

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680006390.7

[51] Int. Cl.

C07H 19/23 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

C07D 487/16 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 2 月 20 日

[11] 公开号 CN 101128474A

[22] 申请日 2006.2.28

[21] 申请号 200680006390.7

[30] 优先权

[32] 2005.2.28 [33] US [31] 60/657,463

[86] 国际申请 PCT/US2006/007131 2006.2.28

[87] 国际公布 WO2006/093986 英 2006.9.8

[85] 进入国家阶段日期 2007.8.28

[71] 申请人 健亚生物科技公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 杰西·D·凯歇尔

克里斯托弗·唐·罗伯茨

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 王允方 刘国伟

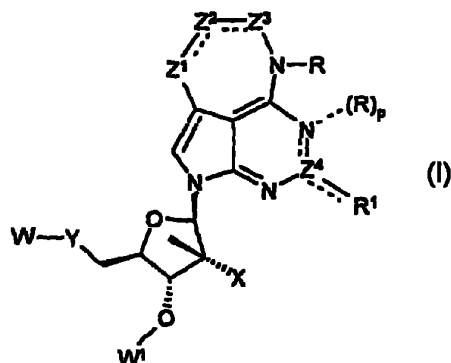
权利要求书 11 页 说明书 64 页

[54] 发明名称

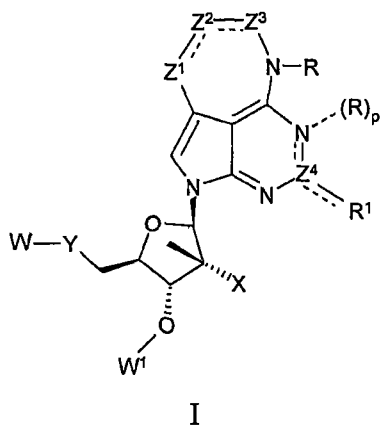
用于治疗病毒感染的三环核苷前药

[57] 摘要

本发明涉及可用于哺乳动物中至少部分由黄病毒 (Flaviviridae) 科病毒介导的病毒感染的新颖化合物。在其一个组成方面中, 本发明涉及式 (I) 的化合物。



1. 一种式 I 的化合物:



其中

Z^1 与 Z^2 之间、 Z^2 与 Z^3 之间、 Z^4 与 R^1 之间和 N 与 Z^4 之间的----表示可为单键或双键的键, 并且----表示单键或无键, 其限制条件为:

Z^1 与 Z^2 之间和 Z^2 与 Z^3 之间的键中仅一个键为双键;

当 Z^4 与 R^1 之间的键为双键时, N 与 Z^4 之间的键为单键, N 与 $(R)_p$ 之间的键为单键且 p 为 1;

当 Z^4 与 R^1 之间的键为单键时, N 与 Z^4 原子之间的键为双键, N 与 $(R)_p$ 之间的键不存在且 p 为 0;

p 为 0 或 1;

各 R 独立地选自氢、烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基;

当 Z^4 与 R^1 之间的键为单键时, 那么 R^1 选自由以下基团组成的群组: 氢、烷基、经取代烷基、烷氧基、经取代烷氧基、硫醇和烷基硫醚;

当 Z^4 与 R^1 之间的键为双键时, 那么 R^1 为 Q^1 ;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自独立地选自由以下基团组成的群组: CH、 CH_2 、 $CH-Q^4$ 、 $C-Q^4$ 、 $C(Q^1)$ 、N、N-H 和 N-Q, 其限制条件为, 如果 Z^1 或 Z^3 中的一个为 CH、N 或 $C-Q^4$, 那么 Z^2 为 CH 或 N 或 $C-Q^4$;

Z^4 为与 R^1 或与 N 形成双键的碳原子;

Q 选自由烷基和经取代烷基组成的群组;

Q^1 为=O 或=S;

Q^3 选自由以下基团组成的群组: OH、烷基、经取代烷基、氨基和经取代氨基;

Q^4 选自由以下基团组成的群组: 卤基、氰基、叠氮基、氨基、经取代氨基、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、酰基、酰氧基、羧基、羧酸酯、酰胺基、氨酰基、烷氧基、经取代烷氧基、硫醇、烷基硫醚和 $-SO_2-Q^3$;

Y 选自由一键、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ 组成的群组; 且

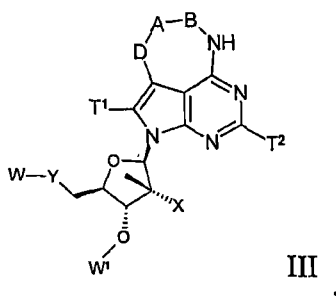
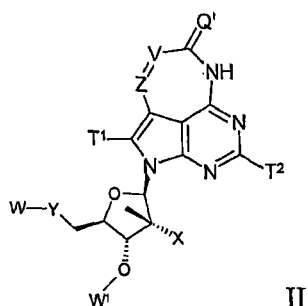
X 选自由 $O-W^2$ 和卤基组成的群组;

W 、 W^1 和 W^2 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基和医药学上可接受的前药基团组成的群组;

或其医药学上可接受的互变异构体、盐或部分盐;

其限制条件为, W^1 和 W^2 中至少一者为医药学上可接受的前药基团; 且

其另一限制条件为, 所述化合物、互变异构体、盐或部分盐不是由式 II 或 III 或其互变异构体、盐或部分盐表示:



其中:

Q^1 不存在或选自由 O、S 和 NH 组成的群组, 其限制条件为, 当 Q^1 不存在时, V 和 NH 都与 CH_2 基团连接;

V 选自由 N 和 C-G 组成的群组;

Z 选自由 N 和 C-G'组成的群组;

V 与 Z 不相同;

G 和 G'独立地选自由以下基团组成的群组: 氢、氨基、氨基羰基、甲基氨基、二甲基氨基、酰胺基、烷氧基氨基、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、氨基羰胺基、氧基羰胺基、 $HR'NCHR''C(O)NH-$ 、叠氮基、氰基、卤基、羟基氨基和胍基, 其中 R' 为氢且 R'' 为氨基酸侧链, 或其中 R' 和 R'' 连同各自结合的氮和碳一起形成吡咯烷基;

A 和 B 独立地选自由 C=Q"、NH 和视情况经 1 到 2 个卤基取代的亚甲基组成的群组，其限制条件为，A 和 B 不同为 NH；

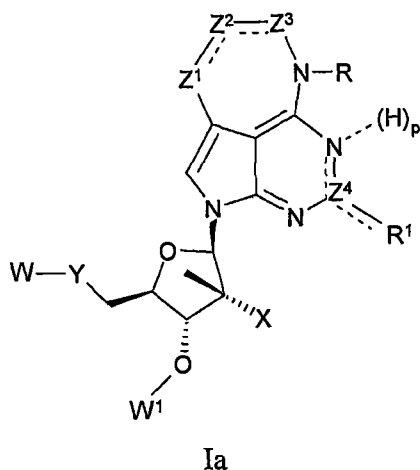
D 为 NH，或 -D-A-B- 一起形成 -N=CH-NH-、-(C=Q")-CH₂-(C=Q")-、-(C=Q")-NH-(C=Q")-、-(CX')=(CX')-(C=Q")-或-CH=CH-NH-基团，其中 X'为卤基；

各 Q"独立地选自由 O、S 和 NH 组成的群组；

T¹ 和 T² 独立地选自由以下基团组成的群组：氢、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 硫烷氧基、氨基、经取代氨基和卤基；且

W、W¹、Y 和 X 如式 I 中所定义。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物具有式 Ia：



其中

Z¹ 与 Z² 之间、Z² 与 Z³ 之间、Z⁴ 与 R¹ 之间和 N 与 Z⁴ 之间的----表示可为单键或双键的键，并且----表示单键或无键，其限制条件为：

Z¹ 与 Z² 之间和 Z² 与 Z³ 之间的键中仅一个键为双键；

当 Z⁴ 与 R¹ 之间的键为双键时，N 与 Z⁴ 之间的键为单键，N 与 (H)_p 之间的键为单键且 p 为 1；

当 Z⁴ 与 R¹ 之间的键为单键时，N 与 Z⁴ 原子之间的键为双键，N 与 (H)_p 之间的键不存在且 p 为 0；

p 为 0 或 1；

R 选自氢、烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基；

当 Z⁴ 与 R¹ 之间的键为单键时，那么 R¹ 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、烷氧基、经取代烷氧基、硫醇、烷基硫醚；

Z^1 与 Z^2 之间和 Z^2 与 Z^3 之间的键中仅一个键为双键；

当 Z^4 与 R^1 之间的键为双键时，N 与 Z^4 之间的键为单键，N 与 $(H)_p$ 之间的键为单键且 p 为 1；

当 Z^4 与 R^1 之间的键为单键时，N 与 Z^4 原子之间的键为双键，N 与 $(H)_p$ 之间的键不存在且 p 为 0；

p 为 0 或 1；

R 为氢；

当 Z^4 与 R^1 之间的键为单键时，那么 R^1 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、烷氧基和烷基硫醚；

当 Z^4 与 R^1 之间的键为双键时，那么 R^1 为 $=O$ ；

Z^1 选自由以下基团组成的群组：CH、 CH_2 、 $C-Q^5$ 、C-CN、C- N_3 、C-OH、C-SH、C-O-烷基、C-S-烷基、C-SO₂- Q^3 、 $CC\equiv C-Q^2$ 、 $C(Q^1)$ 、C-NH₂、C-NHCH₃、C-N(CH₃)₂、N 和 NH；

Z^2 选自由 CH、 CH_2 、 $C(Q^1)$ 组成的群组；

Z^3 选自由 CH、 CH_2 、 $C(Q^1)$ 组成的群组；

其限制条件为，如果 Z^1 为 CH、C-CN、C- N_3 、C-O-C(O)CH₃、C-OH、C-SH、-C-O-烷基、C-SO₂- Q^3 、 $CC\equiv C-Q^2$ 、CNH₂、CNHCH₃、C-N(CH₃)₂ 或 N，或如果 Z^3 为 CH，那么 Z^2 为 CH；

Z^4 为与 R^1 或与 N 形成双键的碳原子；

Q^1 为 O 或 S；

Q^2 为氢、烷基；

Q^3 为 OH、NH₂ 或烷基；

Q^5 为卤基；

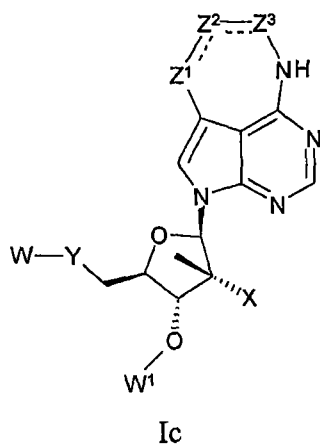
Y 选自由一键、-CH₂-或-O-组成的群组；且

X 选自由 O- W^2 和卤基组成的群组；

W、 W^1 和 W^2 各自独立地选自由氢、C₁₋₄ 烷基和医药学上可接受的前药基团组成的群组；

或其医药学上可接受的互变异构体、盐或部分盐。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物具有式 Ic：



其中

Z^1 与 Z^2 之间、 Z^2 与 Z^3 之间、 Z^4 与 R^1 之间和 N 与 Z^4 之间的----表示可为单键或双键的键，并且----表示单键或无键，其限制条件为：

Z^1 与 Z^2 之间和 Z^2 与 Z^3 之间的键中仅一个键为双键；

Z^1 选自由 CH、 CH_2 、C-NH₂、C-NHCH₃ 组成的群组；

Z^2 选自由 CH、 CH_2 组成的群组；

Z^3 选自由 CH、 CH_2 、C(O)组成的群组；

其限制条件为，如果 Z^1 为 CH、C-NH₂ 或 C-NHCH₃，那么 Z^2 为 CH 且 Z^3 不为 CH；

Y 选自由一键、-CH₂-或-O-组成的群组；且

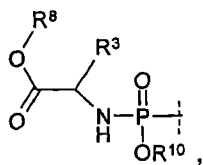
X 选自由 O-W² 和卤基组成的群组；

W、W¹ 和 W² 各自独立地选自由氢、C₁₋₄ 烷基和医药学上可接受的前药基团组成的群组；

或其医药学上可接受的互变异构体、盐或部分盐。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物，其中 X 为卤基，且 W 和 W¹ 各自独立地为氢或选自由以下基团组成的群组的医药学上可接受的前药基团：酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸酯、磷酸基、膦酰胺基、磷酰二胺基、磷酰胺单酯、环磷酰胺基、环磷酰二胺基、磷酰胺二酯和-C(O)CHR³NHR¹³，其中 R¹³ 为氢，且 R³ 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链；或 R³ 和 R¹³ 连同其分别结合的碳原子和氮原子一起形成杂环。
6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中 X 为 F。
7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中 W 为氢、磷酸基、二磷酸基或三磷酸基。

8. 根据权利要求6所述的化合物，其中W是以下式表示：



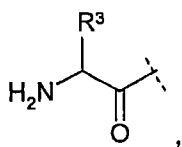
其中

R^3 为氨基酸侧链；

R^8 为氢或烷基；且

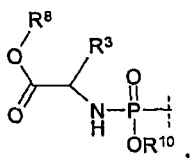
R^{10} 选自由以下基团组成的群组：烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基。

9. 根据权利要求6所述的化合物，其中 W^1 是以下式表示：



其中 R^3 为氨基酸侧链。

10. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的化合物，其中X为 $O-W^2$ 。
11. 根据权利要求10所述的化合物，其中W、 W^1 和 W^2 各自独立地为氢或选自由以下基团组成的群组的医药学上可接受的前药基团：酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸酯、磷酸基、膦酰胺基、磷酸二胺基、磷酸胺单酯、环磷酸胺基、环磷酸二胺基、磷酸胺二酯和 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ ，其中 R^{13} 为氢，且 R^3 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链；或 R^3 和 R^{13} 连同其分别结合的碳原子和氮原子一起形成杂环。
12. 根据权利要求11所述的化合物，其中W为氢、磷酸基、二磷酸基或三磷酸基。
13. 根据权利要求11所述的化合物，其中W是以下式表示：



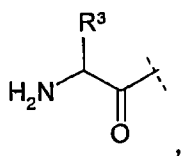
其中

R^3 为氨基酸侧链;

R^8 为氢或烷基; 且

R^{10} 选自由以下基团组成的群组: 烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基。

14. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中 W^1 是以下式表示:

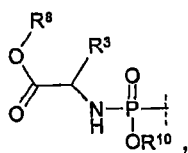


其中 R^3 为氨基酸侧链。

15. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 W^2 为甲基, 且 W 和 W^1 各自独立地为氢或选自由以下基团组成的群组的医药学上可接受的前药基团: 酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸酯、磷酸基、膦酰胺基、磷酰二胺基、磷酰胺单酯、环磷酰胺基、环磷酰二胺基、磷酰胺二酯和 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$, 其中 R^{13} 为氢, 且 R^3 选自由以下基团组成的群组: 氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链; 或 R^3 和 R^{13} 连同其分别结合的碳原子和氮原子一起形成杂环。

16. 根据权利要求 15 所述的化合物, 其中 W 为氢、磷酸基、二磷酸基或三磷酸基。

17. 根据权利要求 15 所述的化合物, 其中 W 是以下式表示:



其中

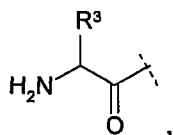
R^3 为氨基酸侧链;

R^8 为氢或烷基; 且

R^{10} 选自由以下基团组成的群组: 烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环

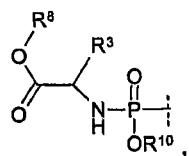
烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基。

18. 根据权利要求 15 所述的化合物，其中 W^1 是以下式表示：



其中 R^3 为氨基酸侧链。

19. 根据权利要求 10 所述的化合物，其中 W^1 为甲基，且 W 和 W^2 各自独立地为氢或选自由以下基团组成的群组的医药学上可接受的前药基团：酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸酯、磷酸基、膦酰胺基、磷酰二胺基、磷酰胺单酯、环磷酰胺基、环磷酰二胺基、磷酰胺二酯和 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^3\text{NHR}^{13}$ ，其中 R^{13} 为氢，且 R^3 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链；或 R^3 和 R^{13} 连同其分别结合的碳原子和氮原子一起形成杂环。
20. 根据权利要求 19 所述的化合物，其中 W 为氢、磷酸基、二磷酸基或三磷酸基。
21. 根据权利要求 19 所述的化合物，其中 W 是以下式表示：



其中

R^3 为氨基酸侧链；

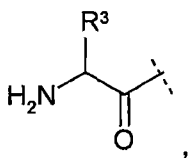
R^8 为氢或烷基；且

R^{10} 选自由以下基团组成的群组：烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基。

22. 根据权利要求 10 所述的化合物，其中 W 为甲基，且 W^1 和 W^2 各自独立地为氢或选自由以下基团组成的群组的医药学上可接受的前药基团：酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸酯、磷酸基、膦酰胺基、磷酰二胺基、磷酰胺单酯、环磷酰胺基、环磷酰二胺基、磷酰胺二酯和 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^3\text{NHR}^{13}$ ，其中 R^{13} 为氢，且 R^3 选自由以下基团组成的

群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链；或 R^3 和 R^{13} 连同其分别结合的碳原子和氮原子一起形成杂环。

23. 根据权利要求 22 所述的化合物，其中 W^1 是以下式表示：



其中 R^3 为氨基酸侧链。

24. 一种医药组合物，其包含医药学上可接受的稀释剂和治疗有效量的权利要求 1 至 23 中任一权利要求所述的化合物或一种或一种以上所述化合物的混合物。
25. 根据权利要求 24 所述的医药组合物，其中所述组合物另外包含治疗有效量的一种或一种以上抗 HCV 活性剂。
26. 根据权利要求 25 所述的医药组合物，其中所述一种或一种以上药剂选自由以下物质组成的群组：利巴韦林 (Ribavirin)、韦拉米啉 (viramidine)、左旋韦林 (levovirin)、胸腺素 α -1、NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂和肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂、单独或与利巴韦林或左旋韦林组合的 α 干扰素或聚乙二醇化 α 干扰素。
27. 根据权利要求 26 所述的医药组合物，其中所述一种或一种以上药剂为单独或与韦拉米啉、利巴韦林或左旋韦林组合的 α 干扰素或聚乙二醇化 α 干扰素。
28. 一种治疗和/或抑制哺乳动物的病毒感染的方法，所述感染至少部分是由黄病毒 (Flaviviridae) 科病毒介导，所述方法包含向所述已确诊患有所述病毒感染或有发展所述病毒感染风险的哺乳动物投与权利要求 25 所述的医药组合物。
29. 根据权利要求 28 所述的方法，其中所述病毒为丙型肝炎病毒。
30. 根据权利要求 29 所述的方法，其中所述医药组合物另外包含治疗有效量的一种或一种以上抗 HCV 活性剂。
31. 根据权利要求 30 所述的方法，其中所述一种或一种以上药剂选自由以下物质组成的群组：利巴韦林、左旋韦林、韦拉米啉、胸腺素 α -1、NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂和肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂、单独或与韦拉米啉、利巴韦林或左旋韦林组合的 α 干扰素、聚乙二醇化 α 干扰素。
32. 根据权利要求 31 所述的方法，其中所述一种或一种以上药剂为单独或与韦拉米啉、

利巴韦林或左旋韦林组合的 α 干扰素或聚乙二醇化 α 干扰素。

33. 一种权利要求 1 至 23 中任一权利要求所述的化合物的用途，其用于制备用以治疗哺乳动物中至少部分由黄病毒科病毒所介导的病毒感染的药物。
34. 根据权利要求 33 所述的用途，其中所述病毒为丙型肝炎病毒。

用于治疗病毒感染的三环核苷前药

相关申请案的交叉参考

本申请案依据 35 U.S.C. 119(e)主张 2005 年 2 月 28 日申请的共同待决的美国第 60/657,463 号临时申请案的权利, 所述申请案是以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

本发明涉及医药化学领域, 尤其涉及用于治疗哺乳动物中至少部分由黄病毒科病毒所介导的病毒感染的化合物、组合物和方法。

参考文献

本申请案中以上标数字形式引用以下公开案:

1. Szabo 等人, *Pathol.Oncol.Res.* 2003, 9:215-221。
2. Hoofnagle J.H., *Hepatology* 1997, 26:15S-20S。
3. Thomson B.J.和 Finch R.G., *Clin Microbial Infect.* 2005, 11:86-94。
4. Moriishi K 和 Matsuura Y, *Antivir. Chem. Chemother.* 2003, 14:285-297。
5. Fried 等人 *N. Engl. J Med* 2002, 347:975-982。
6. Ni, Z. J.和 Wagman, A. S. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2004, 7, 446-459。
7. Beaulieu, P. L.和 Tsantrizos, Y. S. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2004, 5, 838-850。
8. Griffith 等人, *Ann. Rep. Med. Chem* 39, 223-237, 2004。
9. Sommadossi 等人, 2001 年 5 月 23 日公开的国际专利申请公开案第 WO01/90121 号。
10. Olson 等人, *Antimicrob Agents Chemother.* 2004, 48:3944-53。
11. Sarisky R.T. *J Antimicrob Chemother.* 2004, 54:14-6。
12. Love 等人, *J Virol.* 2003, 77:7575-81。
13. Harper 等人, *J Med Chem.* 2005, 48:4547-57。
14. Hiromasa 等人, 2004 年 8 月 3 日颁布的美国专利第 6,770,666 号。
15. Watashi 等人, *Molecular Cell*, 19, 111-122, 2005。
16. Horsmans 等人, *Hepatology*, 42, 724-731, 2005。
17. Carroll, S.S.等人, 2002 年 7 月 25 日公开的国际专利申请公开案第 WO 02/057287 号。
18. Carroll, S.S.等人, 2002 年 7 月 25 日公开的国际专利申请公开案第 WO 02/057425

号。

所有上述公开案都是以全文引用的方式并入本文中，其引用程度就如同特定且个别地将每一个别公开案以全文引用的方式并入一般。

背景技术

慢性 HCV 感染是一种与肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭相关的主要健康问题。据估计，全世界有一亿七千万慢性携带者正处于发展肝病的风险中。^{1,2} 仅在美国，就有 270 万人遭受 HCV 慢性感染，且在 2000 年，据估计与 HCV 相关的死亡人数在 8,000 与 10,000 之间，预期此数字将逐年显著增加。HCV 感染在大部分慢性感染（和传染性）携带者体内潜伏，这些携带者可能在许多年里都不会经历临床症状。肝硬化最终可导致肝衰竭。现公认由慢性 HCV 感染所引起的肝衰竭为进行肝移植的主导原因。

