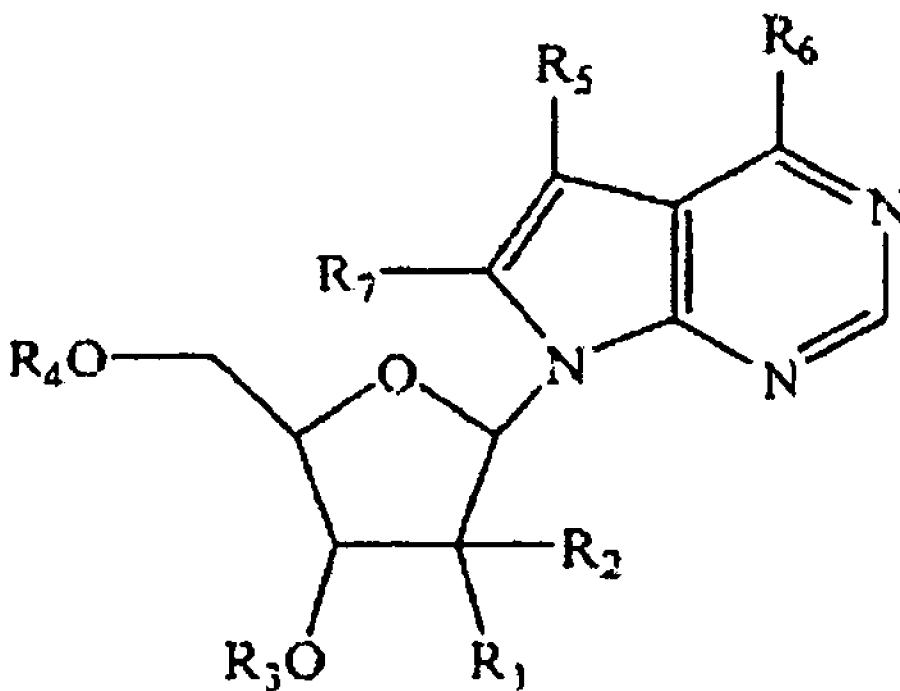
(54) 名稱

化合物，組成物及治療病毒感染的方法

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING VIRAL INFECTION

(57) 摘要

本發明敘述式 I 和 II 化合物及治療病毒感染的方法，諸如黃病毒科 (Flaviviridae) 病毒感染，包括 C 型肝炎感染 (HCV)。



式 I



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201107342 A1

(43) 公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21) 申請案號：099116158

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 20 日

(51) Int. Cl. : C07H19/073 (2006.01)

C07H19/14 (2006.01)

A61K31/7064 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30) 優先權：2009/05/20 美國

61/179,958

(71) 申請人：凱莫瑞司股份有限公司 (美國) CHIMERIX, INC. (US)

美國

(72) 發明人：萊倪爾 歐尼斯特 LANIER, ERNEST RANDALL (US)；威爾 洛伊 WARE, ROY

(US)；艾爾蒙 麥瑞克 ALMOND, MERRICK RICHARD (US)；墨索 大衛

MUSSO, DAVID LEE (US)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 219 頁

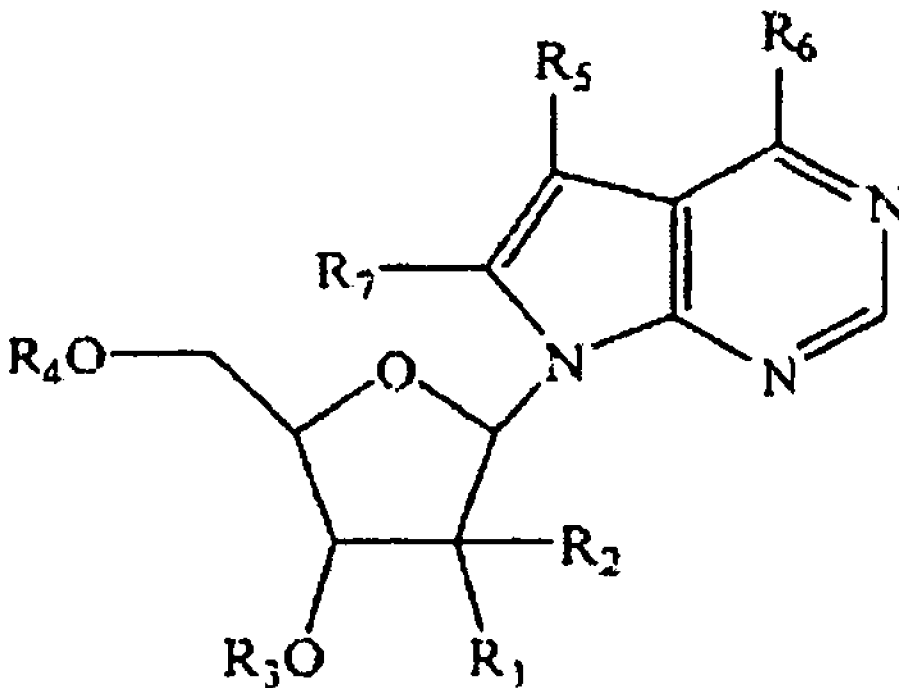
(54) 名稱

化合物，組成物及治療病毒感染的方法

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING VIRAL INFECTION

(57) 摘要

本發明敘述式 I 和 II 化合物及治療病毒感染的方法，諸如黃病毒科 (Flaviviridae) 病毒感染，包括 C 型肝炎感染 (HCV)。



式 I

## 六、發明說明：

### 相關申請案

本申請案主張在2009年5月20日申請之美國臨時申請案序號61/179,958之優先權，其整個內容在此以引用方式併入本文。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明概括關於核苷化合物、衍生物和其類似物，及治療病毒感染的方法，例如本發明化合物可用於治療黃病毒科（*Flaviviridae*）病毒感染，諸如C型肝炎感染（HCV）。

### 【先前技術】

C型肝炎病毒（HCV）為慢性肝疾病（諸如硬化及肝細胞癌）最盛行的原因之一。超過四百萬的美國人（1.3%之美國人口）及全世界有一億七千萬的個體（3%之世界人口）受到C型肝炎病毒的感染。

HCV為含有約10000個核苷酸長度（kioibase）之基因組的小型套膜化正股RNA黃病毒屬。基因組具有單一未中斷之ORF（開啓讀碼框），其編碼3010-3011個胺基酸的蛋白質。HCV的結構性蛋白質包括高免疫基因的核心蛋白質（C）和有可能於活體內形成雜二聚物的兩個套膜蛋白質（E1和E2），及非結構性蛋白質NS2-NS5。已知該病毒的NS3區域對於將複合蛋白質後轉譯處理為個別蛋白質的作

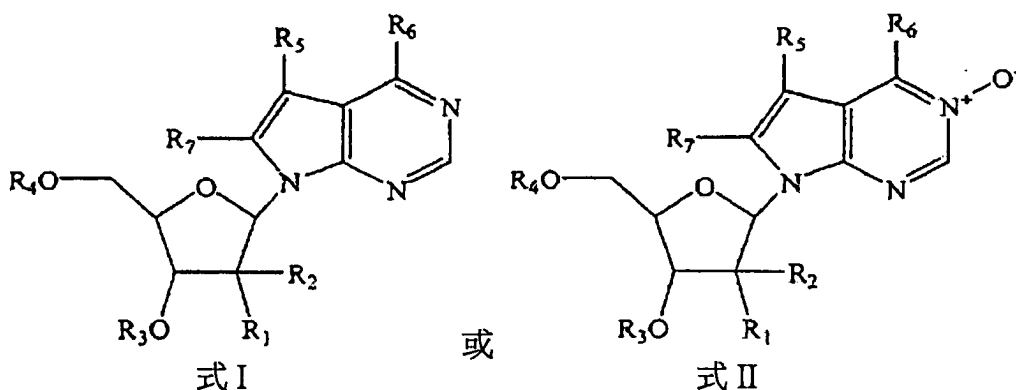
用具有重要性且 NS5 區域編碼 RNA 依賴性 RNA 聚合酶。

目前沒有 HCV 的疫苗且標準的護理療法（聚乙二醇化（pegylated）干擾素加上立貝威靈（ribavirin））對約 40 至 50% 患有 HCV 亞型 1 或 4 的病患提供持續的反應性。然而，此治療法具有顯著的副作用。HCV 治療的新途徑聚焦於組合多種病毒酵素抑制劑而期望以併用多重抗病毒劑來改善對現有治療法的反應性及 / 或代替以干擾素為主的治療法（Soriano 等人之 *Clinical Infectious Disease* 48:313-320, 2009）。然而，該等對策因病毒基因型固有的多樣性而複雜化，造成抗藥性品系的迅速出現且在不同的標靶上需要多種藥劑來作用。

鑑於 HCV 感染的挑戰性本質，對發展治療 HCV 感染的有效療法仍有持續的需求。

### 【發明內容】

本發明提供式 I 或式 II 化合物：



其中：

$R_1$  及  $R_2$  係獨立選自下列所組成之群組：鹵素、氫、羥

基、 $N_3$ 、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 烯基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 炔基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷氧基及 $-NR'R''$ ，其中 $R'$ 及 $R''$ 在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷氧基及未經取代或經取代之 $C_{3-6}$ 環烷基；

$R_1$ 及 $R_2$ 獨立為 $OR_x$ 或 $OR_y$ ；或

$R_1$ 與 $R_3$ 形成未經取代或經取代之5-7員環，其中該環可隨意地包含1-2個選自N、O或S之額外雜原子；且

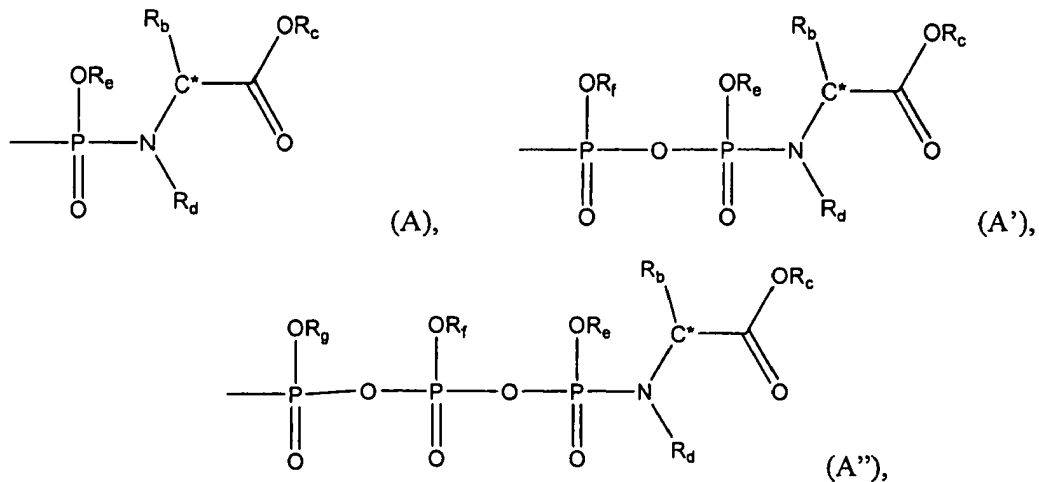
$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_x$ 及 $R_y$ 係獨立選自下列所組成之群組：

(a) 氫，

(b) 未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、 $-C(=O)-R_a$ 、 $-C(=O)-OR_a$ 或 $-C(=O)-NR_aR_a'$ ，其中 $R_a$ 及 $R_a'$ 在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 烯基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 炔基、未經取代或經取代之 $C_{3-6}$ 環烷基、未經取代或經取代之 $C_{3-6}$ 環烯基、未經取代或經取代之 $C_{6-14}$ 芳基及包含1-4個選自N、O及S之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基；

(c) 單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯；

(d) 式A、A'或A''部分：



其中  $R_b$  係選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫醇基、未經取代或經取代之胺基- $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之胺基羰基- $C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)OR_z$ 、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之雜芳基- $C_{1-4}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

其中  $R_z$  為氫或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基；

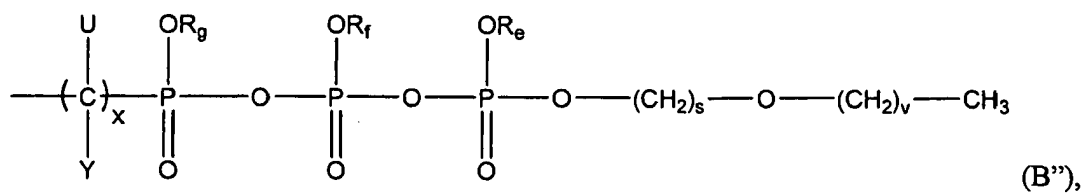
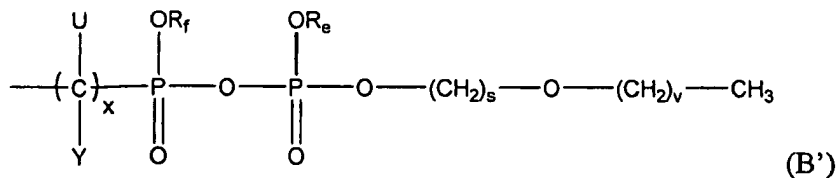
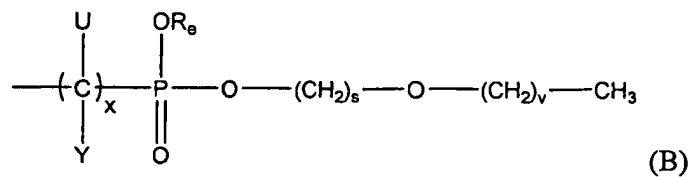
$R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_f$  及  $R_g$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

$R_e$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、 $(CH_2)_s-$ 、 $O-(CH_2)_v-CH_3$ 、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

$R_b$ 、 $R_d$ 、 $C^*$  及 N 可形成包含 1-3 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子的未經取代或經取代之 4-6 員雜環；

(e) 胺基酸的胺基醯基部分；

(f) 式 B、B' 或 B'' 部分：

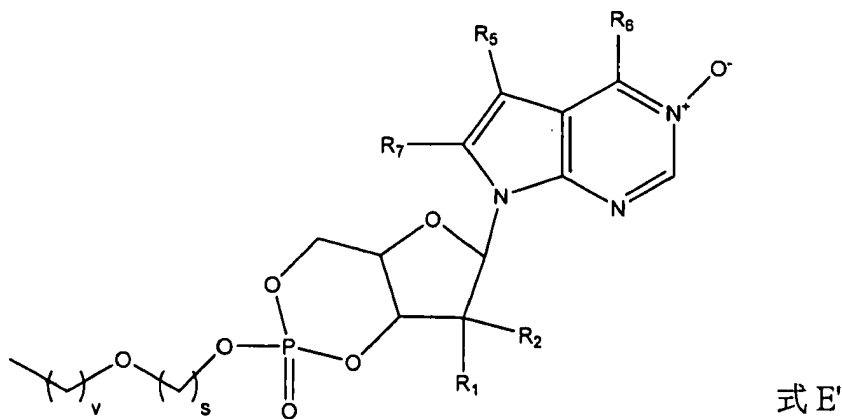
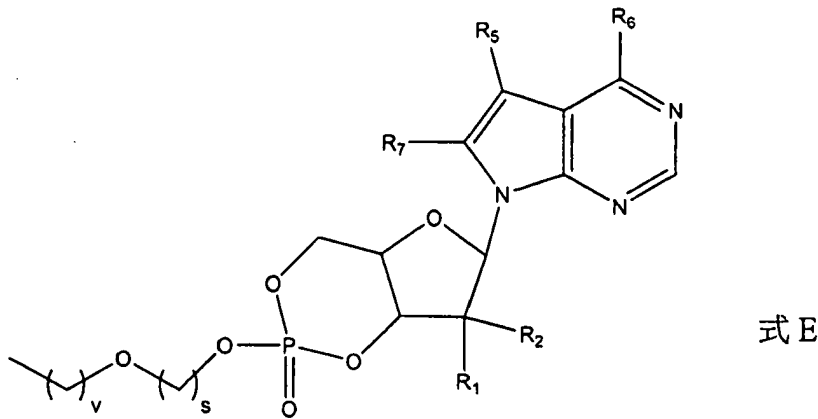


；及

其中 U 及 Y 獨立為 H 或鹵素，x 為 0、1 或 2，s 為從 2 至 6 之整數，v 為從 11 至 25 之整數， $R_f$  及  $R_g$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4

個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，且  $R_e$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、 $(CH_2)_s-O-(CH_2)_v-CH_3$ 、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基；或

$R_3$  及  $R_4$  形成 5',3'-環磷酸酯，如式 E 或 E' 中所示；



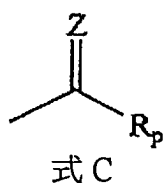
其中  $s$  為從 2 至 6 之整數， $v$  為從 11 至 25 之整數，且  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  係如本文所述；及

$R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  係獨立選自下列所組成之群組：氫、鹵素、羥基、CN、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或



經取代之 C<sub>2-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷氧基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 硫烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基、包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基及 -NR<sup>i</sup>R<sup>ii</sup>，其中 R<sup>i</sup> 及 R<sup>ii</sup> 在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷氧基及未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基，或

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 獨立為式 C：

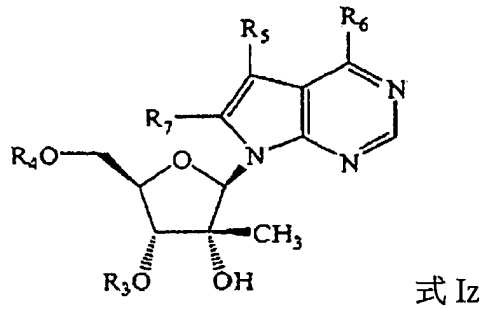
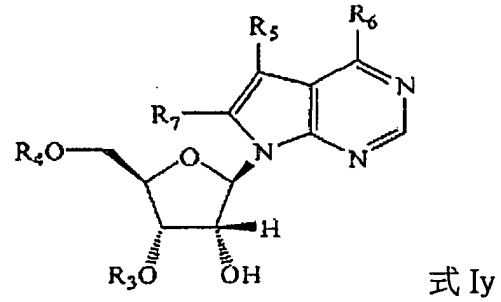
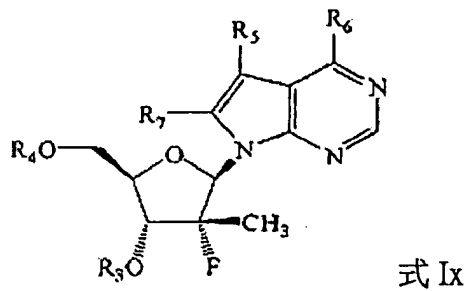


其中 Z 係選自 O、S 及 NR<sub>j</sub> 所組成之群組，其中 R<sub>j</sub> 為氫、羥基或未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷氧基；R<sub>p</sub> 為氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷氧基或 -NR<sub>m</sub>R<sub>n</sub>，其中 R<sub>m</sub> 或 R<sub>n</sub> 在各出現場合係獨立為氫、羥基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基或未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷氧基；

其中該環烷基、環烯基、雜環、芳基或雜芳基可隨意地經由 C<sub>1-8</sub> 烷基或 C<sub>1-8</sub> 烷氧基鍵聯基連接；或其醫藥上可接受之鹽、前藥、互變異構物、位置異構物、立體異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物或消旋物。

在一個具體例中，本發明化合物具有式 Ix、式 Iy 或式

Iz之結構：



本發明的另一方面係提供包含治療有效量之本文所述化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。

本發明的一個方面進一步提供對需要此治療之對象治療 C 型肝炎病毒 (HCV) 感染的方法，該方法包含將治療有效量之本文所述化合物或本文所述化合物之組合投予該對象。在一個具體例中，本文所述之方法可與治療有效量之至少一種抗 HCV 之額外的治療活性劑組合。

本發明的目的將由那些一般熟習本技藝者從閱讀圖形及隨後較佳的具體例之詳細敘述而理解，此等敘述僅為本發明的例證。

#### 詳細敘述

本發明的前述及其他方面現以關於本文所提供之敘述和方法更詳細地敘述。應理解可將本發明以不同的形式具

體化且不應解釋為限制本文所陳述之具體例。更確切地係提供此等具體例使得本發明周密且完整，並將本發明的範疇完全傳達給那些熟習本技藝者。

在本發明的敘述中所使用之術語在本文僅以敘述特別的具體例為目的，並不意欲限制本發明。如本發明的具體例敘述及所附之申請專利範圍中所使用之單數形式“a”、“an”及“the”亦意欲包括複數形式，除非上下文另有明確的指示。同樣地，如本文所使用之“及/或”係指且包含相關陳列之術語中之一或多種的任何及所有可能的組合。此外，在述及可量測值時，諸如化合物的量、劑量、時間、溫度及類似值，則如本文所使用之術語“約”意謂著包含20%、10%、5%、1%、0.5%或甚至0.1%之指定量變化。應進一步了解在本說明書中使用術語“包含（comprises及/或comprising）”時，其係指定所宣稱之特色、整數、步驟、操作、元素及/或組份的存在，但是不排除一或多種其他特色、整數、步驟、操作、元素、組份及/或其群組的存在或添加。

在本文所使用之命名及在本文所述之有機化學、醫藥化學、生物學及病毒學中的實驗室程序通常為那些本技藝中所熟知且常使用的。除非另有其他定義，否則在本文所使用之所有技術及科學術語通常具有與熟習屬於此揭示內容的本技藝者常了解的相同意義。在本文所使用之術語有複數個定義的情況中，以本章節中的那些定義優先，除非另有其他說明。

在本文所述及之所有專利、專利申請案及發表案在此以引用方式將其全文併入本文。在技術上有抵觸的情況中，以本發明說明書為準。

#### A. 定義

如本文所使用之“烷基”、“C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>或C<sub>8</sub>烷基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基”意欲包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>或C<sub>8</sub>直鏈（線性）飽和脂族烴基及C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>或C<sub>8</sub>支鏈飽和脂族烴基。例如，C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基意欲包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>或C<sub>8</sub>烷基。烷基亦可包括例如C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-2</sub>烷基。烷基的實例包括具有1至8個碳原子的部分，諸如（但不限於此）甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、正己基、正庚基或正辛基。

在某些具體例中，直鏈或支鏈烷基具有6個或更少的碳原子（例如，直鏈的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>，支鏈的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>），而在另一具體例中，直鏈或支鏈烷基具有4個或更少的碳原子。

“雜烷基”為具有氧、氮、硫或磷置換一或多個烴主鏈碳原子的如上述定義之烷基。

如本文所使用之術語“環烷基”、“C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>或C<sub>8</sub>環烷基”或“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基”意欲包括具有從3至8個碳原子於彼之環結構上的烴環。在一個具體例中，環烷基具有5或6個碳原子於環結構上。

術語“經取代之烷基”係指具有取代基置換在烴主鏈的一或多個碳上的一或多個氫原子之烷基部分。此等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基（phosphonato）、亞磷酸基（phosphinato）、胺基（包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基）、醯胺基（包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基）、脞基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸基（sulfonato）、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。環烷基可進一步被例如上述取代基取代。“烷基芳基”或“芳烷基”部分為被芳基取代之烷基（例如，苯甲基（苄基））。

除非碳數量另有其他指定，否則“低碳烷基”包括具有從1至6個碳原子，或在另一具體例中從1至4個碳原子於其主鏈結構中的如上述定義之烷基。“低碳烯基”及“低碳炔基”具有例如2至6個或2至4個碳原子的鏈長度。

“烯基”包括具有類似於上述烷基的長度及可能的取代作用的不飽和脂族基團，但是含有至少一個雙鍵。例如，術語“烯基”包括直鏈烯基（例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸

烯基)、支鏈烯基、環烯基(例如,脂環族)(例如,環丙烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基)、經烷基或烯基取代之環烯基及經環烷基或環烯基取代之烯基。在某些具體例中,直鏈或支鏈烯基具有6個或更少的碳原子於其主鏈中(例如,直鏈的 $C_2-C_6$ ,支鏈的 $C_3-C_6$ )。同樣地,環烯基可具有從5至8個碳原子於彼之環結構中,而在一個具體例中,環烯基具有5或6個碳原子於環結構中。術語“ $C_2-C_8$ ”包括含有2至8個碳原子的烯基。術語“ $C_3-C_8$ ”包括含有3至8個碳原子的烯基。

“雜烯基”為包括具有氧、氮、硫或磷原子置換一或多個烴主鏈碳的如上述定義之烯基。

術語“經取代之烯基”係指具有取代基置換在一或多個烴主鏈碳原子上的一或多個氫原子之烯基部分。此等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、亞磷酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

“炔基”包括具有類似於上述烷基的長度及可能的取代作用的不飽和脂族基團，但是含有至少一個參鍵。例如，“炔基”包括直鏈炔基（例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基）、支鏈炔基及經環烷基或環烯基取代之炔基。在某些具體例中，直鏈或支鏈炔基具有6個或更少的碳原子於其主鏈中（例如，直鏈的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>，支鏈的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>）。術語“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>”包括含有2至8個碳原子的炔基。術語“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”包括含有3至8個碳原子的炔基。

“雜炔基”包括具有氧、氮、硫或磷原子置換一或多個烴主鏈碳的如上述定義之炔基。

術語“經取代之炔基”係指具有取代基置換在一或多個烴主鏈碳原子上的一或多個氫原子之炔基部分。此等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸基、亞磷酸基、胺基（包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基）、醯胺基（包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基）、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

“芳基”包括具有芳香性的基團，包括具有至少一個芳族環的“共軛”或多環系統。實例包括苯基、苄基等。

“雜芳基”為具有從1至4個雜原子於環結構中的如上述定義之芳基，且亦可稱為“芳基雜環”或“雜芳族”。如本文所使用之術語“雜芳基”意欲包括穩定的5-、6-或7-員單環或7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-或14-員雙環芳族雜環狀環，其係由碳原子及一或多個獨立選自氮、氧及硫所組成之群組的雜原子所組成，例如1個或1-2個或1-3個或1-4個或1-5個或1-6個雜原子，或例如1、2、3、4、5或6個雜原子。氮原子可被取代或未被取代（亦即N或NR，其中R為H或其他如定義之取代基）。氮及硫雜原子可隨意地被氧化（亦即 $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ，其中 $p=1$ 或 $2$ ）。應注意S與O原子於芳族雜環中的總數不超過1個以上。

雜芳基的實例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、異噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡啶、嗒啶、嘧啶和類似物。

此外，術語“芳基”及“雜芳基”包括多環芳基及雜芳基，例如三環、雙環，例如萘、苯並噁唑、苯並二噁唑、苯並噻唑、苯並咪唑、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉、異喹啉、蔡啶、吲哚、苯並呋喃、嘌呤、苯並呋喃、去氮雜嘌呤、吲哚啶。

在多環芳族環的情況中，環中僅一個必須為芳族（例如2,3-二氫吲哚），雖然所有的環可為芳族（例如，喹啉）。亦可將第二個環稠合或橋連。



芳基或雜芳基芳族環可在一或多個環位置上被如上述之此等取代基取代，例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、羧酸基、烷基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷硫基羰基、磷酸酯、磷酸基、亞磷酸基、胺基（包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基）、醯胺基（包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基）、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。亦可將芳基與不為芳族的脂環狀或雜環狀環稠合或橋連，以形成多環系統（例如，四氫萘、甲二氧基苯基）。

如本文所使用之“碳環”或“碳環狀環”意欲包括具有經指定之碳數量的任何穩定單環、雙環或三環狀環，任一者可為飽和、不飽和或芳族。例如， $C_3-C_{14}$ 碳環意欲包括具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個碳原子的單環、雙環或三環狀環。碳環的實例包括（但不限於此）環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、萸基、苯基、萘基、二氫萘基、金剛烷基及四氫萘基。橋連環亦包括在碳環的定義中

，包括例如 [3.3.0] 雙環辛烷、[4.3.0] 雙環壬烷、[4.4.0] 雙環癸烷及 [2.2.2] 雙環辛烷。當一或多個碳原子鍵聯兩個不相鄰的碳原子時，則發生橋連環。在一個具體例中，橋連環具有 1 或 2 個碳原子。應注意橋總是將單環狀環轉化成三環狀環。當環被橋連時，以環引述之取代基亦可出現在橋上。亦包括稠合環（例如，萘基、四氫萘基）及螺旋環。

如本文所使用之“雜環”包括含有至少一個環雜原子（例如，N、O 或 S）的任何環結構（飽和或部分不飽和）。雜環的實例包括（但不限於此）嗎啉、吡咯啉、四氫噻吩、哌啉、哌啶及四氫呋喃。

雜環基團的實例包括（但不限於此）吡啶基、吡啶基（azocinyl）、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並硫代呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁唑基、苯並噁唑啉基、苯並噻唑基、苯並三唑基、苯並四唑基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、苯並咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪啉基、色滿基、色烯基、噻啉基、十氫噻啉基、2H,6H-1,5,2-二噻啉基、二氫呋並 [2,3-b] 四氫呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、吲哚烯基（indolenyl）、吲哚啉基、吲哚啉基、吲哚基、3H-吲哚基、靛紅醯基（isatinoyl）、異苯並呋喃基、異色滿基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異噻啉基、異噻唑基、異噁唑基、甲二氧基苯基、嗎啉基、萘啉基、八氫異噻啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮、噁



的鍵相交時，則此取代基可與環上任意原子鍵結。當取代基經陳列而未指示此取代基係經由何原子與既定化學式之化合物的其餘部分鍵結時，則此取代基可經由此式中的任何原子鍵結。取代基及/或變體的組合受到許可，但僅在此等組合導致穩定的化合物時。

取代基及/或變體的組合受到許可，但僅在此等組合導致穩定的化合物時。

術語“羥基 (hydroxy 或 hydroxyl)”包括具有 -OH 或去質子化形式  $-O^-$  之基團。

如本文所使用之“鹵基”或“鹵素”係指氟基、氯基、溴基及碘基。術語“全鹵化”通常係指其中所有的氫原子被鹵素原子置換的部分。

術語“羰基”或“羧基”包括含有碳以雙鍵與氧原子連接的化合物及部份。含有羰基的部份之實例包括（但不限此）醛、酮、羧酸、醯胺、酯、酞等。

“醯基”包括含有醯基 ( $-C(O)-$ ) 或羰基的部份。“經取代之醯基”包括其中氫原子中之一或多者被例如下列基團置換的醯基：烷基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、亞磷酸基、胺基（包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基）、醯胺基（包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基）、脞基

、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部份。

“芳醯基”包括具有與羰基結合的芳基或雜芳族部分的部分。芳醯基的實例包括苯基羧基、萘基羧基等。

“烷氧基烷基”、“烷基胺基烷基”及“硫烷氧基烷基”包括其中氧、氮或硫原子置換一或多個烴主鏈碳原子的如上述定義之烷基。

術語“烷氧基 (alkoxy 或 alkoxyl)”包括與氧原子共價鍵聯的經取代或未經取代之烷基、烯基及炔基。烷氧基 (alkoxy groups 或 alkoxyl radicals) 的實例包括 (但不限於此) 甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基。經取代之烷氧基的實例包括鹵化烷氧基。烷氧基可被下列基團取代：諸如烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、亞磷酸基、胺基 (包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基 (包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族

或雜芳族部份。經鹵素取代之烷氧基的實例包括（但不僅限於）氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基及三氯甲氧基。

術語“醚”包括含有氧原子與兩個碳原子或雜原子鍵結的化合物或部分。例如，術語包括“烷氧基烷基”，其係指與烷基共價鍵結的氧原子共價鍵結的烷基、烯基或炔基。

術語“酯”包括含有碳或雜原子與羰基的碳鍵結的氧原子鍵結的化合物或部分。術語“酯”包括烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。

術語“硫烷基”包括含有烷基與硫原子連接的化合物或部分。硫烷基可被下列基團取代：諸如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、羧基酸、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、胺基（包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基）、醯胺基（包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基）、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部份。

術語“硫羰基”或“硫羧基”包括含有碳以雙鍵與硫

原子連接的化合物及部分。

術語“硫醚”包括含有硫原子與兩個碳原子或雜原子鍵結的部分。硫醚的實例包括（但不限於此）烴硫基烷基、烴硫基烯基及烴硫基炔基。術語“烴硫基烷基”包括具有烷基、烯基或炔基與烷基鍵結的硫原子鍵結的部分。同樣地，術語“烴硫基烯基”係指其中烷基、烯基或炔基與烯基共價鍵結的硫原子鍵結的部分，而“烴硫基炔基”係指其中烷基、烯基或炔基與炔基共價鍵結的硫原子鍵結的部分。

如本文所使用之“胺”或“胺基”包括其中氮原子與至少一個碳或雜原子共價鍵結的部分。“烷基胺基”包括其中氮與至少一個烷基結合的化合物基團。烷基胺基的實例包括苄基胺基、甲基胺基、乙基胺基及苯乙基胺基。“二烷基胺基”包括其中氮原子與至少兩個額外的烷基結合的基團。二烷基胺基的實例包括（但不限於此）二甲基胺基及二乙基胺基。“芳基胺基”及“二芳基胺基”分別包括其中氮與至少一個或兩個芳基結合的基團。“烷基芳基胺基”、“烷基胺基芳基”或“芳基胺基烷基”係指與至少一個烷基及至少一個芳基結合的胺基。“烴胺基烷基”係指與氮原子結合的烷基、烯基或炔基，此氮原子亦與烷基結合。“醯基胺基”包括其中氮與醯基結合的基團。醯基胺基的實例包括（但不限於此）烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基。

術語“醯胺”或“胺基羧基”包括含有氮原子與羰基

或硫羰基的碳結合的化合物或部份。該術語包括“烴胺基羧基”，其包括與胺基結合的烷基、烯基或炔基，此胺基係與羰基或硫羰基的碳結合。該術語亦包括“芳基胺基羧基”，其包括與胺基結合的芳基或雜芳基部分，此胺基係與羰基或硫羰基的碳結合。術語“烷基胺基羧基”、“烯基胺基羧基”、“炔基胺基羧基”及“芳基胺基羧基”包括其中烷基、烯基、炔基及芳基分別與氮原子結合的部份，此氮原子依次與羰基的碳原子結合。鹽胺可被取代基取代，諸如直鏈烷基、支鏈烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環。鹽胺基團上的取代基可進一步被取代。

如本文所使用之術語“胺基酸”係指包含一級胺基（ $-\text{NH}_2$ ）及羧酸（ $-\text{COOH}$ ）基團的化合物。在本發明所使用之胺基酸包括天然生成及合成的 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 或 $\delta$ 胺基酸且包括（但不限於此）在蛋白質中發現的胺基酸。示例之胺基酸包括（但不限於此）甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、蛋胺酸、苯基丙胺酸、色胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天冬鹽胺酸、麩鹽胺酸、天冬胺酸酯、麩胺酸酯、離胺酸、精胺酸及組胺酸。在一些具體例中，胺基酸可為丙胺鹽基、纈胺鹽基、白胺鹽基、異白胺鹽基、脯胺鹽基、苯基丙胺鹽基、色胺鹽基、蛋胺鹽基、甘胺鹽基、絲胺鹽基、蘇胺鹽基、半胱胺鹽基、酪胺鹽基、天冬鹽胺鹽基、麩鹽胺鹽基、天冬胺鹽基、麩胺鹽基、離胺鹽基、精胺鹽基、組胺鹽基、 $\beta$ -丙胺鹽基、 $\beta$ -纈胺鹽基、 $\beta$ -白胺鹽基、 $\beta$ -異白胺鹽基、



$\beta$ -苯基丙胺醯基、 $\beta$ -色胺醯基、 $\beta$ -蛋胺醯基、 $\beta$ -甘胺醯基、 $\beta$ -絲胺醯基、 $\beta$ -蘇胺醯基、 $\beta$ -半胱胺醯基、 $\beta$ -酪胺醯基、 $\beta$ -天冬醯胺醯基、 $\beta$ -麩胺醯基、 $\beta$ -天冬胺醯基、 $\beta$ -戊二醯基、 $\beta$ -精胺醯基或 $\beta$ -組胺醯基之衍生物。另外，如本文所使用之“胺基酸”亦包括胺基酸之衍生物，諸如酯及醯胺，及鹽與其他的衍生物，包括在代謝成活性形式時具有藥理性質之衍生物。

如本文所使用之“天然胺基酸”係指包含與一級胺基（ $-\text{NH}_2$ ）、羧酸（ $-\text{COOH}$ ）基團、側鏈及氫原子鍵結的碳原子之天然生成胺基酸。示例之天然生成胺基酸包括（但不限於此）甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、蛋胺酸、苯基丙胺酸、色胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天冬醯胺酸酯、麩醯胺酸酯、天冬胺酸酯、麩胺酸酯、離胺酸、精胺酸及組胺酸。

如本文所使用之“對象”意謂哺乳類對象（例如，犬、貓、馬、乳牛、羊、山羊、猴等）且特別為人類對象（包括男性和女性對象二者，且包括新生兒、嬰兒、幼兒、青少年、成人及老年人對象，且進一步包括不同的人種和種族，包括（但不限於此）白人、黑人、亞洲人、美洲印第安人及西班牙人）。

如本文所使用之“治療（*treatment*、*treat*及*treating*）”係指逆轉、減輕、抑制如本文所述之病症或疾病的進展，或延遲該等的前進。

如本文所使用之“預防（*prevention*、*prevent*及

preventing) ” 敘述減低或消除疾病、症狀或病症的徵候或併發症的肇始。

如本文所使用之“有效量”係指造成如經由臨床測試和評估、病患觀察及/或類似方法所註明之病症或疾病徵候緩和的量。“有效量”可進一步標明引起可偵測之生物或化學活性變化的劑量。可偵測之變化可由熟習本技藝者就相關機制或方法來偵測及/或進一步鑑證。而且，“有效量”可標明維持所欲生理狀態的量，亦即減低或預防顯著的衰退及/或促進感興趣之症狀的改進。在一些具體例中，“有效量”可進一步指治療有效量。

此外，一般熟習本技藝者應理解如本文所述之合成法利用各種保護基。如本文所使用之術語“保護基”係指被暫時封鎖的特殊官能基部分，例如O、S或N，使得反應可在多官能基化合物的另一反應性位置上選擇性地進行。保護基可在化合物合成期間在適當的階段使用一般熟習本技藝者已知的方法引入及移除。保護基係根據有機合成的標準方法應用，如在文獻中所述（Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (2007) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley and Sons，併入關於保護基以供參考）。

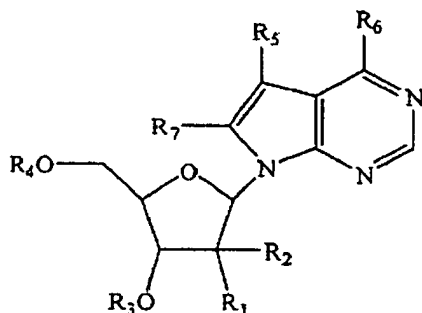
示例之保護基包括（但不限於此）氧、硫、氮及碳保護基。例如，氧保護基包括（但不限於此）甲醚、經取代之甲醚（例如，MOM（甲氧基甲醚）、MTM（甲硫基甲醚）、BOM（苄氧基甲醚）、PMBM（對-甲氧基苄氧基甲

醚) )、隨意地經取代之乙醚、隨意地經取代之苄醚、矽醚(例如 TMS (三甲基矽醚)、TES (三乙基矽醚)、TIPS (三異丙基矽醚)、TBDMS (第三丁基二甲基矽醚)、三苄基矽醚、TBDPS (第三丁基二苄基矽醚))、酯(例如, 甲酸酯、乙酸酯、苯甲酸酯 (Bz)、三氟乙酸酯、二氯乙酸酯)、碳酸酯、環狀縮醛及縮酮。另外, 示例之氮保護基包括(但不限於此) 胺甲酸酯(包括胺甲酸甲酯、胺甲酸乙酯及經取代之胺甲酸乙酯(例如, Troc))、醯胺、環狀醯亞胺衍生物、N-烷基和 N-芳基胺、亞胺衍生物及烯胺衍生物等。某些其他的示例之保護基詳述於本文中, 但是應理解本發明不意欲限制該等保護基; 更確切地, 各種額外的等效保護基可根據熟習本技藝者已知的方法利用。

## B. 化合物

根據本發明的一些方面, 其係提供具有生物性質範圍的新穎化合物。本文所述化合物具有與治療黃病毒科感染, 特別為 C 型肝炎 (HCV) 病毒感染有關的生物活性。

根據本發明的一個方面, 在本文提供式 I 化合物:



式 I

其中：

$R_1$ 及 $R_2$ 係獨立選自下列所組成之群組：鹵素、氫、羥基、 $N_3$ 、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 烯基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 炔基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷氧基及 $-NR'R''$ ，其中 $R'$ 及 $R''$ 在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷氧基及未經取代或經取代之 $C_{3-6}$ 環烷基；或

$R_1$ 及 $R_2$ 獨立為 $OR_x$ 或 $OR_y$ ；或

$R_1$ 與 $R_3$ 形成未經取代或經取代之5-7員環，其中該環可隨意地包含1-2個選自N、O或S之額外雜原子；且

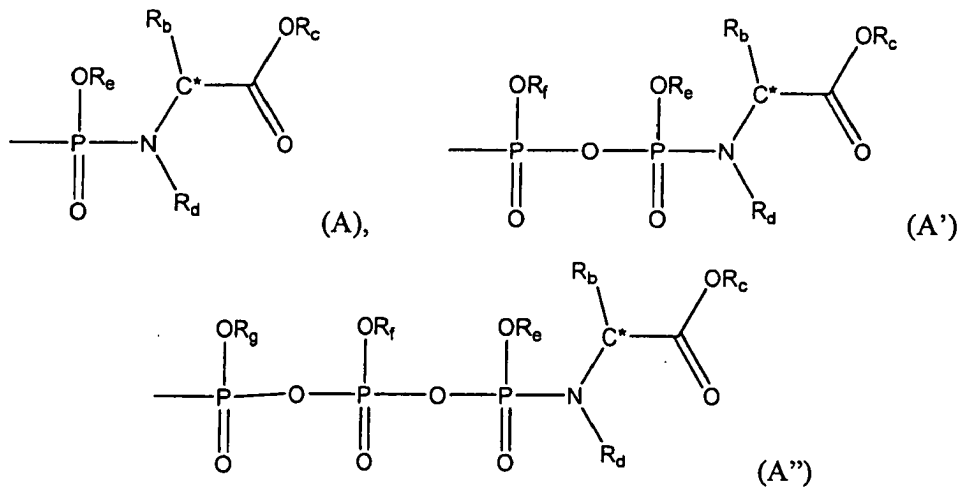
$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_x$ 及 $R_y$ 係獨立選自下列所組成之群組：

(a) 氫，

(b) 未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、 $-C(=O)-R_a$ 、 $-C(=O)-OR_a$ 或 $-C(=O)-NR_aR_a'$ ，其中 $R_a$ 及 $R_a'$ 在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 烯基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 炔基、未經取代或經取代之 $C_{3-6}$ 環烷基、未經取代或經取代之 $C_{3-6}$ 環烯基、未經取代或經取代之 $C_{6-14}$ 芳基及包含1-4個選自N、O及S之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基；

(c) 單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯；

(d) 式A、A'或A''部分：



其中  $R_b$  係選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫醇基、未經取代或經取代之胺基- $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之胺基羰基- $C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)OR_z$ 、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之雜芳基- $C_{1-4}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

其中  $R_z$  為氫或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基；

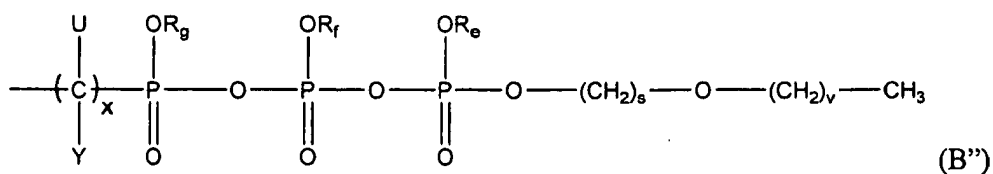
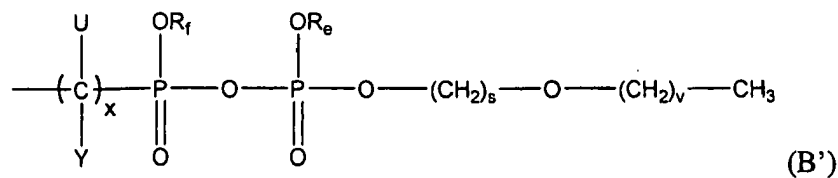
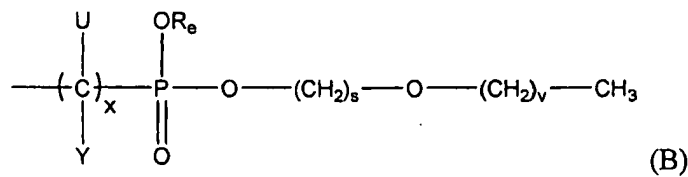
$R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_f$  及  $R_g$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

$R_e$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、 $(CH_2)_s$ - $O-(CH_2)_v-CH_3$ 、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

$R_b$ 、 $R_d$ 、 $C^*$  及 N 可形成包含 1-3 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子的未經取代或經取代之 4-6 員雜環；

(e) 胺基酸的胺基醯基部分；

(f) 式 B、B' 或 B'' 部分：

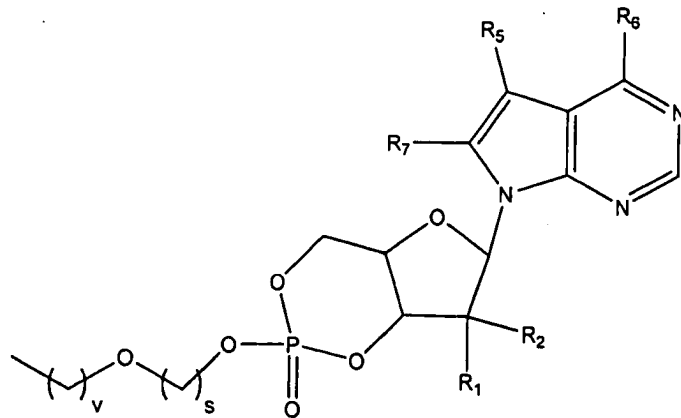


；及

其中 U 及 Y 獨立為 H 或鹵素， $x$  為 0、1 或 2， $s$  為從 2 至 6 之整數， $v$  為從 11 至 25 之整數， $R_f$  及  $R_g$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4

個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，且  $R_e$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、 $(CH_2)_s-O-(CH_2)_v-CH_3$ 、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基；或

$R_3$  及  $R_4$  形成 5',3'-環磷酸酯，如式 E 中所示；



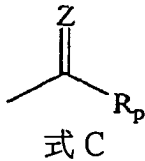
式 E

其中  $s$  為從 2 至 6 之整數， $v$  為從 11 至 25 之整數，且  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  係如本文所述；及

$R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  係獨立選自下列所組成之群組：氫、鹵素、羥基、CN、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基、包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基及  $-NR^iR^{ii}$ ，其中  $R^i$  及  $R^{ii}$  在各出現場合係獨立選自下列所組成

之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基及未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基，或

$R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  獨立為式 C：



其中 Z 係選自 O、S 及  $NR_j$  所組成之群組，其中  $R_j$  為氫、羥基或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基； $R_p$  為氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基或  $-NR_mR_n$ ，其中  $R_m$  或  $R_n$  在各出現場合係獨立為氫、羥基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基；

其中該環烷基、環烯基、雜環、芳基或雜芳基可隨意地經由  $C_{1-8}$  烷基或  $C_{1-8}$  烷氧基鍵聯基連接；

或其醫藥上可接受之鹽、前藥、互變異構物、位置異構物、立體異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物或消旋物；

其先決條件係當  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及  $R_7$  均為氫， $R_1$  為羥基及  $R_5$  為  $C(=NOH)NH_2$  時，則  $R_6$  不為  $-NR^iR^{ii}$ ，其中  $R^i$  為氫及  $R^{ii}$  為經烯基取代之烷基；

另一先決條件係當  $R_2$  為  $N_3$ ， $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及  $R_7$  均為氫及  $R_6$  為  $NH_2$  時，則  $R_5$  不為  $C(O)NH_2$ ；

另一先決條件係當  $R_2$  為甲基， $R_1$  為羥基， $R_3$ 、 $R_4$  及  $R_7$

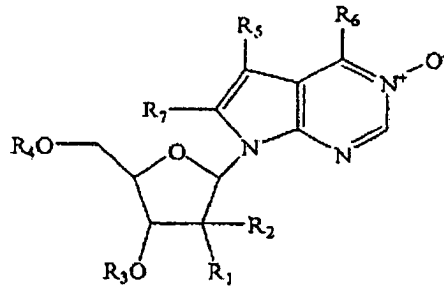


均為氫及  $R_5$  為 CN 時，則  $R_6$  不為  $NH_2$ ；

另一先決條件係當  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及  $R_7$  均為氫， $R_1$  為羥基及  $R_5$  為  $C(S)NH_2$  時，則  $R_6$  不為  $NH_2$ ；

當  $R_c$ 、 $R_e$ 、 $R_f$  或  $R_g$  不存在時，則對應之 O 原子帶負電荷且有相對離子的存在，及當  $R_d$  不存在時，則對應之 N 原子被質子化且有相對離子的存在。

根據本發明的另一方面，在本文提供式 II 化合物：



式 II

其中：

$R_1$  及  $R_2$  係獨立選自下列所組成之群組：鹵素、氫、羥基、 $N_3$ 、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基及  $-NR'R''$ ，其中  $R'$  及  $R''$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基及未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基；

$R_1$  及  $R_2$  獨立為  $OR_x$  或  $OR_y$ ；或

$R_1$  與  $R_3$  形成未經取代或經取代之 5-7 員環，其中該環可隨意地包含 1-2 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子；且

