

[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 200580040405.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/70 (2006.01)

C07H 19/048 (2006.01)

C07H 19/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年11月14日

[11] 公开号 CN 101072570A

[22] 申请日 2005.9.26

[21] 申请号 200580040405.7

[30] 优先权

[32] 2004.9.24 [33] US [31] 60/613,085

[86] 国际申请 PCT/US2005/034786 2005.9.26

[87] 国际公布 WO2006/037028 英 2006.4.6

[85] 进入国家阶段日期 2007.5.24

[71] 申请人 埃迪尼克斯(开曼)有限公司

地址 开曼群岛大开曼

共同申请人 国家科学研究中心

[72] 发明人 吉恩-皮埃尔·索莫多西

吉尔斯·格索林 理查德·斯托勒

詹姆士·伊根

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 陶贻丰 郑霞

权利要求书 15 页 说明书 70 页

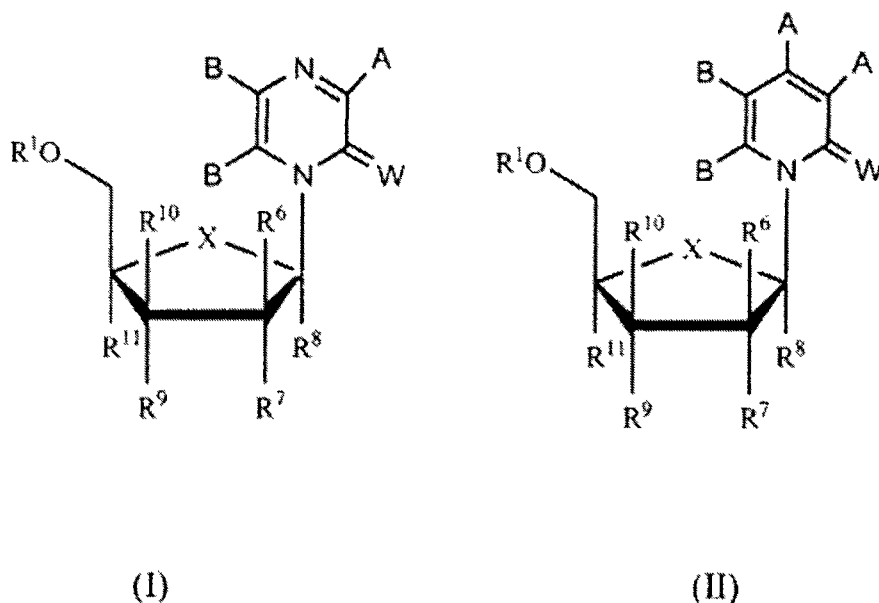
[54] 发明名称

用于治疗黄病毒、瘟病毒和肝炎病毒的方法和组合物

[57] 摘要

本发明提供了用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒的宿主的方法和组合物,包括施用治疗黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒有效量的所述碱修饰核苷、其药学上可接受的盐或前药。

1. 式(I)或(II)的化合物、其药学上可接受的盐或酯:



其中:

R^1 独立地为 H、任选取代的烷基; 酰基; 磷酸盐或酯; 磺酸酯, 包括任选取代的烷基磺酰基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苯甲基, 其中所述苯基任选地用如本文芳基的定义中所述的一个或多个取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆固醇; 或其它药学上可接受的离去基团, 当体内施用, 这些基团能够提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸盐或酯的化合物;

每个 A 独立地为任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-乙基, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , 任选取代的烯基, 任选取代的炔基, $COOR^4$, COO -芳基, CO -O-烷氧基烷基, $CONHR^4$, $C(NR^4)N(R^4)_2$, $C(S)N(R^4)_2$, $CON(R^4)_2$, 氯, 溴, 氟, 碘,

CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 或 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 具有一个或多个 O、S 或 N 原子的-C-(5-元杂环), -C-咪唑, 环烷基, 酰基, Br-乙烯基, -O-烷基, -O-烯基, -O-炔基, -O-芳基, -O-芳烷基, -O-酰基, -O-环烷基, -NH-烷基, -N-二烷基, -NH-酰基, -NH-芳基, -NH-芳烷基, -NH-环烷基, SH, -S-烷基, -S-酰基, -S-芳基, -S-环烷基, -S-芳烷基, -CO₂-烷基, -CONH-烷基, -CON-二烷基, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄烷基氨基, 二(C₁₋₄烷基)氨基, C₃₋₆环烷基氨基, C₁₋₄烷氧基羰基, N₃ 或 C₁₋₆烷氧基;

每个 B 独立地为 H, 任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-乙基, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 任选取代的烯基, 任选取代的炔基, COOR⁴, COO-芳基, -CO-O-烷氧基烷基, -CONHR⁴, -C(NR⁴)N(R⁴)₂, -C(S)N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, 氟, 溴, 氯, 碘, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 或 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 具有一个或多个 O、S 或 N 原子的-C-(5-元杂环), -C-咪唑, 环烷基, 酰基, Br-乙烯基, -O-烷基, -O-烯基, -O-炔基, -O-芳基, -O-芳烷基, -O-酰基, -O-环烷基, -NH-烷基, -N-二烷基, -NH-酰基, -NH-芳基, -NH-芳烷基, -NH-环烷基, SH, -S-烷基, -S-酰基, -S-芳基, -S-环烷基, -S-芳烷基, -CO₂-烷基, -CONH-烷基, -CON-二烷基, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄烷基氨基, 二(C₁₋₄烷基)氨基, C₃₋₆环烷基氨基, C₁₋₄烷氧基羰基, N₃ 或 C₁₋₆烷氧基;

每个 Y³ 独立地为 H、F、Cl、Br 或 I;

每个 R^4 和 R^5 独立地为氢、酰基、烷基、低级烷基、烯基、炔基或环烷基;

X 为 O 或 CH;

每个 R^6 独立地为任选取代的烷基、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$ 、 $C(O)OR^4$ 或氰基;

每个 R^7 独立地为 OH、 OR^2 、任选取代的烷基、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环、任选取代的杂环、任选取代的杂芳基、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)SR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)SR^4$ 、 $-O(R^4)$ 、 $-S(R^4)$ 、 NO_2 、 $-NR^4R^5$ 、叠氮基、氰基、SCN、OCN、NCO 或卤素;

每个 R^8 和 R^{11} 独立地为氢、任选取代的烷基、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、任选取代的烯基、烯基、炔基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、 $-CH_2C(O)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、氰基、NH-酰基或 N(酰基)₂;

每个 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、OH、 OR^2 、任选取代的烷基、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、任选取代的烯基、炔基、 NO_2 、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环、任选取代的杂环、任选取代的杂芳基、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)SR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)SR^4$ 、 $-O(R^4)$ 、 $--O$ (芳烷基)、 $-S(R^4)$ 、 NO_2 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NH$ (芳烷基)、叠氮基、氰基、SCN、OCN、NCO 或卤素；

每个 m 独立地为 1 或 2；和

或者， R^6 和 R^{10} 、 R^7 和 R^9 、 R^8 和 R^7 或 R^9 和 R^{11} 可一起形成选自任选取代的碳环或任选取代的杂环的桥连化合物；或

或者， R^6 和 R^7 或 R^9 和 R^{10} 可一起形成选自任选取代的碳环或任选取代的杂环的螺环化合物；和

每个 W 独立地为 O、S 或 CH。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中化合物是式 I 的化合物。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 W 为 O。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中每个 B 独立地为 H 或任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基。

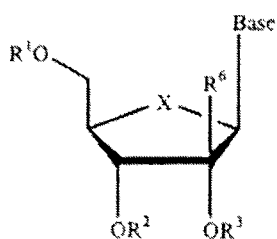
5. 如权利要求3所述的化合物，其中每个B为H。

6. 如权利要求1所述的化合物，其中 R^7 和 R^9 独立地为OH或 OR^2 。

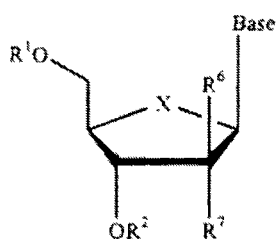
7. 如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 为H或磷酸盐或酯。

8. 如权利要求1所述的化合物，其中A为 $CONHR^4$ 。

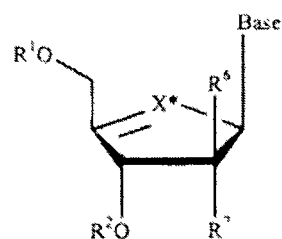
9. 式(III)、(IV)或(V)的化合物、或其药学上可接受的盐或酯，



(III)



(IV)



(V)

其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 分别独立地为H、任选取代的烷基；酰基；磷酸盐或酯；磺酸酯，包括任选取代的烷基磺酰基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苯甲基，其中所述苯基任选地用如本文芳基的定义中所述的一个或多个取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆固醇；或其它药学上可接受的离去基团，当体内施用，这些基团能够提供其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立地为H或磷酸盐或酯的化合物；其中在一个实施方案中 R^2 和/或 R^3 不是磷酸盐或酯；

每个 R^6 独立地为H、OH、 NO_2 、卤素、叠氮基、烯基和炔基、任选取

代的烷基、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 或氰基；

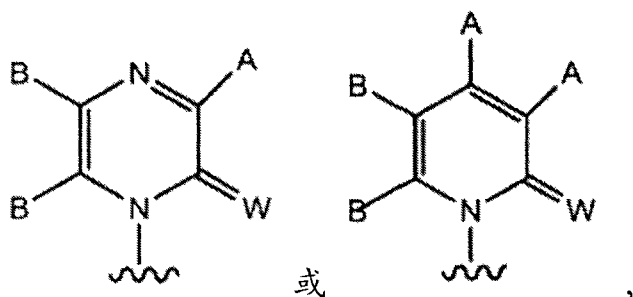
X 和 X* 独立地为 O 或 CH；

每个 R^7 独立地为 OH、 OR^2 、任选取代的烷基、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环、任选取代的杂环、任选取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-\text{O}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{S}(\text{R}^4)$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、叠氮基、氰基、SCN、OCN、NCO 或卤素；和

或者， R^6 和 R^7 可一起形成选自任选取代的碳环或任选取代的杂环的螺环化合物；

每个 m 独立地为 1 或 2；

并且 Base 独立地为：



其中

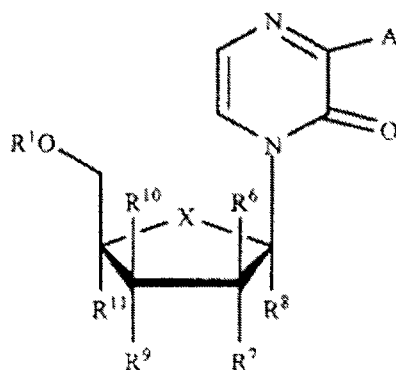
每个 A 独立地为任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-乙基, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 任选取代的烯基, 任选取代的炔基, COOR⁴, COO-芳基, CO-O-烷氧基烷基, CONHR⁴, C(NR⁴)N(R⁴)₂, C(S)N(R⁴)₂, CON(R⁴)₂, 氯, 溴, 氟, 碘, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 或 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 具有一个或多个 O、S 或 N 原子的-C-(5-元杂环), -C-咪唑, 环烷基, 酰基, Br-乙烯基, -O-烷基, -O-烯基, -O-炔基, -O-芳基, -O-芳烷基, -O-酰基, -O-环烷基, -NH-烷基, -N-二烷基, -NH-酰基, -NH-芳基, -NH-芳烷基, -NH-环烷基, SH, -S-烷基, -S-酰基, -S-芳基, -S-环烷基, -S-芳烷基, -CO₂-烷基, -CONH-烷基, -CON-二烷基, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄烷基氨基, 二(C₁₋₄烷基)氨基, C₃₋₆环烷基氨基, C₁₋₄烷氧基羰基, N₃ 或 C₁₋₆烷氧基;

每个 B 独立地为 H, 任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-乙基, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 任选取代的烯基, 任选取代的炔基, COOR⁴, COO-芳基, -CO-O-烷氧基烷基, -CONHR⁴, -C(NR⁴)N(R⁴)₂, -C(S)N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, 氯, 溴, 氟, 碘, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 或 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 具有一个或多个 O、S 或 N 原子的-C-(5-元杂环), -C-咪唑, 环烷基, 酰基, Br-乙烯基, -O-烷基, -O-烯基, -O-炔基, -O-芳基, -O-芳烷基, -O-酰基, -O-环烷基, -NH-烷基, -N-二烷基, -NH-酰基, -NH-芳基, -NH-芳烷基, -NH-环烷基, SH, -S-烷基, -S-酰基, -S-芳基, -S-环烷基,

-S-芳烷基, $-\text{CO}_2$ -烷基, $-\text{CONH}$ -烷基, $-\text{CON}$ -二烷基, CF_3 , $-\text{CH}_m\text{OH}$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$,
 C_{1-4} 烷基氨基, 二(C_{1-4} 烷基)氨基, C_{3-6} 环烷基氨基, C_{1-4} 烷氧基羰基, N_3 或
 C_{1-6} 烷氧基; 和

每个 W 独立地为 O、S 或 CH。

10. 式(VI)的化合物、或其药学上可接受的盐或酯,



(VI)

其中:

R^1 独立地为 H、任选取代的烷基; 酰基; 磷酸盐或酯; 磺酸酯, 包括任选取代的烷基磺酰基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苯甲基, 其中所述苯基任选地用如本文芳基的定义中所述的一个或多个取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆固醇; 或其它药学上可接受的离去基团, 当体内施用, 这些基团能够提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸盐或酯的化合物;

每个 A 独立地为任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基, CH_3 , CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_3$, 2-Br-乙基, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$, CH_2OH ,

任选取代的烯基,任选取代的炔基, COOR^4 , COO-芳基 , CO-O-烷氧基烷基 , CONHR^4 , $\text{C}(\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{CON}(\text{R}^4)_2$, 氯, 溴, 氟, 碘, CN , N_3 , OH , OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH 或 SR^5 , $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, 具有一个或多个 O、S 或 N 原子的 $-\text{C}$ - (5-元杂环) , $-\text{C}$ -咪唑, 环烷基, 酰基, Br-乙烯基, $-\text{O}$ -烷基, $-\text{O}$ -烯基, $-\text{O}$ -炔基, $-\text{O}$ -芳基, $-\text{O}$ -芳烷基, $-\text{O}$ -酰基, $-\text{O}$ -环烷基, $-\text{NH}$ -烷基, $-\text{N}$ -二烷基, $-\text{NH}$ -酰基, $-\text{N}$ -芳基, $-\text{N}$ -芳烷基, $-\text{NH}$ -环烷基, SH , $-\text{S}$ -烷基, $-\text{S}$ -酰基, $-\text{S}$ -芳基, $-\text{S}$ -环烷基, $-\text{S}$ -芳烷基, $-\text{CO}_2$ -烷基, $-\text{CONH}$ -烷基, $-\text{CON}$ -二烷基, CF_3 , $-\text{CH}_m\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, C_{1-4} 烷基氨基, 二 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)氨基, C_{3-6} 环烷基氨基, C_{1-4} 烷氧基羰基, N_3 或 C_{1-6} 烷氧基;

每个 B 独立地为 H, 任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基, CH_3 , CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_3$, 2-Br-乙基, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$, CH_2OH , 任选取代的烯基, 任选取代的炔基, COOR^4 , COO-芳基 , $-\text{CO-O-烷氧基烷基}$, $-\text{CONHR}^4$, $-\text{C}(\text{NR}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, 氯, 溴, 氟, 碘, CN , N_3 , OH , OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH 或 SR^5 , $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, 具有一个或多个 O、S 或 N 原子的 $-\text{C}$ - (5-元杂环) , $-\text{C}$ -咪唑, 环烷基, 酰基, Br-乙烯基, $-\text{O}$ -烷基, $-\text{O}$ -烯基, $-\text{O}$ -炔基, $-\text{O}$ -芳基, $-\text{O}$ -芳烷基, $-\text{O}$ -酰基, $-\text{O}$ -环烷基, $-\text{NH}$ -烷基, $-\text{N}$ -二烷基, $-\text{NH}$ -酰基, $-\text{N}$ -芳基, $-\text{N}$ -芳烷基, $-\text{NH}$ -环烷基, SH , $-\text{S}$ -烷基, $-\text{S}$ -酰基, $-\text{S}$ -芳基, $-\text{S}$ -环烷基, $-\text{S}$ -芳烷基, $-\text{CO}_2$ -烷基, $-\text{CONH}$ -烷基, $-\text{CON}$ -二烷基, CF_3 , $-\text{CH}_m\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, C_{1-4} 烷基氨基, 二 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)氨基, C_{3-6} 环烷基氨基, C_{1-4} 烷氧基羰基, N_3 或 C_{1-6} 烷氧基;

每个 Y^3 独立地为 H、F、Cl、Br 或 I;

每个 R^4 和 R^5 独立地为氢、酰基、烷基、低级烷基、烯基、炔基或环烷基;

X 为 O 或 CH;

每个 R^6 独立地为任选取代的烷基、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$ 、 $C(O)OR^4$ 或氰基;

每个 R^7 独立地为 OH、 OR^2 、任选取代的烷基、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环、任选取代的杂环、任选取代的杂芳基、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)SR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)SR^4$ 、 $-O(R^4)$ 、 $-S(R^4)$ 、 NO_2 、 $-NR^4R^5$ 、叠氮基、氰基、SCN、OCN、NCO 或卤素;

每个 R^8 和 R^{11} 独立地为氢、任选取代的烷基、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、任选取代的烯基、烯基、炔基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、 $-CH_2C(O)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、氰基、

NH-酰基或N(酰基)₂;

每个R⁹和R¹⁰独立地为氢、OH、OR²、任选取代的烷基、CH₃、CH₂CN、CH₂N₃、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂OH、卤代烷基、CF₃、C(Y³)₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、CF₂CF₃、C(Y³)₂C(Y³)₃、任选取代的烯基、烯基、炔基、NO₂、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环、任选取代的杂环、任选取代的杂芳基、-(CH₂)_mC(O)OR⁴-(CH₂)_mC(O)SR⁴、-(CH₂)_mC(O)NHR⁴、-(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴、-C(O)SR⁴、-O(R⁴)、-O(芳烷基)、-S(R⁴)、NO₂、-NR⁴R⁵、-NH(芳烷基)、叠氮基、氰基、SCN、OCN、NCO或卤素;

每个m独立地为1或2; 和

或者, R⁶和R¹⁰、R⁷和R⁹、R⁸和R⁷或R⁹和R¹¹可一起形成选自任选取代的碳环或任选取代的杂环的桥连化合物; 或

或者, R⁶和R⁷或R⁹和R¹⁰可一起形成选自任选取代的碳环或任选取代的杂环的螺环化合物。

11. 如权利要求10所述的化合物, 其中X为O。

12. 如权利要求10所述的化合物, 其中每个R⁶独立地为任选取代的低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、CH₂OH、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂F、CH₂Cl、CH₂N₃、CH₂CN、CH₂CF₃、CF₃、CF₂CF₃。

13. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中每个 R^7 独立地为 -OH、任选取代的低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、-O-烷基、-O-烯基、-O-炔基、-O-芳烷基、-O-环烷基、O-酰基、F、Cl、Br、I、CN、NC、SCN、OCN、NCO、NO₂、NH₂、N₃、NH-酰基、NH-烷基、N-二烷基、NH-烯基、NH-炔基、NH-芳烷基、NH-环烷基、SH、S-烷基、S-烯基、S-炔基、S-芳烷基、S-酰基、S-环烷基、CO₂-烷基、CONH-烷基、CON-二烷基、CONH-烯基、CONH-炔基、CONH-芳烷基、CONH-环烷基、CH₂OH、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂F、CH₂Cl、CH₂N₃、CH₂CN、CH₂CF₃、CF₃、CF₂CF₃、(CH₂)_mCOOH、(CH₂)_mCONH₂、任选取代的 3-7 元碳环、和任选取代的 3-7 元杂环, 在该杂环中具有独立地单独或组合的 O、S 和/或 N 杂原子。

14. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中每个 R^9 独立地为氢、任选取代的低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、-OH、-O-烷基、-O-烯基、-O-炔基、-O-芳烷基、-O-环烷基、O-酰基、F、Cl、Br、I、CN、NC、SCN、OCN、NCO、NO₂、NH₂、N₃、NH-酰基、NH-烷基、N-二烷基、NH-烯基、NH-炔基、NH-芳烷基、NH-环烷基、SH、S-烷基、S-烯基、S-炔基、S-芳烷基、S-酰基、S-环烷基、CO₂-烷基、CONH-烷基、CON-二烷基、CONH-烯基、CONH-炔基、CONH-芳烷基、CONH-环烷基、CH₂OH、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂F、CH₂Cl、CH₂N₃、CH₂CN、CH₂CF₃、CF₃、CF₂CF₃、(CH₂)_mCOOH、(CH₂)_mCONH₂、任选取代的 3-7 元碳环、和任选取代的 3-7 元杂环, 在该杂环中具有独立地单独或组

合的 O、S 和/或 N 杂原子。

15. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中每个 R^{10} 独立地为氢、任选取代的低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2N_3 、 CH_2CN 、 CH_2CF_3 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $(CH_2)_mCOOH$ 、 $(CH_2)_mCONH$ 。

16. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中每个 R^8 和 R^{11} 独立地为 H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2F 、 CH_2N_3 、 $(CH_2)_mCOOH$ 、 $(CH_2)_mCONH_2$ 、和 N-酰基。

17. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中 A 为 $CONH_2$ 。

18. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中每个 m 独立地为 1。

19. 用于治疗或预防感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染的宿主的方法, 该方法包括向所述宿主施用任选地在药学上可接受的载体中的有效治疗量的权利要求 1、9 或 10 的化合物。

20. 如权利要求 19 所述的方法, 其中所述感染为 HCV 感染。

21. 如权利要求 19 所述的方法, 其中所述感染不是 HCV 感染。

22. 如权利要求 19 所述的方法，其中所述宿主具有被黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染的危险。

23. 如权利要求 19 所述的方法，还包括施用至少第二种抗病毒剂。

24. 如权利要求 23 所述的方法，其中所述第二种抗病毒剂选自：干扰素；病毒唑；蛋白酶抑制剂(例如基于底物的 NS3 蛋白酶抑制剂、不基于底物的抑制剂、具有对抗蛋白酶活性的菲苯醌和选择性 NS3 抑制剂)；噻唑烷衍生物；噻唑烷和苯丙胺酸；解旋酶；聚合酶抑制剂；反义硫代磷酸寡脱氧核苷酸；IRES-依赖性翻译的抑制剂；耐受核酸酶的核酶；核苷类似物；1-氨基-烷基环己烷；烷基脂质；维生素 E 和其它抗氧化剂；鲨烯；金刚烷；胆酸；N-(磷酰乙酰基)-L-天冬氨酸；苯二羧酰胺；聚腺苷酸衍生物；2',3'-二脱氧肌苷；苯并咪唑；植物提取物；和哌啶烯。

25. 用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染的宿主的药物组合物，该组合物包括治疗有效量的权利要求 1、9 或 10 的化合物或其药学上可接受的盐或酯，和药学上可接受的载体。

26. 如权利要求 25 所述的组合物，还包括至少第二种抗病毒剂。

27. 如权利要求 26 所述的组合物，其中所述第二种抗病毒剂选自：干扰素；病毒唑；蛋白酶抑制剂(例如基于底物的 NS3 蛋白酶抑制剂、不基于

底物的抑制剂、具有对抗蛋白酶活性的菲苯醌和选择性 NS3 抑制剂); 噻唑烷衍生物; 噻唑烷和苯丙胺酸; 解旋酶; 聚合酶抑制剂; 反义硫代磷酸寡脱氧核苷酸; IRES-依赖性翻译的抑制剂; 耐受核酸酶的核酶; 核苷类似物; 1-氨基-烷基环己烷; 烷基脂质; 维生素 E 和其它抗氧化剂; 鲨烯; 金刚烷; 胆酸; N-(磷酰乙酰基)-L-天冬氨酸; 苯二羧酰胺; 聚腺苷酸衍生物; 2',3'-二脱氧肌苷; 苯并咪唑; 植物提取物; 和哌啶烯。

用于治疗黄病毒、瘟病毒和肝炎病毒的方法和组合物

相关申请的交叉参考

本申请要求 2004 年 9 月 24 日提交的美国临时专利申请第 60/613,085 号的优先权。

发明领域

本发明属于药物化学领域，具体为用于治疗黄病毒、瘟病毒和肝炎病毒，特别是丙型肝炎病毒感染的化合物、方法和组合物。

发明背景

瘟病毒和黄病毒以及丙型肝炎病毒同属于黄病毒科病毒。瘟病毒属包括牛病毒性腹泻病毒(BVDV)、典型性猪发热病毒(CSFV，也称为猪霍乱病毒)、和羊边境病病毒(BDV)(Moennig, V.等人, *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98)。驯养家畜(牛、猪和羊)的瘟病毒感染会在世界范围内引起严重的经济损失。BVDV 会引起牛粘膜病,对养殖业具有明显的经济重要性(Meyers, G.和 Thiel, H.-J., *Advances in Virus Research*, 1996, 47, 53-118; Moennig V.等人, *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98)。

人瘟病毒还没有如动物瘟病毒那样得到广泛的表征。但是，血清学调查表明在人中存在大量的瘟病毒。几种疾病，包括先天性脑损伤、新生儿肠胃炎和人免疫缺陷病毒(HIV)阳性患者的慢性腹泻都涉及人瘟病毒感染。

M. Giangaspero 等人, *Arch. Virol. Suppl.*, 1993, 7, 53-62; M. Giangaspero 等人, *Int. J. Std. Aids*, 1993, 4(5): 300-302。

黄病毒属包括多于68个成员,基于血清学关系将这些成员分组(Calisher 等人, *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43)。临床症状各不相同,包括发热、脑炎和出血性发热。Fields Virology, Fields, B. N., Knipe, D. M. 和 Howley, P. M. 编, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, 第31章, 931-959。与人类疾病相关的全球性黄病毒包括登革出血热病毒(DHF)、黄热病病毒、休克综合征和日本脑炎病毒。Halstead, S. B., *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 251-264; Halstead, S. B., *Science*, 239:476-481, 1988; Monath, T. P., *New Eng. J. Med.*, 1988, 319, 641-643。

在黄病毒科中,瘟病毒和肝炎病毒是密切相关的病毒组。在该科中密切相关的其它病毒包括 GB 病毒 A、类 GB 病毒 A 因子、GB 病毒-B 和 GB 病毒-C(也称为庚型肝炎病毒, HGV)。感染人类的肝炎病毒组(丙型肝炎病毒; HCV)由许多密切相关但基因型可区分的病毒组成。存在约 6 种 HCV 基因型和多于 50 种亚型。由于瘟病毒和肝炎病毒之间的相似性,以及肝炎病毒在细胞培养基中有效生长的能力较差,所以常常将牛病毒性腹泻病毒(BVDV)用作研究 HCV 病毒的替代物。

在世界范围内,丙型肝炎病毒(HCV)是慢性肝病的主要原因(Boyer, N. 等人, *J. Hepatol.* 32: 98-112, 2000)。HCV 能引起缓慢进展的病毒感染,是肝硬化和肝细胞癌的主要原因(Di Besceglie, A. M. 和 Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Boyer, N. 等人 *J. Hepatol.* 32: 98-112, 2000)。据估计,在世界范围内有 1.7 亿人感染有 HCV。(Boyer, N. 等人 *J. Hepatol.* 32:

98-112, 2000)。在美国，由慢性丙型肝炎感染引起的肝硬化每年导致 8,000-12,000 人死亡，HCV 感染是肝移植的主要指征。

已知 HCV 能引起至少 80% 的输血后肝炎和相当比例的散发性急性肝炎。在不涉及其它肝炎病毒如乙型肝炎病毒(HBV)的“先天性”慢性肝炎、“隐性”肝硬化、和可能的肝细胞癌的许多病例中，初步证据也显示为 HCV。小比例的健康人显示为慢性 HCV 携带者，这随着地理和其它流行病学因素而变化。所述数量可能远远超过 HBV 的数量，尽管信息只是初步的，不清楚在这些人中有多少人具有亚临床的慢性肝病。(The Merck Manual, 第 69 章, 第 901 页, 第 16 版 (1992))。

HCV 是包膜病毒，包含为约 9.4kb 的单股正义 RNA 基因组。病毒基因组由 5' 未翻译区域(UTR)、编码约 3011 个氨基酸的多蛋白前体的长可读框、和短 3'UTR 组成。5'UTR 是 HCV 基因组的最高度保守部分，对于引发和控制多蛋白翻译很重要。通过称为内部核糖体进入位点的非壳依赖性机理引发 HCV 基因组的翻译。这种机理包括核糖体结合至称为内部核糖体进入位点(IRES)的 RNA 序列。近期确定了 RNA 假结结构是 HCV IRES 的基本结构元件。病毒结构蛋白包括核壳核心蛋白质(C)和两种包膜糖蛋白 E1 和 E2。HCV 还编码两种蛋白酶：锌依赖性金属蛋白酶，其由 NS2-NS3 区域编码；丝氨酸蛋白酶，其在 NS3 区域内编码。需要这些蛋白酶将前体多蛋白的特定区域裂解为成熟肽。非结构蛋白 5 的羧基半即 NS5B 包含 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。剩余的非结构蛋白 NS4A 和 NS4B 以及 NS5A(非结构蛋白质 5 的氨基末端半)的功能仍然是未知的。

目前抗病毒研究的重要焦点涉及开发用于治疗人慢性 HCV 感染的改良

方法 (Di Besceglie, A. M. 和 Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85,(1999))。

考虑到与瘟病毒和黄病毒相关的疾病严重性、以及它们在动物和人的普遍性, 本发明的目的在于提供用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒的宿主的化合物、方法和组合物。

发明概述

本发明描述了用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染的宿主的化合物、方法和组合物, 其包括有效治疗量的式(I)-(VI)的修饰核苷、或其药学上可接受的盐或前药。在一个实施方案中, 所述病毒为丙型肝炎病毒。

简要地, 本发明包括下列特征:

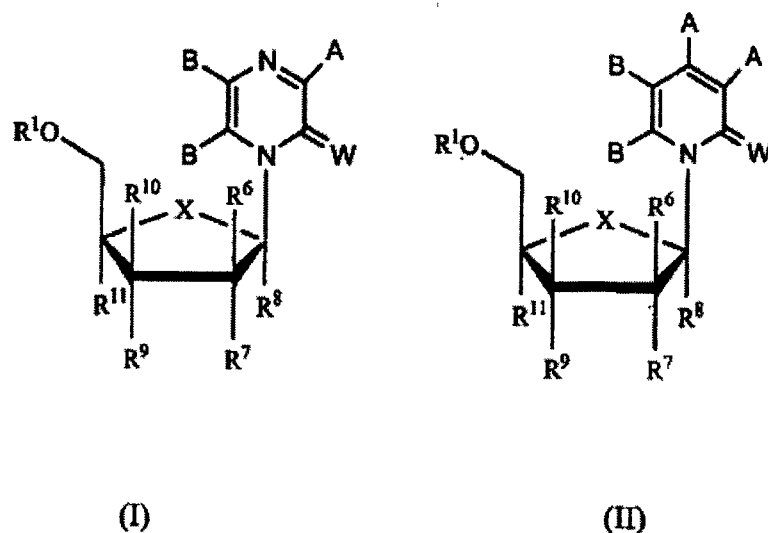
- (a) 式(I)-(VI)的修饰核苷、和其药学上可接受的盐、酯和前药;
- (b) 式(I)-(VI)的修饰核苷、和其药学上可接受的盐、酯和前药, 用于治疗或预防黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染, 特别是治疗或预防被诊断具有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染的个体, 或者具有被黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染的风险的个体;
- (c) 式(I)-(VI)的这些修饰核苷、和其药学上可接受的盐、酯和前药在制备用于治疗黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染的药物中的用途;
- (d) 包括式(I)-(VI)的修饰核苷、和其药学上可接受的盐、酯和前药以及可药用载体或稀释剂的药物制剂;
- (e) 基本上不存在所述核苷的对映异构体, 或与其它化学实体基本上分

离的式(I)-(VI)的修饰核苷、和其药学上可接受的盐、酯和前药;

(f) 用于制备式(I)-(VI)的修饰核苷、和其药学上可接受的盐、酯和前药的方法; 和

(g) 用于制备基本上不存在所述核苷的对映异构体, 或者与其它化学实体基本上分离的式(I)-(VI)的修饰核苷、和其药学上可接受的盐、酯和前药的方法。

在第一首要实施方案中, 提供了用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒, 特别是 HCV 感染的宿主的方法, 该方法包括施用有效治疗量的式(I)或(II)的化合物、或其药学上可接受的盐或前药:



其中:

R^1 独立地为 H、任选取代的烷基(包括低级烷基); 酰基(包括低级酰基); 磷酸盐或酯(包括单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯或三磷酸盐或酯或稳定化的磷酸盐或酯前药); 磺酸酯, 包括任选取代的烷基磺酰基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苯甲基, 其中苯基任选地用如本文芳基的定义中所述的一

个或多个取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆固醇；或其它药学上可接受的离去基团，当体内施用时，这些基团能够提供其中 R¹ 独立地为 H 或磷酸盐或酯(包括单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯或三磷酸盐或酯)的化合物；

每个 A 独立地为任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基，CH₃，CF₃，C(Y³)₃，2-Br-乙基，CH₂F，CH₂Cl，CH₂CF₃，CF₂CF₃，C(Y³)₂C(Y³)₃，CH₂OH，任选取代的烯基，任选取代的炔基，COOR⁴，COO-芳基，CO-O-烷氧基烷基，CONHR⁴，C(NR⁴)N(R⁴)₂，C(S)N(R⁴)₂，CON(R⁴)₂，氯，溴，氟，碘，CN，N₃，OH，OR⁴，NH₂，NHR⁴，NR⁴R⁵，SH 或 SR⁵，-C(=S)NH₂，-C(=NH)NH₂，具有一个或多个 O、S 或 N 原子的-C-(5-元杂环)，-C-咪唑，环烷基，酰基，Br-乙烯基，-O-烷基，-O-烯基，-O-炔基，-O-芳基，-O-芳烷基，-O-酰基，-O-环烷基，-NH-烷基，-N-二烷基，-NH-酰基，-NH-芳基，-NH-芳烷基，-NH-环烷基，SH，-S-烷基，-S-酰基，-S-芳基，-S-环烷基，-S-芳烷基，F，Cl，Br，I，-CO₂-烷基，-CONH-烷基，-CON-二烷基，CF₃，-CH_mOH，-(CH₂)_mNH₂，-(CH₂)_mC(O)OH，-(CH₂)_mCN，-(CH₂)_mNO₂，-(CH₂)_mCONH₂，C₁₋₄烷基氨基，二(C₁₋₄烷基)氨基，C₃₋₆环烷基氨基，C₁₋₄烷氧基羰基，N₃ 或 C₁₋₆烷氧基；

每个 B 独立地为 H、任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基，CH₃，CF₃，C(Y³)₃，2-Br-乙基，CH₂F，CH₂Cl，CH₂CF₃，CF₂CF₃，C(Y³)₂C(Y³)₃，CH₂OH，任选取代的烯基，任选取代的炔基，COOR⁴，COO-芳基，-CO-O-烷氧基烷基，-CONHR⁴，-C(NR⁴)N(R⁴)₂，-C(S)N(R⁴)₂，-CON(R⁴)₂，氯，溴，氟，碘，CN，N₃，OH，OR⁴，NH₂，NHR⁴，NR⁴R⁵，SH 或 SR⁵，-C(=S)NH₂，

-C(=NH)NH₂, 具有一个或多个 O、S 或 N 原子的-C-(5-元杂环)、-C-咪唑, 环烷基, 酰基, Br-乙烷基, -O-烷基, -O-烯基, -O-炔基, -O-芳基, -O-芳烷基, -O-酰基, -O-环烷基, -NH-烷基, -N-二烷基, -NH-酰基, -NH-芳基, -NH-芳烷基, -NH-环烷基, SH, -S-烷基, -S-酰基, -S-芳基, -S-环烷基, -S-芳烷基, F, Cl, Br, I, -CO₂-烷基, -CONH-烷基, -CON-二烷基, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 烷基氨基, 二(C₁₋₄ 烷基)氨基, C₃₋₆ 环烷基氨基, C₁₋₄ 烷氧基羰基, N₃ 或 C₁₋₆ 烷氧基;

每个 Y³ 独立地为 H、F、Cl、Br 或 I;

每个 R⁴ 和 R⁵ 独立地为氢、酰基(包括低级酰基)、烷基(包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)、低级烷基、烯基、炔基或环烷基;

X 为 O 或 CH;

每个 R⁶ 独立地为任选取代的烷基(包括低级烷基)、CH₃、CH₂CN、CH₂N₃、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂OH、卤代烷基(包括卤代低级烷基)、CF₃、C(Y³)₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、CF₂CF₃、C(Y³)₂C(Y³)₃、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、-(CH₂)_mC(O)OR⁴、-(CH₂)_mC(O)NHR⁴、-(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂、C(O)OR⁴ 或氰基;

每个 R⁷ 独立地为 OH、OR²、任选取代的烷基(包括低级烷基)、CH₃、CH₂CN、CH₂N₃、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂OH、卤代烷基(包括卤代低级烷基)、CF₃、C(Y³)₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、CF₂CF₃、C(Y³)₂C(Y³)₃、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代

