

發明專利說明書

※申請案號：

※申請日期：

※IPC分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

一種抗病毒之醫藥組成物 / Anti-virus Compounds

二、申請人：共 人

指定為應受送達人

三、發明人：

◎專利代理人：

四、聲明事項

主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

主張專利法第二十六條微生物：

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存

五、中文發明摘要：

本發明係有關於一種用於抑制受到皰疹病毒屬感染的醫藥組成物，係具有如式(I)結構之化合物。其中R₁及R₂分別為R或C(O)R；或R₁及R₂共同連結為(亞甲基)_m；R₃、R₄及R₅分別為R，OR，C(O)R，或OC(O)R；或R₃，R₄及R₅中的任意2個共同連結為O(CH₂)_nO；Ar為芳香烴；Z₁與Z₂分別為亞甲基或C(O)；R₆與R₇分別為R，OR，SR，或NRR'；或R₆與R₇共同連結為氧，硫或NR；其中R與R'分別為氫，烷基，(亞甲基)_o-芳香烴，(亞甲基)_p-雜芳香烴，環基，是雜環基；m及n分別代表1，2，3或4；o及p分別代表0，1，2，3，4，5或6。

六、英文發明摘要：

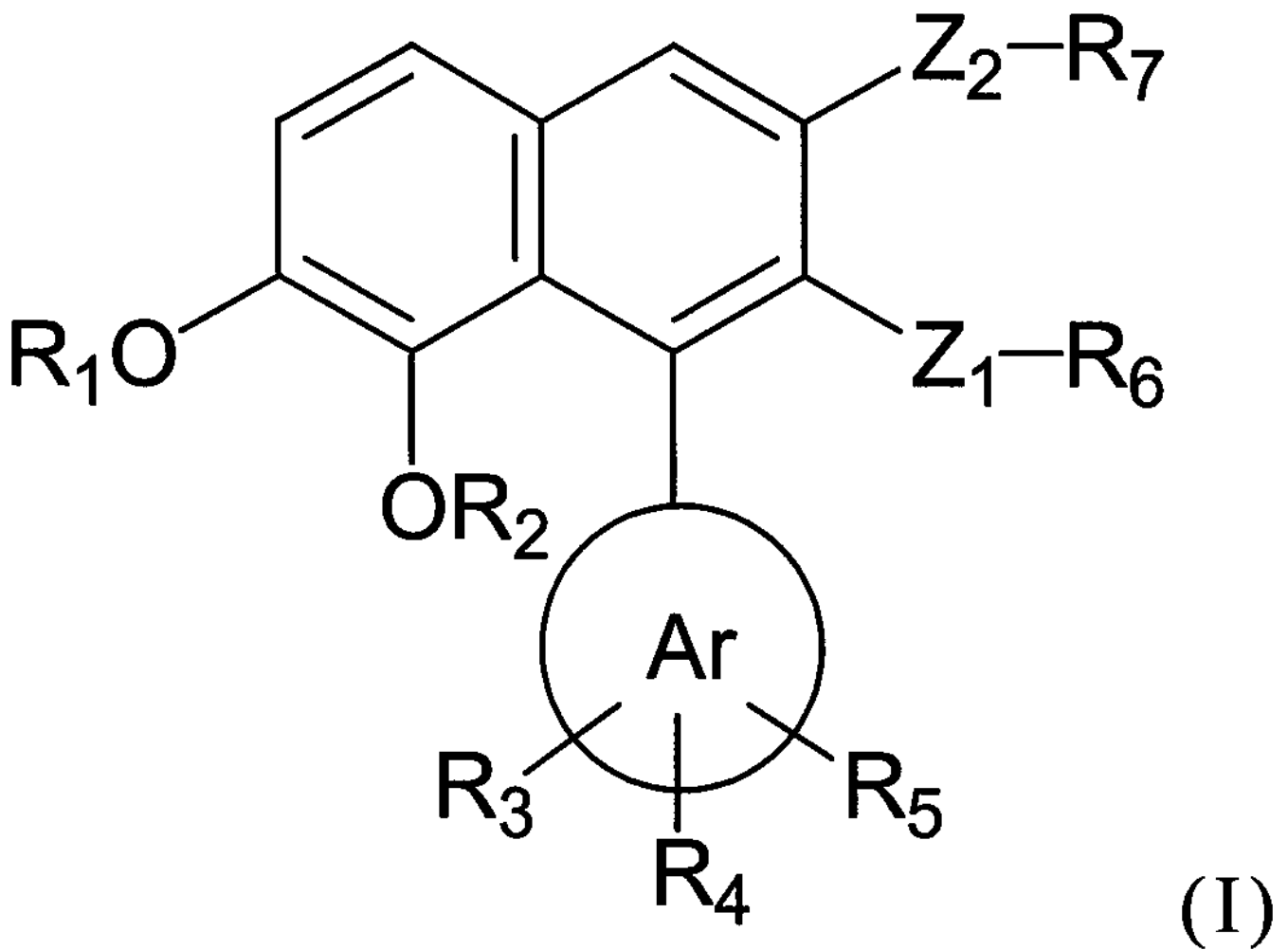
Each of R₁ and R₂, independently is R or C(O)R; or R₁ and R₂ taken together is (CH₂)_m; each of R₃, R₄, and R₅, independently, is R, OR, C(O)R, or OC(O)R; or any two of R₃, R₄, and R₅ taken together is O(CH₂)_nO; Ar is aryl; each of Z₁ and Z₂, independently, is CH₂ or C(O); and each of R₆ and R₇, independently, is R, OR, SR, or NRR' ; or R₆ and R₇ taken together is O, S, or NR; in which each of R and R' , independently, is H, alkyl, (CH₂)_o-aryl, (CH₂)_p-heteroaryl, cyclyl, or heterocyclyl; each of m and n, independently, is 1, 2, 3, or 4; and each of o and p, independently, is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6.

七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：

(二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

一、發明所屬之技術領域

本發明係關於一種治療病毒感染之芳香^④基化合物醫藥組成物，尤指一種適用於能治療皰疹病毒科感染之症狀的醫藥組成物。

二、先前技術

皰疹病毒(Herpesviruses)可感染所有人們熟知之脊椎動物，且已被認為是一種極古老的病毒。”herpes”一詞來自希臘文”herpein”(或”to creep”)，意為慢性的，潛伏的，以及復發性的感染。到目前為止，已有8種人類皰疹病毒被發現。這些病毒被細分為三個亞科： α -皰疹病毒科[皰疹病毒1(即單純皰疹病毒1)，皰疹病毒2(即單純皰疹病毒2)，以及皰疹病毒3(即水痘病毒)]， β -皰疹病毒科[皰疹病毒5(即巨細胞病毒)，皰疹病毒6，以及皰疹病毒7]，以及 γ -皰疹病毒科[皰疹病毒4(即淋巴隱性病毒)以及皰疹病毒8]。請參考Knipe & Howley *et al* .(2001)Fields Virology, Ch. 71, Lippincott Williams & Wilkins 2: 2493-2523.

全世界有數百萬的人感染皰疹病毒。舉例說明，有60-98%的成人被人類巨細胞病毒(HCMV)所潛伏感染。請見Britt & Alford(1996) *Fields Virology*, Fields *et al* .Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 2: 2493-2523. 發生於兒童早期的初次感染通常沒有臨床症狀，但是接著即會發生終身持續性的感染。參見Gold & Nankervis(1982) *Sci. Am* .