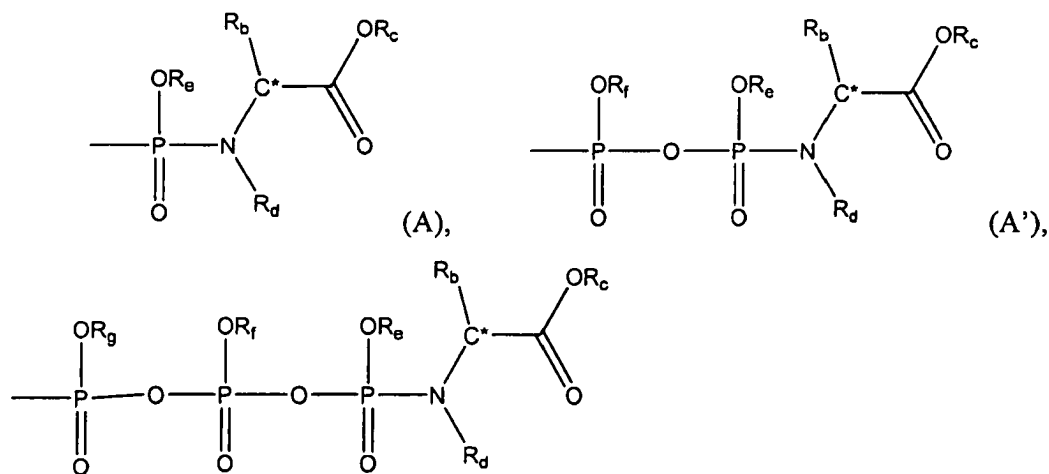
$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_x$  及  $R_y$  係獨立選自下列所組成之群組：

(a) 氫，

(b) 未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、 $-C(=O)-R_a$ 、 $-C(=O)-OR_a$  或  $-C(=O)-NR_aR_a'$ ，其中  $R_a$  及  $R_a'$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基；

(c) 單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯；

(d) 式 A、A' 或 A'' 部分：



其中  $R_b$  係選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫醇基、未經取代或經取代之胺基- $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之胺基羰基- $C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)OR_z$ 、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未

經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之雜芳基- $C_{1-4}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

其中  $R_z$  為氫或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基；

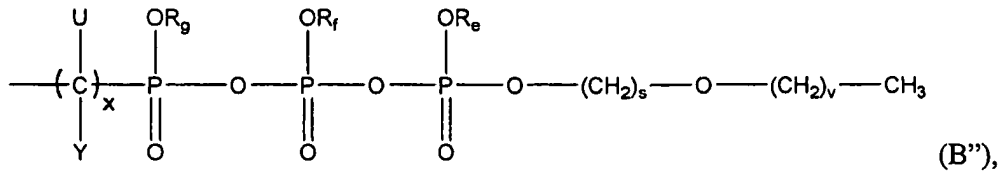
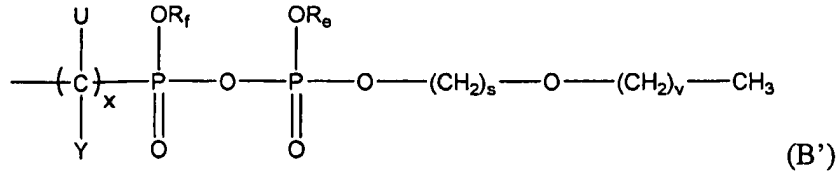
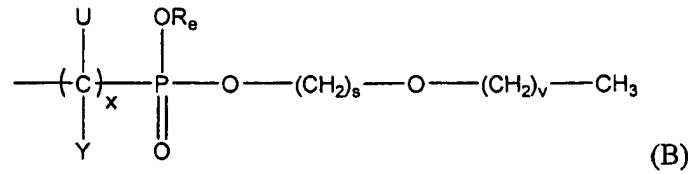
$R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_f$  及  $R_g$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：  
氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

$R_e$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、 $(CH_2)_s$ - $O-(CH_2)_v-CH_3$ 、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

$R_b$ 、 $R_d$ 、 $C^*$  及 N 可形成包含 1-3 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子的未經取代或經取代之 4-6 員雜環；

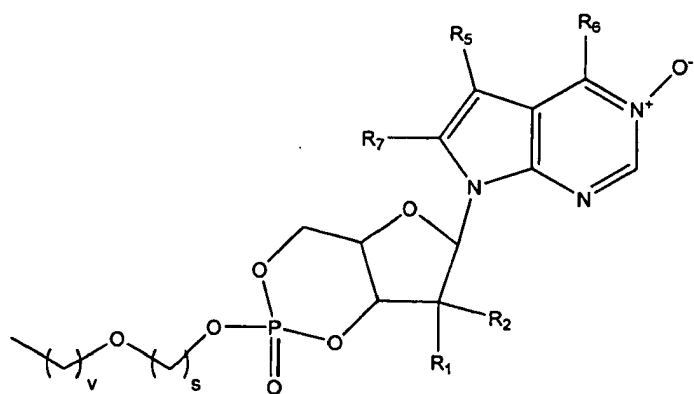
(e) 胺基酸的胺基醯基部分；

(f) 式 B、B' 或 B'' 部分；



其中 U 及 Y 獨立為 H 或鹵素，x 為 0、1 或 2，s 為從 2 至 6 之整數，v 為從 11 至 25 之整數，R<sub>f</sub> 及 R<sub>g</sub> 不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，且 R<sub>g</sub> 不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CH<sub>3</sub>、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基；或

R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 形成 5',3'-環磷酸酯，如式 E' 中所示；

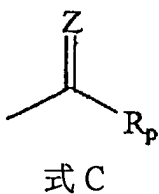


式 E'

其中 s 為從 2 至 6 之整數，v 為從 11 至 25 之整數，且 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 係如本文所述；及

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 係獨立選自下列所組成之群組：氫、鹵素、羥基、CN、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷氧基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 硫烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基、包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基及 -NR<sup>i</sup>R<sup>ii</sup>，其中 R<sup>i</sup> 及 R<sup>ii</sup> 在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷氧基及未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基，或

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 獨立為式 C：



式 C

其中 Z 係選自 O、S 及  $\text{NR}_j$  所組成之群組，其中  $\text{R}_j$  為氫、羥基或未經取代或經取代之  $\text{C}_{1-8}$  烷氧基； $\text{R}_p$  為氫、未經取代或經取代之  $\text{C}_{1-8}$  烷氧基或  $-\text{NR}_m\text{R}_n$ ，其中  $\text{R}_m$  或  $\text{R}_n$  在各出現場合係獨立為氫、羥基、未經取代或經取代之  $\text{C}_{1-8}$  烷基或未經取代或經取代之  $\text{C}_{1-8}$  烷氧基；

其中該環烷基、環烯基、雜環、芳基或雜芳基可隨意地經由  $\text{C}_{1-8}$  烷基或  $\text{C}_{1-8}$  烷氧基鍵聯基連接；或其醫藥上可接受之鹽、前藥、互變異構物、位置異構物、立體異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物或消旋物；

當  $\text{R}_c$ 、 $\text{R}_e$ 、 $\text{R}_f$  或  $\text{R}_g$  不存在時，則對應之 O 原子帶負電荷且有相對離子的存在，及當  $\text{R}_d$  不存在時，則對應之 N 原子被質子化且有相對離子的存在。

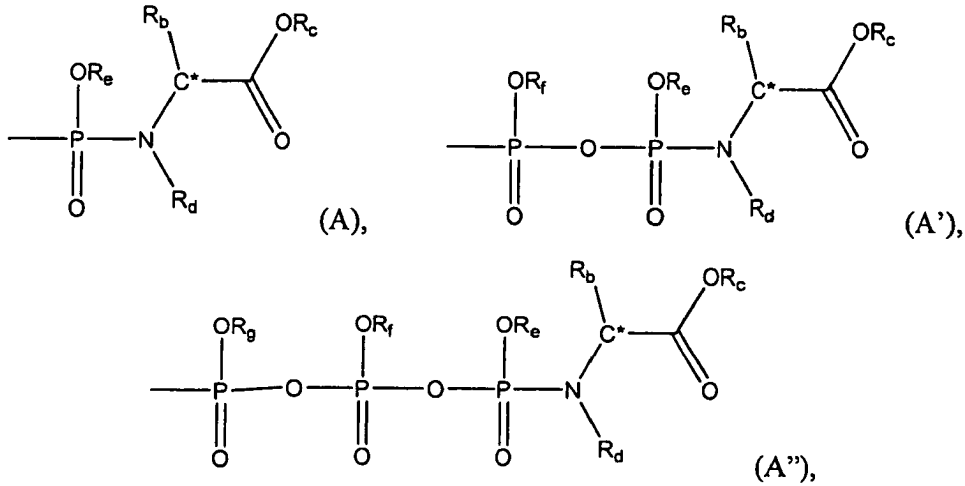
在一些具體例中， $\text{R}_1$  及  $\text{R}_2$  獨立為 F 或甲基，或  $\text{R}_1$  及  $\text{R}_2$  獨立為氫、甲基或羥基。

在另一具體例中， $\text{R}_3$  或  $\text{R}_4$  中之至少一者為氫。在一個具體例中， $\text{R}_3$  為氫。在一個具體例中， $\text{R}_4$  係選自由單磷酸酯、二磷酸酯及三磷酸酯所組成之群組。又在一些具體例中， $\text{R}_3$  及  $\text{R}_4$  係獨立選自  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_a$  或  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_a'$  所組成之群組，其中  $\text{R}_a$  及  $\text{R}_a'$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：未經取代或經取代之  $\text{C}_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $\text{C}_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $\text{C}_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $\text{C}_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $\text{C}_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $\text{C}_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

在另一具體例中， $R_3$ 及 $R_4$ 獨立為胺基酸的胺基醯基部分。

又在另一具體例中， $R_3$ 及 $R_4$ 獨立為式A、A'或A''部分

:



其中 $R_b$ 係選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 硫烷基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基硫烷基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基硫醇基、未經取代或經取代之胺基- $C_{1-8}$ 烷基、未經取代或經取代之胺基羰基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-C(O)OR_z$ 、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 烯基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 炔基、未經取代或經取代之 $C_{3-6}$ 環烷基、未經取代或經取代之 $C_{3-6}$ 環烯基、未經取代或經取代之雜芳基- $C_{1-4}$ 烷基、未經取代或經取代之 $C_{6-14}$ 芳基及包含1-4個選自N、O及S之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

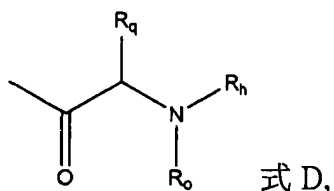
其中 $R_z$ 為氫或未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基；

$R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_f$ 及 $R_g$ 不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 烯基、未經取代或經取代之 $C_{2-8}$ 炔基、未經取代或

經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基，且其中  $R_b$ 、 $R_d$ 、 $C^*$  及  $N$  可形成包含 1-3 個選自  $N$ 、 $O$  或  $S$  之額外雜原子的未經取代或經取代之 4-6 員雜環；及  $R_e$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、 $(CH_2)_s-O-(CH_2)_v-CH_3$ 、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自  $N$ 、 $O$  及  $S$  之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

在一些具體例中， $R_3$  或  $R_4$  獨立為如本文所定義之中性  $\alpha$ -胺基酸的  $\alpha$ -胺基鹽基部分。

在一些具體例中， $R_3$  或  $R_4$  獨立為式 D：



其中

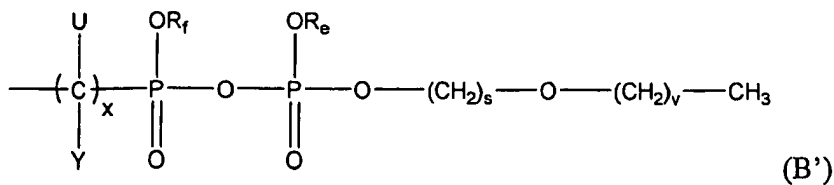
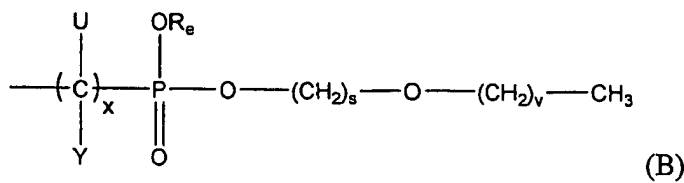
$R_q$  係選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫醇基、未經取代或經取代之胺基- $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之胺基羰基- $C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)OH$ 、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯

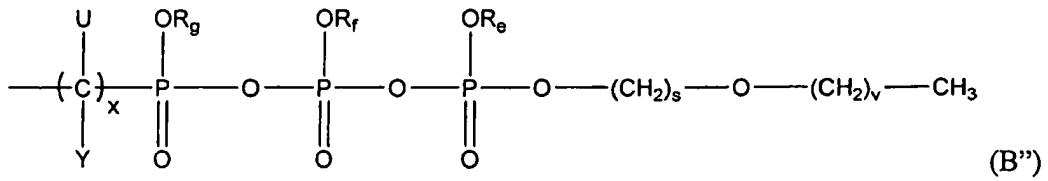


基、未經取代或經取代之雜芳基 -C<sub>1-4</sub>-烷基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub>芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基；

R<sub>0</sub>及 R<sub>1</sub>係獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub>烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub>烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub>炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub>環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub>環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub>芳基、包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基及 -C(=O)-R<sub>k</sub>，其中 R<sub>k</sub>係選自下列所組成之群組：未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub>烷氧基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub>烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub>烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub>炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub>環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub>環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub>芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

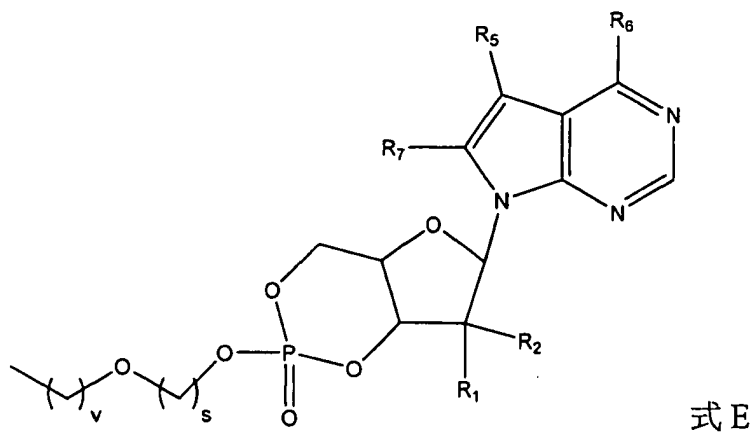
在一個具體例中，R<sub>3</sub>及 R<sub>4</sub>獨立為式 B、B'或 B''部分：





其中 U 及 Y 獨立為 H 或鹵素，x 為 0、1 或 2，s 為從 2 至 6 之整數，v 為從 11 至 25 之整數，且 R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub> 及 R<sub>g</sub> 不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。在一些具體例中，U 及 Y 獨立為 H 或 F。在一個具體例中，x 為 0。在其他的具體例中，x 為 1。在一些具體例中，s 為從 2 至 4 之整數及 v 為從 11 至 23 之整數。在另一具體例中，s 為從 2 或 3 之整數及 v 為從 14 至 18 之整數。在另一具體例中，s 為 3 及 v 為 15。

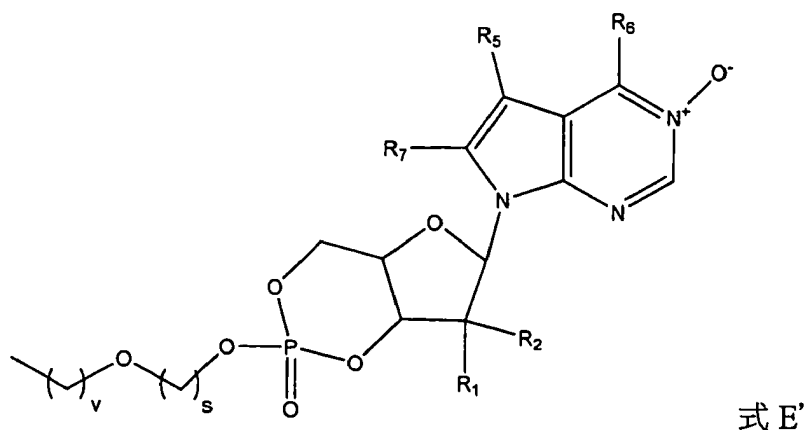
在另一具體例中，R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 形成 5',3'-環磷酸酯，如式 E 中所示：



其中 s 為從 2 至 6 之整數，v 為從 11 至 25 之整數，且 R<sub>1</sub>、

$R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 係如本文所述。

在另一具體例中， $R_3$ 及 $R_4$ 形成5',3'-環磷酸酯，如式E'中所示：



其中 $s$ 為從2至6之整數， $v$ 為從11至25之整數，且 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 係如本文所述。

在一些具體例中， $R_6$ 為氫或 $NH_2$ 。在一些具體例中， $R_6$ 為氫、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷氧基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 硫烷基或 $-NR^iR^{ii}$ ，其中 $R^i$ 及 $R^{ii}$ 在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烯基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 炔基、未經取代或經取代之 $C_{1-8}$ 烷氧基及未經取代或經取代之 $C_{3-6}$ 環烷基。

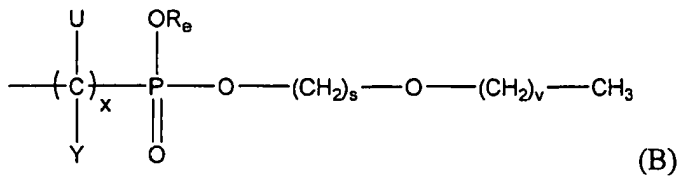
在另一具體例中， $R_5$ 、 $R_6$ 或 $R_7$ 中之至少一者為鹵素。

在另一具體例中， $R_2$ 為甲基， $R_1$ 為F，且 $R_3$ 及 $R_4$ 均為氫。

在另一具體例中， $R_2$ 為甲基，且 $R_1$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 均為氫。

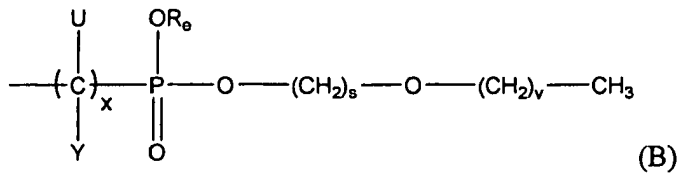
在另一具體例中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 均為氫。

在另一具體例中， $R_4$ 為式B部分：



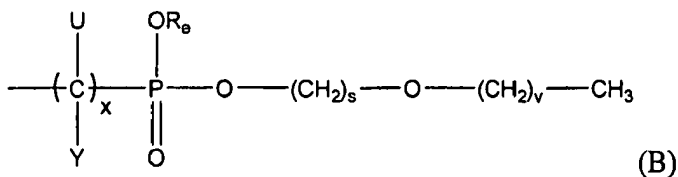
其中 U 及 Y 獨立為 H 或鹵素，x 為 0、1 或 2，s 為從 2 至 6 之整數，v 為從 11 至 25 之整數，且 R<sub>e</sub> 不存在或選自下列所組成之群組：氫、(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CH<sub>3</sub>、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

在另一具體例中，R<sub>4</sub> 為式 B 部分：



其中 x 為 0，s 為 3，v 為 15，且 R<sub>e</sub> 不存在或為氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基或未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基。

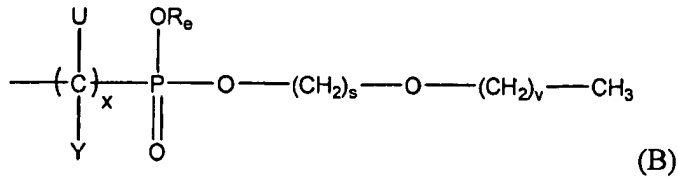
在另一具體例中，R<sub>4</sub> 為式 B 部分：



其中 x 為 0，s 為 2-4，v 為 11-20，且 R<sub>e</sub> 不存在或為氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基或未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub>

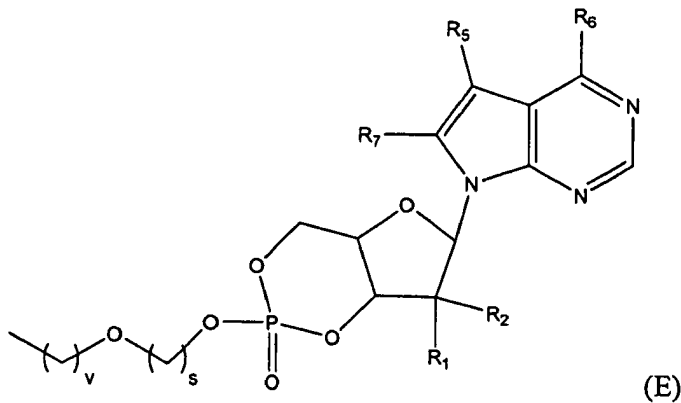
芳基。

在另一具體例中， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_x$ 或 $R_y$ 為式B部分：



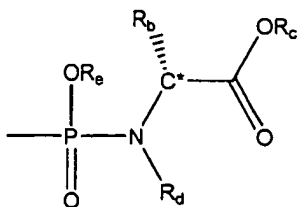
其中  $x$  為 0-2， $s$  為 2-4， $v$  為 11-20，且  $R_e$  為  $(\text{CH}_2)_s\text{-O-}(\text{CH}_2)_v\text{-CH}_3$ 。

在另一具體例中， $R_5$  為  $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ， $R_6$  為  $\text{NH}_2$  且  $R_3$  及  $R_4$  形成 5',3'-環磷酸酯，如式E中所示：



其中  $s$  為從 2 至 6 之整數， $v$  為從 11 至 25 之整數，且  $R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  如本文所定義。

在另一具體例中， $R_4$  為式  $A_a$  部分：



式  $A_a$

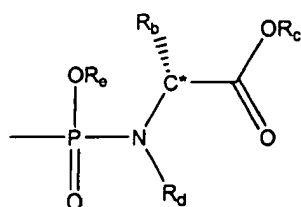
其中  $R_b$  係選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $\text{C}_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $\text{C}_{1-8}$  硫烷基、未經

取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫醇基、未經取代或經取代之胺基- $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之胺基羰基- $C_{1-8}$  烷基、 $-C(O)OR_z$ 、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之雜芳基- $C_{1-4}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

其中  $R_z$  為氫或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基；

且  $R_c$ 、 $R_d$  及  $R_e$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，其中  $R_b$ 、 $R_d$ 、 $C^*$  及 N 可形成包含 1-3 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子的未經取代或經取代之 4-6 員雜環。

在另一具體例中， $R_4$  為式  $A_a$  部分：



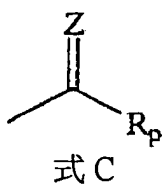
式  $A_a$

其中  $R_b$  為甲基， $R_e$  為苯基， $R_d$  為氫，且  $R_c$  為甲基。

在另一具體例中， $R_5$  為鹵素。

在另一具體例中， $R_5$  為氰基。

在另一具體例中， $R_5$  為式 C：



其中 Z 係選自 O、S 及  $NR_j$  所組成之群組，其中  $R_j$  為氫、羥基或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基； $R_p$  為氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基或  $-NR_mR_n$ ，其中  $R_m$  或  $R_n$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基及未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基。

在另一具體例中， $R_5$  為  $C(=N-OH)NH_2$ 。

在另一具體例中， $R_5$  為  $C(O)NH_2$ 。

在另一具體例中， $R_5$  為 Br。

在另一具體例中， $R_5$  為  $C(=NH)OCH_3$ 。

在另一具體例中， $R_5$  為  $C(S)NH_2$ 。

在另一具體例中， $R_5$  為未經取代或經取代之噻吩基。

在另一具體例中， $R_5$  為經  $C_{1-8}$  烷基胺基羰基取代之噻吩基。

在另一具體例中， $R_5$  為經取代之噻吩基。

在另一具體例中， $R_5$  為  $C(=NH)NHOH$ 。

在另一具體例中， $R_6$  為經  $C_{2-8}$  烯基取代之胺。

在另一具體例中， $R_6$  為  $NH_2$ 。

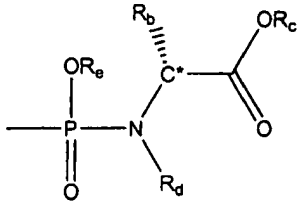
在另一具體例中， $R_6$  為經  $C_{1-8}$  烷基取代之胺。

在另一具體例中， $R_4$  為單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯。

在另一具體例中， $R_4$  為單磷酸酯。

在另一具體例中， $R_4$  為三磷酸酯。

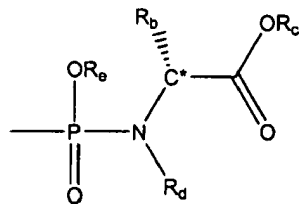
在另一具體例中， $R_4$  為式  $A_a$  部分：



式  $A_a$

其中  $R_e$  不存在，形成  $O^-$  部分苯基，其中有相對離子存在（例如， $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $NH_4^+$  等），且另外其中  $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  係如上述所定義。

在另一具體例中， $R_4$  為式  $A_a$  部分：



式  $A_a$

其中  $R_d$  不存在，形成  $N^+$  部分，其與醫藥上可接受之陰離子結合，且另外其中  $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_e$  係如上述所定義。

在另一具體例中， $R_x$ 、 $R_3$  及  $R_4$  中之一為  $-C(=O)-OR_a$  或  $-C(=O)-NR_aR_a'$ ，其中  $R_a$  及  $R_a'$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

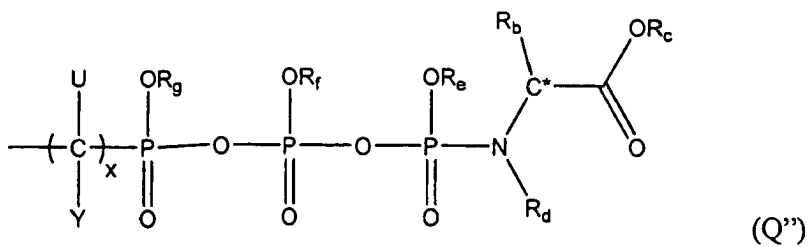
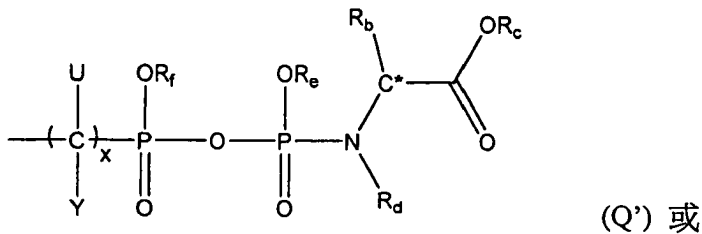
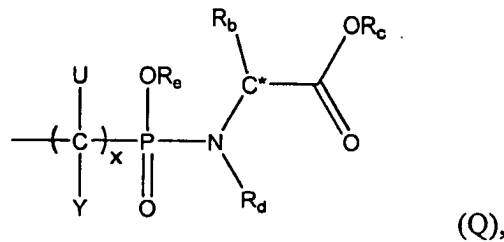
在另一具體例中， $R_x$ 、 $R_3$  及  $R_4$  中之二為  $-C(=O)-OR_a$



或  $-C(=O)-NR_aR_a'$ ，其中  $R_a$  及  $R_a'$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

在另一具體例中， $R_x$ 、 $R_3$  及  $R_4$  均為  $-C(=O)-OR_a$  或  $-C(=O)-NR_aR_a'$ ，其中  $R_a$  及  $R_a'$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

在另一具體例中， $R_4$  為：



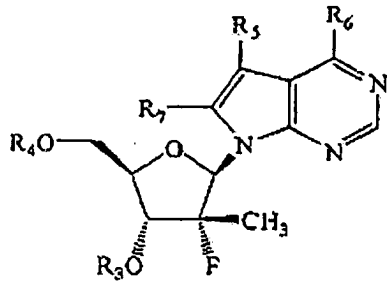
其中 U 及 Y 獨立為氫或鹵素，x 為 1 或 2，R<sub>b</sub> 係選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 硫烷基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基硫烷基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基硫醇基、未經取代或經取代之胺基-C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之胺基羰基-C<sub>1-8</sub> 烷基、-C(O)OR<sub>z</sub>、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烯基、未經取代或經取代之雜芳基-C<sub>1-4</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

其中 R<sub>z</sub> 為氫或未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基；

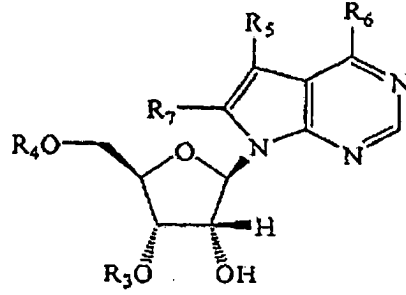
且 R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub> 及 R<sub>g</sub> 不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

其中 R<sub>b</sub>、R<sub>d</sub>、C\* 及 N 可形成包含 1-3 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子的未經取代或經取代之 4-6 員雜環。

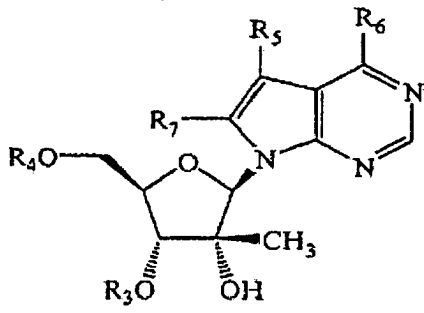
在特別的具體例中，本發明化合物具有式 I<sub>x</sub>、式 I<sub>y</sub> 或式 I<sub>z</sub> 之結構：



式 IX,

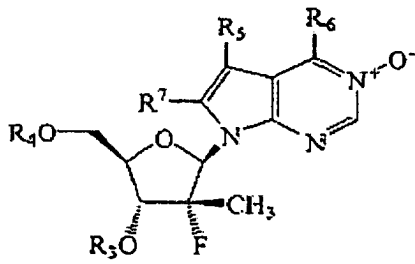


式 Iy; 或

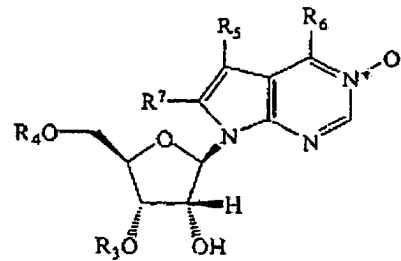


式 Iz

在另一具體例中，本發明化合物具有式 IIx、式 IIy 或式 IIz 之結構：

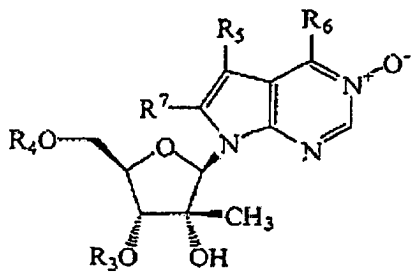


式 IIx,



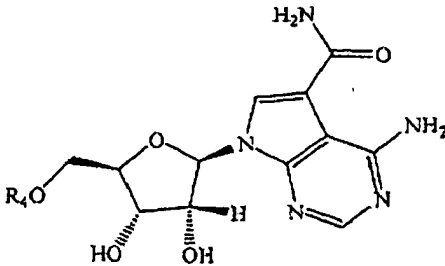
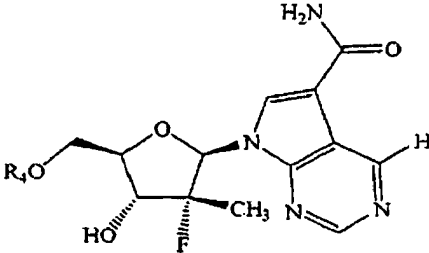
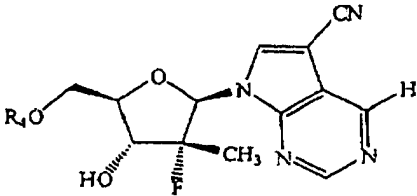
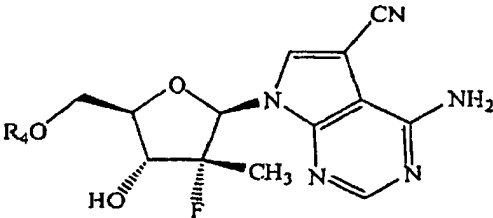
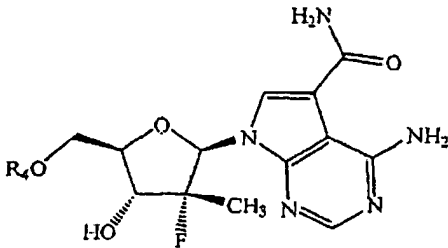
式 IIy;

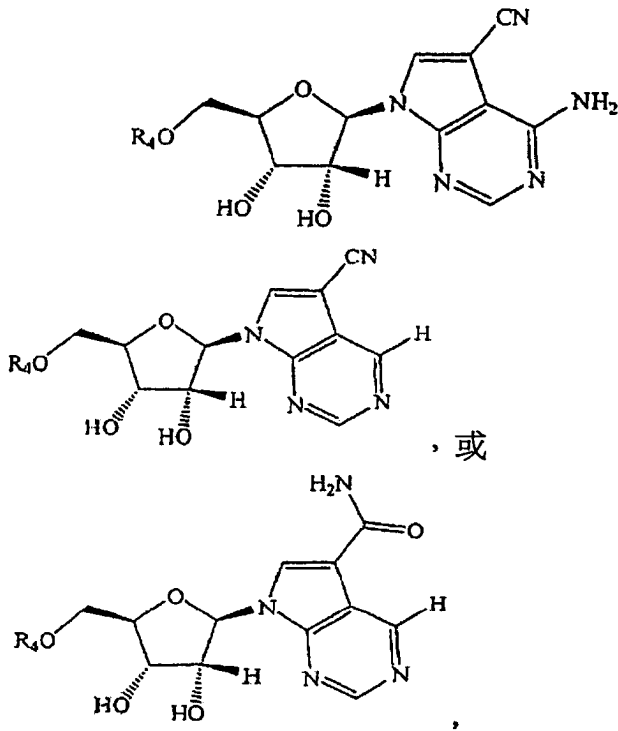
或



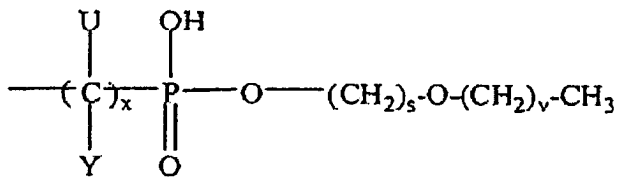
式 IIz

又在特別的具體例中，本發明化合物具有下式結構：





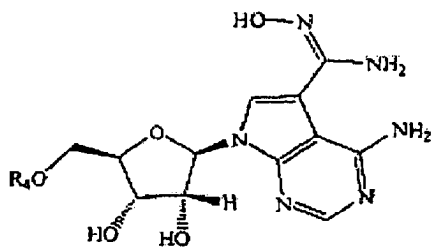
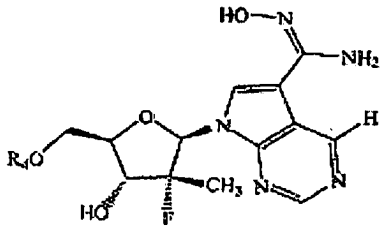
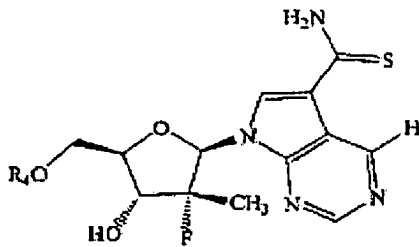
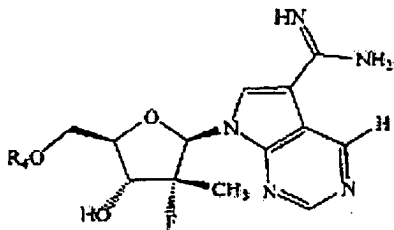
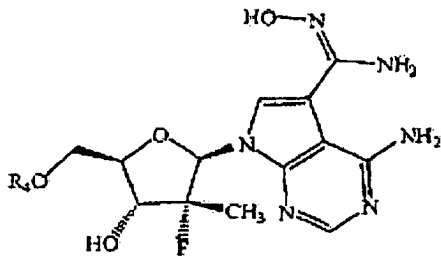
其中  $R_4$  係選自氫、單磷酸酯、二磷酸酯及三磷酸酯所組成之群組；或  $R_4$  為式 B 部分：

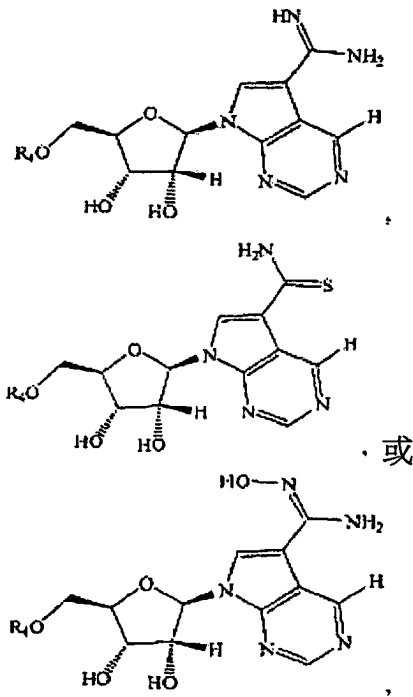


式 B

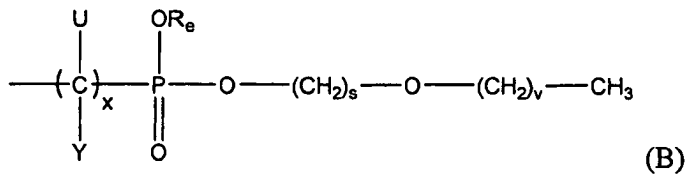
其中 U 及 Y 獨立為 H 或 鹵素，x 為 0、1 或 2，s 為從 2 至 6 之整數及 v 為從 11 至 25 之整數。

又在另一具體例中，本發明化合物具有下式結構：



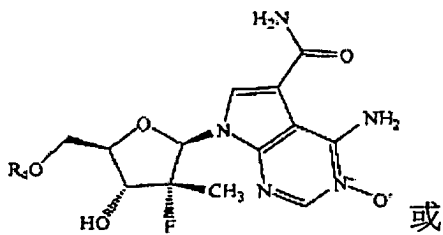


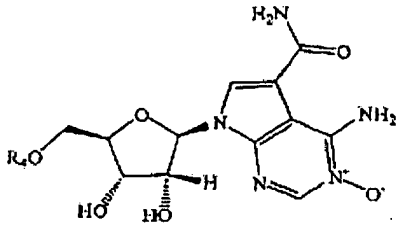
其中 R<sub>4</sub> 係選自氫、單磷酸酯、二磷酸酯及三磷酸酯所組成之群組；或 R<sub>4</sub> 為式 B 部分：



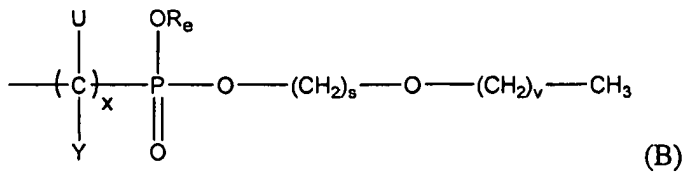
其中 U 及 Y 獨立為 H 或 鹵素，x 為 0、1 或 2，s 為從 2 至 6 之整數及 v 為從 11 至 25 之整數。

在一個具體例中，式 II 化合物具有下式結構：



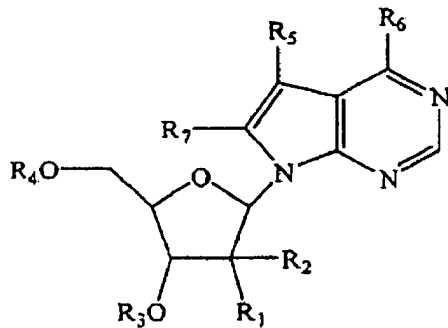


其中  $R_4$  係選自氫、單磷酸酯、二磷酸酯及三磷酸酯所組成之群組；或  $R_4$  為式 B 部分：



其中 U 及 Y 獨立為 H 或鹵素， $x$  為 0、1 或 2， $s$  為從 2 至 6 之整數及  $v$  為從 11 至 25 之整數。

在另一具體例中，本發明提供式 I 化合物：



式 I

其中：

$R_1$  為氫或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基；

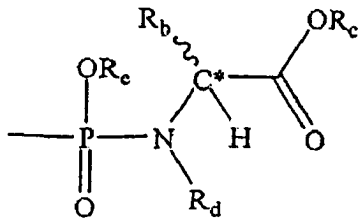
$R_2$  為氫或羥基；

$R_3$  為氫；及  $R_4$  為：

(a) 氫；

(b) 式 A 部分：

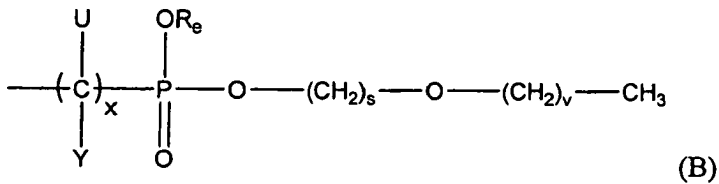




式 A

其中  $R_b$  係選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基或未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基，且  $R_c$ 、 $R_d$  及  $R_e$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基或未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基；或

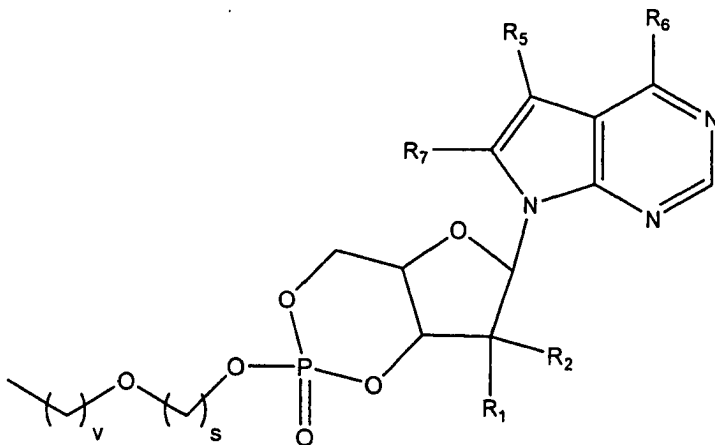
(c) 式 B 部分：



(B)

其中 U 及 Y 獨立為 H 或 鹵素， $x$  為 0、1 或 2， $s$  為從 2 至 6 之整數及  $v$  為從 11 至 25 之整數，或

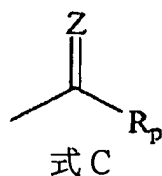
$R_3$  及  $R_4$  形成 5',3'-環磷酸酯，如式 E 中所示；



式 E

其中  $s$  為從 2 至 6 之整數及  $v$  為從 11 至 25 之整數，

$R_5$  為鹵素、包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、氰基或式 C 部分：



其中  $Z$  係選自 O、S 及  $NR_j$  所組成之群組，其中  $R_j$  為氫；  
 $R_p$  為氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基或  $-NR_mR_n$ ，其中  $R_m$  或  $R_n$  在各出現場合係獨立為氫、羥基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基；

$R_6$  為  $-NR^iR^{ii}$ ，其中  $R^i$  及  $R^{ii}$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基及未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基，及

$R_7$  為氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基或未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基；

或其醫藥上可接受之鹽、前藥、互變異構物、位置異構物、立體異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物或消旋物；

其先決條件係當  $R_5$  為氰基時，則  $R_4$  不為氫；

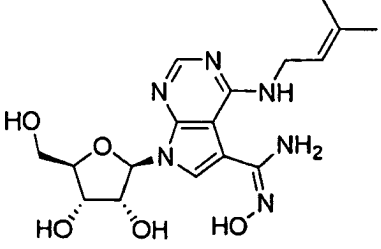
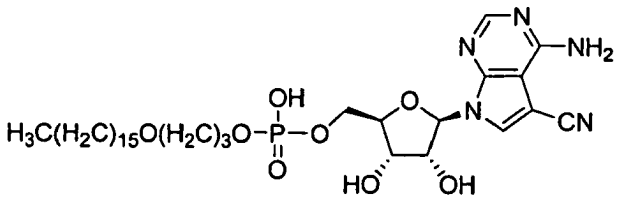
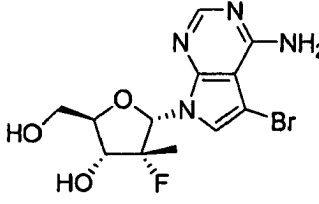
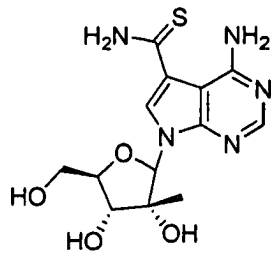
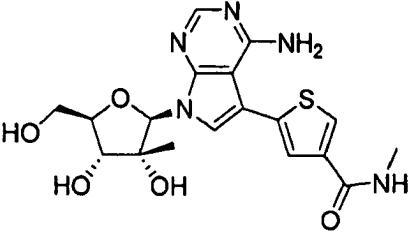
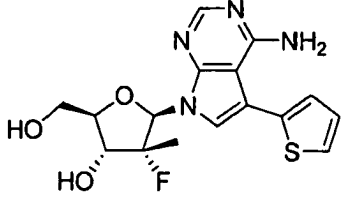
進一步的先決條件係當  $R_5$  為鹵素時，則  $R_2$  為鹵素；

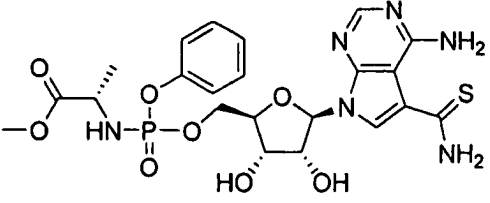
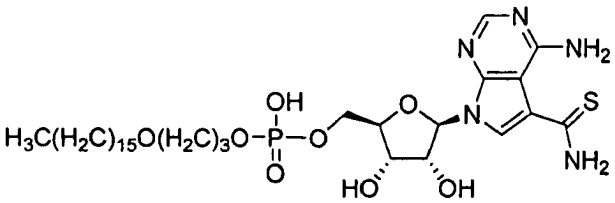
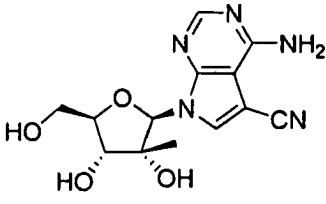
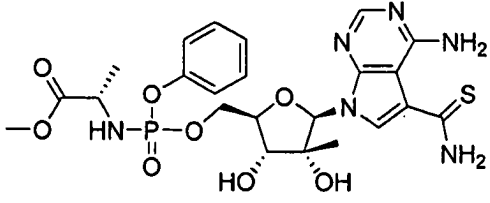
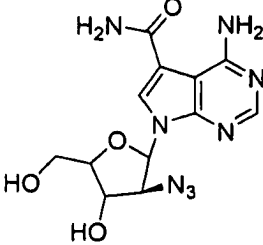
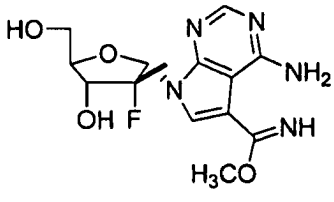
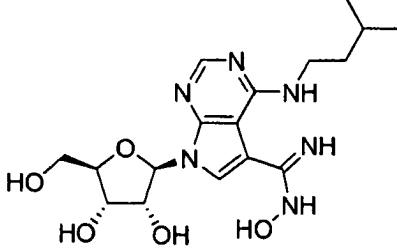
且進一步的先決條件係當  $R_5$  為  $-C(S)NH_2$  及  $R_1$  為氫時，則  $R_4$  不為氫。

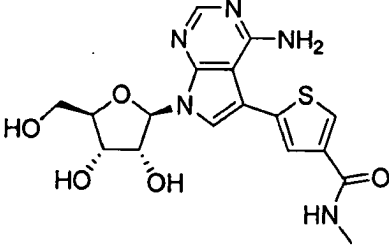
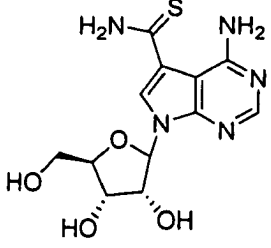
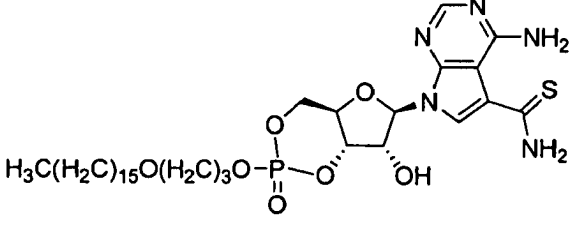
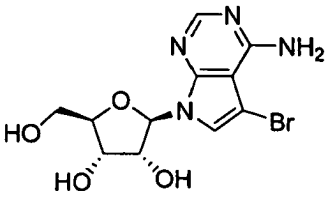
在特別的具體例中，本發明包括一或多種表 A 中所列

之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、前藥、互變異構物、位置異構物、立體異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物或消旋物。

表 A

化合物 a	
化合物 b	
化合物 c	
化合物 d	
化合物 e	
化合物 f	

化合物 g	
化合物 h	
化合物 j	
化合物 k	
化合物 l	
化合物 m	
化合物 n	

化合物 o	
化合物 p	
化合物 q	
化合物 r	

在另一具體例中，本發明化合物展現低於  $5 \mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$  對抗病毒（例如，HCV）。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現低於  $5 \mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$ 。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現低於  $1 \mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$ 。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現低於  $0.1 \mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$ 。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現低於  $0.01 \mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$ 。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f

、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q或r展現低於1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02、0.01或0.005  $\mu$  M之 $EC_{50}$ 。例如，式I、II化合物或化合物a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q或r展現低於5、4、3、2、1或0.5  $\mu$  M之 $EC_{50}$ 。