HCV 是影响动物和人类的 RNA 病毒中黄病毒（*Flaviviridae*）科的成员。基因组为具有约 9.6 千碱基的单链 RNA，并且是由一个在 5'端和 3'端侧接未翻译区（5'-UTR 和 3'-UTR）的开放阅读框组成，所述开放阅读框编码具有约 3000 个氨基酸的聚合蛋白质。聚合蛋白质用作至少 10 种对于后代病毒颗粒的复制和组装至关重要的单独病毒蛋白质的前体。HCV 聚合蛋白质中结构蛋白质与非结构蛋白质的构成如下：C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b。由于 HCV 的复制周期不涉及任何 DNA 中间体且病毒并不整合到宿主基因组中，故在理论上 HCV 感染可以治愈。尽管 HCV 感染的病理主要影响肝，但在体内其它细胞类型（包括外周血液淋巴细胞）中也发现病毒。

3,4

目前，慢性 HCV 的标准治疗方法为 α 干扰素（IFN- α ）与利巴韦林（ribavirin）的联合治疗，并且这需要至少六（6）个月的治疗期。IFN- α 属于具有诸如抗病毒、免疫调节和抗肿瘤活性等特征性生物作用的天然存在的小蛋白质家族，所述天然存在的小蛋白质是由大部分动物有核细胞对若干疾病、尤其是病毒感染起反应而产生和分泌。IFN- α 是一种影响细胞通讯和免疫控制的重要的生长和分化调节剂。用干扰素治疗 HCV 通常与不利副作用相关，诸如疲乏、发热、寒战、头痛、肌痛、关节痛、轻度脱发、精神病作用和相关病症、自体免疫现象和相关病症和甲状腺功能异常。利巴韦林（一种肌苷 5'-一磷酸脱氢酶（IMPDH）抑制剂）增强 IFN- α 治疗 HCV 的功效。尽管引入利巴韦林，但超过 50% 的患者仍未因 α 干扰素（IFN）和利巴韦林的当前标准疗法而根除病毒。截至目前，已将慢性丙型肝炎的标准疗法改成聚乙二醇化 IFN- α 加利巴韦林的联合治疗。然而，许多患者仍具有显著的副作用，这主要与利巴韦林有关。利巴韦林会在 10-20% 经当前推荐

剂量治疗的患者体内引起显著的溶血作用，同时所述药物还具有致畸性与胚胎毒性。甚至随着近来的不断改进，仍有相当一部分患者没有产生病毒载量持续降低的反应⁵，并且显然需要对 HCV 感染更有效的抗病毒疗法。

当前正寻求多种方法以对抗病毒。其例如包括应用反义寡核苷酸或核糖酶以抑制 HCV 复制。此外，认为直接抑制 HCV 蛋白质且干扰病毒复制的低分子量化合物是引人关注的控制 HCV 感染的策略。在众多病毒靶标中，认为 NS3/4A 蛋白酶/解旋酶和 NS5b RNA 依赖性 RNA 聚合酶是新药的最具前景的病毒靶标。⁶⁻⁸

已展示 NS5b RNA 依赖性 RNA 聚合酶尤其适合于小分子抑制。除若干核苷抑制剂外，^{9,10} 也已描述至少三个变构部位，⁷ 连同多种抑制剂结构骨架。¹¹⁻¹⁴

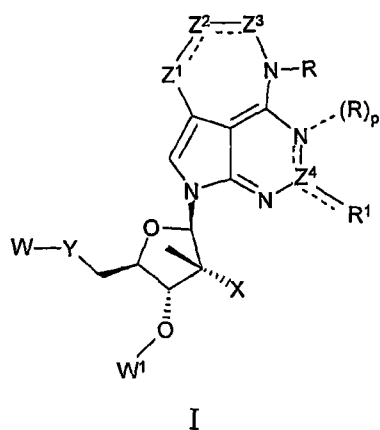
除靶向病毒基因和其转录与翻译产物外，也可通过靶向病毒复制所必需的宿主细胞蛋白质来获得抗病毒活性。举例来说，Watashi 等人¹⁵ 展示如何通过抑制宿主细胞亲环素来获得抗病毒活性。或者，也已证实有效的 TLR7 激动剂会降低人类体内的 HCV 血浆含量。¹⁶

然而，上述化合物在临床试验中都未取得进展。⁶⁻⁸

鉴于 HCV 和黄病毒科其它成员在全世界范围内的流行程度，同时也鉴于有限的治疗选择，迫切需要用于治疗由这些病毒所引起的感染的新颖的有效药物。

发明内容

本发明涉及可用于哺乳动物中至少部分由黄病毒科病毒介导的病毒感染的新颖化合物。在其一个组成方面中，本发明涉及式 I 的化合物：



其中

Z^1 与 Z^2 之间、 Z^2 与 Z^3 之间、 Z^4 与 R^1 之间和 N 与 Z^4 之间的----表示可为单键或双键的键，并且----表示单键或无键，其限制条件为：

Z^1 与 Z^2 之间和 Z^2 与 Z^3 之间的键中仅一个键为双键;

当 Z^4 与 R^1 之间的键为双键时, N 与 Z^4 之间的键为单键, N 与 $(R)_p$ 之间的键为单键, 且 p 为 1;

当 Z^4 与 R^1 之间的键为单键时, N 与 Z^4 原子之间的键为双键, N 与 $(R)_p$ 之间的键不存在, 且 p 为 0;

p 为 0 或 1;

各 R 独立地选自氢、烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基;

当 Z^4 与 R^1 之间的键为单键时, 那么 R^1 选自由以下基团组成的群组: 氢、烷基、经取代烷基、烷氧基、经取代烷氧基、硫醇和烷基硫醚;

当 Z^4 与 R^1 之间的键为双键时, 那么 R^1 为 Q^1 ;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自独立地选自由以下基团组成的群组: CH、 CH_2 、 $CH-Q^4$ 、 $C-Q^4$ 、 $C(Q^1)$ 、N、N-H 和 N-Q, 其限制条件为, 如果 Z^1 或 Z^3 中的一个为 CH、N 或 $C-Q^4$, 那么 Z^2 为 CH 或 N 或 $C-Q^4$;

Z^4 为与 R^1 或与 N 形成双键的碳原子;

Q 选自由烷基和经取代烷基组成的群组;

Q^1 为=O 或=S;

Q^3 选自由以下基团组成的群组: OH、烷基、经取代烷基、氨基和经取代氨基;

Q^4 选自由以下基团组成的群组: 卤基、氰基、叠氮基、氨基、经取代氨基、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、酰基、酰氧基、羧基、羧酸酯、酰胺基、氨酰基、烷氧基、经取代烷氧基、硫醇、烷基硫醚和 $-SO_2-Q^3$;

Y 选自由一键、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ 组成的群组; 且

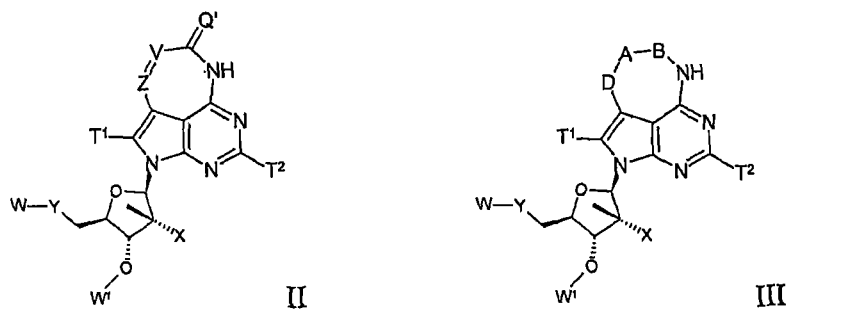
X 选自由 O- W^2 和卤基组成的群组;

W、 W^1 和 W^2 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基和医药学上可接受的前药基团组成的群组;

或其医药学上可接受的互变异构体、盐或部分盐;

其限制条件为, W^1 和 W^2 中至少一者为医药学上可接受的前药基团; 且

其另一限制条件为, 所述化合物、互变异构体、盐或部分盐不是由式 II 或 III 或其互变异构体、盐或部分盐表示:



其中：

Q' 不存在或选自由 O、S 和 NH 组成的群组，其限制条件为，当 Q' 不存在时，V 和 NH 都与 CH_2 基团连接；

V 选自由 N 和 C-G 组成的群组；

Z 选自由 N 和 C-G'组成的群组；

V 与 Z 不相同；

G 和 G'独立地选自由以下基团组成的群组：氢、氨基、氨基羰基、甲基氨基、二甲基氨基、酰胺基、烷氧基氨基、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、氨基羰胺基、氧基羰胺基、 $HR'NCHR''C(O)NH-$ 、叠氮基、氰基、卤基、羟基氨基和胍基，其中 R' 为氢且 R'' 为氨基酸侧链，或其中 R' 和 R'' 连同各自结合的氮和碳一起形成吡咯烷基；

A 和 B 独立地选自由 $C=Q''$ 、NH 和视情况经 1 到 2 个卤基取代的亚甲基组成的群组，其限制条件为 A 和 B 不同为 NH；

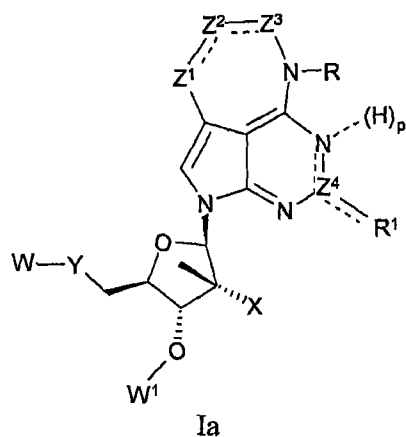
D 为 NH，或 D-A-B- 一起形成 $-N=CH-NH-$ 、 $-(C=Q'')-CH_2-(C=Q'')-$ 、 $-(C=Q'')-NH-(C=Q'')-$ 、 $-(CX')=(CX')-(C=Q'')$ 或 $-CH=CH-NH-$ 基团，其中 X' 为卤基；

各 Q'' 独立地选自由 O、S 和 NH 组成的群组；

T^1 和 T^2 独立地选自由以下基团组成的群组：氢、羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 硫烷氧基、氨基、经取代氨基和卤基；且

W、 W^1 、Y 和 X 如式 I 中所定义。

在其另一组成方面中，本发明涉及式 Ia 的化合物：



其中

Z^1 与 Z^2 之间、 Z^2 与 Z^3 之间、 Z^4 与 R^1 之间和 N 与 Z^4 之间的----表示可为单键或双键的键，并且----表示单键或无键，其限制条件为：

Z^1 与 Z^2 之间和 Z^2 与 Z^3 之间的键中仅一个键为双键；

当 Z^4 与 R^1 之间的键为双键时， N 与 Z^4 之间的键为单键， N 与 $(H)_p$ 之间的键为单键，且 p 为 1；

当 Z^4 与 R^1 之间的键为单键时， N 与 Z^4 原子之间的键为双键， N 与 $(H)_p$ 之间的键不存在，且 p 为 0；

p 为 0 或 1；

R 选自氢、烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基；

当 Z^4 与 R^1 之间的键为单键时，那么 R^1 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、烷氧基、经取代烷氧基、硫醇、烷基硫醚；

当 Z^4 与 R^1 之间的键为双键时，那么 R^1 为 Q^1 ；

Z^1 选自由以下基团组成的群组： CH 、 CH_2 、 $CH-Q^4$ 、 $C-Q^4$ 、 $C(Q^1)$ 、 N 、 NH 、 $N-Q$ ；

Z^2 选自由 CH 、 CH_2 、 $C(Q^1)$ 组成的群组；

Z^3 选自由 CH 、 CH_2 、 $C(Q^1)$ 组成的群组；

其限制条件为，如果 Z^1 为 CH 、 N 或 $C-Q^4$ ，或如果 Z^3 为 CH ，那么 Z^2 为 CH ；

Z^4 为与 R^1 或与 N 形成双键的碳原子；

Q 选自由烷基和经取代烷基组成的群组；

Q^1 为 $=O$ 或 $=S$ ；

Q^4 选自由以下基团组成的群组：卤基、氰基、叠氮基、氨基、经取代氨基、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、酰基、酰氧基、羧基、羧酸酯、酰胺基、氨酰基、烷氧基、经取代烷氧基、硫醇、烷基硫醚和 $-SO_2-Q^3$ ，其中 Q^3 为 OH 、烷基、经取代烷基、氨基或经取代氨基；

Y 选自由一键、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ 组成的群组；且

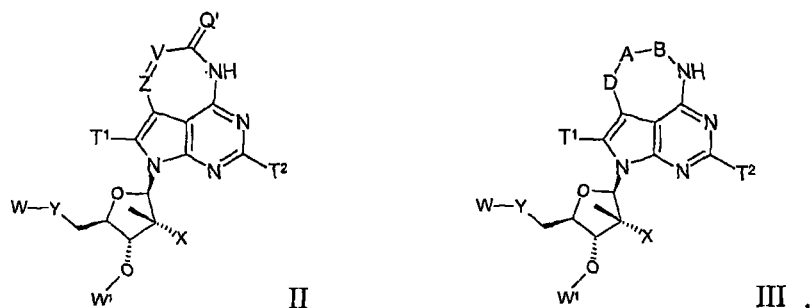
X 选自由 $O-W^2$ 和卤基组成的群组；

W 、 W^1 和 W^2 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基和医药学上可接受的前药基团组成的群组；

或其医药学上可接受的互变异构体、盐或部分盐；

其限制条件为， W^1 和 W^2 中至少一者为医药学上可接受的前药基团；且

其另一限制条件为,所述化合物、互变异构体、盐或部分盐不是由式 II 或 III 或其互变异构体、盐或部分盐表示:



其中:

Q'不存在或选自由 O、S 和 NH 组成的群组,其限制条件为,当 Q'不存在时,V 和 NH 都与 CH₂ 基团连接;

V 选自由 N 和 C-G 组成的群组;

Z 选自由 N 和 C-G'组成的群组;

V 与 Z 不相同;

G 和 G'独立地选自由以下基团组成的群组:氢、氨基、氨基羰基、甲基氨基、二甲基氨基、酰胺基、烷氧基氨基、-SO₃H、-SO₂NH₂、氨基羰胺基、氧基羰胺基、HR'NCHR"C(O)NH-、叠氮基、氰基、卤基、羟基氨基和胍基,其中 R'为氢且 R"为氨基酸侧链,或其中 R'和 R"连同各自结合的氮和碳一起形成吡咯烷基;

A 和 B 独立地选自由 C=Q"、NH 和视情况经 1 到 2 个卤基取代的亚甲基组成的群组,其限制条件为, A 和 B 不同为 NH;

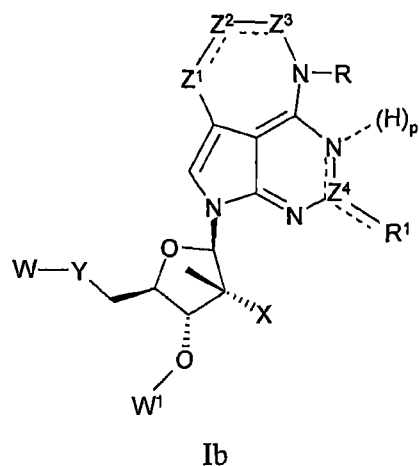
D 为 NH, 或 -D-A-B- 一起形成 -N=CH-NH-、-(C=Q")-CH₂-(C=Q")-、-(C=Q")-NH-(C=Q")-、-(CX')=(CX')-(C=Q")-或-CH=CH-NH-基团,其中 X'为卤基;

各 Q"独立地选自由 O、S 和 NH 组成的群组;

T¹ 和 T² 独立地选自由以下基团组成的群组:氢、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 硫烷氧基、氨基、经取代氨基和卤基;且

W、W¹、Y 和 X 如式 I 中所定义。

在其另一组成方面中,本发明涉及式 Ib 的化合物:



其中

Z¹与Z²之间、Z²与Z³之间、Z⁴与R¹之间和N与Z⁴之间的----表示可为单键或双键的键，并且----表示单键或无键，其限制条件为：

Z¹与Z²之间和Z²与Z³之间的键中仅一个键为双键；

当Z⁴与R¹之间的键为双键时，N与Z⁴之间的键为单键，N与(H)_p之间的键为单键，且p为1；

当Z⁴与R¹之间的键为单键时，N与Z⁴原子之间的键为双键，N与(H)_p之间的键不存在，且p为0；

p为0或1；

R为氢；

当Z⁴与R¹之间的键为单键时，那么R¹选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、烷氧基和烷基硫醚；

当Z⁴与R¹之间的键为双键时，那么R¹为=O；

Z¹选自由以下基团组成的群组：CH、CH₂、C-Q⁵、C-CN、C-N₃、C-OH、C-SH、C-O-烷基、C-S-烷基、C-SO₂-Q³、CC≡C-Q²、C(Q¹)、C-NH₂、C-NHCH₃、C-N(CH₃)₂、N和NH；

Z²选自由CH、CH₂、C(Q¹)组成的群组；

Z³选自由CH、CH₂、C(Q¹)组成的群组；

其限制条件为，如果Z¹为CH、C-CN、C-N₃、C-O-C(O)CH₃、C-OH、C-SH、-C-O-烷基、C-SO₂-Q³、CC≡C-Q²、CNH₂、CNHCH₃、C-N(CH₃)₂或N，或如果Z³为CH，那么Z²为CH；

Z^4 为与 R^1 或与 N 形成双键的碳原子；

Q^1 为 O 或 S；

Q^2 为氢、烷基；

Q^3 为 OH、 NH_2 或烷基；

Q^5 为卤基；

Y 选自由一键、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ 组成的群组；且

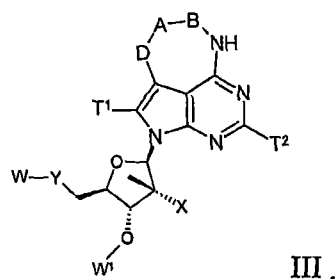
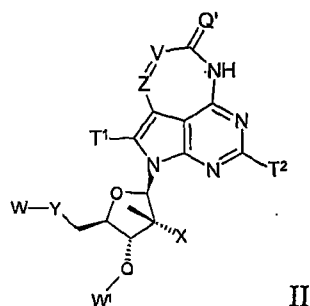
X 选自由 O- W^2 和卤基组成的群组；

W 、 W^1 和 W^2 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基和医药学上可接受的前药基团组成的群组；

或其医药学上可接受的互变异构体、盐或部分盐；

其限制条件为， W^1 和 W^2 中至少一者为医药学上可接受的前药基团；且

其另一限制条件为，所述化合物、互变异构体、盐或部分盐不是由式 II 或 III 或其互变异构体、盐或部分盐表示：



其中：

Q^1 不存在或选自由 O、S 和 NH 组成的群组，其限制条件为，当 Q^1 不存在时，V 和 NH 都与 CH_2 基团连接；

V 选自由 N 和 C-G 组成的群组；

Z 选自由 N 和 C-G'组成的群组；

V 与 Z 不相同；

G 和 G'独立地选自由以下基团组成的群组：氢、氨基、氨基羰基、甲基氨基、二甲基氨基、酰胺基、烷氧基氨基、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、氨基羰胺基、氧基羰胺基、 $HR'NCHR''C(O)NH-$ 、叠氮基、氰基、卤基、羟基氨基和胍基，其中 R' 为氢且 R'' 为氨基酸侧链，或其中 R' 和 R'' 连同各自结合的氮和碳一起形成吡咯烷基；

A 和 B 独立地选自由 C=Q"、NH 和视情况经 1 到 2 个卤基取代的亚甲基组成的群组，其限制条件为，A 和 B 不同为 NH；

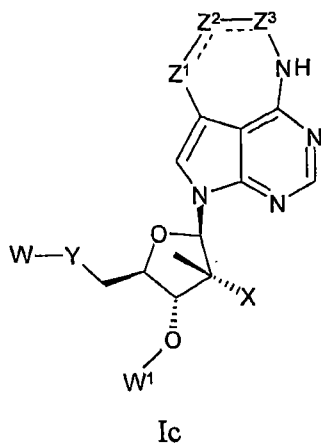
D 为 NH，或 -D-A-B- 一起形成 -N=CH-NH-、-(C=Q")-CH₂-(C=Q")-、-(C=Q")-NH-(C=Q")-、-(CX')=(CX')-(C=Q")-或-CH=CH-NH-基团，其中 X'为卤基；

各 Q"独立地选自由 O、S 和 NH 组成的群组；

T¹ 和 T² 独立地选自由以下基团组成的群组：氢、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 硫烷氧基、氨基、经取代氨基和卤基；且

W、W¹、Y 和 X 如式 I 中所定义。

在其另一组成方面中，本发明涉及式 Ic 的化合物：



其中

Z¹ 与 Z² 之间、Z² 与 Z³ 之间、Z⁴ 与 R¹ 之间和 N 与 Z⁴ 之间的----表示可为单键或双键的键，并且----表示单键或无键，其限制条件为：

Z¹ 与 Z² 之间和 Z² 与 Z³ 之间的键中仅一个键为双键；

Z¹ 选自由 CH、CH₂、C-NH₂、C-NHCH₃ 组成的群组；

Z² 选自由 CH、CH₂ 组成的群组；

Z³ 选自由 CH、CH₂、C(O)组成的群组；

其限制条件为，如果 Z¹ 为 CH、C-NH₂ 或 C-NHCH₃，那么 Z² 为 CH 且 Z³ 不为 CH；

Y 选自由一键、-CH₂-或-O-组成的群组；且

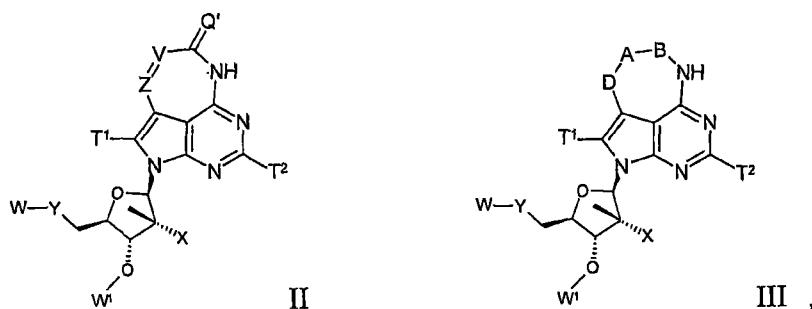
X 选自由 O-W² 和卤基组成的群组；

W、W¹ 和 W² 各自独立地选自由氢、C₁₋₄ 烷基和医药学上可接受的前药基团组成的群组；

或其医药学上可接受的互变异构体、盐或部分盐；

其限制条件为， W^1 和 W^2 中至少一者为医药学上可接受的前药基团；且

其另一限制条件为，所述化合物、互变异构体、盐或部分盐不是由式 II 或 III 或其互变异构体、盐或部分盐表示：



其中：

Q' 不存在或选自由 O、S 和 NH 组成的群组，其限制条件为，当 Q' 不存在时，V 和 NH 都与 CH_2 基团连接；

V 选自由 N 和 C-G 组成的群组；

Z 选自由 N 和 C-G' 组成的群组；

V 与 Z 不相同；

G 和 G' 独立地选自由以下基团组成的群组：氢、氨基、氨基羰基、甲基氨基、二甲基氨基、酰胺基、烷氧基氨基、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、氨基羰胺基、氧基羰胺基、 $HR'NCHR''C(O)NH-$ 、叠氮基、氰基、卤基、羟基氨基和胍基，其中 R' 为氢且 R'' 为氨基酸侧链，或其中 R' 和 R'' 连同各自结合的氮和碳一起形成吡咯烷基；