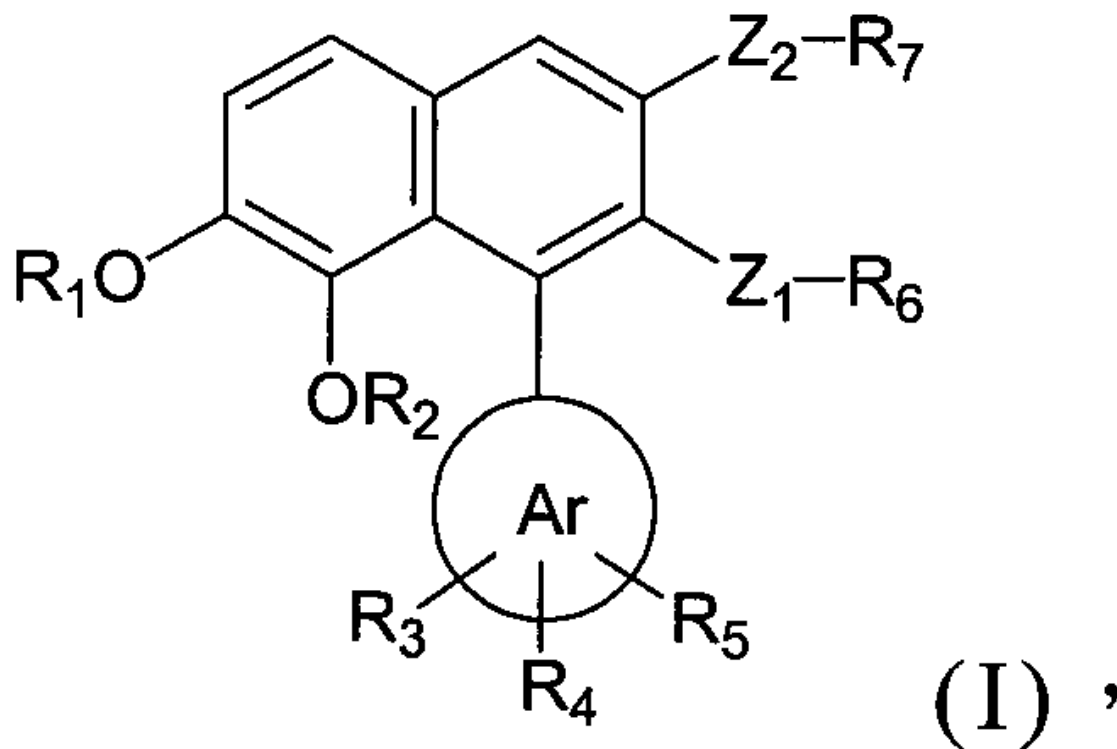
285(5): 56-63. HCMV是引發天生或初生感染時主要的原因，症狀可能很嚴重(病例中有5-10%致命性)，某些是因為其具有通過胎盤的能力。其發生反應的模式與其他人類皰疹病毒相似，會在免疫能力低落之個體身上引發肺炎，視網膜炎等。請參見owler *et al* . (1992) *N Engl J Med* 326(10): 663-7; Boppana *et al* . (1992) *Pediatr Infect Dis J* 11(2): 93-9; Boppana *et al* .(1997) *Pediatrics* 99(3): 409-14; and Torriani *et al* . (2000) *Aids* 14(2): 173-80. 在免疫能力低落之個體，如接受移植之病人以及AIDS病人身上，已知HCMV是引起發病及死亡的主因。請見Dummer(1990) *Rev Infect Dis* 12 Suppl 7: S767-75; Enright *et al* . (1993) *Transplantation* 55(6): 1339-46; Davis *et al* .(1987) *Proc Natl Acad Sci U S A*

抗病毒藥物包括鳥嘌呤核糖類似物(如acyclovir, ganciclovir, 或famciclovir), 以及核糖酸類似物(如cidofovir)。皰疹病毒已被發現對上述藥物產生抗藥性。因此目前極需要鑑定出一可有效治療皰疹病毒感染的化合物。

三、發明內容

本發明係提供一種含芳香核糖化合物醫藥組成物, 俾能抑制受到皰疹病毒科之感染。

於另一態樣中, 本發明包括一種治療受到 β -皰疹病毒科(如皰疹病毒6, 以及皰疹病毒7)感染的方法及醫藥組成物。此方法或該醫藥組成物包括提供一有效劑量之芳香核糖化合物給一有需要的本體, 本化合物如下式(I):



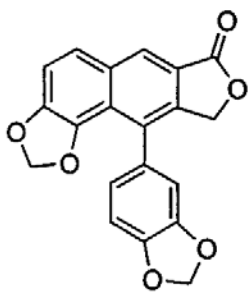
其中 R_1 及 R_2 分別為R或C(O)R; 或是 R_1 及 R_2 共同連結為(亞甲基) $_m$; R_3 、 R_4 及 R_5 分別為R, OR, C(O)R, 或OC(O)R; 或是 R_3 、 R_4 及 R_5 中的任意2個共同連結為O(CH $_2$) $_n$ O; Ar為芳香烴; Z_1 與 Z_2 分別為亞甲基或C(O); 以及 R_6 與 R_7 分別為R, OR, SR, 或NRR; 或是 R_6 與 R_7 共同連結為氧, 硫或NR; 其中R與R, 分別為氫, 烷基, (亞甲基) $_o$ -芳香烴, (亞甲基) $_p$ -雜芳香烴, 環基, 或是雜環基; m及n分別代表1, 2, 3或4; o及p分別代表0, 1, 2, 3, 4, 5或6。注意式(I)中左上原子以任何形式之取代基呈現時, 均相近於核糖環。(亞甲基) $_m'$ (亞甲基) $_n'$ (亞甲基) $_o'$ 以及(亞甲基) $_p'$ 分別可為直鏈或支鏈。同時注意當有一個以上含R之取代基存在於芳香核糖化合物時, 其中R部分可以相同或不同。本規則適用於相似的情況下。

上述化合物的另一態樣可以是, Ar為苯基, 且分別於第3, 4, 5位置取代為 R_3 , R_4 , 與 R_5 。於這些化合物中, R_3 與 R_4 可共同連結為OCH $_2$ O, R_5 可為氫, Z_1 可為亞甲基, Z_2 可為C(O), 且 R_6 及 R_7 可共同連結為氧, 或 R_6 可為氫氧基, R_7 可為NHCH $_3$ 。

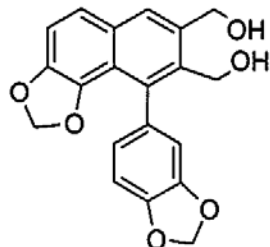
本化合物之另一態樣為, Z_1 可為亞甲基, Z_2 可為C(O)。於這些化合物中, R_6 及 R_7 可共同連結為氧, 或 R_6 可為氫氧基, R_7 可為NHCH $_3$ 。Ar可為苯基, 且分別於第3, 4, 5位置取代為 R_3 , R_4 , 與 R_5 。 R_1 與 R_2 可共同連結為亞甲基, R_3 與 R_4 可共同連結為OCH $_2$ O。

本化合物之另一態樣為, R_1 與 R_2 可共同連結為亞甲基。於這些化合物中, Ar可為苯基, 且分別於第3, 4, 5位置取代為 R_3 , R_4 , 與 R_5 。 R_3 與 R_4 可共同連結為OCH $_2$ O; R_5 可為氫; R_6 及 R_7 可共同連結為氧, 或 R_6 可為氫氧基, R_7 可為NHCH $_3$; Z_1 可為亞甲基, Z_2 可為C(O)。

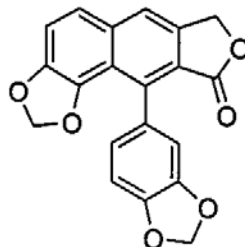
以下為七種範例化合物, 即化合物1-7:



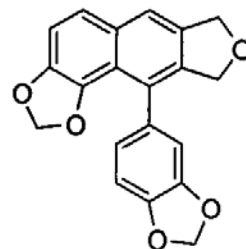
Compound 1



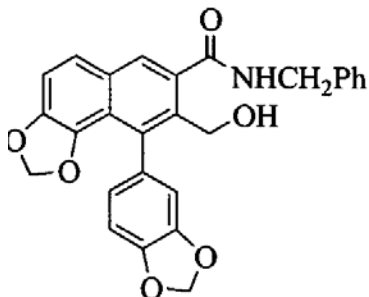
Compound 2



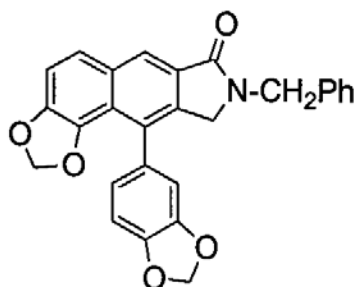
Compound 3



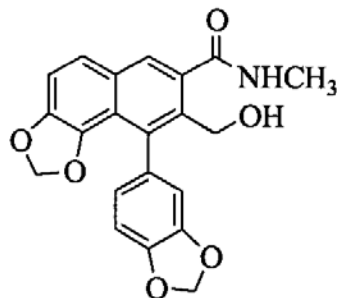
Compound 4



Compound 5



Compound 6



Compound 7

以上所提及之烷基，芳香烴，雜芳香烴，環基，雜環基以及環等包含取代及未被取代的部分。「被取代」一詞為一個或多個取代基(相同或不同)，分別取代一氫原子。被取代的部分可以與 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ ，或 R_7 相同或不同。取代基舉例如下，包括：鹵素，羥基，胺基，烷胺基，芳香烴胺基，雙烷胺基，雙芳香烴胺基，氰基，氮基，硫醇基，羧基，thioureido，氰硫基，對胺苯磺醯胺基， $C_1\sim C_6$ 烷基， $C_1\sim C_6$ alkenyl， $C_1\sim C_6$ 烷氧基，芳香烴基，雜芳香烴基，環基，雜環基，其中烷基，alkenyl，烷氧基，芳香烴基，雜芳香烴基環基，以及雜環基可選擇性的以 $C_1\sim C_6$ 烷基，芳香烴基，雜芳香烴基，鹵素，羥基，胺基，硫醇基，氰基，或氮基取代之。

「芳香烴基」一詞係指一碳氫化合物上的環狀結構至少包含一芳香族環類。芳香烴基部分舉例如下，但不限於下列：苯基，基以及芘基。「雜芳香烴基」一詞係指一碳氫化合物上的環狀結構，其結構包含至少有一雜原子如氧，氮或硫之芳香族環類。芳香烴基部分舉例如下，但不限於下列：吡啶基，唑基以及基。「環基」與「雜環基」等詞指單、雙或三環結構中，以4-14個環形原子之結構呈部分及完全的飽和。一雜環基之環形包含一或多個雜原子。環基與雜環基舉例如下，環己烷，戊胺，二乙二胺，1,4-氧氮陸園，硫代1,4-氧氮陸園，以及1,4-oxazepane。