的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环(典型地为3-7元碳环)、任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个O、S和/或N的3-7元杂环)、任选取代的杂芳基(典型地为具有一个或多个O、S和/或N的3-7元杂芳环)、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-\text{O}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{S}(\text{R}^4)$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、叠氮基、氰基、 SCN 、
 OCN 、 NCO 或卤素;

每个 R^8 和 R^{11} 独立地为氢、任选取代的烷基(包括低级烷基)、 CH_3 、
 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基
(包括卤代低级烷基)、 CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、
 CF_2CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、任选取代的烯基、烯基、炔基、卤代烯基、Br-乙烯
基、任选取代的炔基、卤代炔基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、氰基、NH-酰基或N(酰基)₂;

每个 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 OH 、 OR^2 、任选取代的烷基(包括低级烷基)、
 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤
代烷基(包括卤代低级烷基)、 CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、
 CF_2CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、任选取代的烯基、烯基、炔基、 NO_2 、卤代烯基、
Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环(典型地为3-7元
碳环)、任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个O、S和/或N的3-7元杂
环)、任选取代的杂芳基(典型地为具有一个或多个O、S和/或N的3-7元杂
芳环)、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-\text{O}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{O}(\text{芳烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{R}^4)$ 、
 NO_2 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}(\text{芳烷基})$ 、叠氮基、氰基、 SCN 、 OCN 、 NCO 或卤素;

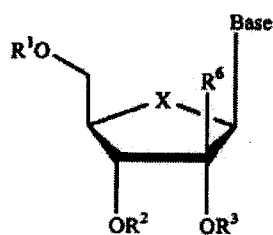
每个 m 独立地为 1 或 2；和

或者， R^6 和 R^{10} 、 R^7 和 R^9 、 R^8 和 R^7 或 R^9 和 R^{11} 可一起形成选自任选取代的碳环(典型地为 3-7 元碳环)、任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个 O、S 和/或 N 的 3-7 元杂环)的桥连化合物；或

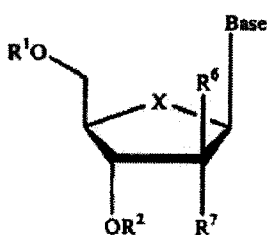
或者， R^6 和 R^7 或 R^9 和 R^{10} 一起形成选自任选取代的碳环(典型地为 3-7 元碳环)或任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个 O、S 和/或 N 的 3-7 元杂环)的螺环化合物；和

每个 W 独立地为 O、S 或 CH。

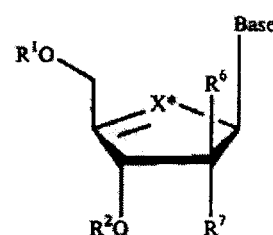
在另一个首要实施方案中，提供了用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒，特别是 HCV 感染的宿主的方法，该方法包括施用有效治疗量的式(III)、(IV)或(V)的化合物、或其药学上可接受的盐或前药：



(III)



(IV)



(V)

其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 分别独立地为 H、任选取代的烷基(包括低级烷基)；酰基(包括低级酰基)；磷酸盐或酯(包括单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯或三磷酸盐或酯或稳定化的磷酸盐或酯前药)；磺酸酯，包括任选取代的烷基磺酰基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苯甲基，其中苯基任选地用如本文芳基的定义中所述的一个或多个取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆固醇；或其它药学上可接受的离去基团，当体内施用时，这些

基团能够提供其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸盐或酯(包括单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯或三磷酸盐或酯)的化合物; 其中在一个实施方案中 R^2 和/或 R^3 不是磷酸盐或酯(包括单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯或三磷酸盐或酯或稳定化的磷酸盐或酯前药);

每个 R^6 独立地为 H、OH、 NO_2 、卤素、叠氮基、烯基和炔基、任选取代的烷基(包括低级烷基)、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基(包括卤代低级烷基)、 CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 或氰基;

X 和 X^* 独立地为 O 或 CH;

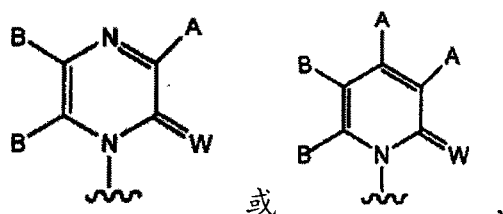
每个 R^7 独立地为 OH、 OR^2 、任选取代的烷基(包括低级烷基)、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基(包括卤代低级烷基)、 CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环(典型地为 3-7 元碳环)、任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个 O、S 和/或 N 的 3-7 元杂环)、任选取代的杂芳基(典型地为具有一个或多个 O、S 和/或 N 的 3-7 元杂芳环)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-\text{O}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{S}(\text{R}^4)$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、叠氮基、氰基、SCN、OCN、NCO 或卤素; 和

或者, R^6 和 R^7 可一起形成选自任选取代的碳环(典型地为 3-7 元碳环)

或任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个 O、S 和/或 N 的 3-7 元杂环)的螺环化合物;

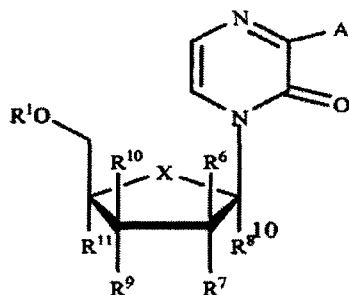
每个 m 独立地为 1 或 2;

并且 Base 独立地为:



其中 A、B 和 W 如上面所定义。

在另一个首要实施方案中, 提供了用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒, 特别是 HCV 感染的宿主的方法, 该方法包括施用有效治疗量的式(VI)的化合物:



(VI)

其中 A、R¹、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 如上面所定义。

本发明的修饰核苷可抑制黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒聚合酶活性。可以根据标准的筛选方法, 在体外评价这些核苷抑制黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒聚合酶活性的能力。在一个实施方案中, 根据在体外减少 50%噬菌斑数量所需的化合物浓度(即化合物的 EC₅₀)来测定抗黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒化合物的功效。在优选实施方案中, 化合物的体外 EC₅₀ 小于 15 微摩尔,

或者典型地小于 10 微摩尔。

在另一个实施方案中，活性化合物可与另一种抗黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒药剂组合或交替施用。各种已知的抗病毒剂能够与本发明的化合物组合或交替使用。在组合治疗中，两种或多种药剂的有效剂量是一起施用的，而在交替治疗过程中，每种药剂的有效剂量是连续施用的。

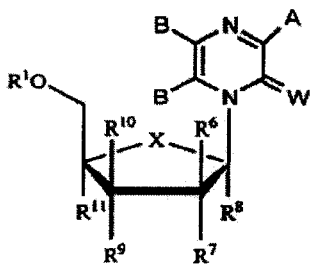
HCV 是黄病毒科成员，但是如今已将 HCV 放入一个新的单型属，即肝炎病毒中。因此，在一个实施方案中，黄病毒或瘟病毒不是 HCV。但是，在另外的实施方案中，所述病毒为肝炎病毒，在一个实施方案中为 HCV。

发明详述

本发明为用于治疗人和其它宿主动物体内黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒，特别是 HCV 感染的化合物、方法和组合物，其中包括任选地在药学上可接受的载体中，施用治疗黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒有效量的本文所述的修饰核苷、或其药学上可接受的盐或前药。本发明的化合物或者具有抗病毒(即黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒，特别是 HCV)活性，或者能代谢成具有这种活性的化合物。

I. 活性化合物

在第一首要实施方案中，提供了用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒，特别是 HCV 的宿主的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或前药：



(I)

其中：

R^1 独立地为 H、任选取代的烷基(包括低级烷基); 酰基(包括低级酰基); 磷酸盐或酯(包括单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯或三磷酸盐或酯或稳定化的磷酸盐或酯前药); 磺酸盐或酯, 包括任选取代的烷基磺酰基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苯甲基, 其中苯基任选地用如本文芳基的定义中所述的一个或多个取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆固醇; 或其它药学上可接受的离去基团, 当体内施用, 这些基团能够提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸盐或酯(包括单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯或三磷酸盐或酯)的化合物;

每个 A 独立地为任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-乙基, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , 任选取代的烯基, 任选取代的炔基, $COOR^4$, COO -芳基, CO -O-烷氧基烷基, $CONHR^4$, $C(NR^4)N(R^4)_2$, $C(S)N(R^4)_2$, $CON(R^4)_2$, 氯, 溴, 氟, 碘, CN , N_3 , OH , OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH 或 SR^5 , $-C(=S)NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 具有一个或多个 O、S 或 N 原子的-C-(5-元杂环)、-C-咪唑, 环烷基, 酰基, Br-乙烯基, -O-烷基, -O-烯基, -O-炔基, -O-芳基, -O-芳烷基, -O-酰基, -O-环烷基, -NH-烷基, -N-二烷基, -NH-酰基, -N-芳基, -N-芳烷基, -NH-

环烷基, SH, -S-烷基, -S-酰基, -S-芳基, -S-环烷基, -S-芳烷基, F, Cl, Br, I, -CO₂-烷基, -CONH-烷基, -CON-二烷基, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄烷基氨基, 二(C₁₋₄烷基)氨基, C₃₋₆环烷基氨基, C₁₋₄烷氧基羰基, N₃或C₁₋₆烷氧基;

每个 B 独立地为 H、任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-乙基, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 任选取代的烯基, 任选取代的炔基, COOR⁴, COO-芳基, -CO-O-烷氧基烷基, -CONHR⁴, -C(NR⁴)N(R⁴)₂, -C(S)N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, 氯, 溴, 氟, 碘, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 或 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 具有一个或多个 O、S 或 N 原子的-C-(5-元杂环)、-C-咪唑, 环烷基, 酰基, Br-乙烯基, -O-烷基, -O-烯基, -O-炔基, -O-芳基, -O-芳烷基, -O-酰基, -O-环烷基, -NH-烷基, -N-二烷基, -NH-酰基, -N-芳基, -N-芳烷基, -NH-环烷基, SH, -S-烷基, -S-酰基, -S-芳基, -S-环烷基, -S-芳烷基, F, Cl, Br, I, -CO₂-烷基, -CONH-烷基, -CON-二烷基, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄烷基氨基, 二(C₁₋₄烷基)氨基, C₃₋₆环烷基氨基, C₁₋₄烷氧基羰基, N₃或C₁₋₆烷氧基;

每个 Y³ 独立地为 H、F、Cl、Br 或 I;

每个 R⁴ 和 R⁵ 独立地为氢、酰基(包括低级酰基)、烷基(包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)、低级烷基、烯基、炔基或环烷基;

X 为 O 或 CH;

每个 R⁶ 独立地为任选取代的烷基(包括低级烷基)、CH₃、CH₂CN、

CH₂N₃、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂OH、卤代烷基(包括卤代低级烷基)、CF₃、C(Y³)₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、CF₂CF₃、C(Y³)₂C(Y³)₃、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、-(CH₂)_mC(O)OR⁴、-(CH₂)_mC(O)NHR⁴、-(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂、C(O)OR⁴或氰基;

每个 R⁷ 独立地为 OH、OR²、任选取代的烷基(包括低级烷基)、CH₃、CH₂CN、CH₂N₃、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂OH、卤代烷基(包括卤代低级烷基)、CF₃、C(Y³)₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、CF₂CF₃、C(Y³)₂C(Y³)₃、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环(典型地为 3-7 元碳环)、任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个 O、S 和/或 N 的 3-7 元杂环)、任选取代的杂芳基(典型地为具有一个或多个 O、S 和/或 N 的 3-7 元杂芳环)、-(CH₂)_mC(O)OR⁴、-(CH₂)_mC(O)SR⁴、-(CH₂)_mC(O)NHR⁴、-(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴、-C(O)SR⁴、-O(R⁴)、-S(R⁴)、NO₂、-NR⁴R⁵、叠氮基、氰基、SCN、OCN、NCO 或卤素;

每个 R⁸ 和 R¹¹ 独立地为氢、任选取代的烷基(包括低级烷基)、CH₃、CH₂CN、CH₂N₃、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂OH、卤代烷基(包括卤代低级烷基)、CF₃、C(Y³)₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、CF₂CF₃、C(Y³)₂C(Y³)₃、任选取代的烯基、烯基、炔基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、-CH₂C(O)N(R⁴)₂、-(CH₂)_mC(O)OR⁴、-(CH₂)_mC(O)NHR⁴、-C(O)OR⁴、氰基、NH-酰基或 N(酰基)₂;

每个 R⁹ 和 R¹⁰ 独立地为氢、OH、OR²、任选取代的烷基(包括低级烷基)、

CH₃、CH₂CN、CH₂N₃、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂OH、卤代烷基(包括卤代低级烷基)、CF₃、C(Y³)₃、2-Br-乙基、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、CF₂CF₃、C(Y³)₂C(Y³)₃、任选取代的烯基、烯基、炔基、NO₂、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环(典型地为3-7元碳环)、任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个O、S和/或N的3-7元杂环)、任选取代的杂芳基(典型地为具有一个或多个O、S和/或N的3-7元杂芳环)、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)SR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)SR^4$ 、 $-O(R^4)$ 、 $-O(\text{芳烷基})$ 、 $-S(R^4)$ 、NO₂、 $-NR^4R^5$ 、 $-NH(\text{芳烷基})$ 、叠氮基、氰基、SCN、OCN、NCO或卤素；

每个m独立地为1或2；和

或者，R⁶和R¹⁰、R⁷和R⁹、R⁸和R⁷或R⁹和R¹¹可一起形成选自任选取代的碳环(典型地为3-7元碳环)或任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个O、S和/或N的3-7元杂环)的桥连化合物；或

或者，R⁶和R⁷或R⁹和R¹⁰可一起形成选自任选取代的碳环(典型地为3-7元碳环)或任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个O、S和/或N的3-7元杂环)的螺环化合物；和

W为O、S或CH。

在一个次级实施方案中，提供了用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒，特别是HCV的宿主的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或前药，其中：

R¹独立地为H、任选取代的烷基；酰基；磷酸盐或酯；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆固醇；或其它药学上可接受的离去基团，

当体内施用时,这些基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸盐或酯的化合物;

A 独立地为任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基, CH_3 , CH_2OH , 任选取代的烯基, 任选取代的炔基, $COOR^4$, COO -芳基, CO -O-烷氧基烷基, $CONHR^4$, $C(NR^4)N(R^4)_2$, $C(S)N(R^4)_2$, $CON(R^4)_2$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 具有一个或多个 O、S 或 N 原子的-C-(5-元杂环), 酰基, $CONH$ -烷基, CON -二烷基, $(CH_2)_mC(O)OH$, $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCONH_2$;

每个 B 独立地为 H, 任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , 任选取代的烯基, 任选取代的炔基, $COOR^4$, COO -芳基, CO -O-烷氧基烷基, $CONHR^4$, $C(NR^4)N(R^4)_2$, $C(S)N(R^4)_2$, $CON(R^4)_2$, 氯, 溴, 氟, 碘, OH , OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH 或 SR^5 , CF_3 , CH_mOH , $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mC(O)OH$, $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCONH_2$, C_{1-4} 烷基氨基, 或 C_{1-6} 烷氧基;

每个 Y^3 独立地为 H、F、Cl、Br 或 I;

每个 R^4 和 R^5 独立地为氢、酰基、烷基、烯基、炔基或环烷基;

X 为 O;

每个 R^6 独立地为任选取代的烷基、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、或氰基;

每个 R^7 独立地为 OH 、 OR^2 、任选取代的烷基、或卤素;

每个 R^8 和 R^{11} 独立地为氢、任选取代的烷基;

每个 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 OH 、 OR^2 、任选取代的烷基、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基、 CF_3 、

$C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、任选取代的烯基、烯基、炔基、 NO_2 、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环、任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个 O、S 和 / 或 N 的 3-7 元杂环)、任选取代的杂芳基、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)SR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)SR^4$ 、 $-O(R^4)$ 、 $--O(芳烷基)$ 、 $-S(R^4)$ 、 NO_2 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NH(芳烷基)$ 、叠氮基、氰基、SCN、OCN、NCO 或卤素；

每个 m 独立地为 1 或 2。

在一个次级实施方案中，X 为 O，每个 B 独立地为 H 或任选取代的直链烷基、支链烷基或环烷基或卤素(Cl、Br、I、F)，每个 R^7 和 R^9 独立地为 OH 或 OR^2 ， R^1 为 H 或磷酸盐或酯。

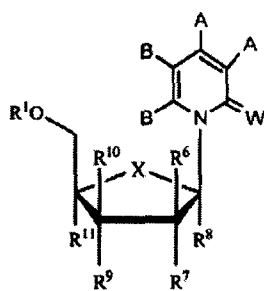
在另一个实施方案中，提供了式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或前药，其中：

R^1 为 H 或磷酸盐或酯；

A 为 $CONHR^4$ ；和

B 为 H。

在第二首要实施方案中，提供了用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒，特别是 HCV 的宿主的式(II)化合物、或其药学上可接受的盐或前药：



(II)

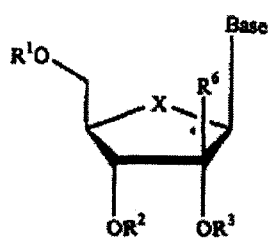
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、A、B 和 W 如上面所定义。

在一个次级实施方案中，提供了式(II)的化合物、或其药学上可接受的盐或前药，其中：

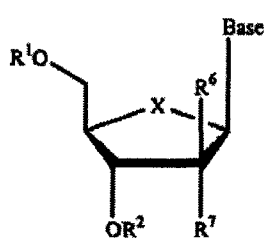
R^1 为 H 或磷酸盐或酯；

每个 A 独立地为 H、 CH_3 、 CF_3 或 CH_2CH_3 。

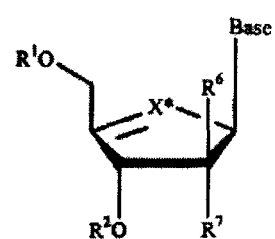
在第三首要实施方案中，提供了用于治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒，特别是 HCV 的宿主的式(III)、(IV)或(V)化合物、或其药学上可接受的盐或前药：



(III)



(IV)



(V)

其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地为 H、任选取代的烷基(包括低级烷基)；酰基(包括低级酰基)；磷酸盐或酯(包括单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯或三磷酸盐或酯

或稳定化的磷酸盐或酯前药); 磺酸酯, 包括任选取代的烷基磺酰基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苯甲基, 其中苯基任选地用如本文芳基的定义中所述的一个或多个取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆固醇; 或其它药学上可接受的离去基团, 当体内施用, 这些基团能够提供其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸盐或酯(包括单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯或三磷酸盐或酯)的化合物; 其中在一个实施方案中 R^2 和/或 R^3 不是磷酸盐或酯(包括单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯或三磷酸盐或酯或稳定化的磷酸盐或酯前药);