A 和 B 独立地选自由 $C=Q''$ 、NH 和视情况经 1 到 2 个卤基取代的亚甲基组成的群组，其限制条件为，A 和 B 不同为 NH；

D 为 NH，或 -D-A-B- 一起形成 $-N=CH-NH-$ 、 $-(C=Q'')-CH_2-(C=Q'')$ 、 $-(C=Q'')-NH-(C=Q'')$ 、 $-(CX')=(CX')-(C=Q'')$ 或 $-CH=CH-NH-$ 基团，其中 X' 为卤基；

各 Q'' 独立地选自由 O、S 和 NH 组成的群组；

T^1 和 T^2 独立地选自由以下基团组成的群组：氢、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 硫烷氧基、氨基、经取代氨基和卤基；且

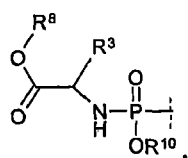
W、 W^1 、Y 和 X 如式 I 中所定义。

在一实施例中，本发明的化合物具有式 I 或式 Ia 的结构，X 为 $O-W^2$ ，且 W、 W^1 和

W^2 各自独立地为氢或选自由以下基团组成的群组的医药学上可接受的前药基团：酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸酯、磷酸基、膦酰胺基、磷酰二胺基、磷酰胺单酯、环磷酰胺基、环磷酰二胺基、磷酰胺二酯和 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ ，其中 R^{13} 为氢，且 R^3 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链；或 R^3 和 R^{13} 连同其分别结合的碳原子和氮原子一起形成杂环。 W 优选为氢、磷酸基、二磷酸基或三磷酸基。

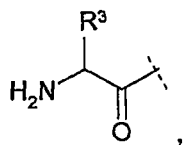
在另一实施例中，本发明的化合物具有上式的结构， X 为 $O-W^2$ ，且 W 、 W^1 和 W^2 中的一者为氢。在另一实施例中， W 和 W^1 为 H ，或 W 和 W^2 为 H ，或 W^2 和 W^1 为 H 。在又一实施例中， W 、 W^1 和 W^2 各自为氢。

在另一实施例中，本发明的化合物具有上式的结构， X 为 $O-W^2$ ，且 W 是由下式表示：



其中 R^3 为氨基酸侧链； R^8 为氢或烷基；且 R^{10} 选自由以下基团组成的群组：烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基。优选 W^1 和 W^2 中的一者为氢。更优选 W^1 和 W^2 都为氢。

在另一实施例中，本发明的化合物具有上式的结构， X 为 $O-W^2$ ，且 W^1 是由下式表示：

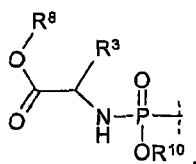


其中 R^3 为氨基酸侧链。优选 W 和 W^2 中的一者为氢。更优选 W 和 W^2 都为氢。

在一实施例中，本发明的化合物具有上式的结构， X 为卤基，优选为氟，且 W 和 W^1 各自独立地为氢或选自由以下基团组成的群组的医药学上可接受的前药基团：酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸酯、磷酸基、膦酰胺基、磷酰二胺基、磷酰胺单酯、环磷酰胺基、环磷酰二胺基、磷酰胺二酯和 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ ，其中 R^{13} 为氢，且 R^3 选自由以下基

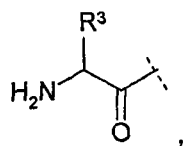
团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链；或 R^3 和 R^{13} 连同其分别结合的碳原子和氮原子一起形成杂环。W 优选为氢、磷酸基、二磷酸基或三磷酸基。

在另一实施例中，本发明的化合物具有式 I 或式 Ia 的结构，X 为卤基，优选为氟，且 W 是由下式表示：



其中 R^3 为氨基酸侧链； R^8 为氢或烷基；且 R^{10} 选自由以下基团组成的群组：烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基。 W^1 优选为氢。

在另一实施例中，本发明的化合物具有式 I 或式 Ia 的结构，X 为卤基，优选为氟，且 W^1 是由下式表示：



其中 R^3 为氨基酸侧链。W 优选为氢。

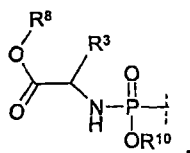
在一实施例中，本发明的化合物具有式 I 或式 Ia 的结构，X 为 O- W^2 ， W^2 为 C_{1-4} 烷基，优选为甲基，且 W 和 W^1 各自独立地为氢或选自由以下基团组成的群组的医药学上可接受的前药基团：酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸酯、磷酸基、膦酰胺基、磷酰二胺基、磷酰胺单酯、环磷酰胺基、环磷酰二胺基、磷酰胺二酯和 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ ，其中 R^{13} 为氢，且 R^3 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链；或 R^3 和 R^{13} 连同其分别结合的碳原子和氮原子一起形成杂环。W 优选为氢、磷酸基、二磷酸基或三磷酸基。更优选 W 和 W^1 中的一者为氢。甚至更优选 W 和 W^1 都为氢。

在一实施例中，本发明的化合物具有式 I 或式 Ia 的结构，X 为 O- W^2 ， W^1 为 C_{1-4} 烷基，优选为甲基，且 W 和 W^2 各自独立地为氢或选自由以下基团组成的群组的医药学上

可接受的前药基团：酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸酯、磷酸基、膦酰胺基、磷酰二胺基、磷酰胺单酯、环磷酰胺基、环磷酰二胺基、磷酰胺二酯和 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ ，其中 R^{13} 为氢，且 R^3 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链；或 R^3 和 R^{13} 连同其分别结合的碳原子和氮原子一起形成杂环。 W 优选为氢、磷酸基、二磷酸基或三磷酸基。更优选 W 和 W^2 中的一者为氢。甚至更优选 W 和 W^2 都为氢。

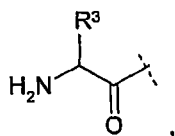
在一实施例中，本发明的化合物具有式 I 或式 Ia 的结构， X 为 $O-W^2$ ， W 为 C_{1-4} 烷基，优选为甲基，且 W^1 和 W^2 各自独立地为氢或选自由以下基团组成的群组的医药学上可接受的前药基团：酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸酯、磷酸基、膦酰胺基、磷酰二胺基、磷酰胺单酯、环磷酰胺基、环磷酰二胺基、磷酰胺二酯和 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ ，其中 R^{13} 为氢，且 R^3 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链；或 R^3 和 R^{13} 连同其分别结合的碳原子和氮原子一起形成杂环。更优选 W^1 和 W^2 中的一者为氢。甚至更优选 W^1 和 W^2 都为氢。

在另一实施例中，本发明的化合物具有式 I 或式 Ia 的结构， X 为 $O-W^2$ ，且 W 是由下式表示：



其中 R^3 为氨基酸侧链； R^8 为氢或烷基；且 R^{10} 选自由以下基团组成的群组：烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基。在另一实施例中， W^1 为氢，且 W^2 为 C_{1-4} 烷基，优选为甲基。在另一实施例中， W^2 为氢，且 W^1 为 C_{1-4} 烷基，优选为甲基。

在另一实施例中，本发明的化合物具有式 I 或式 Ia 的结构， X 为 $O-W^2$ ，且 W^1 是由下式表示：



其中 R^3 为氨基酸侧链。在另一实施例中，W 为氢且 W^2 为甲基。在另一实施例中， W^2 为氢且 W 为甲基。

本发明中所包括的化合物的部分实例将于下表和表 I 中命名。

2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-2,6,8,9-四氢-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘-7-酮；

2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-6,7-二氢-2H-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘；

2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-6,9-二氢-2H-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘；

2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-6,7,8,9-四氢-2H-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘；

2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-2,6-二氢-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘-7-酮；

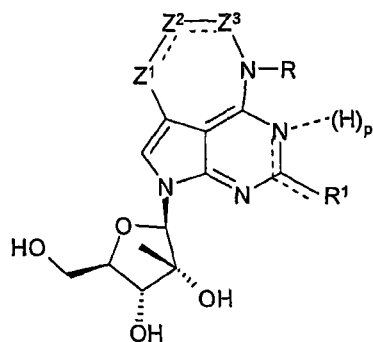
9-氨基-2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-2,6-二氢-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘-7-酮；和

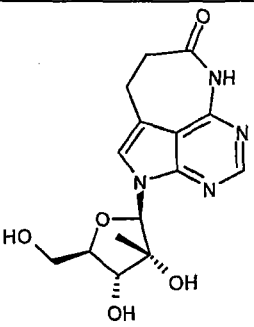
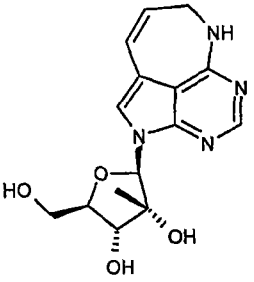
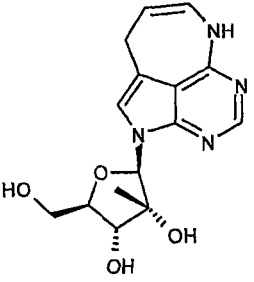
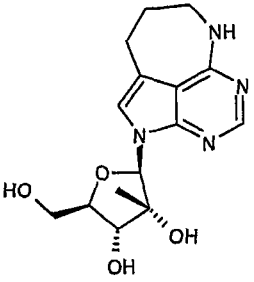
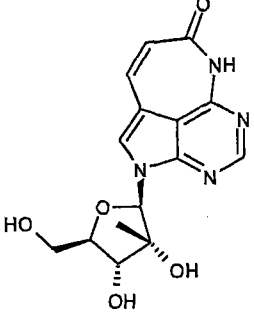
2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-9-甲基氨基-2,6-二氢-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘-7-酮；

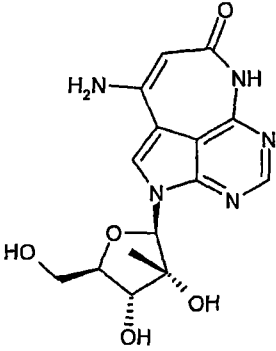
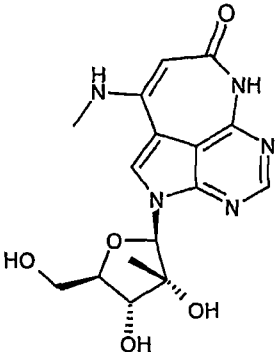
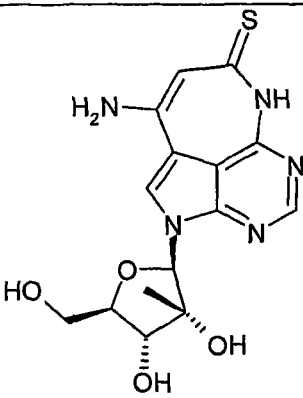
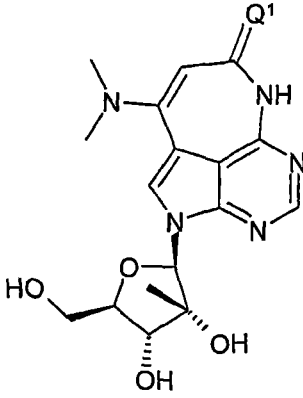
或其医药学上可接受的前药、盐或部分盐。

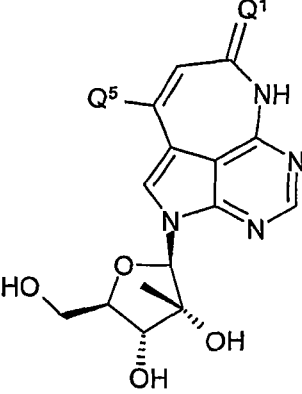
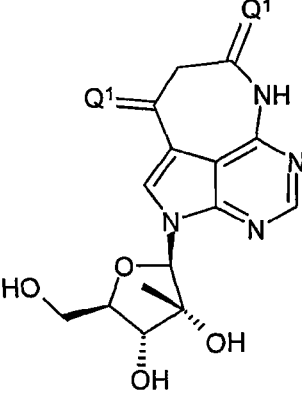
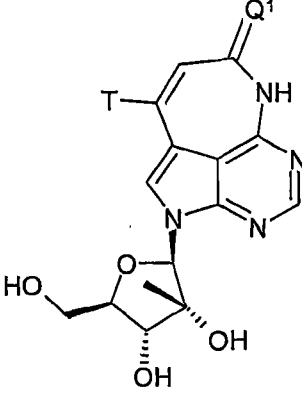
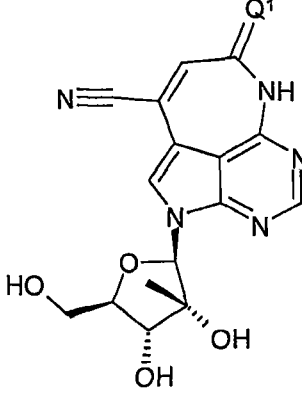
在下表 I 中， Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 具有如上文所提供的定义：

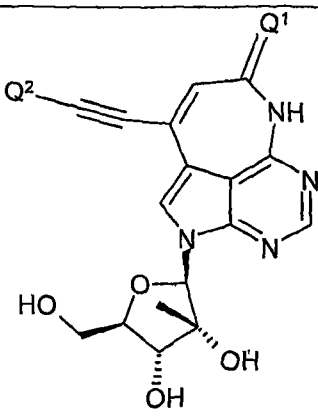
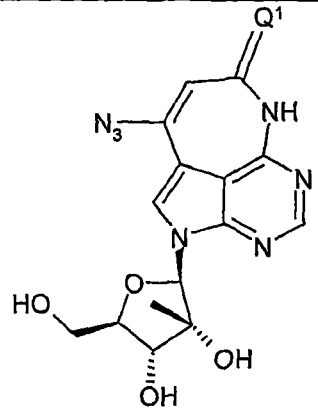
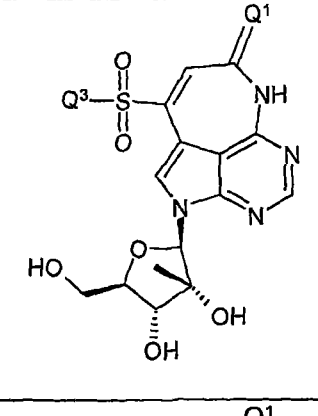
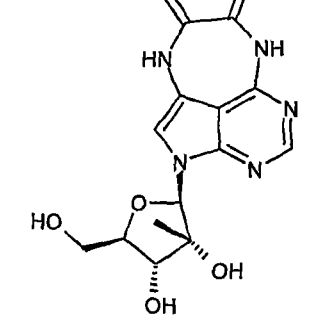
表 I

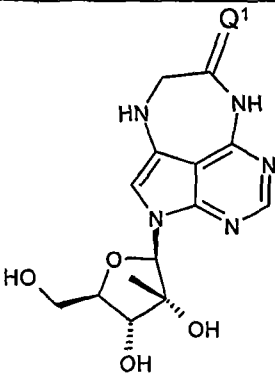
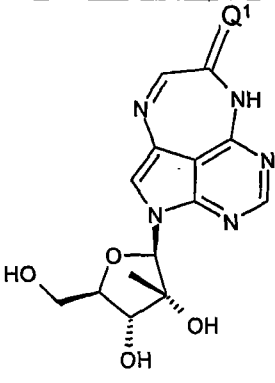
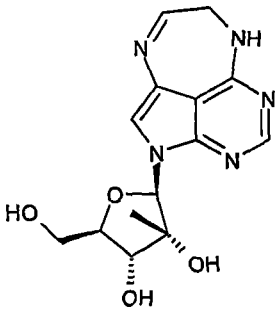
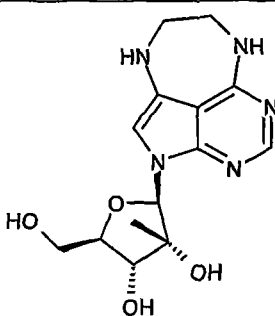


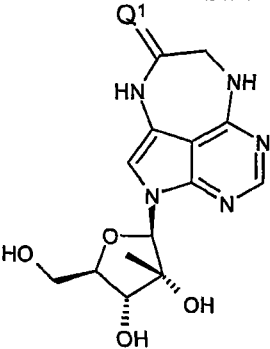
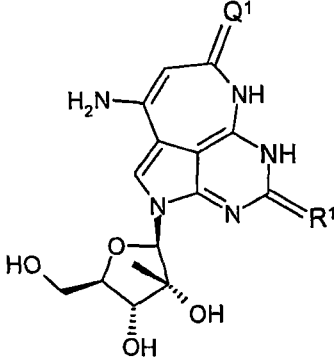
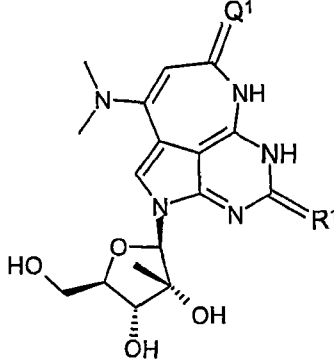
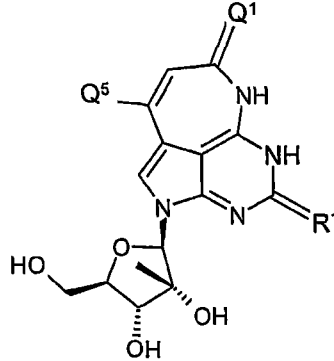
化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	CH ₂	CH ₂	C(O)
	H	-H (p=0)	CH	CH	CH ₂
	H	-H (p=0)	CH ₂	CH	CH
	H	-H (p=0)	CH ₂	CH ₂	CH ₂
	H	-H (p=0)	CH	CH	C(O)

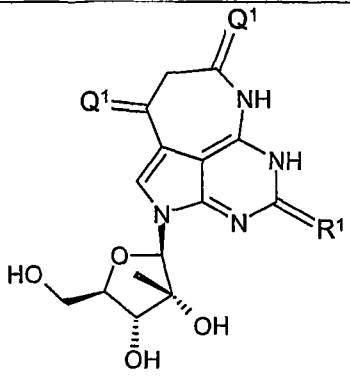
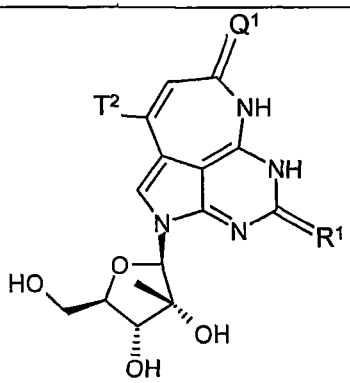
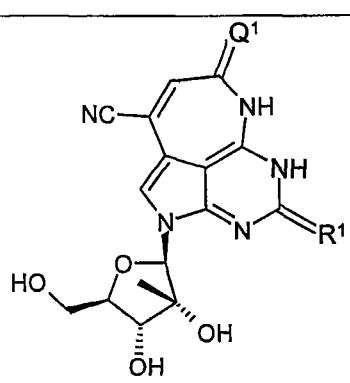
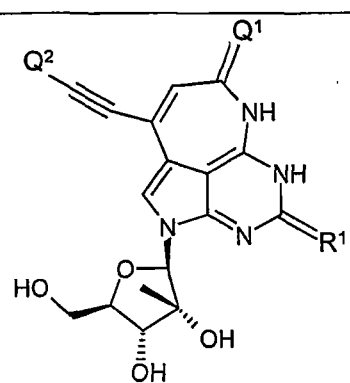
化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	C-NH ₂	CH	C(O)
	H	-H (p=0)	C-NHCH ₃	CH	C(O)
	H	-H (p=0)	C-NH ₂	CH	C(S)
	H	-H (p=0)	C-N(CH ₃) ₂	CH	C(Q ¹)

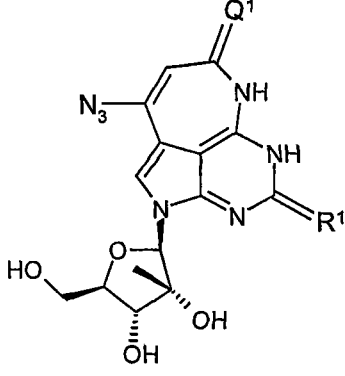
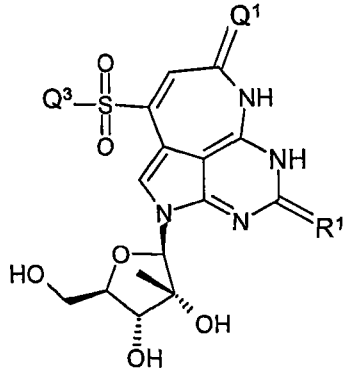
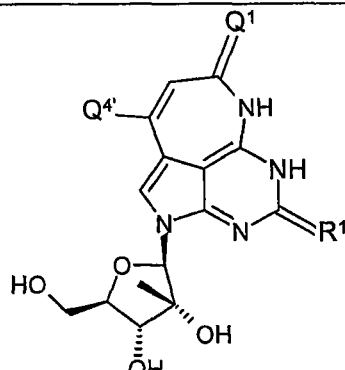
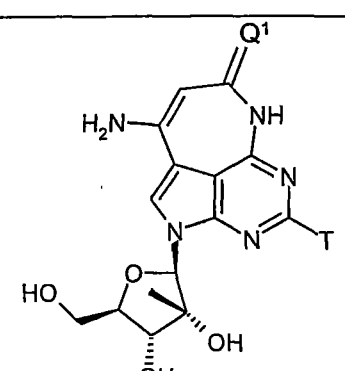
化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	C-Q ⁵	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	C(Q ¹)	CH ₂	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	C-T (其中T为 -OCH ₃ 或 SCH ₃)	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	C-CN	CH	C(Q ¹)

