



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118234499 A

(43) 申请公布日 2024.06.21

(21) 申请号 202280073609.4

(22) 申请日 2022.09.02

(30) 优先权数据

63/240,578 2021.09.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/042545 2022.09.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/034617 EN 2023.03.09

(71) 申请人 阿堤亚制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J-p·索玛迪西 A·莫萨

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平

(51) Int.Cl.

A61K 31/7076 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

C07H 19/20 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

权利要求书19页 说明书55页

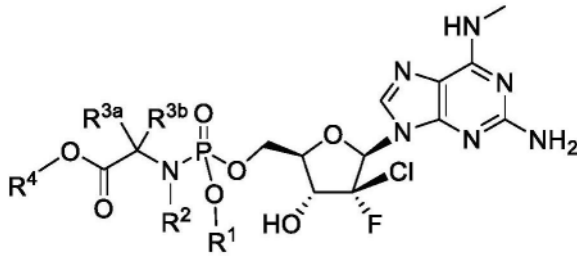
(54) 发明名称

用于黄病毒治疗的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸

(57) 摘要

本发明涉及治疗感染黄病毒属病毒的有需要的宿主的新方法,所述黄病毒属病毒特别地是登革热病毒、黄热病病毒、寨卡病毒和西尼罗河病毒,所述宿主通常为人类。

1. 一种方法,其包括施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐:



式 I

以治疗有需要的感染黄病毒的人类宿主;

其中:

R¹是氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、芳基、-(C₁-C₄烷基)芳基、杂芳基或杂烷基;

R²是氢或C₁₋₆烷基;

R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基;和

R⁴是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₇环烷基、-(C₁-C₄烷基)芳基、芳基、杂芳基或杂烷基。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中R¹是氢。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中R¹是苯基。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中R²是氢。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中R^{3a}和R^{3b}是氢和C₁₋₆烷基。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中R⁴是C₁₋₆烷基。

7. 根据权利要求1所述的方法,

其中

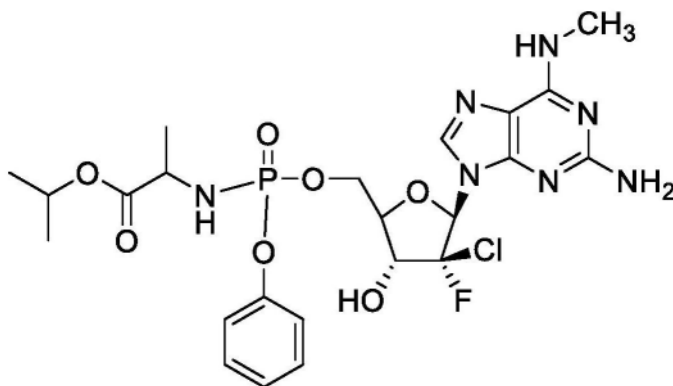
R¹是芳基;

R²是氢;

R^{3a}是甲基;和

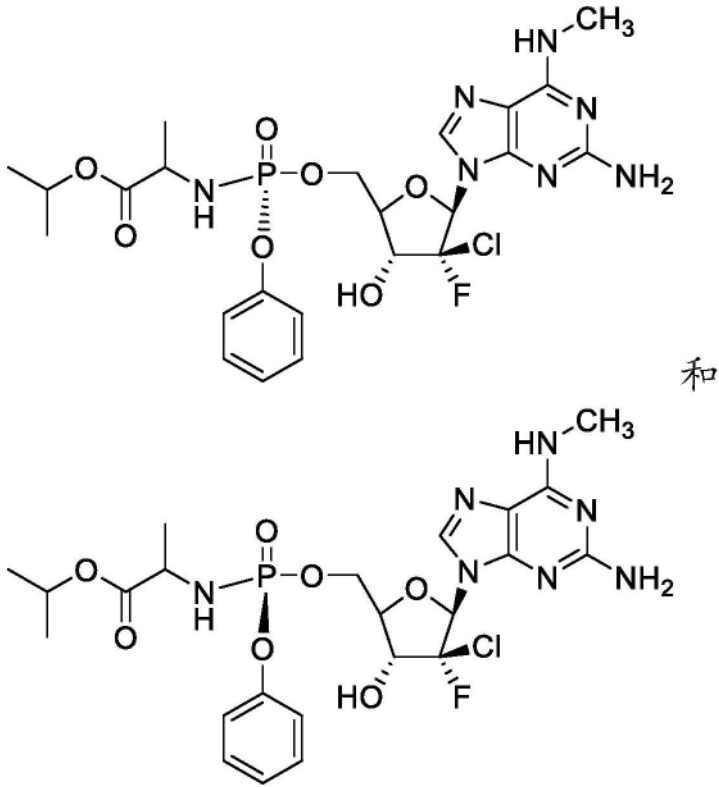
R⁴是C₁₋₆烷基。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述化合物为下式:



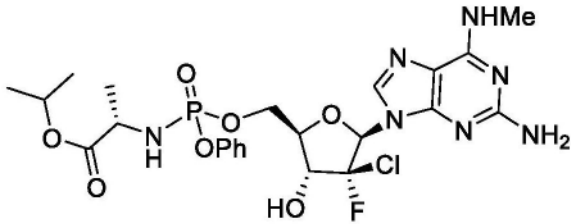
或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述化合物选自:



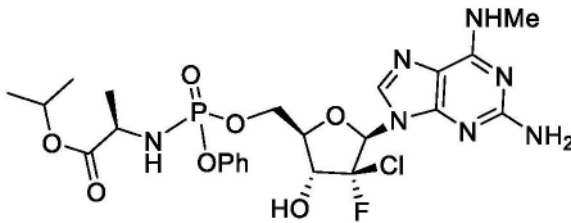
或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述化合物为:



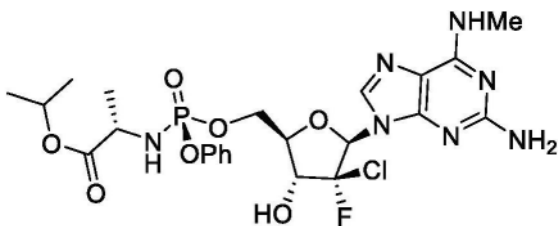
或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求8所述的方法,其中所述化合物为:



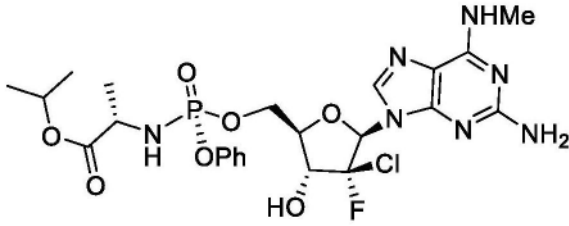
或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求9所述的方法,其中所述化合物为:



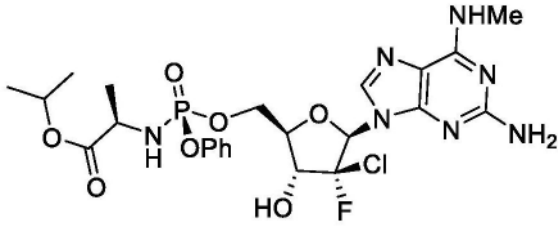
或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求9所述的方法,其中所述化合物为:



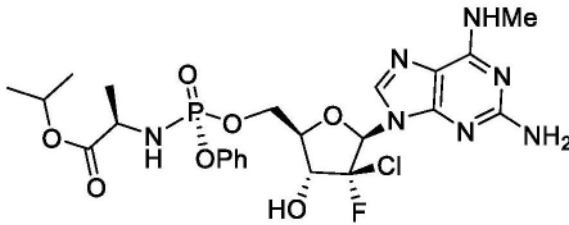
或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求9所述的方法,其中所述化合物为:



或其药学上可接受的盐。

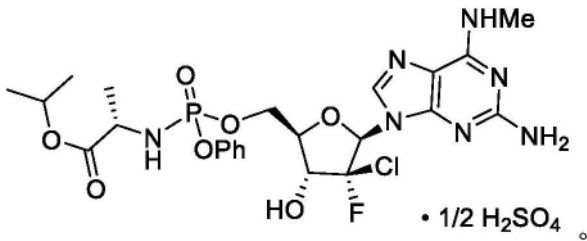
15. 根据权利要求9所述的方法,其中所述化合物为:



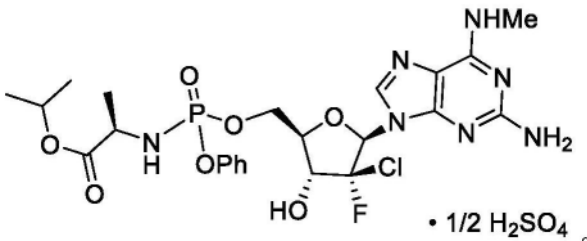
或其药学上可接受的盐。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的盐为半硫酸盐。

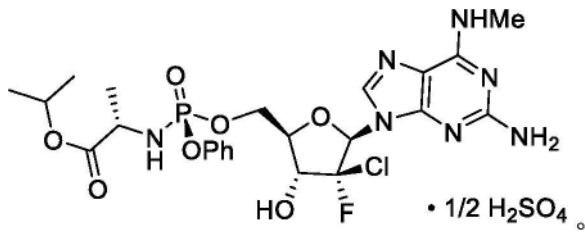
17. 根据权利要求8所述的方法,其中所述化合物为:



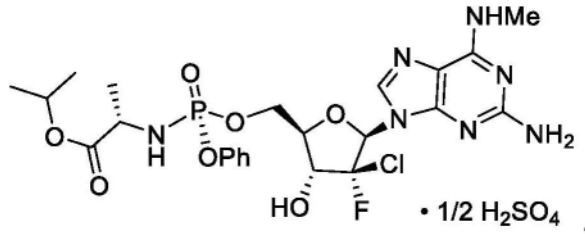
18. 根据权利要求8所述的方法,其中所述化合物为:



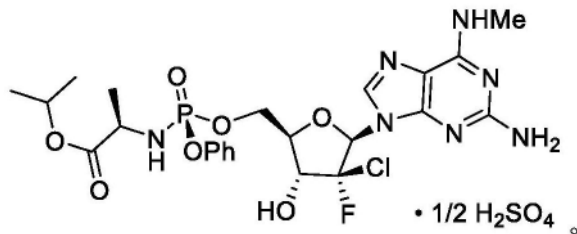
19. 根据权利要求9所述的方法,其中所述化合物为:



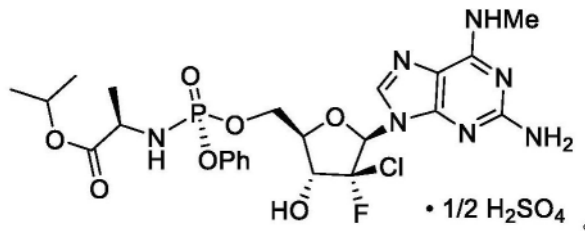
20. 根据权利要求9所述的方法,其中所述化合物为:



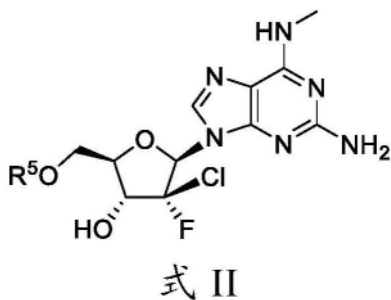
21. 根据权利要求9所述的方法,其中所述化合物为:



22. 根据权利要求9所述的方法,其中所述化合物为:

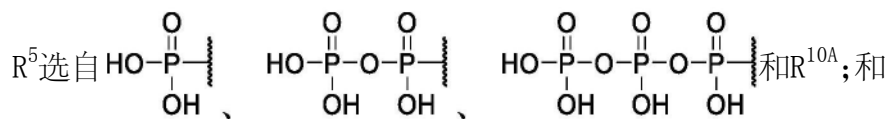


23. 一种方法,其包括施用有效量的式II的化合物或其药学上可接受的盐:



以治疗有需要的感染黄病毒的人类宿主;

其中:



R^{10A}是稳定的磷酸盐前药,其在体内代谢为单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中R⁵为R^{10a}。

25. 根据权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述病毒选自登革热病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒和寨卡病毒。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述病毒为登革热病毒。

27. 根据权利要求25所述的方法,其中所述病毒为黄热病病毒。

28. 根据权利要求25所述的方法,其中所述病毒为西尼罗河病毒。

29. 根据权利要求25所述的方法,其中所述病毒为寨卡病毒。

30. 根据权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述化合物为适合口服给药的剂型。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中口服剂型为固体口服剂型。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述口服剂型为片剂。

33. 根据权利要求31所述的方法,其中所述口服剂型为胶囊。

34. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中施用约500mg至约850mg的所述化合物。

35. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中施用约500mg至约650mg的所述化合物。

36. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中施用约600mg至约750mg的所述化合物。

37. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中施用约650mg至约850mg的所述化合物。

38. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约550mg的所述化合物。

39. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约575mg的所述化合物。

40. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约600mg的所述化合物的半硫酸盐。

41. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约625mg的所述化合物的半硫酸盐。

42. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约700mg的所述化合物。

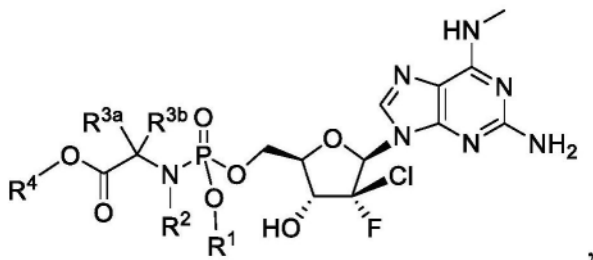
43. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约775mg的所述化合物的半硫酸盐。

44. 根据权利要求1-43中任一项所述的方法,其中所述化合物每天施用一次。

45. 根据权利要求1-43中任一项所述的方法,其中所述化合物每天施用两次。

46. 根据权利要求1-43中任一项所述的方法,其中所述化合物每天施用四次。

47. 式I化合物或其药学上可接受的盐:



式 I

用于治疗有需要的感染黄病毒的人类宿主;

其中：

R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基、 $-(C_{1-4}$ 烷基)芳基、杂芳基或杂烷基；

R^2 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基；和

R^4 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-(C_{1-4}$ 烷基)芳基、芳基、杂芳基或杂烷基。

48. 根据权利要求47所述用途的化合物，其中 R^1 是氢。

49. 根据权利要求47所述用途的化合物，其中 R^1 是苯基。

50. 根据权利要求47-49中任一项所述用途的化合物，其中 R^2 是氢。

51. 根据权利要求47-50中任一项所述用途的化合物，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 是氢和 C_{1-6} 烷基。

52. 根据权利要求47-51中任一项所述用途的化合物，其中 R^4 是 C_{1-6} 烷基。

53. 根据权利要求47所述用途的化合物，

其中

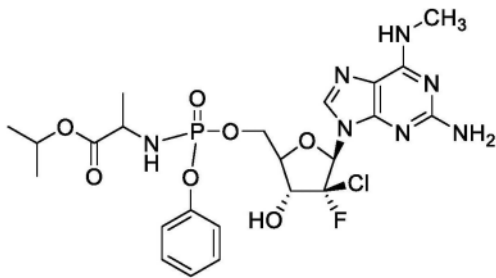
R^1 是芳基；

R^2 是氢；

R^{3a} 是甲基；和

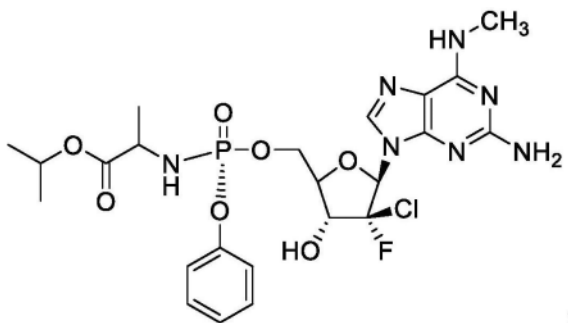
R^4 是 C_{1-6} 烷基。

54. 根据权利要求47所述用途的化合物，其中所述化合物为下式：

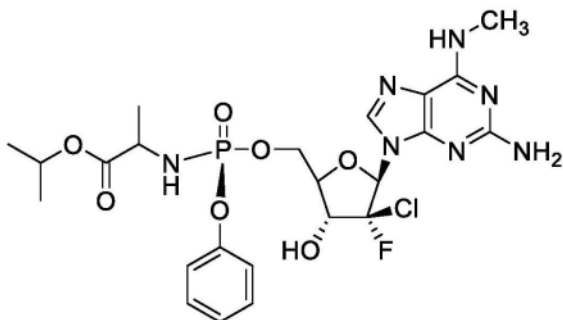


或其药学上可接受的盐。

55. 根据权利要求54所述用途的化合物，其中所述化合物选自：

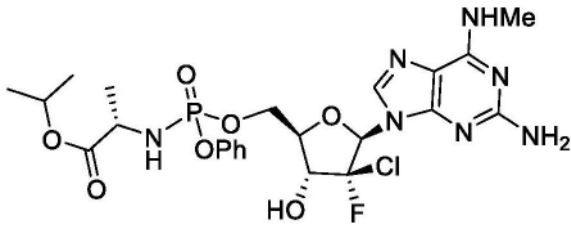


和



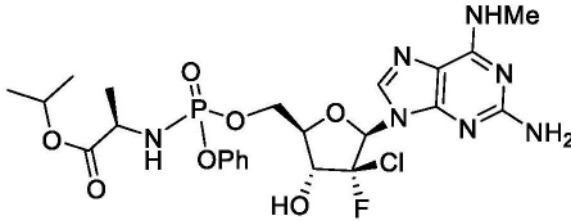
或其药学上可接受的盐。

56. 根据权利要求54所述用途的化合物,其中所述化合物为:



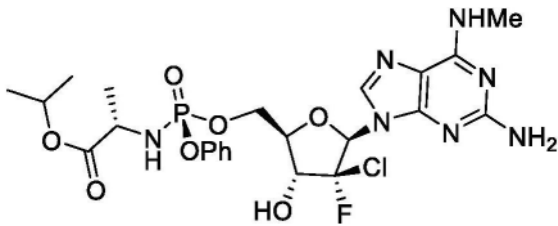
或其药学上可接受的盐。

57. 根据权利要求54所述用途的化合物,其中所述化合物为:



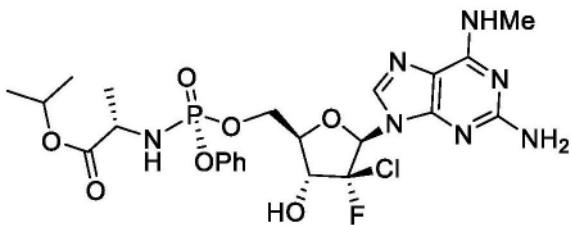
或其药学上可接受的盐。

58. 根据权利要求56所述用途的化合物,其中所述化合物为:



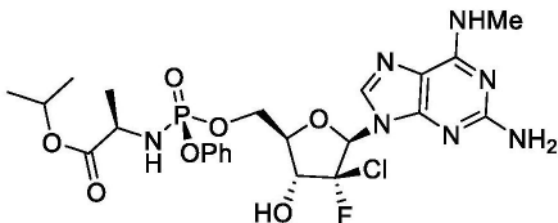
或其药学上可接受的盐。

59. 根据权利要求56所述用途的化合物,其中所述化合物为:



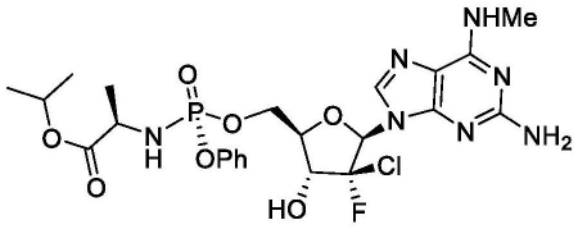
或其药学上可接受的盐。

60. 根据权利要求57所述用途的化合物,其中所述化合物为:



或其药学上可接受的盐。

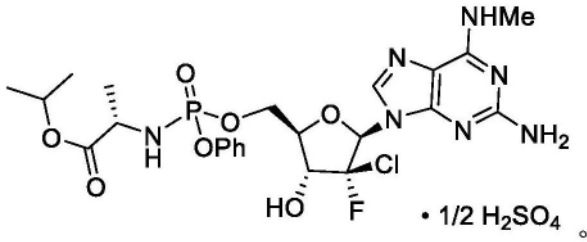
61. 根据权利要求57所述用途的化合物,其中所述化合物为:



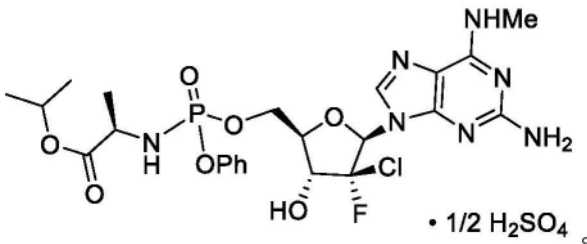
或其药学上可接受的盐。

62. 根据权利要求47-61中任一项所述用途的化合物,其中所述药学上可接受的盐为半硫酸盐。

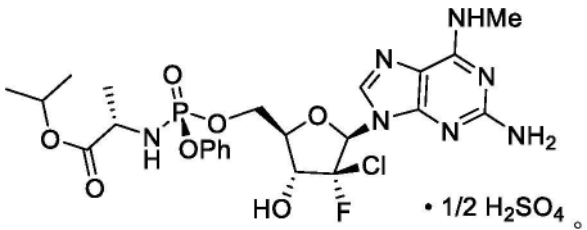
63. 根据权利要求56所述用途的化合物,其中所述化合物为:



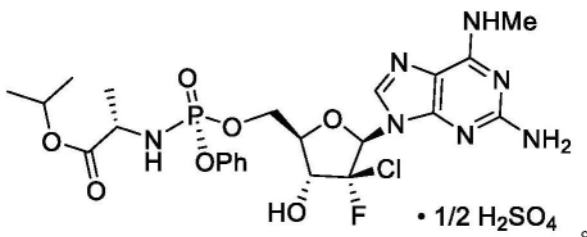
64. 根据权利要求57所述用途的化合物,其中所述化合物为:



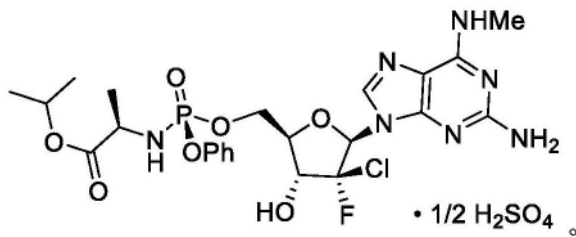
65. 根据权利要求63所述用途的化合物,其中所述化合物为:



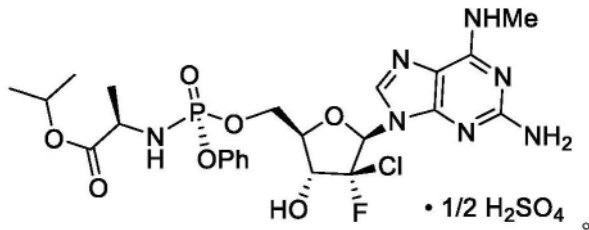
66. 根据权利要求63所述用途的化合物,其中所述化合物为:



67. 根据权利要求64所述用途的化合物,其中所述化合物为:



68. 根据权利要求64所述用途的化合物,其中所述化合物为:



69. 根据权利要求47-68中任一项所述用途的化合物,其中所述病毒选自登革热病毒、黄热病病毒、西尼罗河病毒和寨卡病毒。

70. 根据权利要求69所述用途的化合物,其中所述病毒为登革热病毒。

71. 根据权利要求69所述用途的化合物,其中所述病毒为黄热病病毒。

72. 根据权利要求69所述用途的化合物,其中所述病毒为西尼罗河病毒。

73. 根据权利要求69所述用途的化合物,其中所述病毒为寨卡病毒。

74. 根据权利要求47-73中任一项所述用途的化合物,其中所述化合物为适合口服给药的剂型。

75. 根据权利要求74所述用途的化合物,其中口服剂型为固体口服剂型。

76. 根据权利要求75所述用途的化合物,其中所述口服剂型为片剂。

77. 根据权利要求75所述用途的化合物,其中所述口服剂型为胶囊。

78. 根据权利要求47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用约500mg至约850mg的所述化合物。

79. 根据权利要求47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用约500mg至约650mg的所述化合物。

80. 根据权利要求47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用约600mg至约750mg的所述化合物。

81. 根据权利要求47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用约650mg至约850mg的所述化合物。

82. 根据权利要求47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约550mg的所述化合物。

83. 根据权利要求47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约575mg的所述化合物。

84. 根据权利要求47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约600mg的所述化合物的半硫酸盐。

85. 根据权利要求47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约625mg的所述化合物的半硫酸盐。

86. 根据权利要求47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约700mg的所述化合物。

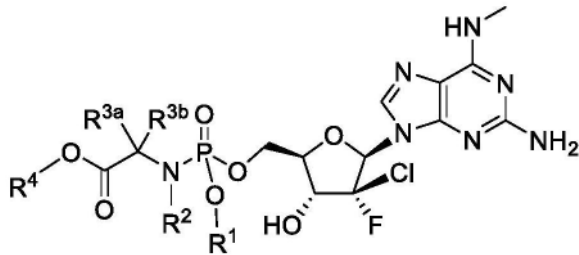
87. 根据权利要求47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约775mg的所述化合物的半硫酸盐。

88. 根据权利要求47-87中任一项所述用途的化合物,其中所述化合物每天施用一次。

89. 根据权利要求47-87中任一项所述用途的化合物,其中所述化合物每天施用两次。

90. 根据权利要求47-87中任一项所述用途的化合物,其中所述化合物每天施用四次。

91. 式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人类宿主的黄病毒感染的药物中的用途:



式 I

其中:

R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基、-(C_1 - C_4 烷基)芳基、杂芳基或杂烷基;

R^2 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;和

R^4 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、-(C_1 - C_4 烷基)芳基、芳基、杂芳基或杂烷基。

92. 根据权利要求91所述的用途,其中 R^1 是氢。

93. 根据权利要求91所述的用途,其中 R^1 是苯基。

94. 根据权利要求91-93中任一项所述的用途,其中 R^2 是氢。

95. 根据权利要求91-94中任一项所述的用途,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 是氢和 C_{1-6} 烷基。

96. 根据权利要求91-95中任一项所述的用途,其中 R^4 是 C_{1-6} 烷基。

97. 根据权利要求91所述的用途,

其中

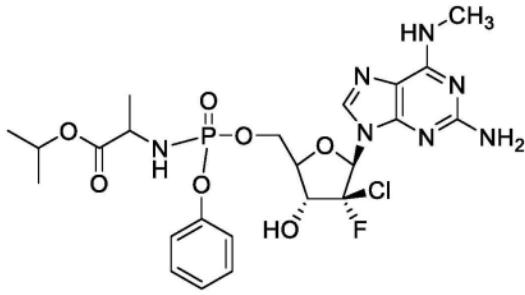
R^1 是芳基;

R^2 是氢;

R^{3a} 是甲基;和

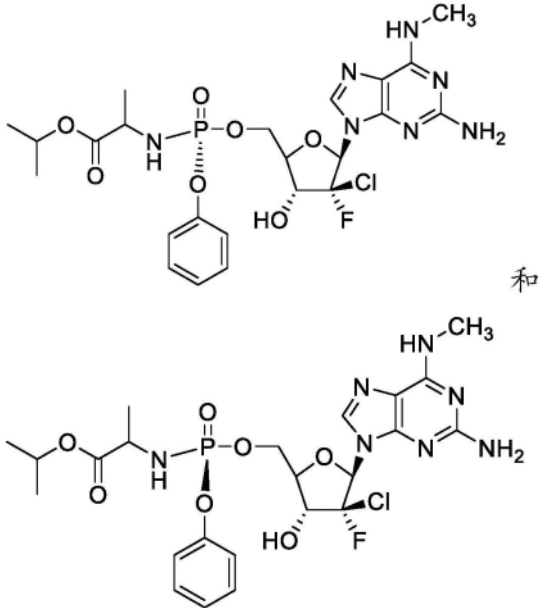
R^4 是 C_{1-6} 烷基。

98. 根据权利要求91所述的用途,其中所述化合物为下式:



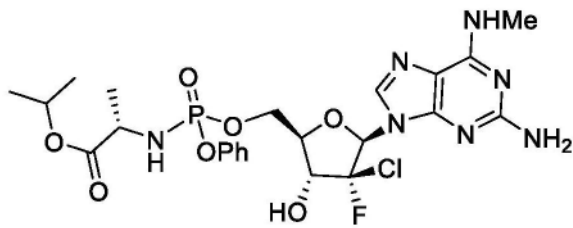
或其药学上可接受的盐。

99. 根据权利要求98所述的用途,其中所述化合物选自:



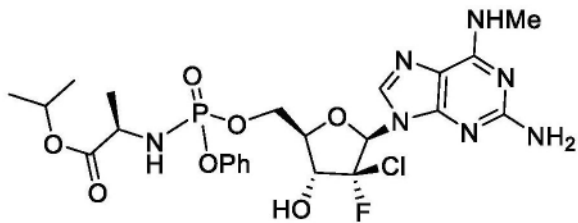
或其药学上可接受的盐。

100. 根据权利要求98所述的用途,其中所述化合物为:



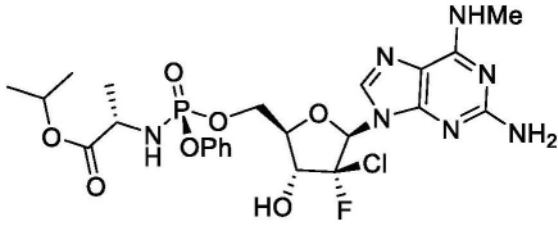
或其药学上可接受的盐。

101. 根据权利要求98所述的用途,其中所述化合物为:



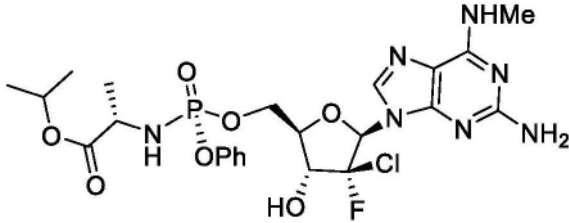
或其药学上可接受的盐。

102. 根据权利要求100所述的用途,其中所述化合物为:



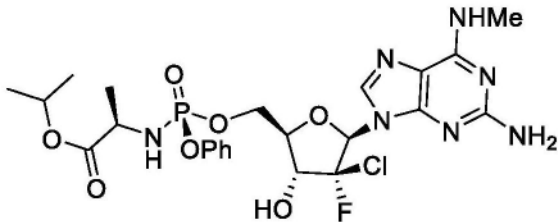
或其药学上可接受的盐。

103. 根据权利要求100所述的用途,其中所述化合物为:



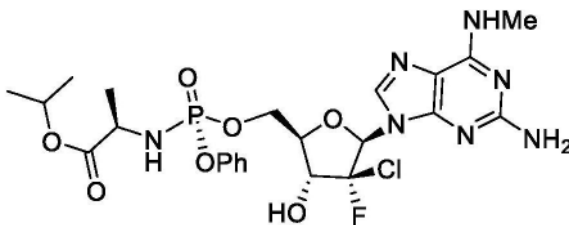
或其药学上可接受的盐。

104. 根据权利要求101所述的用途,其中所述化合物为:



或其药学上可接受的盐。

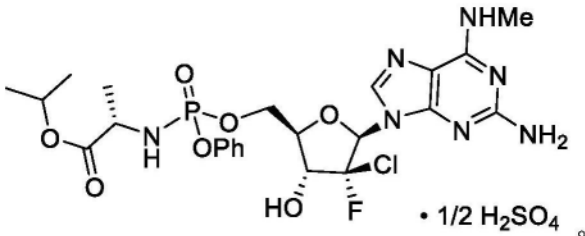
105. 根据权利要求101所述的用途,其中所述化合物为:



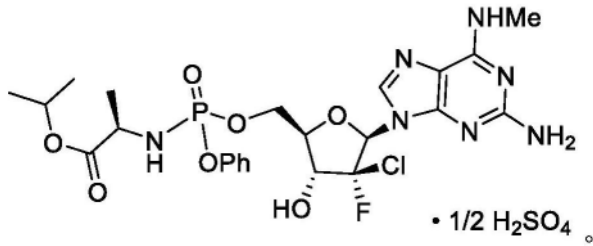
或其药学上可接受的盐。

106. 根据权利要求91-105中任一项所述的用途,其中所述药学上可接受的盐为半硫酸盐。

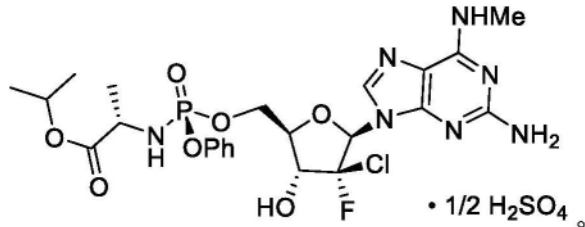
107. 根据权利要求100所述的用途,其中所述化合物为:



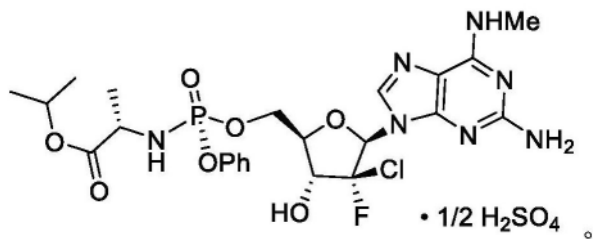
108. 根据权利要求101所述的用途,其中所述化合物为:



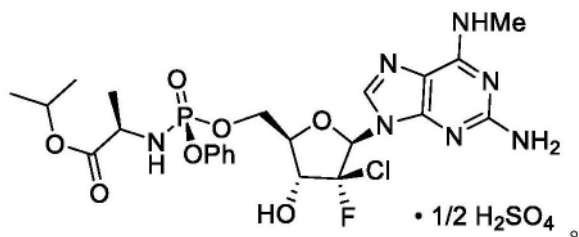
109. 根据权利要求107所述的用途,其中所述化合物为:



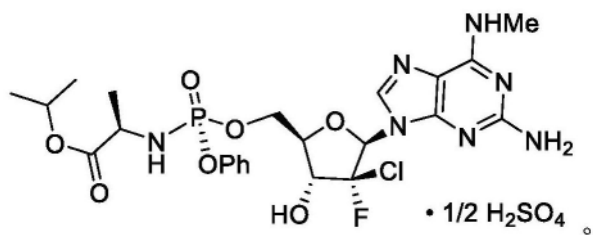
110. 根据权利要求107所述的用途,其中所述化合物为:



111. 根据权利要求108所述的用途,其中所述化合物为:



112. 根据权利要求108所述的用途,其中所述化合物为:



113. 根据权利要求91-112中任一项所述的用途,其中所述病毒选自登革热病毒、黄热病病毒、西尼罗河病毒和寨卡病毒。

114. 根据权利要求113所述的用途,其中所述病毒为登革热病毒。

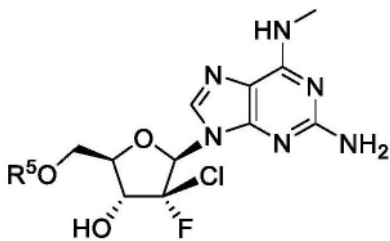
115. 根据权利要求113所述的用途,其中所述病毒为黄热病病毒。

116. 根据权利要求113所述的用途,其中所述病毒为西尼罗河病毒。

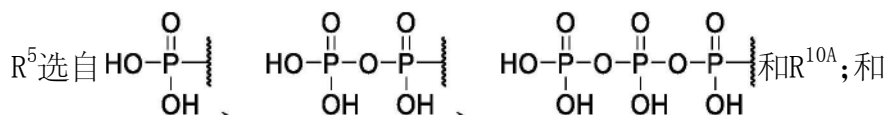
117. 根据权利要求113所述的用途,其中所述病毒为寨卡病毒。

118. 根据权利要求91-117中任一项所述的用途,其中所述化合物为适合口服给药的剂型。

119. 根据权利要求118所述的用途,其中口服剂型为固体口服剂型。
120. 根据权利要求119所述的用途,其中所述口服剂型为片剂。
121. 根据权利要求119所述的用途,其中所述口服剂型为胶囊。
122. 根据权利要求91-121中任一项所述的用途,其中施用约500mg至约850mg的所述化合物。
123. 根据权利要求91-121中任一项所述的用途,其中施用约500mg至约650mg的所述化合物。
124. 根据权利要求91-121中任一项所述的用途,其中施用约600mg至约750mg的所述化合物。
125. 根据权利要求91-121中任一项所述的用途,其中施用约650mg至约850mg的所述化合物。
126. 根据权利要求91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约550mg的所述化合物。
127. 根据权利要求91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约575mg的所述化合物。
128. 根据权利要求91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约600mg的所述化合物的半硫酸盐。
129. 根据权利要求91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约625mg的所述化合物的半硫酸盐。
130. 根据权利要求91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约700mg的所述化合物。
131. 根据权利要求91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约775mg的所述化合物的半硫酸盐。
132. 根据权利要求91-131中任一项所述的用途,其中所述化合物每天施用一次。
133. 根据权利要求91-131中任一项所述的用途,其中所述化合物每天施用两次。
134. 根据权利要求91-131中任一项所述的用途,其中所述化合物每天施用四次。
135. 有效量的式II的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的宿主的黄病毒感染的药物中的用途:

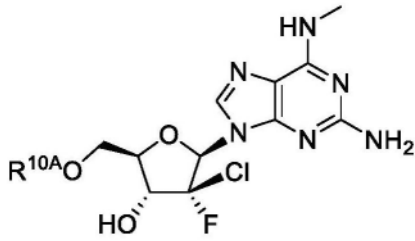


式 II



R^{10A}是稳定的磷酸盐前药,其在体内代谢为单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐。

136. 根据权利要求36或37所述的用途,其中所述化合物为下式:



其中

R^{10a} 是稳定的磷酸盐前药,其在体内代谢为单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐;或其药学上可接受的盐。

137. 根据权利要求135或136所述的用途,其中所述病毒选自登革热病毒、黄热病病毒、西尼罗河病毒和寨卡病毒。

138. 根据权利要求137所述的用途,其中所述病毒为登革热病毒。

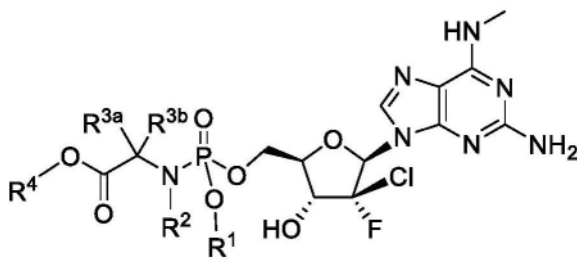
139. 根据权利要求137所述的用途,其中所述病毒为黄热病病毒。

140. 根据权利要求137所述的用途,其中所述病毒为寨卡病毒。

141. 根据权利要求137所述的用途,其中所述病毒为西尼罗河病毒。

142. 根据权利要求137所述的用途,其中所述宿主为人类。

143. 一种用于治疗有需要的感染黄病毒的人类宿主的药物组合物,其包含有效量的式I的化合物:



式 I

其中:

R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基、-(C_{1-4} 烷基)芳基、杂芳基或杂烷基;

R^2 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;和

R^4 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、-(C_{1-4} 烷基)芳基、芳基、杂芳基或杂烷基;或其药学上可接受的盐。

144. 根据权利要求143所述用途的药物组合物,其中 R^1 是氢。

145. 根据权利要求143所述用途的药物组合物,其中 R^1 是苯基。

146. 根据权利要求143-145中任一项所述用途的药物组合物,其中 R^2 是氢。

147. 根据权利要求143-146中任一项所述用途的药物组合物,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 是氢和 C_{1-6} 烷基。

148. 根据权利要求143-147中任一项所述用途的药物组合物,其中 R^4 是 C_{1-6} 烷基。

149. 根据权利要求143所述用途的药物组合物,

其中

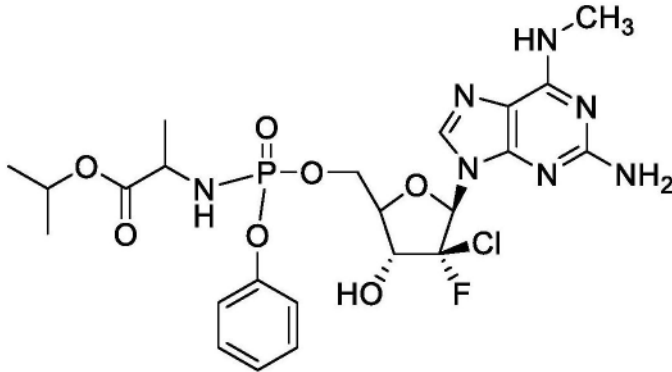
R^1 是芳基;

R²是氢;

R^{3a}是甲基;和

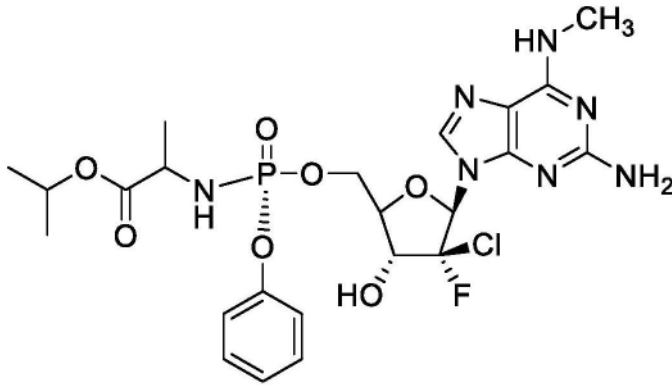
R⁴是C₁₋₆烷基。

150. 根据权利要求143所述用途的药物组合物,其中所述化合物为下式:

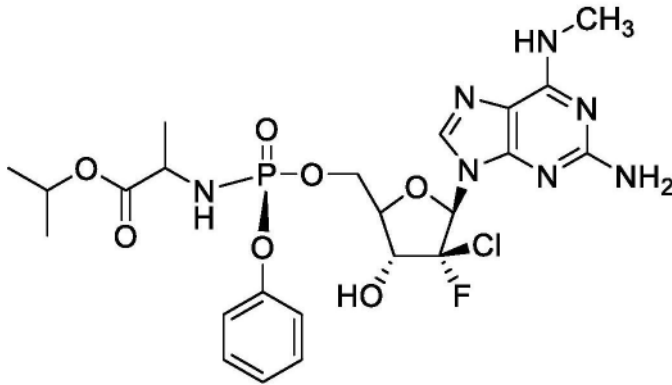


或其药学上可接受的盐。

151. 根据权利要求150所述用途的药物组合物,其中所述化合物选自:

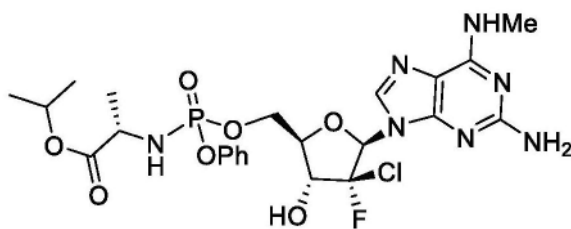


和



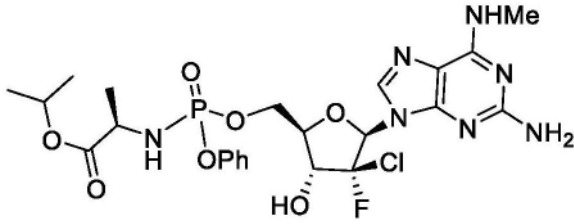
或其药学上可接受的盐。

152. 根据权利要求150所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



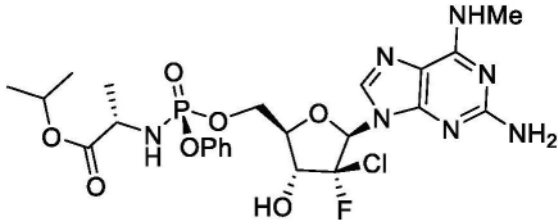
或其药学上可接受的盐。

153. 根据权利要求150所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



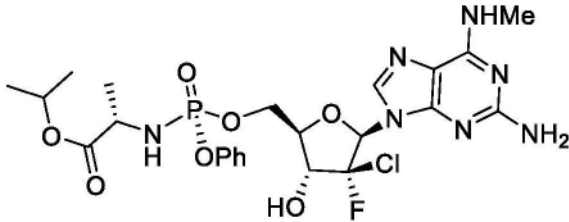
或其药学上可接受的盐。

154. 根据权利要求152所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



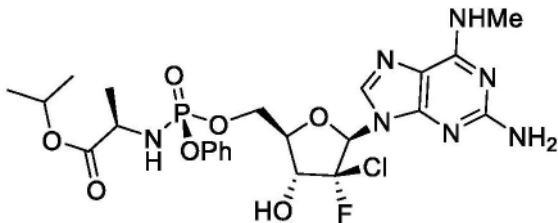
或其药学上可接受的盐。

155. 根据权利要求152所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



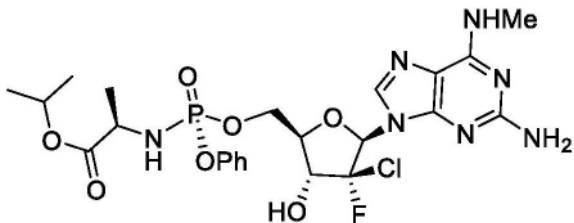
或其药学上可接受的盐。

156. 根据权利要求151所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



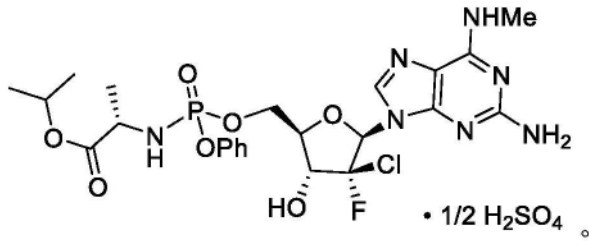
或其药学上可接受的盐。

157. 根据权利要求151所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:

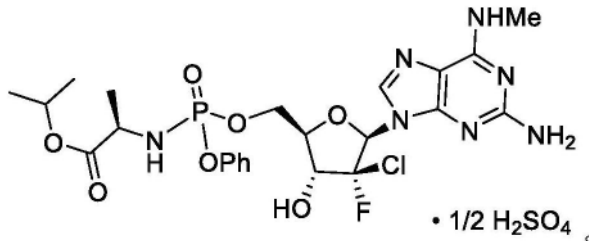


或其药学上可接受的盐。

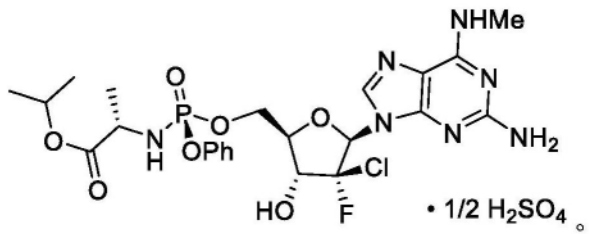
158. 根据权利要求152所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



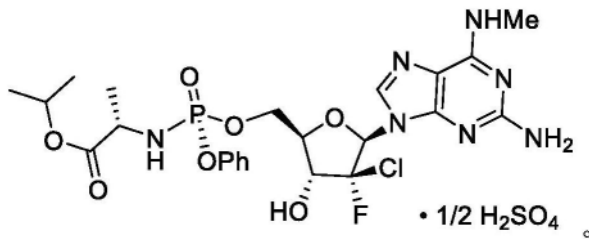
159. 根据权利要求153所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



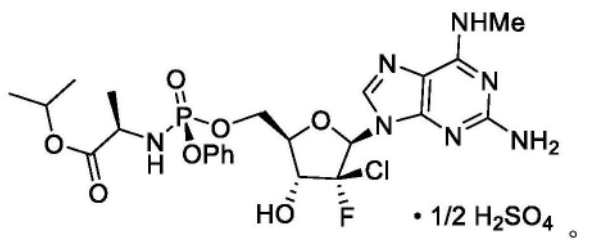
160. 根据权利要求158所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



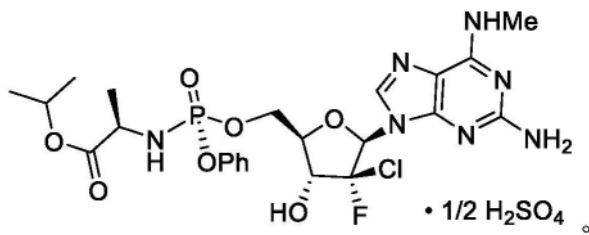
161. 根据权利要求158所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



162. 根据权利要求159所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



163. 根据权利要求159所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



164. 根据权利要求150-163中任一项所述用途的药物组合物,其中所述病毒选自登革热病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒和寨卡病毒。

165. 根据权利要求164所述的药物组合物,其中所述病毒为登革热病毒。
166. 根据权利要求164所述用途的药物组合物,其中所述病毒为黄热病病毒。
167. 根据权利要求164所述用途的药物组合物,其中所述病毒为西尼罗河病毒。
168. 根据权利要求164所述的药物组合物,其中所述病毒为寨卡病毒。
169. 根据权利要求150-168中任一项所述用途的药物组合物,其中所述化合物为适合口服给药的剂型。
170. 根据权利要求169所述用途的药物组合物,其中口服剂型为固体口服剂型。
171. 根据权利要求169所述用途的药物组合物,其中口服剂型为片剂。
172. 根据权利要求169所述用途的药物组合物,其中口服剂型为胶囊。
173. 根据权利要求150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用约500mg至约850mg的所述化合物。
174. 根据权利要求150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用约500mg至约650mg的所述化合物。
175. 根据权利要求150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用约600mg至约750mg的所述化合物。
176. 根据权利要求150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用约650mg至约850mg的所述化合物。
177. 根据权利要求150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约550mg的所述化合物。
178. 根据权利要求150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约575mg的所述化合物。
179. 根据权利要求150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约600mg的所述化合物的半硫酸盐。
180. 根据权利要求150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约625mg的所述化合物的半硫酸盐。
181. 根据权利要求150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约700mg的所述化合物。
182. 根据权利要求150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约775mg的所述化合物的半硫酸盐。
183. 根据权利要求150-182中任一项所述用途的药物组合物,其中所述化合物每天施用一次。
184. 根据权利要求150-182中任一项所述用途的药物组合物,其中所述化合物每天施用两次。
185. 根据权利要求150-182中任一项所述用途的药物组合物,其中所述化合物每天施用四次。

用于黄病毒治疗的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年9月3日提交的美国临时申请第63/240,578号的优先权,其通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及在有需要的宿主(通常为人类)中治疗由黄病毒属病毒(包括登革热病毒、黄热病病毒、寨卡病毒和西尼罗河病毒)引起的感染。

背景技术

[0004] 黄病毒(Flaviviruses)是媒介传播的一个病毒属,其具有正义单链RNA基因组。正义RNA病毒的基因组可以直接翻译成病毒蛋白,而无需中间转录步骤或病毒体中需要的病毒聚合酶。