每个 R^6 独立地为 H、OH、 NO_2 、卤素、叠氮基、烯基和炔基、任选取代的烷基(包括低级烷基)、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基(包括卤代低级烷基)、 CF_3 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$ 、 $C(O)OR^4$ 或氰基;

X 和 X^* 独立地为 O 或 CH;

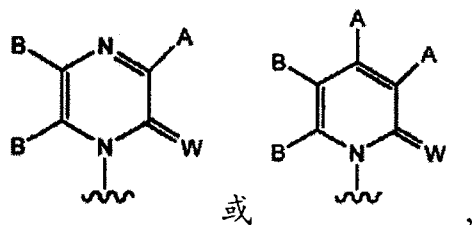
每个 R^7 独立地为 OH、 OR^2 、任选取代的烷基(包括低级烷基)、 CH_3 、 CH_2CN 、 CH_2N_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、卤代烷基(包括卤代低级烷基)、 CF_3 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、任选取代的烯基、卤代烯基、Br-乙烯基、任选取代的炔基、卤代炔基、任选取代的碳环(典型地为 3-7 元碳环)、任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个 O、S 和/或 N 的 3-7 元杂环)、任选取代的杂芳基(典型地为具有一个或多个 O、S 和/或 N 的 3-7 元杂芳环)、

$-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-\text{O}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{S}(\text{R}^4)$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、叠氮基、氰基、 SCN 、
 OCN 、 NCO 或卤素；和

或者， R^6 和 R^7 可一起形成选自任选取代的碳环(典型地为 3-7 元碳环)或任选取代的杂环(典型地为具有一个或多个 O、S 和/或 N 的 3-7 元杂环)的螺环化合物；

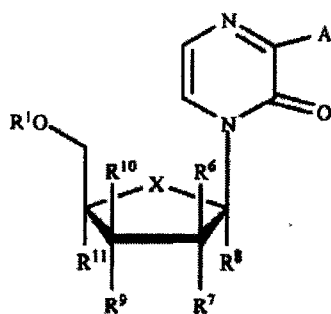
每个 m 独立地为 1 或 2；

并且 Base 独立地为：



其中 A、B 和 W 如上面所定义。

在另一个实施方案中，提供了式(VI)的化合物、或其药学上可接受的盐或前药：



(VI)

其中：A、 R^1 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 如上面所定义。

在式(I)-(VI)中任一个的实施方案中， R^2 和 R^3 独立地为氨基酸。在式

(I)-(VI)中任一个的次级实施方案中, R^2 和 R^3 独立地为异戊氨酰基。

在具体的实施方案中, 提供了式(VI)的化合物、或其药学上可接受的盐或前药, 其中:

X 为 O; 和/或

每个 R^6 独立地为任选取代的低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2N_3 、 CH_2CN 、 CH_2CF_3 、 CF_3 、 CF_2CF_3 ; 和/或

每个 R^7 独立地为-OH、任选取代的低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、-O-烷基、-O-烯基、-O-炔基、-O-芳烷基、-O-环烷基-、O-酰基、F、Cl、Br、I、CN、NC、SCN、OCN、NCO、 NO_2 、 NH_2 、 N_3 、NH-酰基、NH-烷基、N-二烷基、NH-烯基、NH-炔基、NH-芳烷基、NH-环烷基、SH、S-烷基、S-烯基、S-炔基、S-芳烷基、S-酰基、S-环烷基、 CO_2 -烷基、CONH-烷基、CON-二烷基、CONH-烯基、CONH-炔基、CONH-芳烷基、CONH-环烷基、 CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2N_3 、 CH_2CN 、 CH_2CF_3 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $(CH_2)_mCOOH$ 、 $(CH_2)_mCONH_2$ 、任选取代的 3-7 元碳环、和任选取代的 3-7 元杂环, 该杂环各自具有单独或组合的 O、S 和/或 N 杂原子; 和/或

每个 R^9 独立地为氢、任选取代的低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、-OH、-O-烷基、-O-烯基、-O-炔基、-O-芳烷基、-O-环烷基-、O-酰基、F、Cl、Br、I、CN、NC、SCN、OCN、NCO、 NO_2 、 NH_2 、 N_3 、NH-酰基、NH-烷基、N-二烷基、NH-烯基、NH-炔基、NH-芳烷基、NH-环烷基、SH、S-烷基、S-烯基、S-炔基、S-芳烷基、S-酰

基、S-环烷基、CO₂-烷基、CONH-烷基、CON-二烷基、CONH-烯基、CONH-炔基、CONH-芳烷基、CONH-环烷基、CH₂OH、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂F、CH₂Cl、CH₂N₃、CH₂CN、CH₂CF₃、CF₃、CF₂CF₃、(CH₂)_mCOOH、(CH₂)_mCONH₂、任选取代的 3-7 元碳环、和任选取代的 3-7 元杂环，该杂环各自具有单独或组合的 O、S 和/或 N 杂原子；和/或

每个 R¹⁰ 独立地为氢、任选取代的低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、CH₂OH、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂F、CH₂Cl、CH₂N₃、CH₂CN、CH₂CF₃、CF₃、CF₂CF₃、(CH₂)_mCOOH、(CH₂)_mCONH；和/或

每个 R⁸ 和 R¹¹ 独立地为 H、CH₃、CH₂OH、CH₂F、CH₂N₃、(CH₂)_mCOOH、(CH₂)_mCONH₂、和 N-酰基；和/或

A 为 CONH₂；和

每个 m 独立地为 1。

II. 使用的方法

在一个实施方案中，提供了式(I)-(VI)的修饰核苷、其药学上可接受的盐、酯和前药，用于治疗或预防黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染，特别是诊断患有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染，或具有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒感染风险的个体中的感染。在一个实施方案中提供了一种方法，该方法包括向患有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒，特别是 HCV 感染或具有感染风险的宿主施用治疗有效量的式(I)-(VI)的化合物。在具体实施方案中，提供了用于治疗感染有丙型肝炎病毒的宿主的方法。在另一个实施方案中，提

供了本发明化合物用于治疗感染有黄病毒、或瘟病毒的宿主的用途。在某些实施方案中，所述病毒不是 HCV。

施用的化合物的剂量将取决于药物的吸收、失活和排泄速率以及本领域技术人员已知的其它因素。需要注意的是，剂量值还会根据待缓解得病症的严重性而变化。进一步地还要理解，对于任何具体的个体，应该根据个体的需要，和施用的人或指导组合物施用的人的专业判断而随时间调整具体的剂量方案和时间表。在一些实施方案中，抗肝炎病毒、抗瘟病毒或抗黄病毒化合物的 EC_{50} 为 10-15 μ m，或者典型地小于 1-5 μ m 是理想的。

本发明范围内包括的黄病毒常规讨论见 *Fields Virology*, 编者: Fields, B. N., Knipe, D. M. 和 Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA 第 31 章, 1996。具体的黄病毒包括但不限于: Absettarov、Alfuy、Apoi、Aroa、Bagaza、Banzi、Bouboui、Bussuquara、Cacipacore、Carey Island、Dakar bat、Dengue 1、Dengue 2、Dengue 3、Dengue 4、Edge Hill、Entebbe bat、Gadgets Gully、Hanzalova、Hypr、Ilheus、以色列火鸡脑膜炎、日本脑炎、Jugra、Jutiapa、Kadam、Karshi、Kedougou、Kokobera、Koutango、Kumlinge、Kunjin、Kyasanur 森林病、Langat、Louping ill、Meaban、Modoc、Montana myotis 脑炎、墨累河谷脑炎、Naranjal、Negishi、Ntaya、Omsk 出血热、Phnom-Penh bat、Powassan、Rio Bravo、Rocio、Royal Farm、俄罗斯春夏脑炎、Saboya、圣路易斯脑炎、Sal Vieja、San Perlita、Saumarez Reef、Sepik、Sokuluk、Spondweni、Stratford、Tembusu、Tyuleniy、Uganda S、Usutu、Wesselsbron、West Nile、Yaounde、黄热病、和 Zika。

本发明范围内包括的瘟病毒常规讨论见 *Fields Virology*, 编者: Fields, B.

N., Knipe, D. M. 和 Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 第 33 章, 1996。具体的瘟病毒包括但不限于: 牛病毒性腹泻病毒(“BVDV”)、典型性猪发热病毒(“CSFV”, 也称为猪霍乱病毒)、和边境病病毒(“BDV”)。

感染人的肝炎病毒组(丙型肝炎病毒, HCV)由许多密切相关但基因型可区别的病毒组成。存在约 6 种 HCV 基因型和多于 50 种亚型。由于瘟病毒和肝炎病毒之间的相似性, 以及肝炎病毒在细胞培养基中有效生长的能力较差, 所以常常将牛病毒性腹泻病毒(BVDV)用作替代物来研究 HCV 病毒。

可通过任何合适的方式施用本发明的化合物。在一个实施方案中, 本发明的化合物是口服施用的。在另一个实施方案中, 该化合物是胃肠外施用的。在又一个实施方案中, 该化合物是通过静脉输注施用的。

在某些实施方案中, 在药学上可接受的载体或赋形剂中施用本发明的化合物。

本发明的修饰核苷可抑制黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒聚合酶的活性。可以根据本文详述的筛选方法, 在体外评价核苷抑制黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒聚合酶活性的能力。通过本文所述的测定法或使用另一种经证实的测定法评价化合物, 能够方便地确定活性谱。

在一个实施方案中, 根据本文详述的方法, 根据在体外减少 50% 的病毒噬菌斑数量所需的化合物浓度(即化合物的 EC_{50})来测定抗黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒化合物的功效。在优选实施方案中, 化合物的体外 EC_{50} 小于 15 微摩尔, 或者典型地小于 10 微摩尔。

活性化合物可以作为任何盐或前药施用, 在施用至受体后, 这些盐或前药能够直接或间接提供母体化合物, 或者本身具有活性。非限制性例子

为药学上可接受的盐(或者称为“生理学可接受的盐”),和在 5'-位、或在嘌呤或嘧啶碱上被烷基化或酰基化的化合物(一类“药学上可接受的前药”)。此外,修饰能影响化合物的生物学活性,在一些情况下可在母体化合物的基础上增加活性。通过制备盐或前药,然后根据本文所述的方法、或本领域技术人员已知的其它方法测定其抗病毒活性,能够容易地评价这种变化。

III. 定义

除非另有说明,本文所用的术语“烷基”指饱和的直链、支链或环状伯烃、仲烃、或叔烃,典型地为 C_1 至 C_{10} , 具体包括甲基、三氟甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、环己基甲基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、和 2,3-二甲基丁基。该术语包括取代和未取代的烷基。可以用来取代烷基的一个或多个取代基部分选自: 卤素(F、Cl、Br 或 I)(例如 CF_3 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 或 CF_2CF_3)、羟基(例如 CH_2OH)、氨基(例如 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 或 $CH_2N(CH_3)_2$)、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、叠氮基(例如 CH_2N_3)、氰基(例如 CH_2CN)、磺酸、硫酸盐、磷酸、磷酸盐或酯、或膦酸盐或酯,如本领域技术人员所知,这些取代基部分或者是未保护的,或者在必要时是受保护的,该保护为本领域所公知,例如按照 Greene 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导, 该文献被纳入本文作为参考。

当在说明书中指定范围时,该范围是指独立地包括所述范围内的单个和每种成分。作为其非限制性例子,当给出范围 C_{1-6} 烷基时,是指独立地

包括 C₁-烷基、C₂-烷基、C₃-烷基、C₄-烷基、C₅-烷基和 C₆-烷基。

除非另有说明，本文所用的术语“低级烷基”指 C₁ 至 C₄ 饱和直链、支链烷基或在适当时的环状烷基(例如环丙基)，包括取代和未取代的形式。除非本发明另有说明，当烷基为合适的部分时，低级烷基是典型的。相似地，当烷基或低级烷基是合适的部分时，未取代的烷基或低级烷基是典型的。

术语“烷基氨基”或“芳基氨基”分别指具有一个或两个烷基或芳基取代基的氨基。

术语“氨基酸”包括天然和合成的 α 、 β 、 γ 或 δ 氨基酸，包括但不限于在蛋白质中发现的氨基酸，即甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸和组氨酸。在一个实施方案中，氨基酸为 L-构型。或者，氨基酸可能是下列基团的衍生物：丙氨酰、缬氨酰、亮氨酰、异亮氨酰、脯氨酰、苯丙氨酰、色氨酰、甲硫氨酰、甘氨酰、丝氨酰、苏氨酰、半胱氨酰、酪氨酰、天冬酰胺基、谷氨酰胺基、天冬氨酰、谷氨酰、赖氨酰、精氨酰、组氨酰、 β -丙氨酰、 β -缬氨酰、 β -亮氨酰、 β -异亮氨酰、 β -脯氨酰、 β -苯丙氨酰、 β -色氨酰、 β -甲硫氨酰、 β -甘氨酰、 β -丝氨酰、 β -苏氨酰、 β -半胱氨酰、 β -酪氨酰、 β -天冬酰胺基、 β -谷氨酰胺基、 β -天冬氨酰、 β -谷氨酰、 β -赖氨酰、 β -精氨酰或 β -组氨酰。当使用术语“氨基酸”时，认为它特别和独立地公开了天然或合成氨基酸的每种酯，包括但不限于：D 构型和 L 构型的 α 、 β 、 γ 或 δ 甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天

冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸和组氨酸。

除非另有说明,本文所用的术语“受保护的”指为了防止其进一步反应或为了其它目的添加了氧、氮、或磷原子的基团。许多不同的氧和氮保护基团对有机合成领域的技术人员是已知的。

除非另有说明,本文所用的术语“芳基”指苯基、二苯基、或萘基,典型地为苯基。该术语包括取代和未取代的部分。可用选自下列的一个或多个部分取代芳基:羟基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫酸盐或酯、磷酸、磷酸盐或酯、或膦酸盐或酯,如本领域技术人员所知,这些部分可以是未保护的,或者在必要时是受保护的,该保护为本领域所公知,例如按照 Greene 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导。

术语“烷芳基”或“烷基芳基”指具有芳基取代基的烷基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”指具有烷基取代基的芳基。

本文所用的术语“卤素”包括氯、溴、碘、和氟。

术语“酰基”指羧酸酯,其中酯基的非羰基部分选自直链烷基、支链烷基、或环烷基或低级烷基、包括甲氧基甲基在内的烷氧基烷基、包括苯甲基在内的芳烷基、芳氧基烷基如苯氧基甲基、包括苯基在内的芳基,这些取代基任选地用如下基团取代: 卤素、 C_1 至 C_4 烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基、磺酸酯如烷基磺酰基或芳烷基磺酰基(包括甲磺酰基)、单磷酸酯、二磷酸酯、或三磷酸酯、三苯甲基或单甲氧基三苯甲基、取代的苯甲基、三烷基甲硅烷基(例如二甲基-叔丁基甲硅烷基)或二苯基甲硅烷基。酯中的芳基优选包括苯基。术语“低级酰基”指其中非羰基部分为低级烷基的酰基。

用于本文时，术语“基本上不含”或“基本上不存在”指如下核苷组合物，其包括至少 85%重量或 90%重量、典型地为 95%重量至 98%重量、甚至更典型地为 99%重量至 100%重量所述核苷的指定对映异构体。在一个实施方案中，在本发明的方法和化合物中，所述化合物基本上不含对映异构体。

类似地，术语“经分离的”指如下核苷组合物，其包括至少 85%重量或 90%重量、典型地为 95%重量至 98%重量、甚至更典型地为 99%重量至 100%重量所述核苷，剩余部分包括其它化学种类或对映异构体。

本文所用的术语“独立地”指被独立应用的可变部分随应用而变化。因此，在化合物如 R"XYR"中，其中 R"为“独立的碳或氮”，则两个 R"均可可为碳，两个 R"均可可为氮，或者一个 R"可为碳，另一个 R"可为氮。

本文所用的术语“宿主”指病毒可在其中复制的单细胞或多细胞生物体，包括细胞系和动物，典型地为人。或者，宿主可携带一部分黄病毒、痘病毒或肝炎病毒基因组，所述基因组的复制或功能可被本发明的化合物改变。术语“宿主”特别指受感染的细胞、用全部或部分黄病毒、痘病毒或肝炎病毒基因组转染的细胞和动物，特别是灵长类(包括黑猩猩)和人。在本发明的大多数动物应用中，宿主为人患者。但是，在某些描述中，本发明清楚地预期兽医应用(例如黑猩猩)。

在整个说明书中，术语“药学上可接受的盐或前药”用于描述核苷化合物的任何可药用形式(例如酯、磷酸酯、酯或相关基团的盐)，在施用至患者后，它们能提供所述核苷化合物。药学上可接受的盐包括源自可药用无机或有机碱和酸的盐。在药学领域公知的许多其它酸中，合适的盐包括源自碱金属如钾和钠、碱土金属如钙和镁的盐。“药学上可接受的前药”指在宿主体内

被代谢，例如水解或氧化以形成本发明化合物的化合物。前药的典型例子包括在活性化合物的官能部分上具有生物学不稳定保护基团的化合物。前药包括如下化合物：其可被氧化、还原、胺化、去胺化、羟基化、去羟基化、水解、脱水、烷基化、去烷基化、酰基化、去酰基化、磷酸化、去磷酸化，以制备活性化合物。本发明的化合物具有对抗黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒的抗病毒活性，或者被代谢成具有所述活性的化合物。

IV. 核苷盐或前药剂型

在化合物足够碱性或酸性以形成稳定的无毒酸或碱盐的情况下，将化合物作为药学上可接受的盐施用是合适的。药学上可接受的盐的例子为与酸形成的有机酸加成盐，该酸形成生理学可接受的阴离子，例如：甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、D-酮戊二酸盐、和 O-甘油磷酸盐。也可以形成合适的无机盐，包括硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐、和碳酸盐。

使用本领域公知的标准方法，例如通过使足够碱性的化合物如胺与提供生理学可接受的阴离子的合适酸反应，可以获得药学上可接受的盐。也可以制备羧酸的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

本文所述的任何核苷都可作为核苷前药施用，以增加活性、生物利用度、稳定性和以其它方式改变核苷的性质。许多核苷前药配体是已知的，通常，核苷的单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯、或三磷酸盐或酯的烷基化、酰基化或其它亲脂性修饰将增加核苷的稳定性。可代替磷酸盐或酯部分上的一个或多个氢的取代基例子为烷基、芳基、甾族化合物、碳水化合物，

包括糖、1,2-二酰基甘油和醇。许多取代基描述于 R. Jones 和 N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 27(1995) 1-17。这些取代基中的任何一个都可以与所公开的核苷组合使用, 以获得所需的效果。