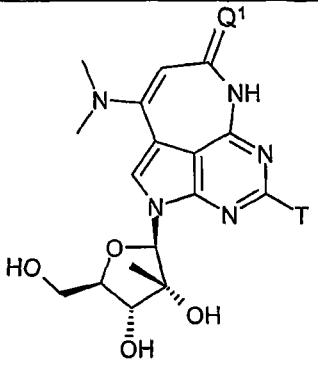
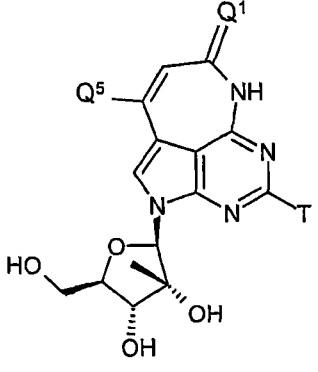
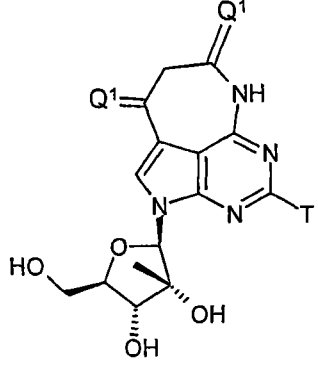
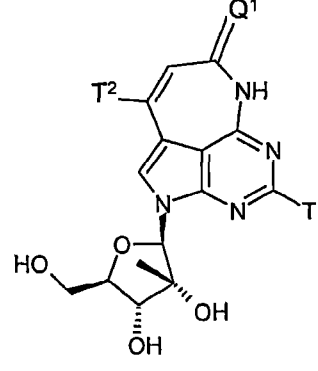
化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	CC≡C-Q ²	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	C-N ₃	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	C-SO ₂ -Q ³	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	NH	C(Q ¹)	C(Q ¹)

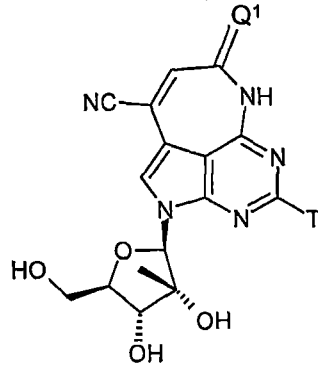
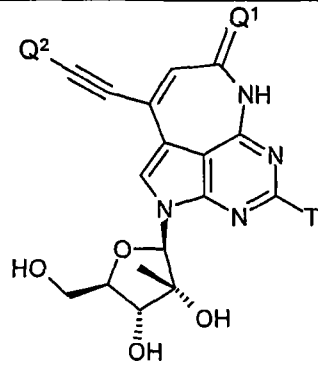
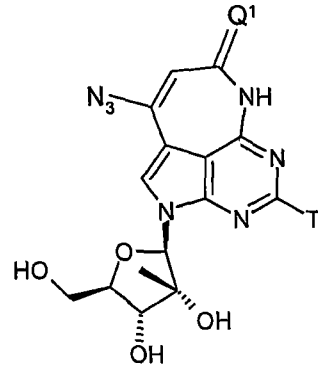
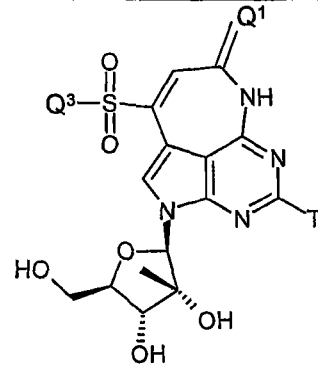
化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	NH	CH ₂	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	N	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	N	CH	CH ₂
	H	-H (p=0)	NH	CH ₂	CH ₂

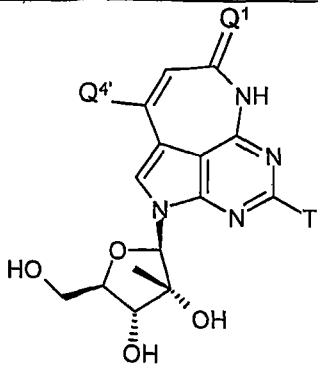
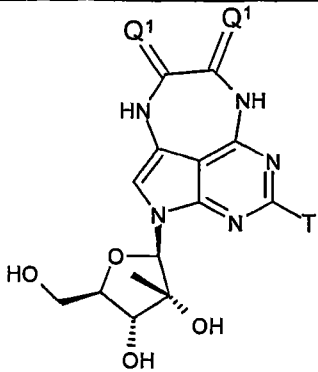
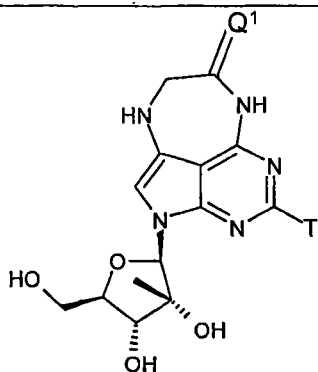
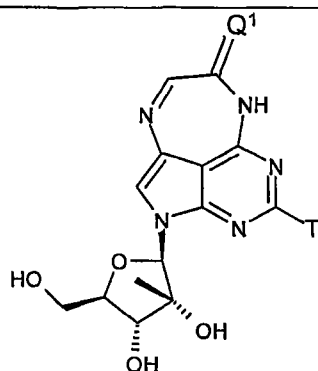
化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	NH	C(Q ¹)	CH ₂
	H	=O 或 =S (p=1)	C-NH ₂	CH	C(Q ¹)
	H	=O 或 =S (p=1)	C-(CH ₃) ₂	CH	C(Q ¹)
	H	=O 或 =S (p=1)	C-Q ⁵	CH	C(Q ¹)

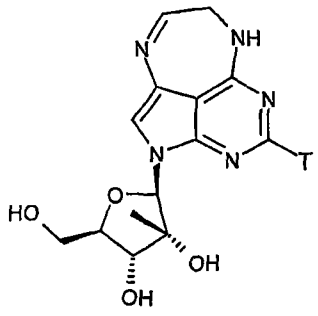
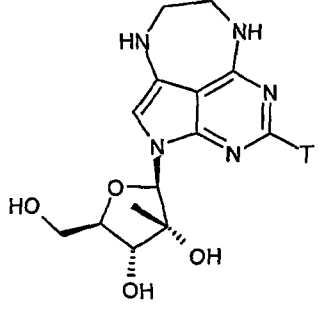
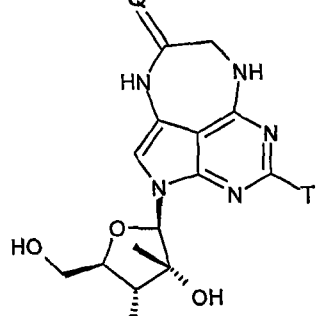
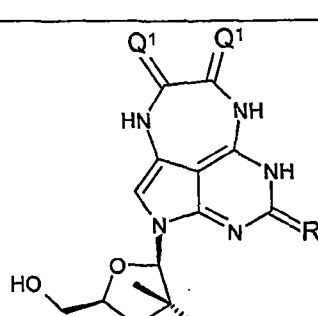
化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	=O 或 =S (p=1)	C(Q ¹)	CH ₂	C(Q ¹)
	H	=O 或 =S (p=1)	T ² = C- OCH ₃ 或 C- O-C ₂₋₄ 烷基	CH	C(Q ¹)
	H	=O 或 =S (p=1)	C-CN	CH	C(Q ¹)
	H	=O 或 =S (p=1)	CC≡C-Q ²	CH	C(Q ¹)

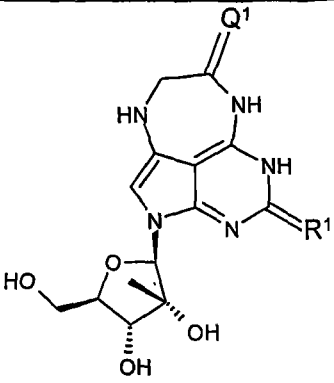
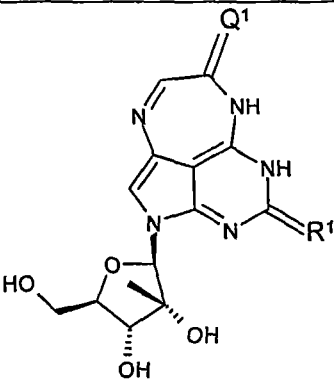
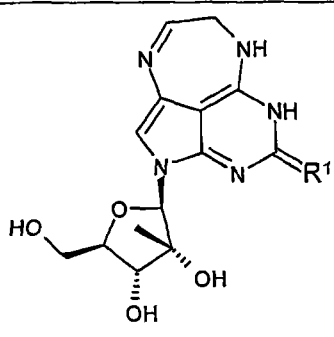
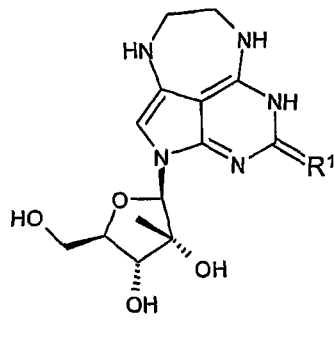
化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	=O 或 =S (p=1)	C-N ₃	CH	C(Q ¹)
	H	=O 或 =S (p=1)	-C-SO ₂ -Q ³	CH	C(Q ¹)
	H	=O 或 =S (p=1)	C-Q ^{4'} Q ^{4'} 为CH ₃ 或C ₂₋₄ 烷基	CH	C(Q ¹)
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	C-NH ₂	CH	C(Q ¹)

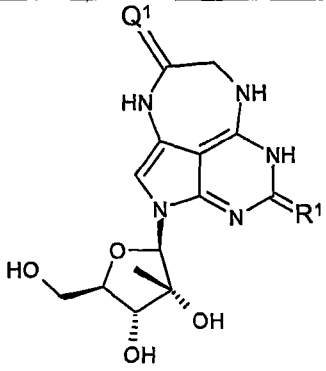
化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	C-N(CH ₃) ₂	CH	C(Q ¹)
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	C-Q ⁵	CH	C(Q ¹)
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	C(Q ¹)	CH ₂	C(Q ¹)
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	T ² = C- OCH ₃ 或 C- O-C ₂₋₄ 烷基	CH	C(Q ¹)

化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	C-CN	CH	C(Q ¹)
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	CC≡C-Q ²	CH	C(Q ¹)
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	C-N ₃	CH	C(Q ¹)
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	C-SO ₂ -Q ³	CH	C(Q ¹)

化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	C-Q ^{4'} Q ^{4'} 为CH ₃ 或C ₂₋₄ 烷基	CH	C(Q ¹)
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 SCH ₃) (p=0)	NH	C(Q ¹)	C(Q ¹)
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	NH	CH ₂	C(Q ¹)
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	N	CH	C(Q ¹)

化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	N	CH	CH ₂
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	NH	CH ₂	CH ₂
	H	T (其中T为 -OCH ₃ 或 -SCH ₃) (p=0)	NH	C(Q ¹)	CH ₂
	H	=O 或 =S (p=1)	NH	C(Q ¹)	C(Q ¹)

化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{或} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	NH	CH ₂	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{或} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	N	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{或} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	N	CH	CH ₂
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{或} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	NH	CH ₂	CH ₂

化合物	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{或} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	NH	C(Q ¹)	CH ₂

附图说明

无

具体实施方式

本发明涉及用于治疗黄病毒（诸如丙型肝炎病毒）感染的化合物、组合物和方法。然而，在详细描述本发明之前，将首先对下列术语进行定义：

定义

如本文所使用的术语“烷基”是指具有 1 到 6 个碳原子且更优选 1 到 2 个碳原子的烃基。本术语可由诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等示范说明。

“经取代烷基”是指具有 1 到 3 个且优选 1 到 2 个选自由以下基团组成的群组的取代基的烷基：烷氧基、经取代烷氧基、酰基、酰胺基、酰氧基、氧基酰基、氨基、经取代氨基、氨酰基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧酸酯、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基。

“烷氧基”是指基团“烷基-O-”，其例如包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基等。

“经取代烷氧基”是指基团“经取代烷基-O-”。

“酰基”是指基团烷基-C(O)-、经取代烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、经取代烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、经取代炔基-C(O)-、环烷基-C(O)-、经取代环烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、经取代芳基-C(O)-、杂芳基-C(O)-、经取代杂芳基-C(O)-、杂环基-C(O)-和经取代杂环基-C(O)-。

“甲酰基”是指-C(O)H 基团。

“酰胺基”是指基团-C(O)NR⁴R⁴，其中各 R⁴ 独立地选自由以下基团组成的群组：氢、

烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基、经取代杂环基，且其中各 R^4 连同氮原子连接在一起以形成杂环或经取代杂环。

“酰氧基”是指基团烷基-C(O)O-、经取代烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、经取代烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、经取代炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、经取代芳基-C(O)O-、环烷基-C(O)O-、经取代环烷基-C(O)O-、杂芳基-C(O)O-、经取代杂芳基-C(O)O-、杂环基-C(O)O-和经取代杂环基-C(O)O-。

“氧基酰基”是指基团烷基-OC(O)-、经取代烷基-OC(O)-、烯基-OC(O)-、经取代烯基-OC(O)-、炔基-OC(O)-、经取代炔基-OC(O)-、芳基-OC(O)-、经取代芳基-OC(O)-、环烷基-OC(O)-、经取代环烷基-OC(O)-、杂芳基-OC(O)-、经取代杂芳基-OC(O)-、杂环基-OC(O)-和经取代杂环基-OC(O)-。

“烯基”是指优选具有 2 到 6 个碳原子且更优选 2 到 4 个碳原子并且具有至少 1 个且优选 1-2 个乙烯基 ($>C=C<$) 不饱和位点的不饱和烃。所述基团由乙烯基(乙烯-1-基)、烯丙基、丁-3-烯-1-基等示范说明。

“经取代烯基”是指具有 1 到 3 个且优选 1 到 2 个选自由以下基团组成的群组的取代基的烯基：烷氧基、经取代烷氧基、酰基、酰胺基、酰氧基、氨基、经取代氨基、氨酰基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧酸酯、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基，其限制条件为，任何羟基取代都不与乙烯基（不饱和）碳原子连接。优选的经取代烯基选自（但不限于）2,2-二氟乙烯-1-基、2-甲氧基乙烯-1-基等。

应了解适当术语“经取代烯基”包括 E（顺式）与 Z（反式）异构体。所述异构体可为纯异构化合物或 E 与 Z 组分的混合物。

“炔基”是指具有至少 1 个炔基 ($-C\equiv C-$) 不饱和位点并且具有 2 到 6 个碳原子且更优选 2 到 4 个碳原子的不饱和烃。优选的炔基选自（但不限于）乙炔-1-基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、1-甲基丙-2-炔-1-基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、丁炔-3-基等。

“经取代炔基”是指具有 1 到 3 个且优选 1 到 2 个选自由以下基团组成的群组的取代基的炔基：烷氧基、经取代烷氧基、酰基、酰胺基、酰氧基、氨基、经取代氨基、氨酰基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧酸酯、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基，其限制条件为任何羟基取代都不与炔基碳原子连接。优选的经取代炔基选自（但不限于）

2-氟乙炔-1-基、3,3,3-三氟丙炔-1-基、3-氨基丙炔-1-基、3-羟基丙炔-1-基等。

“氨基”是指-NH₂基团。

“经取代氨基”是指基团-NR'R", 其中 R'和 R"独立地选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基、经取代杂环基，且其中 R'和 R"连同其所结合的氮连接在一起以形成杂环基或经取代杂环基，其限制条件为 R'和 R"不同为氢。当 R'为氢且 R"为烷基时，经取代氨基在本文中有时被称为烷基氨基。当 R'和 R"为烷基时，经取代氨基在本文中有时被称为二烷基氨基。

“氨酰基”是指基团-NR⁵C(O)烷基、-NR⁵C(O)经取代烷基、-NR⁵C(O)-环烷基、-NR⁵C(O)经取代环烷基、-NR⁵C(O)烯基、-NR⁵C(O)经取代烯基、-NR⁵C(O)炔基、-NR⁵C(O)经取代炔基、-NR⁵C(O)芳基、-NR⁵C(O)经取代芳基、-NR⁵C(O)杂芳基、-NR⁵C(O)经取代杂芳基、-NR⁵C(O)杂环基和-NR⁵C(O)经取代杂环基，其中 R⁵为氢或烷基。

“芳基”或“Ar”是指具有单环（例如苯基）或多个稠环（例如萘基或蒽基）的具有 6 到 14 个碳原子的一价芳香族碳环基团，所述稠环可为芳烃或可不为芳烃（例如，2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等），其限制条件为连接点为芳香族碳原子。芳基优选包括苯基和萘基。

包括“经取代苯基”在内的“经取代芳基”是指经 1 到 3 个且优选 1 到 2 个选自由以下基团组成的群组的取代基取代的芳基或苯基：羟基、酰基、酰胺基、酰氧基、烷基、经取代烷基、烷氧基、经取代烷氧基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、氨基、经取代氨基、氨酰基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、环烷氧基、经取代环烷氧基、羧基、羧酸酯、氰基、硫醇、硫烷基、经取代硫烷基、硫芳基、经取代硫芳基、硫杂芳基、经取代硫杂芳基、硫环烷基、经取代硫环烷基、硫杂环基、经取代硫杂环基、环烷基、经取代环烷基、卤基、硝基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基、经取代杂环基、杂芳氧基、经取代杂芳氧基、杂环基氧基和经取代杂环基氧基。

“芳氧基”是指基团芳基-O-，其包括例如苯氧基、萘氧基等。

“经取代芳氧基”是指经取代芳基-O-基团。

“羧基”是指-COOH 或其盐。

“羧酸酯”是指基团-C(O)O-烷基、-C(O)O-经取代烷基、-C(O)O-芳基和-C(O)O-经取代芳基，其中烷基、经取代烷基、芳基和经取代芳基如本文中所定义。

“环烷基”是指具有 3 到 10 个碳原子且具有单环或多环的环烷基，包括例如金刚烷

基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等。

“经取代环烷基”是指具有 1 到 5 个选自由以下基团组成的群组的取代基的环烷基：氧基 (=O)、硫基 (=S)、烷基、经取代烷基、烷氧基、经取代烷氧基、酰基、酰胺基、酰氧基、氨基、经取代氨基、氨酰基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧酸酯、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基。

“环烷氧基”是指-O-环烷基。

“经取代环烷氧基”是指-O-经取代环烷基。

“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘且优选为氟或氯。

“杂芳基”是指环内具有 1 到 10 个碳原子和 1 到 4 个选自由氧、氮、硫组成的群组的杂原子的芳基。所述硫和氮杂原子也可以经氧化的形式存在，诸如 N(O)、S(O)和 S(O)₂。所述杂芳基可具有单环（例如，吡啶基或呋喃基）或多个稠环（例如，吲哚基或苯并噻吩基），其中所述稠环可为或可不为芳香族环和/或含有杂原子，其限制条件为，连接点是经由芳香族杂芳基的原子。优选的杂芳基包括吡啶基、吡咯基、噻吩基、吲哚基、苯硫基和呋喃基。

“经取代杂芳基”是指经 1 到 3 个选自与关于经取代芳基所定义相同的取代基群组的取代基取代的杂芳基。

“杂芳氧基”是指基团-O-杂芳基且“经取代杂芳氧基”是指基团-O-经取代杂芳基。

“杂环”或“杂环基”或“杂环烷基”是指具有单环或多个稠环、所述环内具有 1 到 10 个碳原子和 1 到 4 个选自由氮、氧、硫、S(O)和 S(O)₂组成的群组的杂原子的饱和或不饱和基团（但不是杂芳基），其中，在稠环系统中，一个或一个以上环可为环烷基、芳基或杂芳基，其限制条件为连接点是经由杂环。

“经取代杂环基”或“经取代杂环烷基”是指经 1 到 3 个关于经取代环烷基所定义的同取代基取代的杂环基。

杂环和杂芳基的实例包括（但不限于）吡丁啉、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲唑、异吲唑、吲哚、二氢吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、卞唑、卞啉、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、邻苯二甲酰亚胺、1,2,3,4-四氢异喹啉、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑烷、噻吩、苯并[b]噻吩、吗啉基、硫吗啉基（也称为噻吗啉基）、哌啶基、吡咯烷、四氢呋喃基等。

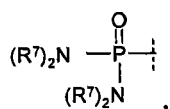
“杂环基氧基”是指基团-O-杂环基且“经取代杂环基氧基”是指基团-O-经取代杂环基。

“磷酸基”是指基团-OP(O)(OH)₂（单磷酸基或磷酸基）、-OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂（二磷酸基）和-OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂（三磷酸基）或其盐，包括其部分盐。当然，应了解单磷酸基、二磷酸基和三磷酸基（磷酸基、二磷酸基和三磷酸基）的初始氧包括位于（例如）核糖 5-位处的氧原子。

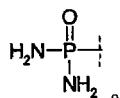
“磷酸酯”是指如上所述的单磷酸基、二磷酸基和三磷酸基，其中一个或一个以上羟基经烷氧基置换。

“膦酸基”是指基团-OP(O)(R⁶)(OH)或-OP(O)(R⁶)(OR^{6'})或其盐，包括其部分盐，其中 R⁶ 独立地选自氢、烷基和经取代烷基，且 R^{6'} 独立地选自氢、烷基、经取代烷基、羧酸和羧酸酯。当然，应了解膦酸基的初始氧包括位于（例如）核糖 5-位的氧原子。

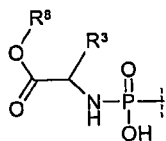
“磷酰二胺基”是指以下基团：



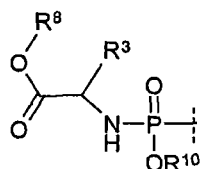
其中各 R⁷ 可相同或不同且各自为氢、烷基、经取代烷基、环烷基或经取代环烷基。特别优选的磷酰二胺基为以下基团：



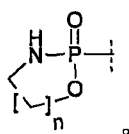
“磷酰胺单酯”是指以下基团，其中 R³ 选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基和氨基酸侧链；且 R⁸ 为氢或烷基。在一优选实施例中，R³ 是衍生自 L-氨基酸。



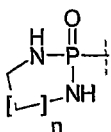
“磷酰胺二酯”是指以下基团，其中 R^{10} 选自由以下基团组成的群组：烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基；且 R^3 和 R^8 如上文所定义。在一优选实施例中， R^3 是衍生自 L-氨基酸。



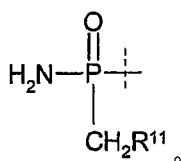
“环磷酰胺基”是指以下基团，其中 n 为 1 到 3，更优选 n 为 1 到 2：