[0005] 黄病毒属病毒引起的感染包括但不限于登革热、西尼罗河热、黄热病、寨卡病毒病、科萨努尔森林病(Kyasanur Forest disease)、波瓦生病(Powassan disease)、韦塞尔斯布朗病(Wesselsbron disease)、里奥布拉沃病(Rio bravo)、罗西奥病(Rocio)、根岸病(Negishi)和脑炎,例如加利福尼亚脑炎、中欧脑炎、伊利乌斯病毒、墨累山谷脑炎、圣路易脑炎、日本B型脑炎、跳跃病和俄罗斯春夏型脑炎。

[0006] 登革热是最普遍的黄病毒疾病之一。除了姑息治疗,目前没有经批准的治疗方法。已进行了多项临床试验以评估登革热的治疗,但未能达到其主要疗效终点(Low等人,The Journal of Infectious Diseases,2017March 1;215(Suppl 2)S96-S102)。虽然已开发出预防性疫苗,但其效力因受者年龄和感染的血清型而异(Hadinegoro等人.New England Journal of Medicine,2015;373:1195-206;Halstead等人.Vaccine 2016;34:1643-1647;Biering等人.Nature News and Views,2021,598,420-421)。2021年,Janssen Pharmaceuticals启动了一种新型登革热治疗药物(JNJ A07)的临床试验。该化合物是NS3/NS4B病毒酶的抑制剂(例如,参见Kaptein,S.J.F.等人.A pan-serotype dengue virus inhibitor targeting the NS3-NS4B interaction.Nature,2021,598,504-509)。目前,主要的求助手段是对受感染者的支持性护理,需要治疗包括高烧、头痛、严重关节和肌肉疼痛以及恶心在内的症状。补液和止痛剂,以及对乙酰氨基酚、阿司匹林和非甾体抗炎药有时有效。如不加治疗,登革热的死亡率可高达30%。

[0007] 对于由西尼罗河病毒(黄病毒属的另一种病毒)引起的感染(西尼罗河热),也没有经批准的药物。医生通常建议进行强化支持治疗,包括住院治疗、静脉输液、使用呼吸机辅助呼吸、使用药物控制癫痫发作、脑肿胀、恶心和呕吐,以及使用抗生素预防二次细菌感染。

[0008] 寨卡病毒病的医学现状与此类似。没有可用的疫苗或特定治疗方法。重点是减轻症状,包括休息、补液和对乙酰氨基酚治疗发热和疼痛。

[0009] 有一种针对黄热病的疫苗。Sanofi Pasteur生产的黄热病疫苗(YF-Vax)适用于前

往包括南美和非洲的高风险地区的9岁及以上人员。预防是治疗黄热病的唯一具体选择,因为不存在抗病毒治疗。与许多黄病毒感染的情况一样,重点是通过减轻发热、肌肉疼痛和脱水来减轻症状。这种姑息治疗因存在内出血风险而变得复杂,因此不推荐使用典型的退烧药和止痛剂,如阿司匹林和非甾体抗炎药。

[0010] Atea Pharmaceuticals, Inc.公开了用于HCV治疗的2'-甲基-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺及其药学上可接受的盐(美国专利第9,828,410;10,239,911;10,000,523;10,815,266;10,870,672;10,870,673;10,875,885和10,005,811号)。Atea在美国专利第10,519,186;10,906,928和10,894,804号中公开了2'-甲基-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺的半硫酸盐。Atea还公开了用于正链RNA病毒(包括黄病毒,例如登革热病毒、西尼罗河病毒和黄热病病毒)治疗的2'-取代和双取代-N²-氨基-N⁶-取代的嘌呤核苷酸(例如,美国专利第10,946,033号)。Atea在美国专利第10,874,687号中报告了针对COVID-19的高活性化合物。

[0011] 描述用于治疗黄病毒科的2'-双取代核苷酸聚合酶抑制剂的美国专利公开和PCT申请包括Idenix Pharmaceuticals(WO2013177219;WO2015081297和WO2015081133)、Gilead Sciences(WO2012012465)、埃默里大学(WO2015164812;WO2017165489和WO2015038596)、University College Cardiff Consultants Limited(WO2014076490)和Medivir AB(US20150175648;WO2015034420和US20180036330)提交的那些。

[0012] 随着黄病毒预计将继续传播至世界上未受感染的地区并在药物压力下发生变异,对黄病毒治疗的需求不断增加。对于安全、有效且耐受性良好的抗病毒治疗,医疗需求尤其强烈,因为病毒血症水平越高,疾病越严重。此外,由于预期需要联合治疗以避免耐药性,因此需要额外治疗。

[0013] 因此,本发明的目的是提供治疗黄病毒感染的新的治疗方法和药物组合物。

发明内容

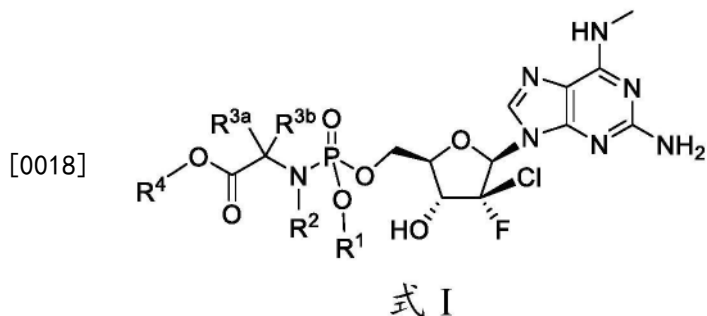
[0014] 本发明提供了在有需要的黄病毒感染的宿主(通常是人)中治疗黄病毒感染的方法,包括施用有效量的如本文所述的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺或其药学上可接受的盐。

[0015] 本发明包括式I或式II的化合物,其为2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺或其药学上可接受的盐,当以有效量施用于需要治疗的宿主(通常是人)时,其有利于治疗黄病毒属病毒。宿主也可以是携带黄病毒感染的任何动物。

[0016] 特别地,式I的核苷酸磷酰胺和式II的核苷酸表现出有利的活性,例如针对登革热病毒、西尼罗河病毒、寨卡病毒和黄热病病毒。在特定实施方案中,提供了治疗登革热病毒或黄热病病毒的方法,其包括向有需要的宿主(特别是人)施用本文所述的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺或其药学上可接受的盐。在一个主要实施方案中,该核苷酸是磷酰胺。在某些实施方案中,核苷酸是稳定的磷酸盐前药。

[0017] 因此,在一个实施方案中,本发明是一种在有需要的宿主(例如人)中治疗黄病毒感染的方法,其包括施用有效量的式I化合物。在一个实施方案中,提供了一种用有效量的式I化合物治疗感染黄病毒的宿主(包括人)的方法。在某些实施方案中,提供了一种用有效量的式I化合物治疗感染登革热病毒、寨卡病毒、西尼罗河病毒或黄热病的宿主(包括人)的

方法:



[0019] 其中:

[0020] R^1 是氢,任选取代的 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基),任选取代的 C_{3-7} 环烷基或芳基(包括苯基和萘基),并且在某些实施方案中, R^1 是任选取代的-(C_{1-4} 烷基)芳基,任选取代的杂芳基或任选取代的杂烷基;

[0021] R^2 是氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基);

[0022] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基)和任选取代的 C_{3-7} 环烷基;和

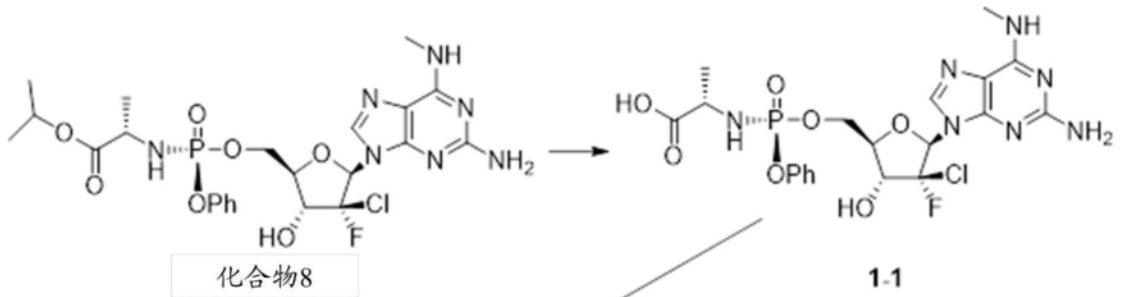
[0023] R^4 是氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基)、任选取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选取代的 C_{3-7} 环烷基,在另一个实施方案中, R^4 是任选取代的-(C_{1-4} 烷基)芳基(例如苄基),任选取代的芳基,任选取代的杂芳基或任选取代的杂烷基;或其药学上可接受的盐。在某些非限制性实施方案中,盐是半硫酸盐。

[0024] 在某些实施方案中,本发明中使用的 N^6 -甲氨基-嘌呤化合物被代谢为 N^6 -甲氨基-嘌呤的5'-单磷酸盐,然后在6-位被代谢以产生就提供良好活性和治疗指数而言的活性鸟嘌呤三磷酸盐化合物。

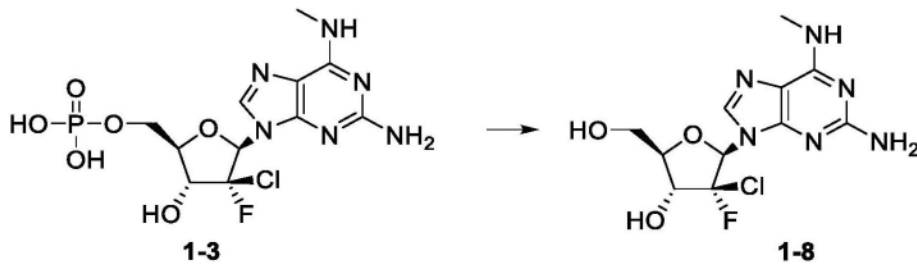
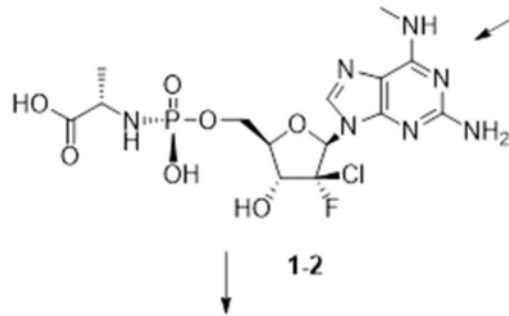
[0025] 例如,2'-氯代-2'-氟代- N^2 -氨基- N^6 -甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺的代谢包括将磷酰胺代谢为5'-单磷酸盐,随后将 N^2 -氨基- N^6 -甲氨基嘌呤碱代谢为2'-氯代-2'-氟代鸟嘌呤核苷5'-单磷酸盐。单磷酸盐然后被合成代谢为活性物质,即5'-三磷酸盐(方案1)。

[0026] 具体而言,已发现2'-氯代-2'-氟代- N^2 -氨基- N^6 -甲氨基嘌呤核苷酸的5'-稳定的核苷酸磷酸盐前药(即,可被代谢为单、二或三-5'-磷酸盐核苷酸的衍生物)以及如下所述的其他2'-氯代-2'-氟代- N^2 -氨基- N^6 -甲氨基嘌呤核苷酸针对黄病毒属病毒具有活性。例如,如实施例5所讨论和表1所示,化合物8对登革热病毒($EC_{50}=0.32\mu M$)、西尼罗河病毒($EC_{50}=0.32\mu M$)和黄热病病毒($EC_{50}=0.12\mu M$)具有效力。

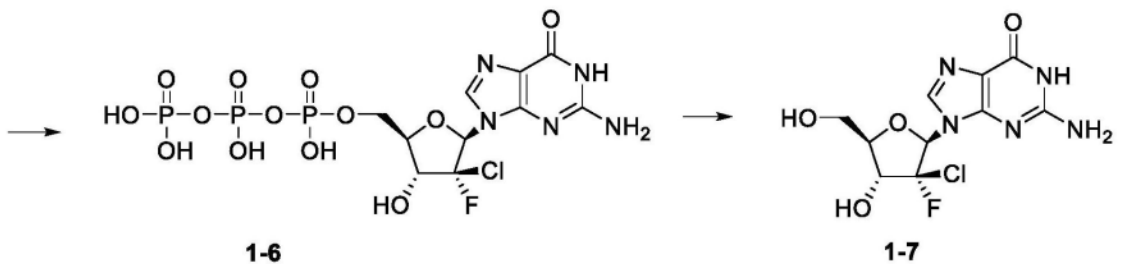
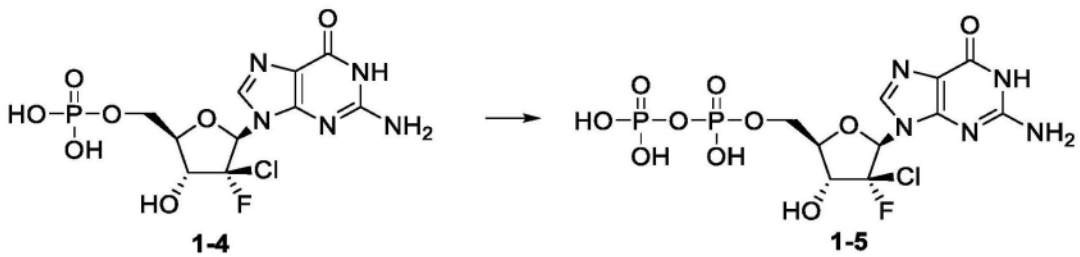
[0027] 方案1



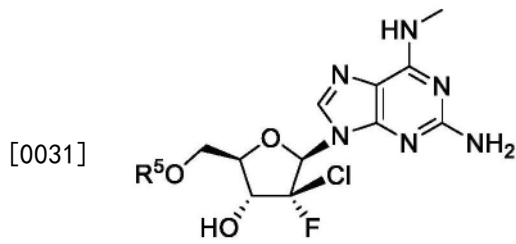
[0028]



[0029]

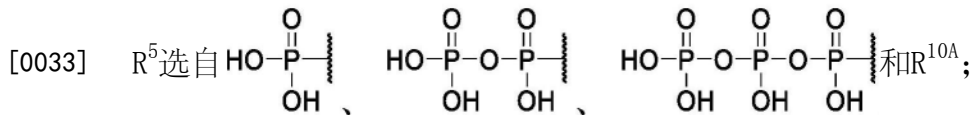


[0030] 本发明还包括式II化合物的用途,其中 R^5 为单磷酸盐、二磷酸盐、三磷酸盐或 R^{10A} ,其中 R^{10A} 为稳定的磷酸盐前药,其在体内代谢为单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐,以在有需要的宿主中治疗或预防黄病毒(尤其是登革热病毒)的感染,如本文所述:



式 II

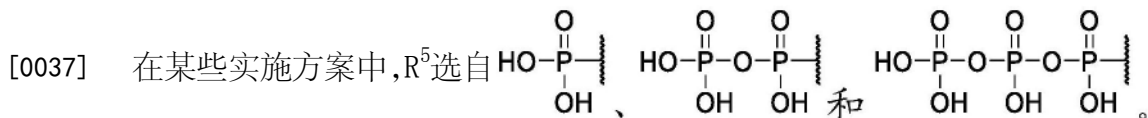
[0032] 其中:



[0034] R^{10A} 是稳定的磷酸盐前药,其在体内代谢为单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐;

[0035] 或其药学上可接受的盐,并且

[0036] 所有其他变量如本文先前定义。



[0038] 除非另有说明,本文所述的化合物以 β -D-构型提供。同样,当以磷酰胺或硫代磷酰胺形式存在时,氨基酸部分可以是L-或D-构型。在某些实施方案中,化合物可以以 β -L-构型提供。同样,任何呈现手性的取代基可以以外消旋、对映体、非对映体形式或其任何混合物的形式提供。当磷酰胺、硫代磷酰胺或其他稳定的磷前药(其中磷表现出手性)用作 R^5 稳定的磷酸盐前药时,其可以作为R或S手性磷衍生物或其混合物(包括外消旋混合物)提供。这些立体构型的所有组合均包含在本文所述的发明中。

[0039] 本发明包括使用有效量的如本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的组合物、盐或前药以治疗黄病毒(例如登革热病毒)。