也可以将活性核苷作为 5'-磷酸醚脂质或 5'-醚脂质提供, 如下列参考文献中所公开的, 这些文献被纳入本文作为参考: Kucera, L.S.、N. Iyer、E. Leake、A. Raben、Modest E. K.、D. L. W.、和 C. Piantadosi, “Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-I production and induce defective virus formation,” *AIDS Res. Hum. Retro Viruses*, 1990, 6, 491-501; Piantadosi C、J. Marasco CJ.、S. L. Morris-Natschke、K. L. Meyer、F. Gumus、J. R. Surles、K. S. Ishaq、L. S. Kucera、N. Iyer、CA. Wallen、S. Piantadosi、和 EJ. Modest, “Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity,” *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 1408-1414; Hosteller K. Y.、D. D. Richman、D. A. Carson、L. M. Stuhmiller、G. M. T. van Wijk、和 H. van den Bosch, “Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3,-deoxythymidine,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36, 2025-2029; Hosetler K. Y.、L. M. Stuhmiller、H. B. Lenting、H. van den Bosch、和 D. D. Richman, “Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides.” *J. Biol. Chem.*, 1990, 265, 61127。

公开了合适的亲脂取代基的美国专利的非限制性例子包括以下专利,

所述取代基可共价地结合在核苷中，典型地结合在所述核苷或亲脂制剂的 5'-OH 位置：美国专利 5,149,794(1992 年 9 月 22 日，Yatvin 等人)；5,194,654(1993 年 3 月 16 日，Hostetler 等人)；5,223,263(1993 年 6 月 29 日，Hostetler 等人)；5,256,641(1993 年 10 月 26 日，Yatvin 等人)；5,411,947(1995 年 5 月 2 日，Hostetler 等人)；5,463,092(1995 年 10 月 31 日，Hostetler 等人)；5,543,389(1996 年 8 月 6 日，Yatvin 等人)；5,543,390(1996 年 8 月 6 日，Yatvin 等人)；5,543,391(1996 年 8 月 6 日，Yatvin 等人)；和 5,554,728(1996 年 9 月 10 日，Basava 等人)，所有这些专利均被纳入本文作为参考。公开了可与本发明的核苷、或亲脂制剂结合的亲脂取代基的外国专利申请包括：WO 89/02733、WO 90/00555、WO 91/16920、WO 91/18914、WO 93/00910、WO 94/26273、WO 96/15132、EP 0 350 287、EP 93917054.4、和 WO 91/19721。

V. 组合和交替治疗

已经认识到，在用抗病毒剂长期治疗后可能出现 HCV 的耐药变种。耐药性最典型地由基因的突变引起，该基因编码病毒复制所用的酶。通过将化合物与第二种、和可能第三种抗病毒化合物组合或交替施用，能够延长、增加、或恢复药物对抗 HCV 感染的功效，所述第二种、和可能第三种抗病毒化合物能诱导与首要药物引起的突变所不同的突变。或者，通过这种组合或交替治疗，能够改变药物的药物动力学、生物分布或其它参数。通常，组合治疗典型地优先于交替治疗，因为它能同时诱导对病毒的多重压力。

本文描述的任何活性化合物都可与另一种抗病毒化合物组合或交替使用。

非限制性例子包括:

(1) 干扰素

干扰素(IFN)是已经被出售接近十年用于治疗慢性肝炎的化合物。IFN是由免疫细胞响应病毒感染而产生的糖蛋白。IFN能抑制许多病毒,包括HCV的病毒复制,当用作丙型肝炎感染的单一治疗时,IFN能将血清HCV-RNA抑制到无法检测的水平。此外,IFN能使血清氨基转移酶水平正常化。不幸地是,IFN的效果是临时的,仅在8%-9%的HCV慢性感染患者中具有持续的响应(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118: S104-S 114, 2000)。

许多专利公开了使用基于干扰素治疗的HCV治疗。例如,Blatt等人的美国专利 5,980,884 公开了使用复合干扰素(consensus interferon)重复治疗患有HCV的患者的方法。Bazer等人的美国专利 5,942,223 公开了使用羊或牛干扰素 τ 的抗HCV治疗。Alber等人的美国专利 5,928,636 公开了白介素-12和干扰素 α 的组合治疗,用于治疗感染性疾病,包括HCV。Glue等人的美国专利 5,908,621 公开了经聚乙二醇修饰的干扰素用于治疗HCV的用途。Chretien等人的美国专利 5,849,696 公开了单独的胸腺素或与干扰素组合用于治疗HCV的用途。Valtuena等人的美国专利 5,830,455 公开了使用干扰素和自由基清除剂的组合HCV治疗。Imakawa的美国专利 5,738,845 公开了人干扰素 τ 蛋白质用于治疗HCV的用途。其它基于干扰素的HCV治疗公开于Testa等人的美国专利 5,676,942、Blatt等人的美国专利 5,372,808、和美国专利 5,849,696。

(2) 病毒唑(Battaglia, A. M.等人, *Ann. Pharmacother*, 2000, 34, 487- 494); Berenguer, M.等人 *Antivir. Ther.*, 1998, 3(增刊 3), 125-136)。

病毒唑(1-D-呋喃核糖酰基-1-1,2,4-三唑-3-羧酰胺)是合成的、非干扰素诱导的广谱抗病毒核苷类似物。它以商品名 Virazole™(The Merck Index, 第11版, Editor: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989); Rebetol(Schering Plough)和 Co-Pegasus(Roche)出售。美国专利 3,798,209 和 RE 29,835(ICN Pharmaceuticals)公开并主张了病毒唑。病毒唑与鸟苷的结构类似,具有对抗几种 DNA 和 RNA 病毒,包括黄病毒科的体外活性(Gary L. Davis. Gastroenterology 118: S104-S114, 2000)。美国专利 4,211,771(ICN Pharmaceuticals)公开了病毒唑作为抗病毒剂的用途。病毒唑能将 40%患者体内的血清转氨酶减少至正常,但它不能降低HCV-RNA的血清水平(Gary L. Davis. Gastroenterology 118: S104-S114, 2000)。因此,单独的病毒唑在减少病毒 RNA 水平方面是无效的。而且,病毒唑具有显著的毒性,已知能诱导贫血。

干扰素和病毒唑的组合

Schering-Plough 将病毒唑作为 Rebetol®胶囊(200 mg)出售,用于施用至具有 HCV 的患者。美国 FDA 批准 Rebetol 胶囊与 Schering 的 α 干扰素-2b 产品 Intron® A 和 PEG-Intron™组合,用于治疗慢性 HCV 感染。Rebetol 胶囊未被批准用于单一治疗(即其施用独立于 Intron® A 或 PEG-Intron),尽管 Intron A 和 PEG-Intron 被批准用于单一治疗(即无需病毒唑即可施用)。Hoffman La Roche 正在欧洲和美国以名称 Co-Pegasus 出售病毒唑,也用于与干扰素组合以治疗 HCV。其它 α 干扰素产品包括 Roferon-A(Hoffmann-La Roche)、Infergen®(Intermune, 以前是 Amgen 的产品), Wellferon®(Wellcome Foundation)目前被 FDA 批准用于 HCV 的单一治疗。目前开发用于 HCV 的

干扰素产品包括:Roche 的 Roferon-A(干扰素 α -2a)、Roche 的 PEGASYS(PEG 化干扰素 α -2a)、InterMune 的 INFERGEN(干扰素 α -1)、Viragen 的 OMNIFERON(天然干扰素)、Human Genome Sciences 的 ALBUFERON、Ares-Serono 的 REBIF(干扰素 β -1a)、BioMedicine 的 ω 干扰素、Amarillo Biosciences 的口服干扰素 α 、和 InterMune 的干扰素 γ -1b。

已经报道在对未用过的 IFN 患者的治疗中,IFN 和病毒唑的组合用于治疗 HCV 感染是有效的(例如 Battaglia, A. M. 等人, *Ann. Pharmacother.* 34: 487-494, 2000)。组合治疗对于肝炎进展前和当出现组织学疾病时都是有效的(例如 Berenguer, M. 等人 *Antivir. Ther.* 3(Suppl. 3): 125-136, 1998)。目前,对于 HCV 的最有效治疗是 PEG 化干扰素与病毒唑的组合治疗(2002 NIH Consensus Development Conference on the Management of Hepatitis C)。但是,组合治疗的副作用可能是显著的,包括溶血、流感样症状、贫血、和疲劳(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118: S104- S114, 2000)。

(3) 已经开发出蛋白酶抑制剂用于治疗黄病毒科感染。例子包括但不限于以下蛋白酶抑制剂:

基于底物的 NS3 蛋白酶抑制剂(参见例如 Attwood 等人, *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood 等人, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood 等人, *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, 德国专利公开 DE 19914474; Tung 等人 *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679), 包括 α 酮酰胺和胍基脒、以及在亲电子试剂如硼酸或磷酸盐中终结的抑制剂(参见例如 Llinas-Brunet 等人, *Hepatitis C inhibitor peptide*

analogues, PCT WO 99/07734);

不基于底物的抑制剂, 例如 2,4,6-三羟基-3-硝基-苯甲酰胺衍生物(参见例如 Sudo K.等人, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; Sudo K.等人, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), 包括 RD3-4082 和 RD3-4078, 前者用 14 碳链在酰胺上取代, 后者具有对苯氧基苯基;

具有对抗蛋白酶活性的菲苯醌, 例如在 SDS-PAGE 和/或放射自显影法测定中, 例如从链霉菌的发酵培养基肉汤中分离的 Sch 68631(参见例如 Chu M.等人, *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232)、和从真菌灰黄青霉中分离的 Sch 351633, 在闪烁亲近测定法中证实了它的活性(参见例如 Chu M.等人, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952); 和

选择性 NS3 抑制剂, 例如基于从水蛭中分离的大分子 elgin c(参见例如 Qasim M. A.等人, *Biochemistry*, 1997, 36, 1598-1607)。通过基于大分子 eglin c 来设计选择性抑制剂, 已经获得了对抗 HCV NS3 蛋白酶的纳摩尔功效。从水蛭中分离的 eglin c 是几种丝氨酸蛋白酶如 *S. griseus* 蛋白酶 A 和 B、D-胰凝乳蛋白酶、糜蛋白酶和枯草杆菌蛋白酶的有效抑制剂。

几个美国专利公开了用于治疗 HCV 的蛋白酶抑制剂。非限制性例子包括但不限于下列专利。Spruce 等人的美国专利 6,004,933 公开了用于抑制 HCV 肽链内切酶的一类半胱氨酸蛋白酶抑制剂。Zhang 等人的美国专利 5,990,276 公开了丙型肝炎病毒 NS3 蛋白酶的合成抑制剂。该抑制剂为 NS3 蛋白酶的底物或 NS4A 辅因子的底物的亚序列。限制酶用于治疗 HCV 的用途公开于 Reyes 等人的美国专利 5,538,865。作为 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶抑

制剂的肽公开于 Corvas International, Inc 的 WO 02/008251、以及 Schering Corporation 的 WO 02/08187 和 WO 02/008256。HCV 抑制剂三肽公开于 Boehringer Ingelheim 的美国专利 6,534,523、6,410,531、和 6,420,380 以及 Bristol Myers Squibb 的 WO 02/060926。作为 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂的二芳基肽公开于 Schering Corporation 的 WO 02/48172。作为 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂的咪唑二酮公开于 Schering Corporation 的 WO 02/08198 和 Bristol Myers Squibb 的 WO 02/48157。Vertex Pharmaceuticals 的 WO 98/17679 和 Bristol Myers Squibb 的 WO 02/48116 也公开了 HCV 蛋白酶抑制剂。

(4) 噻唑烷衍生物，例如在具有 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物的反相 HPLC 测定中显示出相关抑制的噻唑烷衍生物(参见例如 Sudo K.等人, *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18)，特别是具有用长烷基链取代的稠合肉桂酰基部分的化合物 RD-1-6250、RD4 6205 和 RD4 6193；

(5) 噻唑烷和 N-苯甲酰苯胺，例如按照 Kakiuchi N.等人 *J. EBS Letters* 421, 217-220；Takeshita N.等人 *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246 中所鉴别的；

(6) 解旋酶抑制剂(参见例如 Diana G. D.等人, Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C, 美国专利 5,633,358；Diana G. D.等人, Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554)；

(7) 聚合酶抑制剂，例如：

i) 核苷类似物，例如胶霉毒素(参见例如 Ferrari R.等人 *Journal of*

Virology, 1999, 73, 1649-1654);

ii) 天然产物浅蓝菌素(参见例如 Lohmann V.等人, *Virology*, 1998, 249, 108-118); 和

iii) 非核苷聚合酶抑制剂, 包括例如化合物 R803(参见例如 WO 04/018463 A2 和 WO 03/040112 A1, 两者均属于 Rigel Pharmaceuticals, Inc.); 取代的二胺嘧啶(参见例如 Rigel Pharmaceuticals, Inc.的 WO 03/063794 A2); 苯并咪唑衍生物(参见例如 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 74: 119-124 和 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14: 967-911, 两者均属于 Boehringer Ingelheim Corporation); N,N-二取代的苯丙胺酸(参见例如 *J. Biol. Chem.*, 2003, 275: 9495-98 和 *J. Med. Chem.*, 2003, 13: 1283- 85, 两者均属于 Shire Biochem, Inc.); 取代的噻吩-2-羧酸(参见例如 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14: 793-796 和 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14: 797-800, 两者均属于 Shire Biochem, Inc.); DD-二酮酸(参见例如 *J. Med. Chem.*, 2004, 14- 17 和 WO 00/006529 A1, 两者均属于 Merck & Co., Inc.); 和罂粟酸衍生物(参见例如 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 3257- 3261、WO 02/006246 A1 和 WO03/062211 A1, 全部属于 IRBM Merck & Co., Inc.);

(8) 反义硫代磷酸寡脱氧核苷酸(S-ODN), 它例如与病毒的 5'非编码区域(NCR)中的序列伸展(参见例如 Alt M.等人, *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), 或者与包括 NCR 3'端的核苷 326-348 和位于 HCV RNA 核心编码区域的核苷 371-388(参见例如 Alt M.等人, *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U.等人, *Journal of Cellular Physiology*, 1999, 181, 251-257) 是互补的;

(9) IRES-依赖性翻译的抑制剂(参见例如 Dceda N 等人, Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, 日本专利公开 JP-08268890; Kai Y. 等人 Prevention and treatment of viral diseases, 日本专利公开 JP-10101591);

(10) 耐受核酸酶的核酶(参见例如 Maccjak, D. J. 等人, *Hepatology* 1999, 30, 摘要 995; Barber 等人的美国专利 6,043,077、以及 Draper 等人的美国专利 5,869,253 和 5,610,054);

(11) 还开发了用于治疗黄病毒科感染的核苷类似物。

在 2005 年 7 月 5 日授予的美国专利 6,914,054 和 2004 年 11 月 2 日授予的美国专利 6,812,219 中, Idenix Pharmaceuticals, Ltd. 公开了分枝的核苷、以及它们在治疗 HCV、黄病毒和瘟病毒中的用途, 这两个美国专利对应国际专利公开 WO 01/90121 和 WO 01/92282。在 Idenix 的专利公开中, 公开了用于治疗人和其它宿主动物中丙型肝炎感染(以及黄病毒和瘟病毒感染)的方法, 该方法包括任选地在药学上可接受的载体中, 单独或者组合施用有效量的生物学活性 1'、2'、3'或 4'-分枝的-D 或-L 核苷、或其药学上可接受的盐或前药。还参见美国专利公开 2004/0006002 和 2004/0006007 以及 WO 03/026589 和 WO 03/026675。Idenix Pharmaceuticals, Ltd. 还在美国专利公开 2004/0077587 中公开了药学上可接受的分枝核苷前药、以及它们作为前药在治疗 HCV、黄病毒和瘟病毒中的用途。还参见 PCT 公开 WO 04/002422、WO 04/002999、WO 04/003000; WO 04/024095 和 WO 05/009418。

在国际专利公开 WO 03/072757 中, Biota Inc. 公开了核苷, 包括 1'、2'、3'或 4'-分枝的-D 或-L 核苷的各种磷酸盐或酯衍生物, 用于治疗丙型肝炎感染。

在美国专利 6,348,587 中, Emory 大学和 University of Georgia Research Foundation, Inc.(UGARF)公开了 2'-氟核苷用于治疗 HCV 的用途。还参见美国专利公开 2002/0198171 和国际专利公开 WO 99/43691。

在美国专利 6,566,365 中, BioChem Pharma Inc.(现在为 Shire Biochem, Inc.)公开了各种 1,3-二氧戊环核苷用于治疗黄病毒科感染的用途。还参见美国专利 6,340,690 和 6,605,614; 美国专利公开 2002/0099072 和 2003/0225037、以及国际专利公开 WO 01/32153 和 WO 00/50424。

在美国专利公开 2002/0019363 以及国际专利公开 WO 01/60315(PCT/CA 01/00197; 2001 年 2 月 19 日提交)中, BioChem Pharma Inc.(现在为 Shire Biochem, Inc.)还公开了各种其它 2'-卤代、2'-羟基和 2'-烷氧基核苷, 用于治疗黄病毒科感染。

在美国专利 6,495,677 和 6,573,248 中, ICN Pharmaceuticals, Inc.公开了可用于调节免疫响应的各种核苷类似物。还参见 WO 98/16184、WO 01/68663、和 WO 02/03997。

由 F. Hoffmann-La Roche AG 提交的美国专利 6,660,721; 美国专利公开 2003/083307 A1、2003/008841 A1、和 2004/0110718; 以及国际专利公开 WO 02/18404、WO 02/100415、WO 02/094289、和 WO 04/043159 公开了各种核苷类似物, 用于治疗 HCV RNA 复制。

在美国专利公开 2003/0087873、2004/0067877、2004/0082574、2004/0067877、2004/002479、2003/0225029、和 2002/00555483、以及国际专利公开 WO 02/32920、WO 01/79246、WO 02/48165、WO 03/068162、WO 03/068164 和 WO 2004/013298 中, Pharmasset Ltd.公开了各种核苷和抗

代谢剂，用于治疗各种病毒，包括黄病毒科，特别是 HCV。

在 2004 年 8 月 17 日授予的美国专利 6,777,395；美国专利公开 2004/0072788、2004/0067901、和 2004/0110717；以及相应的国际专利公开 WO 02/057425(PCT/US02/01531；2002 年 1 月 18 日提交)和 WO 02/057287(PCT/US02/03086；2002 年 1 月 18 日提交)中，Merck & Co., Inc. 和 Isis Pharmaceuticals 公开了各种核苷，特别是几种吡咯嘧啶核苷，用于治疗其复制依赖于 RNA-依赖性 RNA 聚合酶的各种病毒，包括黄病毒科，特别是 HCV。还参见 WO 2004/000858、WO 2004/003138、WO 2004/007512、和 WO 2004/009020。

由 Ribapharm 提交的美国专利公开 2003/028013 A1 以及国际专利公开 WO 03/051899、WO 03/061576、WO 03/062255、WO 03/062256、WO 03/062257、和 WO 03/061385 也涉及某些核苷类似物在治疗丙型肝炎病毒中的用途。