在另一具體例中，本發明化合物展現高於1  $\mu$  M之 $CC_{50}$ 。例如，式I、II化合物或化合物a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q或r展現高於1  $\mu$  M之 $CC_{50}$ 。例如，式I、II化合物或化合物a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q或r展現高於20  $\mu$  M之 $CC_{50}$ 。例如，式I、II化合物或化合物a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q或r展現高於50  $\mu$  M之 $CC_{50}$ 。例如，式I、II化合物或化合物a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q或r展現高於100  $\mu$  M之 $CC_{50}$ 。例如，式I、II化合物或化合物a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q或r展現高於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100  $\mu$  M之 $CC_{50}$ 。例如，式I、II化合物或化合物a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q或r展現高於100、110、120或130  $\mu$  M之 $CC_{50}$ 。

在另一具體例中，本發明化合物展現高於1  $\mu$  M之 $TC_{50}$  (MT-4)。例如，式I、II化合物或化合物a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q或r展現高於1  $\mu$  M之

TC<sub>50</sub>。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現高於 20  $\mu$  M 之 TC<sub>50</sub>。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現高於 50  $\mu$  M 之 TC<sub>50</sub>。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現高於 100  $\mu$  M 之 TC<sub>50</sub>。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現高於 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100  $\mu$  M 之 TC<sub>50</sub>。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現高於 100、110、120 或 130  $\mu$  M 之 TC<sub>50</sub>。

在另一具體例中，本發明化合物展現高於 20  $\mu$  M 之有絲毒性 (mitotoxicity)。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現高於 50  $\mu$  M 之有絲毒性。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現高於 80  $\mu$  M 之有絲毒性。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現高於 90  $\mu$  M 之有絲毒性。例如，式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 展現高於 15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85 或 90  $\mu$  M 之有絲毒性。

本文所述化合物可取決於各種取代基的位置及本性而含有一或多個不對稱中心。不對稱碳原子可以(R)或(S)組態存在。當未在式中指定手性中心周圍的鍵之位向時，則應了解該式包含每一種可能的異構物，諸如以可出現在本文所述化合物結構中的不對稱碳為主之幾何異構物、光學異構物、立體異構物及互變異構物。在一個具體例中，本發明化合物為異構物，其組態引起具有更希望的生物活性的本文所述化合物。在某些具體例中，不對稱亦可由於在既定的鍵(例如，毗鄰指定之化合物的兩個芳族環的中心鍵)附近旋轉受限而存在。在環上的取代基亦可以順式或反式異構物存在且在雙鍵上的取代基可以Z或E異構物存在。意欲使藉由不對稱中心的本性或藉由如上述之受限旋轉而成爲經分離、純或部分純化之異構物或其消旋性混合物的所有異構物(包括鏡像異構物和非鏡像異構物)包括在本發明的範圍內。該異構物的純化及該異構性混合物的分離可以本技藝中已知的標準技術實現。

如本文所述，本發明化合物可隨意地被一或多個取代基取代，諸如上述概括例證者或以本發明的特殊類別、子類及種類示例者。術語“經取代”通常係指以指定之取代基置換在既定結構中的氫基。除非另有其他指示，經取代之基團可在基團的各取代位置上具有取代基，且當任何既定結構中超過一個以上的位置被選自指定之基團的取代基取代時，則在每個位置上的取代基可相同或不同。以本發明設想的取代基之組合較佳爲那些導致穩定或化學上可行



的化合物形成之組合。

在其中化合物具有足以形成穩定的無毒性酸或鹼鹽類之鹼性或酸性的情況中，可能適合投予成為醫藥上可接受之鹽的化合物。醫藥上可接受之鹽類包括那些從醫藥上可接受之無機或有機鹼所衍生之鹽類。適合的鹽類包括那些從鹼金屬（諸如鉀和鈉）、鹼土金屬（諸如鈣和鎂）、其中在本技藝中熟知的許多其他的酸所衍生之鹽類。醫藥上可接受之鹽類的實例特別為以酸所形成之有機酸加成鹽類，其形成生理上可接受之陰離子，例如甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、丙二酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、 $\alpha$ -酮戊二酸鹽及 $\alpha$ -甘油磷酸鹽。亦可形成適合的無機鹽類，包括硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽。

本發明包括式 I、II 化合物或化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、j、k、l、m、n、o、p、q 或 r 的鹽類。例如， $R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_e$ 、 $R_f$  及 / 或  $R_g$  可不存在，其導致對應之離子（例如， $O^-$ ）的形成或 N 被質子化。此一離子可與例如本技藝中已知的未共價之生理上可接受之陰離子（例如，甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、丙二酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、 $\alpha$ -酮戊二酸鹽、 $\alpha$ -甘油磷酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽或碳酸鹽）或生理上可接受之陽離子（例如，鈉、鉀、鋰）締合。

醫藥上可接受之鹽類可使用本技藝中熟知的標準程序獲得，例如藉由足夠的鹼性化合物（諸如胺）與供給生理

上可接受之陰離子的適合的酸反應。亦可製得羧酸之鹼金屬（例如，鈉、鉀或鋰）或鹼土金屬（例如，鈣）鹽類。

可將本文所述之任何化合物以核苷前藥投予，以增加活性、生物利用率、穩定性或以其他方式改變核苷的性質。已知許多核苷前藥配體。核苷的單、二或三磷酸酯之烷基化作用、醯化作用或其他的親核性修改通常會增加核苷的穩定性。可置換在磷酸酯部分上的一或多個氫的取代基之實例為烷基、芳基、類固醇、碳水化合物（包括糖）、1,2-二醯基甘油及醇。許多取代基敘述於 R. Jones and N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 27 (1995) 1-17 中。任何該等取代基可與所揭示之核苷組合，以達成所欲效果。

本文所述之活性化合物亦可以 5'-磷醚脂質或 5'-醚脂質提供，如在併入本文以供參考的下列文獻中所揭示：  
Kucera 等人之 Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation, *AIDS Res. Hum. Retro Viruses*, Vol. 6, 491-501 (1990)；Piantadosi 等人之 Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity, *J. Med. Chem.* Vol. 34, 1408-1414 (1991)；Hostetler 等人之 Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3'-deoxythymidine, *Antimicrob. Agents*

Chemother, Vol. 36, 2025-2029 (1992)。

揭示可在核苷或親脂性製劑較佳的5'-OH位置上經共價併入核苷中之適合的親脂性取代基之美國專利的非限制性實例包括美國專利第5,149,794號、第5,194,654號、第5,223,263號、第5,256,641號、第5,411,947號、第5,463,092號、第5,543,389號、第5,543,390號、第5,543,391號及第5,554,728號，將每個專利併入本文以供參考。揭示可與本發明的核苷或親脂性製劑連接的親脂性取代基的外國專利申請案包括WO 89/02733、WO 90/00555、WO 91/16920、WO 91/18914、WO 93/00910、WO 94/26273、WO 96/15132、EP 0,350,287、EP 0,650,371及WO 91/19721。在本發明的一些具體例中，5'-OH位置對應於其中R<sub>4</sub>為H的本文所述化合物的式中之“-OR<sub>4</sub>”。

### C. 醫藥組成物及投予

在一個具體例中，本發明為包含本文所述化合物的醫藥組成物。在另一具體例中，醫藥組成物進一步包含醫藥上可接受之載劑。如本文所使用之術語“醫藥上可接受之載劑”係指用作為輸送治療劑予對象之媒劑的任何物質，其本身不是治療劑。在一些具體例中，醫藥組成物進一步包含在章節D中所述用於對抗HCV的一或多種額外的治療活性劑。

可將有效劑量之本發明化合物使用任何適合的投予途徑提供哺乳類，尤其為人類。例如，本發明組成物可適合

於經口服、非經腸、吸入噴霧、局部、直腸、鼻、舌下、頰內、陰道內或經植入之貯器投予等之調配物。在一些具體例中，組成物係經口服、局部、腹膜內或靜脈內投予。本發明組成物的無菌注射形式可為水性或油性懸浮液。該等懸浮液可根據本技藝中已知的技術使用適合的分散或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌注射製劑亦可為在無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌注射溶液或懸浮液，例如成為在1,3-丁二醇中的溶液。其中可使用的可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏（Ringer's）溶液及等滲壓氯化鈉溶液。另外，習知使用無菌的固定油作為溶劑或懸浮介質。

可使用醫藥上可接受之油作為本發明組成物中的溶劑或懸浮介質。脂肪酸，諸如油酸及其甘油酯衍生物適合包括在注射調配物中，成為天然的醫藥上可接受之油，諸如橄欖油或蓖麻油，尤其以其聚氧乙炔化型式。含油的本發明組成物亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或常在醫藥上可接受之劑型（包括乳液及懸浮液）的調配物中所使用之類似的分散劑。組成物更適合包含界面活性劑（諸如非離子清潔劑，包括 Tween<sup>®</sup> 或 Span<sup>®</sup>）、其他的乳化劑或生物利用率增進劑。

本發明組成物可呈口服可接受之劑型，包括（但不限於此）膠囊、藥錠、懸浮液或溶液。口服劑型可包括至少一種賦形劑。在本發明的口服調配物中所使用之賦形劑可包括稀釋劑、經添加以遮蔽或抵消討厭的味道或氣味之物質、調味劑、染料、香料及經添加以改進組成物外觀之物

質。本發明的一些口服劑型適合包括賦形劑，諸如崩解劑、結合劑、黏著劑、濕潤劑、聚合物、潤滑劑或助滑劑，彼等允許或加速形成單個物件的組成物劑量單位，諸如適合於口服投予的膠囊或藥錠。本發明的含賦形劑的藥錠組成物可以任何適合的藥劑學方法製備，該方法包括將一或多種賦形劑與本發明化合物予以締合之步驟，以其溶解、懸浮、奈米微粒、微粒或控制釋放、緩慢釋放、計時釋放、脈動釋放、持續釋放或延遲釋放形式組合。

另一選擇地，本發明的醫藥上可接受之組成物可呈直腸投予的栓劑形式。栓劑可藉由將劑與在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體之適合的無刺激性賦形劑混合而製備，且因此在直腸內熔融以釋出藥物。此等物質包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明的醫藥上可接受之組成物可呈局部用溶液、軟膏或乳霜形式，其中活性組份懸浮或溶解在一或多種載劑中。用於局部投予本發明化合物的載劑包括（但不限於此）礦物油、液體凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。在局部用調配物呈軟膏或乳霜形式時，適合的載劑包括（但不限於此）礦物油、去水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇（*cetearyl alcohol*）、2-辛基十二烷醇、苧醇及水。

本發明的醫藥上可接受之組成物亦可經鼻、噴霧劑或以吸入投予途徑投予。此等組成物係根據醫藥調配物技藝

中熟知的技術製備，且可使用苧醇或其他適合的保存劑、增進生物利用率的吸收促進劑、氟碳及/或其他習知的溶解或分散劑製備成在食鹽水中的溶液。

另外，包括本發明化合物的醫藥調配物可呈非經腸調配物的形式。如本文所使用之術語“非經腸”包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑液內、胸骨內、椎管內、肝內、病變內、顱內注射或灌入技術。

在某些具體例中，本發明的醫藥組成物經調配用於口服投予。用於口服投予人類的劑量範圍為0.01至1000毫克/每公斤體重之分次劑量。在一個具體例中，劑量範圍為0.1至100毫克/每公斤體重之分次劑量。在另一具體例中，劑量範圍為0.5至20毫克/每公斤體重之分次劑量。用於口服投予之組成物可以含有1.0至1000毫克活性劑，特別為1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900及1000毫克活性劑之藥錠或膠囊形式以症狀性調整之劑量提供給欲治療之病患。

亦應了解用於任何特別病患的特殊劑量及治療制度將取決於各種因素而定，包括所使用之特殊化合物的活性、投予模式、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、排泄率、藥物組合及治療醫師的判斷、欲治療之症狀及症狀嚴重性。此劑量可由熟習本技藝者輕易地確定。此劑量制度可經調整以提供最優的治療反應。

本發明化合物可隨意地與一或多種有用於治療如本文

所述之病毒感染的額外的活性化合物及/或劑結合。額外的化合物可隨意地並存投予。如本文所使用之字彙“並存”意謂足夠的劑量及時產生組合效果（亦即並存可為同時，或其可為二或多個事件發生在彼此之前或之後的短時間期限內）。

#### D. 使用方法及組合療法

本發明的另一方面係提供預防或治療對象的病毒感染的方法。在一些具體例中，本發明提供預防或治療黃病毒科病毒感染（例如，C型肝炎病毒（HCV）感染）的方法。本方法包含投予對象治療有效量之本文所述化合物。

如本文所使用之病毒感染包括（+）股RNA病毒及（-）股RNA病毒兩種。示例之病毒感染包括（但不限於此）黃病毒科病毒，諸如登革熱（Dengue fever）、日本腦炎、凱沙奴森林（Kyasanur forest）病、墨瑞谷（Murray valley）腦炎、聖路易（St. Louis）腦炎、壁蝨媒介（tick-borne）腦炎、西尼羅（West Nile）腦炎、黃熱病（yellow fever）、C型肝炎病毒感染、BVDV (1)；小RNA病毒科（Picomaviridae），諸如Rhino 2型、Rhino 14型、Polio 3；披衣病毒科（Togaviridae），諸如西方馬（Western Equine）腦炎、委內瑞拉馬（Venezuelan equine）腦炎；及副黏病毒科（paramyxoviridae），諸如呼吸道融合病毒（respiratory syncytial）及麻疹。

此外，熟習本技藝者應辨識任何抗病毒藥物或治療法

可與任何一或多種本發明所述化合物組合或交替使用。例如，如上述所註明，本發明組成物可包括與諸如本章節中所述之一或多種（例如，1、2、3種）額外的活性劑以本技藝中已知的類似方式組合的如上述章節B中所述之活性化合物，例如 Tung 等人之 US 2006/0003942 及 Maertens 之 US 2005/0037018 A1。

在進行本發明時可與本發明化合物使用之額外的抗病毒活性劑包括（但不限於此）核苷聚合酶抑制劑、非核苷聚合酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、NS4A 抑制劑、免疫調節劑、親環素（cyclophilin）抑制劑、NS3 解螺旋酶抑制劑及  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 I 抑制劑。

在另一具體例中，額外的抗病毒劑包括（但不限於此）選自下表的抗病毒劑：

表 1：示例之額外的抗病毒劑/化合物

化合物	Aka	公司	機制
舍高希韋(celgosivir)	MX-3253	Migenix	$\alpha$ -葡萄糖苷酶I抑制劑
Debio 025		Debiopharm	親環素抑制劑
SCY-635		Scynexis	親環素抑制劑
聚乙二醇干擾素 (peginterferon) $\alpha$ 2a	Pegasys	Roche	免疫調節劑
聚乙二醇干擾素 $\alpha$ 2b	Peg-Intron	Schering	免疫調節劑
干擾素2a	Intron A、 Roferon A等	Schering、Roche及其 其他等	免疫調節劑
ANA773		Anadys	免疫調節劑
硝唑尼特(Nitazoxanide)	Alinia、Annita		免疫調節劑
GS-9190		Gilead	非核苷聚合酶
VCH-759		ViroPharma、Vertex	非核苷聚合酶



VCH-222		ViroPharma、Vertex	非核苷聚合酶
HCV-796		ViroPharma、Wyeth	非核苷聚合酶
ANA598		Anadys	非核苷聚合酶
PF-00868554		Pfizer	非核苷聚合酶
IDX375		Idenix	非核苷聚合酶
A-837093		Abbott	非核苷聚合酶
GSK625433		GSK	非核苷聚合酶
BILN 1941		Boehringer Ingelheim	非核苷聚合酶
ACH 806	GS-9132	Achillion/Gilead	NS4A
ACH-1095	GS-9525	Achillion、Gilead	NS4A
MK-06080		Merck	核苷聚合酶
R7128		Pharmasset、Roche	核苷聚合酶
R1626	R1479的前藥	Roche	核苷聚合酶
凡洛皮西它賓 (Valopicitabine)	NM283	Idenix	核苷聚合酶
IDX184		Idenix	以肝為標靶之核苷聚合酶單磷酸酯前藥
MK-7009		Merck	蛋白酶抑制劑
伯舍派韋(Boceprevir)	SCH 503034	Schering	蛋白酶抑制劑
BI 201335		Boehringer Ingelheim	蛋白酶抑制劑
特拉派韋(Telaprevir)	VX-950	Vertex	蛋白酶抑制劑
ITMN-191	R7227	InterMune、Roche	蛋白酶抑制劑
TMC435350		Tibotec	蛋白酶抑制劑
他立貝威靈(Taribavirin)	維拉嘧啶 (Viramidine)	Valeant	立貝威靈前藥
立貝威靈	Copegus	Roche	立貝威靈

示例之核苷聚合酶抑制劑敘述於Bhat等人之美國專利第6,777,395號、Sommadossi等人之美國專利第7,163,929號及Roberts等人之美國專利第7,202,223號中。本發明的實例包括（但不限於此）R1626及IDX184。

示例之非核苷聚合酶抑制劑敘述於Beaulieu等人之美

國專利第6,448,281號、Singh等人之美國專利第7153880號及Sergio等人之美國專利第6,492,423號中。本發明的實例包括（但不限於此）ANA598及VCH-759。

示例之蛋白酶抑制劑敘述於Sun等人之美國專利發表案第20090098085號、Bianchi等人之美國專利第6995177號及Miao等人之美國專利第7,273,851號中。本發明的實例包括（但不限於此）特拉派韋及伯舍派韋。

示例之NS4A抑制劑敘述於Farmer等人之美國專利發表案第20090022688號、Velazquez等人之美國專利第7485625號及Chen等人之美國專利第7,476,686號。本發明的實例包括（但不限於此）ACH-1095。

示例之免疫調節劑敘述於Albrecht之美國專利第6172046號中。本發明的實例包括（但不限於此）聚乙二醇干擾素、立貝威靈及硝唑尼特。

示例之親環素抑制劑敘述於Steiner等人之美國專利第6444643號及Gentles等人之美國專利發表案第2007/0275930號中。本發明的實例包括（但不限於此）Debio 025及SCY-635。

示例之 $\alpha$ -葡萄糖苷酶I抑制劑敘述於美國專利發表案第2008/0019942號中。本發明的實例包括（但不限於此）MX3253。

額外的抗病毒/活性劑亦包括例如十八烷氧基乙基9-（S）-[3-甲氧基-2-（膦醯甲氧基）丙基]腺嘌呤、Pharmasset 7977及INX-08189。

### 使用方法及組合療法

本發明的另一方面係提供預防或治療對象的流行性感  
冒感染的方法。該方法包含投予對象治療有效量之本文所  
述化合物。化合物可用於單一療法或組合療法制度中。

如本文所使用之“單一療法”係指對需要治療之對象  
投予單一活性或治療性化合物。較佳地，單一療法包含投  
予治療有效量之活性化合物。例如，流行性感冒單一療法  
係對需要流行性感冒治療之對象投予本發明化合物中之一  
或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物  
。可將單一療法與組合療法作對照，其中組合療法係投予  
多種活性化合物之組合，較佳地組合的每一組份係以治療  
有效量存在。在一個方面中，以本發明化合物或其醫藥上  
可接受之鹽、前藥、代謝物、多形物或溶劑化合物的單一療  
法比組合療法更有效於誘發所欲生物效應。

如本文所使用之“組合療法”或“共同療法”包括投  
予本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、  
多形物或溶劑化合物及至少第二劑，該第二劑為意欲從此等  
治療劑的共同作用提供有利效應之特殊治療制度的一部分  
。有利的組合效應包括（但不限於此）從治療劑組合得到  
的藥物動力學或藥力學共同作用。投予該等治療劑的組合  
典型地經限定的期間期內進行（取決於所選擇之組合而經  
常為數分鐘、數小時、數天或數週）。“組合療法”可意  
欲（但是通常不意欲）包含投予二或多種此等治療劑，該

等治療劑為分開的單一療法制度的一部分，其附帶或任意地導致本發明的組合物。

“組合療法”意欲包含以連續方式投予該等治療劑（其中每一治療劑以不同的時間投予），及以實質上同時的方式投予該等治療劑或治療劑中之至少兩者。實質上同時投予可例如藉由將具有固定比例的每一治療劑的單一膠囊，或以多種每一治療劑的單一膠囊投予對象而實現。每一治療劑的連續投予或實質上同時投予可藉由任何適當的途徑達成，包括（但不限於此）口服途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑及經由黏膜組織直接吸收。治療劑可以相同的途徑或不同的途徑投予。例如，經選擇組合的第一治療劑可經靜脈內注射投予，而組合的其他治療劑可經口服投予。另一選擇地，例如所有的治療劑可經口服投予或所有的治療劑可經靜脈內注射投予。投予治療劑的順序沒有嚴格的要求。

“組合療法”亦包含投予如上述之治療劑與其他的生物活性成分及非藥物療法的進一步組合。在組合療法進一步包含非藥物治療時，非藥物治療可在任何適合的時間進行，只要達成來自治療劑與非藥物治療組合的共同作用之有利效應。例如，在適當的情況中，當非藥物治療暫時從治療劑的投予撤出（或許數天或甚至數週）時仍達成有利效應。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物可與第二抗病毒化合物組合投予。例如

，如上述所註明，本發明組成物可包括與諸如在本章節中所述之一或多種（例如，1、2、3種）額外的活性劑以本技藝中已知的類似方式組合的如上述之化合物。

在進行本發明時可與本發明化合物使用之額外的抗病毒活性劑包括（但不限於此）那些標靶A型流行性感冒病毒中的M2離子管道之劑（例如，金剛烷，諸如金剛烷胺及金剛乙胺）；那些抑制在進入細胞之後的未塗覆病毒之劑，阻斷從感染之細胞表面釋出新形成的型式之劑（例如，神經胺酸酶（neuraminidase），諸如奧斯他韋（oseltamivir）和扎那米韋（zanamivir））。

#### E.化合物的生物活性評估

本文所述化合物的生物活性評估可經由熟習本技藝者熟知的試管內、活體外及活體內檢定法實現，例如：

##### （1）抗-HCV檢定法

對抗HCV的抗病毒活性係使用穩定表現HCV之複製子細胞系AVA5（亞基因組（CON1），基因型1b）測定（Okuse等人之 *Antivir. Res.* 65:23（2005）；Korba等人之 *Antivir. Res.* 77:56（2008）；Blight等人之 *Science* 290:1972(2000)）。細胞內HCV RNA的減少係藉由點墨雜合法以關於細胞對照組（B-肌動蛋白）來測定。細胞毒性係以平行培養盤中的中性紅染料吸取來評定。

效率及細胞毒性值（ $EC_{50}$ 、 $EC_{90}$ 及 $CC_{50}$ ）係以線性回歸分析來評估（MS EXCEL<sup>®</sup>，QuattroPro<sup>®</sup>）（Korba &

Gerin, *Antivir. Res.* 19:55(1992); Okuse 等人之 *Antivir. Res.* 65:23(2005))。治療指數係以  $CC_{50}/EC_{50}$  計算。重組體人類干擾素 2b (PBL laboratories, Inc.) 被包括在正對照組中。接著使用原始檢定法所述之格式測試對抗額外的基因型 (例如, 基因型 1a) 之活性。除了本文所述之抗病毒檢定法以外, 許多其他類型的抗-HCV 活性亦可使用一般熟習本技藝者已知的方法評定。

### (2) 藥物組合

化合物係以  $EC_{50}$  值為基準計約等效濃度混合且在連續的稀釋期間維持比率不變 (Korba, *Antivir. Res.* 29:49(1996))。典型地, 在上述相同的檢定法中測試個別藥物的 6-8 個連續稀釋液。藥物交互作用的評估係使用 Combostat<sup>®</sup> (Biosoft, Inc.) 分析軟體與單一療法比較而評估。

### (3) 藥物-抗 HCV

因為目前沒有任何經鑑證抗突變的經認可之抗-HCV 藥物, 所以收集在中至後期臨床試驗中授予化合物抗性的突變體名單。此名單係隨試驗及認可進度而持續逐步形成。目前可取得之穩定的含複製子細胞系包括基因組 1B NS5B S282T 及 NS3 A156S 及 NS3 A156V 抗藥物突變體 (參見 Korba 等人之 *Antivir. Res.* 77:56(2008); Pierra 等人之 *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 24:767(2005);

Courcambeck 等人之 *Antivir. Ther.* 11:847(2006) )。遺傳背景與在初始檢定法中所使用之 BB7 複製子 (AVA5 細胞) 中相同。對抗該等突變體的活性如在初始檢定法中所述方式評定，除了由於降低的複製水平而以半定量即時 PCR 用於 HCV RNA 的分析意外。

下列的突變體為目前可取得的：NS5B S282T 及 NS3 R155K。用於此檢定法之 Huh7.5 細胞係在 6 槽孔培養盤中使用 Liofectamine 200™ (Gibco, Inc.) 以 HCV RNA 轉染。在轉染後三天，將培養物暴露於 125 微克/毫升之 G418 及試驗化合物。在 10-14 天之後，將存活的菌落固定、染色且計數。評估每一轉染之 RNA 的 EC<sub>50</sub> 及 EC<sub>90</sub>。

#### (4) 毒性評估

##### i. 使用 MT-4 細胞的細胞毒性評估

MT-4 細胞 (人類 T-細胞白血病) 係生長在以 10% FBS、2mM L-麩醯胺酸、100 U/毫升之青黴素及 100 微克/毫升之鏈黴素補充之 RPMI1640 培養基中。細胞係在檢定法之前一天分裂，以確保在檢定法期間以指數級生長。細胞數及存活率係使用血球計及錐蟲藍染料排除法評定。檢定法僅在假設細胞存活率大於 95% 時進行。將細胞以每毫升  $5 \times 10^4$  個細胞再懸浮在組織培養基中且以 100 微升體積添加至微滴定盤中。添加 100 微升體積的欲測試化合物，例如候選物。接著在用於細胞存活率的四唑鑰染料 XTT 染色之前，將彼等在 37°C / 5% CO<sub>2</sub> 下培育 6 天。

## ii. 使用新鮮的人類肝細胞的細胞毒性評估

原生人類肝細胞覆蓋層係從 XenoTech ( Lenexa, Kansas, USA ) 獲得。在收到時，將培養基以預熱至 37°C 之新鮮的肝細胞培養基 ( XenoTch ; 目錄 #K2300 ) 置換且將培養盤 37°C / 5%CO<sub>2</sub> 下培育隔夜。接著添加候選藥物，且在以 XTT 染色之前，將細胞在 37°C 及 5%CO<sub>2</sub> 下培育 2 天。

## iii. 用於細胞存活率及化合物細胞毒性的染色

細胞毒性 ( CC<sub>50</sub> ) 值係藉由四唑鎵染料 XTT ( 氫氧化 2,3-雙 ( 2-甲氧基 -4-硝基 -5-磺苯基 ) -5- [ ( 苯基胺基 ) 羰基 ] -2H-四唑鎵鹽 ; Sigma ) 的還原作用來測定。XTT 係藉由粒腺體酵素 NADPH 氧化酶於代謝活性細胞中代謝成可溶性甲臍 ( formazan ) 產物。XTT 溶液係每天在 PBS 中製備成 1 毫克 / 毫升之貯存液。吩嗪硫酸甲酯 ( phenazine methosulfate ) ( PMS ) 溶液係在 PBS 中製備成 0.15 毫克 / 毫升且貯存在 -20°C 下的暗處。XTT/PMS 貯存液係在使用之前旋即以每毫升 XTT 溶液添加 40 微升 PMS 而製備。將 50 微升 XTT/PMS 添加至培養盤的每一槽孔中且將培養盤在 37°C 下培育 4 小時。憑經驗決定的 4 小時培育在以每一檢定法的指定細胞數量還原 XTT 染料的線性反應範圍內。使用黏著盤密封劑代替蓋子，將密封之培養盤倒轉以混合甲臍產物且在 450 奈米下 ( 650 奈米參考波長 ) 以 Molecular Devices SpectraMax Plus 384 的 96 槽孔培養盤格式之分光光度計讀



取培養盤。

#### iv. 數據分析及評估

使用 Microsoft Excel 2003 分析及圖解數據。CC<sub>50</sub> 值係使用 Microsoft Excel 計算。將 CC<sub>50</sub> 以三次重複測定的平均 ± 標準偏差表示。

#### F. 化合物的合成法

欲用於製備本文所述化合物的方法係取決於所欲之特殊化合物而定。諸如特殊的取代基選擇及特殊的取代基的各種可能位置之因素在製備本發明的特殊化合物所遵循之途徑中全部皆扮演一角色。那些因素可輕易被一般熟習本技藝者辨識。

本發明化合物通常可以本技藝中已知的標準技術及其類似的已知方法製備。用於製備本發明化合物的通用方法陳述於下。在某些情況中，特別的化合物以進一步呈現於敘述實例的以下章節中的實例方式敘述。

#### 【實施方式】

在下列的敘述中，所有的變數係如本文所述之化學式中所定義，除非另有其他註明。下列的非限制性敘述係例證可用於獲得本文所述化合物的通用方法。下列的流程例證併入 β-D-核糖組態之呋喃糖環的示例之通式 I (a) 及式 II (a) 化合物的合成法。然而，其不意欲限制本發明的範

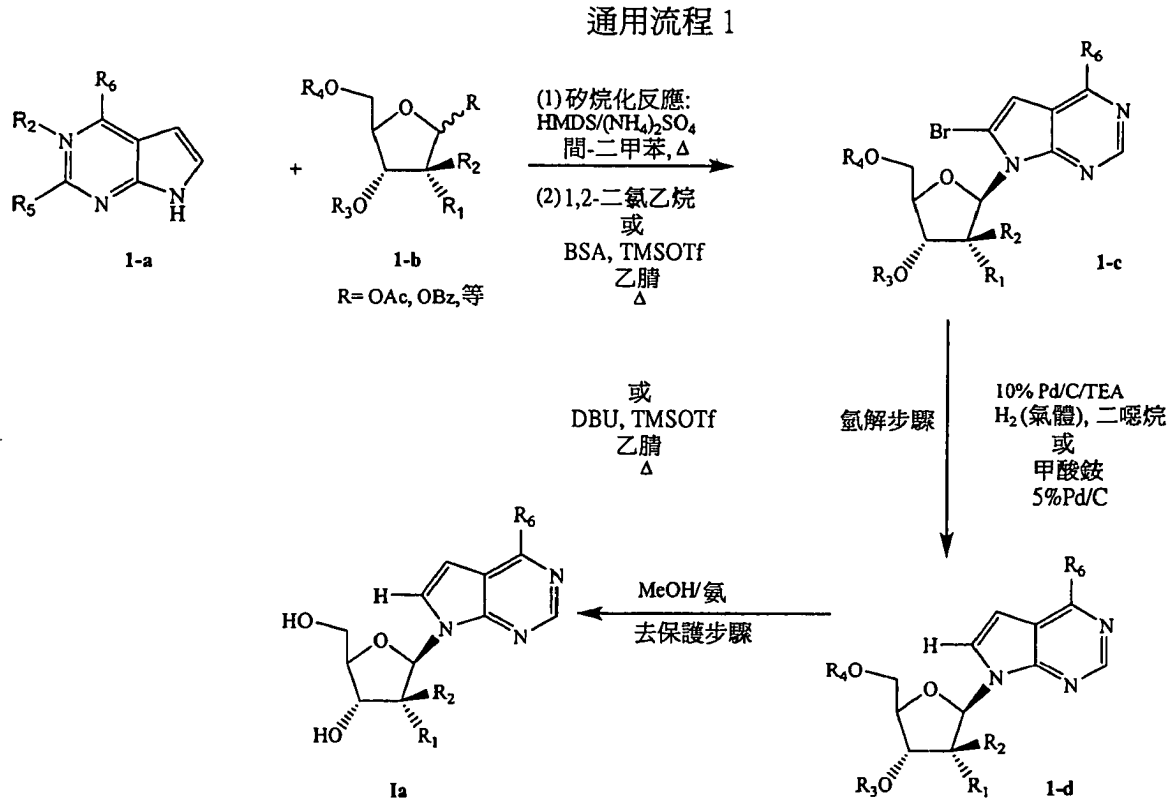
疇。其他的組態亦包括在本發明中。

式 1 ( 當  $R_3=R_4=H$  及  $R_7$  為  $H$  時的式 Ia )

通用流程 1 係例證式 Ia 化合物的合成法。通用流程 1 係藉由式 1-a 化合物與適當的試劑 ( 例如, 六甲基二矽氮烷 ( hexamethyldisilazane ) 或 BSA ) 的矽烷化反應或另一選擇地以強的受阻鹼 ( 諸如 ( 但不限於此 ) DBU ) 處理式 1-a 化合物而開始。接著將所得中間物與式 1-b 化合物在矽烷化路易士 ( Lewis ) 酸的存在下 ( 例如, 三氟甲烷磺酸三甲基矽酯 ) 、在適當的極性非質性溶劑中 ( 例如, 1,2-二氯乙烷或乙腈 ) 及在適合的溫度下 ( 例如, 上升溫度 ) 反應, 以生產式 1-c 化合物。將式 1-c 化合物使用 10% Pd/C 及氫氣在適當的鹼存在下 ( 例如, 三乙胺 ) 、在適當的溶劑中 ( 諸如二噁烷 ) 及在室溫下或藉由使用甲酸銨及 5% Pd/C 在適當的溶劑或溶劑組合中 ( 例如, 甲醇及乙酸乙酯 ) 及在適合的溫度下 ( 例如, 上升溫度 ) 進行氫解反應, 以生產式 1-d 化合物。最後, 將式 1-d 化合物以適當的鹼 ( 例如, 氨 ) 在適當的極性溶劑中 ( 例如, 甲醇 ) 處理而去保護, 以獲得式 Ia 化合物。適當的化合物 1-a 及 1-b 可以文獻中所述之方法以一般熟習本技藝者已知的修改來製備。例如, 化合物 1-a 可根據通用流程 12 中所述之方法製備。一般熟習本技藝者可以本技藝中已知的方法來製備化合物 1-b。

一般熟習本技藝者應理解當所欲最終產物的  $R_3$  及  $R_4$  不

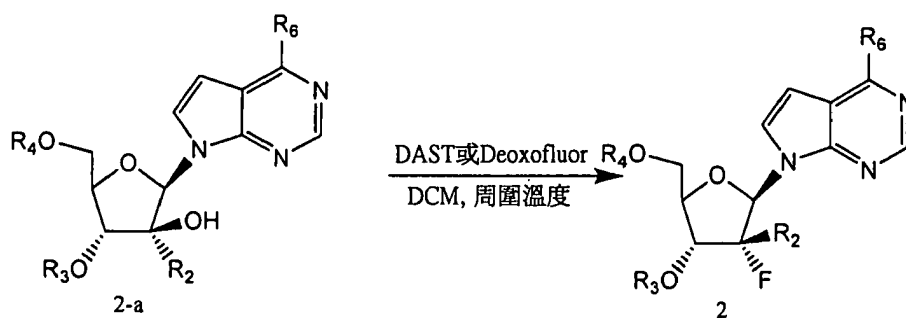
是氫時，則彼等確實為式 Ia 中所定義之化學穩定基團，不需要去保護步驟。另外，當所欲最終產物的 R<sub>7</sub> 不是氫時，則不需要氫解步驟。



式 2 (當 R<sub>1</sub> 為 F 時的式 Ia)

式 2 化合物可如通用流程 2 中所述來製備。通用流程 2 係藉由以適當的去氧氟化劑 (例如, 三氟化 (二乙胺基) 硫 (DAST) 或 Deoxofluor) 在適當的溶劑中 (例如, 二氯甲烷) 及在適合的溫度下 (例如, 周圍溫度) 處理式 2-a 化合物而開始。式 2-a 化合物可根據通用流程 1 以一般熟習本技藝者已知的修改來製備。

## 通用流程 2

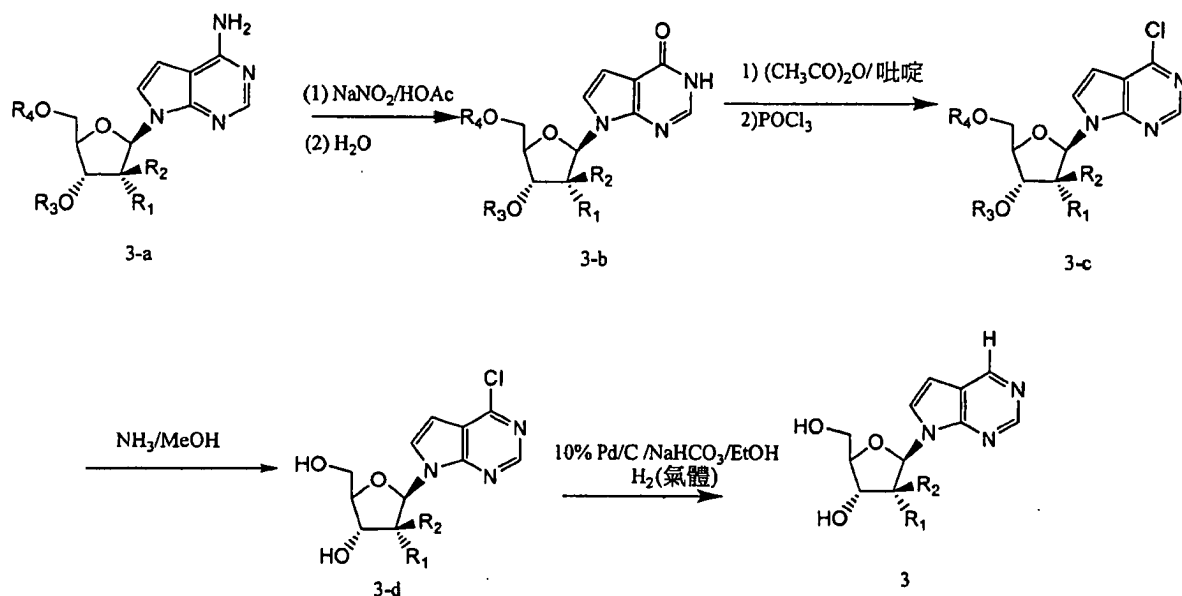


式 3 ( 當  $R_6$  為 H 時的式 1a )

式 3 化合物可根據通用流程 3 中所述之方法製備。通用流程 3 係藉由式 3-a 化合物與亞硝酸鈉在水性乙酸中在上升溫度下反應及接著與水在周圍溫度下反應而開始，以提供式 3-b 化合物。將式 3-b 化合物與適當的醯化劑（例如，乙酸酐）在適當的溶劑中（例如，吡啶）反應，以保護在式 3-b 化合物中的任何羥基。將所得經保護之式 3-b 化合物與適當的氯化劑（例如，三氯化磷）在適合的溫度下（例如，上升溫度）反應，以生產式 3-c 化合物。將式 3-c 化合物以適合的鹼（例如，氨）在適當的極性溶劑中（例如，甲醇）及在適合的溫度下（例如，在或低於周圍溫度下）處理，以生產式 3-d 化合物。最後，將式 3-d 化合物使用適合的氫化劑（例如，10% Pd/C 及氫氣在鹼的存在下，諸如碳酸氫鈉）在適合的溶劑中（例如，乙醇）進行氫解反應，以提供式 3 化合物。

式 3-a 化合物可根據通用流程 1 以一般熟習本技藝者已知的修改來製備。

## 通用流程 3



式 4-1 (式 Ia,  $R_5$  為  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ ) , 式 4-2 (式 Ia,  $R_5$  為  $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-(\text{OH})$ ) , 式 4-3 (式 Ia,  $R_5$  為  $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ ) 及 式 4-4 (式 Ia,  $R_5$  為  $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-(\text{OMe})$ )

式 4-1 化合物可使用如通用流程 4 中所示之路徑 A 製備。在流程 4 的路徑 A 中，將式 4-a 化合物與過氧化氫在水性氫氧化銨中在適合的溫度下（例如，室溫）反應。在其中  $\text{OR}_3$  或  $\text{OR}_4$  中之至少一者為氧保護基的情況中，來自步驟 1 的反應混合物可能必須藉由與適當的鹼（例如，氨）在適合的極性溶劑中（例如， $\text{MeOH}$ ）進一步反應而去保護，以獲得式 4-1 化合物。

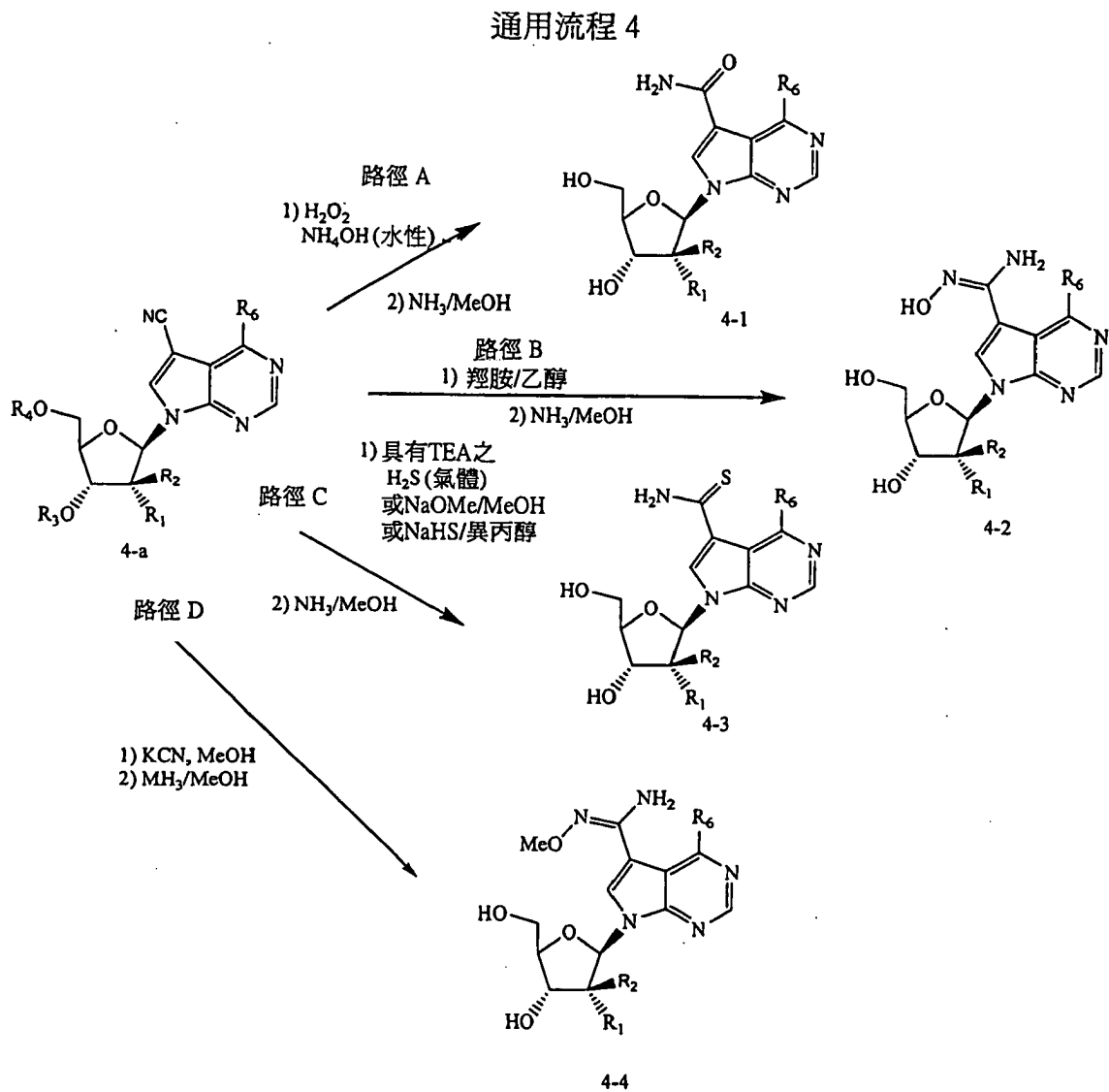
式 4-2 化合物可使用如通用流程 4 中所示之路徑 B 製備。在流程 4 的路徑 B 中，將式 4-a 化合物以羥胺（或羥胺鹽酸鹽及適合的鹼，諸如三乙胺）在適合的極性溶劑中（例如，異丙醇或絕對乙醇）及在適合的溫度下（例如，上升溫度）處理。在其中  $\text{OR}_3$  或  $\text{OR}_4$  中之至少一者為氧保護基

的情況中，來自步驟 1 的反應混合物可能必須藉由與適當的鹼（例如，氨）在適合的極性溶劑中（例如，MeOH）進一步反應而去保護，以獲得式 4-2 化合物。

式 4-3 化合物可使用如通用流程 4 中所示之路徑 C 製備。在流程 4 的路徑 C 中，將式 4-a 化合物以硫化氫氣體在適合的鹼存在下（例如，甲醇鈉）、在適合的溶劑中（例如，甲醇）及在適合的溫度下（例如，周圍溫度），或在三乙胺的存在下在適合的溶劑中（例如，吡啶）處理。另一選擇地，可將式 4-a 化合物以硫化氫鈉在適當的溶劑中（例如，異丙醇）及在上升溫度下處理。在其中 OR<sub>3</sub> 或 OR<sub>4</sub> 中之至少一者為氧保護基的情況中，來自步驟 1 的反應混合物可能必須藉由與適當的鹼（例如，氨）在適合的極性溶劑中（例如，MeOH）進一步反應而去保護，以獲得式 4-3 化合物。

式 4-4 化合物可使用如通用流程 4 中所示之路徑 D 製備。在流程 4 的路徑 D 中，將式 4-a 化合物以氰化鉀在適合的溶劑中（例如，甲醇）及在適合的溫度下（例如，上升溫度）處理。在其中 OR<sub>3</sub> 或 OR<sub>4</sub> 中之至少一者為氧保護基的情況中，來自步驟 1 的反應混合物可能必須藉由與適當的鹼（例如，氨）在適合的極性溶劑中（例如，MeOH）進一步反應而去保護，以獲得式 4-4 化合物。

式 4-a 化合物可根據通用流程 1 以一般熟習本技藝者已知的修改來製備。



## 式 5 (式 Ia)

式 5 化合物可根據通用流程 5 中所述之方法製備。在通用流程 5 中，將式 5-a 化合物 (式 Ia) 以適合的氧化劑 (例如，間-氯過氧苯甲酸) 在適合的溶劑中 (例如，乙酸) 及在適合的溫度下 (例如，上升溫度) 處理。式 5-a 化合物可根據任何通用程式 1-4 來製備。

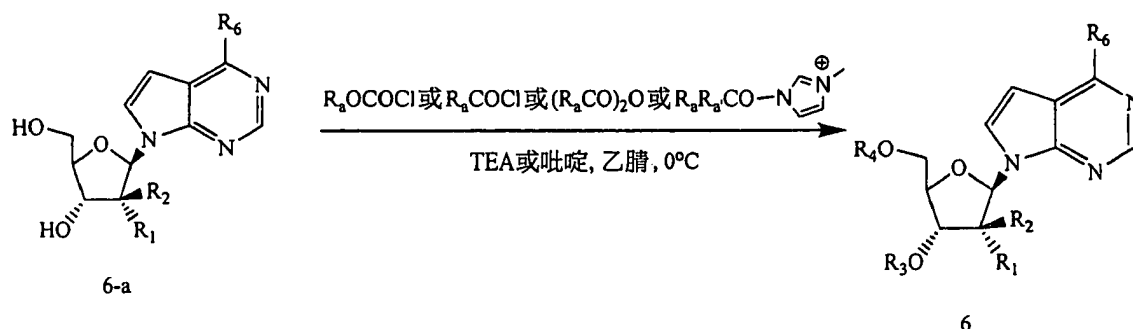
## 通用流程 5



式 6 ( 式 Ia ,  $R_3=R_4$  為  $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)R_a$  或  $-C(O)NR_aR_a'$  )

式 6 化合物可根據通用流程 6 中所述之方法製備。在通用流程 6 中，將式 6-a 化合物以適合的醯化劑（例如，氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、乙酸酐、丙酸酐、苯甲酸酐、苯甲醯氯、丙醯氯）或經適當取代之胺甲醯基咪唑鎗鹽在適合的溶劑中（例如，乙腈或 THF）、在隨意地具有 4-二甲胺基吡啶（DMAP）之適合的鹼存在下（例如，三乙胺或吡啶）及在從  $0^\circ\text{C}$  至溶劑的回流溫度之溫度下處理。式 6-a 化合物可根據通用程式 1 來製備。

## 通用流程 6



式 7 ( 式 Ia ,  $OR_3$  為  $OCOCH(R_q)NR_hR_o$  及  $OR_4$  為  $OH$  )