上述之芳香烴化合物除包含化合物本身，亦包含其通用的鹽類以及其前驅藥物，舉例說明該鹽類，可以藉由芳香烴化合物上之一帶負電取代基(如羧基鹽類)與一陽離子進行反應形成之。適合的陽離子包括但不限於以下：鈉離子，鉀離子，鎂離子，鈣離子以及一含銨陽離子(如四甲基胺離子)。同樣的，一帶正電取代基(如胺基)可與一帶負電之反性離子進行反應形成鹽類。適合的反性離子包括但不限於以下：氯，溴，碘，硫，硝酸鹽，磷酸鹽，或醋酸鹽。前驅藥物的例子如酯類及其他藥物可接受之衍生物，其具有可在供給藥物至一本體後，仍能提供出上述芳香烴化合物之能力。

上述醫藥組成物或方法除化合物本身之外，可更包含或同時投予一本體予另一有效劑量之第二種抗病毒藥物。該第二種抗病毒藥物無限制，較佳為

acyclovir, ganciclovir, famciclovir, cidofovir, foscarnet

Sodium, penciclovir, valaciclovir, vidarabine, 或 fomivirsen。

Acyclovir，即acycloguanosine，商品名為ZOVIRAX，由GlaxoSmithKline公司出品。

Ganciclovir，為2-amino-1,9-dihydro-9-[(2-hydroxy_

1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl]-6H-purin-6-one，商品名為CYTOVENE，由F. Hoffmann

La-Roche Ltd. 公司出品。Famciclovir，即2-[2-(2-amino-9H-purin-9-yl)ethyl]-1,3-

propanedioldiacetate(ester)，商品名為FA MVIR，由GlaxoSmithKline公司出品。Cidofovir，

為(S)-[[2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]phosphonicacid，商品名為VISTIDE，由Gilead Science公司出品。Foscarnet sodium，為dihydroxyphosphinocarboxylic acid oxidetrisodium Salt，商品名為FOSCAVIR，由AstraZeneca公司出品。Penciclovir，為2-amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)butyl]-6H-purin-6-one，商品名為DENA VIR，由GlaxoSmithKline公司出品。Valaciclovir，即L-valine 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl ester(as hydrochloride salt)，商品名為VALTRESX，由GlaxoSmithKline公司出品。Vidarabine，為9-β-D-arabino furanosyl-9H-6-amine，商品名為VIRA-A，由Pfizer公司出品。Fomivirsen，一種phosphorothioate寡核?酸含有下列序列：5' -GCG TTT GCT CTT CTT CTGCG-3'，商品名為VITRAVENE，由Isis Pharmaceuticals公司出品。以上敘述之化合物可以存在於醫藥可接受之鹽類。

本文中所用之「同時投予」，係指投予一混合有芳香 \square 基化合物以及一第二種抗病毒化合物之混合物，或是於不同或相同時間分別投予二種化合物。基本上，第二種抗病毒化合物是以一既定劑量經由一既定途徑給予。在另一方面，芳香 \square 基化合物可以口服方式，未經腸道方式，氣霧吸入式投予，或經由一植入式貯器以每公斤0.01毫克至1000毫克的劑量給予。有效劑量的差異，可經由熟習本項技藝者加以確認，依照投藥途徑，賦形劑的使用，以及可能與其他治療用藥物共同給予之情況下加以考量。

於另一態樣中，本發明醫藥組成物之特色為使用一個或多個上述之芳香 \square 基化合物來治療或抑制受到 γ -皰疹病毒科(如皰疹病毒4或8)，或皰疹病毒3感染之症狀。

本發明醫藥組成物之另一特色，為同時使用有效劑量之上述芳香 \square 基化合物以及另一種抗病毒化合物，來治療受到 γ -皰疹病毒科(如皰疹病毒1, 2, 3, 4或8)感染之症狀。

本文中「感染之治療」係指以一個或多個芳香 \square 基化合物來預防或治療 α -， β -或 γ -皰疹病毒科之感染，同時預防或治療其他因皰疹病毒感染所引起之次級的疾病或生理失調。這些次級的疾病或生理失調包括但不限於以下：人類巨細胞病毒視網膜炎，人類巨細胞病毒多發性神經炎以及人類巨細胞病毒心臟炎。

本發明權利要求範圍亦包含上述化合物用於治療皰疹病毒感染之藥劑的製作方法。

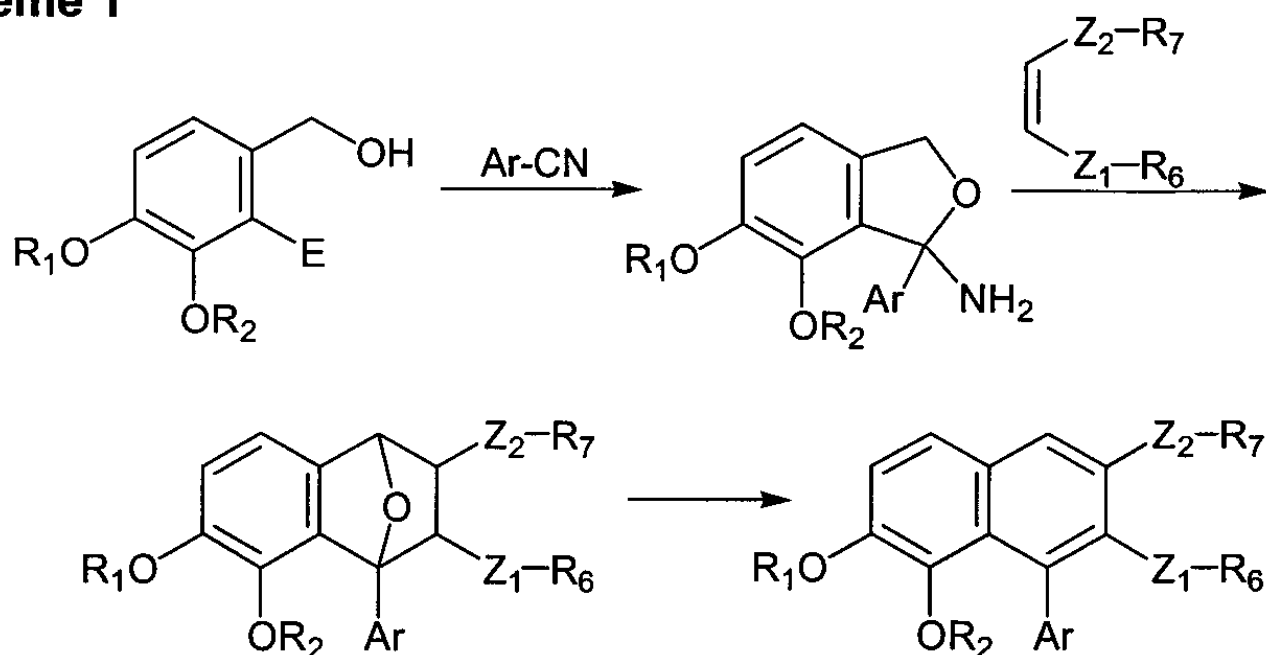
本發明之其他特色、目的以及優點可從本文中敘述以及權利要求範圍中明顯了解。

四、實施方式

本發明芳香 \square 基化合物之製備過程為習知本項技藝者所熟知(請參考美國專利案號6030967)。

舉一實施例，如下摘要圖1所示：

Scheme 1



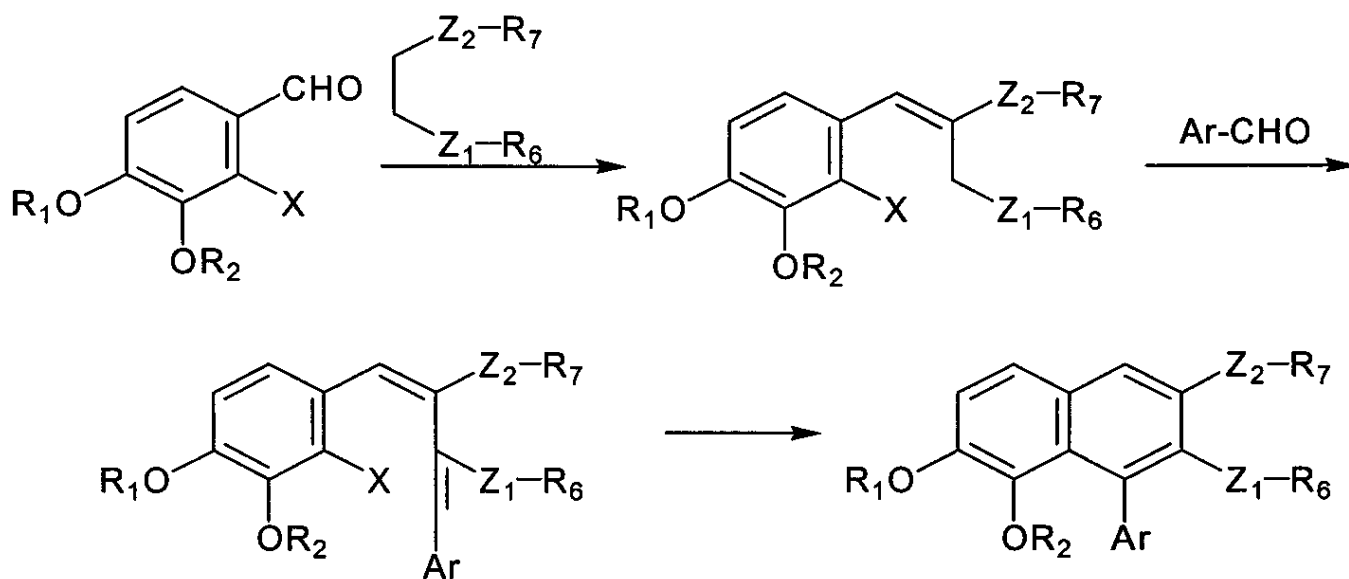
E is hydrogen or halogen;