在美国专利公开 2004/0063658 以及国际专利公开 WO 03/093290 和 WO 04/028481 中，Genelabs Technologies 公开了核苷的各种碱修饰衍生物，包括 1'、2'、3'或 4'-分枝的-D 或-L 核苷，用于治疗丙型肝炎感染。

Eldrup 等人(Oral Session V, Hepatitis C Virus, *flaviviridae*；第 16 届国际抗病毒研究研讨会(2003 年 4 月 27 日，Savannah, Ga.) p. A75)描述了 2'-修饰核苷用于抑制 HCV 的结构-活性关系。

Bhat 等人(Oral Session V, Hepatitis C Virus, *flaviviridae*；第 16 届国际抗病毒研究研讨会(2003 年 4 月 27 日，Savannah, Ga.)；p A75)描述了作为 HCV RNA 复制的可能抑制剂的核苷类似物的合成和药物动力学性质。作者报道，

在基于细胞的复制子测定中，证实了 2'-修饰核苷的有效抑制活性。

Olsen 等人(Oral Session V, Hepatitis C Virus, *flaviviridae*; 第 16 届国际抗病毒研究研讨会(2003 年 4 月 27 日, Savannah, Ga.) p A76)也描述了 2'-修饰核苷对 HCV RNA 复制的效果。

具有无环取代基的抗病毒嘌呤是已知的，已经用于治疗各种病毒感染。这类化合物的例子为阿昔洛韦、更昔洛韦、泛昔洛韦、喷昔洛韦、阿德福韦和阿德福韦二匹伏酯，所有这些化合物均可用于治疗人合胞病毒(HSV)、巨细胞病毒(CMV)、和水痘-带状疱疹病毒(参见 Wellcome Foundation Ltd., UK 的 EP 0 72027, 用于治疗马病毒性流产病毒; Ajinomoto KK 的 JP 06227982, 用于治疗各种水痘-带状疱疹病毒和巨细胞病毒; S. Vittori 等人, *Deaza-and Deoxyadenosine Derivatives: Synthesis and Inhibition of Animal Viruses as Human Infection Models*, in Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids (2003) 22(5-8): 877-881, 用于治疗牛疱疹病毒 1(BHV-1)和羊魅敌病毒(MVV); R. Wang 等人, *Synthesis and biological activity of 2-aminopurine methylenecycle-propane analogues of nucleosides*, in Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids (2003) 22(2): 135-144), 用于治疗 HSV-1 和 VZV; BioChem Pharma, Inc., Canada 的美国专利 6,444,656, 用于治疗 HIV 和/或 HBV 感染; LG Chem Investment Ltd.的 WO 02/057288 涉及将无环核苷磷酸盐或酯化合物用作抗 HBV 剂)。

(12)其它各种化合物包括 1-氨基-烷基环己烷(例如 Gold 等人的美国专利 6,034,134)、烷基脂质(例如 Chojkier 等人的美国专利 5,922,757)、维生素 E 和其它抗氧化剂(例如 Chojkier 等人的美国专利 5,922,757)、鲨烯、金刚烷、

胆酸(例如 Ozeki 等人的美国专利 5,846,964)、N-(磷酰乙酰基)-L-天冬氨酸(例如 Diana 等人的美国专利 5,830,905)、苯二羧酰胺(例如 Diana 等人的美国专利 5,633,388)、聚腺苷酸衍生物(例如 Wang 等人的美国专利 5,496,546)、2',3'-二脱氧肌苷(例如 Yarchoan 等人的美国专利 5,026,687)、苯并咪唑(例如 Colacino 等人的美国专利 5,891,874)、植物提取物(例如 Tsai 等人的美国专利 5,837,257、Omer 等人的美国专利 5,725,859、和美国专利 6,056,961)、和哌啶烯(例如 Diana 等人的美国专利 5,830,905)。

(13)其它化合物包括例如：Schering-Plough 的白介素-10，Interneuron 的 IP-501，Vertex 的 Merimebodib VX-497，Endo Labs Solvay 的 AMANTADINE®(Symmetrel)，RPI 的 HEPTAZYME®，Idun Pharma. 的 IDN-6556，XTL. 的 XTL-002，Chiron 的 HCV/MF59，NABI 的 CIVACIR®(丙型肝炎免疫球蛋白)，ICN/Ribapharm 的 LEVOVIRIN®，ICN/Ribapharm 的 VIRAMIDINE®，Sci Clone 的 ZADAXIN®(胸腺素 α -1)，Sci Clone 的胸腺素加 PEG 化干扰素，Maxim 的 CEPLENE®(组胺二盐酸盐)，Vertex/Eli Lilly 的 VX 950 / LY 570310，Isis Pharmaceutical/Elan 的 ISIS 14803，Idun Pharmaceuticals, Inc. 的 IDN-6556，AKROS Pharma 的 JTK 003，Boehringer Ingelheim 的 BILN-2061，Roche 的 CellCept(麦考酚酸吗乙酯)，Tularik 的 T67(一种 D-微管蛋白抑制剂)，Innogenetics 的一种涉及 E2 的治疗疫苗，Fujisawa Healthcare, Inc. 的 FK788，IdB 1016(Siliphos，口服水飞蓟素-磷酸胆碱植物药(silybin-phosphatdylcholine phytosome))，ViroPharma/Wyeth 的 RNA 复制抑制剂(VP50406)，Intercell 的治疗疫苗，Epimmune/Genencor 的治疗疫苗，Anadys 的 IRES 抑制剂，Anadys 的 ANA 245 和 ANA 246，Avant

的免疫治疗剂(Therapore), Corvas/Schering 的蛋白酶抑制剂, Vertex 的解旋酶抑制剂, Trimeris 的融合抑制剂, CellExSys 的 T 细胞治疗剂, Biocryst 的聚合酶抑制剂, PTC Therapeutics 的靶向 RNA 化合物, Immtech, Int. 的 Dication, Agouron 的蛋白酶抑制剂, Chiron/Medivir 的蛋白酶抑制剂, AVI BioPharma 的反义治疗剂, Hybridon 的反义治疗剂, Aethlon Medical 的血液净化剂, Merix 的治疗疫苗, Bristol-Myers Squibb/Axys 的蛋白酶抑制剂, Tripep 的治疗疫苗 Chron-Vacc, United Therapeutics 的 UT 231B, Genelabs Technologies 的蛋白酶、解旋酶和聚合酶抑制剂, Immusol 的 IRES 抑制剂, Rigel Pharmaceuticals 的 R803, InterMune 的 INFERGEN®(干扰素 α -1), Viragen 的 OMNXFERON®(天然干扰素), Human Genome Sciences 的 ALBUFERON®, Ares-Serono 的 REBIF®(干扰素 β -1a), BioMedicine 的 ω 干扰素, Amarillo Biosciences 的口服干扰素 α , InterMune 的干扰素 γ , 干扰素 τ , 和干扰素 γ -1b。

VI. 药物组合物

在可药用载体或稀释剂存在的情况下, 通过向患者施用有效量的活性化合物、或其药学上可接受的前药或盐, 能够治疗感染有黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒的宿主, 包括人。可通过任何适当的途径, 例如口服、胃肠外、静脉内、皮内、皮下、或局部以液体或固体形式施用该活性物质。

所述化合物的感染剂量的非限制性例子为 1 至 80 mg/kg、1 至 70 mg/kg、1 至 60 mg/kg、1 至 50 mg/kg、或 1 至 20 mg/kg 体重/天, 更通常为 0.1 至约 100 mg/受体体重/天。基于待递送的母体核苷的重量, 可计算出可药用盐和

前药的有效剂量范围。如果该盐或前药本身具有活性，则可如上所述，使用盐或前药的重量或者通过本领域技术人员已知的其它方法估算出有效剂量。

所述化合物可以以任何合适的单位剂型方便地施用，包括但不限于每个单位包含 7 至 3000 mg、典型地为 70 至 1400 mg 活性成分的剂型。50-1000 mg 的口服剂型通常是方便的。

理想地，应施用活性成分以使活性化合物的血浆峰浓度为约 0.2 至 70 μM ，典型地为约 1.0 至 10 μM 。这可以通过，例如静脉注射 0.1%至 5%的活性成分溶液，任选地为盐水溶液，或者施用活性成分药丸来实现。

活性化合物在药物组合物中的浓度将取决于所述药物的吸收、失活、和排泄速率，以及本领域技术人员已知的其它因素。需要注意的是，剂量值还会根据待减缓病症的严重性而变化。进一步地还要理解，对于任何具体的受体，应该根据个体的需要，和施用的人或指导组合物施用的人的专业判断而随时间调整具体的剂量方案，本文所述的浓度范围仅仅是示例性的，并非用于限制所主张组合物的范围或实施。该活性成分可以一次施用，或者将其分成许多较小的剂量，而以不同的时间间隔施用。

活性化合物的一种施用模式为口服。口服组合物通常将包括惰性稀释剂或可食用的载体。它们可以包装在明胶胶囊中，或压制成片剂。为了口服治疗施用，可将活性化合物与赋形剂掺合，以片剂、药片或胶囊的形式使用。可将药学上相容的粘合剂、和/或辅助材料作为该组合物的一部分。

片剂、小丸、胶囊、药片等可包含任何下列成分、或具有类似性质的化合物：粘合剂如微晶纤维素、黄芪树胶或明胶；赋形剂如淀粉或乳糖；

崩解剂如藻酸、Primogel、或玉米淀粉；润滑剂如硬脂酸镁或 Sterotes；助流剂如胶态二氧化硅；甜味剂如蔗糖或糖精；或调味剂如薄荷油、水杨酸甲酯、或橙调料。当所述剂量单位形式是胶囊时，除了上述类型的材料外，它还可包括液体载体如脂肪油。此外，剂量单位形式可包含能改良该剂量单位物理形式的各种其它材料，例如糖衣料、虫胶、或其它肠溶试剂。

化合物可作为酞剂、悬浮剂、糖浆、薄片、口香糖等的成分施用。除了活性化合物外，糖浆还可包括作为甜味剂的蔗糖、某些防腐剂、染料、着色剂和调料。

还可将化合物、其药学上可接受的前药或盐与不损害所需作用的其它活性物质混合，或与补充所需作用的物质，例如抗生素、抗真菌剂、抗炎药、或其它抗病毒药，包括其它核苷化合物混合。用于胃肠外、皮内、皮下、或局部应用的溶液剂或悬浮剂可包括下列组分：无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂如苯甲醇或羟苯甲酯；抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸钠；螯合剂如乙二胺四乙酸；缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐；和用于调节张力的试剂如氯化钠或右旋糖。可将胃肠外制剂包装在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

如果静脉内施用，则典型的载体是生理盐水或磷酸盐缓冲的盐水 (PBS)。

在一个实施方案中，用能保护化合物免于体内快速消除的载体，例如控释制剂，包括植入物和微囊递药系统来制备活性化合物。可以使用可生物降解的、可生物相容的聚合物，例如乙烯-醋酸乙烯、聚酸酐、聚乙醇酸、

胶质、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这些制剂的方法对本领域技术人员将是显而易见的。这些材料也可以从 Alza Corporation 购得。

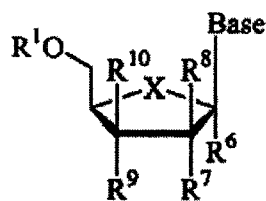
脂质体悬浮液(包括靶向至受感染细胞的脂质体, 其具有对应病毒抗原的单克隆抗体)也典型地作为药学上可接受的载体。根据本领域技术人员已知的方法, 例如美国专利 4,522,811 中所述的方法(该文献被全文纳入本文作为参考), 可以制备这些脂质体悬浮液。例如, 通过将合适的脂质(例如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、硬脂酰磷脂酰胆碱、arachadoyl 磷脂酰胆碱、和胆固醇)溶于无机溶剂中, 然后将无机溶剂蒸发掉, 在容器表面上留下干燥脂质的薄膜, 可制备脂质体制剂。然后将活性化合物或其单磷酸盐或酯、二磷酸盐或酯、和/或三磷酸盐或酯衍生物的水溶液引入容器中。然后用手旋转容器, 以从容器侧面释放脂质材料, 将脂质聚集体散开, 从而形成脂质体悬浮液。

VII. 用于制备活性化合物的方法

可通过本领域已知的任何方法合成本发明的核苷。具体地, 通过将适当修饰的糖烷基化、然后糖基化, 或者先将核苷糖基化、然后进行烷基化, 可以合成本发明的核苷。下列非限制性实施方案说明了用于获得本发明核苷的一些常规方法。

1'-C-分枝核苷的常规合成

可通过下列常规方法中的一种制备具有下列结构的 1'-C-分枝核糖核苷:



其中 Base、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、Y、 W^1 、 W^2 、 W^3 、X、 X^1 、 X^2 和 X^3 如本文所定义。

1) 从内酯修饰

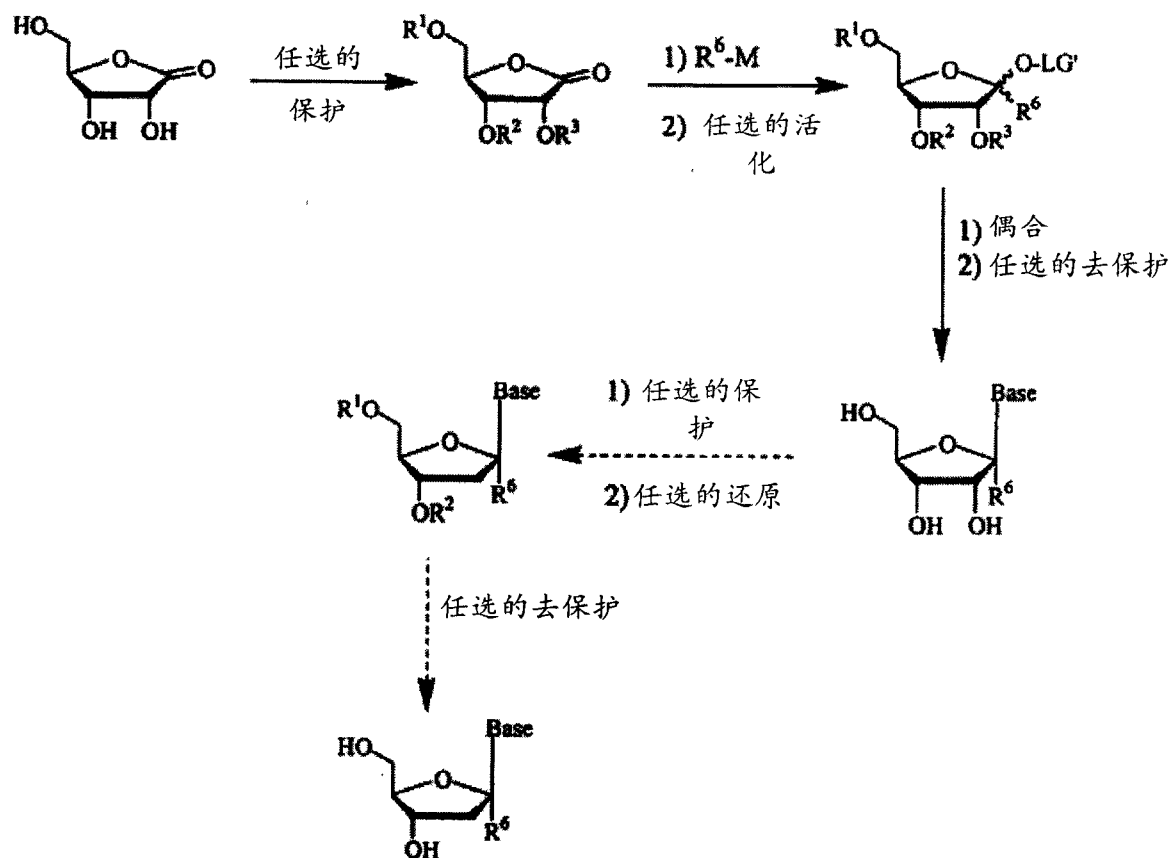
用于该方法的关键起始材料是适当取代的内酯。内酯可以购买获得，或者通过任何已知的方法，包括标准差向异构化、取代和环化技术制得。通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，可以用合适的保护基团，典型地用酰基或甲硅烷基任选地保护所述内酯。然后可以在 TBAF 和合适的非质子溶剂中，在合适的温度下，使受保护的内酯与合适的偶合剂，如有机金属碳亲核试剂，如格氏试剂、有机锂、二烷基铜锂或 R^6 -SiMe₃ 偶合，以得到 1'-烷基化的糖。

然后通过本领域技术人员公知的方法，按 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994 的教导，使任选活化的糖与 BASE 偶合。例如，可以在适当的溶剂和合适的温度下，用路易斯酸如四氯化锡、四氯化钛或三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯，使酰基化的糖与甲硅烷基化的碱偶合。

然后，通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，可以将核苷去保护。

在特定的实施方案中，需要 1'-C-分枝的核糖核苷。核糖核苷的合成示于方案 1 中。或者，需要脱氧核糖核苷。为了获得这些核苷，可通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，将所形成的核糖核苷任选地保护起来，然后可以用合适的还原剂将 2'-OH 还原。任选地，可以将 2'-羟基活化以利于还原；即通过 Barton 还原。

方案 1



2. 用于制备 1'-C-分枝核苷的替代方法

用于该方法的关键起始材料是适当取代的己糖。己糖可以购买获得，或者可通过任何已知的方法，包括标准差向异构化(例如通过碱处理)、取代

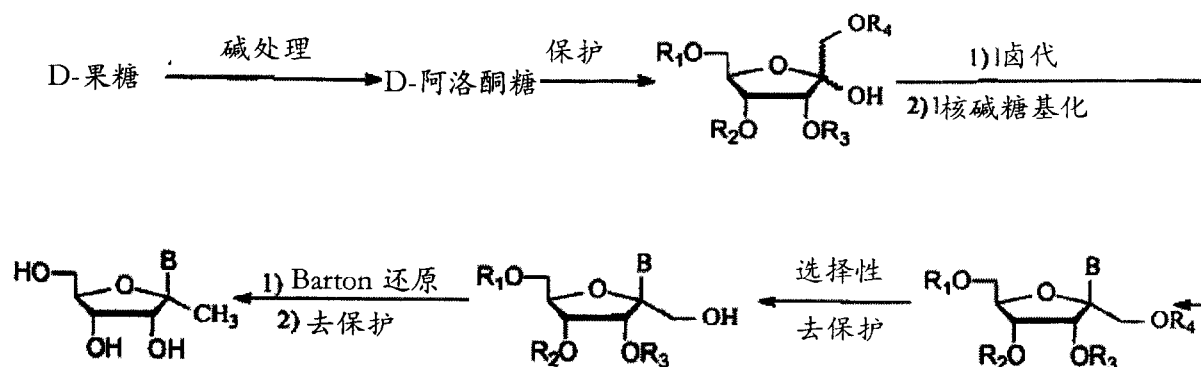
和偶合技术制得。按照 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994 的教导, 可以选择性地保护己糖, 以得到合适的六-呋喃糖。