“环磷酰二胺基”是指以下基团，其中 n 为 1 到 3，更优选 n 为 1 到 2。



“磷酰胺基”是指以下基团，其中 R^{11} 为氢、烷基、经取代烷基、环烷基或经取代环烷基：



“硫醇”是指基团-SH。

“硫烷基”或“烷基硫醚”或“硫烷氧基”是指基团-S-烷基。

“经取代硫烷基”或“经取代烷基硫醚”或“经取代硫烷氧基”是指基团-S-经取代烷基。

“硫环烷基”是指基团-S-环烷基且“经取代硫环烷基”是指基团-S-经取代环烷基。

“硫芳基”是指基团-S-芳基且“经取代硫芳基”是指基团-S-经取代芳基。

“硫杂芳基”是指基团-S-杂芳基且“经取代硫杂芳基”是指基团-S-经取代杂芳基。

“硫杂环基”是指基团-S-杂环基且“经取代硫杂环基”是指基团-S-经取代杂环基。

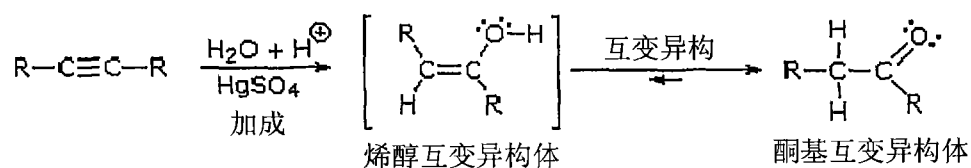
术语“氨基酸侧链”是指式 $R^{13}NHCH(R^3)COOH$ 的 α -氨基酸的 R^3 取代基，其中 R^3 选自由氢、烷基、经取代烷基和芳基组成的群组，且 R^{13} 为氢或连同 R^3 和其分别结合的氮和碳原子形成杂环。 α -氨基酸侧链优选为 20 种天然存在的 L 氨基酸之一的侧链。

术语“医药学上可接受的前药”是指对一个或一个以上官能团进行的技术认可的修饰，所述官能团在活体内代谢从而提供本发明的化合物或其活性代谢物。“前药基团”是指当用于掩蔽活性药物中的官能团时将所述药物转化成前药的一类保护基。前药基团通常经由在指定使用条件下裂解的键与所述药物的官能团连接。此项技术中众所周知所述官能团，其包括取代羟基和/或氨基的酰基、单磷酸酯、二磷酸酯和三磷酸酯，其中一个或一个以上侧接羟基已转化为烷氧基、经取代烷氧基、芳氧基或经取代芳氧基等。

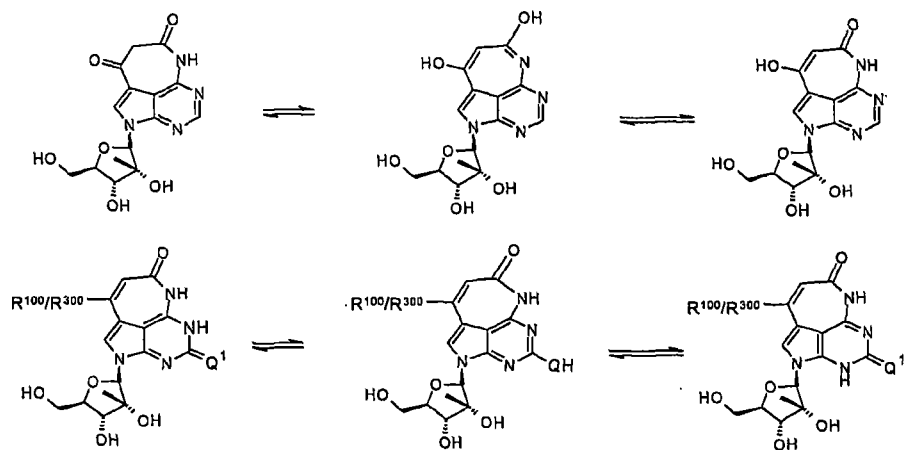
术语“医药学上可接受的盐”是指化合物的医药学上可接受的盐，所述盐衍生自此项技术中众所周知的多种有机和无机抗衡离子，且其包括（仅作为实例）钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等；且当所述分子含有碱性官能度时，所述盐包括有机或无机酸的盐，诸如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

术语“医药学上可接受的部分盐”是指具有取代基的化合物，所述取代基能够具有一个以上的成盐基团，但实际上成盐的基团小于所述基团的最大量。举例来说，二磷酸基可形成多种盐，且如果仅部分离子化，那么所得基团在本文中有时被称为部分盐。

如本文中所使用的术语“互变异构体”是指通常通过易变氢原子和不同位置处的双键的不同键接位置来区分的快速互变的构造异构体。



互变异构体之间的平衡在正常条件下迅速达到，并且通常强烈地倾向所述异构体中的一种（举例来说，丙酮为 99.999% 的酮基互变异构体）。甚至在这类单侧平衡中，有关极少量互变异构体存在的证据也来自所述化合物的化学表现。互变异构平衡是通过一般存在于大部分化学样本中的痕量酸或碱催化。本发明的互变异构体的一些实例展示于下：



应了解，在上文所定义的所有经取代基团中，本文不打算包括通过本身又具有另外取代基的定义取代基而获得的聚合物（例如，经取代芳基具有经取代芳基作为取代基，而所述作为取代基者本身由经取代芳基取代，等等）。在所述情形下，所述取代基的最大数量为 3。即上文的每一个定义都受到限制，例如经取代芳基限于-经取代芳基-(经取代芳基)-经取代芳基。

类似地，应了解上文的定义并不打算包括不允许的取代模式（例如，经 5 个氟基取代的甲基或与烯系或炔系不饱和基 α 连接的羟基）。所属领域技术人员众所周知所述不允许的取代模式。

通用合成方法

本发明的化合物可使用以下通用方法和程序由易于获得的原材料制备。应了解，当给定典型或优选处理条件（即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等）时，除非另作说明，否则也可使用其它处理条件。最佳反应条件可随所使用的特定反应物或溶剂变化，但所述条件可由所属领域技术人员根据常规优化程序确定。

另外，如所属领域技术人员显而易见，常规保护基可为防止某些官能团遭受不合需要的反应所必需。此项技术中众所周知用于各种官能团的适当保护基以及用于对特定官能团进行保护和去保护的适当条件。举例来说，多种保护基已描述于 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley, New York, 1999 和其中所引用的参考文献中。

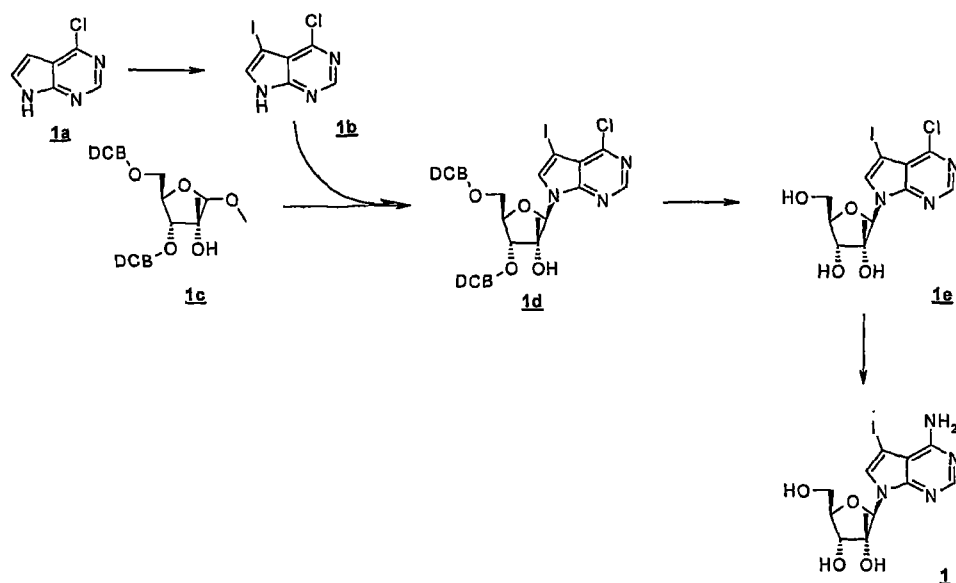
另外，本发明的化合物含有一个或一个以上手性中心，且所述化合物可经制备或分离成为纯立体异构体，即个别对映异构体或非对映异构体，或为立体异构体富集的混合物。除非另作说明，否则所有所述立体异构体（和立体异构体富集的混合物）都包括在本发明的范围内。纯的立体异构体（或立体异构体富集的混合物）可使用（例如）此项

技术中众所周知的光学活性原材料或立体选择性试剂来制备。或者，所述化合物的外消旋混合物可使用（例如）手性柱色谱法、手性拆分剂等方法进行分离。

用于以下反应的原材料一般为已知化合物或其可通过已知程序或对已知程序的明显修改来制备。举例来说，许多原材料可购自诸如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce 或 Sigma (St. Louis, Missouri, USA) 的贸易供应商。其他原材料可通过描述于诸如以下的标准参考文献文本中的程序或对所述程序的明显修改来制备：Fieser 和 Fieser 的 *Reagents for Organic Synthesis*, 第 1-15 卷 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd 的 *Chemistry of Carbon Compounds*, 第 1-5 卷和增补 (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, 第 1-40 卷 (John Wiley and Sons, 1991)、March 的 *Advanced Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 第 4 版) 和 Larock 的 *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)。具体说来，本发明的化合物可通过通常有机化学技术中且尤其核苷和核苷酸类似物合成技术中已知的各种方法来制备。关于核苷与核苷酸类似物的制备的综述包括 1) Michelson A.M. *"The Chemistry of nucleosides and Nucleotides,"* Academic Press, New York, 1963; 2) Goodman L. *"Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry"* Academic Press, New York, 1974, 第 1 卷, 第 2 章; 和 3) *"Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry,"* Zorbach W. 和 Tipson R. 编, Wiley, New York, 1973, 第 1 和 2 卷。

在一实施例中，本发明的某些化合物的合成是通过 7-(2'-甲基-β-D-呋喃核糖基)-4-氨基-5-碘吡咯并[2,3-d]嘧啶（化合物 1）进行，所述化合物 1 的合成描述于下文的流程 1 中，且也在 2004 年 6 月 4 日申请的美国专利申请案第 10/861,090 号（所述申请案是以全文引用的方式并入本文中）中进行描述。

流程 1



其中 DCB 为二氯苯甲基。

具体说来,在流程 1 中,通过用 N-碘代琥珀酰亚胺进行碘化作用而将已知的 4-氯-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(实例 62, 步骤 D, Carroll 等人¹⁸)(化合物 **1a**)转化成相应的 4-氯-5-碘-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 **1b**)。具体来说,通常通过将略微化学计量过量(约 1.05 到 1.10 当量)的 N-碘代琥珀酰亚胺与 4-氯-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 **1a**)组合来进行所述反应。所述反应优选是在环境条件下在不存在光的情况下于适当溶剂(N,N-二甲基甲酰胺)中进行。持续反应直到反应实质完成为止,这是在约 2 到 24 小时内发生,从而产生 4-氯-5-碘-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 **1b**)。反应完成后,可通过常规方法(包括中和、蒸发、萃取、沉淀、色谱法、过滤等)回收化合物 **1b**,或者不经纯化和/或分离即将其用于下一反应中。

随后,使用所属领域中众所周知的条件,使 4-氯-5-碘-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 **1b**)与经保护的 2-甲基取代糖(其合成例如描述于 Carroll 等人中^{17,18})偶合,从而提供 3,5-二-O-经保护 7-脱氮杂嘌呤化合物。举例来说,将已知的 1-O-甲基-3,5-二-(O-2,4-二氯苯甲基)-2-C-甲基-D-呋喃核糖(化合物 **1c**)溶解于无水惰性溶剂(诸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)中,且随后将溶液冷却到约 0°C。随后,逐滴加入乙酸中的过量 HBr 或其它适当试剂。这一反应通常是在约 0°C 到约 25°C 的温度下执行约 1 小时到约 4 小时,或直到当通过常规技术(诸如 TLC)测定时反应实质完成为止。使用诸如色谱法、沉淀、结晶、过滤等标准技术分离和纯化所得溴化糖混合物(未展示)。或者,可分离这一中间体并且不经进一步纯化即将其用于下一步骤中。优选使所得溴化糖混合物与溶解于适当惰性稀释剂(诸如无水乙腈)中的无水甲苯一起共蒸发,并且在室温下将其与 4-氯-5-碘-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的钠盐(未展示)一起搅拌整夜。使用诸如色谱法、沉淀、结晶、过滤等标准技术分离和纯化所得化合物 **1d**,即 7-(2'-甲基-3',5'-二-(O-2,4-二氯苯甲基)-β-D-呋喃核糖基)-4-氯-5-碘吡咯并[2,3-d]嘧啶。或者,可分离这一中间体并且不经进一步纯化即将其用于下一步骤中。

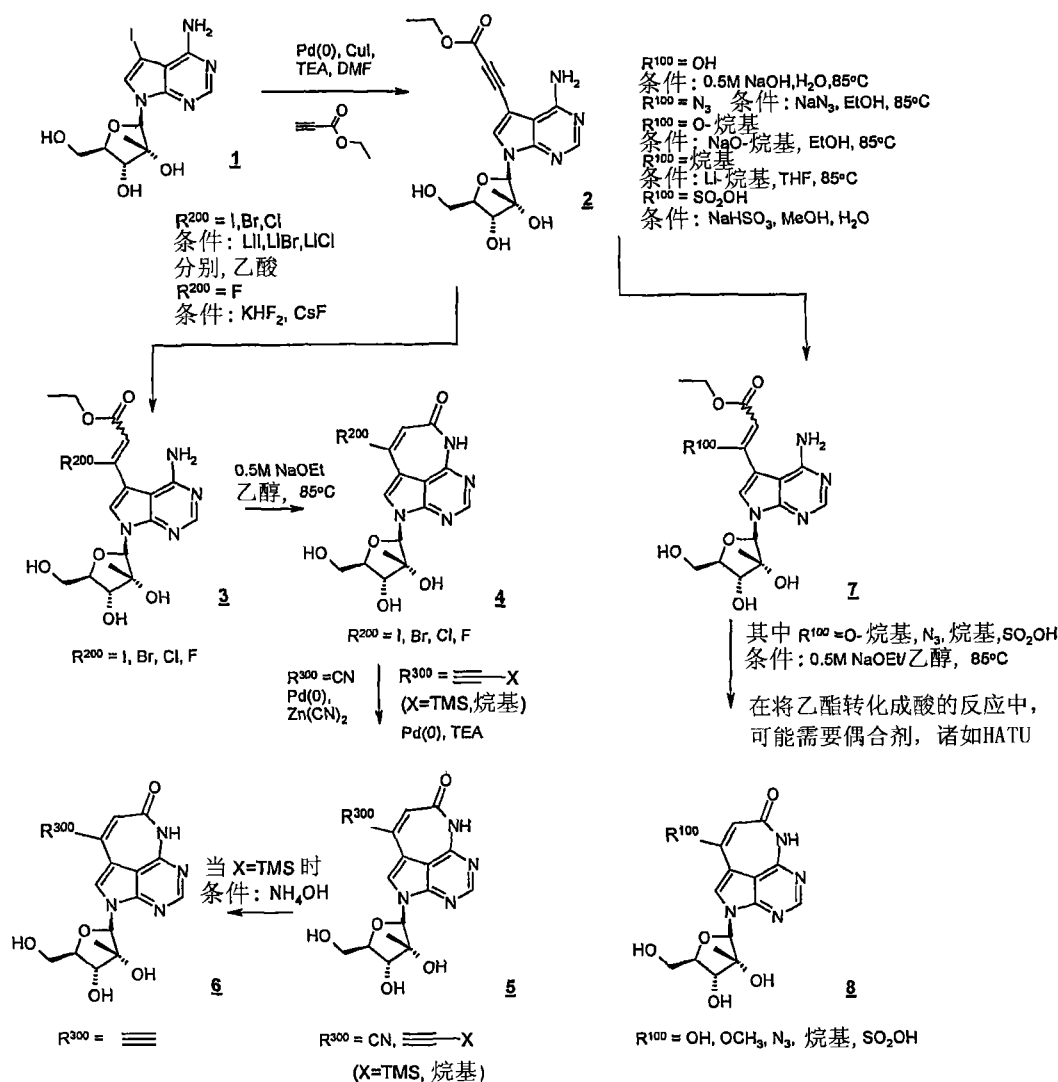
通过将化合物 **1b** 悬浮于无水惰性溶剂(诸如乙腈等)中,在惰性气氛中用分散于油中的 NaH 来制备 4-氯-5-碘-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的钠盐。反应是在约 0°C 到约 40°C 的温度下执行约 2 小时到约 24 小时。

在常规条件(诸如与过量的三氯化硼在适当溶剂(诸如二氯甲烷、氯仿等)中接触)下移除化合物 **1d** 中 3,5-位的 2,4-二氯苯甲基保护基,从而提供 7-(2'-甲基-β-D-呋喃核糖基)-4-氯-5-碘吡咯并[2,3-d]嘧啶,即化合物 **1e**。具体说来,反应优选在约 0°C 到约 -80°C

的温度下进行直到反应实质完成为止（这是在约 0.2 小时到 2 小时内发生），从而产生化合物 **1e**。反应完成后，通过常规方法（包括中和、蒸发、萃取、沉淀、色谱法、过滤等）回收化合物 **1e**，或者不经纯化和/或分离即将其用于下一反应中。

例如通过使化合物 **1e** 与过量的液氨接触来将化合物 **1e** 转化成 7-(2'-甲基-β-D-呋喃核糖基)-4-氨基-5-碘吡咯并[2,3-d]嘧啶，即化合物 **1**。在一实施例中，反应是在高压下于约 85℃ 下进行直到反应实质完成为止，这通常是在约 12 小时到 48 小时内发生。随后，使用诸如色谱法、沉淀、结晶、过滤等标准技术分离和纯化化合物 **1**。

接着，可将化合物 **1** 用作合成本发明化合物的关键中间体。在流程 2 所述的一实施例（其中 Z^1 和 Z^2 为 CH，且 Z^3 为 C=O）中，将化合物 **1** 的碘基转化成化合物 **2** 的 2-(羧酸乙酯)乙炔基。仅出于说明的目的，在流程 2 中 W、 W^1 和 X 为羟基，Y 为氧，p 为零，N 与 Z^4 之间的键为双键且 R^3 为氢。流程 2 中所述的部分反应将进一步说明于下文的实施例中。

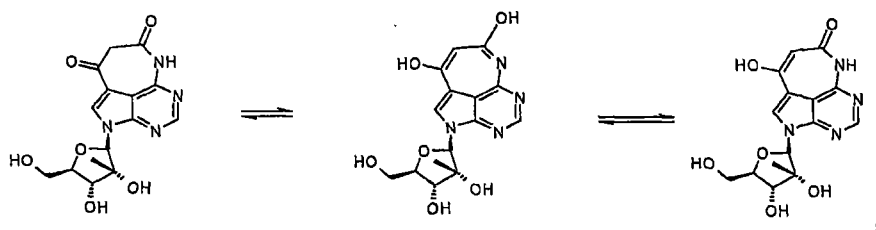


流程 2

在流程 2 中, 首先使用其中所述的程序, 将上文所述的化合物 **1** 转化成 7-(2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-4-氨基-5-[(乙基 2-羧基)乙炔-1-基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶, 即化合物 **2**。在一实施例中, 使用流程 2 中所述的程序, 将化合物 **2** 转化成 7-(2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-4-氨基-5-[(乙基 2-羧基-1-卤基)乙炔-1-基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶, 即化合物 **3**。接着, 在常规碱性条件下, 使化合物 **3** 环化以提供 9-卤基-2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-2,6-二氢-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘-7-酮, 即化合物 **4** (式 I 的化合物)。

可如流程 2 中所述使化合物 **4** 的卤基衍生化, 从而进一步提供化合物 **5** 和 **6** (其都为式 I 的化合物)。或者, 在常规条件下脱卤化使 R^{100} = 氢 (未展示)。还可通过对 7-(2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-4-氨基-5-[(乙基 2-羧基)乙炔-1-基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (化合物 **2**) 进行常规氢化以提供 7-(2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-4-氨基-5-[(乙基 2-羧基)乙烯-1-基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶, 随后如上文所述进行环化, 来制备本化合物。

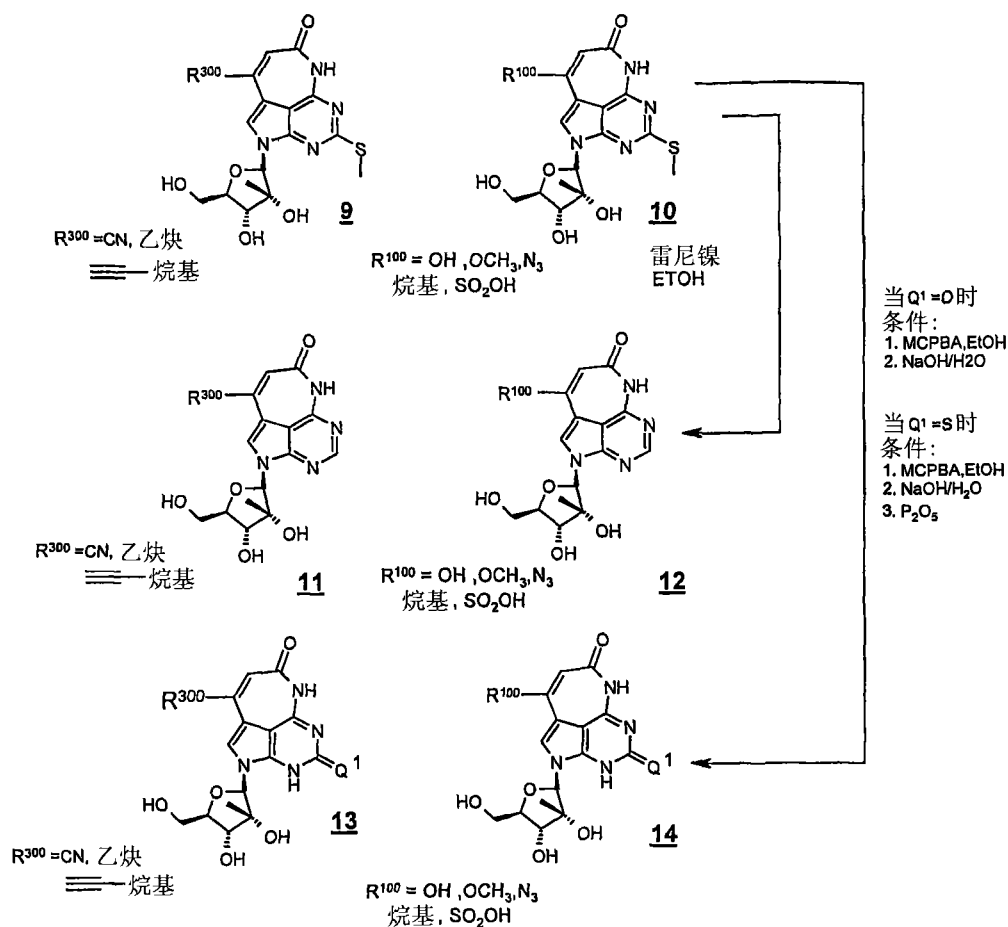
在另一实施例中, 使用流程 2 中所述的程序, 将化合物 **2** 衍生化成 7-(2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-4-氨基-5-[(乙基 2-羧基-1- R^{100} 经取代)乙烯-1-基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶, 即化合物 **7**。然后, 以于流程 2 中所述的方式使化合物 **7** 环化以提供化合物 **8**。当化合物 **8** 中的 R^{100} 为羟基时, 这一化合物具有一组以下结构所示的互变异构形式:



所有所述互变异构形式都涵盖于本发明中。

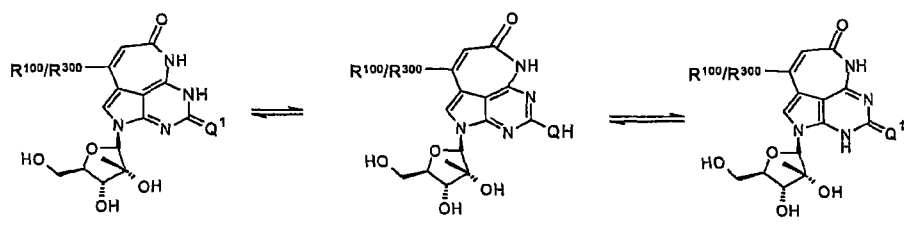
除上述化合物外, 所属领域中已知 R^1 为除氢以外的基团的原材料且公开于 (例如) Carroll 等人^{17,18} 中。

式 I 的其它化合物可如下文流程 3 中所示进行制备, 仅出于说明的目的, 其中 W 、 W^1 和 X 为羟基, Y 为氧, p 为零, N 与 Z^4 之间的键为双键且 R^1 最初为甲基硫醇 ($-SCH_3$)。化合物 **9** 和化合物 **10** 是以上文流程 1 和流程 2 中所述的方式制备, 其中使用 4-氯-2-甲基硫基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶替代化合物 **1a**。



流程 3

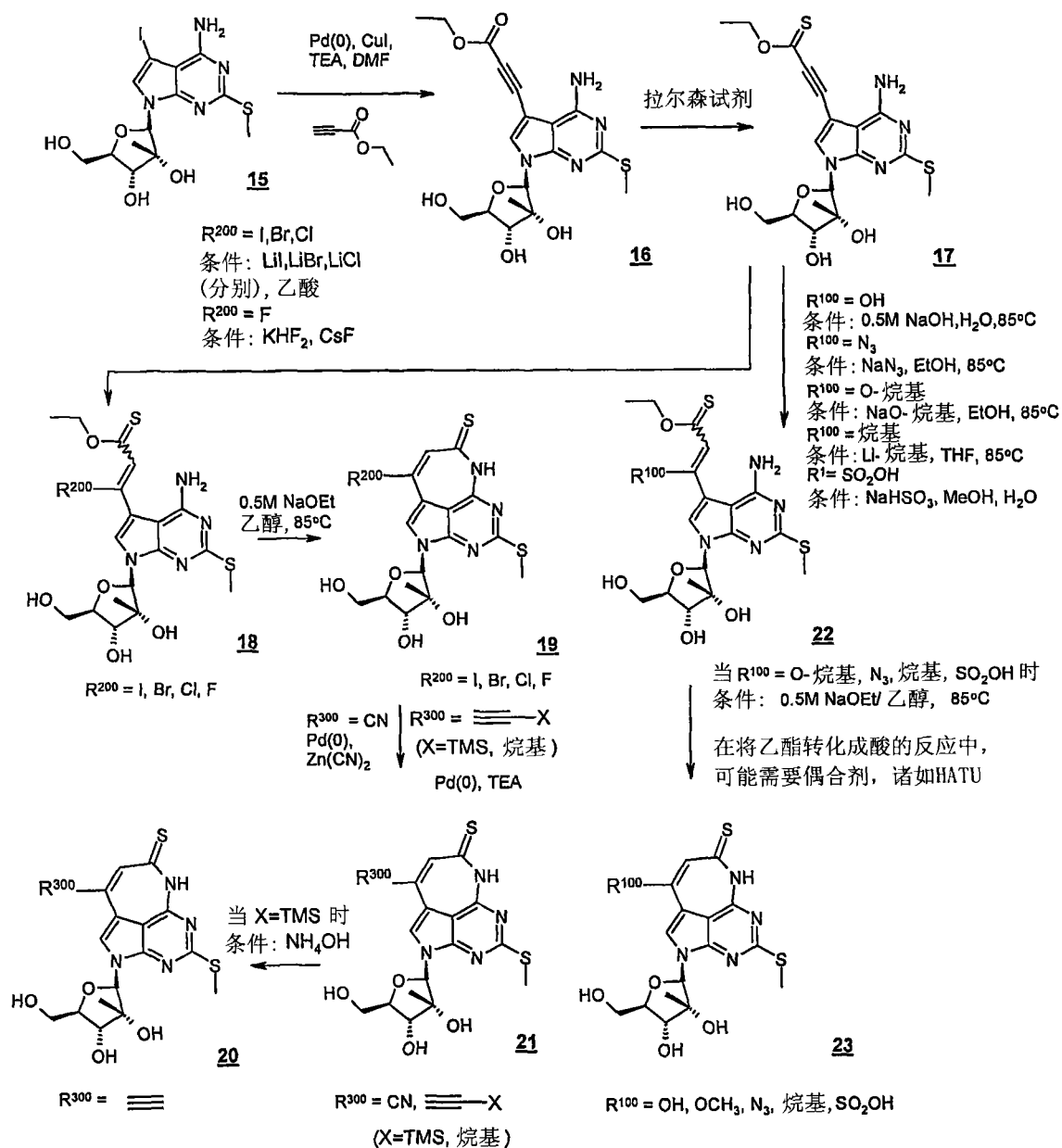
具体来说, 在流程 3 中, 将 2-甲基硫基衍生物 (化合物 9 和化合物 10) 转化成相应的 2-氢衍生物 (化合物 11 和化合物 12) 是如流程 3 中所述进行。或者, 可将 2-甲基硫基衍生物 (化合物 9 和化合物 10) 转化成相应的化合物 13 和化合物 14。化合物 13 和化合物 14 具有一组以下结构所示的互变异构形式:



所有所述互变异构形式都涵盖于本发明中。

下文的流程 4 说明在内酰胺环上形成硫羰基的合成方法。与先前相同, 仅出于说明的目的, W 、 W^1 和 X 为羟基, Y 为氧, p 为零, N 与 Z^4 之间的键为双键且 R^1 为甲基硫

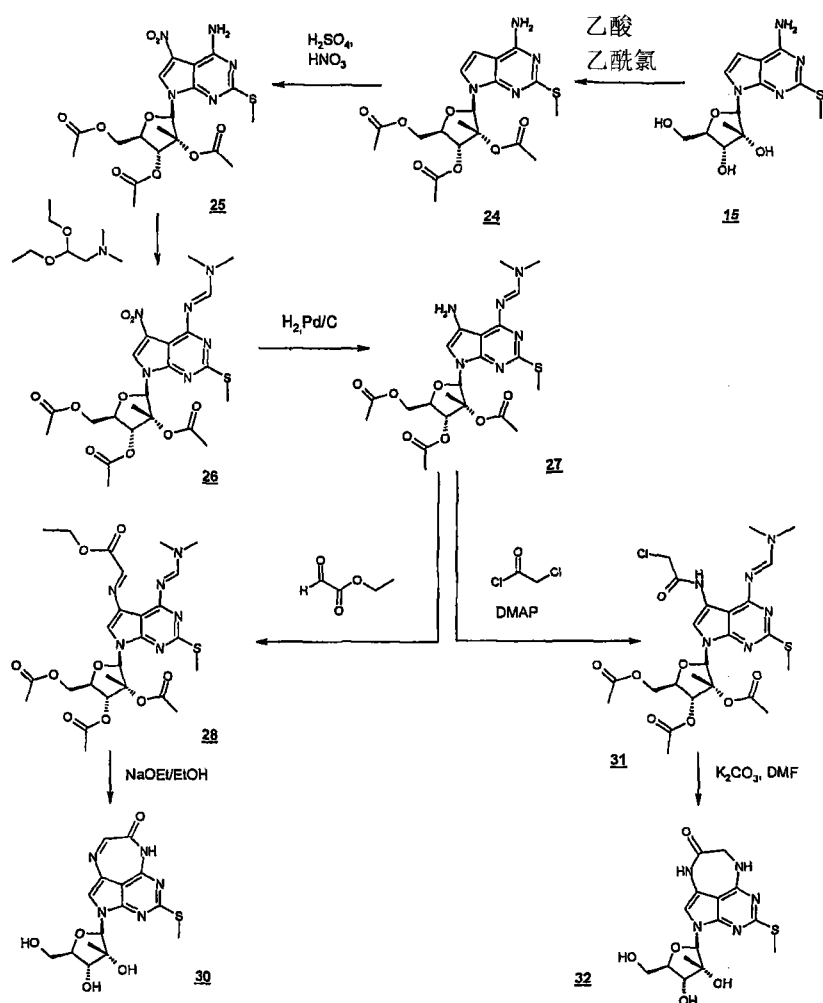
醇 (-SCH₃)。



流程 4

具体说来，在流程 4 中，化合物 15 是以与流程 1 类似的方式制备，但原材料为 4-氯-2-甲基硫基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。如上文所述将化合物 15 转化成化合物 16，且随后使用如上文所述的常规方法（例如拉尔森试剂（Lawesson's reagent））将羧酸酯的羰基转化成相应的硫羰基，从而提供化合物 17。如流程 4 中所述将这一化合物转化成化合物 18、19、20、21、22 和 23。

下文的流程 5 说明二氮杂卓化合物的合成。



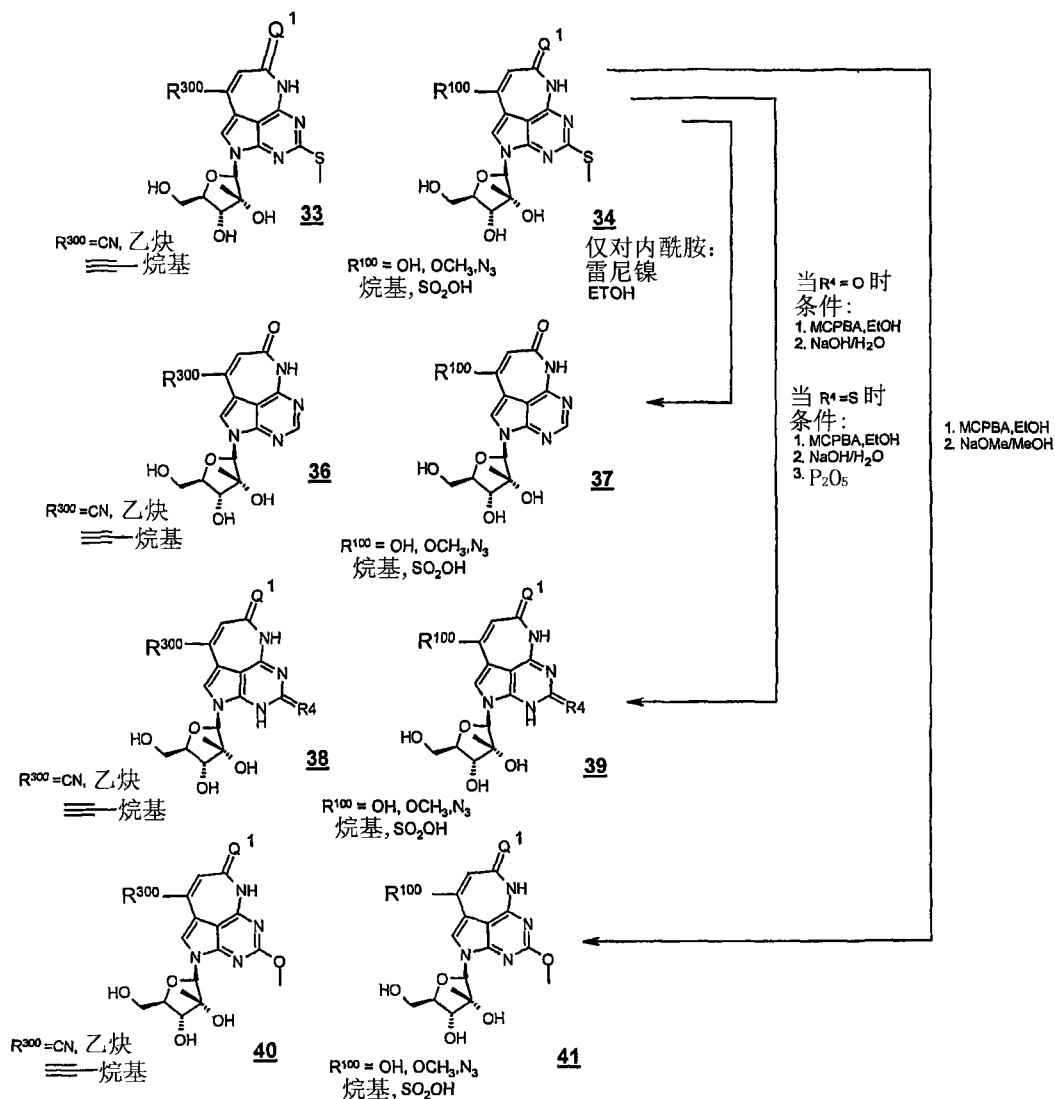
流程 5

具体说来，在流程 5 中，在常规条件下，将上文所述的化合物 15 转化成相应的 2,3,5-三-O-经保护糖，即化合物 24。接着，通过使化合物 24 与硝酸与硫酸的组合接触，将化合物 24 转化成 5-硝基衍生物，即化合物 25。化合物 25 成为化合物 26 的亚胺的转化是通过与经掩蔽的醛反应进行。化合物 26 的硝基成为相应的化合物 27 的胺的氢化是通过常规氢化条件进行。

在一实施例中，使化合物 27 与氯代乙酰氯以上文所述的方式反应，从而提供化合物 31。随后使其环化以提供化合物 32。

在另一实施例中，如流程 5 中所示，将化合物 27 转化成化合物 28。随后环化以提供化合物 30。

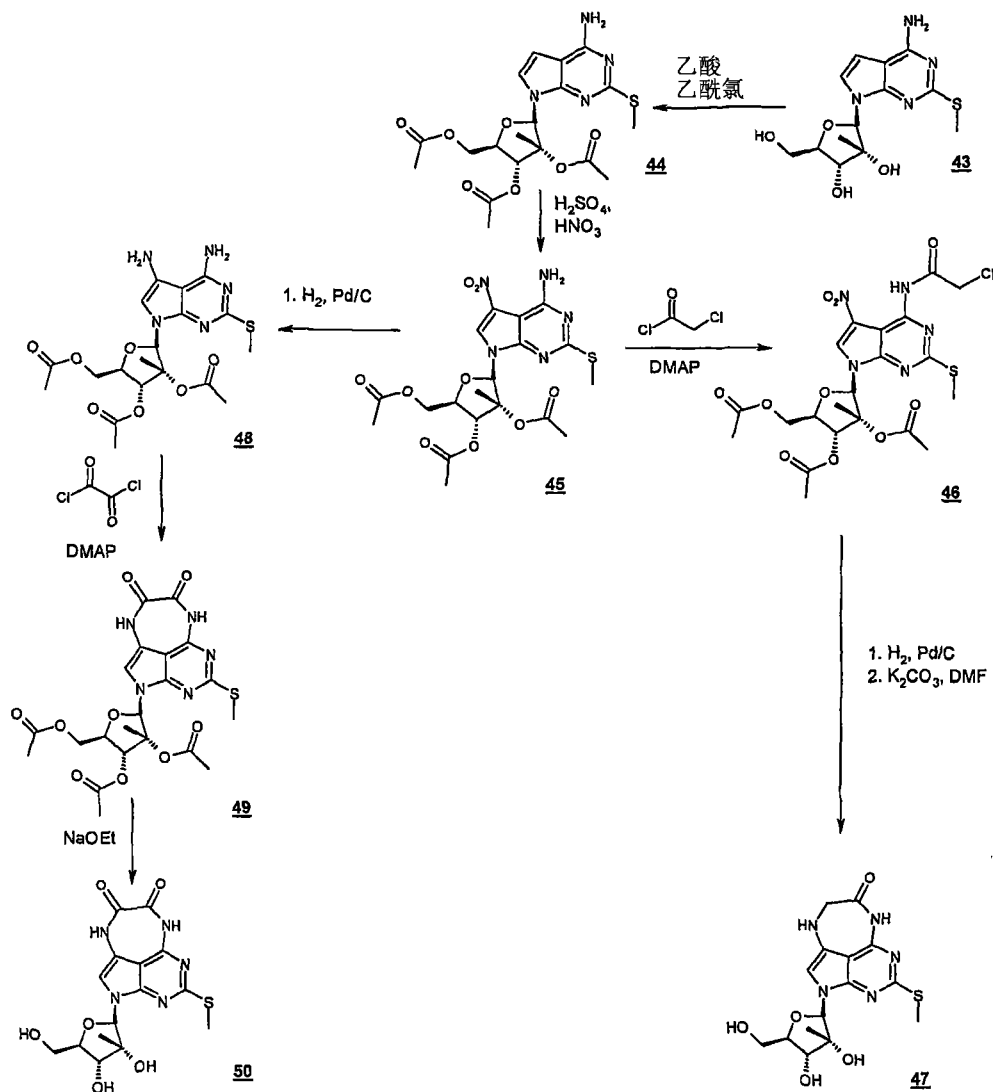
下文的流程 6 说明对流程 4 中所制备的化合物的进一步修饰。



流程 6

流程 6 遵循上文流程 3 中所述的合成方法的程序以提供化合物 36、37、38 和 39。如上文所述进行化合物 33 和化合物 34 的硫醚成为相应的化合物 40 和化合物 41 的醚的转化。

下文的流程 7 说明含有一或两个酰胺键的 7 元环化合物的合成。



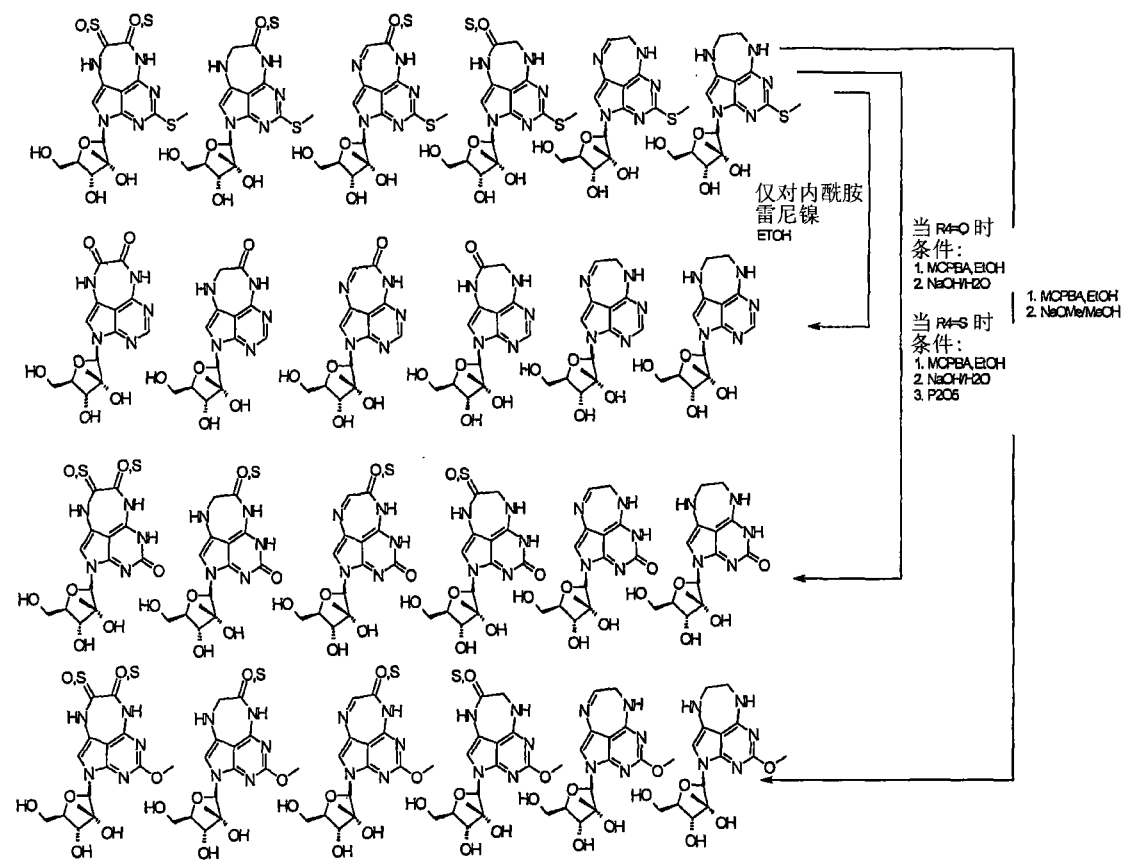
流程 7

在流程 7 中，在常规条件下，将化合物 **43** 转化成相应的 2,3,5-三-O-经保护糖，即化合物 **44**。接着，通过使化合物 **44** 与硝酸与硫酸的组合接触，将化合物 **44** 转化成 5-硝基衍生物，即化合物 **45**。在一实施例中，在存在 DMAP 的情况下使化合物 **45** 与氯代乙酰氯接触以形成化合物 **46**。化合物 **46** 的硝基成为相应胺的氢化是通过常规氢化条件进行。在存在碱的情况下，通过亲核置换化合物 **46** 的氯官能团使中间体 5-氨基（未展示）环化还移除羟基保护基，从而提供化合物 **47**。

在另一实施例中，化合物 **46** 的硝基成为相应胺的氢化是通过常规氢化条件进行，从而提供二胺 **48**。接着，在常规条件下，使化合物 **48** 与过量草酰氯反应以提供化合物 **49**，随后常规移除保护基以提供化合物 **50**。