R₁, R₂, R₆, R₇, Ar, Z₁, and Z₂ are defined in Summary

更具體言之，芳香 α 基化合物之製備是將一芳香 α 類加入一含有苯甲醇取代基的溶液中，並利用一金屬進行催化反應。隨後，於溶液中加入取代 Z_1-R_6 以及 Z_2-R_7 的乙烷，並接著進行脫水及加氫重組的反應，以合成出標的物芳香 α 基化合物。請參考Smith *et al.*, (1988) *J. Organic Chem.* 53: 2942-2953.

摘要圖2如下，描述出另一製備芳香 α 基化合物之途徑：

Scheme 2



X is halogen,

$R_1, R_2, R_6, R_7, Ar, Z_1,$ and Z_2 are defined in Summary.

更:具體而言，芳香 α 基化合物之製備是將含 Z_1-R_6 以及 Z_2-R_7 取代基的乙烷加入被取代之苯醛中，再加入芳香醛類，接下來，由鈀催化的benzannulation反應過後即形成標的物芳香 α 基化合物。請參考Mizufune *et al.*, (2001) *Tetrahedron Lett.* 42:437

上述合成途徑中所提之化學物質包括如下：溶劑，試劑，催化劑，以及保護基與去保護基之試劑。以上所述之方法可包含步驟，在本文中特別描述到的，不論是步驟前或步驟後，用以加入或去除適當保護基以合成芳香 α 基化合物。此外，另有多種合成步驟可以不同順序合成出所要的化合物。合成化學中轉化與保護基之方法論(保護與去保護)通用於合成芳香 α 基化合物為習知，並包括下列之描述：R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers(1989);

T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley and Sons(1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1994); 以及 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1995)與其後之版本。

合成後的芳香 α 基化合物可利用一些方法進行純化，例如管柱層析法，高壓液相層析法，或是再結晶。

除了上述合成步驟之外，一些芳香 α 基化合物如化合物一，可自自然界存在之物質中分離出來，為熟知本項技藝者所習知(請參考美國專利案號6306899B1)。例如，芳香 α 基化合物可藉由以下步驟自台灣杉中(*Taiwaniacryptomerioides* Hayata)分離出來：將台灣杉的根部研磨成粉後以醇類萃取，如甲醇。將萃取物濃縮並再以一有機溶劑(如氯仿，正己烷，或是乙酸乙酯)進行萃取，再進行快速管柱層析法或半製備高壓液相層析法。

含有有效含量之至少一種本發明芳香 α 基化合物之醫藥組合物亦在本發明之範疇內。本發明包括將一有效劑量之至少一種芳香 α 基化合物以及一醫藥上可接受之載體投藥予一需要治療之本體。「皰疹病毒」包括人類皰疹病毒以及非人類皰疹病毒，例如muromegalovirus(即 β -皰疹病毒科之一種)。「治療」一詞是指將包括芳香 α 基化合物在內的一組合物應用或提供給一本體，其為遭受感

染，或有感染症狀，發生疾病或有因感染而產生之不適狀況，或是對一疾病具染病體質，可能達成之治癒，減輕，緩和，醫治，或是對感染症狀，發生疾病或有因感染而產生之不適狀況，或是對一疾病具易染病體質有改善之效果。「一有效劑量」是用以定義芳香 \square 基化合物的量(單一或與其他抗病毒藥物為組合物時)，提供給一有需要之本體可達治療之效果。

為實施本發明之方法，芳香 \square 基化合物可以口服方式投藥，或以非經腸道方式(包括皮下注射，皮內注射，靜脈注射，肌肉注射，關節內，動脈，滑膜內，胸內，蛛網膜下腔內，病灶內，以及顱內注射，與輸注技術。)以及吸入式噴霧，或是植入式貯器等方法投予藥物。

以口服方式投予的組合物可以是任何一種可接受的口服方式，包含但不限於：錠劑，膠囊，乳狀液以及水樣懸浮液，分散液及液體等。常用的錠劑載體包含：乳糖與玉米澱粉。潤滑劑如硬脂酸鎂，也常被應用於錠劑中。以膠囊型式口服時，有效稀釋劑為乳糖與乾玉米澱粉。在以水樣懸浮液或乳狀液型式提供口服時，可利用乳化法或懸浮劑將活性物質懸浮或稀釋於油相中。如有需要，可添加入特定的甜味劑，風味劑或著色劑。

一無菌注射組合物(如水狀或油狀懸浮液)可以適當的分散劑或滲透劑(例如Tween 80)以及懸浮劑等，以習知之方法製成。無菌注射組合物的製備可以是一無菌注射液或懸浮液，含無毒性、經由非腸道途徑可接受的稀釋液或溶劑，例如1, 3-丁二醇溶液。在這些可接受的載體與溶劑中，可利用的為甘露糖醇，水，Ringer, S溶液，以及等張氯化鈉溶液。此外，無菌的，不易揮發的油在習知係作為溶劑或懸浮介質(如合成之單甘油酯或雙甘油酯)。脂肪酸如油酸及其甘油衍生物也有助於注射劑的製備，為天然的醫藥上可接受油脂，例如橄欖油或蓖麻油，尤其是在其為聚氧化乙烯的形式下。這些油脂液體或懸浮液也可包含一長鏈的醇類稀釋劑，分散劑，羧基甲基纖維素或是其他相似的分散劑。

一吸入劑組合物可依醫藥配方之技藝中習知之技術製備，及可製成食鹽水溶液，使用苯甲醇或其他適合之防腐劑，增加生體可用率之吸收促進劑，氟碳化合物，及/或其他技藝中已知之溶解劑或分散劑。

醫藥組成物之載體必須為「可接受」，意為與配方中之活性成分相容(及較佳是使配方安定)及對接受治療之病患無害。例如，增溶劑如環糊精(可與芳香 \square 基化合物形成一特定，更易溶的化合物)，可用以作為醫藥用載體以遞送芳香 \square 基化合物。其他載體之實例包括膠狀二氧化矽，硬脂酸鎂，纖維素，十二烷基硫酸鈉，及D&C黃色10號。

可利用一適當的體外試驗方法預先評估一芳香 \square 基化合物在抑制皰疹病毒複製之效果。請見下述實施例8-9。體內試驗更可藉由其後之實驗步驟用以篩選具有效果的芳香 \square 基化合物。

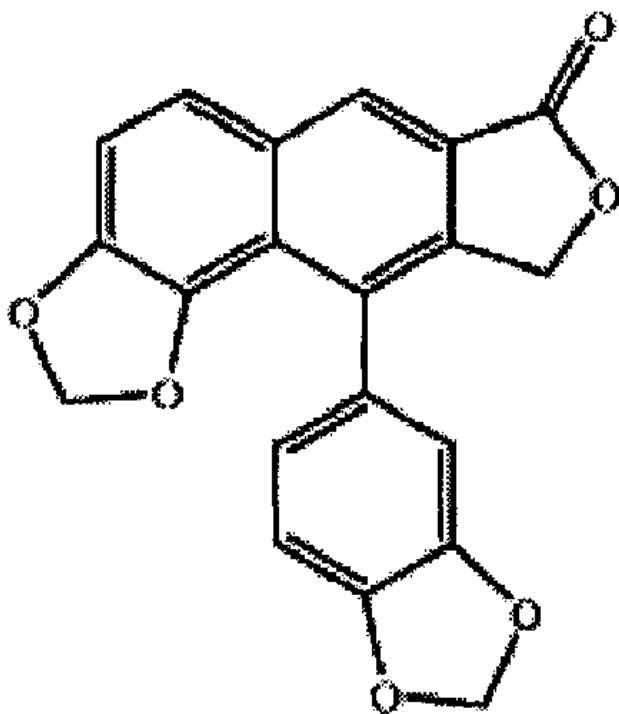
不須再進一步詳述，相信上述已能充分表達本發明。因此，下列特定具體實施例僅解釋為說明性，非以任何方式限制於本揭示之其餘者。本文所引述之所有公告將全部併入本文以供參考。