通过酰基化或卤化, 可以将 1'-羟基分别任选地活化成合适的离去基团, 如酰基或卤素。然后通过本领域技术人员公知的方法, 按 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994 的教导, 使任选活化的糖与 BASE 偶合。例如, 可以在适当的溶剂和合适的温度下, 用路易斯酸如四氯化锡、四氯化钛或三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯, 使酰基化的糖与甲硅烷基化的碱偶合。或者, 可以在三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯存在的情况下, 将卤代-糖与甲硅烷基化的碱偶合。

如果 1'-CH₂-OH 是受保护的, 则可通过本领域公知的方法将其选择性地保护。可将所得的伯羟基官能化, 以获得各种 C-分枝的核苷。例如, 可以使用合适的还原剂将伯羟基还原, 以得到甲基。或者, 可以在还原前将羟基活化, 以利于反应; 即通过 Barton 还原。在替代实施方案中, 可将伯羟基氧化成醛, 然后在 TBAF 和合适的非质子溶剂中, 在合适的温度下, 与碳亲核试剂, 如格氏试剂、有机锂、二烷基铜锂或 R⁶-SiMe₃ 偶合。

在特定的实施方案中, 需要 1'-C-分枝的核糖核苷。核糖核苷的合成示于方案 2 中。或者, 需要脱氧核糖核苷。为了获得这些核苷, 可通过本领域技术人员公知的方法, 按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导, 将所形成的核糖核苷任选地保护起来, 然后可以用合适的还原剂将 2'-OH 还原。任选地, 可以将 2'-羟基活化以利于还原; 即通过 Barton 还原。

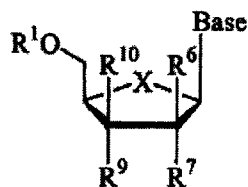
方案 2



此外,, 可根据相同的常规方法(1 或 2), 用相应的 L-糖或核苷 L-对映异构体作为起始材料开始, 制备对应本发明化合物的 L-对映异构体。

2'-C-分枝核苷的常规合成

可通过下列常规方法中的一种制备具有下列结构的 2'-C-分枝核糖核苷:



其中 Base、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、Y、 W^1 、 W^2 、 W^3 、X、 X^1 、 X^2 和 X^3 如本文所定义。

(i) 用适当修饰的糖将核碱糖基化

用于该方法的关键起始材料是用适当的离去基团(LG), 例如酰基或卤素适当取代的具有 2'-OH 和 2'-H 的糖。糖可以购买获得, 或者可通过任何已知的方法, 包括标准差向异构化、取代、氧化和还原技术制得。然后在

相容的溶剂和合适的温度下，用适当的氧化剂将取代的糖氧化，以获得 2'-修饰的糖。可能的氧化剂为琼斯试剂(铬酸与硫酸的混合物)、科林试剂(联吡啶氧化 Cr(VI)、Corey 试剂(氯铬酸吡啶盐)、吡啶重铬酸盐、重铬酸、高锰酸钾、MnO₂、四氧化钒、相转移催化剂如聚合物负载的铬酸或高锰酸盐、Cl₂-吡啶、H₂O₂-钼酸铵、NaBrO₂-CAN、NaOCl 的 HOAc 溶液、亚铬酸铜、氧化铜、阮内镍、乙酸钷、米尔文-庞道夫-沃莱试剂(叔羟氧基铝和另一种酮)和 N-溴琥珀酰亚胺。

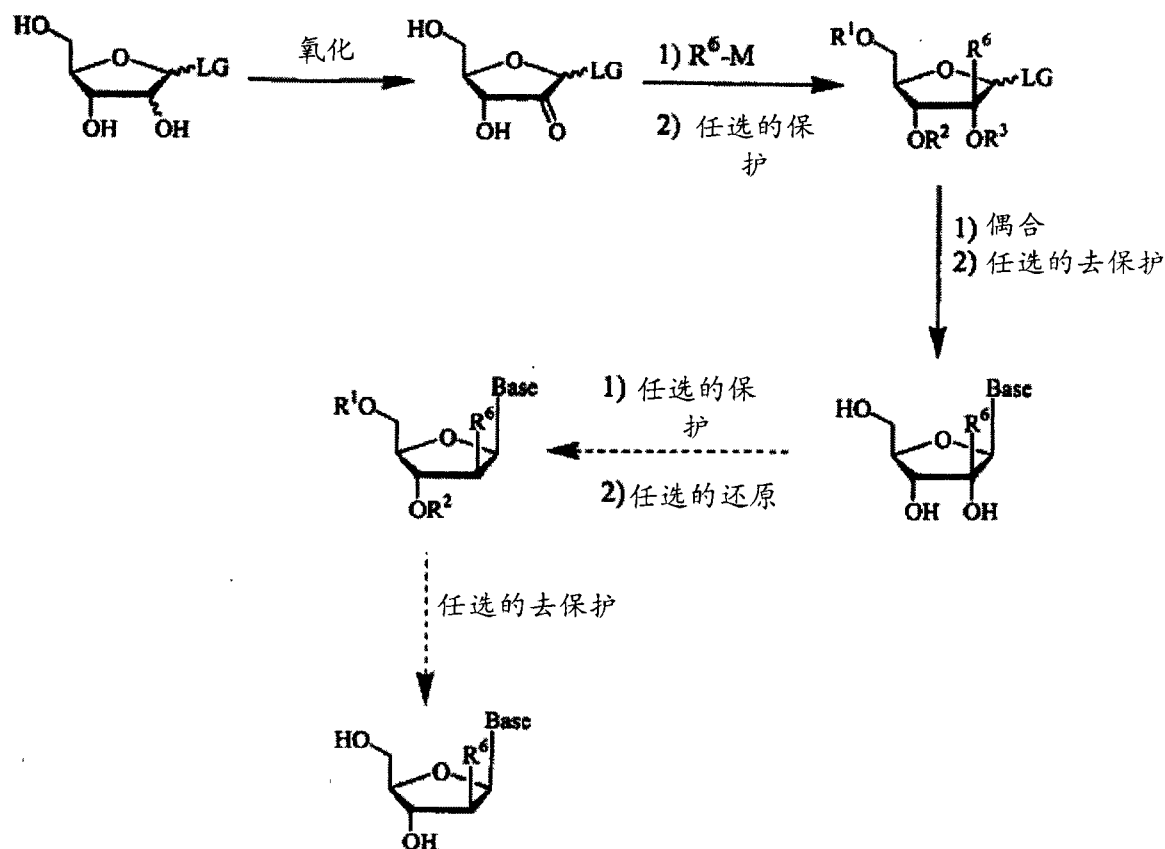
然后可以在 TBAF、酮和合适的非质子溶剂中，在合适的温度下，与有机金属碳亲核试剂，如格氏试剂、有机锂、二烷基铜锂或 R⁶-SiMe₃ 偶合，以得到 2'-烷基化的糖。通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，用合适的保护基团，典型地用酰基或甲硅烷基将烷基化的糖任选地保护起来。

然后通过本领域技术人员公知的方法，按 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994 的教导，将任选保护的糖与 BASE 偶合。例如，可以在适当的溶剂和合适的温度下，用路易斯酸如四氯化锡、四氯化钛或三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯，将酰基化的糖与甲硅烷基化的碱偶合。或者，可以在三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯存在的情况下，将卤代-糖与甲硅烷基化的碱偶合。

然后，通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，可以将核苷去保护。

在特定的实施方案中，需要 2'-C-分枝的核糖核苷。核糖核苷的合成示于方案 3 中。或者，需要脱氧核糖核苷。为了获得这些核苷，可通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，将所形成的核糖核苷任选地保护起来，然后可以用合适的还原剂将 2'-OH 还原。任选地，可以将 2'-羟基活化以利于还原；即通过 Barton 还原。

方案 3



2. 预形成核苷的修饰

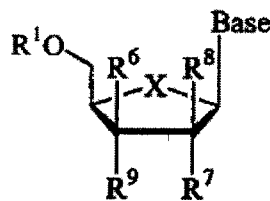
用于该方法的关键起始材料是具有 2'-OH 和 2'-H 的适当取代的核苷。核苷可以购买获得，或者可通过任何已知的方法，包括标准偶合技术制得。

通过本领域技术人员公知的方法,按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导, 可以用合适的保护基团, 典型地用酰基或甲硅烷基任选地保护核苷。

然后在相容的溶剂和合适的温度下, 用适当的氧化剂将适当保护的核苷氧化, 以获得 2'-修饰的糖。可能的氧化剂为琼斯试剂(铬酸与硫酸的混合物)、科林试剂(联吡啶氧化 Cr(VI)、Corey 试剂(氯铬酸吡啶盐)、吡啶重铬酸盐、重铬酸、高锰酸钾、MnO₂、四氧化钨、相转移催化剂如聚合物负载的铬酸或高锰酸盐、Cl₂-吡啶、H₂O₂-钼酸铵、NaBrO₂-CAN、NaOCl 的 HOAc 溶液、亚铬酸铜、氧化铜、阮内镍、乙酸钼、米尔文-庞道夫-沃莱试剂(叔羟氧基铝和另一种酮)和 N-溴琥珀酰亚胺。

然后, 通过本领域技术人员公知的方法, 按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导, 可以将核苷去保护。

在特定的实施方案中, 需要 2'-C-分枝的核糖核苷。核糖核苷的合成示于方案 4 中。或者, 需要脱氧核糖核苷。为了获得这些核苷, 可通过本领域技术人员公知的方法, 按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导, 将所形成的核糖核苷任选地保护起来, 然后可以用合适的还原剂将 2'-OH 还原。任选地, 可以将 2'-羟基活化以利于还原; 即通过 Barton 还原。



其中 Base、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、Y、 W^1 、 W^2 、 W^3 、X、 X^1 、 X^2 和 X^3 如本文所定义。

1 用适当修饰的糖将核碱糖基化

用于该方法的关键起始材料是用适当的离去基团(LG)，例如酰基或卤素适当取代的具有 3'-OH 和 3'-H 的糖。糖可以购买获得，或者可通过任何已知的方法，包括标准差向异构化、取代、氧化和还原技术制得。然后在相容的溶剂和合适的温度下，用适当的氧化剂将取代的糖氧化，以获得 3'-修饰的糖。可能的氧化剂为琼斯试剂(铬酸与硫酸的混合物)、科林试剂(联吡啶氧化 Cr(VI)、Corey 试剂(氯铬酸吡啶盐)、吡啶重铬酸盐、重铬酸、高锰酸钾、 MnO_2 、四氧化钨、相转移催化剂如聚合物负载的铬酸或高锰酸盐、 Cl_2 -吡啶、 H_2O_2 -钼酸铵、 $NaBrO_2$ -CAN、NaOCl 的 HOAc 溶液、亚铬酸铜、氧化铜、阮内镍、乙酸钼、米尔文-庞道夫-沃莱试剂(叔羟氧基铝和另一种酮)和 N-溴琥珀酰亚胺。

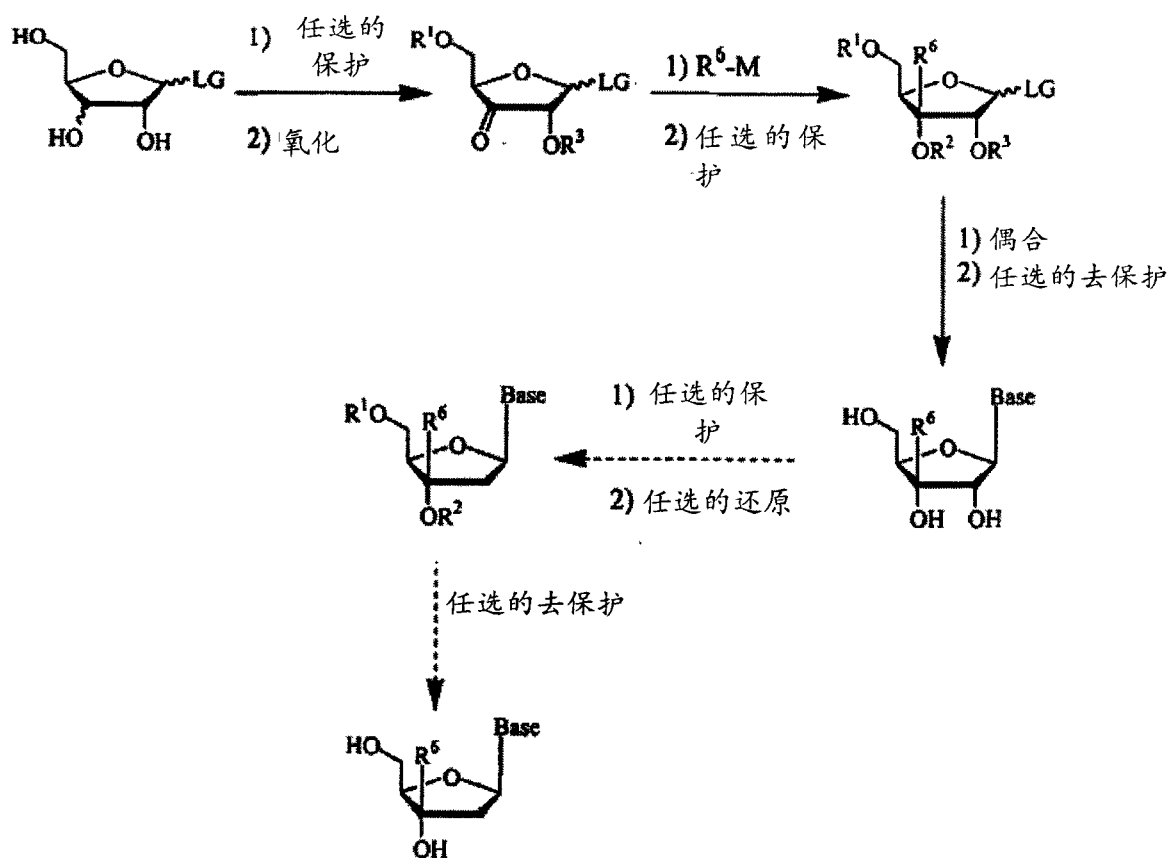
然后可以在合适的温度下，在 TBAF、酮和合适的非质子溶剂中，与有机金属碳亲核试剂，如格氏试剂、有机锂、二烷基铜锂或 R^6 -SiMe₃ 偶合，以得到 3'-C 分枝的糖。通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，用合适的保护基团，典型地用酰基或甲硅烷基将 3'-C 分枝的糖任选地保护起来。

然后通过本领域技术人员公知的方法，按 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994 的教导，使任选保护的糖与 BASE 偶合。例如，可以在适当的溶剂和合适的温度下，用路易斯酸如四氯化锡、四氯化钛或三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯，使酰基化的糖与甲硅烷基化的碱偶合。或者，可以在三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯存在的情况下，将卤代-糖与甲硅烷基化的碱偶合。

然后，通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 第二版, 1991 的教导，可以将核苷去保护。

在特定的实施方案中，需要 3'-C-分枝的核糖核苷。核糖核苷的合成示于方案 5 中。或者，需要脱氧核糖核苷。为了获得这些核苷，可通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 第二版, 1991 的教导，将所形成的核糖核苷任选地保护起来，然后用合适的还原剂将 2'-OH 还原。任选地，可以将 2'-羟基活化以利于还原；即通过 Barton 还原。

方案 5



2. 预形成核苷的修饰

用于该方法的关键起始材料是具有 3'-OH 和 3'-H 的适当取代的核苷。核苷可以购买获得，或者可通过任何已知的方法，包括标准偶合技术制得。通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，可以用合适的保护基团，典型地用酰基或甲硅烷基任选地保护核苷。

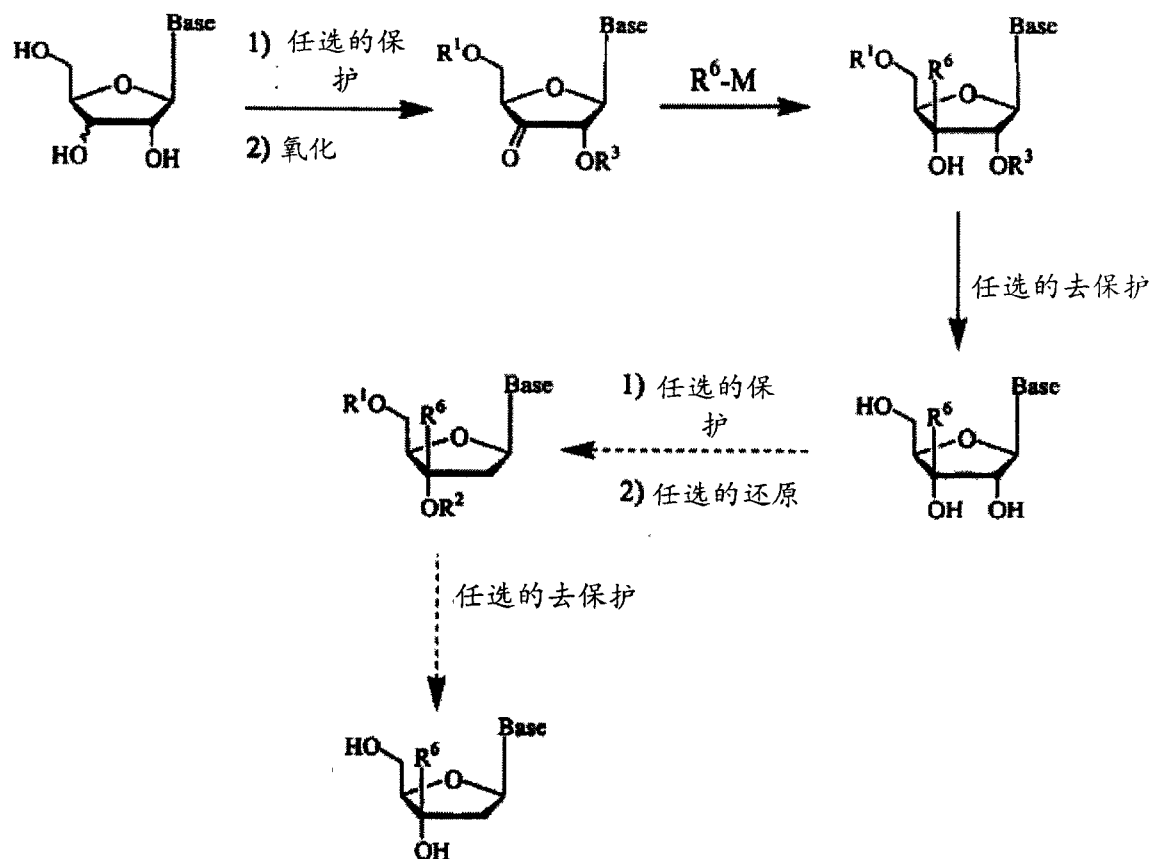
然后在相容的溶剂和合适的温度下，用适当的氧化剂将适当保护的核苷氧化，以获得 2'-修饰的糖。可能的氧化剂为琼斯试剂(铬酸与硫酸的混合物)、科林试剂(联吡啶氧化 $Cr(VI)$)、Corey 试剂(氯铬酸吡啶盐)、吡啶重铬