式 7 化合物可根據通用流程 7 中所述之方法製備。在通



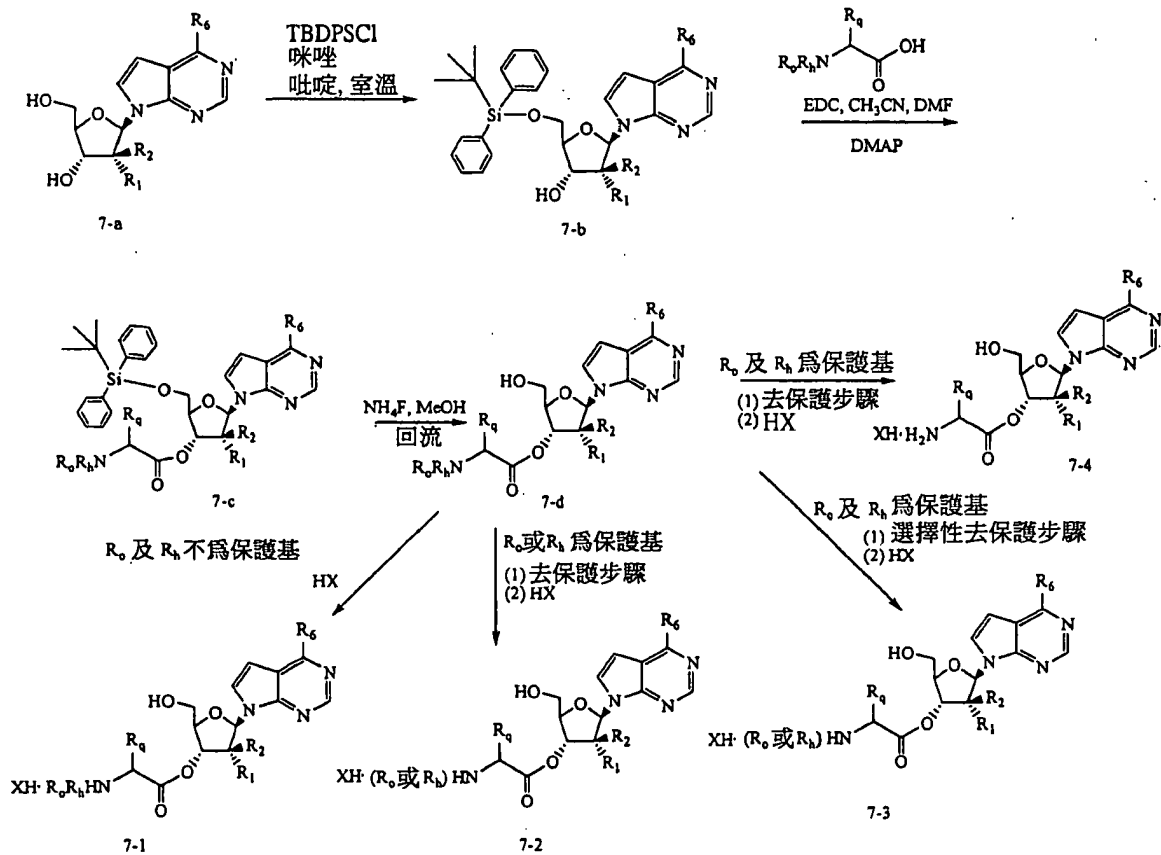
用流程 7 中，將式 7-a 化合物以適合的保護劑（例如，矽烷化劑，諸如第三丁基二苯基氯矽烷 (TBDPSCl)）在咪唑的存在下、在適合的溶劑中（例如，吡啶）及在適合的溫度下（例如，周圍溫度）處理，以提供式 7-b 化合物。可將式 7-b 化合物與適合的經取代之胺基酸在 4-二甲胺基吡啶 (DMAP) 及適合的活化劑（例如，1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基) 碳二醯亞胺 (EDC)）存在下在適合的溶劑中（例如，乙腈或二甲基甲醯胺 (DMF)）反應，以生產式 7-c 化合物。式 7-c 化合物係藉由使用適合的試劑（例如，氟化銨）在適合的溶劑中（例如，甲醇）及在適合的溫度下（例如，在上升溫度下）而選擇性地去保護，以移除羥基部分的保護基（例如，第三丁基二苯基矽基），以提供式 7-d 化合物。接著可將式 7-d 化合物與適當的酸反應，以提供鹽（式 7-1 化合物）。式 7-a 化合物可如通用流程 1 及 3 中所述來製備。

關於其中  $R_h$  或  $R_o$  中之至少一者為如式 I (a) 中所定義之保護基（例如，第三丁氧基羰基 (BOC) 或苄氧羰基 (carbobenzyloxy, Cbz)）的式 7-d 化合物，接著可隨意地移除保護基，以提供游離胺，其接著可與適當的酸反應，以提供鹽（式 7-2 化合物）。

關於式 7-d 化合物，當  $R_h$  或  $R_o$  二者為保護基時，可選擇性地移除保護基，以提供游離胺 ( $-NHR_o$  或  $-NHR_h$ )，其接著可與適當的酸反應，以提供鹽（式 7-3 化合物）。另一選擇地，可移除兩種保護基，以提供游離胺 ( $-NH_2$ )

，其接著可與適當的酸反應，以提供式 7-4 化合物。鑑於化合物的結構之保護基的選擇及去保護步驟的反應條件為熟習本技藝者所知。

## 通用流程 7



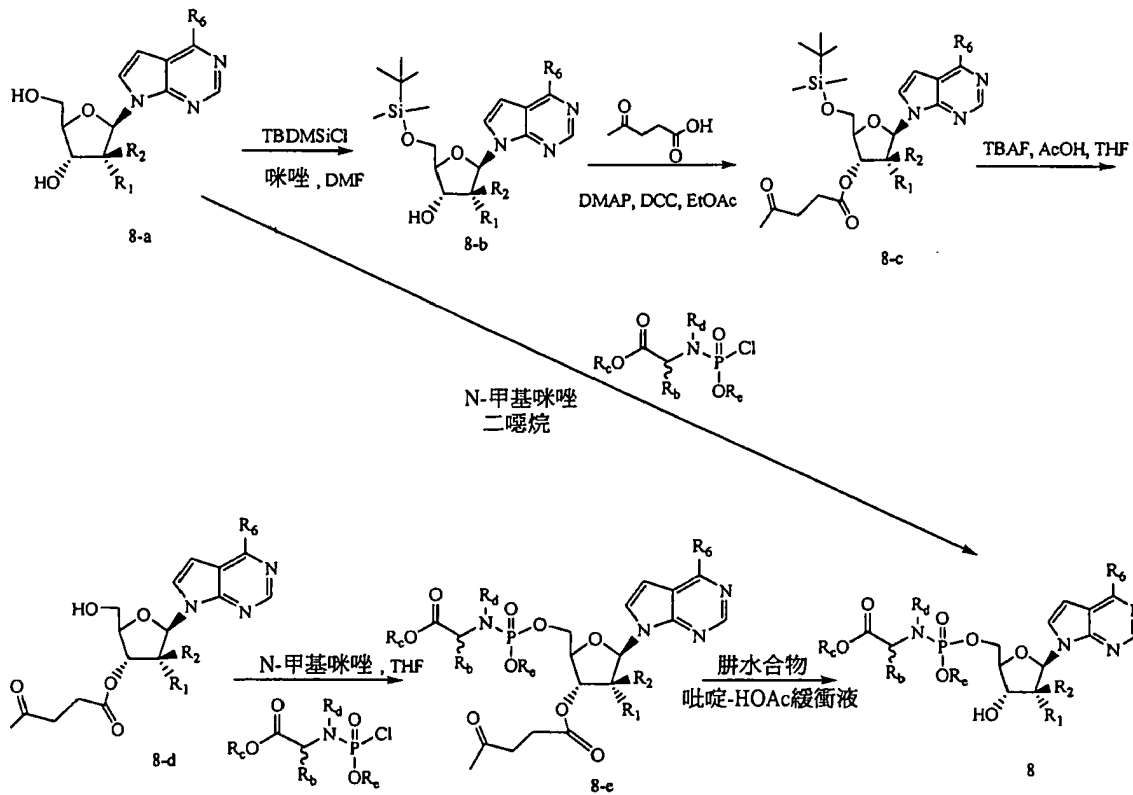
式 8 (式 I (a))，其中 R<sub>3</sub>=H 及 R<sub>4</sub>=OP(O)(OR<sub>e</sub>)N(R<sub>d</sub>)CH(R<sub>b</sub>)COOR<sub>c</sub>)

式 8 化合物可根據通用流程 8 中所述之方法製備。在通用流程 8 中，將式 8-a 化合物以適當的保護劑（例如，矽烷化劑，諸如 TBDPSCl）在適合的鹼存在下（例如，咪唑）在適合的溶劑中（例如，DMF）處理，以提供式 8-b 化合物。式 8-a 化合物可如任何通用流程 1 及 3 中所述來製備。可將式 8-b 化合物與左旋糖酸在 DMAP 及適合的活化劑（例

如，N,N'-二環己基碳二醯亞胺(DCC)的存在下在適合的溶劑中(例如，乙酸乙酯)進行反應，以生產式8-c化合物。可將式8-c化合物以適合的活化劑處理，以選擇性移除保護基(例如，可使用氟化四丁基銨(TBAF)與乙酸在THF中的混合物移除矽基保護基)，以生產式8-d化合物。將式8-d化合物與經適當取代之氯酸磷醯胺(phosphoramido chloridate)在適合的鹼存在下(例如，N-甲基咪唑)、在適合的溶劑中(例如，THF)及在適合的溫度下(周圍溫度)反應，以生產式8-e化合物。最後，可將式8-e化合物以適合的劑(例如在吡啶-乙酸緩衝液中的2M胍水合物)處理，以選擇性移除左旋糖酸酯基團，以提供式8化合物。

另一選擇地，可將式8-a化合物以經適當取代之氯酸磷醯胺在適合的鹼存在下(例如，N-甲基咪唑)、在適合的溶劑中(諸如二噁烷)及在適合的溫度下(周圍溫度)處理，得到式8化合物。

## 通用流程8

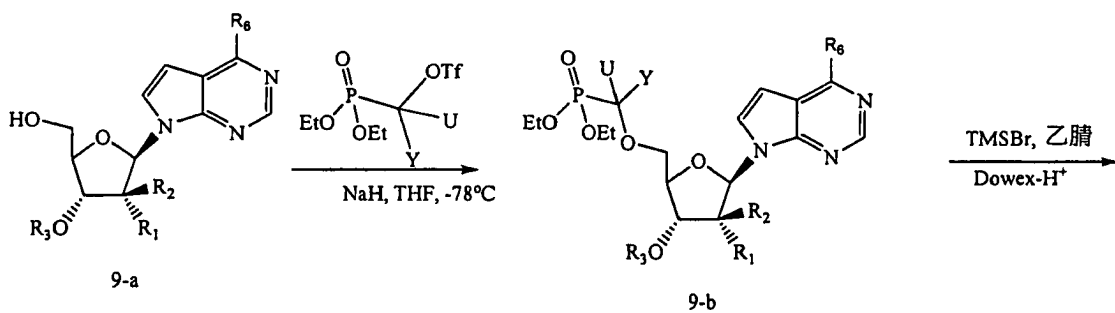


式 9 (式 I (a))，其中  $OR_3=OH$  及  $OR_4=OC(UY)P(O)(OH)N(R_d)CH(R_b)COOR_c$ ，其中  $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  係如式 I (a) 中所述， $U$  及  $Y$  可獨立為氫或氟)

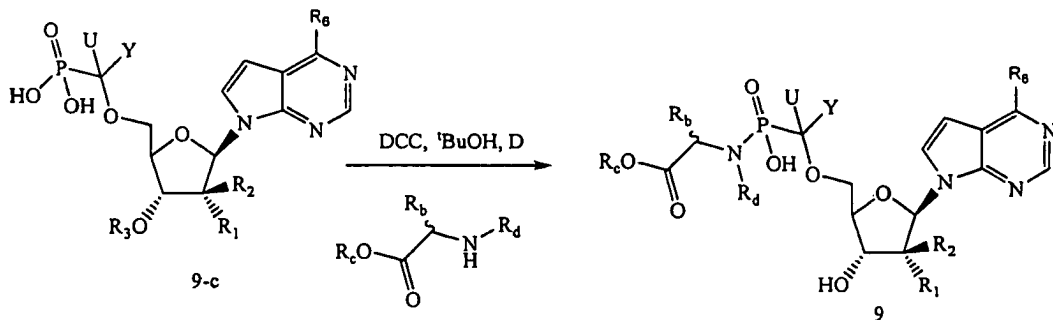
式 9 化合物可根據通用流程 9 中所述之方法製備。在通用流程 9 中，將式 9-a 化合物以  $(OEt)_2(O)P(CUY)OT_f$  (其中  $U$  及  $Y$  獨立為氫或氟及  $R_8$  係如式 Ia 中所定義之經保護之羥基) 在適合的鹼存在下 (例如，氫化鈉)、在適合的溶劑中 (例如，THF) 及在約  $-78^\circ C$  下處理，以生產式 9-b 化合物。將式 9-b 化合物與三甲基矽基溴 (TMSBr) 在乙腈中在周圍溫度下反應，接著以交換樹脂 (諸如 Dowex- $H^+$ ) 在適合的溶劑中 (例如，甲醇) 及在適合的溫度下 (上升溫度) 處理，以生產式 9-c 化合物。可將式 9-c 化合物以經取代之

胺基酸酯在隨意地具有 DMAP 的活化劑（例如，DCC）存在下、在適合的溶劑中（例如，第三丁醇）及在適合的溫度下（上升溫度）處理，接著以適當的試劑移除  $R_8$  之保護基，以提供式 9 化合物。式 9-a 化合物可根據通用流程 1 以一般熟習本技藝者已知的修改來製備。

## 通用流程 9



U及Y獨立為H或F



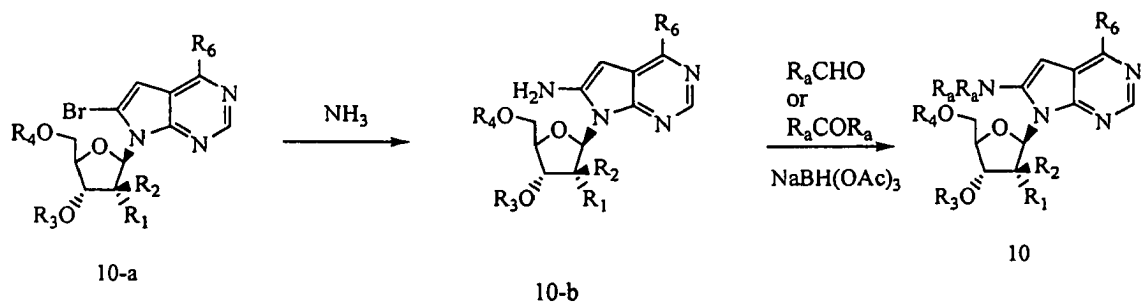
式 10 (式 Ia, 其中  $R_7 = NR_a R_a$ )

式 10 化合物可根據通用流程 10 中所述之方法製備。通用流程 10 係藉由式 10-a 化合物與液體氨在密封的容器中在適合的溫度下（上升溫度）反應而開始，以提供式 10-b 化合物。式 10 化合物可藉由式 10-b 化合物與經適當取代之醛或酮使用適合的還原劑（例如，在乙酸存在下的三乙醯氧基硼氫化鈉）在適合的溶劑中（例如，1,2-二氯乙烷、二氯甲烷或乙腈）的還原胺基化反應而獲得。式 10-a 化合物

可根據通用流程 1 以一般熟習本技藝者已知的修改來製備。

一般熟習本技藝者應理解可將其中  $R_7$  為 Br 之式 10-a 化合物與胺（例如， $NHR_aR_a$ ）在適合的鹼存在下（例如，三乙胺）、在適合的溶劑中（諸如乙腈或 1,2-二氯乙烷）及在適合的溫度下（例如，周圍溫度至上升溫度）直接反應，得到式 10 化合物。此外，其中  $R_7$  為 Br 之式 10-a 化合物可用作為與各種試劑反應的中間物，以提供其中  $R_7$  可為式 Ia 中所定義之各種不同的取代基之式 Ia 化合物，例如下述之通用流程 11。

#### 通用流程 10



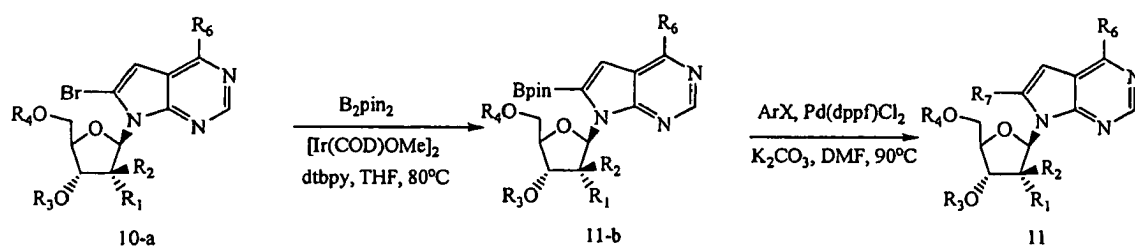
式 11（式 Ia，其中  $R_7$  係如本文所述）

一些式 Ia 化合物（通用流程 11 中的化合物 11）可根據通用流程 11 中所述之方法製備。通用流程 11 係藉由式 10-a 化合物與雙（頻哪醇基）二硼烷（Bis(pinacolato)diborane）（ $B_2pin_2$ ）在適合的觸媒（例如， $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ ）及 4,4'-二-第三丁基聯吡啶（dtbpy）的存在下、在適合的溶劑中（例如，THF）及在適合的溫度下（上升溫度）反應而開始，以生產式 11-b 化合物。接著將式 11-b 化合物經由

Suzuki反應與經適當取代之反應物（例如，ArX，其中X為適合的脫離基，諸如Br、I、OTf等）在適合的觸媒（例如，Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>）及鹼（例如，碳酸鉀）的存在下。在適合的溶劑中（例如，DMF）及在適合的溫度下（上升溫度）反應，以生產式11化合物。應了解除了Bpin以外的適合的硼試劑亦可用於該等反應中。式10-a化合物可如通用流程1中所述來製備。

一般熟習本技藝者應理解可將中間物（諸如式11-b化合物）與各種試劑（例如，鹵乙炔、乙烯基鹵）反應，得到其中R<sub>7</sub>為各種取代基的式1a化合物。此外，式10-a化合物亦可與各種試劑在例如Heck或Sonogashira反應條件下（但不限於此）反應，以製備其中R<sub>7</sub>係如本文所述之式1a化合物。

通用流程 11



式 12（式 1a）

式 12 化合物可根據通用流程 12 製備。通用流程 12 係以式 12-a 化合物使用適合的鹵化劑（諸如溴或碘）在適合的溶劑中（例如，DMF）的鹵化反應而開始，以產生式 12-b 化合物。式 12-a 化合物可以熟習本技藝者已知的方法製備。例如，當 R<sub>5</sub> 為 H 時，則式 12-a 化合物可根據 Salituro 等人

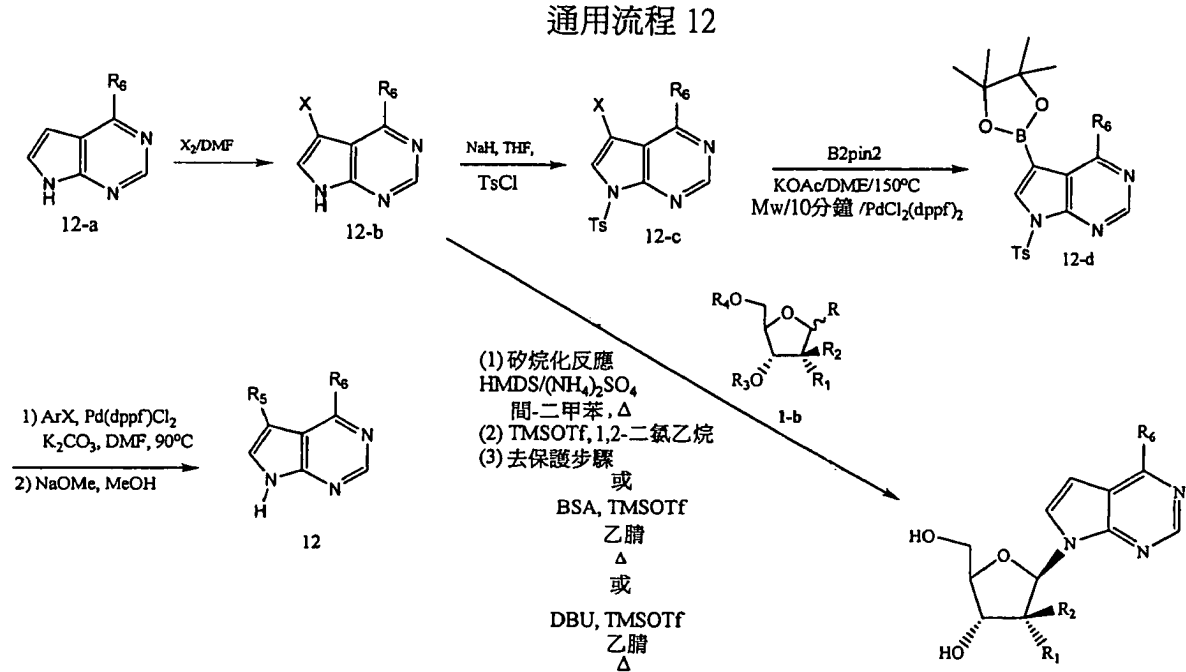
之國際發表案第 WO2008/044130 號所述之方法製備。接著將式 12-b 化合物以氫化鈉在適合的溶劑中（例如，THF）處理，接著與對-甲苯磺醯氯反應，以生產式 12-c 化合物。將式 12-c 化合物與適合的硼劑（例如雙（頻哪醇基）二硼烷 ( $B_2pin_2$ )）在適合的觸媒存在下（例如， $Pd(dppf)Cl_2$ ）和在適合的鹼存在下（例如，KOAc）、在適合的溶劑中（例如，DME）及在適合的溫度下（可使用上升溫度或微波反應器達到適合的溫度）反應，以生產式 12-d 化合物。最後，式 12-d 化合物與經適當取代之反應物（例如， $ArX$ ，其中 X 為脫離基，諸如 Br、I 或 OTf）及適合的觸媒（例如， $Pd(dppf)Cl_2$ ）在鹼的存在下（例如， $K_2CO_3$ ）、在適合的溶劑中（例如，DMF）及在適合的溫度下（上升溫度）進行 Suzuki 反應，以生產式 12 化合物。式 12 化合物可如通用流程 1 中所述來進行偶合反應。

一般熟習本技藝者已理解可將中間物（諸如 12-d）與各種試劑（諸如鹵乙炔、乙烯基鹵等，但不限於此）反應，以提供式 12 化合物。此外，式 12-c 化合物可與各種試劑在例如 Heck 或 Sonogashira 反應條件下（但不限於此）反應，以提供式 12 化合物。

亦應了解其中  $R_5$  為 Br 或 I 的式 Ia 化合物可藉由將式 12-b 化合物與式 1-b 化合物反應來製備，如通用流程 1 中所述。其中  $R_5$  為 Br 或 I 的式 Ia 化合物可進行各種如通用流程 9-11 中所述之反應，得到其中  $R_5$  為各種取代基的式 Ia 化合物。此外，其中  $R_5$  含有反應性基團（諸如酸部分，但不限於此）

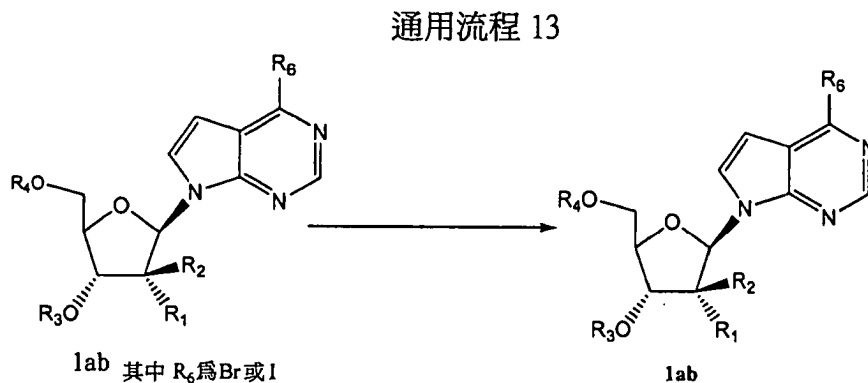


的式 Ia 化合物可以熟習有機合成技藝者巧妙地處理，得到其中 R<sub>5</sub> 為例如噻吩羧醯胺（但不限於此）的式 Ia 化合物。



式 Ia 的可替換合成法

一般熟習本技藝者應理解其中 R<sub>6</sub> 為 Br 或 I 的式 Ia 化合物可進行各種如通用流程 9-11 中所述之反應，得到其中 R<sub>6</sub> 為各種取代基的式 Ia 化合物（如通用流程 13 中所示）。



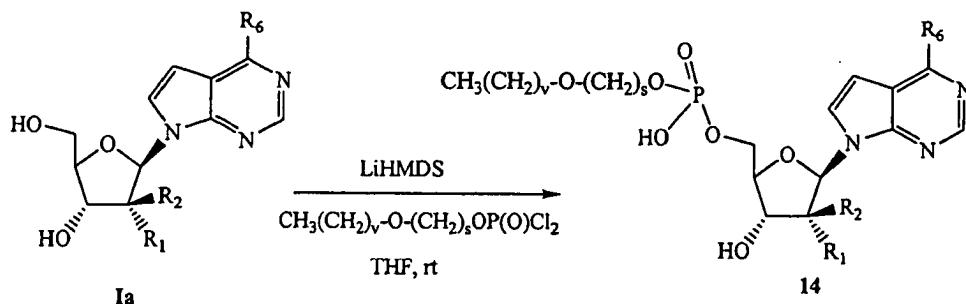
其中 OR<sub>3</sub> = OH 及 OR<sub>4</sub> = OP(=O)(OH)O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CH<sub>3</sub>（其中 s 為 2-6 及 v 為 11-25），或 OR<sub>3</sub> 及 OR<sub>4</sub> 可形成環狀

磷酸酯（其中  $s$  及  $v$  係如本文所述）的式 Ia

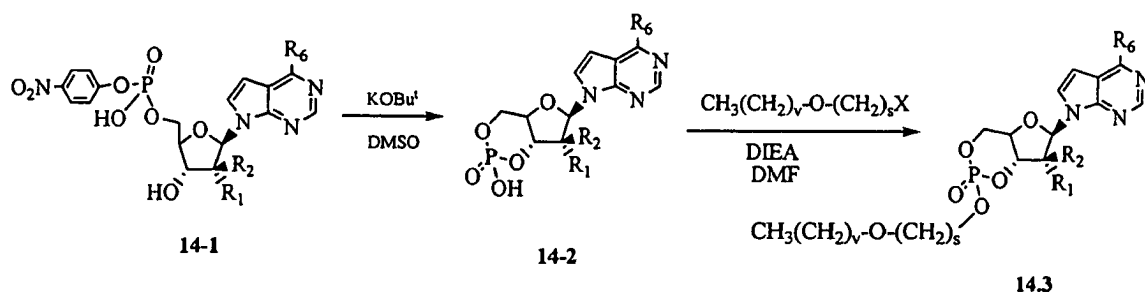
式 14 化合物可根據通用流程 14 中所述之方法製備。可將式 Ia 化合物與適合的試劑（例如， $\text{Cl}_2\text{P}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_s-\text{O}-(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$ （其中  $s$  為 2 至 6 及  $v$  為 11 至 25）在適合的鹼存在下（例如，LiHMDS）、在適合的溶劑中（例如，THF）及在適合的溫度下（周圍溫度）反應，以提供式 14 化合物。式 Ia 化合物可如通用流程 1 至 7 及 10 至 13 中所示來製備。

熟習有機合成技藝者應理解其中  $\text{O}(\text{CH}_2)_s-\text{O}-(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$  之式 14 化合物及式 14-1 化合物可以適合的試劑（諸如第三丁醇鉀，但不限於此）在適合的溶劑中（諸如 DMSO）及在適合的溫度下（諸如周圍溫度）處理，得到式 14-2 化合物。式 14-2 化合物可以適當的試劑（諸如  $\text{X}(\text{CH}_2)_s-\text{O}-(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$ ，其中 X 為脫離基，諸如 Br、Cl、I 或 OTf）在適合的溶劑中（諸如二甲基甲醯胺）、在鹼的存在下（諸如 N,N-二異丙基乙胺，但不限於此）及在適合的溫度下（諸如  $60^\circ\text{C}$ ）處理，得到式 14-3 化合物。

## 通用流程 14



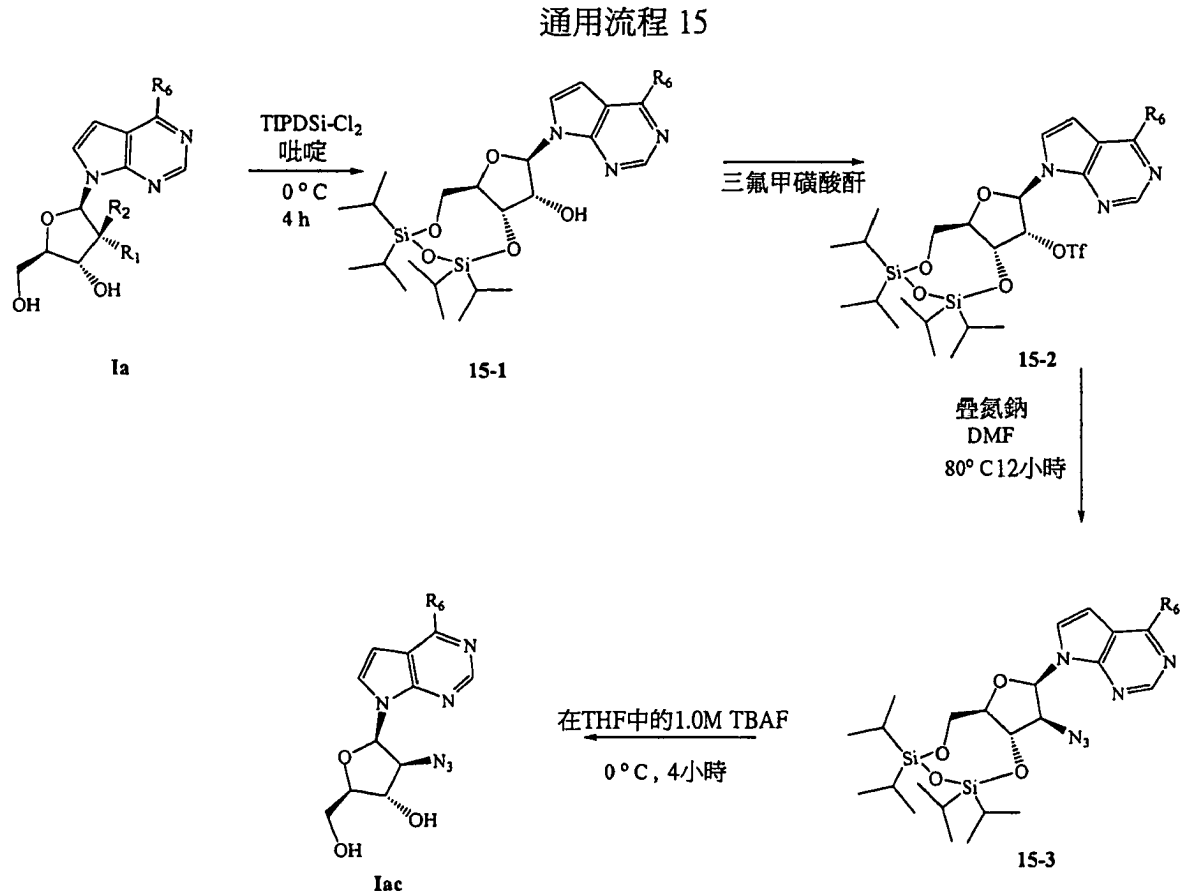
AND



其中  $R_2$  為  $N_3$  的式 Ia

其中  $R_2$  為  $N_3$  的式 Ia 化合物可根據通用流程 15 中所述之方法製備。通用流程 15 係以其中  $R_3=R_4=H$  的式 Ia 化合物與適合的保護劑（諸如 TIPDSi-Cl<sub>2</sub>）在適合的鹼存在下（諸如吡啶）、在適合的溶劑中（諸如吡啶）及在適合的溫度下（諸如 0°C 至周圍溫度）反應而開始，得到式 15-1 化合物。式 15-1 化合物可藉由以適合的醯化劑（諸如三氟甲磺酸酐）在適合的鹼存在下（諸如吡啶）、在適合的溶劑中（諸如吡啶）及在適合的溫度下（諸如 -10°C 至周圍溫度）處理而活化，得到式 15-2 化合物。將式 15-2 化合物與適合的試劑（諸如疊氮鈉）在適合的溶劑中（諸如二甲基甲醯胺）及在適合的溫度下（諸如 60-80°C）反應，以生產式 15-3 化合物。式 15-3 化合物可藉由與適合的去矽烷化劑

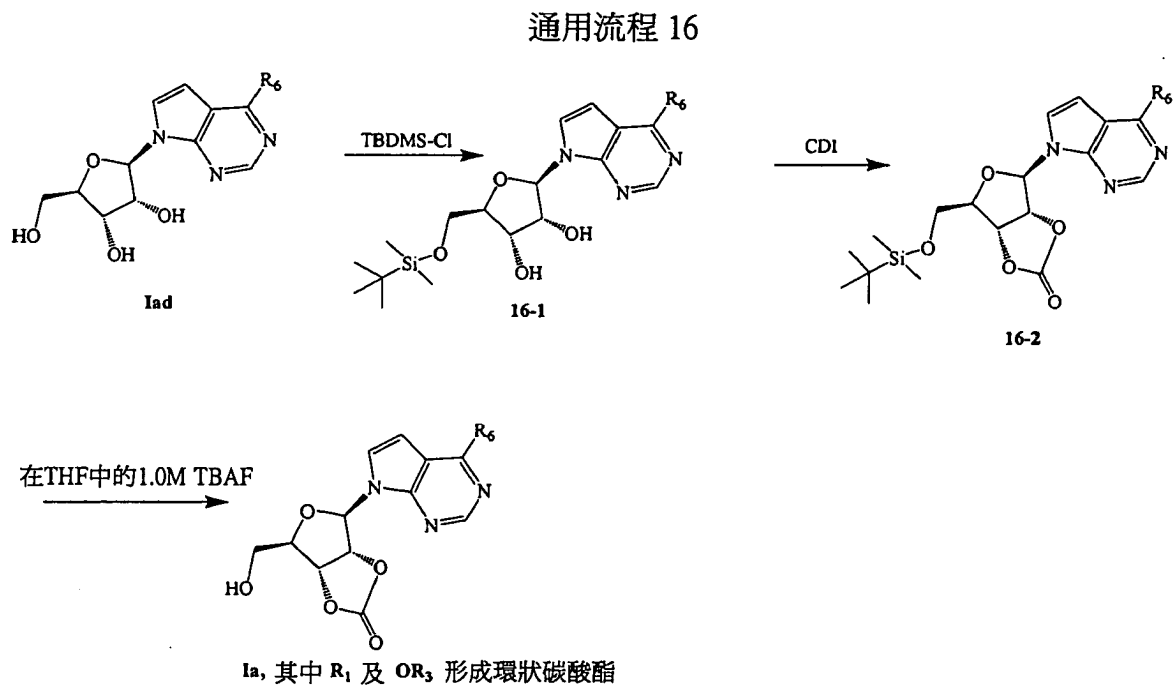
( 諸如 氟化 四丁基 銨 ) 在 適合 的 溶劑 中 ( 諸如 四氫 呋喃 ) 及 在 適合 的 溫度 下 ( 諸如 0°C 至 周圍 溫度 ) 而 去 保護 , 得 到 其中 R<sub>2</sub> 為 N<sub>3</sub> 的 式 Ia 化 合 物 。



其中 R<sub>1</sub> 及 OR<sub>3</sub> 形成環狀碳酸酯的式 Ia

其中 R<sub>1</sub> 及 OR<sub>3</sub> 形成環狀碳酸酯的式 I6 化 合 物 可 根 據 通 用 流 程 16 中 所 述 之 方 法 製 備 。 通 用 流 程 16 係 以 其 中 R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H 的 式 Ia 化 合 物 的 選 擇 性 保 護 而 開 始 , 該 保 護 係 藉 由 與 適 合 的 保 護 劑 ( 諸 如 TBDMS-Cl ) 在 適 合 的 溶 劑 中 ( 諸 如 二 甲 基 甲 醯 胺 ) 及 在 適 合 的 溫 度 下 ( 諸 如 0°C 至 周 圍 溫 度 ) 的 反 應 , 得 到 式 16-1 化 合 物 。 可 將 式 16-1 化 合 物 以 適 合 的 試 劑 ( 諸 如 羰基 二 咪 唑 ) 在 適 合 的 溶 劑 中 ( 諸 如 二 甲 基 甲 醯 胺 ) 處 理 , 以 生 產 式 16-2 化 合 物 。 式 16-2 化 合

物可以適合的試劑（諸如氟化四丁基銨）在適合的溶劑中（諸如四氫呋喃）及在適合的溫度下（諸如 0°C 至周圍溫度），或以三氯化硼在適合的溶劑中（諸如四氫呋喃/2-氯乙醇混合物）及在適合的溫度下（諸如 0°C 至周圍溫度）去保護，得到其中 R<sub>1</sub> 及 OR<sub>3</sub> 形成環狀碳酸酯的式 Ia 化合物。

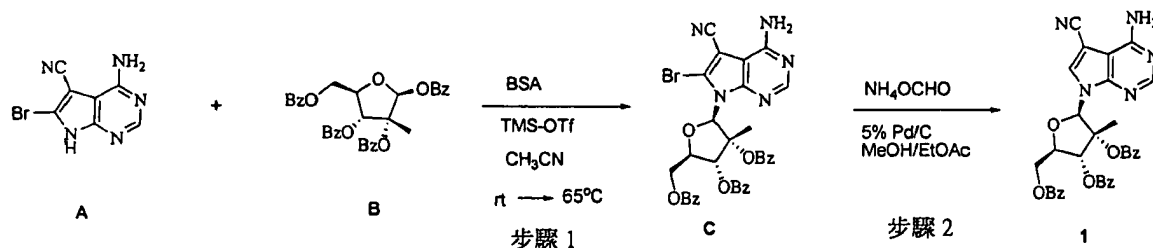


本發明現以參考下列的實例更詳細敘述。然而，該等實例係以例證為目例而提出，並不被解釋為限制本發明的範疇。

### 實例

實例 1：（2R,3R）-2-（4-胺基-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-5-（苯甲醯氧基甲基）-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 1 之製備作用

## 流程 E1



步驟 1：（2R,3R）-2-（4-胺基-6-溴-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-5-（苯甲醯氧基甲基）-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 C 之製備作用

將 BSA（6.9 公克，0.034 莫耳）經由注射器經 20 分鐘期間添加至室溫在乙腈（120 毫升）中的 4-胺基-6-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈 A（4.1 公克，0.017 莫耳）之懸浮液中。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加一份（2S,3R,4R,5R）-5-（苯甲醯氧基甲基）-3-甲基四氫呋喃-2,3,4-三基三苯甲酸酯 B（10.0 公克，0.17 莫耳），接著經由注射器經 15 分鐘期間添加 TMS-OTf（11.3 公克，0.051 莫耳）。將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘且接著加熱至 65°C 經 17 小時。將反應混合物以乙酸乙酯（120 毫升）稀釋且將混合物倒入碳酸氫鈉飽和水溶液（120 毫升）中。在攪拌 20 分鐘之後，將相分離且將水相以乙酸乙酯萃取。將合併的有機相以食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。將混合物過濾且將濾液在真空中蒸發，得到成爲棕色泡沫的 15.8 公克粗產物。將殘餘物溶解在乙酸乙酯中，添加矽膠且將混合物在真空中濃縮。將殘餘物轉移至預管柱中且以使用從己烷至 40% 乙酸乙酯/己烷的逐步梯度之矽膠層析術純化，得到成

為黃色泡沫的 7.72 公克 ( 65% ) ( 2R,3R ) -2- ( 4-胺基 -6-溴 -5-氰基 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基 ) -5- ( 苯甲醯氧基甲基 ) -3-甲基四氫呋喃 -3,4-二基二苯甲酸酯 C。<sup>1</sup>H NMR 顯示其為變旋異構物的混合物。

步驟 2：( 2R,3R ) -2- ( 4-胺基 -5-氰基 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基 ) -5- ( 苯甲醯氧基甲基 ) -3-甲基四氫呋喃 -3,4-二基二苯甲酸酯 1 之製備作用

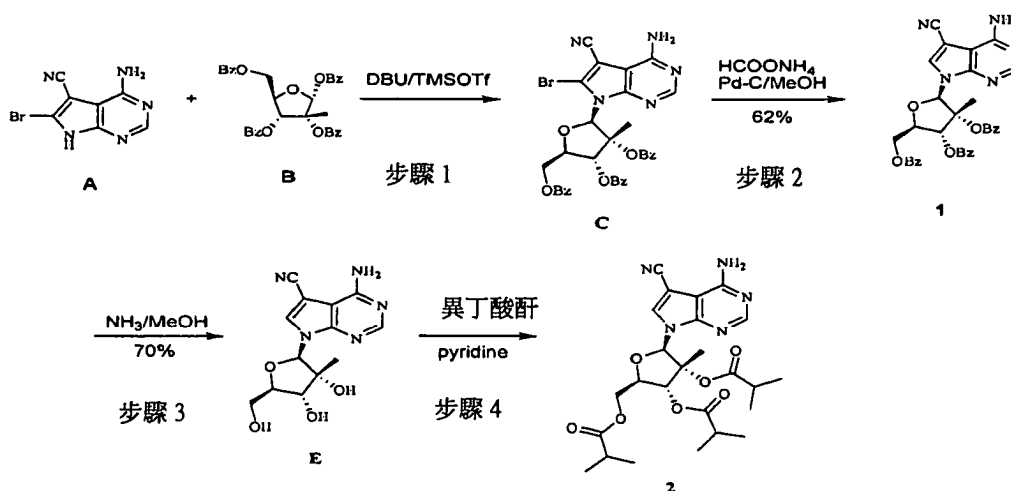
將在乙酸乙酯 ( 50 毫升 ) 中的 ( 2R,3R ) -2- ( 4-胺基 -6-溴 -5-氰基 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基 ) -5- ( 苯甲醯氧基甲基 ) -3-甲基四氫呋喃 -3,4-二基二苯甲酸酯 C ( 7.72 公克 , 0.011 莫耳 ) 添加至在氮氣流下在少量乙酸乙酯中的 5%Pd/C ( 0.1 公克 ) 之混合物中。將甲酸銨 ( 6.93 公克 , 0.11 莫耳 ) 以一份添加此混合物中。經 1 分鐘期間添加呈穩定流的甲醇 ( 50 毫升 ) 且將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘 , 接著加熱至回流經 23 小時。將混合物冷卻至 35°C 且經由矽藻土墊過濾。將濾液以水及食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。將混合物濃縮 , 得到 7.15 公克粗材料。使用乙酸乙酯 / 甲苯 ( 3 : 7 ) 的矽膠層析術純化此材料的初步嘗試失敗。將回收的材料以使用從二氯甲烷至乙酸乙酯 / 二氯甲烷 ( 2 : 8 ) 的梯度溶析之矽膠層析術純化。將含有主要組份 ( 流動較慢的材料 ) 的份合併且在真空中濃縮 , 得到成為白色固體 / 泡沫的 2.33 公克 ( 34% ) ( 2R,3R ) -2- ( 4-胺基 -5-氰基 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基 ) -5- ( 苯甲醯氧基甲基 ) -

3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 1。NMR分析確認其為  $\beta$ -變旋異構物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99-8.05 (m, 4H), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.47-7.67 (m, 7H), 7.37 (br t, 2H), 6.99 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.79 (m, 3H), 1.54 (s, 3H)。

實例 2：(2R,3R)-2-(4-氨基-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(異丁醯氧基甲基)-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯) 2 之製備作用

#### 流程 E2



步驟 1：(2R,3R)-2-(4-氨基-6-溴-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(苯甲醯氧基甲基)-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 C 之製備作用

將 DBU (10 毫升, 66.0 毫莫耳) 添加至無水乙腈 (200 毫升) 中的 4-氨基-6-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈 A (5.3 公克, 22.0 毫莫耳)、(2R,3R,4R)-5-(苯甲醯氧基



甲基)-3-甲基四氫呋喃-2,3,4-三基三苯甲酸酯 B (12.8 公克, 22.0 毫莫耳) 之懸浮液中。將混合物冷卻至 0℃ 且逐滴添加 TMSOTf (15.9 毫升, 88.0 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘且接著在 65℃ 下加熱 2 小時。將混合物冷卻至室溫, 添加 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (200 毫升) 且將反應混合物以 EtOAc (2x150 毫升) 萃取。將有機物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮, 得到橘色殘餘物。將橘色殘餘物溶解在少量 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 裝載在以矽膠 /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 填充的管柱上且以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (9:1→3:1) 溶析。獲得具有需求之產物質量的兩種產物: A) 9.7 公克, 63% [在 TLC 上以 4:1 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 溶析之非極性產物] N1-位置異構性產物; 2.9 公克, 19% [在 TLC 上以 4:1 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 溶析之極性產物] (2R,3R)-2-(4-胺基-6-溴-5-氰基-7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-7-基)-5-(苯甲醯氧基甲基)-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 C。

步驟 2: (2R,3R)-2-(4-胺基-5-氰基-7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-7-基)-5-(苯甲醯氧基甲基)-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 1 之製備作用

將在甲醇 (150 毫升) 及 EtOAc (150 毫升) 中的 (2R,3R)-2-(4-胺基-6-溴-5-氰基-7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-7-基)-5-(苯甲醯氧基甲基)-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 C (7.4 公克, 10.6 毫莫耳)、甲酸鉍 (6.7 公克, 106 毫莫耳) 與 10 重量 % 之 Pd/碳 (700 毫克) 之混合物在

65°C 下加熱 20 小時。將混合物冷卻至周圍溫度且經由矽藻土過濾。將過濾材料以甲醇（100 毫升）清洗。將合併的濾液濃縮，以供給橘色固體。以 10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶析之矽膠管柱的層析術純化作用供給成爲黃色泡沫-固體的 4.1 公克（62%）（2R,3R）-2-（4-胺基-5-氟基-7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-7-基）-5-（苯甲醯氧基甲基）-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 1。

步驟 3：4-胺基-7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-5-甲腈 E 之製備作用

將在甲醇（20 毫升）中的（2R,3R）-2-（4-胺基-5-氟基-7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-7-基）-5-（苯甲醯氧基甲基）-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 1（1.0 公克，1.6 毫莫耳）與 2M NH<sub>3</sub> 之混合物在室溫下攪拌 16 小時。將混合物濃縮至乾燥，將殘餘物懸浮在 EtOAc/己烷（2：1）中且過濾。將過濾固體以 EtOAc/己烷（2：1）清洗將在真空下乾燥，得到成爲白色固體的 346 毫克（70%）4-胺基-7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-5-甲腈 E。<sup>1</sup>N NMR 及 LC-MS 揭露此產物爲 4-胺基-7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-5-甲腈 E 與其對應之甲醇加成物（~1：1）之混合物。

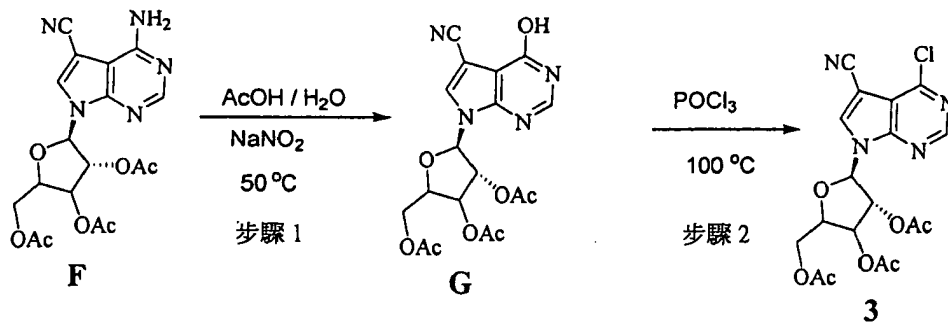
步驟 4：（2R,3R）-2-（4-胺基-5-氘基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-5-（異丁醯氧基甲基）-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基雙（2-甲基丙酸酯）2之製備作用

將在吡啶（5毫升）中的4-胺基-7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腓E與其甲醇加成物（153毫克，0.5毫莫耳）添加至異丁酸酐（0.29毫升，1.6毫莫耳，3.2當量）中。將反應在室溫下攪拌16小時。LC-MS分析顯示4-胺基-7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腓E與4-胺基-7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腓E（具有甲醇加成物）之二醯化產物之混合物，並沒有產物2。再添加1當量異丁酸酐且將混合物在室溫下再攪拌24小時。再添加2當量異丁酸酐且將混合物在室溫下再攪拌24小時。LC-MS分析顯示E（具有甲醇加成物）之二醯化產物與產物2（具有甲醇加成物）之混合物。將混合物以飽和水性NaHCO<sub>3</sub>中止且以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（2x20毫升）萃取。將有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，以供給橘色油。將橘色油溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（2毫升）中且裝載在以矽膠/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>填充的管柱上。將管柱以4：1→1：1之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc溶析，得到8毫克（2R,3R）-2-（4-胺基-5-氘基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-5-（異丁醯氧基甲基）-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基雙（2-甲基丙酸酯）2；<sup>1</sup>H NMR（300MHZ，DMSO-D<sub>6</sub>）：8.40（S，1H），7.8（S，1H

) , 6.60 ( S, 1H ) , 5.69 ( BS, 2H ) , 5.56 ( D, 1H ) , 4.51 ( M, 1H ) , 4.43 ( M, 1H ) , 4.33 ( M, 1H ) , 2.63 ( M, 3H ) , 1.33 ( S, 3H ) , 1.20 ( M, 18H ) 。 MS: 516.3 ( M+1 ) 。此材料含有少量其甲醇加成物。將兩種其他組份分離。第一種組份：10毫克在胺基上醃化之四醃化產物及二種組份 B：76毫克與三醃基產物的甲醇加成物一起的二醃基產物。

實例 3：( 4R,5R ) -2- ( 乙醃氧基甲基 ) -5- ( 4-氯 -5-氰基 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基 ) 四氫呋喃 -3,4-二基二乙酸酯 3 之製備作用

流程 E3



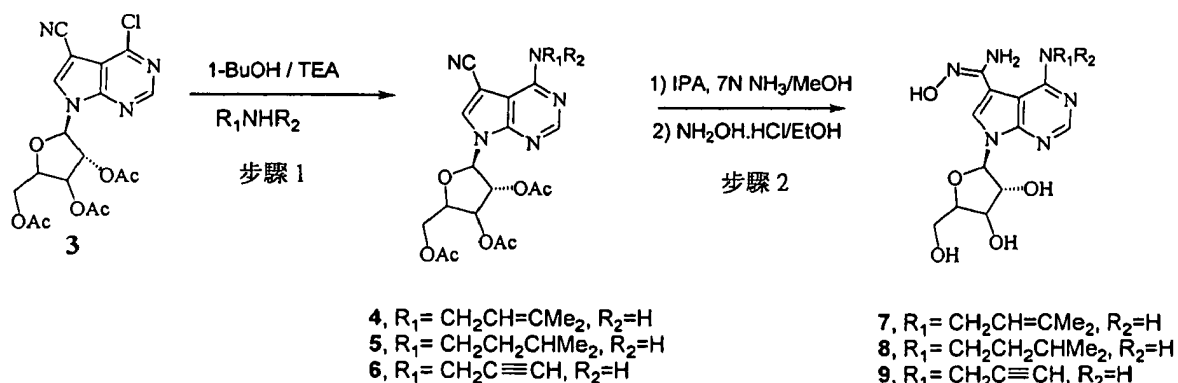
步驟 1：( 4R,5R ) -2- ( 乙醃氧基甲基 ) -5- ( 5-氰基 -4-羥基 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基 ) 四氫呋喃 -3,4-二基二乙酸酯 G 之製備作用