為能讓 貴審查委員能更瞭解本發明之技術內容，特舉以下較佳具體實施例說明如下。

實施例1 化合物1：10-苯基[1,3]dioxol-5-yl-9H_furo[3',4,:6,7]naphtho[1,2-d]

[1,3]dioxol-7-one之製備方法化合物1係自自然物質中取得。

(1) Helioxanthin, which has the following formula



[R. S. Burden et al., J. Chem. Soc. (C), 693–701, 1969]

取得方法參考下列相關文獻：Wang, S.-Y., Chang, S.-T., Su, Y.-C., Kuo, Y.-H., 1997. Studies on the extractives of *Taiwania* (*Taiwania cryptomerioides* Hayata): a review. Quarterly Journal of the Experimental Forestry on National Taiwan University 11, 67–81. Wang, S.-Y., Chang, S.-T., Wu, C.-L., Su, Y.-C., Huang, S.-L., Kuo, Y.-H., 1998. Three chemical constituents contributing to the color of *Taiwania* (*Taiwania cryptomerioides* Hayata) heartwood: hinokinin, helioxanthin, and pluviatolide. Quarterly Journal of Chinese Forestry 31, 187–193. Helioxanthin, 其也可以化學合成方式製得，請參考 J. of Natural product, vol 52(2), p. 367–375 (1989).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.41 (s, 1H); 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 6.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 6.77–6.79 (m, 2H); 6.06 (dd, $J = 12.0, 1.6$ Hz, 2H); 5.94 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 2H); and 5.19 (dd, $J = 30.8, 15.6$ Hz, 2H).

實施例2 化合物2：(9-benzo[1,3]dioxol-5-yl-7-hydroxymethyl-naphtho[1,2-d][1,3]dioxol-8-yl)-methanol之製備方法

在 0°C ，氮氣氛圍下將一含化合物1(300毫克)之無水四氫呋喃溶液(5毫升)緩慢加入攪拌後形成懸浮的含鋁鋰氫化物(66毫克)之無水四氫呋喃溶液(3毫升)中。將反應混合物緩慢升溫至室溫，並攪拌6小時。接下來加入1:1的含水四氫呋喃溶液(5毫升)與15%氫氧化鈉溶液(5毫升)。將反應液進行過濾。將過濾液以10%氯化氫處理後再以二氯乙烯萃取(3x50毫升)。其結合之有機層再以10%碳酸氫鈉溶液清洗，以硫酸鎂除水，並於真空下濃縮。化合物2為一無色固體，產率可達80%，本化合物可以此狀態使用而無須經更進一步的純化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.76 (s, 1H); 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 6.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 6.02 (d, $J = 16$ Hz, 2H); 5.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H); 4.88 (s, 2H); 4.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H); 2.15 (bs, 1H); and 2.11 (bs, 1H)

實施例3 化合物3：10-benzo[1,3]dioxol-5-yl-7H-furo[3',4':6,7]naphtho[1,2-d][1,3]dioxol-9-one之製備法

將silver carbonate-celite(2克)加入含化合物2(107毫克)的苯(100毫升)溶液中。使溶劑在蒸氣溫度 80°C 下進行蒸餾。之後反應物在迴流中加熱6小時,降溫至室溫並過濾之。在移除溶劑之後即得一黃綠色固體。整合內酯初氧化混合物之 $^1\text{H NMR}$ 圖譜,指出化合物1與化合物3有大約ca. 7:3。將混合物以管柱層析法(矽膠)進行純化,以含33%乙酸乙酯之正己烷作為洗提液,以純化化合物1與化合物3。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H); 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 6.81-6.79 (m, 2H); 6.03 (dd, $J = 12.0, 1.6$ Hz, 2H); 5.89 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 2H); and 5.36 (s, 2H)

實施例4 化合物4：10-benzo[1,3]dioxol-5-yl-7,9-dihydro-furo[3',4':6,7]naphtho[1,2-d][1,3]dioxole之製備法

將化合物2(100毫克)與對-甲苯磺酸(6毫克)於Dean-Stark反應器中迴流之苯液內反應十小時,將水等共沸混合物去除。將反應混合物降溫,並以15%氫氧化鈉溶液(20毫升)處理。有機層以硫酸鎂除水後濃縮。所取得之殘餘物再以管柱層析法(矽膠)進行純化,再以含乙酸乙酯:正己烷(1:4)作為洗提液,以產出化合物4,產率可達60%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.59 (s, 1H); 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 6.74 (s, 1H); 6.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 6.0 (s, 2H); 5.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H); 4.81 (s, 2H); and 4.63 (s, 2H).

實施例5 化合物5：9-benzo[1,3]dioxol-5-yl-8-hydroxymethyl-naphtho[1,2-d][1,3]dioxole-7-carboxylic acid benzylamide之製備法

將化合物1(88毫克)溶於無水二甲基甲醯胺溶液(5毫升)中,並接著加入復餾過的苯甲胺(1.2毫升)。反應混合物在室溫下,氮氣環境中攪拌2天。溶劑在真空下除去後,殘餘物以管柱層析法(矽膠)進行純化,以乙酸乙酯40:正己烷60作為洗提液以產出白色結晶固體之化合物5(46毫克,產率52%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.94 (s, 1H); 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.38-7.29 (m, 5H); 7.19 (d, $J = 8.0$, 1H); 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 6.77-6.73 (m, 2H); 6.01 (d, $J = 22.2$ Hz, 2H); 5.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); 4.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); 4.41 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 2H).

實施例6 化合物6：10-benzo[1,3]dioxol-5-yl-8-benzyl-8,9-dihydro-1,3-dioxo-8-aza-dicyclopenta[a,g]naphthalen-7-one之製備法

將化合物1(80毫克)溶於無水甲醇(5毫升)中，再加入含甲醇(40%)的甲基胺(1.2毫升)。反應混合物在室溫下，氮氣環境中攪拌24小時。溶劑在真空下除去後，殘餘物以管柱層析法(矽膠)進行純化，以乙酸乙酯40：正己烷60作為洗提液以產出白色結晶固體之化合物6。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.61 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 6.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 6.79 (s, 1H); 6.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 6.07 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H); 5.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H); 4.94 (bs, 1H); 4.24 (bs, 2H); and 2.80 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H).

實施例7 化合物7：9-benzo[1,3]dioxol-5-yl-8-hydroxymethyl-naphtho[1,2-d][1,3]dioxole-7-carboxylic acid methylamide之製備法

將化合物5(8毫克)以70%過氧酸(3毫升)於冰浴中處理4小時，並適時加以攪拌。於產物中倒入20克的冰以及10毫升的冰水，將形成之亞胺過氧酸鹽進行過濾後收集，並以水清洗。將此鹽類置於5毫升的6N氫氧化鈉中攪拌1小時。將亞胺以乙酸乙酯萃取，再以硫酸鎂除水。殘餘物以管柱層析法(矽膠)進行純化，以乙酸乙酯40：正己烷60作為洗提液，以產出無色化合物7，產率為51%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.50 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.40-7.19 (m, 6H); 7.04 (s, 2H); 6.25 (s, 2H); 6.01 (s, 2H); 4.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); and 4.19 (s, 2H).

實施例8 抑制人類皰疹病毒5之複製

將化合物1自一特殊台灣植物(*Taiwaniacryptomerioides*)中純化出。請參考如Chang *et al.* (2000) *Phytochemistry* 55:227。抗病毒藥物ganaciclovir(即9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine, GCV)係購自Sigma。2種化合物均溶於100%二甲亞砜中，形成濃度為10毫莫耳，儲存於20°C。此化合物以體積份量不超過0.05%的濃度加入培養物中。為保留此二化合物的穩定性，化合物1及GVC不保存於細胞培養液中，而是於每次實驗前新鮮配置。

人類細胞株HEL299(ATCC CCL-137)，MRC-5(ATCC CCL-171)，H1299(CRL-5803)以及ARPE19(CRL-2302)均生長於ATCC所指示的個別培養液中。所有細胞株均週期性的進行黴漿菌污染測試。2種HCMV lab細胞株，AD169(VR-538)以及Town strain RC256(ATCC VR-2356)係購自ATCC。所有HCMV之原始細胞株之準備方式係參考Spaete & Mocarski(1985) *J Virol* 54(3):817-24。

化合物1與GCV對抗皰疹細胞5的活性係以病毒斑減少試驗(Plaque reduction assay)測試之。所有皰疹病毒5之病毒斑減少試驗係利用在六孔培養盤(Costar, Cambridge, MaSS.)中培養單層之MRC-5細胞株進行。大致說來，在實驗進行前一天，MRC-5細胞株先以每孔 5×10^6 之細胞濃度接種於六孔培養盤內。在病毒接種當天，細胞先以適當濃度之欲測試之化合物處理一小時，一小時之後進行

病毒接種。將接種物皰疹病毒5進行連續稀釋至 10^5 - 10^0 PFU/cell的濃度，加入培養之細胞中於 37°C 中進行培養2小時。培養後，將細胞以磷酸鹽緩衝溶液充分清洗3次，將細胞覆蓋上含有或不含有0.3%洋菜膠的培養基覆蓋層。將細胞培養於 37°C 中二週。在移除洋菜覆蓋層之後，以結晶紫將細胞染色。