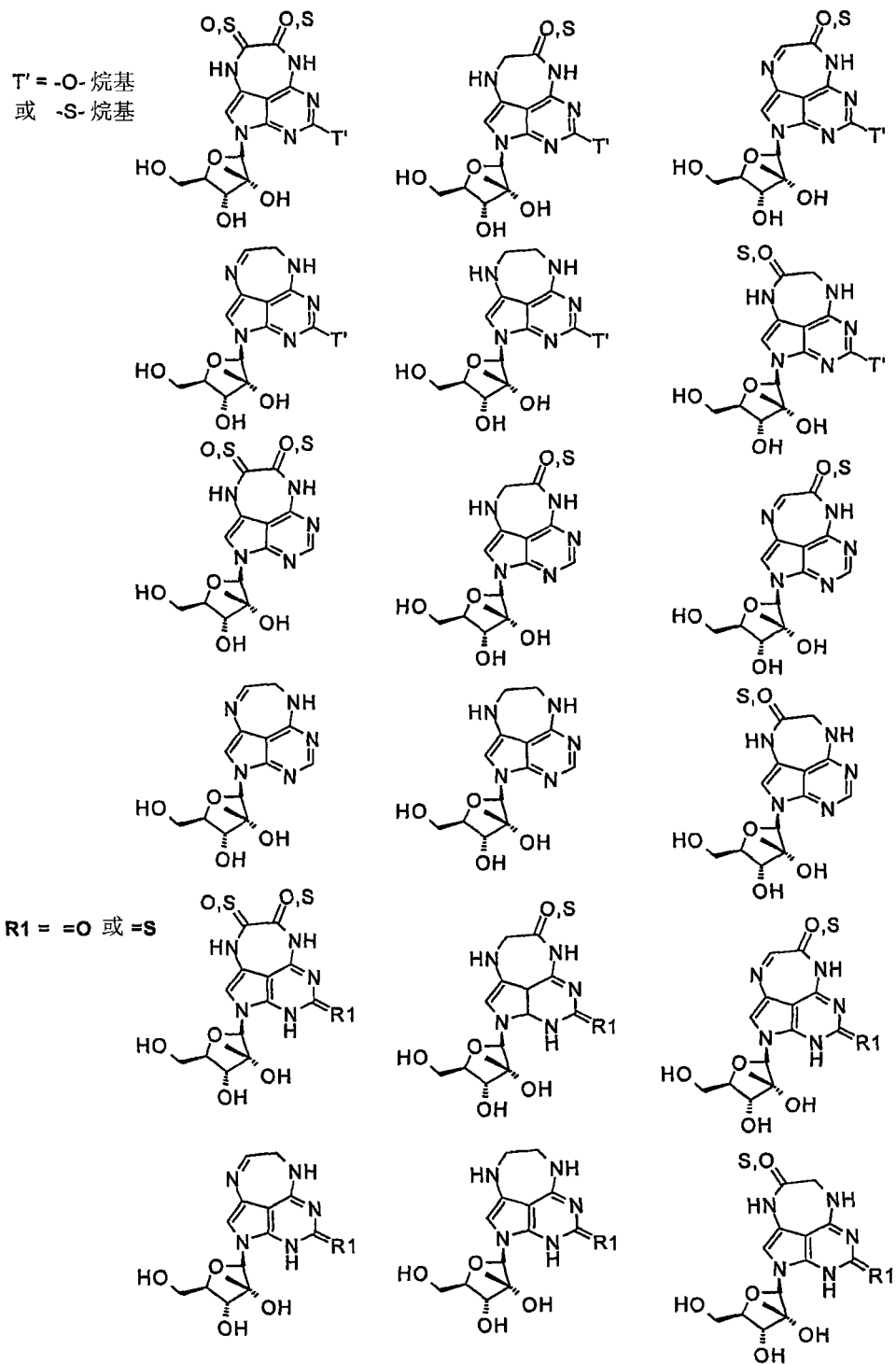
流程 8 说明对上述某些化合物中 2-甲基硫基的修饰且遵循上述流程 3 和流程 6 中所

述的程序。



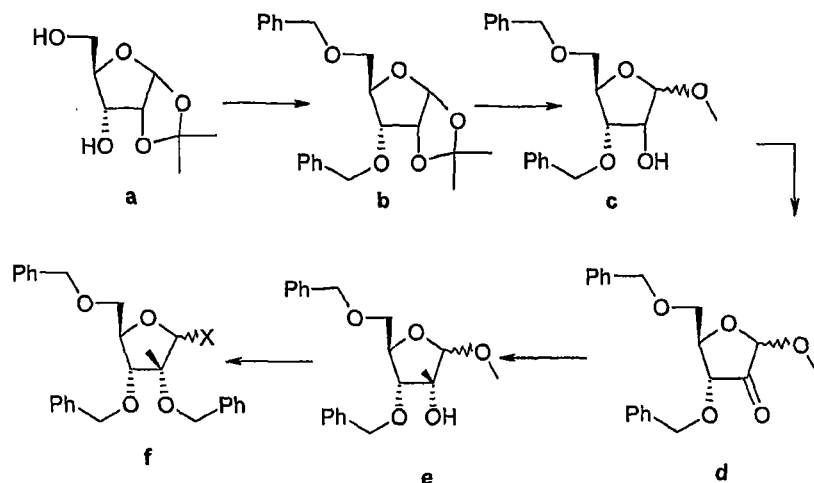
流程 8

可由上述程序制成的化合物的实例包括下列化合物：



以下流程说明制备上述方法中所使用的糖的方法。

流程 9

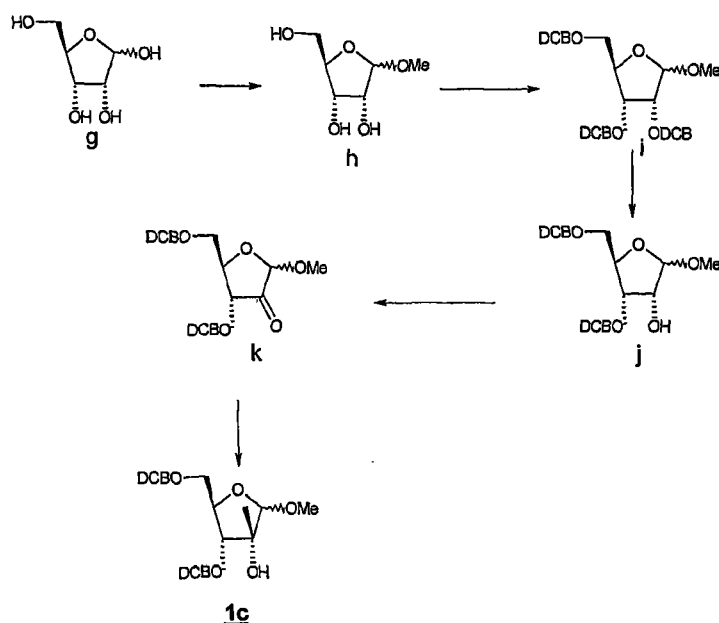


上述流程 9 中糖（其中 Ph 为苯基，且 X 为适当的离去基，诸如卤基）的形成是如 Mandal, S.B.等人, *Synth. Commun.*, 1993, 9, 第 1239 页所述由市售 D-核糖起始而完成。对羟基进行保护以形成糖 b 是描述于 Witty, D.R.,等人 *Tet. Lett.*, 1990, **31**, 第 4787 页中。糖 c 与 d 是使用 Ning, J.等人 *Carbohydr. Res.*, 2001,**330**, 第 165 页的方法和本文所述的方法制备。糖 e 是通过使用对如本文所述与 CH_3MgBr 或其它适当的有机金属的格林尼亚反应（Grignard reaction）的修改而制备（无需钛/锆）。最后，在随后的偶合反应中所使用的卤化糖（X = 卤基）是使用与上文制备糖 b 所使用的相同保护方法制备。所述卤化作用描述于 Seela 中。¹³

随后，可通过所属领域技术人员众所周知的方法，如 Greene 等人于 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Jon Wiley and Sons, 第 2 版, 1991 中所教导使任何所述核苷去保护。

制备可用于与杂环碱偶合的经保护糖的替代性方法详细描述于下文的流程 10 中。

流程 10



在流程 10 中, 化合物 **g** 的羟基的甲基化作用是通过常规方法进行以提供化合物 **h**。化合物 **h** 的 2、3 和 5 位羟基各自经 2,4-二氯苯甲基保护以提供化合物 **i**。在例如约 0℃ 到 5℃ 的低温下, 于诸如二氯甲烷、氯仿等适当溶剂中经由使化合物 **i** 与氯化亚锡接触来进行对化合物 **i** 上 2-(2',4'-二氯苯甲基)基团的选择性去保护, 直到反应完成(例如 24-72 小时)从而提供化合物 **j**。如本文所述进行化合物 **j** 中 2-羟基的氧化以提供化合物 **k**。也如本文所述进行甲基化以提供化合物 **1c**。

在一替代性方法中, 可将 2'-OH 和 2'-H 经适当取代的核苷用作原材料。这一核苷可购得或可通过任何已知方式(包括标准偶合技术)制备。所述核苷可通过所属领域技术人员众所周知的方法, 如 Greene 等人于 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Jon Wiley and Sons, 第二版, 1991 中所教示视情况经适当保护基保护, 优选经酰基保护。

随后, 可在适当温度下于可相容溶剂中, 用适当氧化剂使另外经适当保护的核苷的糖的 2'位羟基氧化以得到 2'-经修饰(氧代)糖。举例来说, 可能的氧化剂为戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodine)试剂、DMSO 中的 $\text{AC}_2\text{O} + \text{DCC}$ 、斯文氧化(Swern oxidation)(DMSO、草酰氯、三乙胺)、琼斯试剂(Jones reagent)(铬酸与硫酸的混合物)、科林斯试剂(Collins's reagent)(联吡啶氧化铬(VI))、科里氏试剂(Corey's reagent)(氯铬酸吡啶鎓盐)、重铬酸吡啶鎓盐、重铬酸、高锰酸钾、 MnO_2 、四氧化钨、负载于聚合物上的诸如铬酸或高锰酸盐的相转移催化剂、 Cl_2 -吡啶、 H_2O_2 -钼酸铵、 NaBrO_2 -CAN、HOAc 中的 NaOCl、亚铬酸铜、氧化铜、雷尼镍(Raney nickel)、乙酸钼、麦尔外因-彭道夫-沃莱试剂(Meerwin-Pondorf-Verley reagent)(叔丁醇铝与另一种酮)和 N-溴代琥珀酰亚胺。

使用适当的非质子溶剂在适当温度下使有机金属碳亲核试剂(诸如格林尼亚试剂、有机锂、二烷基铜锂或 TBAF 中的 $\text{CH}_3\text{-SiMe}_3$)与酮偶合以得到经烷基取代的核苷。视需要对适当异构体进行分离。随后, 可通过所属领域技术人员众所周知的方法, 如 Greene 等人于 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Jon Wiley and Sons, 第二版, 1991 中所教示, 使所述核苷去保护。

本发明还涉及式 I 和 Ia 到 Ic 的化合物(其中 X 为卤基, 优选为氟)。这些化合物的制备是通过形成所需的 2'-氟-2'-甲基呋喃核糖基衍生物, 随后与所需碱偶合来实现。有关制备 2'-氟-2'-甲基呋喃核糖基衍生物的细节提供于公开案号为 WO 2005 003147 的国际专利申请案中至少第 73 页和第 76 页到第 79 页中。

在本发明的一个实施例中, 利用 D-对映异构体。然而, 预期 L-对映异构体也可用于

本文中。对应于本发明化合物的 L-对映异构体可遵循与前述相同的通用方法，用相应的 L-糖或核苷作为原材料开始来制备。在特定实施例中，需要 2'-C-分支核糖核苷。

使用如上文所制备的化合物作为原材料制备其中 W、W¹ 或 W² 为除氢以外的基团的化合物可使用下列前药制备综述中所描述的方法来实现：

1) Cooperwood, J. S 等人, "Nucleoside and Nucleotide prodrugs, " Chu, C. K.编 Recent Advances in Nucleosides (2002), 92-147。

2) Zemlicka, J 等人, Biochimica et Biophysica Acta (2002), 158(2-3), 276-286。

3) Wagner, C 等人, Medicinal Research Reviews (2002), 20(6), 417-451。

4) Meier, C 等人, Synlett (1998), (3), 233-242。

举例来说，可使用 D.W. Hutchinson, (Leroy b. Townsend 编) "The Synthesis, reaction and Properties of Nucleoside Mono-, Di-, and Triphosphates, and Nucleosides with Changes in the Phosphoryl Residue, "Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, (1991)2 中所述的方法进行 5'-羟基的转化。

投药和医药组合物

一般来说，本发明的化合物将通过任何对于起到类似功效的药剂可接受的投药模式以治疗有效量投与。本发明化合物（即活性成分）的实际量将视多种因素而定，诸如待治疗的疾病的严重程度、个体的年龄与相对健康、所使用的化合物的效能、投药途径与形式和其它因素。药物可一天投与一次以上，优选为一天一次或两次。

本发明化合物的治疗有效量可处于每天每千克接受者体重约 0.01 到 50 毫克、优选约 0.01-25 毫克/千克/天、更优选约 0.01-10 毫克/千克/天、更优选约 0.01-5 毫克/千克/天的范围内。因此，对于向 70 kg 的人投药而言，剂量范围最优选为每天约 0.7-350 mg。

一般来说，本发明的化合物将以医药组合物形式通过下列途径中的任一种投与：经口、全身性（例如经皮、鼻内或通过栓剂）或不经肠（例如肌肉内、静脉内或皮下）投与。优选的投药方式为使用可根据病痛程度调整的便利每日剂量方案口服。组合物可采用片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉末、持续释放调配物、溶液、悬浮液、酏剂、气雾剂或任何其它适当组合物的形式。另一投与本发明的化合物的方式为吸入。

调配物的选择视多种因素而定，诸如药物投与模式和药物物质的生物可用性。对于经由吸入传递而言，可将所述化合物调配成液体溶液、悬浮液、气雾剂推进剂或干粉并且装载到适当的分配器中以用于投药。存在几种类型的医药吸入装置—喷雾器吸入器、定量吸入器（MDI）和干粉吸入器（DPI）。喷雾器装置产生高速气流，其使治疗剂（其调配成液体形式）以薄雾形式喷射而被带入患者的呼吸道。MDI 通常为以压缩气体封装

的调配物。致动后,所述装置通过压缩气体排出被测数量的治疗剂,由此提供投与定量药剂的可靠方法。DPI 分配易流动粉末形式的治疗剂,所述粉末可通过所述装置分散于患者呼吸过程的吸气气流中。为获得易流动粉末,将所述治疗剂以诸如乳糖的赋形剂进行调配。将被测数量的治疗剂以胶囊形式储存并利用每次致动分配。

近来,基于可通过增加表面积(即降低粒度)来增加生物可用性的原理,已研发出尤其用于展示出不良生物可用性的药物的医药调配物。举例来说,美国专利第 4,107,288 号描述具有 10 nm 到 1,000 nm 尺寸范围内的颗粒的医药调配物,其中活性材料负载于大分子交联基质上。美国专利第 5,145,684 号描述医药调配物的制造,其中在存在表面修饰剂的情况下将药物物质粉碎成纳米颗粒(平均粒度 400 nm)且随后将其分散于液体介质中以得到显示显著高生物可用性的医药调配物。

组合物可由本发明化合物与至少一种医药学上可接受的赋形剂的组合组成。可接受的赋形剂无毒、有助于投药并对本发明化合物的治疗益处无不利影响。所述赋形剂可为任何固体、液体、半固体,或对于气雾剂组合物来说,可为所属领域技术人员通常可用的气态赋形剂。

固体医药赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂乳粉等。液体和半固体赋形剂可选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油,所述油包括石油、动物油、植物油或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。用于可注射溶液的优选液体载剂包括水、盐水、右旋糖水溶液和乙二醇。

可使用压缩气体分散气雾剂形式的本发明化合物。适于所述目的的惰性气体为氮气、二氧化碳等。其它适当的医药赋形剂和其调配物描述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin 编辑(Mack Publishing Company, 第 18 版, 1990)中。

调配物中化合物的量可在所属领域技术人员所使用的全范围内变化。通常,所述调配物将含有以重量百分比(wt%)计占总调配物约 0.01-99.99 wt%的本发明化合物,余量为一种或一种以上适当的医药赋形剂。所述化合物优选以约 1-80 wt%的含量存在。

此外,本发明涉及一种医药组合物,其包含治疗有效量的本发明化合物以及治疗有效量的另一种抗 RNA 依赖性 RNA 病毒(且具体来说为抗 HCV)的活性剂。抗 HCV 活性剂包括(但不限于)利巴韦林、左旋韦林、韦拉米啉、胸腺素 α -1、HCV NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂或肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂、 α 干扰素、聚乙二醇化 α 干扰素(peginterferon- α)、 α 干扰素与利巴韦林的组合、聚乙二醇化 α 干扰素与利巴韦林的组合、

α 干扰素与左旋韦林的组合和聚乙二醇化 α 干扰素与左旋韦林的组合。 α 干扰素包括（但不限于）重组干扰素 $\alpha 2a$ （诸如购自 Hoffman-LaRoche, Nutley, NJ 的 ROFERON 干扰素）、干扰素 $\alpha 2b$ （诸如购自 Schering Corp., Kenilworth, New Jersey, USA 的 Intron-A 干扰素）、复合干扰素和纯净的 α 干扰素产品。关于利巴韦林和其抗 HCV 活性的讨论请参看 J.O. Saunders 和 S.A. Raybuck, "Inosine Monophosphate Dehydrogenase: Consideration of Structure, Kinetics and Therapeutic Potential," *Ann. Rep. Med. Chem.*, **35**:201-210 (2000)。

实例

在下文的实例和整个申请案中，以下缩写具有以下含义。如果未对术语加以定义，那么其具有其一般可接受的含义。

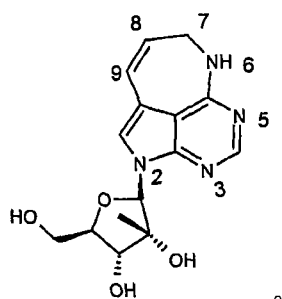
Ac ₂ O	=	乙酸酐
ACN	=	乙腈
atm	=	大气压
bs	=	宽峰
CAN	=	硝酸铯铵
cm	=	厘米
d	=	双重峰
dd	=	两组双重峰
DCC	=	二环己基碳化二酰亚胺
DCM	=	二氯甲烷
DMEM	=	杜贝卡氏基本依格培养基 (Delbecco's minimum eagles medium)
DMAP	=	二甲基氨基吡啶
DMF	=	二甲基甲酰胺
DMSO	=	二甲亚砷
DTT	=	二硫苏糖醇
EDTA	=	乙二胺四乙酸
g	=	克
HCV	=	丙型肝炎病毒
Hz	=	赫兹
IPTG	=	异丙基 β -D-1-硫代吡喃半乳糖苷

IU	=	国际单位
m	=	多重峰
MCPBA	=	间氯过苯甲酸
min	=	分钟
M	=	摩尔浓度
mg	=	毫克
mL	=	毫升
mM	=	毫摩尔浓度
mmol	=	毫摩尔
MS	=	质谱
m/z	=	质荷比
ng	=	纳克
nm	=	纳米
nM	=	纳摩尔浓度
N	=	正常
NMR	=	核磁共振
NTP	=	三磷酸核苷酸
HATU	=	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐
RP-HPLC	=	反相高效液相色谱
HPLC	=	高效液相色谱
LC/MS	=	液相色谱质谱法
s	=	单重峰
t	=	三重峰
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氢呋喃
TLC	=	薄层色谱法
T _m	=	熔化温度
TMS	=	三甲基硅烷基
UTP	=	三磷酸尿苷

μL	= 微升
μg	= 微克
μM	= 微摩尔浓度
v/v	= 体积比体积
wt%	= 重量百分比

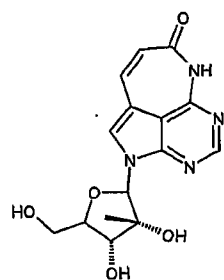
此外，除非另作报导，否则所有反应温度都以摄氏度表示。

在下文的实例中以及整个本申请案的其他部分中，所主张的化合物使用以下编号系统：



实例 1

2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-2,6-二氢-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘-7-酮（化合物 301）的制备



步骤 1:

将 10.75 g (70 mmol) 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶与 N-碘代琥珀酰亚胺 (16.8 g, 75 mmol) 溶解于 400 mL 无水 DMF 中，并于环境温度下在黑暗中放置整夜。蒸发溶剂。将黄色残余物悬浮于热的 10% Na_2SO_3 溶液中，过滤，用热水洗涤两次，并自乙醇中结晶以得到 14.6 g (74.6%) 呈灰白色晶体的标题化合物。将母液蒸发直到 1/3 体积，并再次自乙醇中结晶以得到 2.47 g (12.3%) 的目标产物。总产率接近 100%； T_m 212-214°C (分解)；

UV λ_{max} : 307, 266, 230, 227 nm (甲醇); MS: 277.93 (M-H), 313 (M+Cl); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 12.94 (s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H, H-2), 7.94 (s, 1H, H-8)。

步骤 2:

将上文所获得的碱 (11.2 g, 40 mmol) 悬浮于 500 mL 的 CH_3CN 中, 加入 NaH (1.6 g, 40 mmol 60%于油中) 并在室温下搅拌反应混合物直到 NaH 溶解 (约 2 小时)。将 1-O-甲基-2-甲基-3,5-双-O-(2,4-二氯苯甲基)- β -D-呋喃核糖 (10 g, 20 mmol) 溶解于 500 mL DCM 中, 并于冰/水浴中冷却到 4°C。使 $\text{HBr}_{(g)}$ 鼓泡通过溶液约 30 分钟。用 TLC 监测反应且反应进行直到起始糖消失 (乙醚/己烷 1:9 v/v)。反应完成后, 在不高于 20°C 的温度下蒸发溶剂并于高真空中保持 20 分钟以移除痕量 HBr。迅速过滤所述碱的钠盐溶液, 并将滤液加到糖组分中。将反应于环境温度下保持整夜, 以 0.1 N H_2SO_4 中和并进行蒸发。使残余物于 700 mL 乙酸乙酯与 700 mL 水之间分配。将有机部分用水 (150 mL)、盐水 (150 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并蒸发以得到半结晶混合物。加入甲苯 (500 mL) 以形成浅褐色的未反应杂环碱的沉淀物 2.5 g (25%)。将滤液浓缩直到 50 mL 体积并且将其装载于具有硅胶的玻璃过滤器 (10 × 10 cm) 上。用甲苯中的 10% 乙酸乙酯洗涤过滤器, 收集 500 mL 洗脱部分。洗脱部分 2-4 含有目标化合物; 而洗脱部分 6-7 含有杂环碱。

蒸发洗脱部分 2-4, 将乙醚加到无色油状物中并且用超声波处理混合物 5 分钟。形成灰白色沉淀, 得到 7.4 g (50%), 蒸发母液且重复所述程序以得到 0.7 g 大部分的标题核苷。总产量接近 8.1 g (54.4%); T_m : 67-70°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.66 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62-7.34 (m, 6H), 6.22 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.78-4.55 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.97-3.93 和 3.78-3.75 (dd, 1H), 0.92 (s, 3H); MS: 743.99 (M+H); 所回收的碱 (总量): 4 g 灰白色晶体; T_m : 228-230°C。

步骤 3:

在 -78°C 下, 向来自先前步骤的化合物 (8 g, 10.7 mmol) 于 DCM (200 mL) 中的溶液中逐滴加入三氯化硼 (1 M 于 DCM 中, 88 mL, 88 mmol)。于 -78°C 下搅拌混合物 2.5 小时并另外于 -20°C 下搅拌整夜。通过加入 MeOH/DCM (90 mL, 1:1) 中止反应, 并于 -20°C 下搅拌所得混合物 30 分钟, 随后在相同温度下以氨水将其中和。过滤固体并用甲醇/DCM (250 mL, 1:1) 加以洗涤。将滤液与 50 mL 硅胶组合, 并将其蒸发至干。将干燥的二氧化硅装载于具有硅胶的玻璃过滤器 (10 × 10 cm) 上。用乙酸乙酯洗涤过滤器, 收集 500 mL 洗脱部分。洗脱部分 2-4 含有目标化合物。蒸发溶剂并自丙酮/己烷中结晶残余物以得到 3.3 g (72%) 标题核苷; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.00-3.60 (m, 糖), 0.84 (s, 3H); MS: 426.26 (M+H); T_m : 182-185°C。

步骤 4:

在 85℃下, 将上文制备的核苷 (1.5 g, 3.5 mmol) 在金属压力反应器中用液氨处理 24 小时。蒸发氨之后, 将残余物溶解于甲醇中, 并且使其与硅胶 (约 20 mL) 共蒸发。将承载产物的硅胶装载于具有丙酮中的硅胶的柱 (5 × 10 cm) 上, 收集 50 mL 洗脱部分。洗脱部分 2-8 含有标题化合物。蒸发丙酮并自甲醇/乙腈中结晶残余物以得到 1.2 g (84%) 目标核苷; T_m 220-222℃ (分解); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.20 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.80-6.50 (bs, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.19 (t, 1H, 糖), 5.13-5.11 (m, 2H, 糖), 4.00-3.70 (m, 3H, 糖), 3.60-3.20 (m, 1H, 糖), 0.84 (s, 3H); MS 407.32 (M+H)。

步骤 5:

向来自实例 1 步骤 4 的产物溶液 (500 mg, 1.232 mmol) 中加入 CuI (46.8 mg, 0.246 mmol)、TEA (0.343 mL, 2.464 mmol) 和 35 mL DMF。在超声波处理下, 用氩气使混合物脱气 2-3 分钟, 并且加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (142 mg, 0.123 mmol) 且将反应混合物加热到 55℃历时 20 分钟。20 分钟后, 每隔 20 分钟将丙炔酸乙酯 (0.5 mL, 4.9 mL) 加到反应混合物中, 直到当通过 LC/MS 监测时所有原材料已消耗为止。将粗反应混合物浓缩并且在以甲醇/二氯甲烷 (1:20) 作为洗脱剂的硅胶上进行纯化, 得到 600 mg 目标化合物。 $^1\text{HNMR}$ (CD_3OD): δ 0.858 (s, 3H), 1.34 (t, 3H), 3.87-4.126 (m, 4H), 4.28 (q, 2H), 6.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H); MS (M+1): 377.1。

步骤 6:

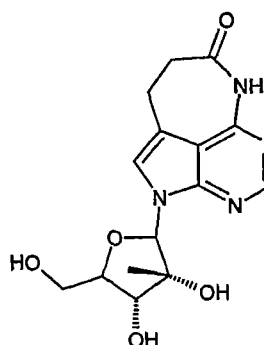
向来自实例 1 步骤 5 的产物 (35 mg, 0.093 mmol) 于 20 mL 乙醇中的溶液中加入 10% 钯/碳 (20 mg)。用 H_2 吹拂反应容器, 并且通过气球在 1 个大气压的氢气下保持, 直到当通过 TLC 测定时所有原材料已消耗为止 (24 小时)。过滤钯催化剂并且浓缩滤液, 且将其直接用于实例 1 步骤 7 中。

步骤 7:

向来自实例 1 步骤 6 的粗品 (35 mg, 0.093 mmol) 中加入 0.1 M NaOEt (20 mL), 并且将反应加热到回流历时 1 小时。将反应用乙酸中和, 在真空中浓缩并且在具有 0-60% B 梯度的 Phenomenex- C_{18} 反相 HPLC 上以 10 mL/min 经 20 分钟 (缓冲液 A = H_2O , 缓冲液 B = 乙腈) 加以纯化; $^1\text{HNMR}$ (CD_3OD): δ 0.881 (s, 3H), 3.59-4.085 (m, 4H), 5.73 (d, 1H, $J=11.4$) 6.22 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, $J=11.4$), 7.84 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); MS (M+1): 333.1。

实例 2

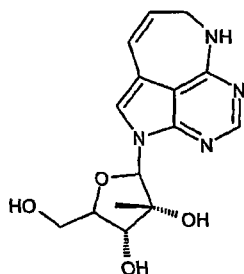
2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-2,6,8,9-四氢-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘-7-酮 (化合物 302) 的制备



向来自实例 1 的标题产物 (10 mg, 0.030 mmol) 于乙醇 (20 mL) 中的溶液中加入 1-2 mg PtO_2 。用 H_2 气体吹拂反应容器并且通过气球在 1 个大气压的氢气下保持 24 小时。过滤铂催化剂并且浓缩滤液, 且在以甲醇/二氯甲烷 (1:20) 作为洗脱剂的硅胶上纯化粗产物以得到 4.0 mg 标题化合物; ^1H NMR (CD_3OD): δ 0.852 (s, 3H), 2.91-3.03 (m, 4H), 3.61-4.14 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H); MS ($\text{M}+1$): 335.1。

实例 3

2-(2'-甲基- β -D-呋喃核糖基)-6,7-二氢-2H-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘 (化合物 303) 的制备



步骤 1:

向来自实例 1 步骤 4 的产物溶液 (200 mg, 0.492 mmol) 中加入 CuI (36.5 mg, 0.192 mmol)、TEA (.064 mL, 0.46 mmol)、3.2 mL DMF 和 9.6 mL THF。在超声波处理下, 用氩气使混合物脱气 2-3 分钟, 并且将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (56 mg, 0.048 mmol) 和 0.4 mL (2.83 mmol) 丙炔二乙缩醛加到反应混合物中, 在室温下将所述反应混合物搅拌整夜。次日清晨, 再加入 0.4 mL 丙炔二乙缩醛且在室温下再将反应搅拌 24 小时。将粗反应混合物浓缩, 并且在以甲醇/二氯甲烷 (1:4) 作为洗脱剂的硅胶上纯化以得到 200 mg; ^1H NMR: (CD_3OD): δ 0.84 (s, 3H), 1.25 (t, 6H), 3.66-4.15 (m, 8H), 6.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); MS

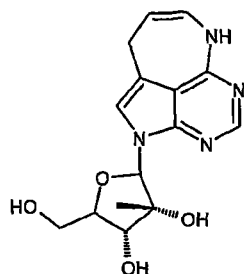
(M+1): 407.2。

步骤 2:

向来自实例 3 步骤 1 的产物 (50 mg, 0.123 mmol) 于 20 mL ACN/H₂O (1:1) 中的溶液中加入林德拉催化剂 (Lindlar's catalyst) (2-3 mg)。用 H₂ 气体吹拂容器并且通过气球在 1 个大气压的氢气下保持。在室温下搅拌反应直到当通过 TLC 测定时所有原材料已消耗为止。过滤催化剂并浓缩滤液。将粗产物溶解于乙酸 (1 mL) 中, 并在室温下搅拌 15 分钟以释放醛。随后, 将这一物质在真空中浓缩, 并且加入 MgSO₄ (160 mg, 1.33 mmol)、THF 中的 1 M NaCNBH₃ (0.025 mL, 0.025 mmol), 且将所述混合物加热到 55°C 历时 15 分钟。过滤 MgSO₄, 且将滤液浓缩并且在具有 0-40% B 梯度的 Phenomenex-C₁₈ 反相 HPLC 上以 10 mL/min 经 30 分钟 (缓冲液 A = H₂O, 缓冲液 B = 乙腈) 加以纯化; ¹H NMR (CD₃OD): δ 0.87 (s, 3H), 3.8-4.13 (m, 6H), 5.76 (dt, 1H, J=1.1Hz, J=5.4Hz) 6.20 (s, 1H), 6.66 (dt, 1H, J=11.1, J= 1.2), 7.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H); MS (M+1): 319.15。

实例 4

2-(2'-甲基-β-D-呋喃核糖基)-6,9-二氢-2H-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘 (化合物 304) 的制备

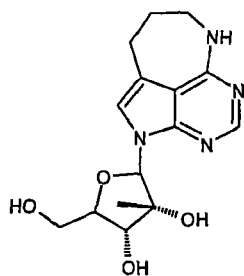


向来自实例 3 步骤 1 的产物 (50 mg, 0.123 mmol) 于乙醇 (10 mL) 中的溶液中加入 PtO₂ (2-3 mg)。用 H₂ 气体吹拂反应容器并且通过气球在 1 个大气压的氢气下保持 2 小时。过滤催化剂并且将滤液浓缩, 并在具有 0-80% B 梯度的 Phenomenex-C₁₈ 反相 HPLC 上以 10 mL/min 经 30 分钟 (缓冲液 A = H₂O, 缓冲液 B = 乙腈) 纯化产物。将适当洗脱部分浓缩并且将其溶解于 2 mL 70% TFA-水混合物中, 且在 0°C 下搅拌 20 分钟以释放醛。将粗产物浓缩并且将其溶解于乙腈 (30 mL) 中且加热到 55°C 历时 2 小时。将反应混合物浓缩并且在具有 0-60% B 梯度的 Phenomenex-C₁₈ 反相 HPLC 上以 10 mL/min 经 30 分钟 (缓冲液 A = H₂O, 缓冲液 B = 乙腈) 加以纯化; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.68 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.63-3.97 (m₅ 4H), 4.79 (dt, 1H, J=10.8Hz, J=4.5Hz) 5.1 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.22

(s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.36 (d, 1H, J= 6.3Hz); MS (M+1): 319.15。

实例 5

2-(2'-甲基-β-D-呋喃核糖基)-6,7,8,9-二氢-2H-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘(化合物 305)的制备



步骤 1:

如 Tetrahedron Lett. 1988, 第 29 卷, 第 41 号, 第 5221-5224 页中所述合成 N-三氟乙酰基炔丙基胺。

步骤 2:

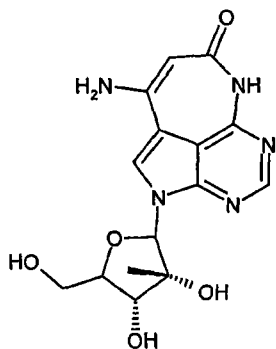
向来自实例 1 步骤 3 的产物 (125 mg, 0.294 mmol) 于 DMF (1.7 mL) 和 THF (5 mL) 中的溶液中加入 CuI (4.4 mg, 0.0231 mmol) 和 TEA (0.25 mL, 1.46 mmol)。在超声波处理下,用氩气使混合物脱气历时 2-3 分钟,随后加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.4 mg, 0.00627 mmol) 和 0.6 mL (6.86 mmol) 正三氟乙酰基炔丙基胺。在室温下将反应搅拌整夜。次日,将反应混合物浓缩,并且在具有 0-80% B 梯度的 Phenomenex-C₁₈ 反相 HPLC 上以 10 mL/min 经 30 分钟 (缓冲液 A=H₂O, 缓冲液 B=乙腈) 进行纯化以得到 100 mg; MS (M+1): 449.09。

步骤 3:

向来自实例 5 步骤 2 的产物 (30 mg, 0.0668) 于 THF (10 mL) 中的溶液中加入 1-2 mg PtO₂。用 H₂ 气体吹拂容器并且在室温下通过气球在 1 个大气压的氢气下保持 1 小时。过滤催化剂并浓缩滤液。将残余物溶解于浓铵 (3 mL) 中,在室温下搅拌 1 小时并浓缩。将残余物与吡啶 (5 mL) 一起共蒸发 3 次,随后与甲苯 (5 mL) 共蒸发 2 次,并且在存在分子筛的情况下将其溶解于乙腈中。加入 TEA (30 μl) 并且将反应加热到 75℃ 历时 3 小时。过滤分子筛,且将滤液浓缩并且在具有 0-40% B 梯度的 Phenomenex-C₁₈ 反相 HPLC 上以 10 mL/min 经 30 分钟 (缓冲液 A = H₂O, 缓冲液 B=乙腈) 加以纯化以得到 8 mg; ¹H NMR (CD₃OD): δ 0.83 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.80-4.1 (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 8.0 (s, 1H); MS (M+1): 321.17。

实例 6

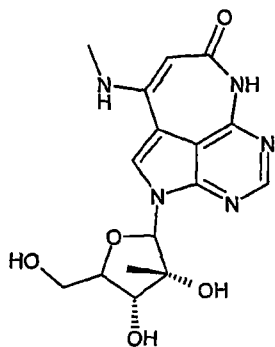
9-氨基-2-(2'-甲基-β-D-呋喃核糖基)-2,6-二氢-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘-7-酮(化合物 306) 的制备



向来自实例 1 步骤 5 的产物 (100 mg, 0.266 mmol) 中加入密封于高压瓶中的液氨 (3 mL), 并且将其加热到 85°C 历时 1 小时。使氨蒸发且将残余物溶解于 0.5 M NaOEt (8.4 mL) 中并将其加热到 85°C 整夜。将反应混合物浓缩并且在具有 0-35% B 梯度的 Phenomenex-C₁₈ 反相 HPLC 上以 10 mL/min 经 30 分钟(缓冲液 A = H₂O, 缓冲液 B = 乙腈)纯化以得到 22 mg; ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 0.756 (s, 3H), 3.74-3.9 (m, 4H), 4.88 (t, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.7 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.06 (s, 1H); MS (M+1): 348.14。

实例 7

2-(2'-甲基-β-D-呋喃核糖基)-9-甲基氨基-2,6-二氢-2,3,5,6-四氮杂-苯并[cd]萘-7-酮(化合物 307) 的制备



将甲胺 (9 mL, 1 M 于 THF 中) 中的来自实例 1 步骤 5 的产物 (225 mg, 0.598 mmol) 密封于高压瓶中, 并且将其加热到 80°C 历时 1 小时。将反应混合物浓缩并且将残余物溶

解于 11.6 mL 0.5 M NaOEt 中且加热到 80℃ 历时 1 小时。将反应混合物浓缩并且在具有 0-40% B 梯度的 Phenomenex-C₁₈ 反相 HPLC 上以 10 mL/min 经 20 分钟(缓冲液 A = H₂O, 缓冲液 B=乙腈)纯化以得到 110 mg; ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 0.76 (s, 3H), 2.82 (d, 3H, J=4.2) 3.72-3.98 (m, 4H), 4.81 (d, 1H), 4.88 (t, 1H) 5.24 (d, 1H, J=8.1), 5.25(s, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J=4.8), 7.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.16 (s,1H); MS (M+1): 362.15。

生物学实例

实例 1. 抗丙型肝炎活性

化合物可通过抑制 HCV 聚合酶、通过抑制复制循环中所需的其他酶或通过其它路径展现抗丙型肝炎活性。已发表多种可用以评估这些活性的检定。评估培养物中 HCV 病毒总增量的通用方法已公开于 Miles 等人的美国专利第 5,738,985 号中。活体外检定法已报导于 Ferrari 等人, *Jnl. of Vir.*, 73:1649-1654, 1999; Ishii 等人, *Hepatology*, 29:1227-1235, 1999; Lohmann 等人, *Jnl of Bio. Chem.*, 274:10807-10815, 1999 和 Yamashita 等人, *Jnl of Bio. Chem.*, 273:15479-15486, 1998 中。

Emory University 于 1996 年 9 月 27 日所申请(列出 C. Hagedorn 与 A. Reinoldus 为发明者)并主张 1995 年 9 月所申请的美国临时专利申请案第 60/004,383 号的优先权的 WO 97/12033 中已描述可用于评定本文所述化合物的活性的 HCV 聚合酶检定法。另一种 HCV 聚合酶检定法已由 Bartholomeusz 等人报导于 Hepatitis C Virus (HCV) RNA polymerase assay using cloned HCV non-structural proteins; *Antiviral Therapy* 1996:1(增补版 4) 18-24 中。

测量由 HCV 药物引起的激酶活性降低的筛选法已公开于 Katze 等人的美国专利第 6,030,785 号、Delvecchio 的美国专利第 6,228,576 号和 Jubin 等人的美国专利第 5,759,795 号中。测量所提议的 HCV 药物的蛋白酶抑制活性的筛选法已公开于 Su 等人的美国专利第 5,861,267 号、De Francesco 等人的美国专利第 5,739,002 号和 Houghton 等人的美国专利第 5,597,691 号中。

实例 2. 复制子检定

使用细胞系 ET (Huh-lucubineo-ET) 筛选抑制 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶的化合物。用含有 I₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3'/ET (具有萤火虫荧光素酶-泛素-新霉素磷酸转移酶融合蛋白和含有细胞培养物适应性突变 (E1202G、T1280I、K1846T) 的 EMCV-IRES 驱动型 NS3-5B 聚合蛋白质的复制子) 的 RNA 转录物稳定转染 ET 细胞系 (Krieger 等人, 2001 且未公开)。ET 细胞生长于补充有 10% 胎牛血清、2 mM 谷氨酰胺、盘尼西林 (Penicillin) (100 IU/mL) /链霉素 (100 µg/mL)、1 × 非必需氨基酸和 250 µg/mL G418 (“遗传霉素

(Geneticin)”)的 DMEM 中。其都是购自 Life Technologies(Bethesda, MD)。以每孔 $0.5-1.0 \times 10^4$ 个细胞将细胞接种于 96 孔板中并培育 24 小时, 随后加入测试化合物。将化合物加到细胞中以获得 0.1 nM 到 50 μM 的最终浓度和 0.5% 的最终 DMSO 浓度。48-72 小时后通过加入溶解缓冲液和底物 (目录号 Glo-溶解缓冲液 E2661 和 Bright-Glo 荧光素酶系统 E2620, Promega, Madison, WI) 来测量荧光素酶活性。检定期间细胞不应长得过满。绘制相对于无化合物对照的复制数据的抑制百分比图。在相同条件下, 使用细胞增殖试剂 WST-1 (Roche, Germany) 测定化合物的细胞毒性。选择展示抗病毒活性但无显著细胞毒性的化合物以测定 IC_{50} 和 TC_{50} 。就这些测定来说, 对各化合物使用 10 点、2 倍连续稀释, 这跨越 1000 倍的浓度范围。通过将各浓度下的抑制%拟合到以下等式中来计算 IC_{50} 和 TC_{50} 的值:

$$\text{抑制}\% = 100\% / [(\text{IC}_{50}/[\text{I}])^b + 1],$$

其中 b 为希尔系数 (Hill's coefficient)。

实例 3. 重组 HCV-NS5b 的克隆和表达

如 Lohmann, V.等人 (1999) *Science* 285, 110-113 所述, 使用以下引物通过 PCR 由 pFKI₃₈₉luc/NS3-3'/ET 克隆 NS5b 蛋白的编码序列。

所克隆的片段失去 C 末端 21 个氨基酸残基。将所克隆的片段插入在蛋白质的羧基末端处提供附加表位(His)6 的 IPTG-可诱导表达质粒中。

所克隆的片段失去 C 末端 21 个氨基酸残基。将所克隆的片段插入在蛋白质的羧基末端处提供附加表位(His)6 的 IPTG-可诱导表达质粒中。

在 XL-1 细胞中表达重组酶, 并于诱导表达之后, 使用亲和色谱法在镍-NTA 柱上纯化蛋白质。储存条件为 -20°C 下, 10 mM Tris-HCl (pH 7.5)、50 mM NaCl、0.1 mM EDTA、1 mM DTT、20%甘油。

实例 4. HCV-NS5b 酶检定

通过测量使用经生物素化的杂聚模板 (其包括一部分 HCV 基因组) 而并入 RNA 产物中的经放射性标记的 UTP 来检定聚合酶活性。通常, 检定混合物 (34 μL) 含有 10 mM Tris-HCl (pH 7.5)、5 mM MgCl_2 、0.2 mM EDTA、10 mM KCl、1 单位/微升 RNAsin、1 mM DTT、10 μM 各种 NTP (包括 [^3H]-UTP) 和 10 ng/ μL 经生物素化的杂聚模板。接着加入 2 μl 的 20 $\times$ 测试化合物的 100% DMSO 溶液以获得 5% 的最终 DMSO 浓度。就 IC_{50} 测定而言, 使用 10 点剂量反应。连续稀释化合物 2 倍, 由此覆盖 1000 倍的范围。通常, 就 IC_{50} 而言, 视效能而定由 50 μM 或 2 μM 开始测试化合物。通过加入 4 μl 10 $\times$ NS5B 开始

反应并且在 37℃ 下培育 2 小时。用 8 μL 100 mM EDTA 中止反应，并且将反应混合物（30 μl）转移到经抗生蛋白链菌素涂覆的闪烁亲近微量滴定板（FlashPlates）中，并在 4℃ 下培育整夜。通过闪烁计数（cpm）测定放射性的并入。使用以下等式确定特定浓度下的抑制%：

$$\text{抑制\%} = 100 - [100 \times (\text{抑制剂} - \text{bg 的 cpm}) / (\text{无抑制剂} - \text{bg 的 cpm})],$$

其中 bg 为在没有酶的情况下的背景值。

当在上文所提及的检定中进行测试时，已发现或预期本发明的前药化合物或其代谢物具有活性。

调配物实例

以下为含有式 I 化合物的代表性医药调配物。

调配物实例 1

片剂调配物

充分混合以下成分并将其压制成单刻痕片剂。

成分	每片片剂中的数量, mg
本发明的化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

调配物实例 2

胶囊调配物

充分混合以下成分并将其装载于硬质明胶胶囊中。

成分	每粒胶囊中的数量, mg
本发明的化合物	200
乳糖，经喷雾干燥	148
硬脂酸镁	2

调配物实例 3

悬浮液调配物

混合以下成分以形成用于经口投药的悬浮液。

成分	量
本发明的化合物	1.0 g
富马酸	0.5 g
氯化钠	2.0 g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15 g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.0 g
山梨糖醇（70%溶液）	13.00 g
Veegum K（Vanderbilt Co.）	1.0 g
调味剂	0.035 mL
着色剂	0.5 mg
蒸馏水	补足到 100 mL

调配物实例 4

可注射调配物

混合以下成分以形成可注射调配物。

成分	量
本发明的化合物	0.2 mg-20 mg
乙酸钠缓冲溶液，0.4 M	2.0 mL
HCl（1 N）或 NaOH（1 N）	补足到适当 pH 值
水（蒸馏、无菌）	补足到 20 mL

调配物实例 5

栓剂调配物

通过混合本发明的化合物与 Witepsol® H-15（饱和植物脂肪酸的甘油三酯；Riches-Nelson, Inc., New York）来制备总重量为 2.5 g 的栓剂，且其具有以下组成：

成分	量
本发明的化合物	500 mg
Witepsol® H-15	余量