將 NaNO<sub>2</sub> ( 4.13 公克 , 59.88 毫莫耳 , 10 當量 ) 以一份添加至 AcOH ( 45 毫升 ) 及 H<sub>2</sub>O ( 15 毫升 ) 中的 ( 4R,5R ) -2- ( 乙醃氧基甲基 ) -5- ( 4-胺基 -5-氰基 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基 ) 四氫呋喃 -3,4-二基二乙酸酯 F ( 2.5 公克 , 5.99

毫莫耳)之溶液中。將所得混合物在55°C下(油浴溫度)加熱6小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。將所獲得的殘餘物溶解在EtOAc(50毫升)中且以水及NaHCO<sub>3</sub>水溶液清洗。將有機層分離,經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥,過濾且在減壓下濃縮,得到粗化合物G。所獲得的粗產物G以未進一步純化而前進至下一步驟中。參見例如JOC, 1980, 45, 4056。

步驟2: (4R,5R)-2-(乙醯氧基甲基)-5-(4-氯-5-氟基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯3之製備作用

將(4R,5R)-2-(乙醯氧基甲基)-5-(5-氟基-4-羥基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯G(1.1公克, 2.63毫莫耳)與POCl<sub>3</sub>(5毫升)之混合物加熱至100-105°C經1小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空下濃縮。將殘餘物冷卻0°C,以NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液中止且以EtOAc(50毫升)萃取。將有機層分離,以飽和水性NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水清洗。將EtOAc層乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),過濾且濃縮,得到粗產物3。將粗產物3以0-40%MeOH/DCM混合物溶析之矽膠管柱層析術純化。將含有產物的份合併且在真空下濃縮,以供給950毫克化合物3。使用未進一步特徵化的此材料。

實例4至9  
流程E4

步驟 1：（4R,5R）-2-（乙醯氧基甲基）-5-（5-氰基-4-（3-甲基丁-2-烯基胺基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯 4 之製備作用

將三乙胺（0.52 毫升，3.67 毫莫耳，10 當量）及 3-甲基丁-2-烯-1-胺鹽酸鹽（53.43 毫克，0.44 毫莫耳，1.2 當量）添加至化合物 3（160 毫克，0.37 毫莫耳）及無水 1-BuOH（5 毫升）之混合物中。將所得混合物加熱至 110-115°C 經 2 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空下以蒸發移除溶劑。將殘餘物以 EtOAc（25 毫升）萃取，以 2N 水性 HCl（2x10 毫升）及食鹽水（10 毫升）清洗。將有機層分離，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮，以供給粗化合物 4。以未進一步純化的粗產物 4 前往下一步驟。

化合物（4R,5R）-2-（乙醯氧基甲基）-5-（5-氰基-4-（異戊基胺基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯 5 及（4R,5R）-2-（乙醯氧基甲基）-5-（5-氰基-4-（丙-2-炔基胺基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯 6 係如化合物 4 所述而製備

，分別以異戊胺及丙炔胺取代3-甲基丁-2-烯-1-鹽酸鹽，且使用未進一步純化的產物。

步驟2：(Z)-7-( (2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-N'-羥基-4-(3-甲基丁-2-烯基氨基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺 (carboximidamide) (化合物7) 之製備作用

將在MeOH中7N NH<sub>3</sub>溶液 (3.2毫升, 22.13毫莫耳, 60當量) 添加至異丙醇 (4毫升) 中的化合物 (4R,5R)-2-(乙醯氧基甲基)-5-(5-氰基-4-(3-甲基丁-2-烯基氨基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯4 (178毫克, 0.368毫莫耳) 之溶液中且將所得混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。將反應混合物在減壓下濃縮且以粗中間物 (假定為100%轉化) 前往下一步驟。

將三乙胺 (0.77毫升, 5.54毫莫耳, 15當量) 及NH<sub>2</sub>OH·HCl (256.4毫克, 3.69毫莫耳, 10當量) 添加至EtOH (5毫升) 中的上述粗中間物中且將混合物在90℃下加熱14小時。將混合物冷卻至周圍溫度且在真空中濃縮。將殘餘物以EtOAc (50毫升) 萃取且以水及食鹽水清洗。將有機相分離, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且濃縮, 得到粗化合物7。將粗產物以DCM及CHCl<sub>3</sub>濕磨而進一步純化, 以供給具有95%純度的45毫克化合物7 (經3個步驟得到27%產率)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.03(s, 1H), 9.63(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.01(s, 2H),

5.35(brs, 2H), 5.15(s, 1H), 4.35(d, 2H), 4.04(brs, 3H), 3.89(s, 1H), 3.54(dd, 2H), 1.7(s, 6H)。MS: 393.2 (M+1)。

依照上述的實驗程序，分別使用 (4R,5R) -2-(乙醯氧基甲基) -5-(5-氰基-4-(異戊基胺基) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基) 四氫呋喃 -3,4-二基二乙酸酯 5 及 (4R,5R) -2-(乙醯氧基甲基) -5-(5-氰基-4-(丙-2-炔基胺基) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基) 四氫呋喃 -3,4-二基二乙酸酯 6 合成 (Z) -7-( (2R,3R) -3,4-二羥基 -5-(羥甲基) 四氫呋喃 -2-基) -N'-羥基 -4-(異戊基胺基) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -5-羧醯亞胺醯胺 8 及 (Z) -7-( (2R,3R) -3,4-二羥基 -5-(羥甲基) 四氫呋喃 -2-基) -N'-羥基 -4-(丙-2-炔基胺基) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -5-羧醯亞胺醯胺 9。

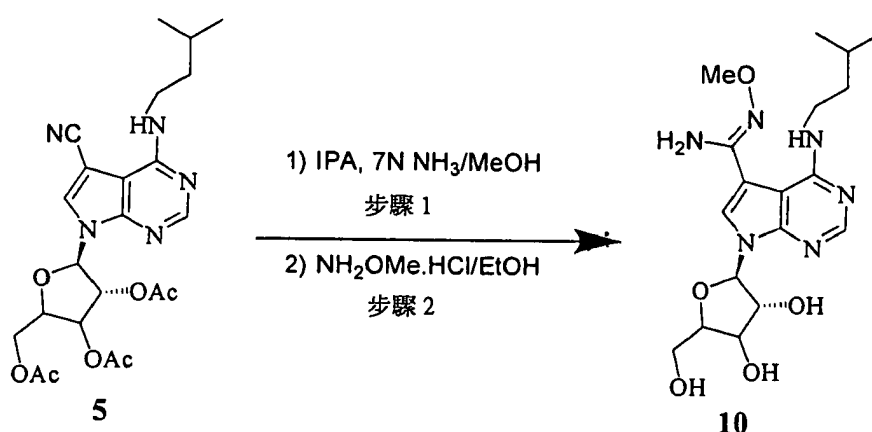
化合物 8:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.98 (brs, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.00 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.14 (d, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.6-3.5 (m, 3H), 1.67-1.55 (m, 3H), 0.03 (d, 6H)。MS: 395.2 (M+1)。

化合物 9:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.32 (brs, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.06 (s, 3H), 5.37 (d, 1H), 5.17-5.09 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.60 (dd, 2H), 3.15 (m, 1H)。MS: 363.1 (M+1)。



實例 10：(E)-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-4-(異戊基胺基)-N'-甲氧基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺 10 之製備作用

流程 E5



步驟 1：7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-4-(異戊基胺基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈之製備作用

將在 MeOH 中 7N  $\text{NH}_3$  溶液 (5.14 毫升, 36 毫莫耳, 60 當量) 添加至 IPA (6 毫升) 中的化合物 (4R,5R)-2-(乙醯氧基甲基)-5-(5-氰基-4-(異戊基胺基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)四氫呋喃-3,4-二基二乙酸酯 5 (244.8 毫克, 0.6 毫莫耳) 之溶液中且將混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。將混合物在真空下濃縮, 得到粗中間物 7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-4-(異戊基胺基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈。使用未進一步純化的此材料。

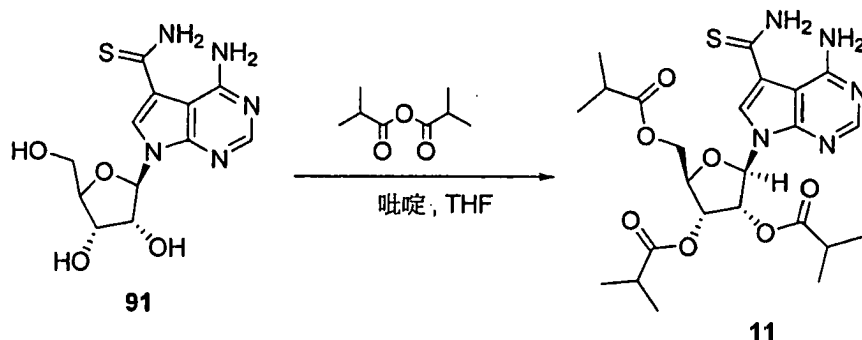
步驟 2：(E)-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-4-(異戊基胺基)-N'-甲氧基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺 10 之製備作用

將 EtOH (10 毫升)、三乙胺 (1.256 毫升, 9 毫莫耳, 15 當量) 及甲氧基胺鹽酸鹽 (501.12 毫克, 6 毫莫耳, 10 當量) 添加至上述粗中間物中且將混合物在 90°C 下加熱 36 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空下濃縮, 得到粗產物 10。將粗產物通過以 0-30% MeOH/DCM 混合物溶析之矽膠管柱純化。將含有產物之份合併且濃縮, 得到具有 > 97% 純度的 21 毫克化合物 10 (經 2 個步驟得到 8.5% 產率)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-*d*6): 9.75 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.04 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.35-5.07 (m, 2H), 4.33 (q, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.6-3.48 (m, 3H), 1.7-1.685 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 2H), 0.93 (d, 6H). MS: 409.2 (M+1)。

實例 11：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-胺基-5-硫代胺甲醯基(carbamothioyl)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(異丁醯氧基甲基)四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯)

## 流程 E6



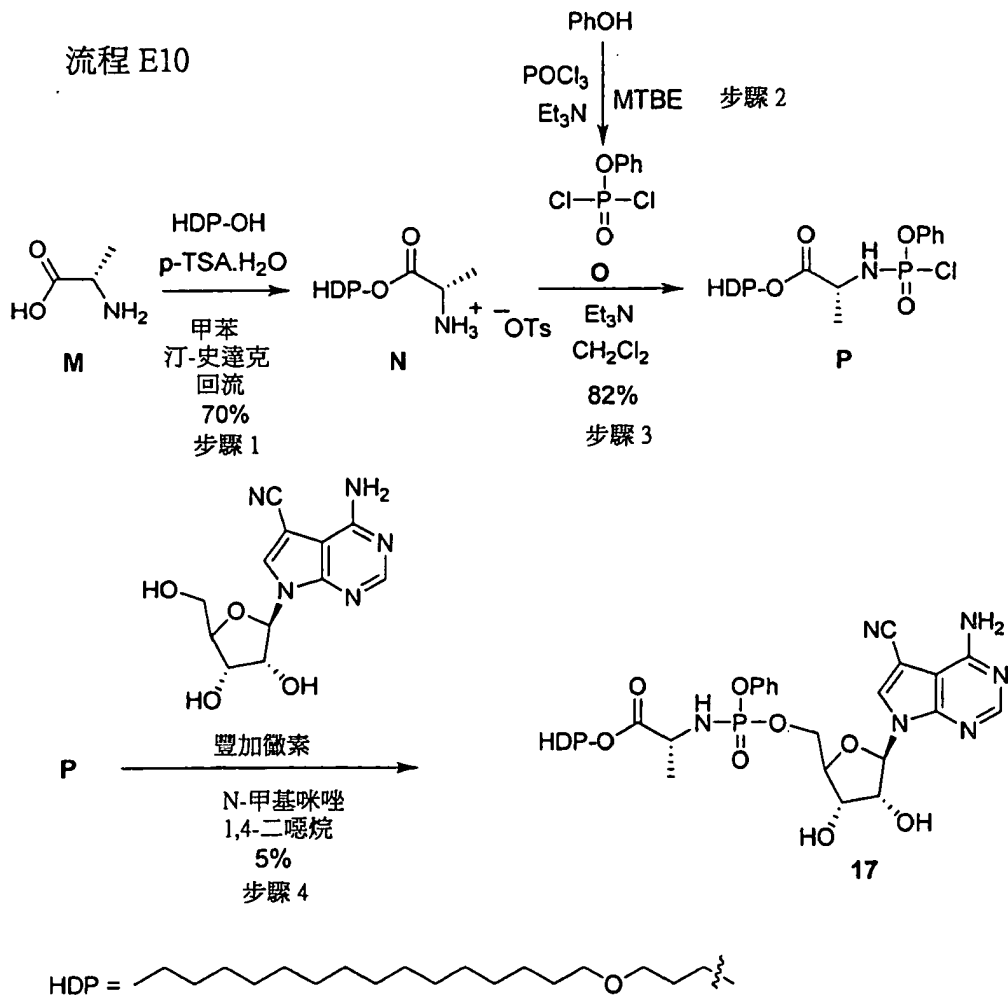
11之製備作用：(2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-5-硫代胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(異丁醯氧基甲基)四氫呋喃-3,4-二基雙(2-甲基丙酸酯) 11

將異丁酸酐(0.16毫升, 0.96毫莫耳, 3.1當量)添加至吡啶中的91(0.1公克, 0.31毫莫耳, 1當量)之懸浮液中。將反應在室溫下攪拌2小時。由於91在吡啶中差的溶解度而沒有反應。添加四氫呋喃(15毫升)且將反應在室溫下攪拌24小時。由於差的溶解度而沒有反應。將反應混合物在50°C下加熱24小時。反應混合物變成澄清溶液。LC-MS顯示單、二、三及四醯化產物的形成(三-醯化產物為主要產物)。停止反應且在真空中移除揮發物。使用0-50%乙酸乙酯/二氯甲烷的管柱層析術供給成為黃色油的120毫克純11(75%產率, 以LE-MS及<sup>1</sup>H-NMR具有>99%純度)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23 (s, 1H), 7.82 (bs, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.64 (t, 1H), 5.48 (dd, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H), 2.47-2.72 (m, 3H), 1.06-1.30 (m, 18H); MS:

536.1 (M+1); 以  $C_{24}H_{33}N_5O_7S$  計算：535.21。

實例 12：2-((3S,4R,5R)-5-(4-氨基-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-7-基)-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸(2R)-3-(十六烷氧基)丙酯 17



步驟 1：2-氨基丙酸 (S) -3-(十六烷氧基)丙酯甲苯磺酸鹽 N 之製備作用

將 L-丙胺酸 (25 公克, 280.6 毫莫耳, 1 當量) 懸浮在甲苯 (700 毫升) 中, 添加對-甲苯磺酸 (58.7 公克, 308.7 毫莫耳, 1.1 當量) 及 HDP-OH (169 公克, 561.2 毫莫耳, 2

當量) 且將所得混合物以汀-史達克收集器 (Dean-Stark trap) 在回流下加熱隔夜。將反應混合物在真空中蒸發。將粗固體在己烷中濕磨、過濾且乾燥，以供給成爲甲苯磺酸鹽的 130 公克 (85% 產率) 些微不純的 N。使用未進一步純化的此材料。

### 步驟 2：磷醯二氯酸苯酯 O 之製備作用

將  $\text{POCl}_3$  (18.6 毫升, 200 毫莫耳, 1 當量) 逐步添加至 MTBE (350 毫升) 中的酚 (18.8 公克, 200 毫莫耳, 1 當量) 之溶液中且將混合物冷卻至  $-55^\circ\text{C}$ 。緩慢添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (27.9 毫升, 200 毫莫耳, 1 當量)。在 1 小時之後, 允許反應混合物溫熱至室溫且將混合物攪拌 3 小時。將反應混合物過濾且將濾液在  $20^\circ\text{C}$  的真空中蒸發, 以供給成爲淺黃色液體的 41.2 公克 (98% 產率) 粗 O。以未進一步純化的黃色液體用於下一步驟。

### 步驟 3：2-(氯(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸(2S)-3-(十六烷氧基)丙酯 P 之製備作用

將  $\text{Et}_3\text{N}$  (8.1 毫升, 57.8 毫莫耳, 2 當量) 緩慢添加至  $25^\circ\text{C}$  下在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 毫升) 中的 2-胺基丙酸(S)-3-(十六烷氧基)丙酯甲苯磺酸鹽 N (15.7 公克, 28.9 毫莫耳, 1 當量) 及磷醯二氯酸苯酯 O (6.1 公克, 28.9 毫莫耳, 1 當量) 之溶液中。在 1 小時之後, 允許反應混合物溫熱至室溫且將混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中蒸發, 將

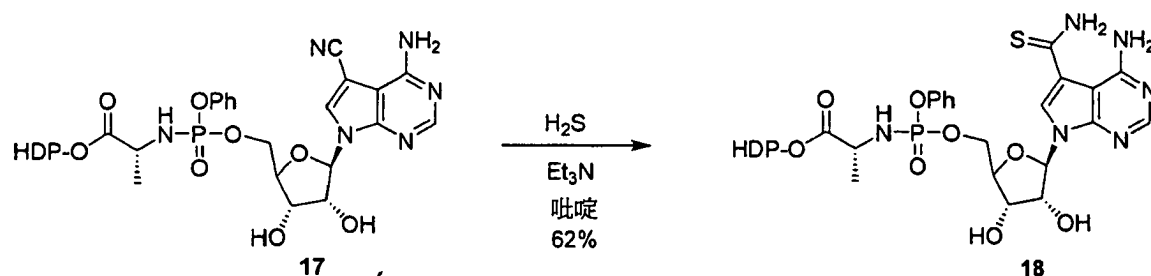


乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 且在真空中蒸發，以供給以來自 THF 的 BHT、2 的微量游離鹼及在  $^1\text{H-NMR}$  中未鑑證的少量雜質污染之黃色泡沫狀固體的 0.183 公克 ( 5% 產率 ) 些微不純的 17。17 的  $^{31}\text{P-NMR}$  顯示 4 個峰。然而 P 的  $^{31}\text{P-NMR}$  顯示僅 2 個峰。在此反應期間可能發生差向異構作用。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  ): 8.89 (d, 2H), 8.43 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.92 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.23 (m, 24H), 0.85 (m, 3H). MS: 654.3 (M+1)。

實例 13：2- ( ( ( ( 3S,4R,5R ) -5- ( 4-胺基 -5-硫代胺甲醯基 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基 ) -3,4-二羥基四氫呋喃 -2-基 ) 甲氧基 ) ( 苯氧基 ) 磷醯基胺基 ) 丙酸 ( 2R ) -3- ( 十六烷氧基 ) 丙酯 18

#### 流程 E11



將些微不純的 17 ( 0.18 公克，0.22 毫莫耳，1 當量 ) 溶解在吡啶 ( 5 毫升 ) 中且添加  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0.2 毫升，1.1 毫莫耳，6 當量 )。將  $\text{H}_2\text{S}$  氣體起泡流經在  $0^\circ\text{C}$  至室溫下的此溶液 4 小

時。LC-MS顯示完全反應。在真空中移除揮發物且將殘餘物裝載在管柱上（矽膠，以0.4%AcOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>填充）。以含有0.4%AcOH的0-4%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶析供給成爲兩組的份。仔細的TLC分析揭露在該等份之間非常微小的R<sub>f</sub>值差異。組份A（低極性的主要份）供給成爲兩組非鏡像異構物之混合物（以<sup>31</sup>P-NMR爲基準計~4:3之比的低極性份：高極性份）的110毫克18（在以飽和NaHCO<sub>3</sub>整理之後移除少量AcOH）。LC-MS顯示對應於18的單一組份寬峰m/e（滯留時間：5.34）。組份B（高極性的少量份）供給成爲黃色固體（在以飽和NaHCO<sub>3</sub>整理之後移除少量AcOH）及成爲兩組非鏡像異構物之混合物（以<sup>31</sup>P-NMR爲基準計~1:5之比的低極性份：高極性份）的6毫克18。LC-MS顯示對應於18的單一組份相對銳峰m/e（滯留時間：5.39，>95%純度）。

將來自上述的組份A（110毫克18）使用以2.5%-5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶析之Biotage快速純純化系統純化。獲得兩組非鏡像異構物的7毫克混合物（以<sup>31</sup>P-NMR爲基準計~6:1之比的低極性份：高極性份，以LC-MS具有>95%純度）。

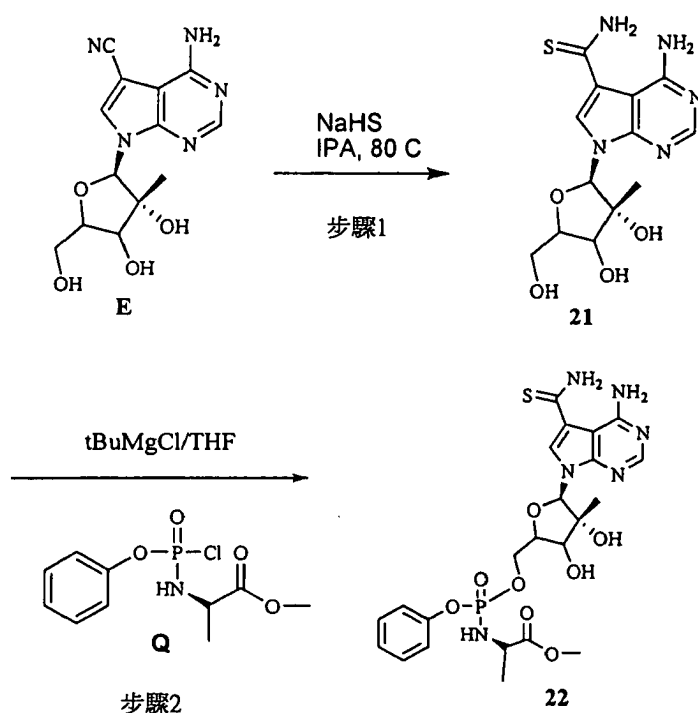
其他的份僅得到兩組非鏡像異構物的64毫克混合物（以LC-MS具有>95%純度）。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.12 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.10-7.38 (m, 5H), 6.24 (m, 1H), 4.19-4.50 (m, 5H), 4.00-4.18 (2H), 3.75-3.99 (m, 1H), 3.24-3.48 (m, 6H),



1.73-1.90 (m, 2H), 1.40-1.56 (m, 2H), 1.27 (s, 32 H), 0.89 (t, 3H);  $^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta$  3.90, 3.74, 3.53, 3.34; MS: 835.5 (M+1); 以  $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_9\text{PS}$  計算: 834.41。

實例14及15  
流程E12



步驟 1，實例 14：4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫咪喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺 (carbothioamide) 21 之製備作用

將在異丙醇 (10 毫升) 中的 4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫咪喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈 E 與其甲醇加成物 (1.1 公克, 1.78 毫莫耳) 與 NaHS (0.5 公克, 8.9 毫莫耳) 之混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物懸浮在甲醇/水 (1:2, 30 毫升) 中且過濾。將過濾固體以水

(20 毫升) 清洗且在真空下乾燥。將所得白色固體以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 毫升) 清洗且在真空下乾燥，得到成爲黃色固體的 485 毫克 (80%) 4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺 21。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.54(brd, 2H), 8.13(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.9(brs, 2H), 6.2(s, 1H), 5.2(s, 1H), 5.08-5.02(m, 2H), 4.02-3.63(m, 4H), 0.75(s, 3H)。

步驟 2，實例 15：2-(((4R,5R)-5-(4-胺基-5-硫代胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸(2S)-甲酯 22 之製備作用

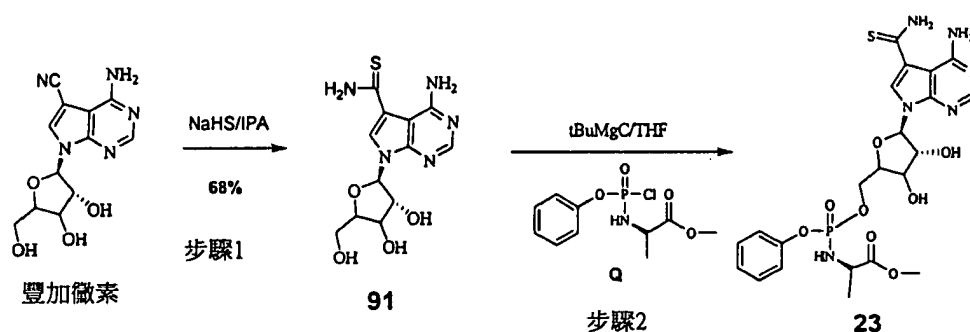
在 40 毫升小瓶中，將 4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺 21 (477 毫克，1.4 毫莫耳) 懸浮在 15 毫升 THF 中且冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ；緩慢添加 t-BuMgCl 溶液 (3.5 毫升，3.5 毫莫耳)。允許反應混合物攪拌 30 分鐘，接著逐步添加在 THF (7 毫升) 中的 2-((氯(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸(2S)-甲酯 Q (800 毫克，2.2 毫莫耳) 之溶液。在 1 小時之後，允許混合物溫熱至室溫且在室溫下攪拌 27 小時。將反應混合物以飽和水性氯化銨中止。在攪拌 10 分鐘之後，將混合物以乙酸乙酯 (2x20 毫升) 萃取。將合併的有機相以食鹽水 (2x10 毫升) 清洗且經硫酸鈉乾燥。在真空

中移除溶劑且將殘餘物裝載在管柱上。以二氯甲烷/MeOH (9/1) 溶析得到 190 毫克 (23%) 2- ( ( ( (4R,5R) -5- (4-胺基-5-硫代胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基) -3,4-二羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷醯基胺基) 丙酸 (2S) -甲酯 22。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.66 (br 1, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (br s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.42-7.10 (m, 5H), 6.14 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.45-3.75 (m, 5H), 3.58, 3.50 (2 s, 3H), 3.18 (d, J=8 Hz, 1H), 1.20 (d, 3H), 及 0.75 (s, 3)。在 RT 下的  $^{31}\text{P}$  NMR (dmsO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 3.68 (s, int=2), 3.82 (s, int=1); 在 80°C 下的  $^{31}\text{P}$  NMR (dmsO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 3.50 (s)。 LC-MS: (M+1) 581。

實例 16: 2- ( ( ( (4R,5R) -5- (4-胺基-5-硫代胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基) -3,4-二羥基四氫呋喃-2-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷醯基胺基) 丙酸 (2S) -甲酯 23 之製備作用

## 流程 E13



步驟 1：4-胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) 四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘓啶 -5-羧硫醯胺 91 之製備作用

將豐加徽素 ( 2.91 公克 , 10 毫莫耳 ) 溶解在惰性氣體中的無水異丙醇 ( 50 毫升 ) 中且添加無水硫化氫鈉水合物 ( 1.4 公克 , 25 毫莫耳 ) 。將反應混合物在 60-80°C 下加熱 24 小時且 LC/MS 顯示以 80 之 % 轉化率成爲產物。在減壓下移除溶劑且將固體通過以二氯甲烷 / 甲醇 ( 8 : 2 ) 溶析之矽膠管柱 , 得到成爲淺黃色固體的 2.2 公克 ( 68% ) 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) 四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘓啶 -5-羧硫醯胺 91 。

步驟 2 , 實例 16 : 2- ( ( ( ( 4R,5R ) -5- ( 4-胺基 -5-硫代胺甲醯基 -7H-吡咯並 [2,3-d]嘓啶 -7-基 ) -3,4-二羥基四氫呋喃 -2-基 ) 甲氧基 ) ( 苯氧基 ) 磷醯基胺基 ) 丙酸 ( 2S ) -甲酯 23 之製備作用

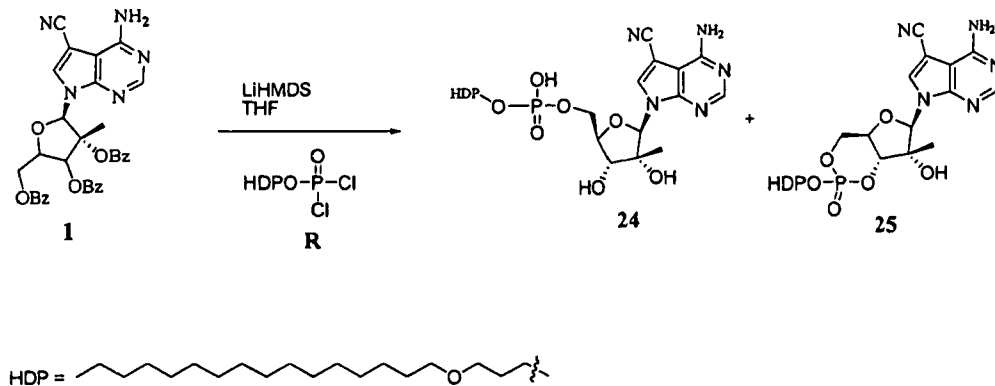
在 40 毫升小瓶中 , 將 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4-二羥

基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺 91 (370毫克, 1.1毫莫耳) 懸浮在 THF (15毫升) 中且冷卻至 0°C ; 緩慢添加 t-BuMgCl 溶液 (2.5毫升, 2.5毫莫耳) 。 允許反應混合物攪拌 30分鐘, 接著逐步添加在 THF (7毫升) 中的 2-(氯(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸(2S)-甲酯(Q) (660毫克, 2.2毫莫耳) 之溶液。在 1小時之後, 允許混合物溫熱至室溫且攪拌 73小時。將反應混合物以飽和水性氯化銨中止。在攪拌 10分鐘之後, 將混合物以乙酸乙酯 (2x20毫升) 萃取。將合併的有機相以食鹽水 (2x10毫升) 清洗且經硫酸鈉乾燥。在真空中移除溶劑且將殘餘物裝載在矽膠管柱上。以二氯甲烷/MeOH (9/1) 溶析得到 50毫克 (8%) 2-( (( (4R,5R) -5-(4-胺基-5-硫代胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基) -3,4-二羥基四氫呋喃-2-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷醯基胺基) 丙酸(2S)-甲酯 23。 <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8.15(s, 1H), 7.81(2s, 1H), 7.42-7.10(m, 5H), 6.24(m, 1H), 4.45-3.75(m, 6H), 3.68, 3.61(2s, 3H), 1.22(d, 3H)。 LC-MS:(M+1)567。

實例 17 及 18 : 3-(十六烷氧基)丙基氫磷酸( (2R,3R,4R,5R) -5-(4-胺基-5-氟基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基) -3,4-二羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基) 甲酯 24 及 [4-胺基-7-( (2R,3R,4R,5R) -3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基) -7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲脞]-3',5'-

## (3-(十六烷氧基)丙基)環狀磷酸酯 25

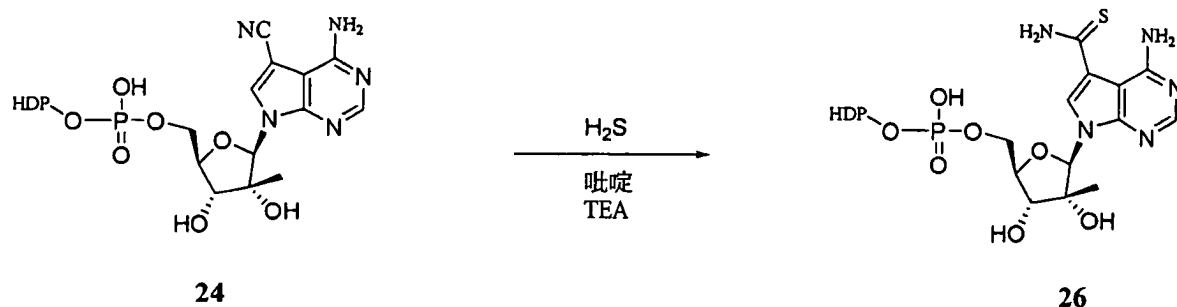
## 流程 E14



將六甲基二矽氮烷（2毫升，2毫莫耳，在THF中的1M溶液）添加至THF（10毫升）中的（2R,3R）-2-（4-氨基-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-5-（苯甲醯基甲基）-3-甲基四氫咪喃-3,4-二基二苯甲酸酯1（306毫克，1.0毫莫耳）之溶液中。將混合物在室溫下攪拌15分鐘且接著添加磷醯二氯酸3-（十六烷氧基）丙酯R（458毫克，1.1毫莫耳）。將混合物在室溫下攪拌16小時。LC-MS分析顯示非環化磷酸酯24（主要）與環化磷酸酯25（~2%）之混合物。將混合物在真空中濃縮至乾燥。將殘餘物以水（50毫升）處理且以 $\text{CHCl}_3$ （2x100毫升）萃取。將有機物經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮，以供給黃色殘餘物。在以 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ （98：2）溶析之矽膠上的管柱層析術供給具有少量雜質的環狀磷酸酯25（120毫克），接著以 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ （70：30）溶析得到具有一些雜質的非環化磷酸酯24（380毫克）。使用未進一步純化的兩種化合物24及25。

實例 19：3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3R,4R,5R）-5-（4-氨基-5-硫代胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基）甲酯 26 之製備作用

流程 E15

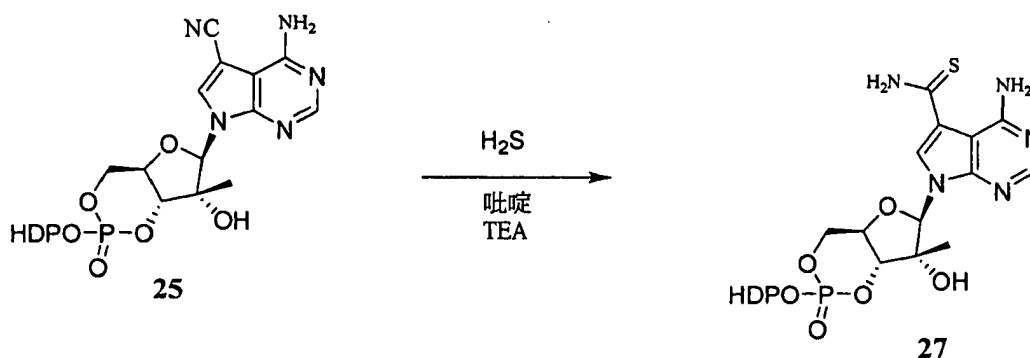


將在吡啶與三乙胺之混合物（12毫升，5：1）中的3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3R,4R,5R）-5-（4-氨基-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基）甲酯 24（180毫克，0.27毫莫耳）之溶液冷卻至0℃。將H<sub>2</sub>S（氣體）流通過溶液45分鐘。溶液變成綠色且形成懸浮液。移除冷卻浴且將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物在真空中濃縮至乾燥。將橘色殘餘物溶解在CHCl<sub>3</sub>中且裝載在以CHCl<sub>3</sub>填充的矽膠管柱上。以98：2→70：30之CHCl<sub>3</sub>/MeOH溶析的初步純化供給具有單峰的產物，其在HPLC具有對應於需求產物 26 的質量。然而，<sup>1</sup>H NMR及<sup>31</sup>P NMR揭露以2：1之比的兩種產物。以98：2→70：30之CHCl<sub>3</sub>/MeOH溶析的第二重力管柱供給三種組份。獲得組份A（低極性產物 26）（14毫克，7.4%，~90%純度）、組份B（以2：1之比的高極性與低極性產物 26之

混合物) (16毫克, 8.5%) 及組份 C (以~1:1之比的高與低極性產物之混合物) (40毫克, 21%)。組份 A, 化合物 26 的數據:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.9 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.88 (t, 2H), 1.53 (t, 2H), 1.23 (m, 30H), 0.89 (m, 6H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.61 (s); LC-MS: 702.4 (M+1)。

實例 20: [4-胺基-7-( (2R,3R,4R,5R) -3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺]-3',5'-(3-(十六烷氧基)丙基)環狀磷酸酯 27 之製備作用

#### 流程 E16



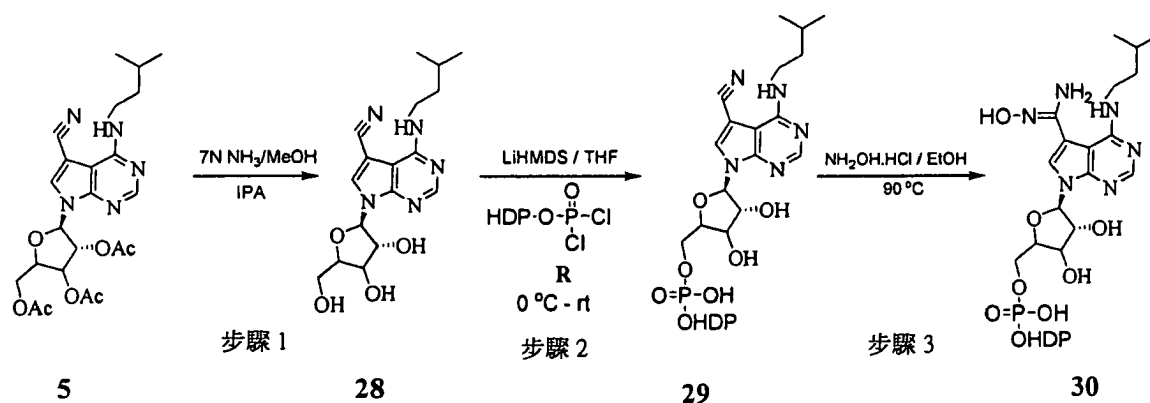
將在吡啶與三乙胺之混合物 (12毫升, 5:1) 中的 [4-胺基-7-( (2R,3R,4R,5R) -3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈]-3',5'-(3-(十六烷氧基)丙基)環狀磷酸酯 25 (120毫克, 0.18毫莫耳) 之溶液冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。將  $\text{H}_2\text{S}$  (氣體) 流通過溶液 45分鐘。溶液變成綠色且形成懸浮液。移除冷卻浴且



將混合物在室溫下攪拌1小時。LC-MS分析顯示完全反應且揭露具有質量對應於化合物27的1:1之比的2種產物。將混合物濃縮至乾燥。將橘色殘餘物溶解在CHCl<sub>3</sub>中且裝載在以矽膠/CHCl<sub>3</sub>填充的管柱上。將管柱以98:2之CHCl<sub>3</sub>/MeOH溶析，得到兩種組份。組份A（低極性產物27）（7.5毫克，6%）及組份B（高極性的不純產物27）（19毫克，15%，~50%純度）。組份A（27）的數據：<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.15 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.4 (br, 1H), 4.75 (m, 3H), 4.2 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.38 (m, 30H), 0.96 (m, 6H); <sup>31</sup>P NMR (CD<sub>3</sub>OD): -3.54 (s); LC-MS: 684.4 (M+1)。

實例 21、22 及 23：7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）四氫呋喃-2-基）-4-（異戊基胺基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈 28；3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（4R,5R）-5-（5-氰基-4-（異戊基胺基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基）甲酯 29；及 3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（4R,5R）-3,4-二羥基-5-（5-（N'-羥基胺甲醯亞胺基（carbamimidoyl））-4-（異戊基胺基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）四氫呋喃-2-基）甲酯 30 之製備作用

## 流程 E17



步驟 1：7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）四氫咪喃-2-基）-4-（異戊基胺基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腓 28 之製備作用

參見流程 E4，步驟 2 的第一個反應。

步驟 2：3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（4R,5R）-5-（5-氧基-4-（異戊基胺基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基四氫咪喃-2-基）甲酯 29 之製備作用

將 7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）四氫咪喃-2-基）-4-（異戊基胺基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腓 5（70 毫克，0.2 毫莫耳）與 THF（10 毫升）之混合物冷卻至 0°C 且添加在 THF 中的 1M LiHMDS（0.48 毫升，0.48 毫莫耳，2.5 當量）。將混合物在 0°C 下攪拌 20 分鐘，接著溫熱至周圍溫度且攪拌 30 分鐘。接著將混合物冷卻至 0°C 且添加磷醯二氯酸 3-（十六烷氧基）丙酯化合物 R（96.8 毫克，0.23 毫莫耳，1.2 當量），將混合物溫熱至周圍溫度且攪拌隔夜。將反應藉由添加 NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液而中止且將混合

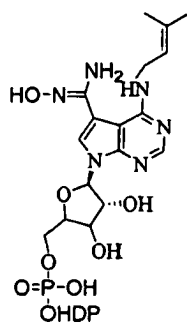
物以 EtOAc ( 25 毫升 ) 萃取。將有機層分離，以食鹽水清洗，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到粗化合物 29。將粗產物 29 以 0-50% MeOH/DCM 混合物溶析之矽膠管柱層析術純化，得到 20 毫克化合物 29 ( 14.2% 產率， > 90% 純度 )。以未進一步純化的此產物前進至最終步驟。

步驟 3：3- ( 十六烷氧基 ) 丙基氫磷酸 ( ( 4R,5R ) - 3,4-二羥基 -5- ( 5- ( N'-羥基胺甲醯亞胺基 ) -4- ( 異戊基胺基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基 ) 四氫呋喃 -2-基 ) 甲酯 30 之製備作用

將羥胺鹽酸鹽 ( 19.2 毫克， 0.28 毫莫耳， 10 當量 ) 在周圍溫度下添加至 3- ( 十六烷氧基 ) 丙基氫磷酸 ( ( 4R,5R ) -5- ( 5-氰基 -4- ( 異戊基胺基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基 ) -3,4-二羥基四氫呋喃 -2-基 ) 甲酯 29 ( 20 毫克， 0.28 毫莫耳 )、EtOH ( 10 毫升 ) 與三乙胺 ( 0.77 毫升， 0.55 毫莫耳， 20 當量 ) 之混合物中。將混合物在 90℃ 下加熱 18 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空下移除溶劑。將 EtOAc ( 50 毫升 ) 添加至殘餘物中且將混合物以食鹽水清洗。將有機層分離，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到 15 毫克化合物 30 ( 71% 產率， > 96% 純度 )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub> ): 8.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.68 (dd, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.853.89 (brs, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.39 (t, 2H), 1.911 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.27-1.25

(m, 30H), 0.99 (d, 6H), 0.89 (m, 3H). MS: 757.5 (M+1).  
 $P^{31}$  NMR (300 MHz, MeOH-*d*4): 0.54 (s), -0.30 (s)。

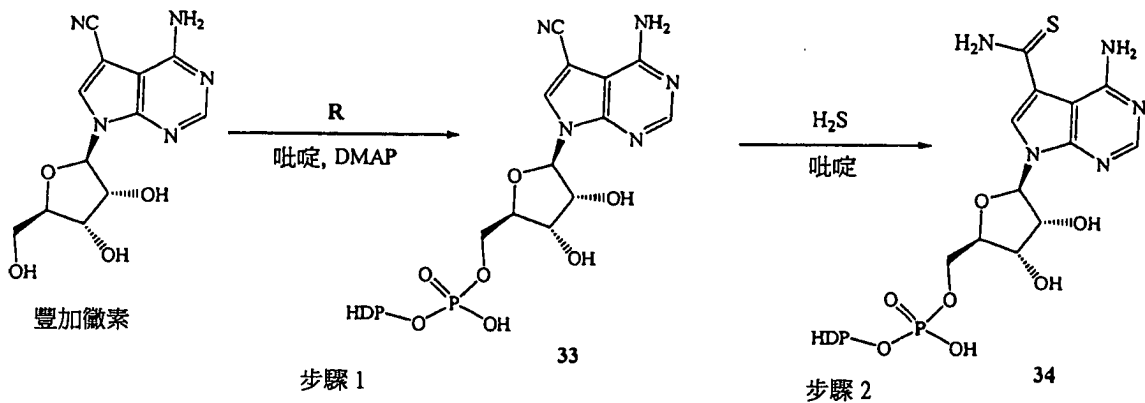
化合物 92：3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（4R,5R）-3,4-二羥基-5-（5-（N'-羥基胺甲醯亞胺基）-4-（3-甲基丁-2-烯基胺基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）四氫呋喃-2-基）甲酯係以類似於化合物 30 所述之方式製得。



92

實例 24 及 25：3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3S,4R,5R）-5-（4-胺基-5-羧基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基）甲酯 33 及 3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3S,4R,5R）-5-（4-胺基-5-硫代胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基）甲酯 34 之製備作用

## 流程 E19



步驟 1：3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3S,4R,5R）-5-（4-胺基-5-氧基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基）甲酯 33 之製備作用

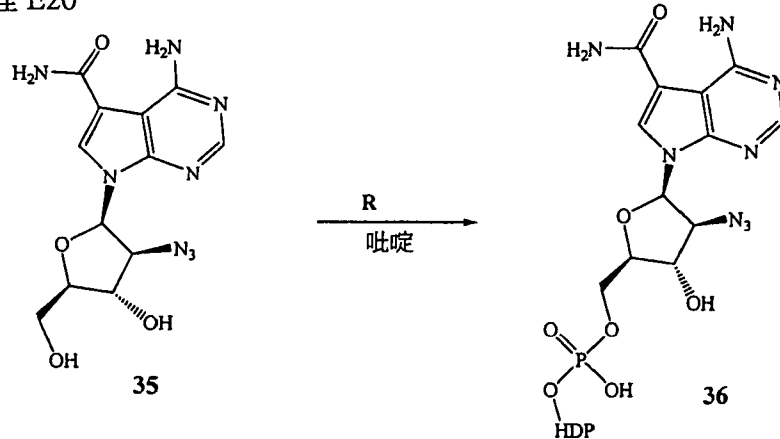
將豐加黴素（0.146 公克，0.5 毫莫耳）溶解在無水吡啶（10 毫升）中，冷卻至 0°C 且分批添加磷醯二氯酸 3-（十六烷氧基）丙酯 R（0.208 公克，0.5 毫莫耳）。允許反應混合物溫熱至室溫且攪拌 24 小時。以 LC/MS 觀察僅有 50-60% 之產物形成與一些未反應之起始化合物 33。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以二氯甲烷/甲醇（8：2）溶析之矽膠管柱層析術純化，得到成爲灰白色固體的 47 毫克（15% 產率）3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3S,4R,5R）-5-（4-胺基-5-氧基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基）甲酯 33。LC/MS:  $M^+$  654.3 ( $C_{31}H_{52}N_5O_8P$ , M.W: 653.36);  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO): 8.88-8.90 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98-8.0 (d, 1H), 6.12-6.14 (d, 1H), 4.36-4.37 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 4H), 3.91-3.93 (m, 2H), 3.27-3.39 (m, 4H), 1.76-1.80 (m, 2H), 1.42-1.43 (m, 2H), 1.21 (s, 26 H), 0.83-0.85 (m, 3H)

步驟 2：3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3S,4R,5R）-5-（4-胺基-5-硫代胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基）甲酯 34 之製備作用

將 3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3S,4R,5R）-5-（4-胺基-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基）甲酯 33（0.038 公克，0.058 毫莫耳）溶解在惰性氣體下的無水吡啶（5 毫升）中且添加催化量三乙胺（5 莫耳%）。將緩慢的硫化氫氣體流（具有 T-沖洗閥的不銹鋼細壓縮汽缸，來自 Aldrich 之目錄批號：295442-227G）通過反應混合物 1 小時。在完全反應之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以二氯甲烷/甲醇（6：4）溶析之矽膠管柱層析術純化，得到 35% 產率的 14 毫克 3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3S,4R,5R）-5-（4-胺基-5-硫代胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基）甲酯 34。LC/MS:  $M^+$  688.4 ( $C_{31}H_{54}N_5O_8PS$ , M.W: 687.34);  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO): 10.73 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 6.20-6.21 (m, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 5.26-5.27 (m, 1H), 4.38-4.39 (m, 1H), 4.13-4.14 (m, 2H), 4.01-4.02 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 2H), 1.67-1.69 (m, 2H), 1.42-1.43 (m, 2H), 1.21 (s, 26 H), 0.83-0.85 (m, 3H)。  $^{31}P$  NMR (300 MHz, DMSO): 單峰。

實例 26：3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3S,4R,5R）-5-（4-胺基-5-胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-4-疊氮基-3-羥基四氫呋喃-2-基）甲酯 36 之製備作用

流程 E20

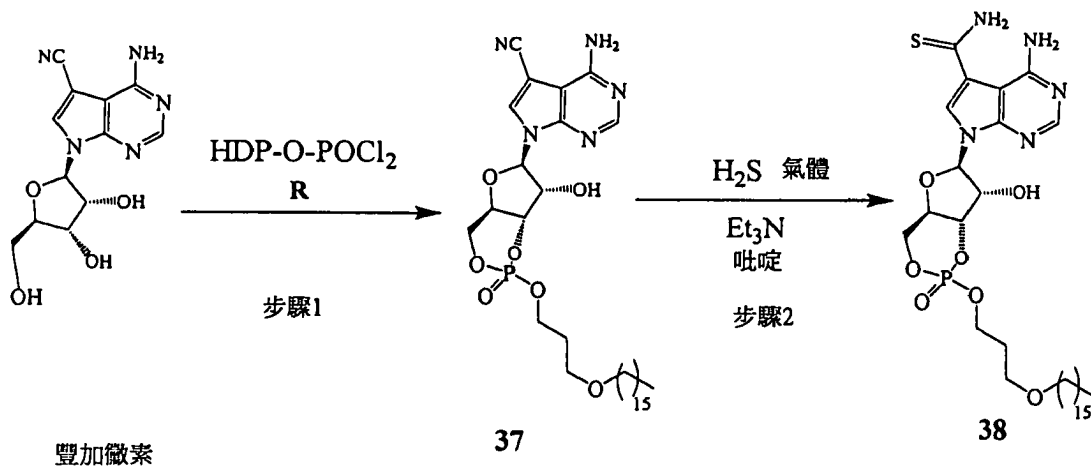


將 4-胺基-7-（（2R,3S,4S,5R）-3-疊氮基-4-羥基-5-（羥甲基）四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 35（0.334 公克，1 毫莫耳）溶解在無水吡啶（10 毫升）中且冷卻至 0°C。分批添加磷醯二氯酸 3-（十六烷氧基）丙酯 R（0.456 公克，1.1 毫莫耳）。允許反應混合物溫熱至室溫且攪拌 40 小時。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以二氯甲烷/甲醇（6：4）溶析之矽膠管柱層析術純化，得到成爲灰白色固體的 42 毫克 3-（十六烷氧基）丙基氫磷酸（（2R,3S,4S,5R）-5-（4-胺基-5-胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-4-疊氮基-3-羥基四氫呋喃-2-基）甲酯 36。LC/MS:  $M^+$  697.4 ( $C_{31}H_{53}N_8O_8P$ , M.W: 696.37);  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO): 8.60-8.62 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51-7.53 (d, 1H), 6.52-6.56 (d, 1H), 4.63-4.68