結果指出在含有化合物1的情況下，皰疹病毒5的生長受到抑制。化合物1的 IC_{50} 值(即50%受感染的濃度)低於0.1毫微莫耳，效力為GCV(1毫微莫耳)的十倍。其細胞毒性的影響同時以MTS(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-Sulfophenyl)-2H-tetrazolium, innerSalt)方法進行測試，係參考Goodwin *et al.* (1995, *J. Immunol. Methods* .179:95)。 LC_{50} 值(即半致死濃度)為16毫微莫耳以上。因此，化合物1的SI值(選擇性指標=半致死濃度/50%受感染的濃度)大於160。

實施例9 抑制皰疹病毒5 IE2蛋白(immediate early protein 2, IE2)之表現

使用以病毒斑減少試驗測定出病毒濃度的無細胞病毒液。在實驗進行前一天，皰疹病毒5之容許細胞以每孔 5×10^6 之濃度接種於六孔培養盤內。在病毒接種當天，細胞先以適當濃度之欲測試之化合物(化合物1或GCV)處理或不處理一小時。接著將細胞以磷酸鹽緩衝溶液清洗2次，在將無血清之培養液於病毒接種時加入。接種病毒之病毒感染劑量(Multiplicity of infection, MOI)大約是每細胞0.1至1PFU，依所使用之細胞株而定。在病毒接種後二小時，細胞再以磷酸鹽緩衝溶液洗去未被結合上之病毒。將細胞放入含有或不含有測試化合物之新鮮培養液中，培養於含5%二氧化碳之 37°C 培養箱中。在病毒感染後的第0、1、3、5、7天收集細胞溶解液樣本。

更具體說明，HEL299細胞是以每細胞1.0PFU之病毒感染劑量的皰疹病毒5實驗室菌株AD169感染之。細胞溶解液樣本是在病毒感染後的第0、1、3、5、7天，病毒吸收後的2小時收集。在受病毒影響的細胞，IE2蛋白於第一天即快速表現出，而於第5天呈現顯著的增加。皰疹病毒5之後期蛋白(late protein)在被感染後第5天及第7天也被偵測出其表現。然而，這些因受到病毒感染而產生之蛋白並未出現於以化合物1處理過之皰疹病毒5感染細胞中。在用以決定蛋白表現量的樣本中，作為內部控制組之 β -肌動蛋白表現正常。

為了測試IE2蛋白沒有產生的原因是否是因為化合物1於其轉錄時期發生阻止之效果，利用反轉錄實驗(reversetranscription assay)以定量於化合物1存在或不存在時IE2mRNA之量。基本上，HEL299細胞是以每細胞1.0PFU之病毒感染劑量的皰疹病毒5實驗室菌株AD169感染之。全RNA的收集是在病毒感染後的第0、1、3、5、7天，病毒吸收後的2小時萃取。迅早期(immediate early, *ie*)以及晚期(*pp150*)的基因表現產物之測定，是以放大延伸於*ie*基因1及2附近之共同片段以及*pp150*的5'端位置決定之。為了作為一內部控制組，表現出 β -肌動蛋白基因之一部份序列亦被放大出。結果顯示，在化合物1不存在的情況下，病毒感染後第一天，被感染的細胞溶解液立即檢測出有*ie*基因的轉錄現象。在第三天之後亦檢測出有*pp150*基因的轉錄現象。然而，化合物1存在時，這些病毒RNA均未被檢測到。這些結果證明化合物1抑制病毒RNA的新合成途徑(*denovo* synthesis)，暗示著化合物1在皰疹病毒5之生命週期的非常早期即發揮了影響的效果。

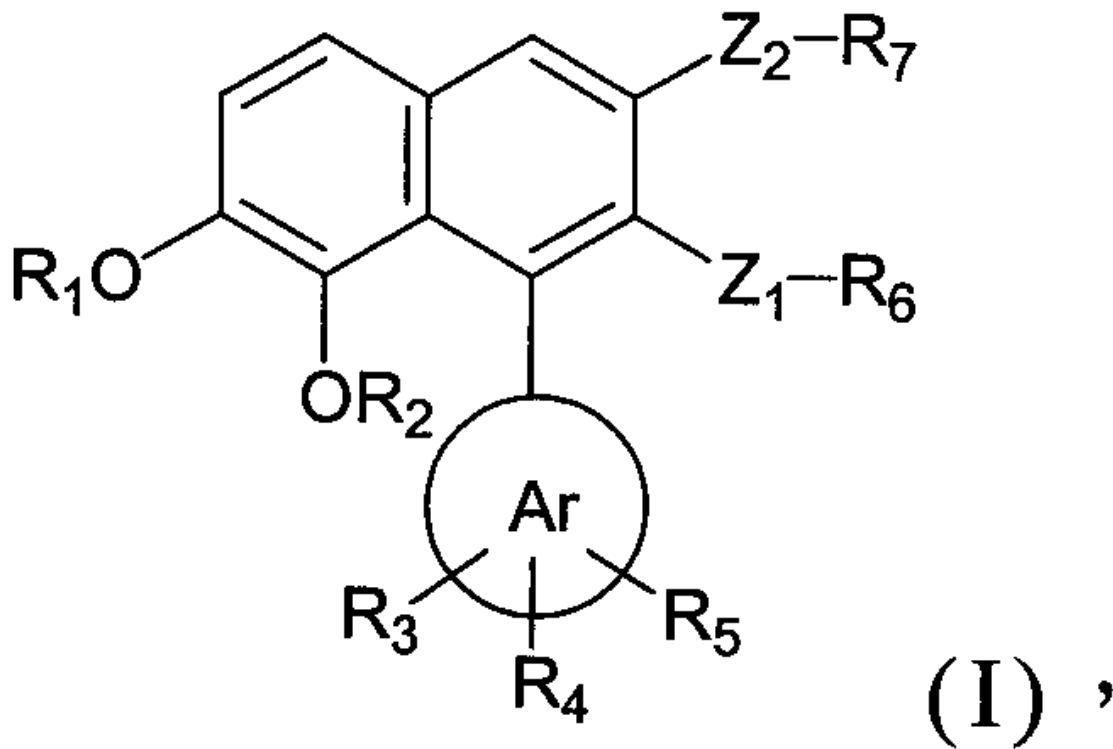
本說明書中所揭示之全部特徵可以任何方式組合。本說明書中所揭示之特徵可被相同、相當、或類似目的之另一種特徵所取代。因此，除非另有指明，否則所揭示之各特徵僅為一般性之相當或類似特徵之實例。

由上所述，熟習此項技藝者能夠輕易確定本發明之基本特徵，及在不背離本發明之精神與範疇下，能夠對本發明有種種改變及修飾，以適用於種種用途與情況。因此其他具體實施例亦在本申請專利範圍內。

上述實施例僅係為了方便說明而舉例而已，本發明所主張之權利範圍自應以申請專利範圍所述為準，而非僅限於上述實施例。

十、申請專利範圍：

1. 一種治療 β -皰疹病毒科感染之醫藥組成物，包含有如下式(I)結構之化合物：



其中 R_1 及 R_2 分別為R或C(O)R；或是 R_1 及 R_2 共同連結為(亞甲基)_m； R_3 、 R_4 及 R_5 分別為R，OR，C(O)R，或OC(O)R；或是 R_3 ， R_4 及 R_5 中的任意2個為O(CH₂)_nO；Ar為芳香烴； Z_1 與 Z_2 分別為亞甲基或C(O)；且 R_6 與 R_7 分別為R，OR，SR，或NRR'；或是 R_6 與 R_7 共同連結為氧，硫或NR；其中R與R'分別為氫，烷基，(亞甲基)_o-芳香烴，(亞甲基)_p-雜芳香烴，環基，或是雜環基；m及n分別代表1，2，3或4；o及p分別代表0，1，2，3，4，5或6。

2. 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中Ar為苯基，且分別於第3，4，5位置取代為 R_3 ， R_4 ，與 R_5 。

3. 如申請專利範圍第2項所述之醫藥組成物，其中 R_3 與 R_4 共同連結為OCH₂O。

4. 如申請專利範圍第3項所述之醫藥組成物，其中 R_5 為氫。

5. 如申請專利範圍第4項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為亞甲基且 Z_2 為C(O)。

6. 如申請專利範圍第5項所述之醫藥組成物，其中 R_6 及 R_7 共同連結為氧，或 R_6 為氫氧基， R_7 為NHCH₃。

7. 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為亞甲基且 Z_2 為C(O)。

8. 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中 R_6 及 R_7 共同連結為氧，或 R_6 為氫氧基， R_7 為NHCH₃。