酸盐、重铬酸、高锰酸钾、 MnO_2 、四氧化钨、相转移催化剂如聚合物负载的铬酸或高锰酸盐、 Cl_2 -吡啶、 H_2O_2 -钼酸铵、 NaBrO_2 -CAN、 NaOCl 的HOAc溶液、亚铬酸铜、氧化铜、阮内镍、乙酸钷、米尔文-庞道夫-沃莱试剂(叔羟基铝和另一种酮)和N-溴琥珀酰亚胺。

然后，通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，可以将核苷去保护。

在特定的实施方案中，需要 3'-C-分枝的核糖核苷。核糖核苷的合成示于方案 6 中。或者，需要脱氧核糖核苷。为了获得这些核苷，可通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，将所形成的核糖核苷任选地保护起来，然后用合适的还原剂将 2'-OH 还原。任选地，可以将 2'-羟基活化以利于还原，即通过 Barton 还原。

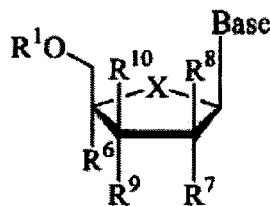
方案 6



在本发明的另一个实施方案中，需要 L-对映异构体。因此，可根据与前述相同的常规方法，用相应的 L-糖或核苷 L-对映异构体作为起始材料开始，制备对应本发明化合物的 L-对映异构体。

4'-C-分枝核苷的常规合成

可通过下列常规方法中的一种制备具有下列结构的 4'-C-分枝核糖核苷：



其中 Base、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、Y、 W^1 、 W^2 、 W^3 、X、 X^1 、 X^2 和 X^3 如本文所定义。

1. 从戊二醛-呋喃糖的修饰

用于该方法的关键起始材料是适当取代的戊二醛-呋喃糖。戊二醛-呋喃糖可以购买获得，或者可通过任何已知的方法，包括标准差向异构化、取代和环化技术制得。

在一个实施方案中，用适当取代的己糖制备戊二醛-呋喃糖。己糖可以购买获得，或者可通过任何已知的方法，包括标准差向异构化(例如通过碱处理)、取代和偶合技术制得。己糖可以是呋喃糖的形式，或者是通过本领域已知的任何方法，例如按照 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994 的教导方法进行环化的，典型地通过选择性地保护己糖，以得到合适的六呋喃糖。

然后在相容的溶剂和合适的温度下，用适当的氧化剂将六呋喃糖的 4'-羟基亚甲基氧化，以获得 4'-醛-修饰的糖。可能的氧化剂为琼斯试剂(铬酸与硫酸的混合物)、科林试剂(联吡啶氧化 Cr(VI))、Corey 试剂(氯铬酸吡啶盐)、吡啶重铬酸盐、重铬酸、高锰酸钾、 MnO_2 、四氧化钨、相转移催化剂如聚合物负载的铬酸或高锰酸盐、 Cl_2 -吡啶、 H_2O_2 -钼酸铵、 $NaBrO_2$ -CAN、NaOCl 的 HOAc 溶液、亚铬酸铜、氧化铜、阮内镍、乙酸钡、米尔文-庞道夫-沃莱试剂(叔羟基铝和另一种酮)和 N-溴琥珀酰亚胺，尽管典型地在室温下使

用 H_3PO_4 、DMSO 和 DCC 的苯/吡啶混合物溶液。

然后，通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，可以用合适的保护基团，典型地用酰基或甲硅烷基任选地保护戊二醛-呋喃糖。然后在碱如氢氧化钠存在的情况下，受保护的戊二醛-呋喃糖可与合适的亲电子烷基、卤代-烷基(即 CF_3)、烯基或炔基(即丙烯基)偶合，以获得 4'-烷基化的糖。或者，在碱如氢氧化钠存在的情况下，使用适当的极性溶剂如二氧杂环乙烷，在合适的温度下，可以使受保护的戊二醛-呋喃糖与相应的羰基如甲醛偶合，然后用合适的还原剂将其还原，以得到 4'-烷基化的糖。在一个实施方案中，典型地在乙腈和室温下，使用 $\text{PhOC}(\text{S})\text{Cl}$ 、DMAP 来进行还原，然后处理在甲苯中回流的 ACCN 和 TMSS 。

然后通过本领域技术人员公知的方法，按 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994 的教导，将任选活化的糖与 BASE 偶合。例如，可以在适当的溶剂和合适的温度下，用路易斯酸如四氯化锡、四氯化钛或三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯，将酰基化的糖与甲硅烷基化的碱偶合。

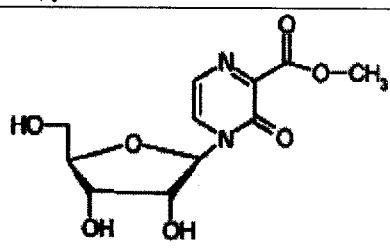
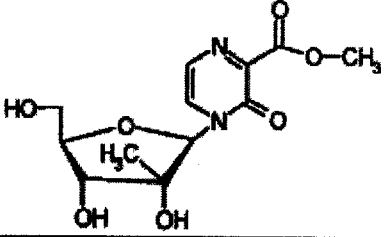
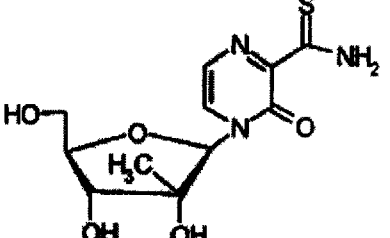
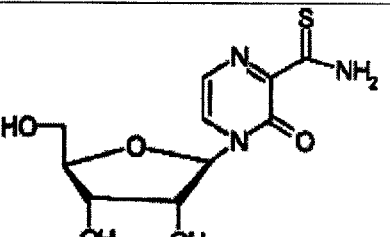
然后，通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 的教导，可以将核苷去保护。

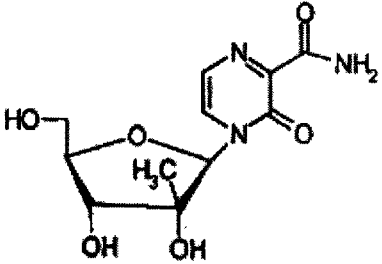
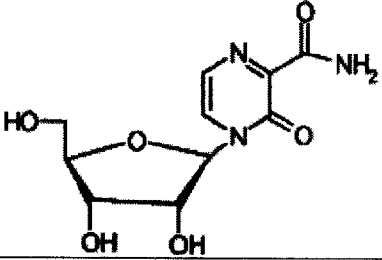
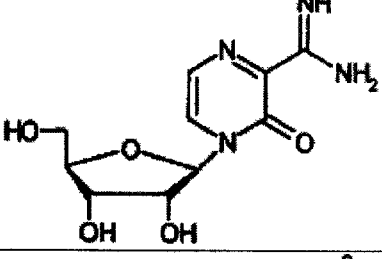
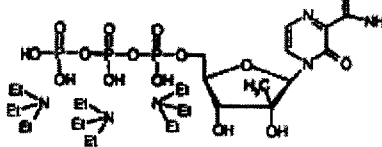
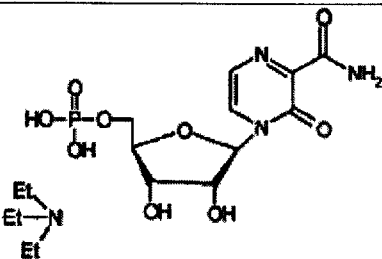
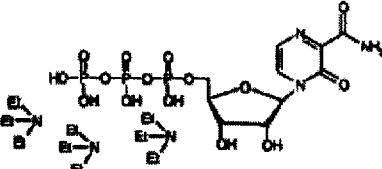
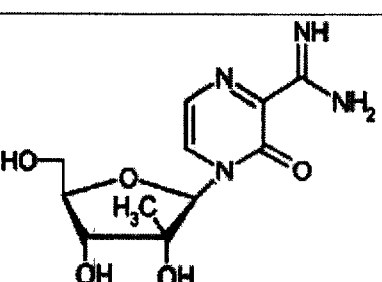
在特定的实施方案中，需要 4'-C-分枝的核糖核苷。或者，需要脱氧核糖核苷。为了获得这些脱氧核糖核苷，可通过本领域技术人员公知的方法，按 Greene 等人 Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley 和 Sons, 第

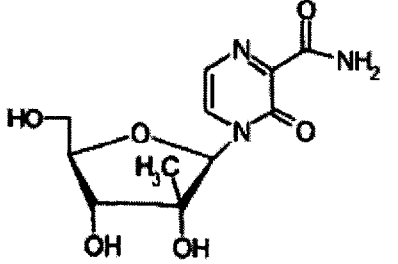
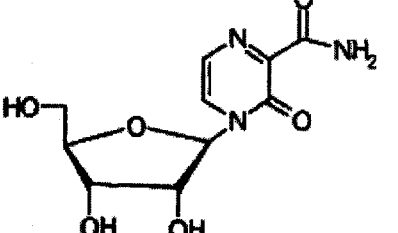
二版,1991 的教导,将所形成的核糖核苷任选地保护起来,然后可以用合适的还原剂将 2'-OH 还原。任选地,可以将 2'-羟基活化以利于还原,即通过 Barton 还原。

在本发明的另一个实施方案中,需要 L-对映异构体。因此,可根据与前述相同的常规方法,用相应的 L-戊二醛-咪喃糖作为起始材料开始,制备对应本发明化合物的 L-对映异构体。

下表显示使用上述方法制备的许多化合物:

结构	化学式	分子量
	C11 H14 N2 O7	286.2386
	C12 H16 N2 O7	300.2654
	C11 H15 N3 O5 S	301.3215
	C10 H13 N3 O5 S	287.2947

	C11 H15 N3 O6	285.2545
	C10 H13 N3 O6	271.2277
	C10 H14 N4 O5	270.2436
	C11 H18 N3 O15 P3 . 3 C6 H15 N	828.7657
	C10 H14 N3 O9 P . C6 H15 N	452.3981
	C10 H16 N3 O15 P3 . 3 C6 H15 N	814.7389
	C11 H16 N4 O5	284.2704

	C11 H15 N3 O6	285.2545
	C10 H13 N3 O6	271.2277

在下列实施例中，通过举例描述本发明。本领域普通技术人员将理解，这些实施例绝非限制，在不背离本发明精神和范围的情况下，可以对细节进行改变。

VIII. 抗黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒活性

化合物通过抑制黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒聚合酶，通过抑制复制周期所需的其它酶，或通过其它途径可表现出抗黄病毒、瘟病毒或肝炎病毒活性。

实施例 1

核苷转化为活化的三磷酸盐或酯的磷酸化测定

为了确定化合物的细胞代谢，从 American Type Culture Collection(Rockville, MD)获得 HepG2 细胞，使它们在 225 cm² 组织培养瓶中、在补充有非必需氨基酸、1%青霉素-链霉素的最少必需培养基中生长。每三天更新培养基，每周将细胞分培养。在通过暴露至 30 mL 胰岛素-EDTA 10 分钟以剥离粘附的单层细胞并用培养基连续洗涤三次后，将汇合的 HepG2

细胞以 2.5×10^6 细胞/孔的密度接种在 6-孔板中，并在特定的时间段暴露于 $10 \mu\text{M}$ [^3H]标记的活性化合物(500 dpm/pmol)。将细胞保持在 37°C 和 $5\% \text{ CO}_2$ 的气氛中。在选定的时间点，用冰冻的磷酸盐缓冲盐水(PBS)将细胞洗涤三次。通过将细胞小团与 60% 甲醇在 -20°C 培育过夜，然后在冰浴中用另外的 $20 \mu\text{L}$ 冰甲醇萃取一小时，以萃取细胞内的活性化合物及其各自的代谢物。然后将萃取物合并，在轻柔过滤的空气流中干燥，保存在 -20°C 直至 HPLC 分析。

实施例 2

在猕猴中的生物利用度测定

在研究开始前一周内，通过手术给猕猴植入慢性静脉导管和皮下静脉接入口(VAP)以利于血液收集，并进行身体检查，包括组织学和血清化学评价，记录体重。每只猴子(总共六只)通过静脉推注(3 只猴子，IV)、或通过口饲法(3 只猴子，PO)接受约 $250 \mu\text{Ci } ^3\text{H}$ 活性，其中每剂量的活性化合物的剂量水平为 10 mg/kg ，剂量浓度为 5 mg/mL 。在给药前称取每个给药注射器的重量，以通过重量确定所施用剂型的数量。在指定的间隔(给药前约 18-0 小时、给药后 0-4、4-8 和 8-12 小时)，通过捕捉板收集尿样并进行处理。通过慢性静脉导管和 VAP，或者如果慢性静脉导管方法为不可能，从外周血管(给药前、给药后 0.25、0.5、1、2、3、6、8、12 和 24 小时)同样地收集血样。分析血样和尿样的最大浓度(C_{max})、获得最大浓度的时间(T_{max})、曲线下面积(AUC)、剂量浓度的半衰期($T_{1/2}$)、清除率(CL)、稳态体积和分布(V_{ss})以及生物利用度(F)。

实施例 3

骨髓毒性测定

从正常健康志愿者中收集人骨髓细胞，按照前述 Sommadossi J-P, Carlisle R. “Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells in vitro” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; 31 :452-454; 和 Sommadossi J-P, Schinazi RF、Chu CK、Xie M-Y. “Comparison of cytotoxicity of the(-)- and (+)-enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells” *Biochemical Pharmacology* 1992; 44: 1921- 1925 所述，通过菲可帕克梯度离心分离单核群。使用双层软琼脂或甲基纤维素方法，进行 CFU-GM 和 BFU-E 培养基测定。在组织培养基介质中稀释药物并过滤。在 37°C 和 5% CO₂ 的潮湿空气气氛中 14 至 18 天后，使用反向显微镜计数大于 50 个细胞的集落。将结果表示为药物存在时的集落形成相对于溶剂对照培养物的抑制百分比。

实施例 4

线粒体毒性测定

在 12-孔板中如上所述培养 HepG2 细胞，按照 Pan-Zhou X-R、Cui L、Zhou X-J、Sommadosi J-P、Darley-Usmer VM. “Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells” *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 496- 503 的教导，将其暴露于各种浓度的药物。在 4 天的药物暴露后，使用 Boehringer 乳酸测定试剂盒，测量

培养介质中的乳酸水平。按照血球计计数所测量的细胞数量将乳酸水平标准化。

实施例 5

细胞毒性测定

以 5×10^3 至 5×10^4 /孔的比率将细胞接种到 96-孔板中, 在 37°C 和潮湿的 $\text{CO}_2(5\%)$ 气氛中, 使之在生长培养基中过夜。然后添加包含药物的系列稀释物的新生长培养基。在培育 4 天后, 将培养基固定在 50% TCA 中, 用磺酰罗丹明 B 染色。在 550 nm 读取光密度。将细胞毒性浓度表达为减少 50% 细胞数所需的浓度(CC_{50})。

实施例 6

细胞保护测定(CPA)

基本上按照 Baginski, S. G.; Pevear, D. C.; Seipel, M.; Sun, S. C. C.; Benetatos, C. A.; Chunduru, S. K.; Rice, C. M. 和 M. S. Collett “Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound” *PNAS USA* 2000, 97(14), 7981- 7986 所述进行该测定。在使用前 24 小时, 将 MDBK 细胞(ATCC)接种到 96-孔培养板上((4,000 细胞/孔)。在以 0.02 噬菌斑形成单位(PFU)/孔的感染复数(MOI)用 BVDV(菌株 NADL, ATCC)感染后, 向受感染和未感染的细胞中添加测试化合物的系列稀释物, 使生长培养基中的 DMSO 的最终浓度为 0.5%。每个稀释物重复测试四次。调整细胞密度和病毒接种体, 以保证细胞在整个实验过程中连续生长, 并且在感染后四天, 在未治疗的对照中获得大于 90% 的病毒诱导的细胞破坏。在四天后, 用 50% TCA 固定板, 用磺酰罗丹明 B

染色。在微板计数器上，以 550 nm 读取孔的光密度。50%有效浓度(EC₅₀)值的定义为获得病毒的细胞病变效果减少 50%的化合物浓度。

噬菌斑减少测定

对于每种化合物，通过噬菌斑减少测定法在两个 24-孔板中确定有效浓度。用 100 PFU/孔病毒感染细胞单层。然后，将测试化合物在 MEM 中的系列稀释物添加到单层中，该 MEM 补充有 2%灭活血清和 0.75%甲基纤维素。将培养物在 37°C 再培育 3 天，然后用 50%乙醇和 0.8%结晶紫固定，洗涤并空气干燥。然后将噬菌斑计数，以确定获得 90%病毒抑制的浓度。

实施例 7

产率减少测定

对于每种化合物，通过产率减少测定法在两个 24-孔板中确定获得病毒负荷减少 6 个对数所需的浓度。按照 Baginski, S. G.; Pevear, D. C.; Seipel, M.; Sun, S. C. C.; Benetatos, C. A.; Chunduru, S. K.; Rice, C. M. 和 M. S. Collett “Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound” *PNAS USA* 2000, 97(14), 7981- 7986 中所述，作少许修改，进行该测定。简言之，在用 BVDV(NADL 菌株)以 0.1 PFU/孔的感染复数(MOI)感染前 24 小时，将 MDBK 细胞接种到 24-孔板上(2×10^5 细胞/孔)。向细胞中添加测试化合物的系列稀释物，使生长培养基中的 DMSO 的最终浓度为 0.5%。每个稀释物测试三次。在三天后，通过冷冻-解冻循环将细胞培养物(细胞单层和悬浮物)裂解，通过噬菌斑测定定量病毒产率。简言之，在使用前 24 小时，将 MDBK 细胞接种到 6-孔板上(5×10^5 细胞/孔)。用 0.2 mL 测试裂解物将细胞培育 1

小时，洗涤，在生长培养基中用 0.5% 琼脂糖覆盖。3 天后，用 3.5% 甲醛固定细胞单层，用 1% 结晶紫(50%w/v 乙醇溶液)染色，以显现出噬菌斑。将噬菌斑计数，以确定获得病毒负荷减少 6 个对数的浓度。

已经参考某些实施方案描述了本发明。从本发明前面的详细描述中，本发明的变化和修改对本领域技术人员将变得显而易见。