(m, 1H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.94-4.08 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.21-3.40 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.41-1.43 (m, 2H), 1.21 (s, 26 H), 0.82-0.86 (m, 3H)。<sup>31</sup>P NMR (300 MHz, DMSO): 單峰

實例 27 及 28：步驟 1：[4-胺基-7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈]-3',5'-((3-(十六烷氧基)丙基)環狀磷酸酯) 37 及 [4-胺基-7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺]-3',5'-((3-(十六烷氧基)丙基)環狀磷酸酯) 38 之製備作用

### 流程 E21



步驟 1：[4-胺基-7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈]-3',5'-((3-(十六烷氧基)丙基)環狀磷酸酯) 37 之製備作用

將豐加黴素 (291 毫克, 1 毫莫耳) 放入 40 毫升小瓶中



，添加二噶烷（15毫升）製成懸浮液且將混合物放入室溫水浴中。添加雙（三甲基矽基）醯胺鈉（2毫升，2.0毫莫耳）。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，接著添加在二噶烷（5毫升）中的磷醯二氯酸3-（十六烷氧基）丙酯R（417毫克，1毫莫耳）之溶液。將混合物在室溫下攪拌3小時。LC-MS顯示僅有小部分的所欲產物（M+1 636）及具有（M+1 654）的第二組份。將混合物加熱至60℃隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且以氯化銨飽和水溶液中止。將混合物以二氯甲烷萃取（經由過濾移除固體，其大部分為非環狀產物）。將二氯甲烷相施加於矽膠管柱且以二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷之梯度溶析，得到58毫克37。NMR分析顯示有一些HDP-OH污染存在。使用未進一步純化的此材料。

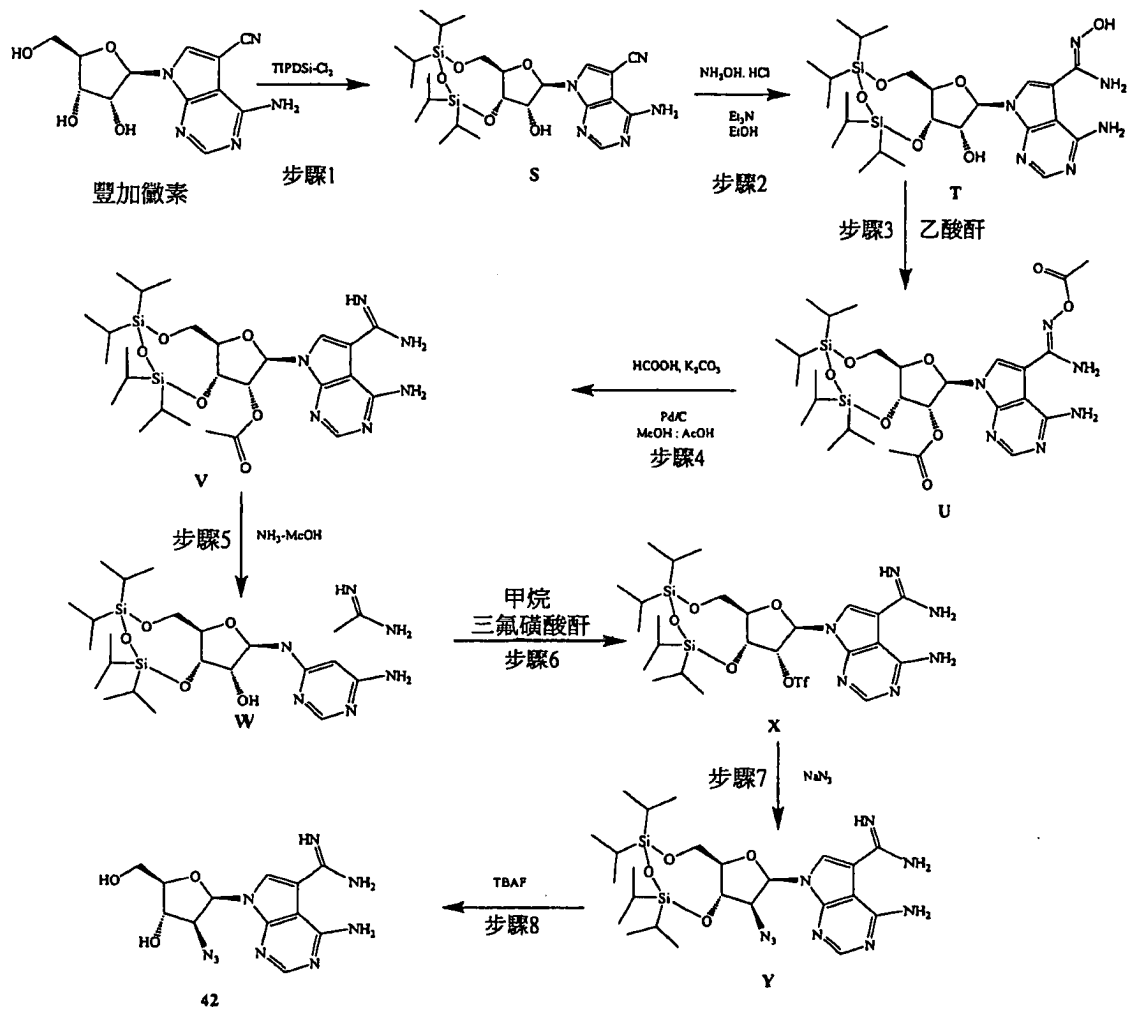
步驟2：[4-胺基-7-（（2R,3R,4S,5R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺]-3',5'-（3-（十六烷氧基）丙基）環狀磷酸酯38之製備作用

將[4-胺基-7-（（2R,3R,4S,5R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈]-3',5'-（3-（十六烷氧基）丙基）環狀磷酸酯37（0.022公克，0.034毫莫耳）溶解在惰性氣體下的無水吡啶（5毫升）中且添加催化量Et<sub>3</sub>N（5莫耳%）。將緩慢的硫化氫氣體流（具有T-沖洗閥的不銹鋼細壓縮汽缸，來自Aldrich之目

錄批號：295442-227G) 通過反應混合物3小時。在完全反應之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以二氯甲烷/甲醇(8:2)溶析之矽膠管柱層析術純化，得到2毫克(9%)  
38。LC/MS:  $M^+$  670.2 ( $C_{31}H_{52}N_5O_7PS$ , M.W: 669.33);  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO): 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.10-7.19 (m, 1H), 5.94-5.95 (m, 1H), 5.19-5.20 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 2H), 4.33-4.35 (m, 2H), 4.27-4.29 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.29-3.42 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 1.52-1.53 (m, 2H), 1.25 (s, 26 H), 0.83-0.85 (m, 3H)。

實例 29：4-胺基-7-((2R,3S,4S,5R)-3-疊氮基-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺 42 之製備作用

## 流程 E23



步驟 1：4-氨基-7-((6aR,8R,9R,9aS)-9-羟基-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二赛洛新( trioxadisilocin )-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈 S 之製備作用

將豐加黴素 ( 1.46 公克，5 毫莫耳 ) 溶解在 15 毫升無水吡啶中且冷卻至 0℃。在 10 分鐘之後，添加 1,3-二氯-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷，TIPDSi-Cl<sub>2</sub> ( 1.73 公克，5.5 毫莫耳 ) 且允許反應混合物溫熱至室溫。將反應混合物攪拌 3 小時，以 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 5 毫升 ) 中止且以二氯甲烷 ( 3x25 毫升 ) 萃取。將有機相以水及食鹽水清洗且經

硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以己烷：EtOAc (1:1) 溶析之矽膠管柱層析術純化，得到1.3公克 (50%產率) 化合物S。以此材料的原樣子用於下一反應。

步驟2：(Z)-4-胺基-N'-羥基-7-((6aR,8R,9R,9aS)-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺T之製備作用

將4-胺基-7-((6aR,8R,9R,9aS)-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈S (1.2公克, 2.2毫莫耳) 溶解在無水乙醇 (15毫升) 中且添加三乙胺 (0.68公克, 6.6毫莫耳)，接著添加羥胺鹽酸鹽 (0.39公克, 5.6毫莫耳)。將反應混合物轉移至預加熱之油浴中且在80°C下攪拌24小時。在完全反應之後，在減壓下移除溶劑且將殘餘物以己烷/EtOAc (1:1) 清洗，得到0.61公克 (50%產率) (Z)-4-胺基-N'-羥基-7-((6aR,8R,9R,9aS)-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺T。以此材料的原樣子用於下一反應。

步驟3：乙酸((6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-(Z)-N'-乙醯氧基胺甲醯亞胺基)-4-胺基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧

雜二賽洛新-9-酯U之製備作用

將(Z)-4-胺基-N'-羥基-7-( (6aR,8R,9R,9aS) )-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺T (0.6公克, 1.0毫莫耳) 溶解在二氯甲烷與吡啶/7:3之混合物(10毫升)中且將混合物冷卻至0°C。在10分鐘之後, 添加乙酸酐(1毫升), 將混合物溫熱至室溫且攪拌4小時。在完全反應之後, 在減壓下移除溶劑且將殘餘物以二氯甲烷: 甲醇(9:1)溶析之矽膠管柱層析術純化, 得到0.47公克(69%產率)乙酸( (6aR,8R,9R,9aR) )-8-(5-(Z)-N'-乙醯氧基胺甲醯亞胺基)-4-胺基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯U。使用未進一步特徵化的此材料。

步驟4: 乙酸( (6aR,8R,9R,9aR) )-8-(4-胺基-5-胺甲醯亞胺基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯V之製備作用

將乙酸( (6aR,8R,9R,9aR) )-8-(5-(Z)-N'-乙醯氧基胺甲醯亞胺基)-4-胺基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯U(450毫克, 0.69毫莫耳) 溶解在惰性氣體下的甲醇/乙酸(3:2)(10毫升)中且添加甲酸(0.32毫升

， 6.9毫莫耳） 、 碳酸鉀（ 0.48公克， 3.4毫莫耳） 及活化 Pd/C（ 10莫耳%） 。 將反應混合物在室溫下攪拌12小時。 在如以 LC/MS顯示完全反應之後， 將混合物經由矽藻土過濾且以甲醇（ 3x20毫升） 清洗。 在減壓下移除合併的溶劑且將殘餘物以二氯甲烷/甲醇（ 8： 2） 溶析之矽膠管柱層析術純化， 得到 0.29公克（ 59%產率） 乙酸（ （ 6aR,8R,9R,9aR） -8-（ 4-胺基-5-胺甲醯亞胺基-7H-吡咯並 [2,3-d]嘓啶-7-基） -2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並 [3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯 V。 使用未進一步特徵化的此材料。

步驟 5： 4-胺基-7-（ （ 6aR,8R,9R,9aS） -9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並 [3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基） -7H-吡咯並 [2,3-d]嘓啶-5-羧醯亞胺醯胺 W之製備作用

將乙酸（ （ 6aR,8R,9R,9aR） -8-（ 4-胺基-5-胺甲醯亞胺基-7H-吡咯並 [2,3-d]嘓啶-7-基） -2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並 [3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯 V（ 290毫克， 0.49毫莫耳） 溶解在甲醇中的 1.0M氨（ 5毫升） 中， 放入密封試管中且在室溫下攪拌24小時。 在完全反應之後， 在減壓下移除溶劑。 將殘餘物以二氯甲烷/甲醇（ 7： 3） 溶析之矽膠管柱層析術純化， 得到 152毫克（ 56%產率） 4-胺基-7-（ （ 6aR,8R,9R,9aS） -9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並 [3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基） -

7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺 W。使用未進一步特徵化的此材料。

步驟 6：三氟甲烷磺酸（（6aR,8R,9R,9aR）-8-（4-胺基-5-胺甲醯亞胺基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯 X 之製備作用

將 4-胺基-7-（（6aR,8R,9R,9aS）-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺 W（150 毫克，0.27 毫莫耳）溶解在無水吡啶（10 毫升）中且將混合物冷卻至 -10°C。在 10 分鐘之後，經由注射器逐滴添加三氟甲烷磺酸酐（0.08 毫升，0.29 毫莫耳）。將反應混合物溫熱至 0°C 且攪拌 4 小時。在完全反應之後，將反應混合物以 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液（5 毫升）中止且以二氯甲烷（3x25 毫升）萃取。將有機相以水及食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以二氯甲烷/甲醇（7：3）溶析之矽膠管柱層析術純化，得到 99 毫克（54% 產率）三氟甲烷磺酸（（6aR,8R,9R,9aR）-8-（4-胺基-5-胺甲醯亞胺基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯 X。使用未進一步特徵化的此材料。

步驟 7：4-胺基-7-（（6aR,8R,9S,9aS）-9-疊氮基-

2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺 Y 之製備作用

將三氟甲烷磺酸 ((6aR,8R,9R,9aR)-8-(4-胺基-5-胺甲醯亞胺基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯 X (90毫克, 0.13毫莫耳) 溶解在惰性氣體下的無水二甲基甲醯胺 (10毫升) 中且添加疊氮鈉 (0.35毫克, 0.52毫莫耳)。將反應混合物加熱至 60-80°C 經 12 小時。在完全反應之後, 將反應混合物以水 (10毫升) 中止且以乙酸乙酯 (3x20毫升) 萃取。將有機相以水及食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以二氯甲烷/甲醇 (8:2) 溶析之矽膠管柱層析術純化, 得到 41 毫克 (54% 產率) 4-胺基-7-((6aR,8R,9S,9aS)-9-疊氮基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺 Y。使用未進一步特徵化的此材料。

步驟 8: 4-胺基-7-((2R,3S,4S,5R)-3-疊氮基-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺 42 之製備作用

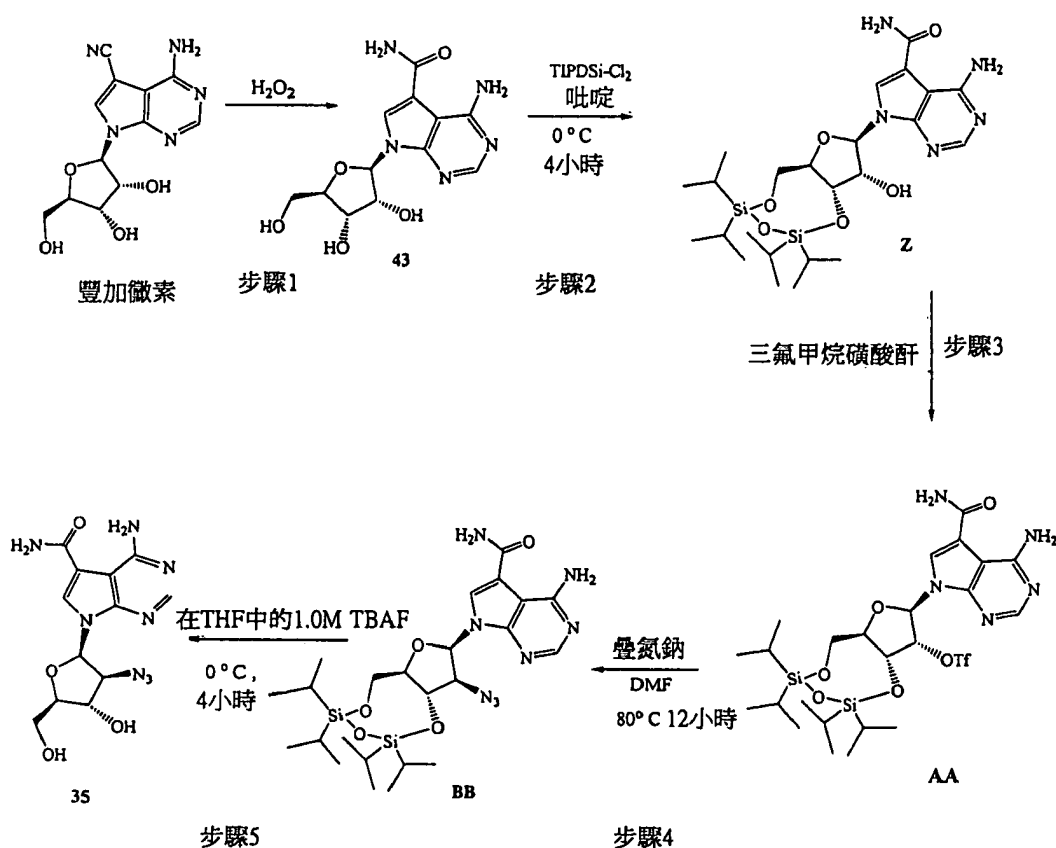
將 4-胺基-7-((6aR,8R,9S,9aS)-9-疊氮基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯亞胺醯胺 Y (40 毫克



， 0.06 毫莫耳 ) 溶解在預冷卻至 0°C 的無水 THF ( 2 毫升 ) 中且允許在 0°C 下攪拌 10 分鐘。在此時間之後，添加在 THF 中的 1.0 M TBAF ( 0.2 毫升 ) ，允許混合物溫熱至室溫且攪拌 1-2 小時。在完全反應之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以二氯甲烷 / 甲醇 ( 7 : 3 ) 溶析之矽膠管柱層析術純化，得到 11 毫克 ( 47% 產率 ) 4-胺基 -7- ( ( 2R,3S,4S,5R ) -3-疊氮基 -4-羥基 -5- ( 羥甲基 ) 四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -5-羧醯亞胺 42 ; LC/MS: M<sup>+</sup> 334.16 (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>, M.W: 333.13) ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.41-6.42 (d, 1H), 5.82-5.85 (m, 1H), 5.49-5.55 (m, 1H), 4.47-4.48 (m, 1H), 3.75-3.78 (m, 2H)。

實例 30 及 31 : 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R,4S,5R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) 四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -5-羧醯胺 43 及 4-胺基 -7- ( ( 2R,3S,4S,5R ) -3-疊氮基 -4-羥基 -5- ( 羥甲基 ) 四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -5-羧醯胺 35 之製備作用

## 流程 E24



步驟 1 : 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R,4S,5R ) -3,4-二羥基 -5-(羥甲基) 四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -5-羧醯胺 43 之製備作用

將豐加儂素 ( 2.9 公克 , 1 毫莫耳 ) 溶解在  $\text{K}_2\text{CO}_3$  飽和水溶液 ( 50 毫升 ) 中且冷卻至  $0^\circ\text{C}$  。在 15 分鐘之後 , 添加  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( 10 毫升 ) 。允許混合物溫熱至室溫且攪拌 12 小時。在如以 LC/MS 顯示完全反應之後 , 將固體過濾 , 以水清洗且在真空下經 12 小時乾燥 , 得到 2.1 公克 ( 68% 產率 ) 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R,4S,5R ) -3,4-二羥基 -5-(羥甲基) 四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -5-羧醯胺 43 。

步驟 2 : 4-胺基 -7- ( ( 6aR,8R,9R,9aS ) -9-羥基 -

2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 Z 之製備作用

將 4-胺基-7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 43 (2.1 公克, 6.7 毫莫耳) 溶解在無水吡啶 (15 毫升) 中且冷卻至 0°C。在 10 分鐘之後, 添加 TIPDSi-Cl<sub>2</sub> (2.5 公克, 8.1 毫莫耳) 且允許混合物溫熱至室溫。在 3 小時之後, 將反應混合物以 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (5 毫升) 中止且以二氯甲烷 (3x50 毫升) 萃取。將有機相以水及食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以己烷/乙酸乙酯 (1:1) 溶析之矽膠管柱層析術純化, 得到 2.3 公克 (62% 產率) 4-胺基-7-((6aR,8R,9R,9aS)-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 Z。

步驟 3: 三氟甲烷磺酸 ((6aR,8R,9R,9aR)-8-(4-胺基-5-胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯 AA 之製備作用

將 4-胺基-7-((6aR,8R,9R,9aS)-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 Z (2.3 公克, 4.1 毫莫耳) 溶解在無水吡啶 (25 毫升) 中且將混合物冷卻至 -

10°C。在14分鐘之後，經由注射器逐滴添加三氟甲烷磺酸酐（1.47公克，5.2毫莫耳）。允許反應混合物溫熱至0°C。在0°C下4小時之後，將反應混合物以NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液（10毫升）中止且以二氯甲烷（3x50毫升）萃取。將有機相以水及食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以己烷/乙酸乙酯（7：3）溶析之矽膠管柱層析術純化，得到2.0公克（70%產率）三氟甲烷磺酸（（6aR,8R,9R,9aR）-8-（4-胺基-5-胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯AA。

步驟4：4-胺基-7-（（6aR,8R,9S,9aS）-9-疊氮基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺BB之製備作用

將三氟甲烷磺酸（（6aR,8R,9R,9aR）-8-（4-胺基-5-胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯AA（2.0公克，2.9毫莫耳）溶解在惰性氣體下的無水二甲基甲醯胺（20毫升）中且添加疊氮鈉（0.76公克，11.6毫莫耳）。將反應混合物加熱至60-80°C經12小時。將反應混合物以水（15毫升）中止且以乙酸乙酯（3x50毫升）萃取。將有機相以水及食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以己烷/乙酸乙酯（7：3）溶析之矽膠

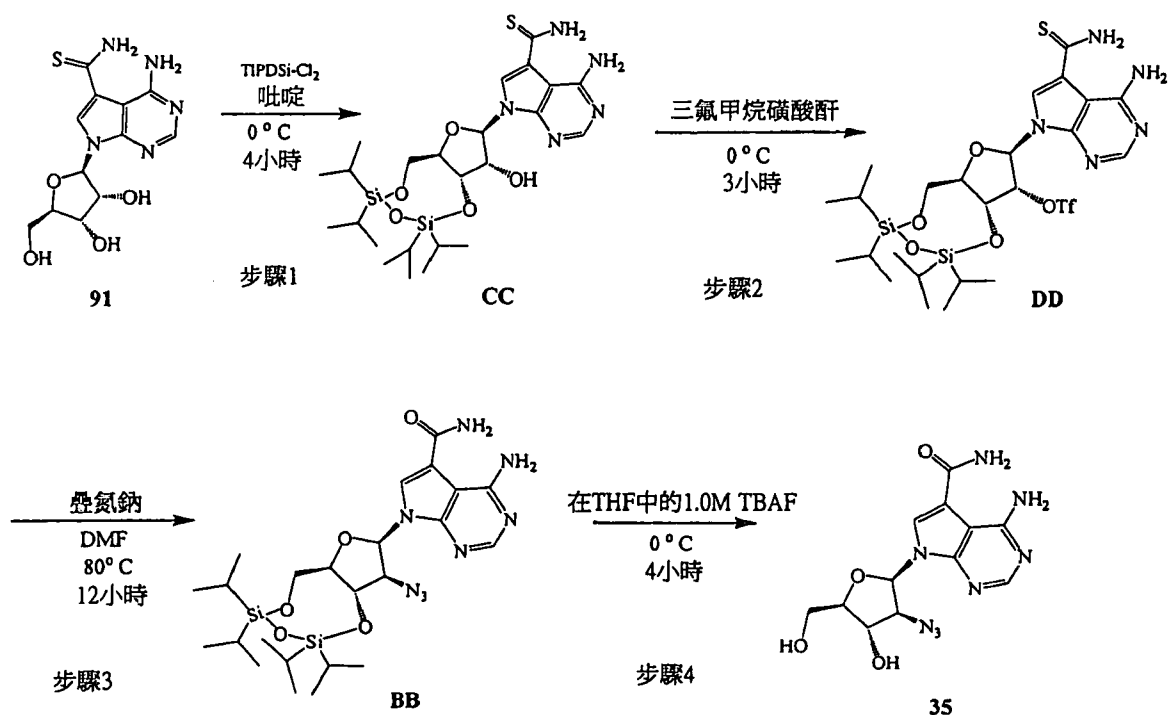
管柱層析術純化，得到 1.1 公克（68% 產率）4-胺基-7-（（6aR,8R,9R,9aS）-9-疊氮基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 BB。

步驟 5：4-胺基-7-（（2R,3S,4S,5R）-3-疊氮基-4-羥基-5-（羥甲基）四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 35 之製備作用

將 4-胺基-7-（（6aR,8R,9R,9aS）-9-疊氮基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 BB（1.1 公克，1.9 毫莫耳）溶解在預冷卻至 0℃ 的無水 THF（15 毫升）中且允許在 0℃ 下攪拌。在 10 分鐘之後，添加在 THF 中的 1.0M TBAF（2.5 毫升），將混合物溫熱至室溫且攪拌 3-4 小時。在完全反應之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以二氯甲烷/甲醇（7：3）溶析之矽膠管柱層析術純化，得到 340 毫克（53% 產率）4-胺基-7-（（2R,3S,4S,5R）-3-疊氮基-4-羥基-5-（羥甲基）四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 35。使用未進一步特徵化的此材料合成化合物 36。

實例 32：4-胺基-7-（（2R,3S,4S,5R）-3-疊氮基-4-羥基-5-（羥甲基）四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 35 之製備作用的可替換合成法

## 流程 E25



步驟 1：4-胺基-7-((6aR,8R,9R,9aS)-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呔並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-羧硫醯胺 CC 之製備作用

將 4-胺基-7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呔喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-羧硫醯胺 91 (2.1 公克, 6.4 毫莫耳) 放入無水吡啶 (20 毫升) 中且冷卻至 0°C。在 10 分鐘之後, 添加 TIPDSi-Cl<sub>2</sub> (2.23 公克, 7.0 毫莫耳) 且允許反應混合物溫熱至室溫。在攪拌 4-5 小時之後, 停止反應且以 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (15 毫升) 中止。將混合物以二氯甲烷 (3x50 毫升) 萃取且將有機相以水及食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以二氯甲烷/甲醇 (9:1) 溶析之矽膠管柱層析術純化, 得到 1.1 公克 (30%) 4-胺基-7-((6aR,8R,9R,9aS)

) -9- 羥基 -2,2,4,4- 四異丙基四氫 -6H- 呋並 [3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新 -8-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶 -5-羧硫醯胺 CC。

步驟 2：三氟甲烷磺酸 ( ( 6aR,8R,9R,9aR ) -8- ( 4-胺基 -5-硫代胺甲醯基 -7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶 -7-基 ) -2,2,4,4-四異丙基四氫 -6H-呋並 [3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新 -9-酯 DD 之製備作用

將 4-胺基 -7- ( ( 6aR,8R,9R,9aS ) -9-羥基 -2,2,4,4-四異丙基四氫 -6H-呋並 [3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新 -8-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶 -5-羧硫醯胺 CC ( 1.1 公克 , 1.9 毫莫耳 ) 溶解在無水吡啶 ( 20 毫升 ) 中且冷卻至 -10℃。在 14 分鐘之後 , 經由注射器逐滴添加三氟甲烷磺酸酐 ( 0.6 公克 , 2.1 毫莫耳 )。將反應混合物溫熱至 0℃ 且攪拌 3 小時。在完全反應之後 , 將反應混合物以 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 10 毫升 ) 中止且以二氯甲烷 ( 3x50 毫升 ) 萃取。將有機相以水及食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以己烷 /EtOAc ( 1 : 1 ) 溶析之矽膠管柱層析術純化 , 得到 0.7 公克 ( 51% ) 三氟甲烷磺酸 ( ( 6aR,8R,9R,9aR ) -8- ( 4-胺基 -5-硫代胺甲醯基 -7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶 -7-基 ) -2,2,4,4-四異丙基四氫 -6H-呋並 [3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新 -9-酯 DD。

步驟 3：4-胺基 -7- ( ( 6aR,8R,9S,9aS ) -9-疊氮基 -

2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-咪並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 BB 之製備作用

將三氟甲烷磺酸 ((6aR,8R,9R,9aR)-8-(4-胺基-5-硫代胺甲醯基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-咪並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-9-酯 DD (0.7公克, 1.0毫莫耳) 放入在惰性氣體下的無水 DMF (20毫升) 中且添加疊氮鈉 (0.26公克, 4.0毫莫耳)。將反應混合物加熱至 60-80°C 經 12 小時。LC/MS 顯示僅 557M<sup>+</sup> 而非預期的 M<sup>+</sup>593。停止反應, 以水 (15毫升) 中止且以乙酸乙酯 (3x25毫升) 萃取。將有機相以水及食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以己烷/EtOAc (1:1) 溶析之矽膠管柱層析術純化, 得到 0.26 公克 (45%) 4-胺基-7-((6aR,8R,9S,9aS)-9-疊氮基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-咪並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 BB。

步驟 4: 4-胺基-7-((2R,3S,4S,5R)-3-疊氮基-4-羥基-5-(羥甲基)四氫咪喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 35 之製備作用

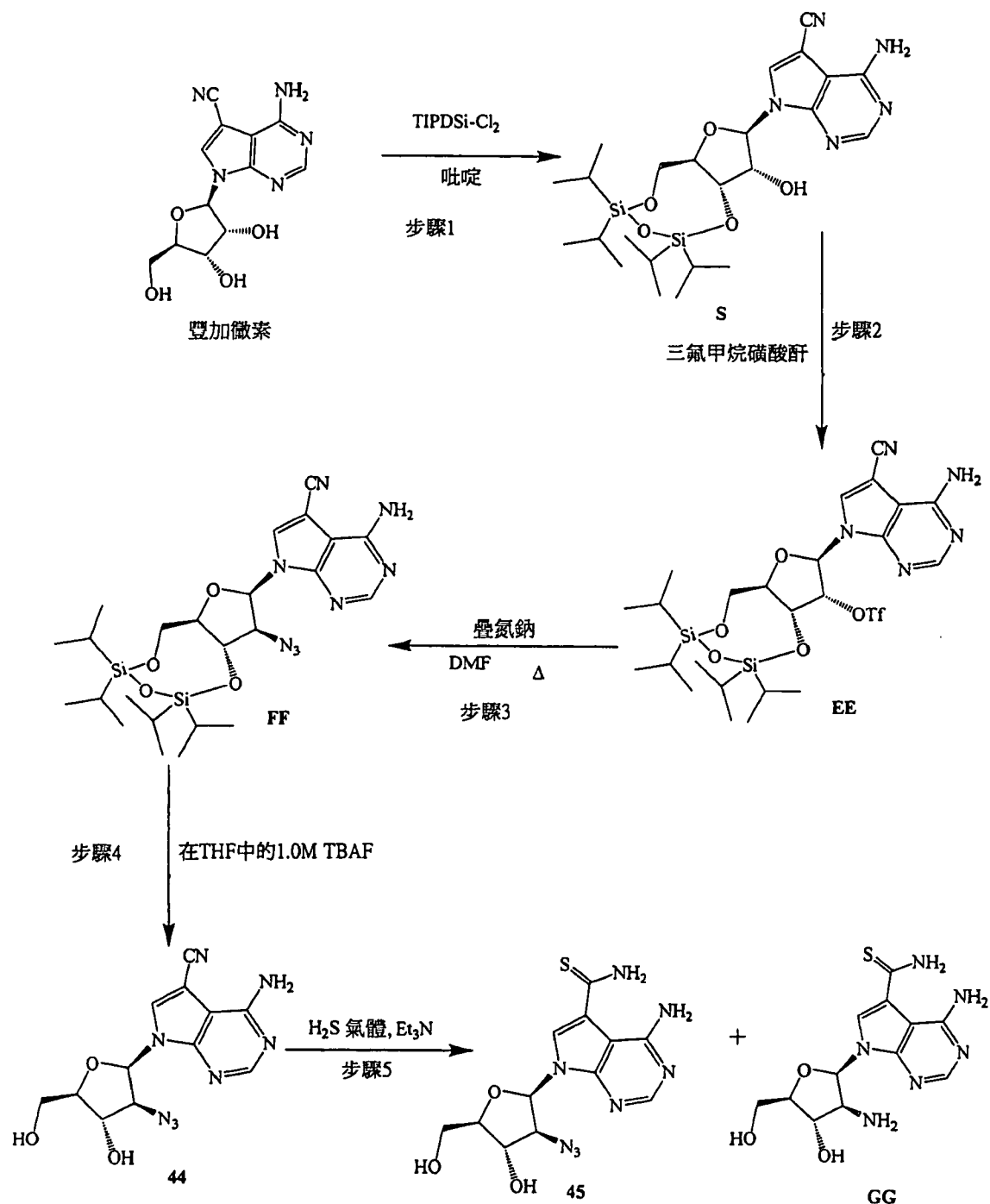
將 4-胺基-7-((6aR,8R,9S,9aS)-9-疊氮基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-咪並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 BB (0.22公克, 0.38毫莫耳) 溶解在預冷卻的無水 THF (10毫升) 中且允



許在 0°C 下攪拌 10 分鐘。在此時間之後，添加在 THF 中的 1.0M TBAF (2.0 毫升)，將混合物溫熱至室溫且攪拌 3-4 小時。在完全反應之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以二氯甲烷/甲醇 (6:4) 溶析之矽膠管柱層析術純化，得到 51 毫克 (40%) 4-胺基-7-((2R,3S,4S,5R)-3-疊氮基-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧醯胺 35。LC/MS:  $M^+$  335.1 ( $C_{12}H_{14}N_8O_4$ , M.W: 334.11)。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.34-6.36 (d, 1H), 4.49-4.51 (m, 1H), 4.29-4.31 (m, 1H), 4.16-4.17 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 2H)。

實例 33 及 34: 4-胺基-7-((2R,3S,4S,5R)-3-疊氮基-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈 44 及 4-胺基-7-((2R,3S,4S,5R)-3-疊氮基-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺 45 之製備作用

## 流程 E26



步驟 1：4-氨基-7-((6aR,8R,9R,9aS)-9-羟基-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-吡啶并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二赛洛新-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲脒 S

將豐加黴素 (1.46 公克, 5 毫莫耳) 溶解在無水吡啶 (15 毫升) 中且冷卻至 0°C。添加 TIPDSi-Cl<sub>2</sub> (1.73 公克,

5.5毫莫耳)且允許反應溫熱至室溫。將其攪拌3小時，接著將反應混合物以 $\text{NaHCO}_3$ 飽和溶液(5毫升)中止且以二氯甲烷(3x25毫升)萃取。將合併的二氯甲烷萃取物以水及食鹽水清洗。將二氯甲烷層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以管柱層析術(矽膠)純化。溶析溶劑為己烷：乙酸乙酯(1：1)。將分離的化合物S前進至下一反應。獲得1.3公克(50%)。

步驟2：4-胺基-7-( (6aR,8R,9R,9aS) )-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈EE

將化合物S(1.2公克，2.2毫莫耳)溶解在無水吡啶(20毫升)中且冷卻至 $-10^\circ\text{C}$ 。在14分鐘之後，經由注射器逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(0.7公克，2.4毫莫耳)。將反應混合物溫熱至 $0^\circ\text{C}$ 且攪拌4小時。接著將反應混合物以 $\text{NaHCO}_3$ 飽和溶液(5毫升)中止且以二氯甲烷(3x25毫升)萃取。將合併的二氯甲烷萃取物以水及接著以食鹽水清洗。將二氯甲烷層分離且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以管柱層析術(矽膠)純化。溶析溶劑為己烷：乙酸乙酯(7：3)。將分離的化合物EE前進至下一反應。獲得0.9公克(60%)。

步驟3：4-胺基-7-( (6aR,8R,9S,9aS) )-9-疊氮基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋並[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二

賽洛新-8-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-甲脞 FF

將化合物 EE (0.9 公克, 1.3 毫莫耳) 溶解在無水二甲基甲醯胺 (20 毫升) 中且將疊氮鈉 (0.35 公克, 5.4 毫莫耳) 添加於此溶液中。將反應混合物加熱至 60-80°C 且攪拌 12 小時。將反應混合物以水 (15 毫升) 中止且以乙酸乙酯 (3x25 毫升) 萃取。將合併的乙酸乙酯萃取物以水及接著以食鹽水清洗。將乙酸乙酯分離且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以管柱層析術 (矽膠) 純化。溶析溶劑為己烷: 乙酸乙酯 (7:3)。將分離的化合物 FF 前進至下一反應。獲得 0.36 公克 (48%)。

步驟 4: 4-胺基-7-((2R,3S,4S,5R)-3-疊氮基-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-甲脞 44

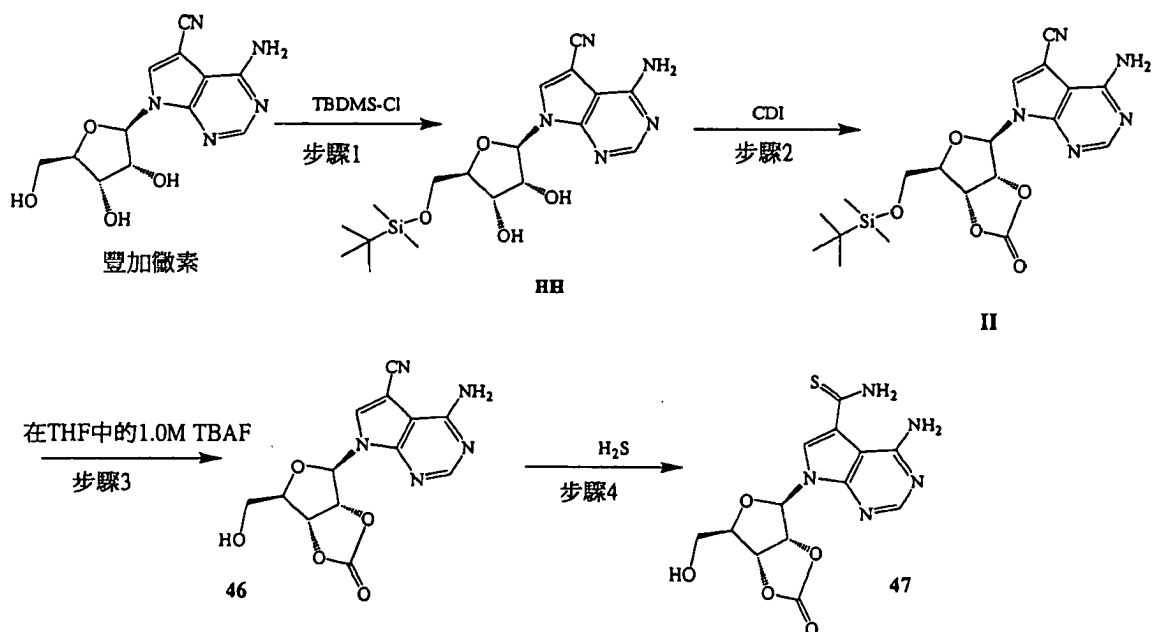
將化合物 FF (0.3 公克, 0.53 毫莫耳) 溶解在預冷卻的無水 THF (15 毫升) 中且允許在 0°C 下攪拌 10 分鐘。在此時間之後, 添加在 THF 中的氟化四丁基銨 (1.0M, 2.5 毫升) 且將反應溫熱至室溫。將反應攪拌 3-4 小時。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以管柱層析術 (矽膠) 純化。溶析溶劑為二氯甲烷: 甲醇 (7:3)。將分離的化合物 4-胺基-7-((2R,3S,4S,5R)-3-疊氮基-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-甲脞 44 前進至下一反應。獲得 80 毫克 (47%)。

步驟 5：4-胺基-7-（（2R,3S,4S,5R）-3-疊氮基-4-羥基-5-（羥甲基）四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺 45

將化合物 44（55 毫克，0.17 毫莫耳）溶解 2 毫升無水吡啶中。將緩慢的硫化氫氣體流（具有 T-沖洗閥的不銹鋼細壓縮汽缸，來自 Aldrich 之目錄批號：295442-227G）通過反應混合物 8-10 小時。在 8 小時的反應時間之後，LC/MS 顯示形成 45 與還原的產物 GG。起始化合物 44 亦以約 20-30% 存在。停止反應且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物以管柱層析術（矽膠）純化。溶析溶劑為二氯甲烷：甲醇（8：2）。45：LC/MS：M<sup>+</sup> 351.0（C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S，M.W：350.36）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CD<sub>3</sub>OD）：8.12（s，1H），7.96（s，1H），6.60-6.62（d，1H），4.44-4.85（m，1H），3.90-3.91（m，1H），3.84-3.89（m，2H），3.21-3.25（m，1H）。

實例 35 及 36：4-胺基-7-（（3aR,4R,6R,6aR）-6-（羥甲基）-2-氧代四氫呋並[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基（dioxol-4-yl））-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈 46 及 4-胺基-7-（（3aR,4R,6R,6aR）-6-（羥甲基）-2-氧代四氫呋並[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺 47 之製備作用

## 流程 E27



步驟 1：4-氨基-7-((2R,3R,4S,5R)-5-((第三丁基二甲基矽氧基)甲基)-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-甲腈 HH

將豐加黴素 (1.46 公克, 5 毫莫耳) 溶解在無水二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中且將咪唑 (0.68 公克, 10 毫莫耳) 添加於其中。將此混合物冷卻至 0°C 且在 10 分鐘之後添加 TBDMS-Cl (0.82 公克, 5.5 毫莫耳)。允許其溫熱至室溫且攪拌 3 小時。LC/MS 顯示反應完全。其亦顯示 3-5% 二-O-矽基化合物。將反應混合物以 NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液 (5 毫升) 中止且以乙酸乙酯 (3x25 毫升) 萃取。將合併的乙酸乙酯萃取物以水及接著以食鹽水清洗。將乙酸乙酯層分離且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以管柱層析術 (矽膠) 純化。溶析溶劑為 DCM: 甲醇 (9:1)。將分離的化合物 HH 前進至下一反應。獲得 1.2 公克 (60%)。

步驟 2：4-胺基-7-（（3aR,4R,6R,6aR）-6-（（第三丁基二甲基矽氧基）甲基）-2-氧代四氫呋並[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-甲腈 II

將化合物 HH（1.0 公克，2.5 毫莫耳）溶解在無水二甲基甲醯胺（10 毫升）中且冷卻至 0°C。在 0°C 下 15 分鐘之後，添加羰基二咪唑（CDI）（0.9 公克，5.5 毫莫耳）。允許反應混合物溫熱至室溫且攪拌 24 小時。當完成反應時，將其以水（10 毫升）中止且以乙酸乙酯（3x25 毫升）萃取。將合併的乙酸乙酯萃取物以水及接著以食鹽水清洗。將乙酸乙酯層分離且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以管柱層析術純化。溶析溶劑為二氯甲烷：甲醇（8：2）。將分離的 2,3-碳酸酯化合物 II 前進至下一反應。獲得 0.55 公克（52%）。

步驟 3：4-胺基-7-（（3aR,4R,6R,6aR）-6-（羥甲基）-2-氧代四氫呋並[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-甲腈 46

將化合物 II（0.5 公克，1.6 毫莫耳）溶解在預冷卻的無水 THF（5 毫升）中且允許在 0°C 下攪拌 10 分鐘。在此時間之後，添加在四氫呋喃中的氟化四丁基銨（0.5 毫升，1.0M）且將反應溫熱至室溫。將其攪拌 1-2 小時。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以管柱層析術純化。溶析溶劑為二氯甲烷：甲醇（7：3）。將分離的 4-胺基-7-（（3aR,4R,6R,6aR）-6-（羥甲基）-2-氧代四氫呋並[3,4-

d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈 46 前進至下一反應。獲得 0.163 公克 (45%)。LC/MS:  $M^+$  318.7 ( $C_{13}H_{11}N_5O_5$ , M.W: 317.26)。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.41-6.42 (d, 1H), 5.82-5.85 (m, 1H), 5.49-5.55 (m, 1H), 4.47-4.48 (m, 1H), 3.75-3.78 (m, 2H)。

步驟 4: 4-胺基-7-( (3aR,4R,6R,6aR) -6-(羥甲基)-2-氧代四氫呋並[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-羧硫醯胺 47

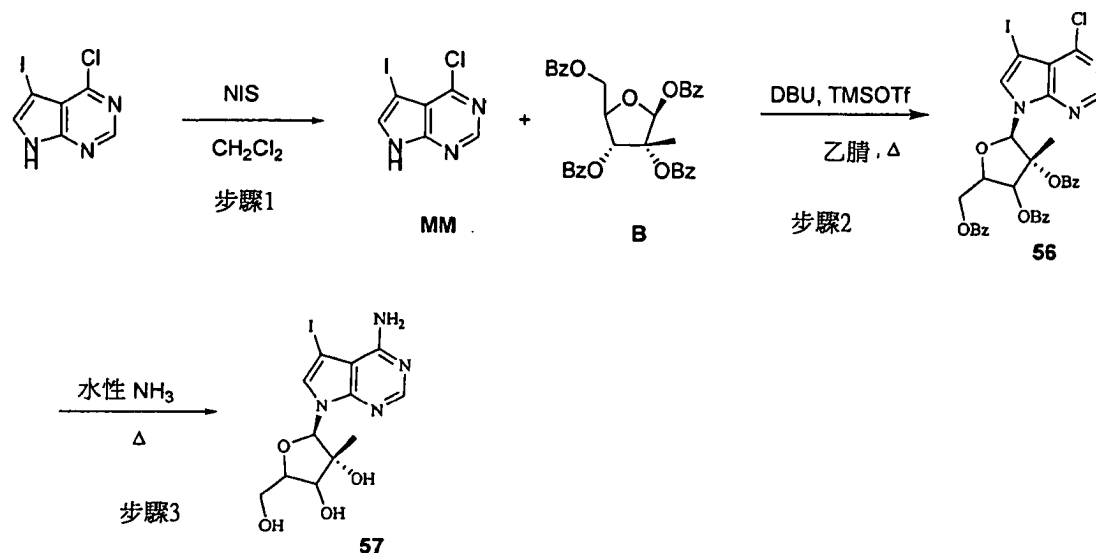
將 46 (0.15 公克, 0.47 毫莫耳) 溶解在無水吡啶 (5 毫升) 中且將催化量三乙胺添加於其中。將緩慢的硫化氫氣體流 (具有 T-沖洗閥的不銹鋼細壓縮汽缸, 來自 Aldrich 之目錄批號: 295442-227G) 通過反應混合物 1 小時。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以管柱層析術純化。溶析溶劑為二氯甲烷: 甲醇 (6:4)。分離出具有 30% 產率的 47。LC/MS:  $M^+$  352.8 ( $C_{13}H_{13}N_5O_5S$ , M.W: 351.34)。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.36-6.37 (d, 1H), 5.80-5.83 (m, 1H), 5.52-5.55 (m, 1H), 4.31-4.44 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 1H)。

實例 37 及 38: (2R,3R) -5-(苯甲醯氧基甲基)-2-(4-氯-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 56 及 (2R,3R) -2-(4-胺基-5-碘-7H-



吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-3,4-二醇 57之製備作用

流程 E30



步驟 1：4-氯-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶 MM

將 NIS (14 公克, 62.5 毫升) 添加至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 毫升) 中的 4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶 (8 公克, 52.3 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 5 小時。LC-MS 顯示完全反應。將混合物過濾且將過濾固體以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 毫升) 及接著以熱水 (500 毫升) 清洗。接著將固體在 40°C 的真空烘箱中經 2 天乾燥, 得到成爲灰色固體的 4-氯-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶 MM (13.6 公克, 93%)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.97 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)。LC/MS  $m/z$  279.9 (M+H)。

步驟 2：(2R,3R)-5-(苯甲醯氧基甲基)-2-(4-氯-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-甲基四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯 56

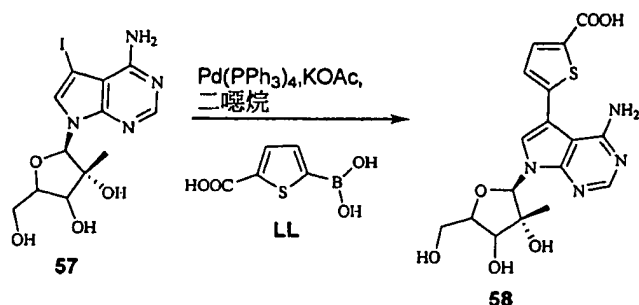
將 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯 (DBU) (5.5 毫升, 30.3 毫莫耳) 添加至無水乙腈 (200 毫升) 中的 MM (4.8 公克, 20.0 毫莫耳) 及 B (11.6 公克, 20.0 毫莫耳) 之懸浮液中。接著將混合物以 TMSOTf (7.2 毫升, 40.0 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘且接著在 80°C 下加熱 21 小時。LC-MS 分析揭露起始材料 MM 與產物 56 之混合物 (~4 : 1)。將混合物冷卻至室溫。將 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (250 毫升) 添加至反應混合物中且以 EtAOC (2x200 毫升) 萃取。將有機物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮, 得到橘色殘餘物。將橘色殘餘物溶解在最少量的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中且裝載在以矽膠/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 填充及以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtAOC (98 : 2 → 96 : 4) 溶析之管柱上。獲得成爲 56 與糖雜質之混合物的產物 (12.2 公克, ~85% 純度, 83%)。以未進一步純化的混合物用於下一步驟。

步驟 3 : (2R,3R) -2- (4-胺基 -5-碘 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基) -5- (羥甲基) -3-甲基四氫呋喃 -3,4-二醇 57

將在 1,4-二噁烷 (75 毫升) 中的 56 (6.0 公克, 8.1 毫莫耳) 與水性 NH<sub>3</sub> (75 毫升) 之混合物在 80°C 下攪拌 16 小時。LC-MS 分析揭露完全反應。將混合物濃縮至乾燥。接著將混合物懸浮在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9 : 1) 中且裝載在以矽膠/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 填充之管柱上。將管柱以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9 : 1 → 1 : 1) 溶析。收集含有需求產物的份且濃縮, 得到成爲白色固體的 57 (2.6 公克, 79%)。