9. 如申請專利範圍第8項所述之化合物，其中A_r為苯基，且分別於第3，4，5位置取代為 R_3 ， R_4 ，與 R_5 。

10. 如申請專利範圍第9項所述之醫藥組成物，其中 R_1 與 R_2 共同連結為亞甲基。

11. 如申請專利範圍第10項所述之醫藥組成物，其中 R_3 與 R_4 共同連結為OCH₂O。

12. 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中 R_1 與 R_2 共同連結為亞甲基。

13. 如申請專利範圍第12項所述之醫藥組成物，其中Ar為苯基，且分別於第3，4，5位置取代為 R_3 ， R_4 ，與 R_5 。

14. 如申請專利範圍第13項所述之醫藥組成物，其中 R_3 與 R_4 共同連結為OCH₂O。

15. 如申請專利範圍第14項所述之醫藥組成物，其中 R_5 為氫。

16. 如申請專利範圍第15項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為亞甲基。

17. 如申請專利範圍第16項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為C(O)。

18. 如申請專利範圍第17項所述之醫藥組成物，其中 R_6 及 R_7 共同連結為氧，或 R_6 為氫氧基， R_7 為 $NHCH_3$ 。

19. 如申請專利範圍第16項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為亞甲基。

20. 如申請專利範圍第15項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為C(O)。

21. 如申請專利範圍第20項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為C(O)。

22. 如申請專利範圍第20項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為亞甲基。

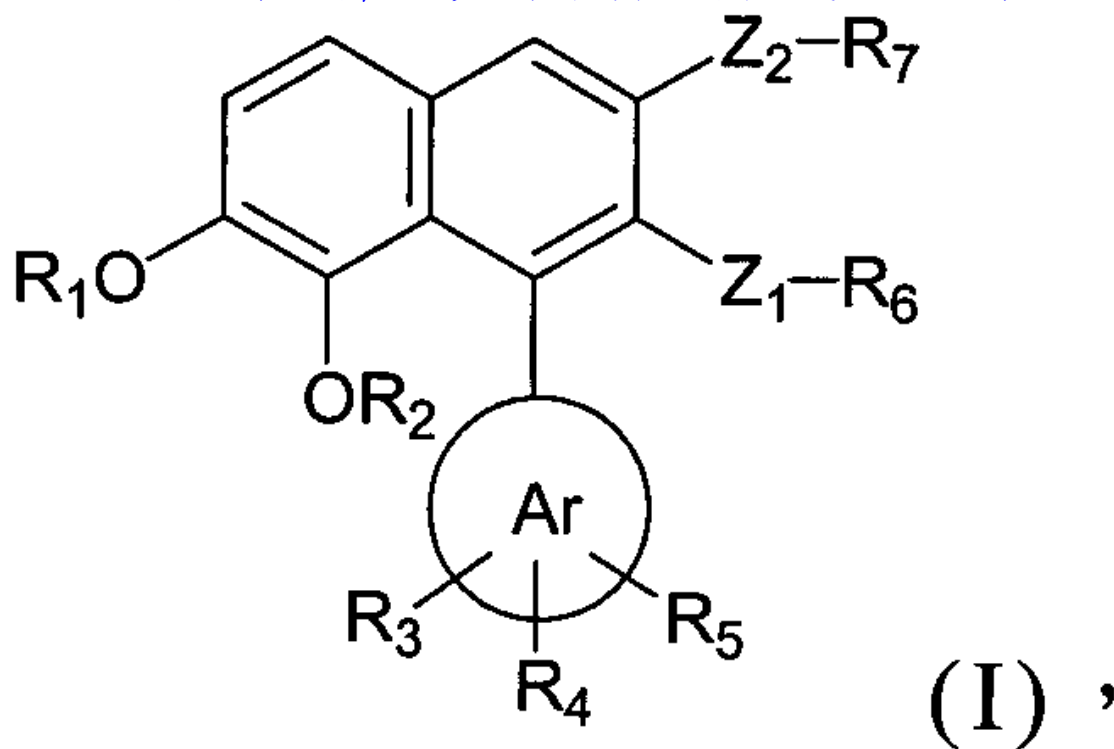
23. 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中同時提供一有效劑量之第二種抗病毒化合物。

24. 如申請專利範圍第23項所述之醫藥組成物，其中該第二種抗病毒化合物為 acyclovir, ganciclovir, fam ciclovir, cidofovir, foScarnet Sodium, penciclovir, valaciclovir, vidarabine, 或 fomivirsen。

25. 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中 β -皰疹病毒科為皰疹病毒5。

26. 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中 β -皰疹病毒科為皰疹病毒6或7。

27. 一種治療受到 γ -皰疹病毒科感染之醫藥組成物，包含有如下式(I)結構之化合物：



(I) ,

其中 R_1 及 R_2 分別為R或

C(O)R；或是 R_1 及 R_2 共同連結為(亞甲基) $_m$ ； R_3 、 R_4 及 R_5 分別為R, OR, C(O)R, 或OC(O)R；或是 R_3 、 R_4 及 R_5 中的任意2個為 $O(CH_2)_nO$ ；Ar為芳香烴； Z_1 與 Z_2 分別為亞甲基或C(O)；以及 R_6 與 R_7 分別為R, OR, SR, 或NRR'；或是 R_6 與 R_7 共同連結為氧，硫或NR；其中R與R'分別為氫，烷基，(亞甲基) $_o$ -芳香烴，(亞甲基) $_p$ -雜芳香烴，環基，或是雜環基；m及n分別代表1, 2, 3或4；o及p分別代表0, 1, 2, 3, 4, 5或6。

28. 如申請專利範圍第27項所述之醫藥組成物，其中Ar為苯基，且分別於第3, 4, 5位置取代為 R_3 、 R_4 ，與 R_5 。

29. 如申請專利範圍第28項所述之醫藥組成物，其中 R_3 與 R_4 共同連結為 OCH_2O 。

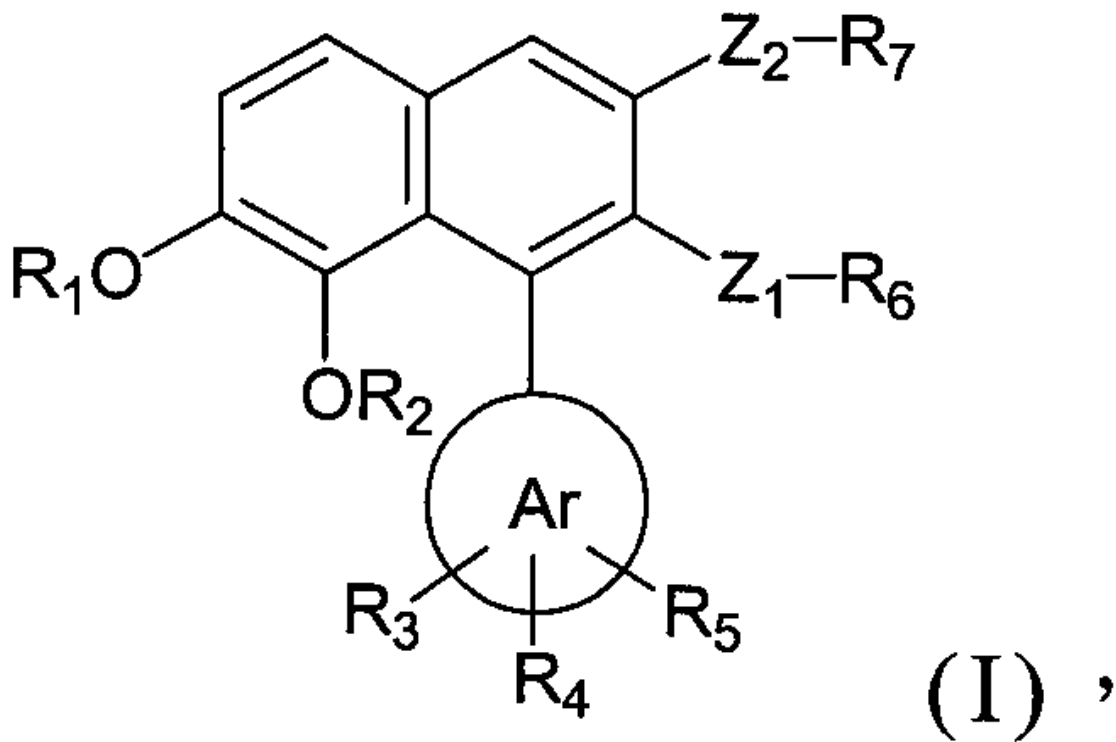
30. 如申請專利範圍第29項所述之醫藥組成物，其中 R_5 為氫。

31. 如申請專利範圍第30項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為亞甲基且 Z_2 為C(O)。

32. 如申請專利範圍第31項所述之醫藥組成物，其中 R_6 及 R_7 共同連結為氧，或 R_6 為氫氧基， R_7 為 $NHCH_3$ 。

33. 如申請專利範圍第27項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為亞甲基且 Z_2 為C(O)。

34. 如申請專利範圍第33項所述之醫藥組成物，其中 R_6 及 R_7 共同連結為氧，或 R_6 為氫氧基， R_7 為 $NHCH_3$ 。
35. 如申請專利範圍第34項所述之醫藥組成物，其中Ar為苯基，且分別於第3，4，5位置取代為 R_3 ， R_4 ，與 R_5 。
36. 如申請專利範圍第35項所述之醫藥組成物，其中 R_1 與 R_2 共同連結為亞甲基。
37. 如申請專利範圍第36項所述之醫藥組成物，其中 R_3 與 R_4 共同連結為 OCH_2O 。
38. 如申請專利範圍第27項所述之醫藥組成物，其中 R_1 與 R_2 共同連結為亞甲基。
39. 如申請專利範圍第38項所述之醫藥組成物，其中Ar為苯基，且分別於第3，4，5位置取代為 R_3 ， R_4 ，與 R_5 。
40. 如申請專利範圍第39項所述之醫藥組成物，其中 R_3 與 R_4 共同連結為 OCH_2O 。
41. 如申請專利範圍第40項所述之醫藥組成物，其中 R_5 為氫。
42. 如申請專利範圍第41項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為亞甲基。
43. 如申請專利範圍第42項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為 $C(O)$ 。
44. 如申請專利範圍第43項所述之醫藥組成物，其中 R_6 及 R_7 共同連結為氧，或 R_6 為氫氧基， R_7 為 $NHCH_3$ 。
45. 如申請專利範圍第42項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為亞甲基。
46. 如申請專利範圍第41項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為 $C(O)$ 。
47. 如申請專利範圍第46項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為 $C(O)$ 。
48. 如申請專利範圍第46項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為亞甲基。
49. 如申請專利範圍第27項所述之醫藥組成物，其中同時提供一有效劑量之第二種抗病毒化合物。
50. 如申請專利範圍第49項所述之醫藥組成物，其中該第二種抗病毒化合物為acyclovir，ganciclovir，famciclovir，cidofovir，foscarnet sodium，penciclovir，valaciclovir，vidarabine，或fomivirsen。
51. 如申請專利範圍第27項所述之醫藥組成物，其中 γ -皰疹病毒科為皰疹病毒4。
52. 如申請專利範圍第27項所述之醫藥組成物，其中 γ -皰疹病毒科為皰疹病毒8。
53. 一種治療皰疹病毒3感染之醫藥組成物，包含有如下式(I)之結構：



其中 R_1 及 R_2 分別為R或C(O)R；或是 R_1 及 R_2 共同連結為(亞甲基)_m； R_3 、 R_4 及 R_5 分別為R, OR, C(O)R, 或OC(O)R；或是 R_3 、 R_4 及 R_5 中的任意2個為 $O(CH_2)_nO$ ；Ar為芳香烴； Z_1 與 Z_2 分別為亞甲基或C(O)；且 R_6 與 R_7 分別為R, OR, SR, 或NRR'；或是 R_6 與 R_7 共同連結為氧, 硫或NR；其中R與R'分別為氫, 烷基, (亞甲基)_o-芳香烴, (亞甲基)_p-雜芳香烴, 環基, 或是雜環基；m及n分別代表1, 2, 3或4；o及p分別代表0, 1, 2, 3, 4, 5或6。

54. 如申請專利範圍第53項所述之醫藥組成物，其中Ar為苯基，且分別於第3, 4, 5位置取代為 R_3 , R_4 , 與 R_5 。

55. 如申請專利範圍第54項所述之醫藥組成物，其中 R_3 與 R_4 共同連結為 OCH_2O 。

56. 如申請專利範圍第55項所述之醫藥組成物，其中 R_5 為氫。

57. 如申請專利範圍第56項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為亞甲基且 Z_2 為C(O)。

58. 如申請專利範圍第57項所述之醫藥組成物，其中 R_6 及 R_7 共同連結為氧，或 R_6 為氫氧基， R_7 為 $NHCH_3$ 。

59. 如申請專利範圍第53項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為亞甲基且 Z_2 為C(O)。

60. 如申請專利範圍第59項所述之醫藥組成物，其中 R_6 及 R_7 共同連結為氧，或 R_6 為氫氧基， R_7 為 $NHCH_3$ 。

61. 如申請專利範圍第60項所述之醫藥組成物，其中Ar為苯基，且分別於第3, 4, 5位置取代為 R_3 , R_4 , 與 R_5 。

62. 如申請專利範圍第61項所述之醫藥組成物，其中 R_1 與 R_2 共同連結為亞甲基。

63. 如申請專利範圍第62項所述之醫藥組成物，其中 R_3 與 R_4 共同連結為 OCH_2O 。

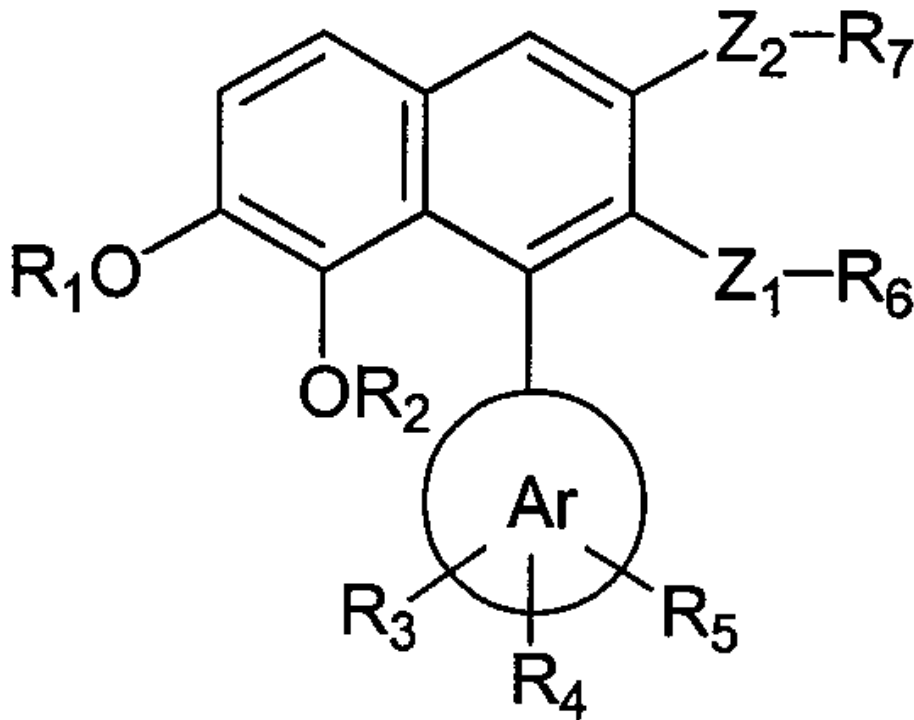
64. 如申請專利範圍第53項所述之醫藥組成物，其中 R_1 與 R_2 共同連結為亞甲基。

65. 如申請專利範圍第64項所述之醫藥組成物，其中Ar為苯基，且分別於第3, 4, 5位置取代為 R_3 , R_4 , 與 R_5 。

66. 如申請專利範圍第65項所述之醫藥組成物，其中 R_3 與 R_4 共同連結為 OCH_2O 。

67. 如申請專利範圍第66項所述之醫藥組成物，其中 R_5 為氫。

68. 如申請專利範圍第67項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為亞甲基。
69. 如申請專利範圍第68項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為 $C(O)$ 。
70. 如申請專利範圍第69項所述之醫藥組成物，其中 R_6 及 R_7 共同連結為氧，或 R_6 為氫氧基， R_7 為 $NHCH_3$ 。
71. 如申請專利範圍第68項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為亞甲基。
72. 如申請專利範圍第27項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為 $C(O)$ 。
73. 如申請專利範圍第72項所述之醫藥組成物，其中 Z_1 為 $C(O)$ 。
74. 如申請專利範圍第72項所述之醫藥組成物，其中 Z_2 為亞甲基。
75. 一種治療 α -皰疹病毒科感染之醫藥組成物，包含有如下式(I)結構之一抗病化合物：



(I)；以及

一有效劑量之第二抗病毒化合物；其中 R_1 及 R_2 分別為 R 或 $C(O)R$ ；或是 R_1 及 R_2 共同連結為(亞甲基) $_m$ ； R_3 、 R_4 及 R_5 分別為 R ， OR ， $C(O)R$ ，或 $OC(O)R$ ；或是 R_3 ， R_4 及 R_5 中的任意2個為 $O(CH_2)_nO$ ； Ar 為芳香烴； Z_1 與 Z_2 分別為亞甲基或 $C(O)$ ；且 R_6 與 R_7 分別為 R ， OR ， SR ，或 NRR' ；或是 R_6 與 R_7 共同連結為氧，硫或 NR ；其中 R 與 R' 分別為氫，烷基，(亞甲基) $_o$ -芳香烴，(亞甲基) $_p$ -雜芳香烴，環基，或是雜環基； m 及 n 分別代表1，2，3或4； o 及 p 分別代表0，1，2，3，4，5或6。

76. 如申請專利範圍第75項所述之醫藥組成物，其中該第二種抗病化合物為acyclovir，ganciclovir，famciclovir，cidofovir，foscarnet sodium，penciclovir，valaciclovir，vidarabine，或fomivirSen。

77. 如申請專利範圍第75項所述之醫藥組成物，其中 α -皰疹病毒科為皰疹病毒1。
78. 如申請專利範圍第75項所述之醫藥組成物，其中 α -皰疹病毒科為皰疹病毒2。
79. 如申請專利範圍第75項所述之醫藥組成物，其中 α -皰疹病毒科為皰疹病毒3。

十一、圖式：