實例 39：5-（4-胺基-7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基）噻吩-2-羧酸 58 之製備作用

流程 E31



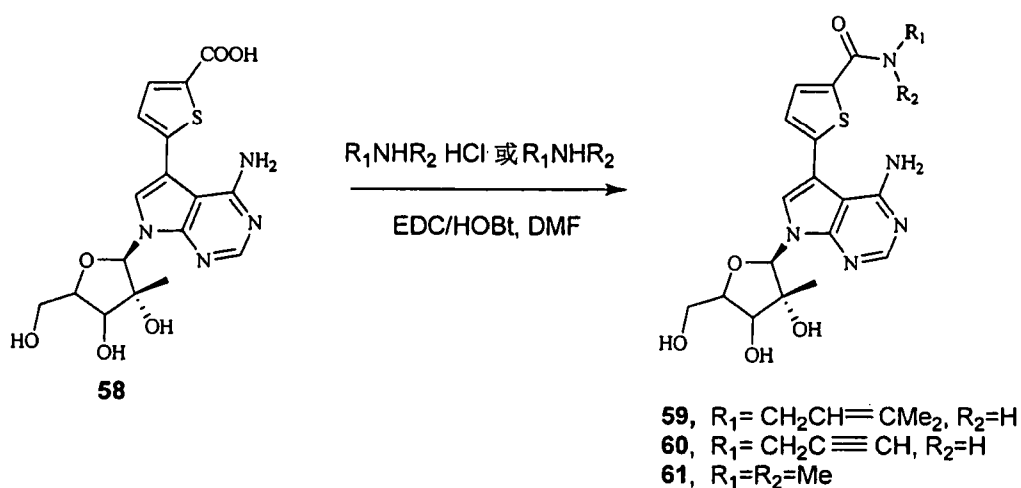
5-（4-胺基-7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基）噻吩-2-羧酸 58 之製備作用

將在 1,4-二噁烷（10 毫升）中的（2R,3R）-2-（4-胺基-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-3,4-二醇 57（500 毫克，1.2 毫莫耳）、5-硼基噻吩(boronothiophene)-2-羧酸 LL（311 毫克，1.8 毫莫耳）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （139 毫克，0.12 毫莫耳）與 KOAc（353 毫克，3.6 毫莫耳）之混合物以氮氣沖洗 10 分鐘。將混合物在 80°C 下攪拌 16 小時。在冷卻至周圍溫度之後，將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物裝載在以矽膠/ $\text{CHCl}_3$  填充之管柱上。將管柱以含有 0.5% 濃縮水性  $\text{NH}_4\text{OH}$  的  $\text{CHCl}_3$  中的 10-40% 甲醇溶析。收集含有產物 58 的份且濃縮，得到棕色固體（423 毫克，86%）。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.15(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.55(d, 1H,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.05(d, 1H,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.30(s,

1H), 4.1(m, 3H), 3.8(m, 1H), 0.88(m, 3H); LC-MS: 407.1(M+1)。

實例 40、41 及 42：5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-(3-甲基丁-2-烯基)噻吩-2-羧醯胺 59；5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-(丙-2-炔基)噻吩-2-羧醯胺 60；及 5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-N,N-二甲基噻吩-2-羧醯胺 61 之製備作用

### 流程 E32



5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-(3-甲基丁-2-烯基)噻吩-2-羧醯胺 59 之製備作用

將在 DMF 中的 5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-

5- ( 羥 甲 基 ) -3- 甲 基 四 氫 呋 喃 -2- 基 ) -7H- 吡 咯 並 [2,3-d] 嘧 啶 -5- 基 ) 噁 吩 -2- 羧 酸 58 ( 150 毫 克 , 0.36 毫 莫 耳 ) 、 EDC ( 83 毫 克 , 0.43 毫 莫 耳 ) 、 HOBt ( 64 毫 克 , 0.47 毫 莫 耳 ) 與 DIEA ( 0.23 毫 克 , 1.5 毫 莫 耳 ) 之 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 1 小 時 。 將 3- 甲 基 丁 -2- 烯 -1- 胺 鹽 酸 鹽 ( 0.1 公 克 , 0.8 毫 莫 耳 ) 添 加 至 混 合 物 中 且 將 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 16 小 時 。 將 混 合 物 濃 縮 至 乾 燥 。 將 殘 餘 物 裝 載 在 以 矽 膠 /CHCl<sub>3</sub> 填 充 之 管 柱 上 。 將 管 柱 以 在 CHCl<sub>3</sub> 中 的 5-30% 甲 醇 溶 析 。 分 離 出 與 EDC/HOBt 副 產 物 成 為 混 合 物 的 產 物 59 ( 42 毫 克 ) 。 接 著 將 混 合 物 溶 解 在 1M HCl 水 溶 液 中 且 以 EtOAc 萃 取 。 將 含 有 雜 質 的 EtOAc 層 丟 棄 。 將 水 層 的 pH 以 水 性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 調 整 至 ~8 且 以 EtOAc 萃 取 。 將 有 機 物 濃 縮 , 以 供 給 成 為 白 色 固 體 的 59 ( 5.6 毫 克 , 3% ) 。 <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.17(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.30(s, 1H), 5.3(m, 1H), 4.15(m, 1H), 4.0(m, 4H), 3.82(m, 1H), 1.75(s, 6H), 0.88(m, 3H); LC-MS: 474.2(M+1)。

5- ( 4- 胺 基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4- 二 羥 基 -5- ( 羥 甲 基 ) -3- 甲 基 四 氫 呋 喃 -2- 基 ) -7H- 吡 咯 並 [2,3-d] 嘧 啶 -5- 基 ) -N- ( 丙 -2- 炔 基 ) 噁 吩 -2- 羧 醯 胺 60 之 製 備 作 用

將 在 DMF 中 的 5- ( 4- 胺 基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4- 二 羥 基 -5- ( 羥 甲 基 ) -3- 甲 基 四 氫 呋 喃 -2- 基 ) -7H- 吡 咯 並 [2,3-d] 嘧 啶 -5- 基 ) 噁 吩 -2- 羧 酸 58 ( 150 毫 克 , 0.36 毫 莫 耳 ) 、 EDC ( 83 毫 克 , 0.43 毫 莫 耳 ) 、 HOBt ( 64 毫 克 , 0.47 毫 莫 耳 ) 與 DIEA ( 115 毫 克 , 0.9 毫 莫 耳 ) 之 混 合 物 在 室 溫 下 攪

拌1小時。將丙炔胺（0.5毫升）添加至混合物中且將混合物在室溫下攪拌16小時。LC-MS分析顯示~10-20%產物60。將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物裝載在以矽膠/CHCl<sub>3</sub>填充之管柱上。將管柱以在CHCl<sub>3</sub>中的5-30%甲醇溶析。分離出與EDC/HOBt副產物成爲混合物的產物60（42毫克）。接著將混合物溶解在1M HCl水溶液中且以EtOAc萃取。將含有雜質的EtOAc層丟棄。將水層的pH以水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>調整至~8且以EtOAc萃取。將有機物濃縮，以供給成爲白色固體的60（7毫克，5%）。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.17(s, 1H), 7.90(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.15(d, 1H), 6.30(s, 1H), 5.3(m, 1H), 4.14(m, 3H), 4.10(m, 2H), 3.86(m, 1H), 2.62(s, 1H), 0.88(m, 3H); LC-MS: 444.2(M+1)。

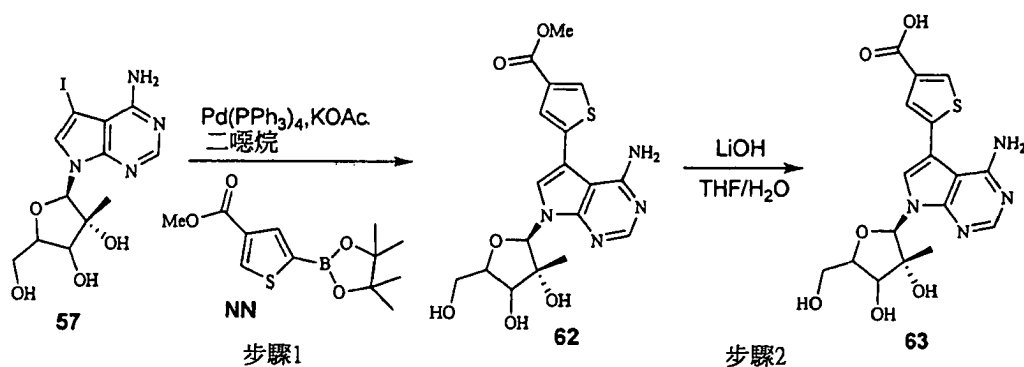
5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-N,N-二甲基噻吩-2-羧醯胺61之製備作用

將在DMF中的5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-2-羧酸58（150毫克，0.36毫莫耳）、EDC（83毫克，0.43毫莫耳）、HOBt（64毫克，0.47毫莫耳）與DIEA（115毫克，0.9毫莫耳）之混合物在室溫下攪拌1小時。將在THF中的二甲胺溶液（1毫升，1毫莫耳，1.0M溶液）添加至混合物中且將混合物在室溫下攪拌16小時。LC-MS分析顯示~10-20%產物61。將混合物濃縮至乾

燥。將殘餘物裝載在以矽膠/CHCl<sub>3</sub>填充之管柱上。將管柱以在CHCl<sub>3</sub>中的5-30%甲醇溶析。分離出與EDC/HOBt副產物成爲混合物的產物61(65毫克)。接著將混合物溶解在1M HCl水溶液中且以EtOAc萃取。將含有雜質的EtOAc層丟棄。將水層的pH以水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>調整至~8且以EtOAc萃取。將有機物濃縮,以供給成爲白色固體的61(17毫克,11%)。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.17(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.30(s, 1H), 4.17(m, 1H), 4.05(m, 2H), 3.83(m, 1H), 3.3(m, 6H), 0.88(m, 3H); LC-MS: 434.2(M+1)。

實例43及44: 5-(4-氨基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-羧酸甲酯62及5-(4-氨基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-羧酸63之製備作用

### 流程E33



步驟1: 5-(4-氨基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-

5-基) 噻吩-3-羧酸甲酯 62之製備作用

將在 1,4-二噁烷 ( 10 毫升 ) 及水 ( 2 毫升 ) 中的 ( 2R,3R ) -2-( 4-胺基-5-碘-7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-7-基 ) -5-( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃-3,4-二醇 57 ( 812 毫克, 2.0 毫莫耳 )、5-( 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 ( dioxaborolan ) -2-基 ) 噻吩-3-羧酸甲酯 NN ( 804 毫克, 3.0 毫莫耳 )、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( 115 毫克, 0.1 毫莫耳 ) 與 KOAc ( 590 毫克, 6.0 毫莫耳 ) 之混合物以氮氣沖洗 10 分鐘。將混合物在 80°C 下攪拌 3 小時。將混合物冷卻至周圍溫度且濃縮至乾燥。將殘餘物與來自相同步驟的粗殘餘物合併且溶解在 1M 水性 HCl ( 100 毫升 ) 與 EtOAc ( 100 毫升 ) 之混合物中且攪拌 5 分鐘。將層分離且將 EtOAc 層丟棄。將水層的 pH 以 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液調整至 ~8 且以 EtOAc ( 2x50 毫升 ) 萃取。將有機物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮, 得到成爲灰白色固體的 62 ( 794 毫克, 60% )。<sup>1</sup>H NMR 確認產物且顯示單一未鑑證之峰 ( 可能爲頻那醇硼烷 ( pinacolatoboran ) 副產物 )。以未進一步純化的此材料用於水解步驟。

步驟 2 : 5-( 4-胺基-7-( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基-5-( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃-2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-5-基 ) 噻吩-3-羧酸 63 之製備作用

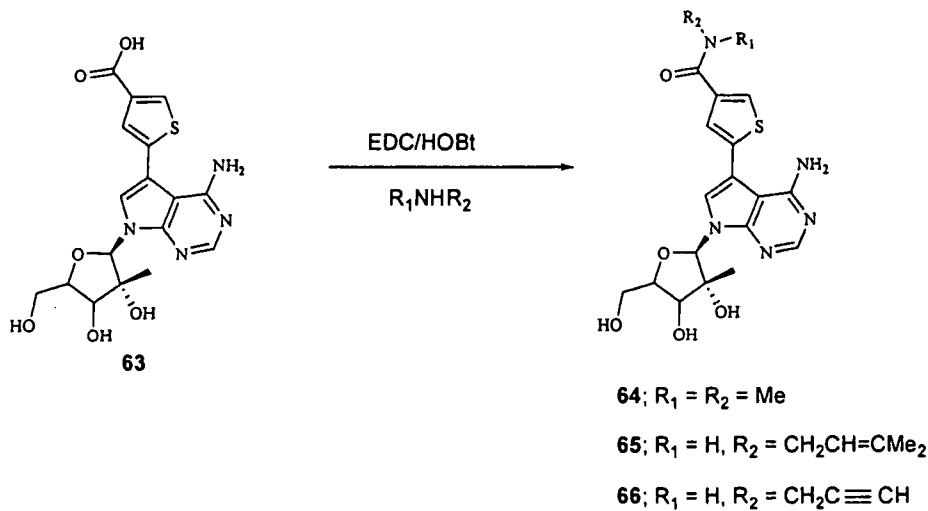
將在 THF ( 5 毫升 )、甲醇 ( 2 毫升 ) 與水 ( 2 毫升 ) 之混合物中的 5-( 4-胺基-7-( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基-5-( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃-2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-5-



基) 噻吩-3-羧酸甲酯 62 (790毫克, 1.9毫莫耳) 與 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.8公克, 19毫莫耳) 之混合物在室溫下攪拌5小時。將混合物濃縮至乾燥, 將殘餘物以乙酸 (2毫升) 酸化且裝載在以矽膠/CHCl<sub>3</sub>填充之管柱上。將管柱以 CHCl<sub>3</sub> 中的 10-40% 甲醇溶析。收集含有產物 63 的份且濃縮, 得到白色固體 (474毫克, 61%)。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.14(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.51(s, 1H), 7.43(d, 1H), 6.30(s, 1H), 4.16(m, 1H), 4.02(m, 2H), 3.82(m, 1H), 0.88(m, 3H); LC-MS: 407.1(M+1)。

實例 45、46 及 47: 5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-N,N-二甲基噻吩-3-羧醯胺 64; 5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-(3-甲基丁-2-烯基)噻吩-3-羧醯胺 65; 及 5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-(丙-2-炔基)噻吩-3-羧醯胺 66 之製備作用

## 流程 E34



5- ( 4- 胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4- 二 羥 基 -5- ( 羥 甲 基 ) -3- 甲 基 四 氫 呋 喃 -2- 基 ) -7H- 吡 咯 並 [2,3- d] 嘧 啶 -5- 基 ) -N,N- 二 甲 基 噻 吩 -3- 羧 醯 胺 64 之 製 備 作 用

將 在 DMF 中 的 5- ( 4- 胺 基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4- 二 羥 基 -5- ( 羥 甲 基 ) -3- 甲 基 四 氫 呋 喃 -2- 基 ) -7H- 吡 咯 並 [2,3- d] 嘧 啶 -5- 基 ) 噻 吩 -3- 羧 酸 63 ( 150 毫 克 , 0.36 毫 莫 耳 ) 、 EDC ( 83 毫 克 , 0.43 毫 莫 耳 ) 、 HOBt ( 64 毫 克 , 0.47 毫 莫 耳 ) 與 DIEA ( 115 毫 克 , 0.9 毫 莫 耳 ) 之 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 1 小 時 。 添 加 在 THF 中 的 二 甲 胺 溶 液 ( 1 毫 升 , 1 毫 莫 耳 , 1.0M 溶 液 ) 且 將 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 16 小 時 。 將 混 合 物 濃 縮 至 乾 燥 且 將 殘 餘 物 裝 載 在 以 矽 膠 /CHCl<sub>3</sub> 填 充 之 管 柱 上 。 將 管 柱 以 在 CHCl<sub>3</sub> 中 的 5-30% 甲 醇 溶 析 。 分 離 出 與 EDC/HOBt 副 產 物 成 為 混 合 物 的 產 物 64 。 接 著 將 混 合 物 溶 解 在 1M HCl 水 溶 液 中 且 以 EtOAc 萃 取 。 將 含 有 雜 質 的 EtOAc 層 丟 棄 。 將 水 層 的 pH 以 水 性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 調 整 至 ~8 且 以

EtOAc萃取。將有機物濃縮，以供給成爲白色固體的64（7毫克，5%）。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.16(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.23(d, 1H), 6.30(s, 1H), 4.15(m, 1H), 4.05(m, 2H), 3.82(m, 1H), 3.19(m, 3H), 3.10(s, 3H), 0.88(m, 3H); LC-MS: 434.2(M+1)。

5-（4-胺基-7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基）-N-（3-甲基丁-2-烯基）噻吩-3-羧醯胺65之製備作用

將在DMF中的5-（4-胺基-7-（（2R,3R）-3,4-二羥基-5-（羥甲基）-3-甲基四氫呋喃-2-基）-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基）噻吩-3-羧酸63（150毫克，0.36毫莫耳）、EDC（83毫克，0.43毫莫耳）、HOBt（64毫克，0.47毫莫耳）與DIEA（0.23毫克，1.5毫莫耳）之混合物在室溫下攪拌1小時。將3-甲基丁-2-烯-1-胺鹽酸鹽（0.1公克，0.8毫莫耳）添加至混合物中且將混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物裝載在以矽膠/CHCl<sub>3</sub>填充之管柱上。將管柱以在CHCl<sub>3</sub>中的5-30%甲醇溶析。分離出與EDC/HOBt副產物成爲混合物的產物65。接著將混合物溶解在1M HCl水溶液中且以EtOAc萃取。將含有雜質的EtOAc層丟棄。將水層的pH以水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>調整至~8且以EtOAc萃取。將有機物濃縮，以供給成爲白色固體的65（19.2毫克，11%）。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.16(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.48(d, 1H), 6.30(s, 1H), 5.28(m, 1H),

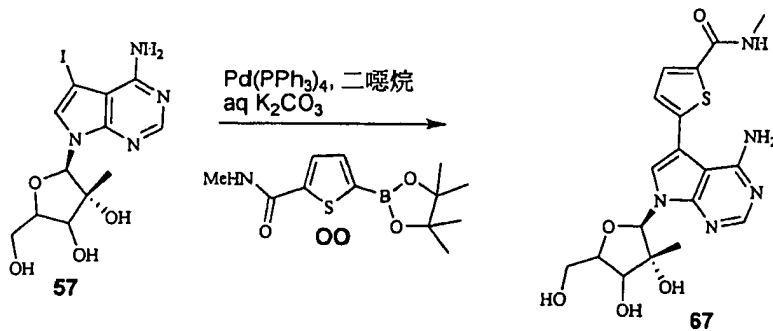
4.15(m, 1H), 4.06(m, 4H), 3.82(m, 1H), 1.74(s, 6H), 0.88(m, 3H); LC-MS: 474.2(M+1)。

5- ( 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘓啶 -5-基 ) -N- ( 丙 -2-炔基 ) 噻吩 -3-羧醯胺 66之製備作用

將在 DMF 中的 5- ( 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘓啶 -5-基 ) 噻吩 -3-羧酸 63 ( 150 毫克 , 0.36 毫莫耳 ) 、 EDC ( 83 毫克 , 0.43 毫莫耳 ) 、 HOBt ( 64 毫克 , 0.47 毫莫耳 ) 與 DIEA ( 115 毫克 , 0.9 毫莫耳 ) 之混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加丙炔胺 ( 0.5 毫升 ) 且將混合物在室溫下攪拌 16 小時。將混合物濃縮至乾燥且將殘餘物裝載在以矽膠 /CHCl<sub>3</sub> 填充之管柱上。將管柱以在 CHCl<sub>3</sub> 中的 5-30% 甲醇溶析。分離出與 EDC/HOBt 副產物成爲混合物的產物 66。接著將混合物溶解在 1M HCl 水溶液中且以 EtOAc 萃取。將含有雜質的 EtOAc 層丟棄。將水層的 pH 以水性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 調整至 ~8 且以 EtOAc 萃取。將有機物濃縮，以供給黃色固體。黃色固體的 LC-MS 分析揭露具有對應於需求產物 66 之相同質量 ( M+1=444 ) 的 2 種產物之混合物。

實例 48 : 5- ( 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘓啶 -5-基 ) -N-甲基噻吩 -2-羧醯胺 67 之製備作用

## 流程E35



5- ( 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶 -5-基 ) -N-甲基噻吩 -2-羧醯胺 67之製備作用

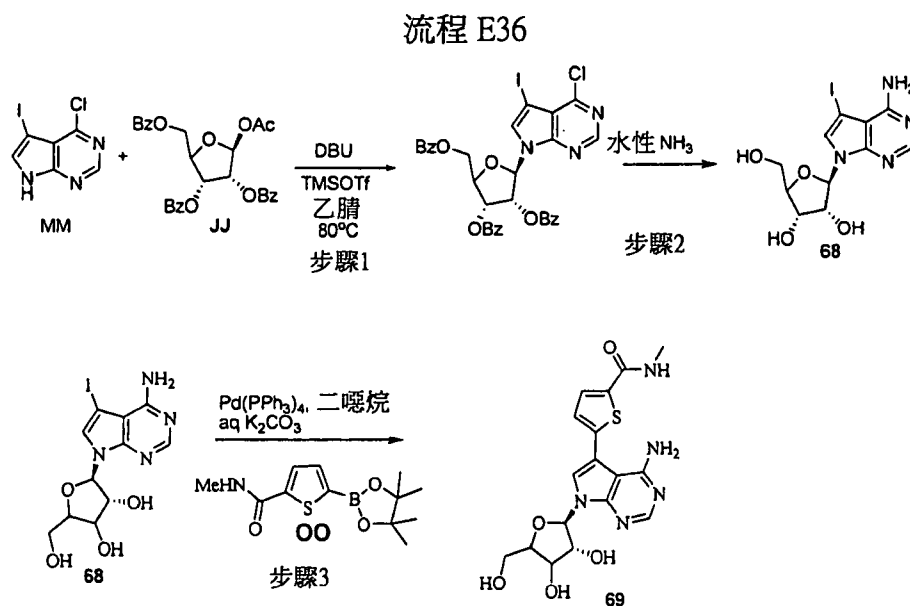
將 ( 2R,3R ) -2- ( 4-胺基 -5-碘 -7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶 -7-基 ) -5- ( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃 -3,4-二醇 57 ( 203 毫克 , 0.5 毫莫耳 ) 、 N-甲基 -5- ( 4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 -2-基 ) 噻吩 -2-羧醯胺 OO ( 400 毫克粗材料 ) 、 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( 58 毫克 , 0.05 毫莫耳 ) 與 KOAc ( 147 毫克 , 1.5 毫莫耳 ) 之混合物以氮氣沖洗 10 分鐘。添加 1,4-二噁烷 ( 5 毫升 ) 且將混合物在 80℃ 下攪拌 16 小時。LC-MS 分析揭露起始材料 57、產物 67 及去碘化產物。將混合物冷卻至周圍溫度且在真空中濃縮至乾燥。將殘餘物溶解在最少量的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ( 3 : 1 ) 中, 施加於以矽膠 /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 填充之管柱上且以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ( 9 : 1 → 3 : 1 ) 溶析。收集含有產物的餾且濃縮, 得到橘色固體。橘色固體的 1H NMR 顯示僅有 70% 純度 ( HPLC 顯示 ~90% 純度 )。將混合物再以矽膠層析術層析且以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ( 9 : 1 → 3 : 1 ) 溶析兩次。以 HPLC 分析份。將僅含有產物的份濃縮

，得到 10.4 毫克 5- ( 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -5-基 ) -N-甲基噻吩 -2-羧醯胺 67 ( 以 HPLC 具有 96% 純度 ， 以  $^1\text{H}$  NMR 具有 ~95% 純度 ) 。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.17 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.3 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.84 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); MS: 420.1 (M+1); 以  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  計算: 419.45。

亦收集 78 毫克第二組份 ( 以 HPLC 具有 ~85% 純度 ) ， 其為 5- ( 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -5-基 ) -N-甲基噻吩 -2-羧醯胺 67 與去碘化產物之混合物。

實例 49: 5- ( 4-胺基 -7- ( ( 2R,3R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) 四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -5-基 ) -N-甲基噻吩 -2-羧醯胺 68 之製備作用

### 流程 E36



步驟 1：（2R,3R,4R,5R）-2-（苯甲醯氧基甲基）-5-（4-氯-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯之製備作用

將 DBU（5.4 毫升，36.0 毫莫耳）添加至無水乙腈（240 毫升）中的 MM（6.7 公克，24.0 毫莫耳）及 JJ（12 公克，24.0 毫莫耳）之懸浮液中。接著將混合物以 TMSOTf（8.7 毫升，48.0 毫莫耳）處理。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘且接著在 80°C 下加熱 17 小時。將混合物冷卻至室溫。將 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液（250 毫升）添加至反應混合物中且以 EtAOc（2x200 毫升）萃取。將有機物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮，得到橘色殘餘物。將橘色殘餘物以甲醇濕磨，得到棕色固體。將棕色固體溶解在最少量的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中且裝載在以矽膠 /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 填充及以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtAOc（2：1）溶析之管柱上。收集含有需求產物的份且濃縮，以供給成爲灰白色固體的（2R,3R,4R,5R）-2-（苯甲醯氧基甲基）-5-（4-氯-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯（10.9 公克，63%）。LC/MS m/z 724（M+H）。

步驟 2：（2R,3R,4S,5R）-2-（4-胺基-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）-5-（羥甲基）四氫呋喃-3,4-二醇 68 之製備作用

將在 1,4-二噁烷（45 毫升）中的（2R,3R,4R,5R）-2-（苯甲醯氧基甲基）-5-（4-氯-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基）四氫呋喃-3,4-二基二苯甲酸酯（3.0 公克，4.1 毫

莫耳) 與水性  $\text{NH}_3$  (45 毫升) 之混合物在  $80^\circ\text{C}$  下攪拌 16 小時。LC-MS 分析顯示完全反應。將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物懸浮在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1) 中且裝載在以矽膠/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  填充之管柱上。將管柱以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1 $\rightarrow$ 1:1) 溶析。收集含有產物的份且濃縮, 得到成爲白色固體的 (2R,3R,4S,5R) -2-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3,4-二醇 68 (1.1 公克, 69%)。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10(s, 1H), 7.68(s, 1H), 6.68(brs, 2H), 6.03(d, 1H), 5.33(brs, 1H), 5.15(br, 2H), 4.36(brs, 1H), 4.07(brs, 1H), 3.88(m, 1H), 3.56(m, 2H)。

步驟 3: 5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-甲基噻吩-2-羧醯胺 69 之製備作

將 (2R,3R)-2-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3,4-二醇 68 (393 毫克, 1.0 毫莫耳)、N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噻吩-2-羧醯胺 OO (約 614 毫克粗材料, 2.3 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (59 毫克, 0.05 毫莫耳) 與 KOAc (147 毫克, 1.5 毫莫耳) 之混合物以氮氣沖洗 10 分鐘。添加 1,4-二噁烷 (10 毫升) 且將混合物在  $80^\circ\text{C}$  下攪拌 16 小時。LC-MS 分析揭露 ~20% 產物 5。將混合物冷卻至周圍溫度。將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物施加於以矽膠/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  填充之管柱上且以在氯仿中的 5-40% 甲醇溶析, 得到與起

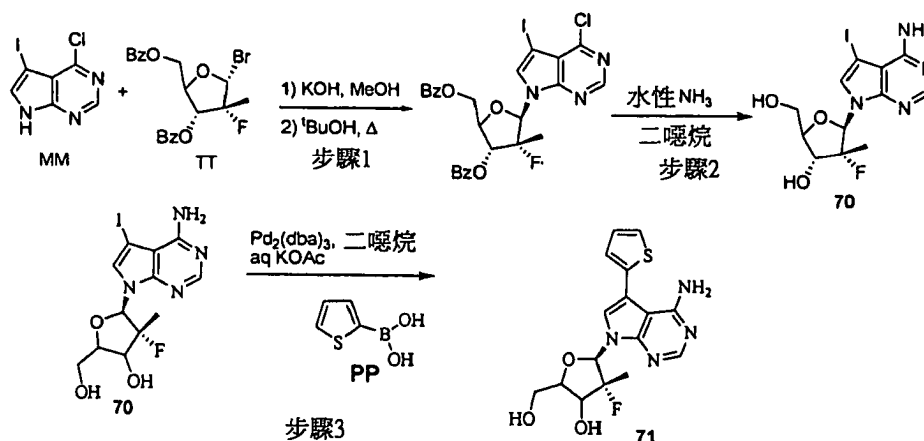


始材料 68 及去碘化產物成爲混合物的 171 毫克 (55%) 69。將混合物以製備性 HPLC 進一步純化，以供給 11 毫克 (5%) 5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-甲基噻吩-2-羧醯胺 69。LC/MS  $m/z$  406.2 (M+H).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.81 (qd, 2H), 2.91 (s, 3H)。

實例 50：(4R,5R)-5-(4-胺基-5-(噻吩-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)-4-甲基四氫呋喃-3-醇 71 之製備作用

## 流程 E37

## 流程 E37



步驟 1：苯甲酸 ((2R,3R,4R,5R)-3-(苯甲醯氧基)-5-(4-氯-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-2-基) 甲酯之製備作用

將在甲醇中的 MM (28 公克, 101 毫莫耳) 添加至粉末狀 KOH (5.7 公克, 101 毫莫耳) 中。將混合物在室溫下攪

拌 2 小時且濃縮至乾燥。將殘餘物懸浮在甲苯中且再濃縮，以移除任何水。接著將固體殘餘物添加至 t-BuOH (500 毫升) 中的化合物 TT (29 公克, 67 毫莫耳) 中。將混合物在 50°C 下攪拌 6 天。LC-MS 揭露餘留 ~25% 起始材料 TT。將混合物冷卻至室溫且濃縮成橘色固體。將橘色固體裝載在以矽膠/己烷填充之管柱上。將管柱以己烷/EtOAc (9:1 → 8:2) 溶析。收集含有需求產物的份且濃縮，得到成爲淡黃色固體的中間物苯甲酸 ((2R,3R,4R,5R)-3-(苯甲醯氧基)-5-(4-氟-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-2-基) 甲酯。將固體以甲醇濕磨，以供給白色固體 (5.3 公克, 12%)。

步驟 2: ((2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)-4-甲基四氫呋喃-3-醇 70 之製備作用

將水性 NH<sub>3</sub> (28-30%, 200 毫升) 添加至 1,4-二噁烷 (80 毫升) 中的苯甲酸 ((2R,3R,4R,5R)-3-(苯甲醯氧基)-5-(4-氟-5-碘-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-2-基) 甲酯 (5.3 公克, 8.3 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在 90°C 下攪拌 3 天。LC-MS 顯示完全反應。將混合物冷卻至室溫且濃縮至乾燥。將殘餘物溶解在 EtOAc/MeOH (10/5 毫升) 中且裝載在以矽膠/EtOAc 填充之管柱上。以 EtOAc → EtOAc/MeOH (9:1 → 6:4) 溶析。收集含有純產物的份且濃縮，接著以 EtOAc 濕磨，得到成

為黃色固體的 (2R,3R,4R,5R) -5- (4-胺基 -5-碘 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基) -4-氟 -2- (羥甲基) -4-甲基四氫呋喃 -3-醇 70 (2.85 公克, 83%)。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8.12(s, 1H), 7.77(s, 1H), 6.40(d, 1H), 4.23(m, 1H), 4.02(m, 2H), 3.83(dd, 1H), 1.03(d, 3H)。LC/MS m/z 408.9(M+H)。

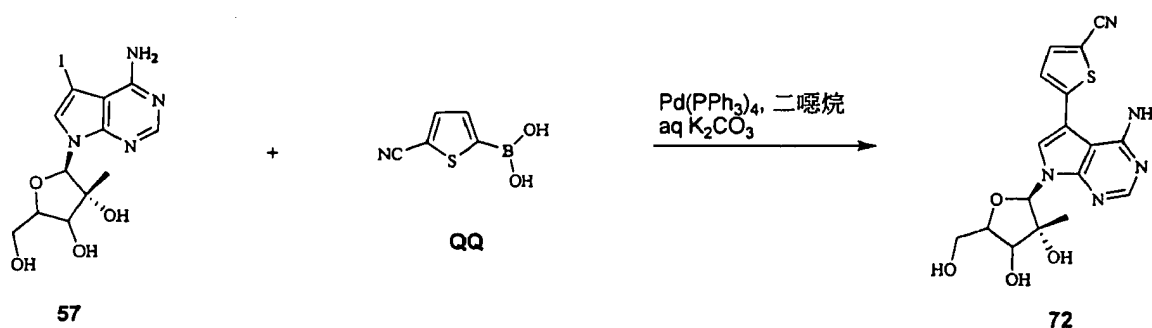
步驟 3: (4R,5R) -5- (4-胺基 -5- (噻吩 -2-基) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基) -4-氟 -2- (羥甲基) -4-甲基四氫呋喃 -3-醇 71 之製備作用

將 (4R,5R) -5- (4-胺基 -5-碘 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -7-基) -4-氟 -2- (羥甲基) -4-甲基四氫呋喃 -3-醇 70 (250 毫克, 0.612 毫莫耳)、噻吩 -2-基硼酸 PP (117 毫克, 0.918 毫莫耳)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (56 毫克, 0.06 毫莫耳) 與 KOAc (120 毫克, 1.2 毫莫耳) 之混合物以氮氣沖洗 10 分鐘。添加 1,4-二噁烷 (15 毫升) 及水 (5 毫升) 且將混合物在 80°C 下攪拌 16 小時。LC-MS 分析揭露所欲產物 71、起始材料 70 與去碘化產物之混合物。將混合物冷卻至周圍溫度且以水中止。將混合物經由矽藻土墊過濾且以乙酸乙酯 (2x50 毫升) 萃取。將有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。將殘餘物施加於管柱且以乙酸乙酯/己烷 (20% 至 50%) 溶析。將含有化合物 71 的份合併且濃縮至乾燥, 得到以起始材料 70 污染之 ~85% 純的所欲產物 71。將混合物溶解在甲醇中且在 1 大氣壓 H<sub>2</sub> 下在 Pd/C 的存在下經 2 小時氫化, 從起始材料分裂出碘化物。將混合物經由矽藻土墊過濾且濃縮至

乾燥。將殘餘物施加於管柱且以乙酸乙酯溶析，得到成爲橘色固體的 35 毫克 (4R,5R) -5-(4-胺基-5-(噻吩-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)-4-甲基四氫呋喃-3-醇 71 (16%，95%純度)。LC/MS m/z 365.1 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8.17(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.46(m, 1H), 7.16(m, 1H), 6.46(d, 1H), 4.28(m, 1H), 4.06(m, 2H), 3.84(m, 1H), 1.09(d, 3H)。

實例 51：5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-2-甲腈 72 之製備作用

#### 流程E38



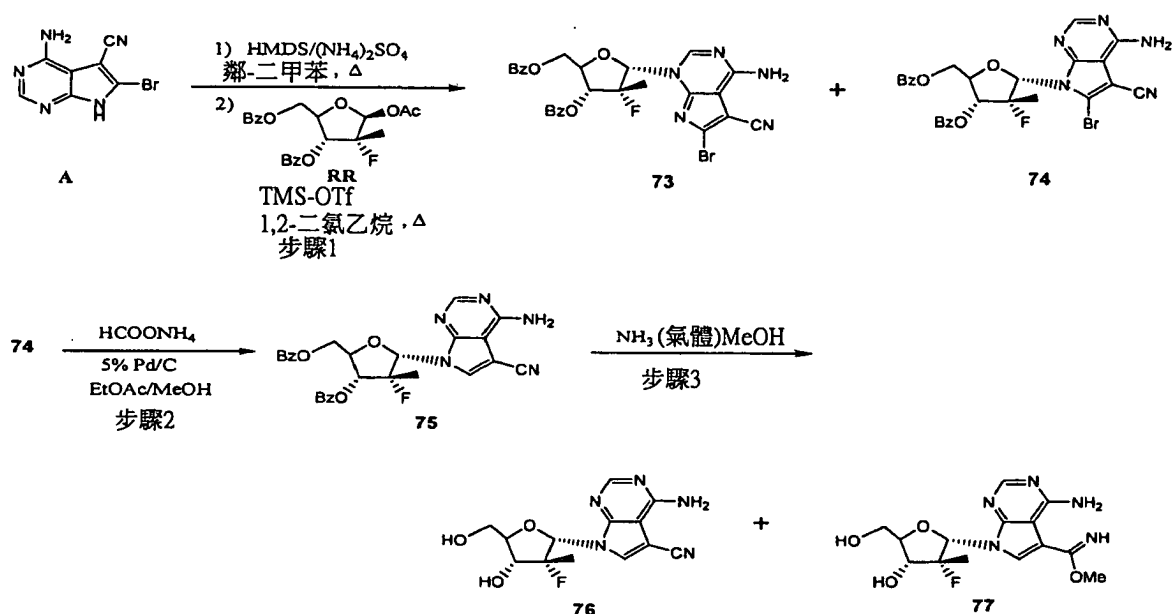
5-(4-胺基-7-((2R,3R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-2-甲腈 72 之製備作用

將 57 (812 毫克，2.0 毫莫耳)、QQ (459 毫克，3.0 毫莫耳)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (231 毫克，0.2 毫莫耳) 與 KOAc (588 毫克，6.0 毫莫耳) 之混合物以氮氣沖洗 10 分鐘。將 1,4-二噁烷 (20 毫升) 添加至混合物中且將混合物在 80°C

下攪拌 16 小時。LC-MS 分析揭露 ~35% 產物 3 的形成。將水添加至此混合物中且在 80°C 下攪拌 2 小時。LC-MS 分析揭露起始材料 57、產物 72 與去碘化產物以 2 : 1 : 2 之比的混合物。將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物裝載在以矽膠 /CHCl<sub>3</sub> 填充之管柱上。將管柱以在 CHCl<sub>3</sub> 中的 5-10% 甲醇溶析。分離出與起始材料 57 及一些其他雜質成爲混合物的產物 72。

## 實例 52-56

## 流程 E39



實例 57：4-胺基-7-((2S,3R,4R)-3-氟-4-羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-胺基醯亞胺酸甲酯 (77)

步驟 1：(3R,4R,5S)-5-(4-胺基-6-溴-5-氰基-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-1-基)-2-(苯甲醯氧基甲基)-4-氟-4-甲

基四氫呋喃-3-基苯甲酸酯 (73) 及 (3R,4R,5S)-5-(4-氨基-6-溴-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(苯甲醯氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-3-基苯甲酸酯 (74) 之製備作用

將 4-氨基-6-溴-5-氰基吡咯並[2,3-d]嘧啶 A (3.3 公克, 0.014 莫耳)、六甲基二矽氮烷 (250 毫升)、硫酸銨 (0.16 公克, 0.0012 莫耳) 與間-二甲苯 (80 毫升) 之混合物在 130°C 下加熱 20 小時。將反應混合物在真空中濃縮且將間-二甲苯 (20 毫升) 添加至殘餘物中。將混合物在真空中濃縮且將殘餘物在真空下經 1 小時乾燥。將殘餘物溶解在二氯乙烷 (225 毫升) 中且添加 (3R,4R)-5-乙醯氧基-2-(苯甲醯氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-3-基苯甲酸酯 RR (5.0 公克, 0.012 莫耳)。將混合物驟冷至 10°C 且經 15 分鐘逐滴添加三氟甲烷磺酸三甲基矽酯 (5.3 公克, 0.024 莫耳), 在此期間之後, 將混合物在回流下加熱 29 小時。允許混合物冷卻至室溫且倒入在水 (100 毫升) 中的碳酸氫鈉 (8.1 公克, 0.096 莫耳) 之溶液中。在室溫下攪拌 30 分鐘之後, 將混合物以氯仿 (必須經由矽藻土過濾, 以移除一些絮凝固體) 萃取。將合併的有機相以水清洗, 經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。將殘餘物在使用己烷至 40% EtOAc/己烷之梯度的矽膠管柱上純化。獲得三種組份。組份 A 係由流動較快的純材料 ( $R_f=0.41$ , 以 40% EtOAc/己烷之 TLC) 所組成, 組份 A' 係由流動較快的材料加上雜質所組成及組份 B 係由流動較慢的純材料 ( $R_f=0.18$ , 以

40%EtOAc/己烷之TLC)所組成。將組份A'再層析且將純組份A與來自上述的組份A合併，得到成為灰白色固體的總計1.79公克(25%產率)A。組份B共計為0.44公克(6%產率)淡黃色固體。

以NMR分析鑑定組份A為(3R,4R,5S)-5-(4-胺基-6-溴-5-氟基-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-1-基)-2-(苯甲醯氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-3-基苯甲酸酯73。

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.7 (br s, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.93-7.99 (m, 4H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.38-7.59 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 5.96 (dd, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 1.53 (d, 3H)。

以NMR分析鑑定組份B為(3R,4R,5S)-5-(4-胺基-6-溴-5-氟基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(苯甲醯氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-3-基苯甲酸酯74。

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 4H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.03 (br s, 2H), 5.95 (dd, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 1.48 (d, 3H)。

步驟2：(3R,4R,5S)-5-(4-胺基-5-氟基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(苯甲醯氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-3-基苯甲酸酯(75)

將甲酸鉍(0.42公克, 0.0007莫耳)及5%Pd/C(0.04公克)添加至室溫下在乙酸乙酯(4毫升)中的(

(3R,4R,5S) -5-(4-氨基-6-溴-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(苯甲醯氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-3-基苯甲酸酯(74) (0.37公克, 0.0007莫耳)之溶液中。添加甲醇(4毫升)且將反應混合物在回流下加熱18小時。將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。將有機相以水及食鹽水清洗且經硫酸鈉乾燥。將混合物過濾且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物以使用己烷至40%乙酸乙酯/己烷之梯度的矽膠管柱層析術純化。將具有 $R_f=0.23$ (40%乙酸乙酯/己烷)之含有純的主要組份的份在真空中濃縮, 得到0.28公克(82%)呈無色玻璃的(3R,4R,5S) -5-(4-氨基-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(苯甲醯氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-3-基苯甲酸酯(75)。 $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.45 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (dd, 4H), 7.70 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 6.64 (br s, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.93 (dd, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 1.46 (d, 3H)。

步驟3: 4-氨基-7-((2S,3R,4R)-3-氟-4-羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈(76)及4-氨基-7-((2S,3R,4R)-3-氟-4-羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-氨基醯亞胺酸甲酯(77)之製備作用

將(3R,4R,5S) -5-(4-氨基-5-氰基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(苯甲醯氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-



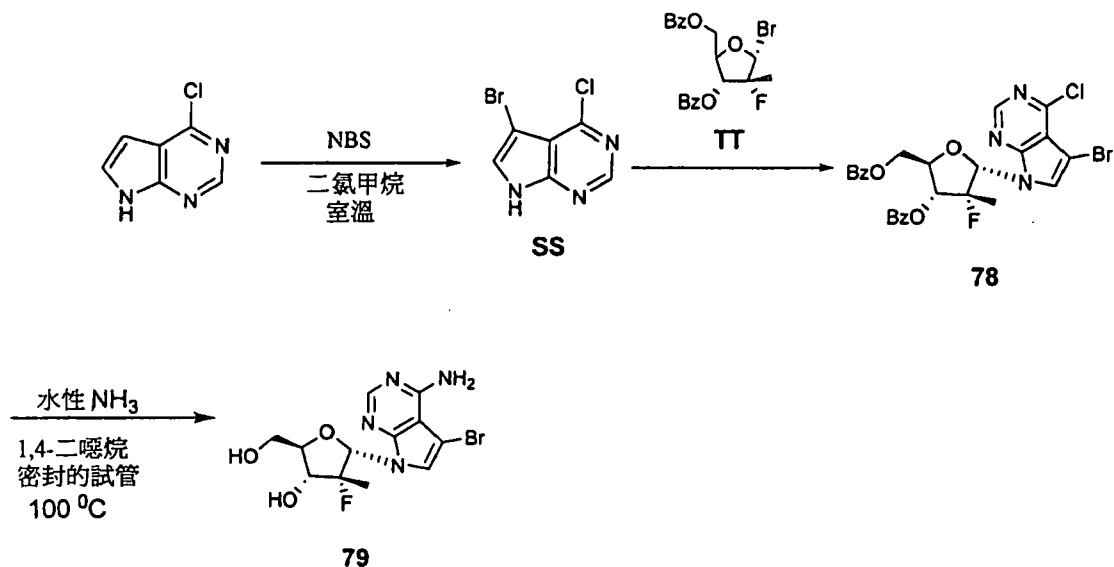
喃-3-基苯甲酸酯 (75) (0.22 公克, 0.004 莫耳) 與在 MeOH 中的 7.0N NH<sub>3</sub> (12 毫升) 之混合物放入密封的壓力瓶中且在室溫下攪拌 18 小時。將混合物在真空中濃縮且以使用二氯甲烷至 10% MeOH/二氯甲烷之逐步梯度的管柱層析術純化。將含有低極性組份的份合併且在真空中濃縮, 得到 0.06 公克 4-胺基-7-((2S,3R,4R)-3-氟-4-羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-甲腈 (76)。

FAB-MS m/z 308(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.22(s, 2H), 6.89(brs, 2H), 6.41(d, 1H), 5.74(d, 1H), 4.87(t, 1H), 4.03-4.18(m, 2H), 3.71(m, 1H), 3.51(m, 1H), 1.31(d, 3H)。  
將含有高極性組份的份合併且在真空中濃縮, 得到 0.069 公克 4-胺基-7-((2S,3R,4R)-3-氟-4-羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-胺甲醯亞胺酸甲酯 (77)。FAB-MS m/z 340(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9.95(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.57(d, 1H), 7.26(d, 1H), 6.38(d, 1H), 5.67(d, 1H), 4.88(t, 1H), 4.01-4.16(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.69(m, 1H), 3.50(m, 1H), 1.29(d, 3H)。

實例 58 及 59: 苯甲酸((2R,3R,4R,5R)-3-(苯甲醯氧基)-5-(5-溴-4-氟-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-7-基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲酯 78 及((2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基

) -4-甲基四氫呋喃-3-醇 79 之製備作用

流程 E40



5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶 SS 之製備作用

在 3 公升圓底燒瓶中，將 4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶 (92 公克，600 毫莫耳) 懸浮在 1600 毫升二氯甲烷中；逐步添加 NBS (108 公克，600 毫莫耳) 且將混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加額外的 NBS 量 (20 公克，56 毫莫耳) 且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。經由過濾收集所得固體，以二氯甲烷沖洗且乾燥。將固體以 2 公升水濕磨 2 小時且經由過濾收集固體；將固體在真空下乾燥至固定重量 (112 公克，80%)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68(s, 1H), 7.99(s, 1H)。

苯甲酸 ((2R,3R,4R,5R)-3-(苯甲醯氧基)-5-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-2-基) 甲酯 78 之製備作用

將粉末狀 KOH (56 毫克，1 毫莫耳) 添加至甲醇 (10

毫升) 中的 5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶 SS (230 毫克, 1 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 1 小時且濃縮至乾燥。將殘餘物懸浮在 CH<sub>3</sub>CN 中且再濃縮, 以移除任何水。接著將殘餘物溶解在 DMF (5 毫升) 中且添加在 DMF (5 毫升) 中的化合物 TT (436 毫克, 1 毫莫耳) 之溶液。將混合物在 60°C 下攪拌 2 小時。將混合物冷卻至室溫且添加水 (50 毫升)。將混合物以 EtOAc (2x50 毫升) 萃取, 將合併的有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮, 得到粗殘餘物。將殘餘物溶解在少量的 EtOAc 中且裝載在以矽膠/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 填充之管柱上。將管柱以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (9:1→8:2) 溶析。收集含有產物的份且濃縮, 得到成爲橘色固體的苯甲酸 ((2R,3R,4R,5R)-3-(苯甲醯氧基)-5-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-4-甲基四氫呋喃-2-基) 甲酯 78 (230 毫克, 39%, 以 HPLC 具有 85% 純度)。以未進一步純化的此材料用於下一步驟中。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.62(s, 1H), 7.9-8.2(m, 4H), 7.3-7.7(m, 7H), 6.79(d, 1H), 5.77(dd, 1H), 4.89(m, 1H), 4.52-76(m, 2H), 3.51(m, 2H), 1.50(m, 3H); LC-MS: 588.0 及 590.1(M+1)。

(2R,3R,4R,5S)-5-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)-4-甲基四氫呋喃-3-醇 79 之製備作用

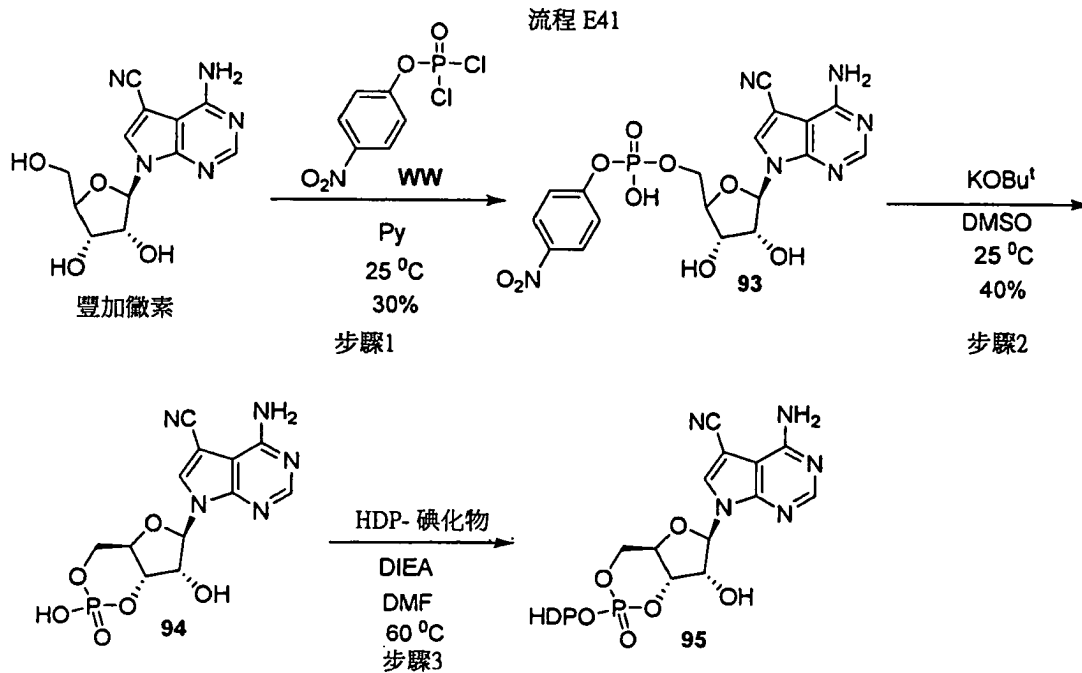
將在 1,4-二噁烷 (15 毫升) 中的苯甲酸 ((2R,3R,4R,5R)-3-(苯甲醯氧基)-5-(5-溴-4-氯-7H-吡咯

並 [2,3-d]嘧啶 -7-基 ) -4-氟 -4-甲基四氫呋喃 -2-基 ) 甲酯 78 ( 210毫克 , 0.36毫莫耳 ) 與水性 NH<sub>3</sub> ( 30毫升 ) 之混合物在 100°C 的密封試管中攪拌 20小時。將混合物冷卻至周圍溫度且在真空中濃縮至乾燥。將殘餘物懸浮在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ( 9 : 1 ) 中且裝載在以矽膠 /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>填充之管柱上。將管柱以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ( 95 : 5 ) 溶析。收集含有產物的份且濃縮成白色固體 ( 0.8公克 , 含有一些無機鹽 )。接著將混合物溶解在水 ( 50毫升 ) 中且以 EtOAc ( 2x50毫升 ) 萃取。將有機物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮, 得到成爲白色固體 79的 ( 2R,3R,4R,5R ) -5- ( 4-胺基 -5-溴 -7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶 -7-基 ) -4-氟 -2- ( 羥甲基 ) -4-甲基四氫呋喃 -3-醇 79 ( 86毫克 , 66% )。 <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.10(s, 1H), 7.36(d, 1H), 6.45(d, 1H), 4.22(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.67(m, 1H), 1.40(d,1H,J=21Hz); LC-MS: 360.9及 363.0( M+1)。

實例 60、61及 62 : [4-胺基 -7- ( ( 2R,3R,4S,5R ) -3,4-二羥基 -5- ( 羥甲基 ) 四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶 -5-甲腈 ]-3',5'- ( 3- ( 十六烷氧基 ) 丙基 ) 環狀磷酸酯 95 ; [5-胺基 -7- ( ( 2R,3S,4S,5R ) -3-疊氮基 -4-羥基 -5- ( 羥甲基 ) 四氫呋喃 -2-基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶 -4-羧醯胺 ]-3',5'- ( 3- ( 十六烷氧基 ) 丙基 ) 環狀磷酸酯 96 ; 及 [ ( 2R,3R,4S,5R ) -2- ( 5- ( ( E ) -1-胺基 -2-羥基 乙烯基 ) -4- ( 3-甲基丁 -2-烯基 胺基 ) -7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶 -7-

基) -5-( 羥甲基 ) 四氫呋喃 -3,4-二醇 ]-3',5'- ( 3-( 十六  
 烷氧基 ) 丙基 ) 環狀磷酸酯 97之製備作用

### 流程 E41



步驟 1：4-硝苯基氫磷酸 ( ( 3S,4R,5R ) -5-( 4-氨基 -  
 5-氰基 -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘓啶 -7-基 ) -3,4-二羥基四氫呋  
 喃 -2-基 ) 甲酯 93之製備作用

將在無水吡啶 ( 6毫升 ) 中的磷醯二氯酸 4-硝苯酯 WW  
 ( 0.26公克 , 1毫莫耳 , 1當量 ) 在 25 °C 下添加至無水吡啶  
 ( 12毫升 ) 中的豐加黴素 ( 0.29公克 , 1毫莫耳 , 1當量 )  
 之澄清溶液中。將反應混合物在 25 °C 下攪拌隔夜。停止反  
 應 , 以 1毫升水中止且攪拌 15分鐘。在真空中移除揮發物  
 且與甲苯共沸 , 以移除殘餘吡啶及水。以殘餘物的矽膠管  
 柱層析術 ( 5-50%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) 供給 0.16公克不純的 93  
 。以 50%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-100%MeOH-50%MeOH/NH<sub>4</sub>OH-100  
 %NH<sub>4</sub>OH連續溶析 , 溶析出成爲棕色固體的 0.1公克 ( 30%

) 純 4-硝 苯 基 氫 磷 酸 ( ( 3S,4R,5R ) -5- ( 4-胺 基 -5-氰 基 -7H-吡 咯 並 [2,3-d]噻 啉 -7-基 ) -3,4-二 羥 基 四 氫 呋 喃 -2-基 ) 甲 酯 93。 LC/MS m/z 493.1 ( M+1 ) 。

步 驟 2： [4-胺 基 -7- ( ( 2R,3R,4S,5R ) -3,4-二 羥 基 -5- ( 羥 甲 基 ) 四 氫 呋 喃 -2-基 ) -7H-吡 咯 並 [2,3-d]噻 啉 -5-甲 脞 ]-3',5'-環 狀 磷 酸 酯 94之 製 備 作 用

將 在 t-BuOH中 的 1M KOBu<sup>t</sup> ( 0.6毫 莫 耳 ， 0.6毫 升 ， 3當 量 ) 在 25℃ 下 添 加 至 DMSO ( 20毫 升 ) 中 的 0.1公 克 4-硝 苯 基 氫 磷 酸 ( ( 3S,4R,5R ) -5- ( 4-胺 基 -5-氰 基 -7H-吡 咯 並 [2,3-d]噻 啉 -7-基 ) -3,4-二 羥 基 四 氫 呋 喃 -2-基 ) 甲 酯 93 ( 0.2毫 莫 耳 ， 1當 量 ) 中 。 將 反 應 混 合 物 在 25℃ 下 攪 拌 隔 夜 。 將 Amberlite IR-120 ( 加 ) 離 子 交 換 樹 脂 ( 氫 形 式 ) 添 加 至 反 應 混 合 物 中 ， 使 pH往 下 降 至 6。 將 樹 脂 過 濾 且 以 NH<sub>4</sub>OH溶 液 清 洗 。 將 濾 液 在 真 空 中 蒸 發 且 與 甲 苯 共 沸 。 將 殘 餘 物 以 MeOH濕 模 且 過 濾 。 將 濾 液 在 真 空 中 蒸 發 。 將 殘 餘 物 矽 膠 管 柱 層 析 術 ( 5-40%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) 純 化 ， 以 供 給 成 為 灰 白 色 固 體 的 37毫 克 ( 40%產 率 ) 些 微 不 純 的 [4-胺 基 -7- ( ( 2R,3R,4S,5R ) -3,4-二 羥 基 -5- ( 羥 甲 基 ) 四 氫 呋 喃 -2-基 ) -7H-吡 咯 並 [2,3-d]噻 啉 -5-甲 脞 ]-3',5'-環 狀 磷 酸 酯 94。 LC/MS m/z 354 ( M+H ) 。

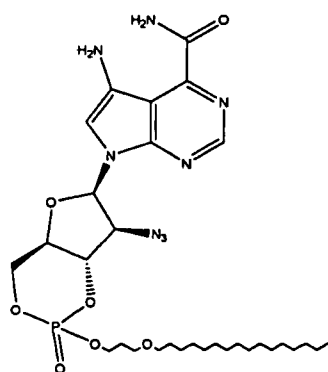
步 驟 3： [4-胺 基 -7- ( ( 2R,3R,4S,5R ) -3,4-二 羥 基 -5- ( 羥 甲 基 ) 四 氫 呋 喃 -2-基 ) -7H-吡 咯 並 [2,3-d]噻 啉 -5-甲

脞]-3',5'- (3- (十六烷氧基) 丙基) 環狀磷酸酯 95 之製備作用

將 [4-胺基-7- ( (2R,3R,4S,5R) -3,4-二羥基-5- (羥甲基) 四氫呋喃-2-基) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-5-甲脞]-3',5'-環狀磷酸酯 94 (50 毫克, 0.14 毫莫耳, 1 當量) 放入三乙胺中且在真空中蒸發 (2x)。將其溶解在無水 DMF (5 毫升) 中且添加 N,N-二異丙基乙胺 (0.05 毫升, 0.28 毫莫耳, 2 當量)。將反應混合物在 60°C 下加熱且逐滴添加在無水 DMF (5 毫升) 中的 HDP-碘化物 (63 毫克, 0.15 毫莫耳, 1.1 當量)。將反應混合物在 60°C 下攪拌隔夜。LC-MS 顯示形成兩種以 ~1 : 1 之比的相同質量之所欲產物 (m/e: 636, 滯留時間: 5.38, 5.63), 彼等對應之開環產物及未反應的 94。再添加 N,N-二異丙基乙胺 (0.1 毫升, 0.56 毫莫耳, 4 當量) 及 HDP-碘化物 (126 毫克, 0.3 毫莫耳, 2.2 當量) 且將混合物在 60°C 下攪拌 24 小時。停止反應且在真空中移除揮發物。將殘餘物以管柱層析術 (0-4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 純化, 以供給 58 毫克不純的 95。以第二管柱純化 (50-80% EtOAc/己烷) 供給成爲灰白色固體的 7 毫克 (8% 產率, 以 LC-MS 具有 > 95% 純度) [4-胺基-7- ( (2R,3R,4S,5R) -3,4-二羥基-5- (羥甲基) 四氫呋喃-2-基) -7H-吡咯並 [2,3-d] 嘧啶-5-甲脞]-3',5'- (3- (十六烷氧基) 丙基) 環狀磷酸酯 95, 成爲在磷上以 ~1 : 1 之比的非鏡像異構物。LC/MS m/z 636.4 (R<sub>t</sub>=5.414) 及 636.4 (R<sub>t</sub>=5.694) (M+H)。

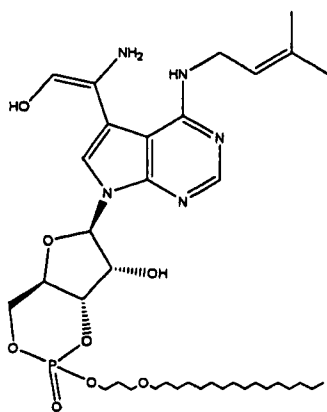
下列的化合物係如以上化合物 95 所述而製成。

來自化合物 35 的 [5-胺基-7-((2R,3S,4S,5R)-3-疊氮基-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-羧醯胺]-3',5'-(3-(十六烷氧基)丙基)環狀磷酸酯 96。



96

來自化合物 7 的 [(2R,3R,4S,5R)-2-(5-((E)-1-胺基-2-羥基乙烯基)-4-(3-甲基丁-2-烯基胺基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3,4-二醇]-3',5'-(3-(十六烷氧基)丙基)環狀磷酸酯 97。

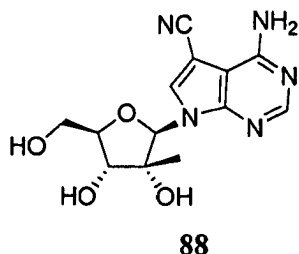


97

實例 63：4-胺基-7-((2R,3R,4R,5R)-3,4-二羥基-5-

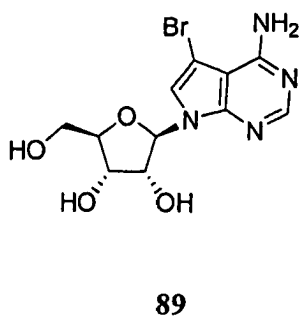


( 羥甲基 ) -3-甲基四氫呋喃-2-基) -7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈 88



4-胺基-7-((2R,3R,4R,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-甲腈 88係根據 Murai等人之 *Heterocycles*, 1992, vol.33, #1, 391-404來製備。

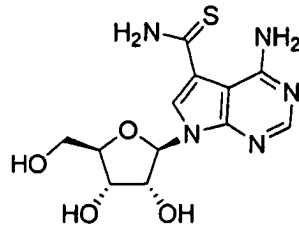
實例 64：(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3,4-二醇 89



(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3,4-二醇 89係根據 Erion等人之 *J. Med. Chem.*, 2003, vol.46, #22, 4750-4760來製備。

實例 65：4-胺基-7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-

( 羥 甲 基 ) 四 氫 呋 喃 -2-基 ) -7H-吡 咯 並 [2,3-d] 嘓 啶 -5-羧 硫 醯 胺 91



91

4-胺 基 -7- ( ( 2R,3R,4S,5R ) -3,4-二 羥 基 -5- ( 羥 甲 基 ) 四 氫 呋 喃 -2-基 ) -7H-吡 咯 並 [2,3-d] 嘓 啶 -5-羧 硫 醯 胺 91 係 根 據 Townsend 等 人 之 J. Het. Chem., 1988, Vol.25, 1043-1046 來 製 備 。

#### 實 例 66： 抑 制 HCV NS5B 聚 合 酶 的 檢 定 法

下 列 的 檢 定 法 被 用 於 測 量 本 發 明 化 合 物 在 異 種 性 RNA 模 板 上 抑 制 C 型 肝 炎 病 毒 ( HCV ) 之 RNA 依 賴 性 RNA 聚 合 酶 ( NS5B ) 的 酵 素 活 性 之 能 力 。

檢 定 法 程 序 的 緩 衝 液 條 件： ( 總 共 ~50 微 升 / 反 應 )

20mM Tris, pH 7.5

50  $\mu$  M EDTA

5mM DTT

2mM MgCl<sub>2</sub>

80mM KCl

0.4U/微 升 之 RNAsin ( Promega , 貯 存 液 為 40 單 位 / 微 升 )

0.75微克 t500 (使用以來自 C 型肝炎基因組的 NS2/3 區域之序列的 T7 決選 (runoff) 轉錄所製作之 500-nt RNA)

1.6微克純化之 C 型肝炎 NS5B (以 C-端截短的 21 個胺基酸所形成)

1  $\mu$  M A,C,U,GTP (核苷三磷酸酯混合物)

[ $\alpha$ -<sup>32</sup>P]-GTP 或 [ $\alpha$ -<sup>33</sup>P]-GTP

在至多 100  $\mu$  M 的最終濃度的各種濃度下測試化合物。製作包括酵素及模板 t500 的適當體積之反應緩衝液。將本發明的核苷衍生物吸量至 96-槽孔盤的槽孔中。製作核苷三磷酸酯 (NTP) 的混合物，包括放射標記之 GTP，且吸量至 96-槽孔盤的槽孔中。反應係藉由添加酵素模板反應溶液而開始且允許在室溫下繼續進行 1-2 小時。

反應係藉由添加 20 微升 0.5M EDTA，pH 8.0 而中止。包括空白組反應，其中中止溶液係在添加反應緩衝液之前添加至 NTP 中。

將 50 微升經中止之反應物點佈於 DE81 濾片 (Whatman) 上且允許其經 30 分鐘乾燥。將濾片以 0.3 M 甲酸銨，pH 8 清洗 (150 毫升 / 每次清洗，直到 1 毫升洗液中的 cpm 少於 100 為止，經常清洗 6 次)。將濾片在 5 毫升閃爍流體中以閃爍計數器計數。

抑制百分比係根據下列公式計算：抑制 % = [1 - (在試驗反應中的 cpm - 在空白組中的 cpm) / (在對照組反應中的 cpm - 空白組中的 cpm)] × 100。

## 實例 67：抑制 HCV RNA 複製的檢定法

評估本發明化合物影響在含有亞基因組 HCV 複製子的經培養之肝癌 (HuH-7) 細胞中的 C 型肝炎病毒 RNA 複製的能力。此複製子檢定法為 V. Lohmann, F. Korner, J-O. Koch, U. Herian, L. Theilmann and R. Bartenschlager 之 "Replication of a Sub-genomic Hepatitis C Virus RNAs in a Hepatoma Cell Line", Science 285:110 (1990) 中所述方法之修法改。

## 實驗設計

檢定法為原位之核糖核酸酶保護作用，以親近閃爍為基準的培養盤檢定法 (SPA)。將 10,000-40,000 個細胞鋪置在 96-槽孔 Cytostar 培養盤 (Amersham) 中的含有 0.8 毫克/毫升之 G418 的 100-200 微升培養基中。將化合物在時間 0 至 18 小時以在 1% DMSO 中至多 100  $\mu$ M 的各種濃度添加至細胞中且接著培養 24-96 小時。將細胞鋪置 (20 分鐘, 10% 福馬林 (formalin))，浸透 (20 分鐘, 0.25% Triton X-100/PBS) 且與補充至包含於 RNA 病毒基因組中的 (+) 股 NS5B (或其他基因) 的單股  $^{33}$ P RNA 探針混雜 (隔夜, 50  $^{\circ}$ C)。將細胞清洗，以 RNAse 處理，清洗，加熱至 65  $^{\circ}$ C 且在 Top-Count 中計數。複製抑制作用係以每分鐘減少的計數值 (cpm) 讀取。

經選擇含有亞基因組複製子的人類 HuH-7 肝癌細胞攜帶由 HCV 5' 非轉譯區域 (NTR)、新黴素 (neomycin) 可

選取標記物，EMCV IRES（內部核糖體進入位點）及以3'NTR跟隨的HCV非結構性蛋白質NS3至NS5B所組成之胞漿RNA。

#### 實例 68：MT4細胞毒性檢定法

所使用之細胞：MT4係從NIH AIDS research & Reference Reagent Program獲得。使用至多30次繼代培養（passage）之細胞。

使用MTS的毒性檢定法：將5,000個MT4細胞鋪置於96-槽孔的每一槽孔中。將化合物在DMSO中稀釋且在添加至鋪置的細胞之前進一步以培養基稀釋。接著將培養盤在37°C的CO<sub>2</sub>培育器中培育6天。

細胞存活率的評估係使用MTS，四唑鎧化合物[3-（4,5-二甲基噻唑-2-基）-5-（3-羧基甲氧基苯基）-2-（4-磺苯基）-2H-四唑鎧]，其係藉由粒腺體脫氫酶在電子偶合試劑（吩吡啶硫酸甲酯；PMS）的存在下轉化成可溶性甲臎。甲臎產物在約490奈米具有最大吸收值。將40微升MTS試劑[MTS（2毫克/毫升）及PMS（0.92毫克/毫升）僅在使用之前以20：1之比混合]添加至每一槽孔中且將培養盤在37°C下培育4小時。在490奈米下使用Synerge 2 plate讀取機（BioTek）讀取吸收值。數據分析係使用BioTek Gen5軟體進行，該軟體係使用4-參數曲線擬合功能，以測定CC<sub>50</sub>值。參見以下表2。

## 實例 69：粒腺體生物合成檢定法

所使用之細胞：HepG2細胞，其係從ATCC獲得。使用來自ATCC冷凍的至多25次繼代培養之細胞。

使用HepG2細胞的粒腺體生物合成檢定法：將150,000個HepG2細胞鋪置在6-槽孔培養盤中的每一槽孔中。將化合物在DMSO中稀釋且在鋪置的細胞中進一步稀釋，以便得到50  $\mu$  M的最高濃度。在此檢定格式中測試5個四倍的稀釋液。接著將培養盤在37°C的CO<sub>2</sub>培育器中培育7天。在檢定的第3天及第6天更換含有新鮮化合物的培養基。

在第7天，將細胞以1X DPBS沖洗三次，刮落至1X DPBS中且保持在冰上。測定全細胞蛋白質預估，以確定細胞以3-5毫克/毫升之蛋白質濃度懸浮。

細胞係藉由添加以體積計1：10之稀釋的清潔劑（MitoScience）而在冰上溶解，以便具有2%之最終清潔劑濃度。將細胞保持在冰上1小時及接著以~20K x g離心20分鐘。使用上層部分測定使用來自MitoScience的ELISA套組的經溶解之Frataxin及Complex IV。使用Complex IV對Frataxin之比來測定粒腺體毒性。運用DMSO對照組測定在對照細胞中的Frataxin對Complex IV之比。運用ddC作為檢定法中的正對照組。參見以下表2。

表2顯示許多化合物的抗-HCV活性及毒性數據。在表2中所顯示的標記說明於下。

EC<sub>50</sub> 值

\*=大於或等於 5  $\mu$  M

\*\*=1-5  $\mu$  M

\*\*\*=0.1-1  $\mu$  M

\*\*\*\*=少於 0.1  $\mu$  M

CC<sub>50</sub> 值

\*=至多 1  $\mu$  M

\*\*=1-20  $\mu$  M

\*\*\*=20-100  $\mu$  M

\*\*\*\*=大於 100  $\mu$  M

MT-4 (TC<sub>50</sub>) 值

\*=至多 1  $\mu$  M

\*\*=1-20  $\mu$  M

\*\*\*=20-100  $\mu$  M

\*\*\*\*=大於 100  $\mu$  M

有絲毒性

\*=至多 20  $\mu$  M

\*\*=20-50  $\mu$  M

\*\*\*=50-80  $\mu$  M

\*\*\*\*=大於 80  $\mu$  M

表 2

	EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)	MT-4 (TC <sub>50</sub> ) (μM)	有絲毒性 (μM)
化合物 a	****	*	****	*
化合物 b	****	*	*	*
化合物 c	***, *	***	** , ***	-
化合物 d	**	-	**	*
化合物 e	***, *	***	** , ***	-
化合物 f	*	-	** , ***	*
化合物 g	****	*	*	-
化合物 h	****	*	*	-
化合物 j	***	-	***	**
化合物 k	***	**	***	*
化合物 l	***	**	****	***
化合物 m	*	*** , ****	***	* , **
化合物 n	**	**	****	-
化合物 o	**	***	-	-
化合物 p	****	*	*	*
化合物 q	****	**	*	-
化合物 r	**	-	**	*

-未記錄-

前述內容為本發明的例證，並不被解釋為本發明的限制。雖然敘述一些本發明的示例性具體例，但是那些熟習本技藝者可輕易理解許多在示例性具體中的修改是有可能的，而實質上不脫離本發明的新穎技術及優勢。據此，意欲將所有此等修改包括在如申請專利範圍中所定義之本發明的範疇內。因此，應了解前述內容為本發明的例證，並不被解釋為所揭示之特殊具體例的限制，且意欲將所揭示之具體例以及其他具體例的修改包括在所附申請專利範圍



的範疇內。本發明係以下列的申請專利範圍定義，將申請專利範圍的同等物包括於其中。

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099116158

C07H 19/73 (2006.01)

※申請日：099年05月20日

※IPC分類：

C07H 19/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/7064 (2006.01)

化合物，組成物及治療病毒感染的方法

A61P 31/14 (2006.01)

Compounds, compositions and methods for treating viral infection

二、中文發明摘要：

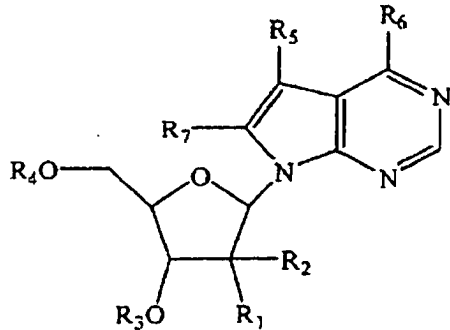
本發明敘述式 I 和 II 化合物及治療病毒感染的方法，諸如黃病毒科 (Flaviviridae) 病毒感染，包括 C 型肝炎感染 (HCV)。

三、英文發明摘要：

The present invention describes compounds of formulae I and II and methods for treating viral infection, such as Flaviviridae virus infection, including Hepatitis C infection (HCV).

## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種式 I 化合物：



式 I

其中：

$R_1$  及  $R_2$  係獨立選自下列所組成之群組：鹵素、氫、羥基、 $N_3$ 、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基及  $-NR'R''$ ，其中  $R'$  及  $R''$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基及未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基；

$R_1$  及  $R_2$  獨立為  $OR_x$  或  $OR_y$ ；或

$R_1$  與  $R_3$  形成未經取代或經取代之 5-7 員環，其中該環可隨意地包含 1-2 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子；且

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_x$  及  $R_y$  係獨立選自下列所組成之群組：

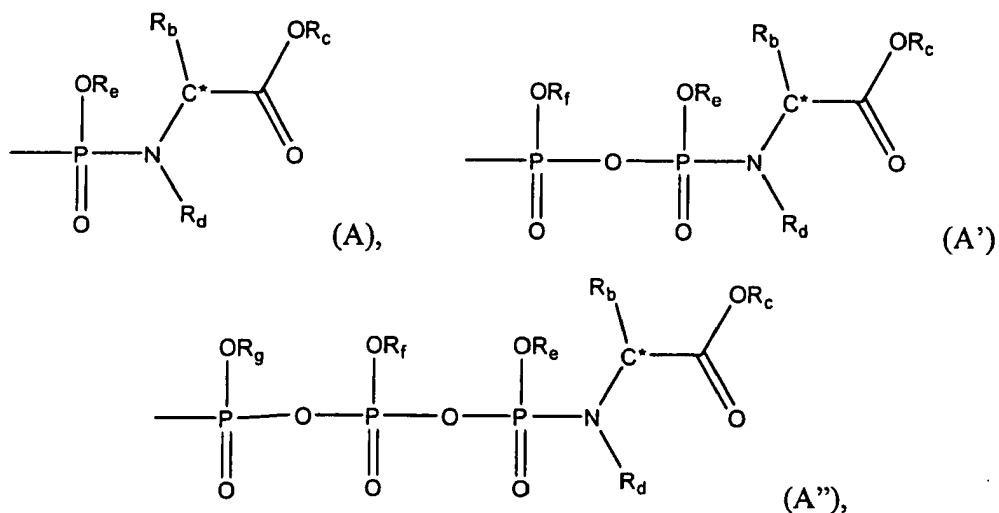
(a) 氫，

(b) 未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、 $-C(=O)-R_a$ 、 $-C(=O)-OR_a$  或  $-C(=O)-NR_aR_a'$ ，其中  $R_a$  及  $R_a'$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷

基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基；

(c) 單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯；

(d) 式 A、A' 或 A'' 部分：



其中 R<sub>b</sub> 係選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基硫醇基、未經取代或經取代之胺基 -  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之胺基羰基 -  $C_{1-8}$  烷基、-C(O)OR<sub>z</sub>、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之雜芳基 -  $C_{1-4}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

其中  $R_z$  為氫或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基；

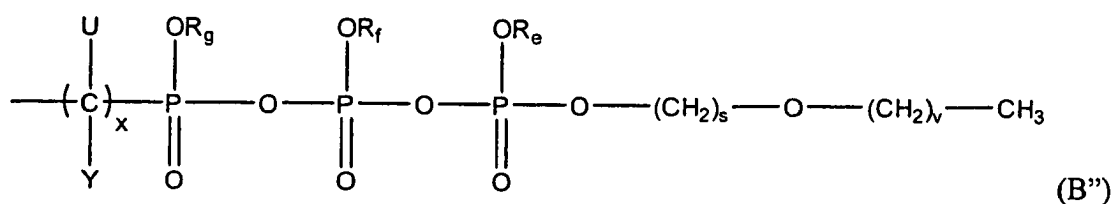
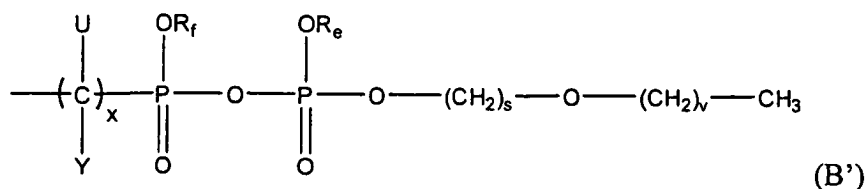
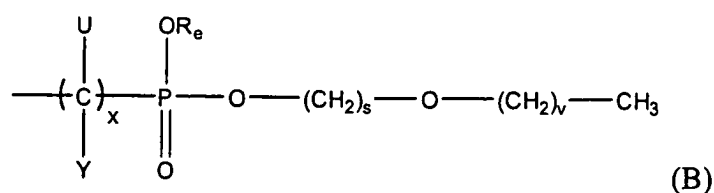
$R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_f$  及  $R_g$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：  
氫、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

$R_e$  不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、 $(CH_2)_s$ - $O-(CH_2)_v-CH_3$ 、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，

$R_b$ 、 $R_d$ 、 $C^*$  及 N 可形成包含 1-3 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子的未經取代或經取代之 4-6 員雜環；

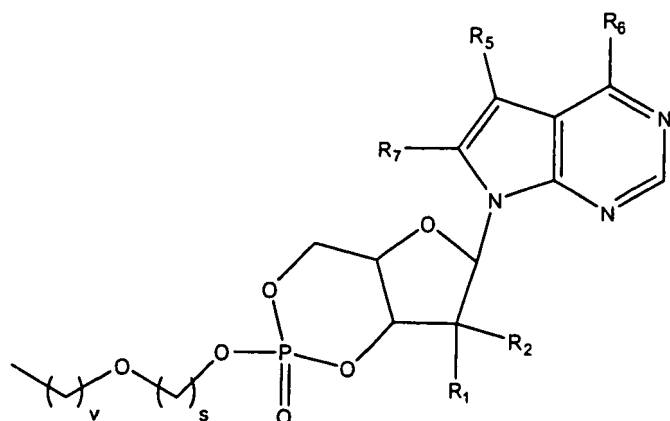
(e) 胺基酸的胺基醯基部分；

(f) 式 B、B' 或 B'' 部分；



其中 U 及 Y 獨立為 H 或鹵素，x 為 0、1 或 2，s 為從 2 至 6 之整數，v 為從 11 至 25 之整數，R<sub>f</sub> 及 R<sub>g</sub> 不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基，且 R<sub>e</sub> 不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CH<sub>3</sub>、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub> 炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基；或

R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 形成 5',3'-環磷酸酯，如式 E 中所示；

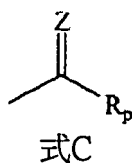


式E

其中  $s$  為從 2 至 6 之整數及  $v$  為從 11 至 25 之整數，且

$R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  係獨立選自下列所組成之群組：氫、鹵素、羥基、CN、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  硫烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烯基、未經取代或經取代之  $C_{6-14}$  芳基、包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基及  $-NR^iR^{ii}$ ，其中  $R^i$  及  $R^{ii}$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：氫、羥基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基及未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基，或

$R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  獨立為式 C：



其中 Z 係選自 O、S 及  $NR_j$  所組成之群組，其中  $R_j$  為氫、羥基或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基； $R_p$  為氫、未經取



代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基或  $-NR_mR_n$ ，其中  $R_m$  或  $R_n$  在各出現場合係獨立為氫、羥基、未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷氧基；

或其醫藥上可接受之鹽、前藥、互變異構物、位置異構物、立體異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物或消旋物；

其先決條件係當  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及  $R_7$  均為氫， $R_1$  為羥基及  $R_5$  為  $C(=NOH)NH_2$  時，則  $R_6$  不為  $-NR^iR^{ii}$ ，其中  $R^i$  為氫及  $R^{ii}$  為經烯基取代之烷基；

另一先決條件係當  $R_2$  為  $N_3$ ， $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及  $R_7$  均為氫及  $R_6$  為  $NH_2$  時，則  $R_5$  不為  $C(O)NH_2$ ；

另一先決條件係當  $R_2$  為甲基， $R_1$  為羥基， $R_3$ 、 $R_4$  及  $R_7$  均為氫及  $R_5$  為  $CN$  時，則  $R_6$  不為  $NH_2$ ；

另一先決條件係當  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及  $R_7$  均為氫， $R_1$  為羥基及  $R_5$  為  $C(S)NH_2$  時，則  $R_6$  不為  $NH_2$ 。

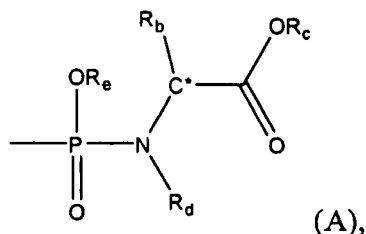
2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R_2$  為氫或未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基，且  $R_1$  為氫、羥基或鹵素。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中  $R_4$  為氫。

4. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中  $R_3$  及 / 或  $R_4$  為未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、 $-C(=O)-R_a$ 、 $-C(=O)-OR_a$  或  $-C(=O)-NR_aR_a'$ ，其中  $R_a$  及  $R_a'$  在各出現場合係獨立選自下列所組成之群組：未經取代或經取代之  $C_{1-8}$  烷基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  烯基、未經取代或經取代之  $C_{2-8}$  炔基、未經取代或經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、未經取代或經取

代之 C<sub>3-6</sub>環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub>芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

5. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R<sub>4</sub> 為式 A 部分：

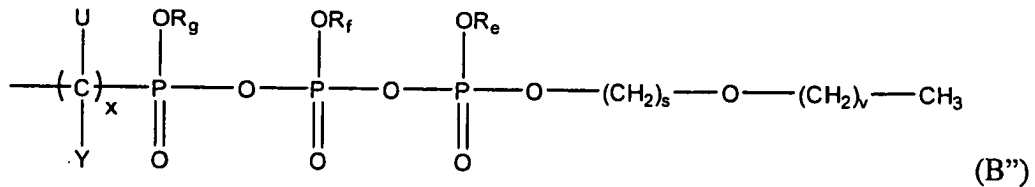
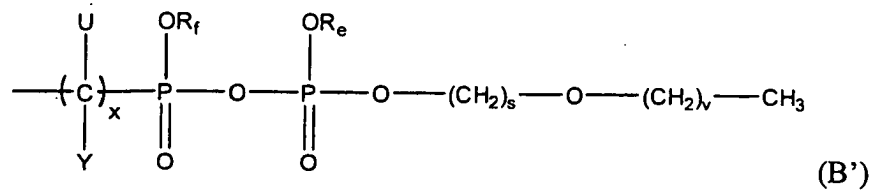
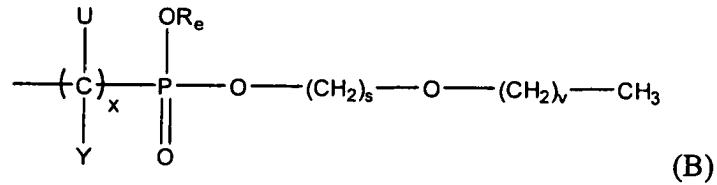


其中 R<sub>b</sub> 係選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub>烷基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub>硫烷基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub>烷基硫烷基、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub>烷基硫醇基、未經取代或經取代之胺基-C<sub>1-8</sub>烷基、未經取代或經取代之胺基羰基-C<sub>1-8</sub>烷基、-C(O)OR<sub>z</sub>、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub>烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub>炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub>環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub>環烯基、未經取代或經取代之雜芳基-C<sub>1-4</sub>-烷基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub>芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基；

其中 R<sub>z</sub> 為氫或未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub>烷基；且

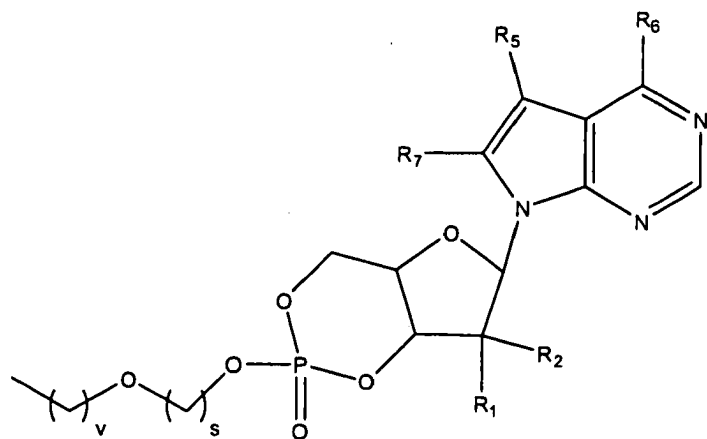
R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub> 及 R<sub>e</sub> 不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之 C<sub>1-8</sub>烷基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub>烯基、未經取代或經取代之 C<sub>2-8</sub>炔基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub>環烷基、未經取代或經取代之 C<sub>3-6</sub>環烯基、未經取代或經取代之 C<sub>6-14</sub>芳基及包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

6. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中R<sub>4</sub>為式B、B'或B''部分：



其中U及Y獨立為H或鹵素，x為0、1或2，s為從2至6之整數，v為從11至25之整數，且R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>及R<sub>g</sub>不存在或獨立選自下列所組成之群組：氫、未經取代或經取代之C<sub>1-8</sub>烷基、未經取代或經取代之C<sub>2-8</sub>烯基、未經取代或經取代之C<sub>2-8</sub>炔基、未經取代或經取代之C<sub>3-6</sub>環烷基、未經取代或經取代之C<sub>3-6</sub>環烯基、未經取代或經取代之C<sub>6-14</sub>芳基及包含1-4個選自N、O及S之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

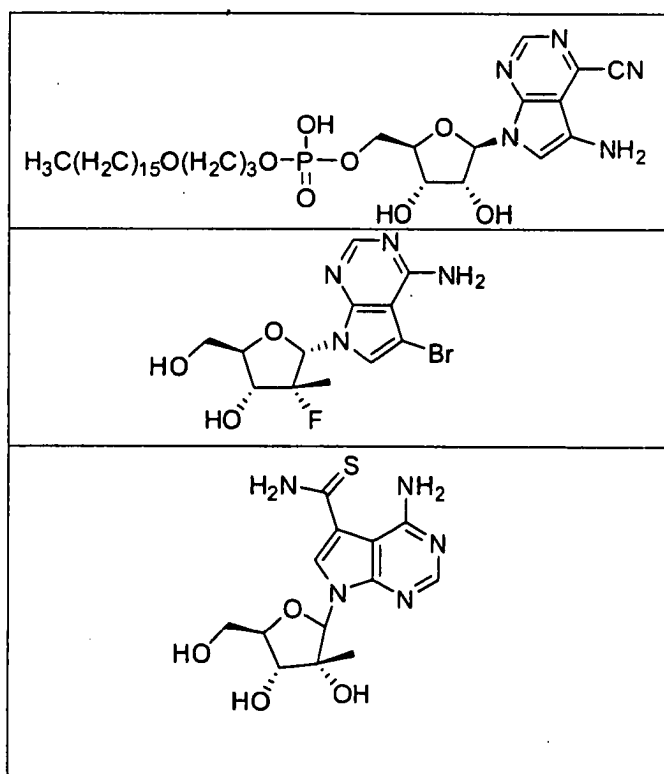
7. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>形成5',3'-環磷酸酯，如式E中所示：

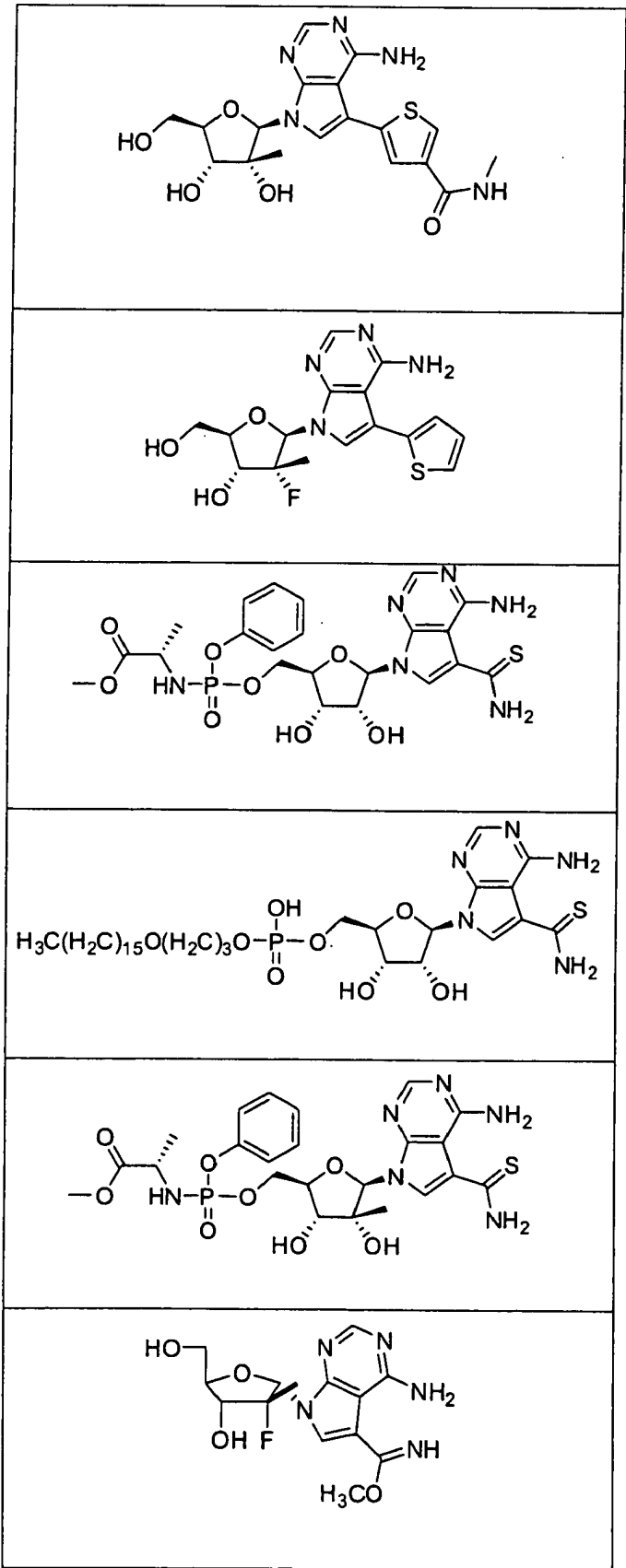


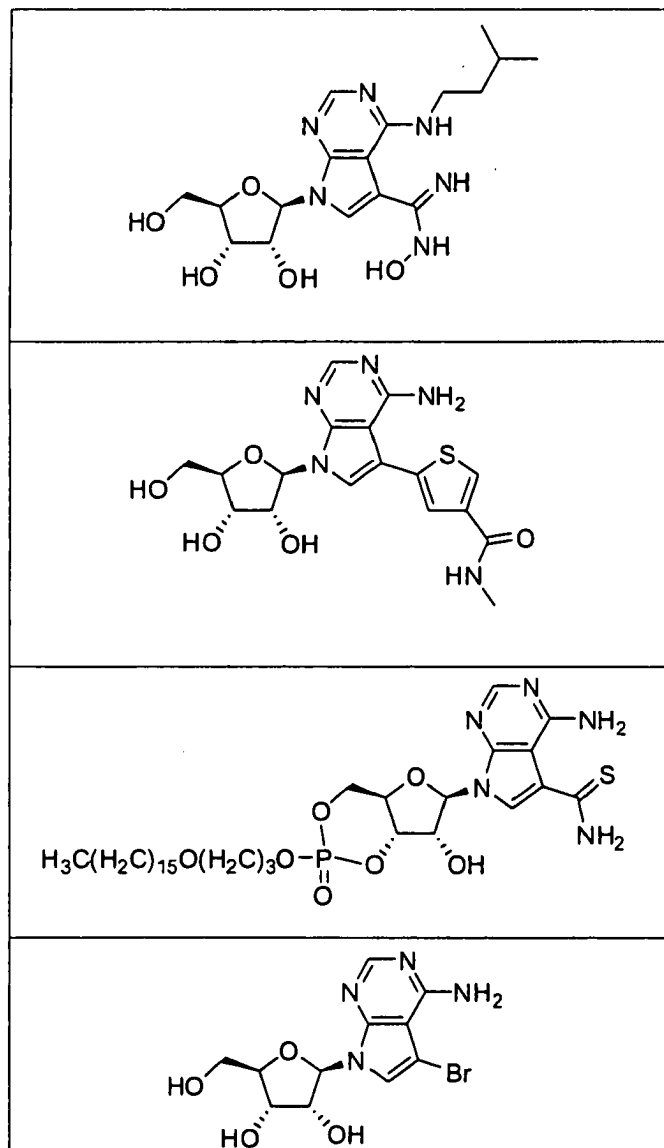
式E

其中  $s$  為從 2 至 6 之整數及  $v$  為從 11 至 25 之整數。

8. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該化合物係選自下列所組成之群組：







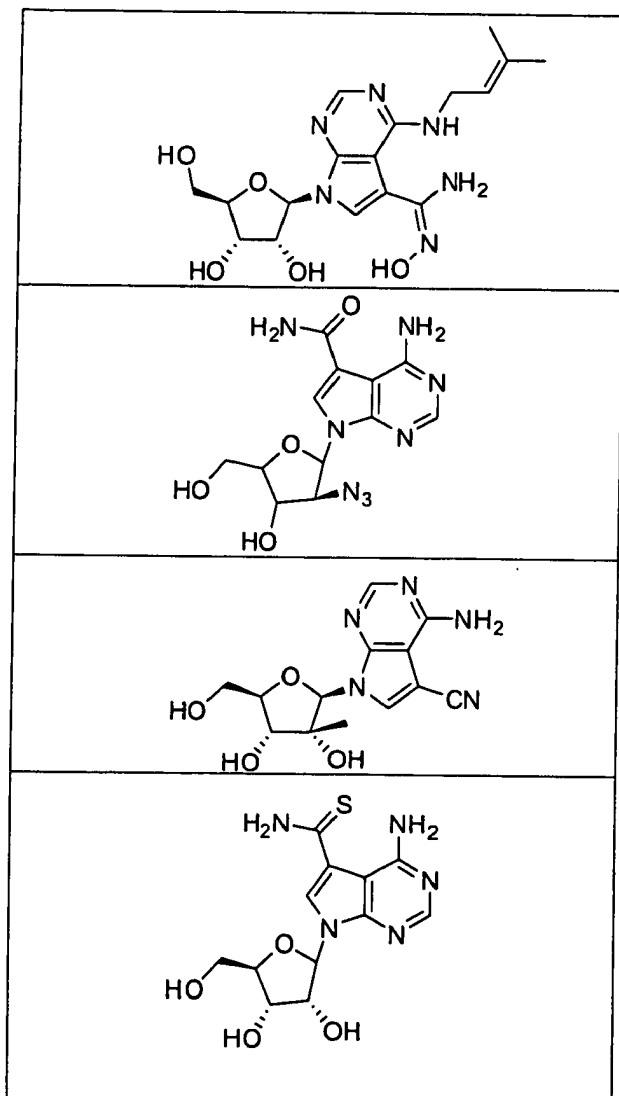
及其醫藥上可接受之鹽、前藥、互變異構物、位置異構物、立體異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物及消旋物。

9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其展現抗C型肝炎病毒的低於 $5 \mu\text{M}$ 之 $\text{EC}_{50}$ 。

10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其展現抗C型肝炎病毒的低於 $1 \mu\text{M}$ 之 $\text{EC}_{50}$ 。

11. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其進一步展現高於 $1 \mu\text{M}$ 之 $\text{TC}_{50}$ 。

12. 一種展現抗 C 型肝炎病毒的低於  $5 \mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$  的化合物，其中該化合物係選自下列所組成之群組：



及其醫藥上可接受之鹽、前藥、互變異構物、位置異構物、立體異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物及消旋物。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其展現抗 C 型肝炎病毒的低於  $1 \mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$ 。

14. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其進一步展現高於  $1 \mu\text{M}$  之  $\text{TC}_{50}$ 。

15. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之申請專利

範圍第1項之化合物及醫藥上可接受之載劑。

16. 一種對需要治療之對象治療病毒感染之醫藥組成物，其包含治療有效量之申請專利範圍第1項之化合物。

17. 根據申請專利範圍第16項之醫藥組成物，其中該病毒感染係由（+）股RNA病毒或（-）股RNA病毒所引起。

18. 根據申請專利範圍第16項之醫藥組成物，其中該病毒感染係由黃病毒科（Flaviviridea）病毒所引起。

19. 根據申請專利範圍第16項之醫藥組成物，其中該病毒感染係由C型肝炎病毒（HCV）所引起。

20. 根據申請專利範圍第16項之醫藥組成物，其中該化合物係與治療有效量之選自下列所組成之群組之一或多種抗C型肝炎病毒之額外治療活性劑組合：核苷聚合酶抑制劑、非核苷聚合酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、NS4A抑制劑、免疫調節劑、親環素（cyclophilin）抑制劑、NS3解螺旋酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶I抑制劑、舍高希韋（celgosivir）（MX-3253）、Debio 025、SCY-635、聚乙二醇干擾素（peginterferon） $\alpha$  2a、聚乙二醇干擾素  $\alpha$  2b、干擾素 2a、ANA773、硝唑尼特（Nitazoxanide）、GS-9190、VCH-759、VCH-222、HCV-796、ANA598、PF-00868554、IDX375、A-837093、GSK625433、BILN 1941、ACH 806、ACH-1095、MK-06080、R7128、R1626、凡洛皮西它賓（Valopicitabine）、IDX184、MK-7009、伯舍派韋（Boceprevir）、特拉派韋（Telaprevir）、BI



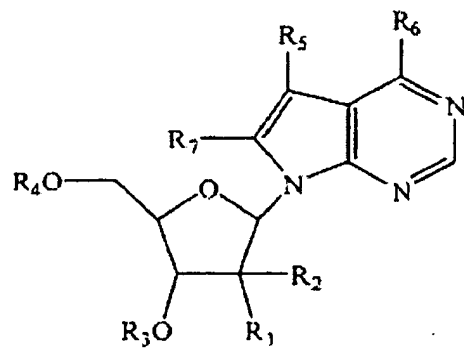
201335、特拉派韋 (Telaprevir)、ITMN-191、TMC435350、十八烷氧基乙基 9-(S)-[3-甲氧基-2-(膦醯甲氧基)丙基]腺嘌呤、Pharmasset 7977、INX-08189、他立貝威靈 (taribavirin) 及立貝威靈 (ribavirin)。

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：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 I



式 I