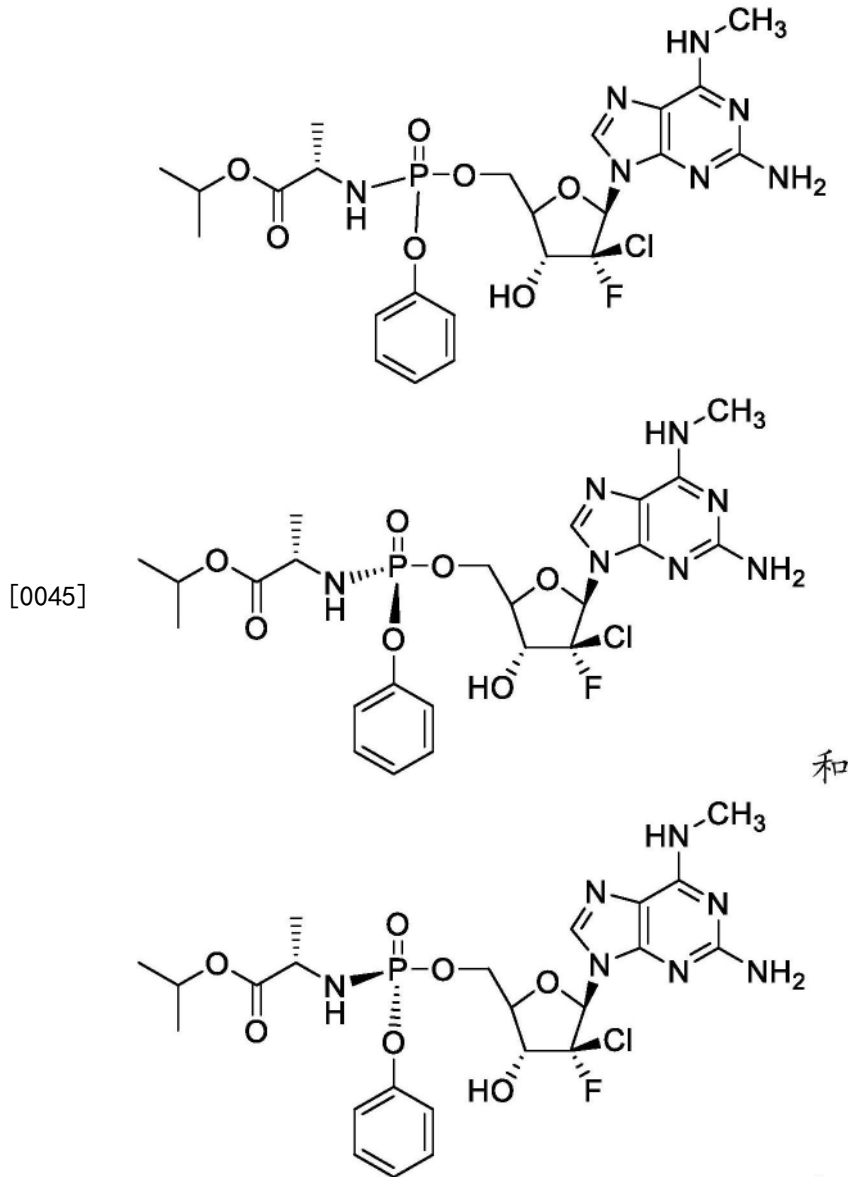
[0040] 提供了通过施用有效量的化合物或其药学上可接受的盐治疗感染黄病毒的宿主(例如人)的方法、用途和药物组合物。

[0041] 也可以预防性施用有效量的化合物或包含化合物的制剂,以预防或最小化黄病毒抗体或抗原阳性个体的临床疾病进展。

[0042] 本发明还包括治疗或预防黄病毒的方法,包括黄病毒的耐药和多重耐药形式以及黄病毒感染的相关疾病状态、状况或并发症,以及继发于黄病毒感染的其他状况,例如虚弱、食欲下降、体重减轻、乳房增大(尤其是男性)、皮疹(尤其是手掌)、凝血困难、皮肤上的蜘蛛状血管、精神错乱、昏迷(脑病)、腹腔积液(腹水)、食管静脉曲张、门脉高压、肾衰竭、脾脏增大、血细胞减少、贫血、血小板减少、黄疸和肝细胞癌等。该方法包括向有需要的宿主施用有效量的至少一种如本文所述的2'-氯代-2'-氟代- N^2 -氨基- N^6 -甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺,可选地与至少一种额外的治疗剂(例如额外的抗黄病毒剂)组合,进一步与药学上可接受的载体、添加剂和/或赋形剂组合。

[0043] 上述任一式中的磷可以是手性的,因此可以以R或S对映体或其混合物的形式提供,包括外消旋混合物。

[0044] 非限制性实施方案包括:



[0046] 在一些实施方案中,提供了用于在有需要的宿主中治疗感染黄病毒(例如登革热病毒、寨卡病毒、西尼罗河病毒或黄热病病毒)的如本文所述的方法、用途和组合物。例如,本发明的方法可包括单独或与另一种抗黄病毒病毒剂联合施用有效量的式I化合物,以治疗有需要的受感染宿主。在某些实施方案中,施用调节相同或不同途径或抑制病毒中不同靶点的药物组合是有用的。由于所公开的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基核苷酸是聚合酶抑制剂,因此将有效量的化合物与有效量的蛋白酶抑制剂或NS5抑制剂联合施用于有需要的宿主可以是有利的。本发明还可与施用有效量的结构不同的聚合酶抑制剂(例如本文所述的或本领域技术人员已知的其他化合物)组合使用。本发明还可与施用有效量的利巴韦林和/或干扰素组合使用。本发明可以例如与施用有效量的NS3/NS4B相互作用抑制剂(例如但不限于JNJ-A07)组合使用。

[0047] 本发明中所述使用的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺通常以口服方式施用,例如以丸剂或片剂的形式,但也可通过主治医生认为合适的其他途径施用,包括静脉内、吸入、全身、经皮、皮下、局部、肠外或其他合适的途径。

具体实施方式

[0048] 本发明描述了用于在人或其他宿主动物中治疗黄病毒感染或黄病毒暴露的方法、用途和组合物,包括施用有效量的本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐或前药,任选地在药学上可接受的载体中。本文使用的化合物或者具有抗黄病毒活性,或者被代谢为具有该活性的化合物。在某些实施方案中,提供了一种治疗方法,包括在有需要的宿主(包括人)中施用式I或式II化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗登革热病毒、寨卡病毒、西尼罗河病毒或黄热病病毒的感染。

[0049] 化合物或组合物也可用于治疗与黄病毒病毒暴露相关或因此发生的疾病。在某些实施方案中,本发明也可预防性地用于预防或延缓黄病毒抗体或黄病毒抗原阳性个体的临床疾病进展。

[0050] 具体而言,已发现2'-氯代-2'-氟代嘌呤核苷的5'-稳定的磷酸盐前药或衍生物,例如下文所述的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺,针对黄病毒(例如登革热病毒、西尼罗河病毒、兹卡病毒或黄热病病毒)具有高度活性。

[0051] 除非另有说明,本文所述的化合物以 β -D-构型提供。在某些实施方案中,化合物可以以 β -L-构型提供。同样,任何呈现手性的取代基可以以外消旋、对映体、非对映体形式或其任何混合物的形式提供。当磷酰胺、硫代磷酰胺或其他稳定的磷前药(其中磷表现出手性)用作R⁵稳定的磷酸盐前药时,其可以作为R或S手性磷衍生物或其混合物(包括外消旋混合物)提供。磷酰胺或硫代磷酰胺的氨基酸可以是D-或L-构型,或其混合物,包括外消旋混合物。这些立体构型的所有组合均包含在本文所述的发明中。

[0052] 本发明包括以下特征:

[0053] (a) 一种治疗或预防黄病毒感染的方法,其包括施用如本文所述的有效量的式I或式II及其药学上可接受的盐和前药;

[0054] (b) 有效量的式I或式II及其药学上可接受的盐和前药在制备用于治疗黄病毒感染的药物中的用途;

[0055] (c) 一种制备用于治疗黄病毒感染的药物的方法,其特征在于在制备中使用有效量的本发明所述的式I或式II;和

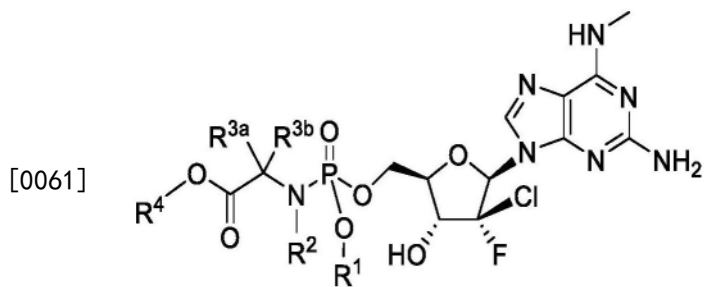
[0056] (d) 一种药物制剂,其包含宿主治疗有效量的式I或式II或其药学上可接受的盐以及用于治疗黄病毒的药学上可接受的载体或稀释剂;

[0057] (e) 用于治疗黄病毒感染的式I或式II化合物;和

[0058] (f) 实施方案(a) - (e)中任一项,其中黄病毒选自登革热病毒、黄热病病毒、西尼罗河病毒和寨卡病毒。

[0059] I. 本发明使用的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺

[0060] 本发明的活性化合物为例如式I所示的化合物,其可以以其药学上可接受的组合物、盐或稳定的磷酸盐前药的形式提供:



式 I

[0062] 其中:

[0063] R^1 是氢,任选取代的 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基),任选取代的 C_{3-7} 环烷基或任选取代的芳基(包括苯基和萘基),并且在某些实施方案中, R^1 是任选取代的-(C_1 - C_4 烷基)芳基(例如苄基),任选取代的杂芳基或任选取代的杂烷基;

[0064] R^2 是氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基);

[0065] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自氢,任选取代的 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基)和任选取代的 C_{3-7} 环烷基;

[0066] R^4 是氢,任选取代的 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基)、任选取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选取代的 C_{3-7} 环烷基,在另一个实施方案中, R^4 是任选取代的-(C_1 - C_4 烷基)芳基,任选取代的芳基,任选取代的杂芳基或任选取代的杂烷基;和

[0067] 在式I的一些实施方案中, R^1 是苯基。

[0068] 在式I的一些实施方案中, R^1 是萘基。

[0069] 在式I的一些实施方案中, R^2 是氢。

[0070] 在式I的一些实施方案中, R^2 是甲基。

[0071] 在式I的一些实施方案中, R^{3a} 是氢, R^{4b} 是甲基。

[0072] 在式I的一些实施方案中, R^{3a} 是氢, R^{4b} 是乙基。

[0073] 在式I的一些实施方案中, R^{3a} 是氢, R^{4b} 是正丙基。

[0074] 在式I的一些实施方案中, R^{3a} 是氢, R^{4b} 是异丙基。

[0075] 在式I的一些实施方案中, R^4 是甲基。

[0076] 在式I的一些实施方案中, R^4 是乙基。

[0077] 在式I的一些实施方案中, R^4 是正丙基。

[0078] 在式I的一些实施方案中, R^4 是异丙基。

[0079] 在式I的一些实施方案中,该化合物为 S_p -异构体,并且磷酰胺为L-构型。

[0080] 在式I的一些实施方案中,该化合物为 R_p -异构体,并且磷酰胺为L-构型。

[0081] 在式I或式II的一些实施方案中,药学上可接受的盐是半硫酸盐。

[0082] 在一个典型的实施方案中,相对于相应的核苷(即,处于天然存在的构型),该化合物为 β -D异构体。在某些实施方案中,化合物以 β -L异构体提供。该化合物通常至少90%不含相反的对映体,并且可以至少95%、96%、97%、98%、99%或甚至100%不含相反的对映体。除非另有说明,该化合物至少90%不含相反的对映体。

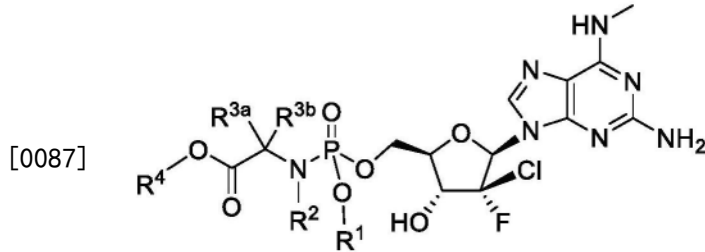
[0083] 2'-氯代-2'-氟代- N^2 -氨基- N^6 -甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺的代谢导致相应的5'-单磷酸盐的产生。随后, N^2 -氨基- N^6 -甲氨基嘌呤碱的代谢产生2'-氯代-2'-氟代鸟嘌呤核苷的

5'-单磷酸盐形式。然后,5'-单磷酸盐被进一步合成代谢为5'-三磷酸盐,即活性物质。方案1示例了2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺的代谢途径。

[0084] 本发明的示例性实施方案

[0085] 在某些非限制性实施方案中,本发明包括:

[0086] 1.一种方法,其包括施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐:



式 I

[0088] 以治疗有需要的感染黄病毒的人类宿主;

[0089] 其中:

[0090] R¹是氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、芳基、-(C₁₋₄烷基)芳基、杂芳基或杂烷基;

[0091] R²是氢或C₁₋₆烷基;

[0092] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基;和

[0093] R⁴是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₇环烷基、-(C₁₋₄烷基)芳基、芳基、杂芳基或杂烷基。

[0094] 2.根据实施方案1所述的方法,其中R¹是氢。

[0095] 3.根据实施方案1所述的方法,其中R¹是苯基。

[0096] 4.根据实施方案1-3中任一项所述的方法,其中R²是氢。

[0097] 5.根据实施方案1-4中任一项所述的方法,其中R^{3a}和R^{3b}是氢和C₁₋₆烷基。

[0098] 6.根据实施方案1-5中任一项所述的方法,其中R⁴是C₁₋₆烷基。

[0099] 7.根据实施方案1所述的方法,

[0100] 其中

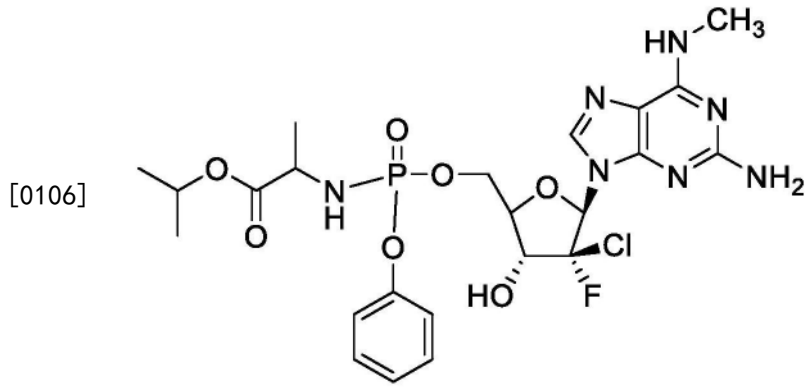
[0101] R¹是芳基;

[0102] R²是氢;

[0103] R^{3a}是甲基;和

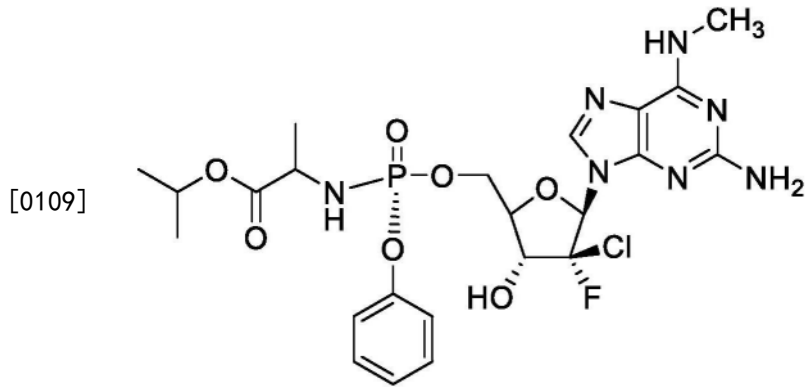
[0104] R⁴是C₁₋₆烷基。

[0105] 8.根据实施方案7所述的方法,其中所述化合物为下式:

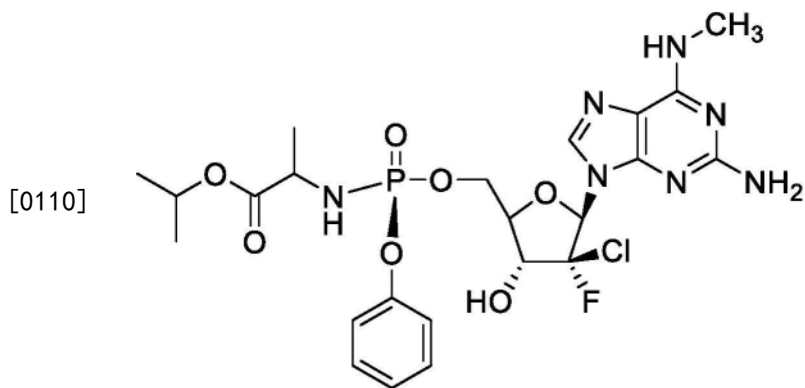


[0107] 或其药学上可接受的盐。

[0108] 9. 根据实施方案8所述的方法,其中所述化合物选自:

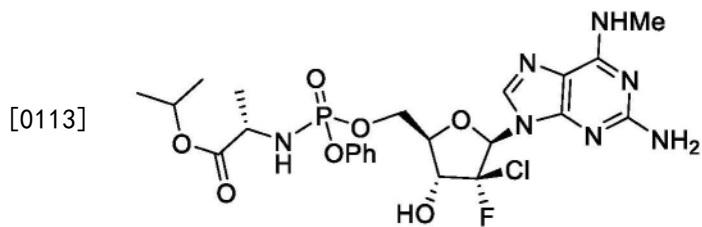


和



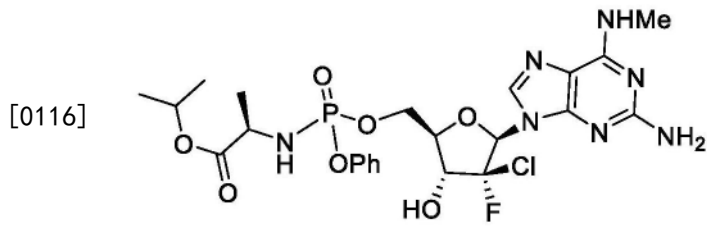
[0111] 或其药学上可接受的盐。

[0112] 10. 根据实施方案8所述的方法,其中所述化合物为:



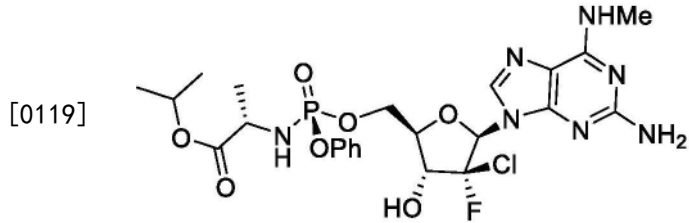
[0114] 或其药学上可接受的盐。

[0115] 11. 根据实施方案8所述的方法,其中所述化合物为:



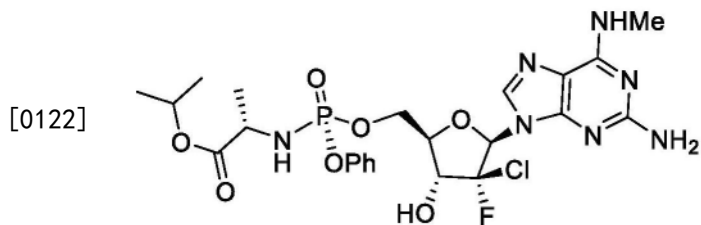
[0117] 或其药学上可接受的盐。

[0118] 12. 根据实施方案9所述的方法,其中所述化合物为:



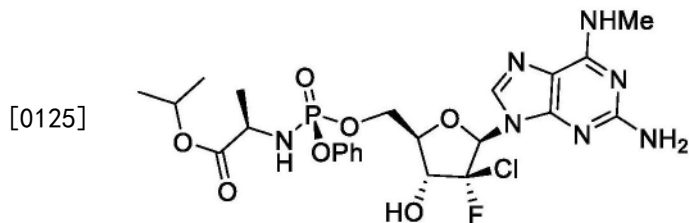
[0120] 或其药学上可接受的盐。

[0121] 13. 根据实施方案9所述的方法,其中所述化合物为:



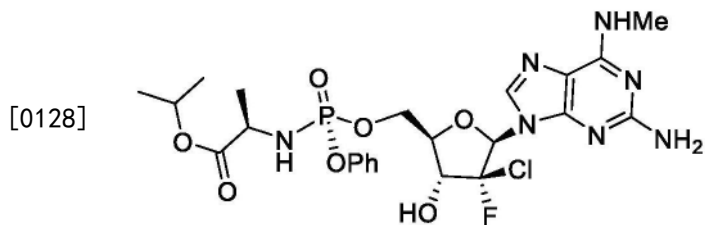
[0123] 或其药学上可接受的盐。

[0124] 14. 根据实施方案9所述的方法,其中所述化合物为:



[0126] 或其药学上可接受的盐。

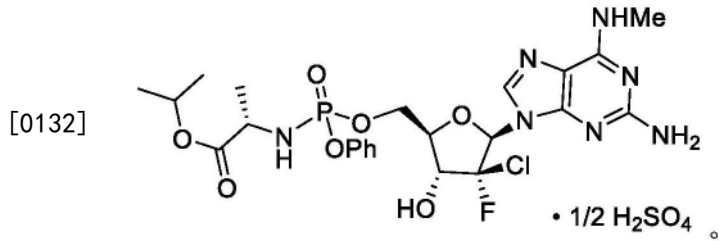
[0127] 15. 根据实施方案9所述的方法,其中所述化合物为:



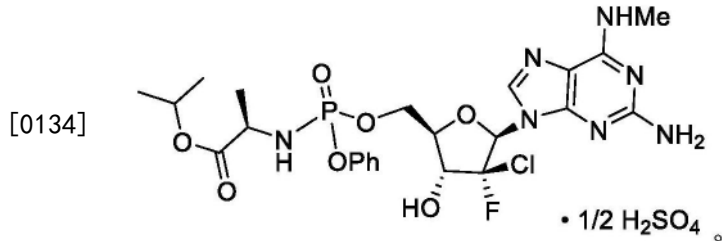
[0129] 或其药学上可接受的盐。

[0130] 16. 根据实施方案1-15中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的盐为半硫酸盐。

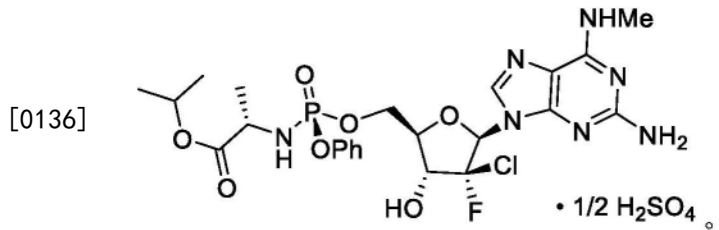
[0131] 17. 根据实施方案8所述的方法,其中所述化合物为:



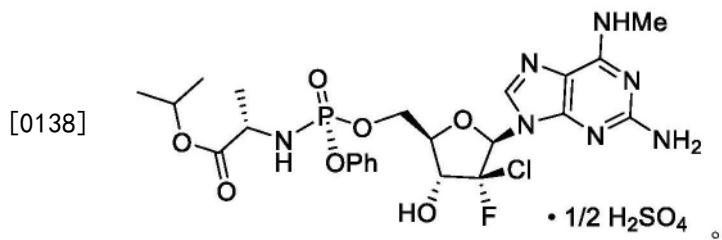
[0133] 18. 根据实施方案8所述的方法,其中所述化合物为:



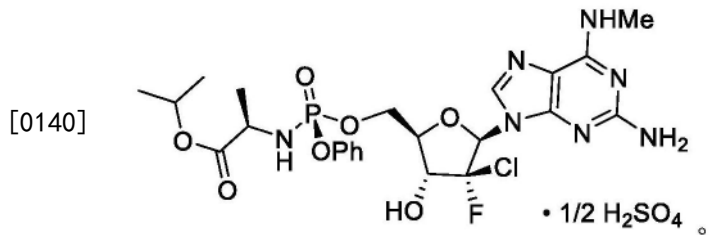
[0135] 19. 根据实施方案9所述的方法,其中所述化合物为:



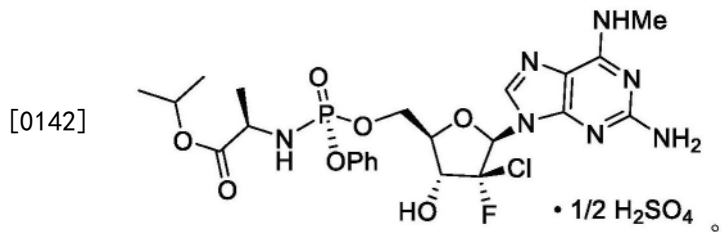
[0137] 20. 根据实施方案9所述的方法,其中所述化合物为:



[0139] 21. 根据实施方案9所述的方法,其中所述化合物为:

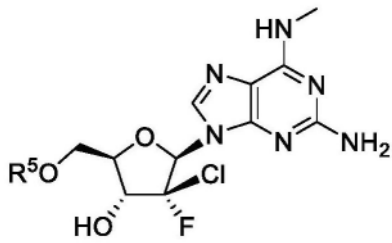


[0141] 22. 根据实施方案9所述的方法,其中所述化合物为:



[0143] 23. 一种方法,其包括施用有效量的式II的化合物或其药学上可接受的盐:

[0144]

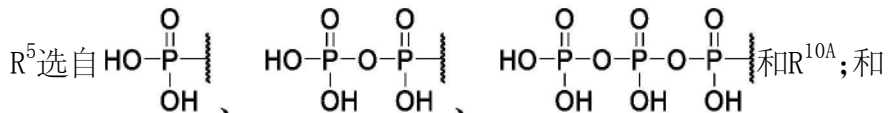


式 II

[0145] 以治疗有需要的感染黄病毒的人类宿主；

[0146] 其中：

[0147]

[0148] R^{10A} 是稳定的磷酸盐前药,其在体内代谢为单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐。[0149] 24. 根据实施方案23所述的方法,其中 R^5 为 R^{10a} 。

[0150] 25. 根据实施方案1-24中任一项所述的方法,其中所述病毒选自登革热病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒和寨卡病毒。

[0151] 26. 根据实施方案25所述的方法,其中所述病毒为登革热病毒。

[0152] 27. 根据实施方案25所述的方法,其中所述病毒为黄热病病毒。

[0153] 28. 根据实施方案25所述的方法,其中所述病毒为西尼罗河病毒。

[0154] 29. 根据实施方案25所述的方法,其中所述病毒为寨卡病毒。

[0155] 30. 根据实施方案1-29中任一项所述的方法,其中所述化合物为适合口服给药的剂型。

[0156] 31. 根据实施方案30所述的方法,其中口服剂型为固体口服剂型。

[0157] 32. 根据实施方案31所述的方法,其中所述口服剂型为片剂。

[0158] 33. 根据实施方案31所述的方法,其中所述口服剂型为胶囊。

[0159] 34. 根据实施方案1-33中任一项所述的方法,其中施用约500mg至约850mg的所述化合物。

[0160] 35. 根据实施方案1-33中任一项所述的方法,其中施用约500mg至约650mg的所述化合物。

[0161] 36. 根据实施方案1-33中任一项所述的方法,其中施用约600mg至约750mg的所述化合物。

[0162] 37. 根据实施方案1-33中任一项所述的方法,其中施用约650mg至约850mg的所述化合物。

[0163] 38. 根据实施方案1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约550mg的所述化合物。

[0164] 39. 根据实施方案1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约575mg的所述化合物。

[0165] 40. 根据实施方案1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约600mg的所述化合物的半硫酸盐。

[0166] 41. 根据实施方案1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约625mg的所述化合物

的半硫酸盐。

[0167] 42. 根据实施方案1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约700mg的所述化合物。

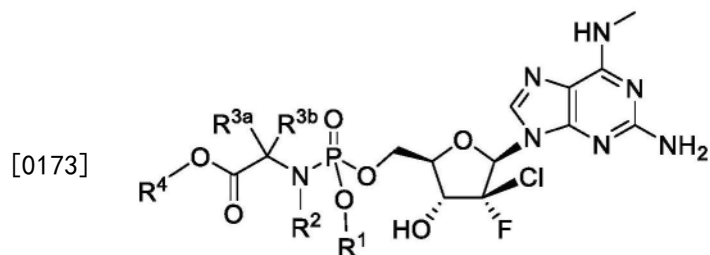
[0168] 43. 根据实施方案1-33中任一项所述的方法,其中施用至少约775mg的所述化合物的半硫酸盐。

[0169] 44. 根据实施方案1-43中任一项所述的方法,其中所述化合物每天施用一次。

[0170] 45. 根据实施方案1-43中任一项所述的方法,其中所述化合物每天施用两次。

[0171] 46. 根据实施方案1-43中任一项所述的方法,其中所述化合物每天施用四次。

[0172] 47. 式I化合物或其药学上可接受的盐:



式 I

[0174] 用于治疗有需要的感染黄病毒的人类宿主;

[0175] 其中:

[0176] R¹是氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、芳基、-(C₁-C₄烷基)芳基、杂芳基或杂烷基;

[0177] R²是氢或C₁₋₆烷基;

[0178] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基;和

[0179] R⁴是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₇环烷基、-(C₁-C₄烷基)芳基、芳基、杂芳基或杂烷基。

[0180] 48. 根据实施方案47所述用途的化合物,其中R¹是氢。

[0181] 49. 根据实施方案47所述用途的化合物,其中R¹是苯基。

[0182] 50. 根据实施方案47-49中任一项所述用途的化合物,其中R²是氢。

[0183] 51. 根据实施方案47-50中任一项所述用途的化合物,其中R^{3a}和R^{3b}是氢和C₁₋₆烷基。

[0184] 52. 根据实施方案47-51中任一项所述用途的化合物,其中R⁴是C₁₋₆烷基。

[0185] 53. 根据实施方案47所述用途的化合物,

[0186] 其中

[0187] R¹是芳基;

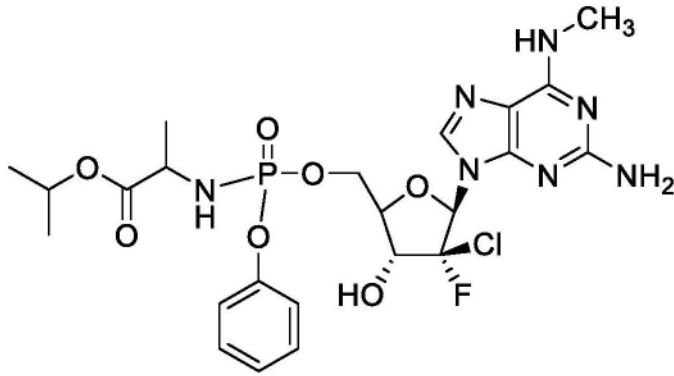
[0188] R²是氢;

[0189] R^{3a}是甲基;和

[0190] R⁴是C₁₋₆烷基。

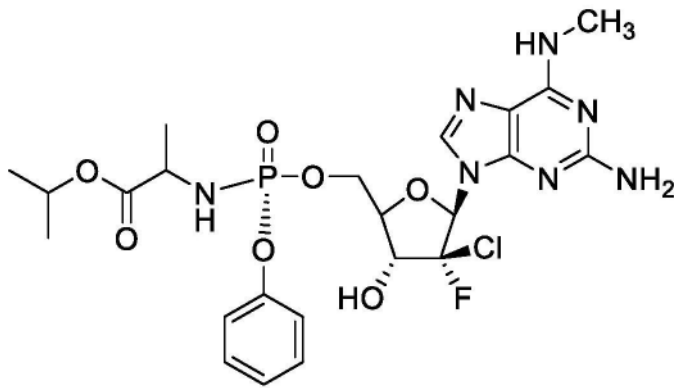
[0191] 54. 根据实施方案47所述用途的化合物,其中所述化合物为下式:

[0192]

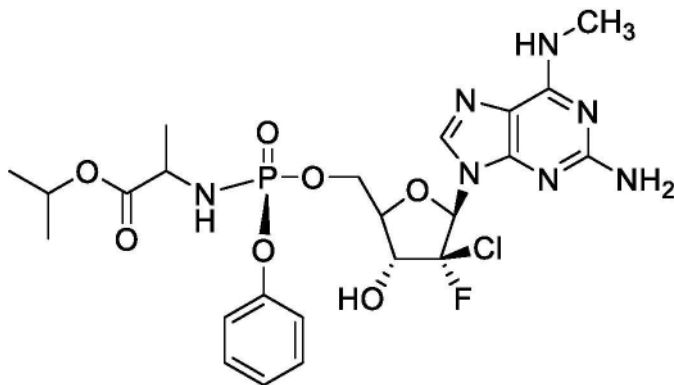


[0193] 或其药学上可接受的盐。

[0194] 55. 根据实施方案54所述用途的化合物,其中所述化合物选自:



[0195]

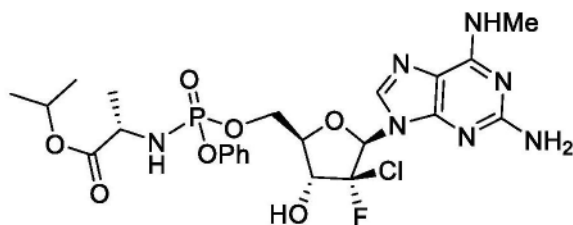


和

[0196] 或其药学上可接受的盐。

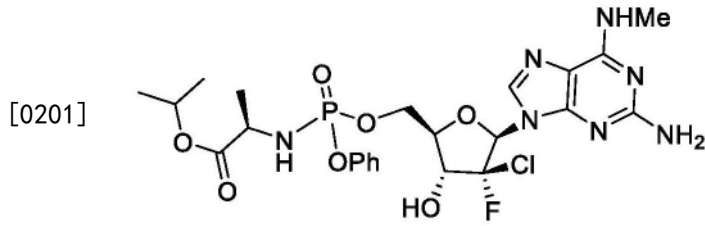
[0197] 56. 根据实施方案54所述用途的化合物,其中所述化合物为:

[0198]



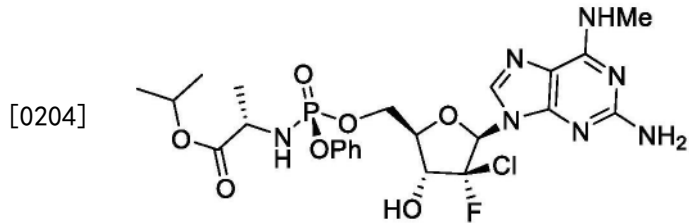
[0199] 或其药学上可接受的盐。

[0200] 57. 根据实施方案54所述用途的化合物,其中所述化合物为:



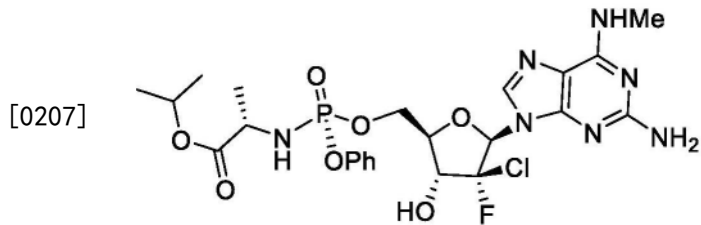
[0202] 或其药学上可接受的盐。

[0203] 58. 根据实施方案56所述用途的化合物,其中所述化合物为:



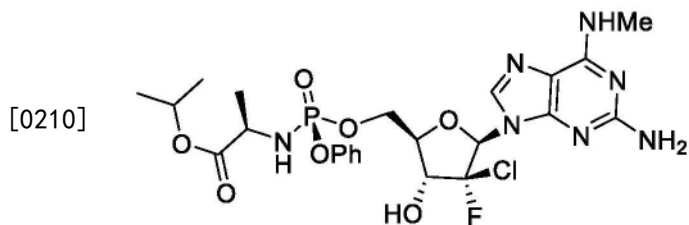
[0205] 或其药学上可接受的盐。

[0206] 59. 根据实施方案56所述用途的化合物,其中所述化合物为:



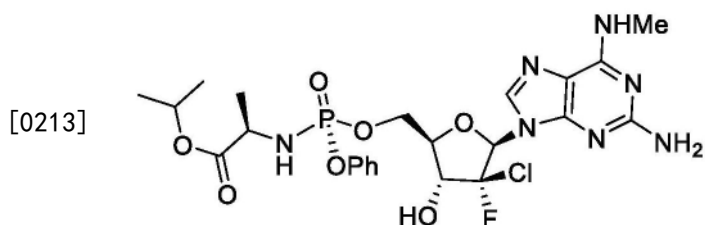
[0208] 或其药学上可接受的盐。

[0209] 60. 根据实施方案57所述用途的化合物,其中所述化合物为:



[0211] 或其药学上可接受的盐。

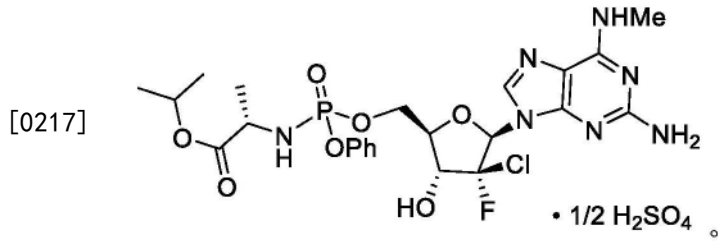
[0212] 61. 根据实施方案57所述用途的化合物,其中所述化合物为:



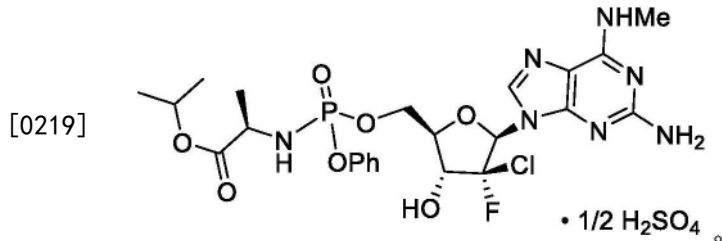
[0214] 或其药学上可接受的盐。

[0215] 62. 根据实施方案47-61中任一项所述用途的化合物,其中所述药学上可接受的盐为半硫酸盐。

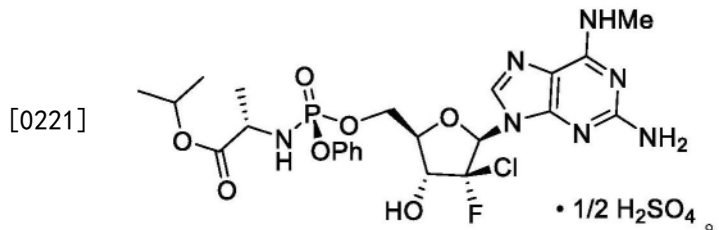
[0216] 63. 根据实施方案56所述用途的化合物,其中所述化合物为:



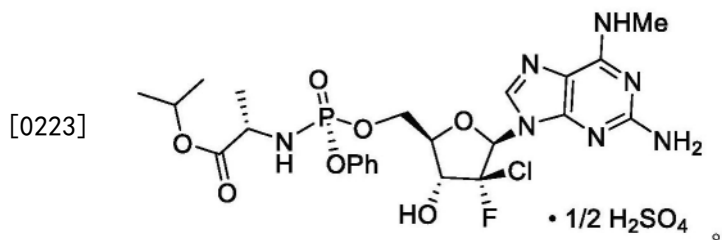
[0218] 64. 根据实施方案57所述用途的化合物,其中所述化合物为:



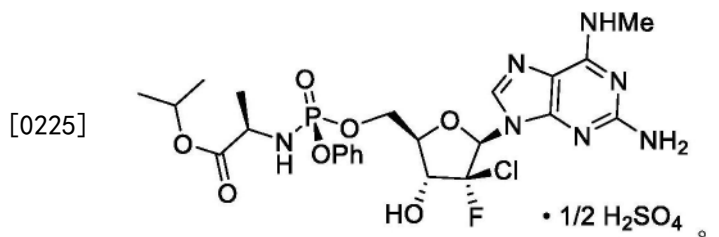
[0220] 65. 根据实施方案63所述用途的化合物,其中所述化合物为:



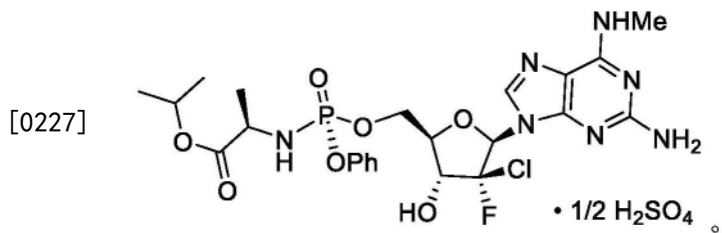
[0222] 66. 根据实施方案63所述用途的化合物,其中所述化合物为:



[0224] 67. 根据实施方案64所述用途的化合物,其中所述化合物为:



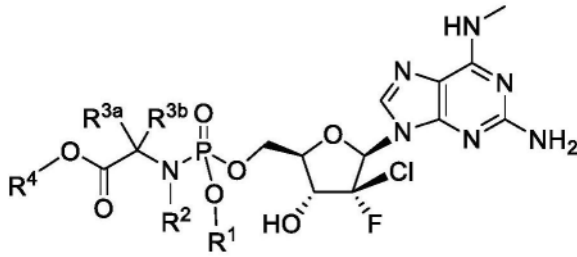
[0226] 68. 根据实施方案64所述用途的化合物,其中所述化合物为:



[0228] 69. 根据实施方案47-68中任一项所述用途的化合物,其中所述病毒选自登革热病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒和寨卡病毒。

- [0229] 70. 根据实施方案69所述用途的化合物,其中所述病毒为登革热病毒。
- [0230] 71. 根据实施方案69所述用途的化合物,其中所述病毒为黄热病病毒。
- [0231] 72. 根据实施方案69所述用途的化合物,其中所述病毒为西尼罗河病毒。
- [0232] 73. 根据实施方案69所述用途的化合物,其中所述病毒为寨卡病毒。
- [0233] 74. 根据实施方案47-73中任一项所述用途的化合物,其中所述化合物为适合口服给药的剂型。
- [0234] 75. 根据实施方案74所述用途的化合物,其中口服剂型为固体口服剂型。
- [0235] 76. 根据实施方案75所述用途的化合物,其中所述口服剂型为片剂。
- [0236] 77. 根据实施方案75所述用途的化合物,其中所述口服剂型为胶囊。
- [0237] 78. 根据实施方案47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用药500mg至约850mg的所述化合物。
- [0238] 79. 根据实施方案47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用药500mg至约650mg的所述化合物。
- [0239] 80. 根据实施方案47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用药600mg至约750mg的所述化合物。
- [0240] 81. 根据实施方案47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用药650mg至约850mg的所述化合物。
- [0241] 82. 根据实施方案47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约550mg的所述化合物。
- [0242] 83. 根据实施方案47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约575mg的所述化合物。
- [0243] 84. 根据实施方案47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约600mg的所述化合物的半硫酸盐。
- [0244] 85. 根据实施方案47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约625mg的所述化合物的半硫酸盐。
- [0245] 86. 根据实施方案47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约700mg的所述化合物。
- [0246] 87. 根据实施方案47-77中任一项所述用途的化合物,其中施用至少约775mg的所述化合物的半硫酸盐。
- [0247] 88. 根据实施方案47-87中任一项所述用途的化合物,其中所述化合物每天施用一次。
- [0248] 89. 根据实施方案47-87中任一项所述用途的化合物,其中所述化合物每天施用两次。
- [0249] 90. 根据实施方案47-87中任一项所述用途的化合物,其中所述化合物每天施用四次。
- [0250] 91. 式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人类宿主的黄病毒感染的药物中的用途:

[0251]



[0252]

式 I

[0253]

其中：

[0254]

 R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基、-(C_{1-4} 烷基)芳基、杂芳基或杂烷基；

[0255]

 R^2 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0256]

 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基；和

[0257]

 R^4 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、-(C_{1-4} 烷基)芳基、芳基、杂芳基或杂烷基。

[0258]

92. 根据实施方案91所述的用途，其中 R^1 是氢。

[0259]

93. 根据实施方案91所述的用途，其中 R^1 是苯基。

[0260]

94. 根据实施方案91-93中任一项所述的用途，其中 R^2 是氢。

[0261]

95. 根据实施方案91-94中任一项所述的用途，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 是氢和 C_{1-6} 烷基。

[0262]

96. 根据实施方案91-95中任一项所述的用途，其中 R^4 是 C_{1-6} 烷基。

[0263]

97. 根据实施方案91所述的用途，

[0264]

其中

[0265]

 R^1 是芳基；

[0266]

 R^2 是氢；

[0267]

 R^{3a} 是甲基；和

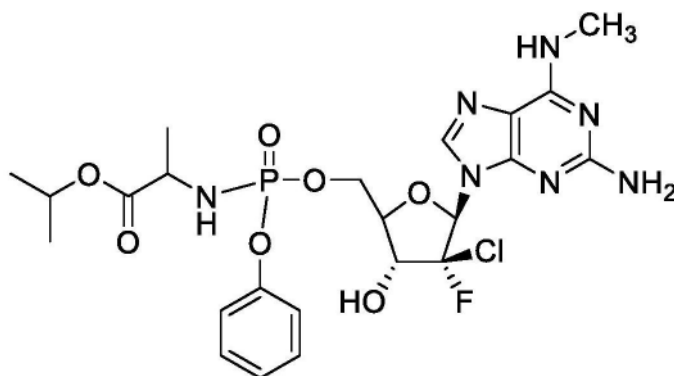
[0268]

 R^4 是 C_{1-6} 烷基。

[0269]

98. 根据实施方案91所述的用途，其中所述化合物为下式：

[0270]

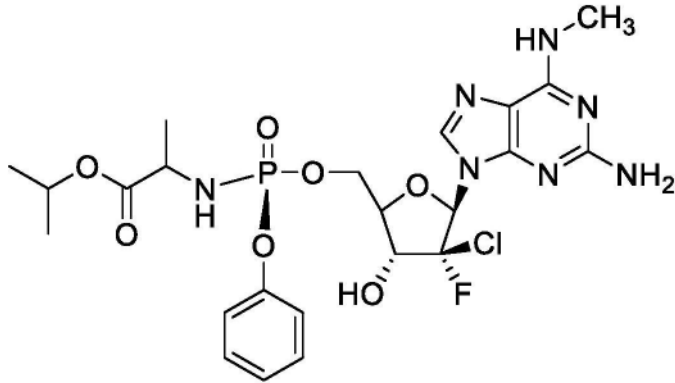
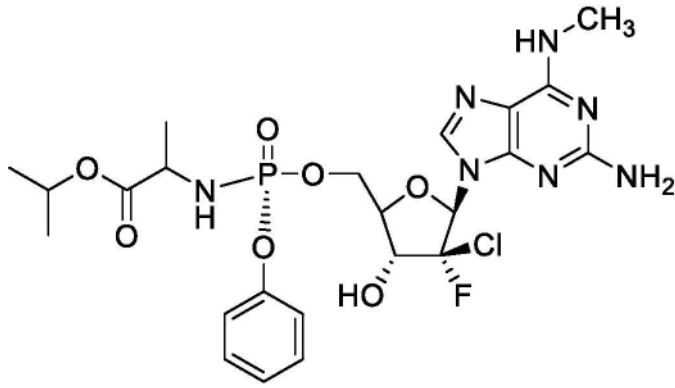


[0271]

或其药学上可接受的盐。

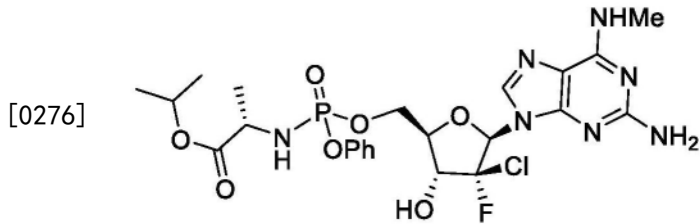
[0272]

99. 根据实施方案98所述的用途，其中所述化合物选自：



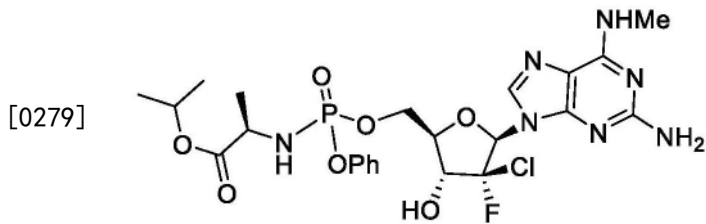
[0274] 或其药学上可接受的盐。

[0275] 100. 根据实施方案98所述的用途,其中所述化合物为:



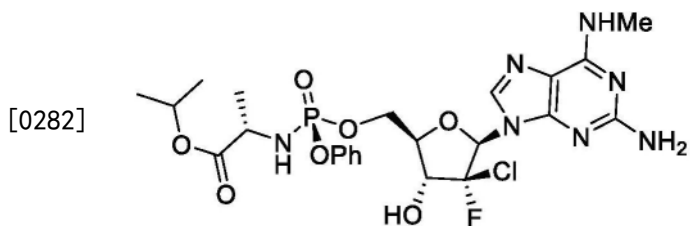
[0277] 或其药学上可接受的盐。

[0278] 101. 根据实施方案98所述的用途,其中所述化合物为:



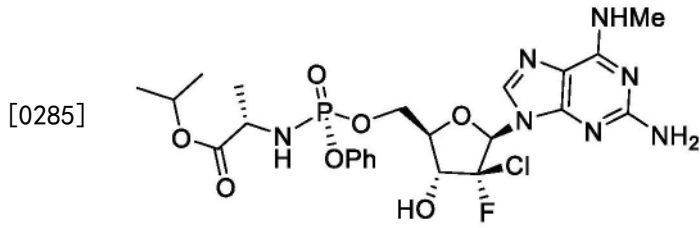
[0280] 或其药学上可接受的盐。

[0281] 102. 根据实施方案100所述的用途,其中所述化合物为:



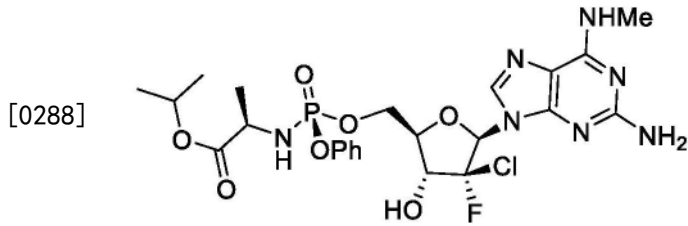
[0283] 或其药学上可接受的盐。

[0284] 103. 根据实施方案100所述的用途,其中所述化合物为:



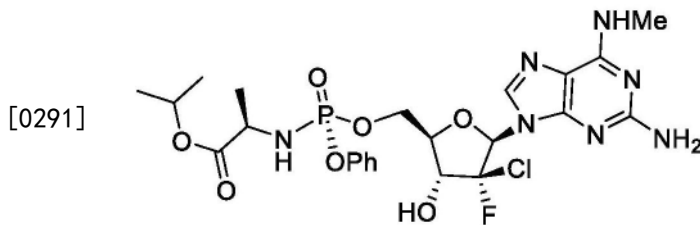
[0286] 或其药学上可接受的盐。

[0287] 104. 根据实施方案101所述的用途,其中所述化合物为:



[0289] 或其药学上可接受的盐。

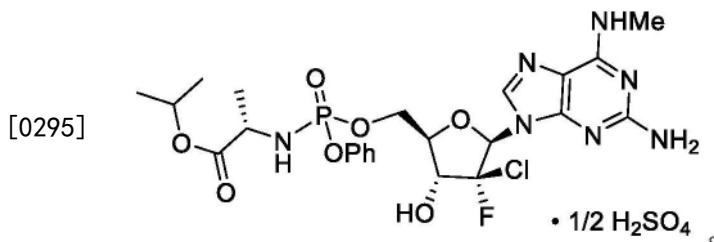
[0290] 105. 根据实施方案101所述的用途,其中所述化合物为:



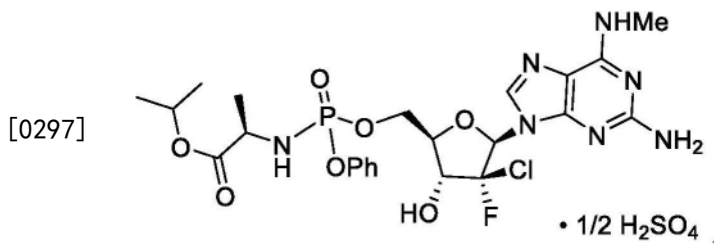
[0292] 或其药学上可接受的盐。

[0293] 106. 根据实施方案91-105中任一项所述的用途,其中所述药学上可接受的盐为半硫酸盐。

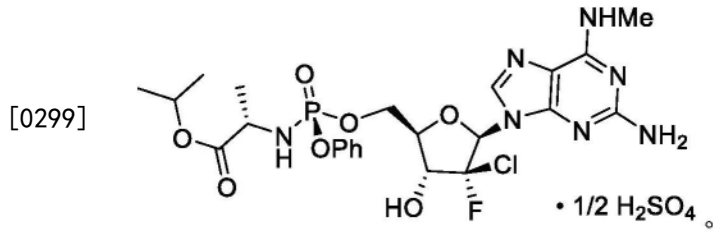
[0294] 107. 根据实施方案100所述的用途,其中所述化合物为:



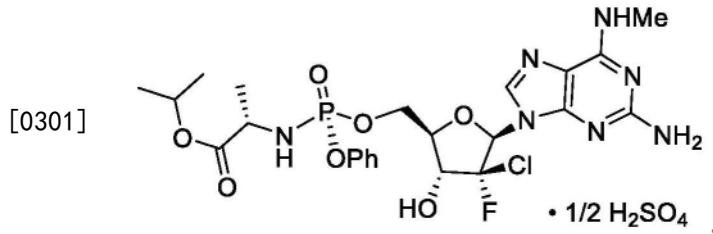
[0296] 108. 根据实施方案101所述的用途,其中所述化合物为:



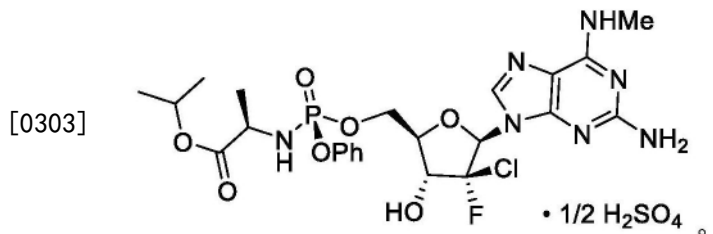
[0298] 109. 根据实施方案107所述的用途,其中所述化合物为:



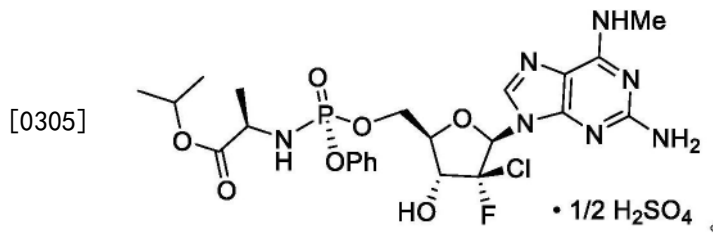
[0300] 110. 根据实施方案107所述的用途,其中所述化合物为:



[0302] 111. 根据实施方案108所述的用途,其中所述化合物为:



[0304] 112. 根据实施方案108所述的用途,其中所述化合物为:



[0306] 113. 根据实施方案91-112中任一项所述的用途,其中所述病毒选自登革热病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒和寨卡病毒。

[0307] 114. 根据实施方案113所述的用途,其中所述病毒为登革热病毒。

[0308] 115. 根据实施方案113所述的用途,其中所述病毒为黄热病病毒。

[0309] 116. 根据实施方案113所述的用途,其中所述病毒为西尼罗河病毒。

[0310] 117. 根据实施方案113所述的用途,其中所述病毒为寨卡病毒。

[0311] 118. 根据实施方案91-117中任一项所述的用途,其中所述化合物为适合口服给药的剂型。

[0312] 119. 根据实施方案118所述的用途,其中口服剂型为固体口服剂型。

[0313] 120. 根据实施方案119所述的用途,其中所述口服剂型为片剂。

[0314] 121. 根据实施方案119所述的用途,其中所述口服剂型为胶囊。

[0315] 122. 根据实施方案91-121中任一项所述的用途,其中施用约500mg至约850mg的所述化合物。

[0316] 123. 根据实施方案91-121中任一项所述的用途,其中施用约500mg至约650mg的所述化合物。

[0317] 124. 根据实施方案91-121中任一项所述的用途,其中施用约600mg至约750mg的所述化合物。

[0318] 125. 根据实施方案91-121中任一项所述的用途,其中施用约650mg至约850mg的所述化合物。

[0319] 126. 根据实施方案91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约550mg的所述化合物。

[0320] 127. 根据实施方案91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约575mg的所述化合物。

[0321] 128. 根据实施方案91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约600mg的所述化合物的半硫酸盐。

[0322] 129. 根据实施方案91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约625mg的所述化合物的半硫酸盐。

[0323] 130. 根据实施方案91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约700mg的所述化合物。

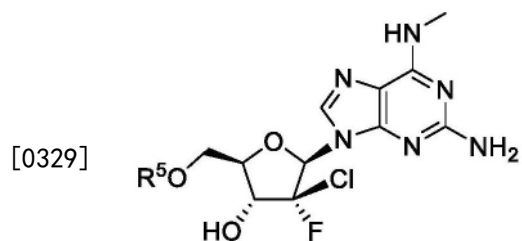
[0324] 131. 根据实施方案91-121中任一项所述的用途,其中施用至少约775mg的所述化合物的半硫酸盐。

[0325] 132. 根据实施方案91-131中任一项所述的用途,其中所述化合物每天施用一次。

[0326] 133. 根据实施方案91-131中任一项所述的用途,其中所述化合物每天施用两次。

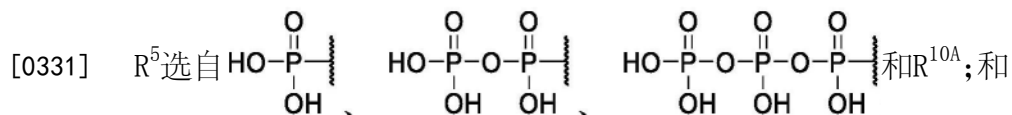
[0327] 134. 根据实施方案91-131中任一项所述的用途,其中所述化合物每天施用四次。

[0328] 135. 有效量的式II的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的宿主的黄病毒感染的药物中的用途:



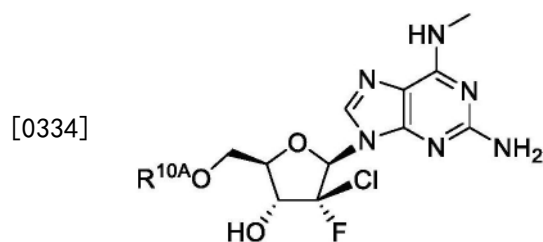
式 II

[0330] 其中:



[0332] R^{10A} 是稳定的磷酸盐前药,其在体内代谢为单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐。

[0333] 136. 根据实施方案36或37所述的用途,其中所述化合物为下式:



[0335] 其中

[0336] R^{10a} 是稳定的磷酸盐前药,其在体内代谢为单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐;

[0337] 或其药学上可接受的盐。

[0338] 137. 根据实施方案135或136所述的用途,其中所述病毒选自登革热病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒和寨卡病毒。

[0339] 138. 根据实施方案137所述的用途,其中所述病毒为登革热病毒。

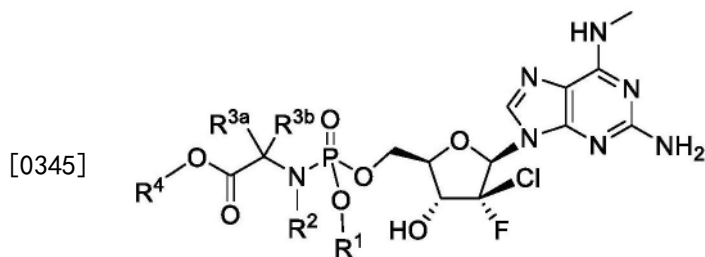
[0340] 139. 根据实施方案137所述的用途,其中所述病毒为黄热病病毒。

[0341] 140. 根据实施方案137所述的用途,其中所述病毒为寨卡病毒。

[0342] 141. 根据实施方案137所述的用途,其中所述病毒为西尼罗河病毒。

[0343] 142. 根据实施方案137所述的用途,其中所述宿主为人类。

[0344] 143. 一种用于治疗有需要的感染黄病毒的人类宿主的药物组合物,其包含有效量的式I的化合物:



式 I

[0346] 其中:

[0347] R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基、-(C_1 - C_4 烷基)芳基、杂芳基或杂烷基;

[0348] R^2 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0349] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;和

[0350] R^4 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、-(C_1 - C_4 烷基)芳基、芳基、杂芳基或杂烷基;

[0351] 或其药学上可接受的盐。

[0352] 144. 根据实施方案143所述用途的药物组合物,其中 R^1 是氢。

[0353] 145. 根据实施方案143所述用途的药物组合物,其中 R^1 是苯基。

[0354] 146. 根据实施方案143-145中任一项所述的药物组合物,其中 R^2 是氢。

[0355] 147. 根据实施方案143-146中任一项所述用途的药物组合物,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 是氢和 C_{1-6} 烷基。

[0356] 148. 根据实施方案143-147中任一项所述用途的药物组合物,其中 R^4 是 C_{1-6} 烷基。

[0357] 149. 根据实施方案143所述用途的药物组合物,

[0358] 其中

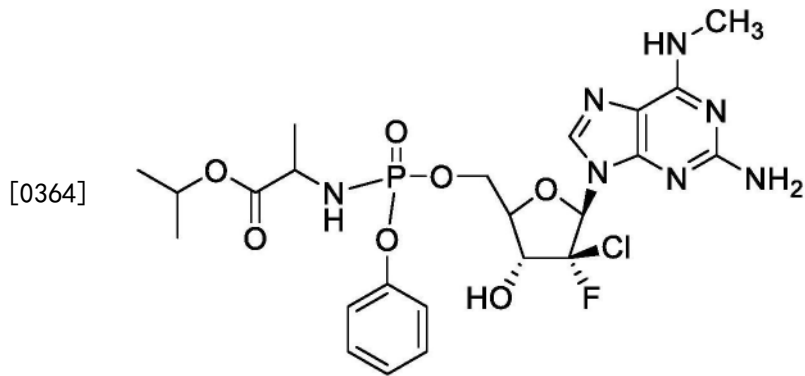
[0359] R^1 是芳基;

[0360] R^2 是氢;

[0361] R^{3a} 是甲基;和

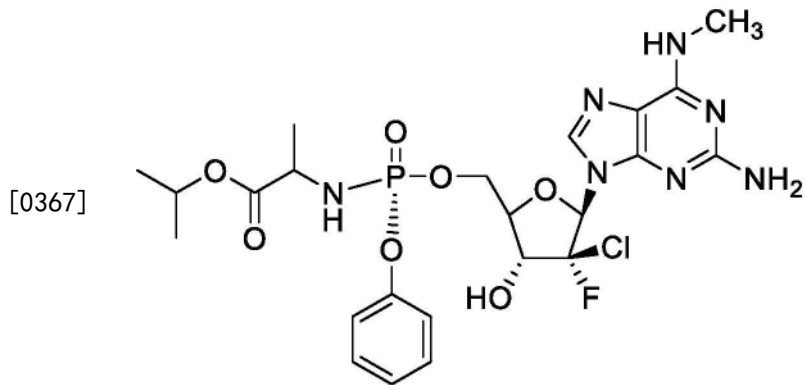
[0362] R^4 是 C_{1-6} 烷基。

[0363] 150. 根据实施方案143所述用途的药物组合物,其中所述化合物为下式:

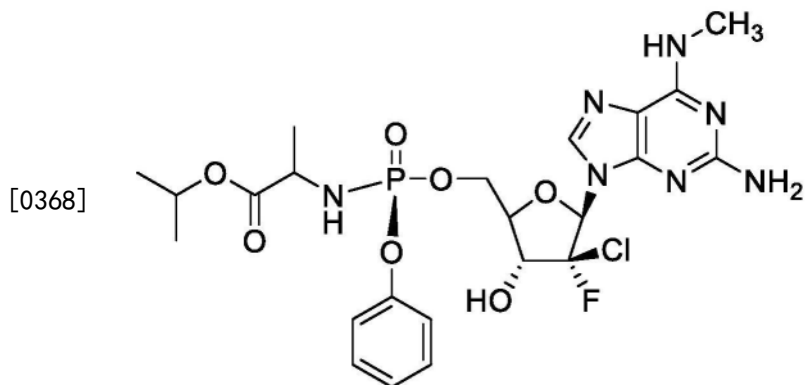


[0365] 或其药学上可接受的盐。

[0366] 151. 根据实施方案150所述用途的药物组合物,其中所述化合物选自:

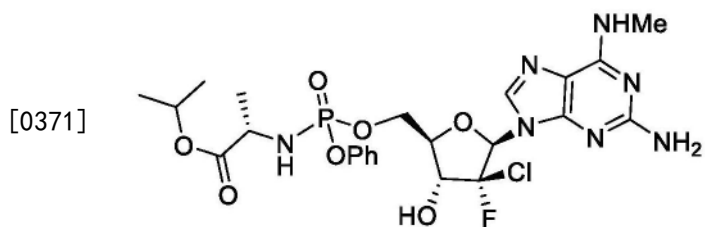


和



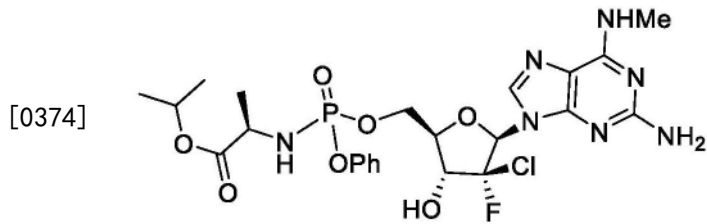
[0369] 或其药学上可接受的盐。

[0370] 152. 根据实施方案150所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



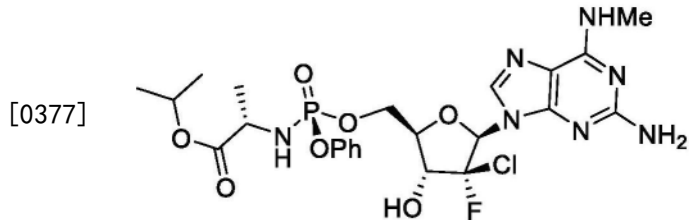
[0372] 或其药学上可接受的盐。

[0373] 153. 根据实施方案150所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



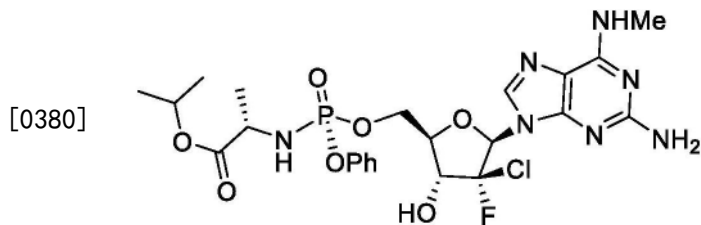
[0375] 或其药学上可接受的盐。

[0376] 154. 根据实施方案152所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



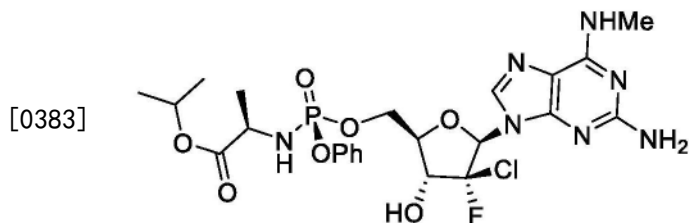
[0378] 或其药学上可接受的盐。

[0379] 155. 根据实施方案152所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



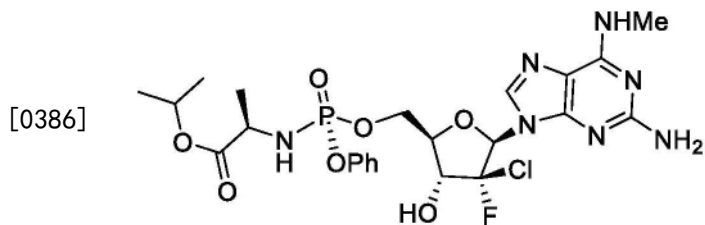
[0381] 或其药学上可接受的盐。

[0382] 156. 根据实施方案151所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



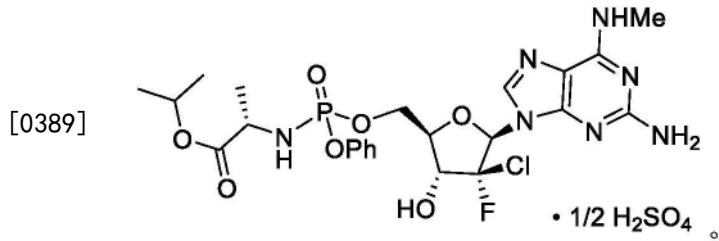
[0384] 或其药学上可接受的盐。

[0385] 157. 根据实施方案151所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:

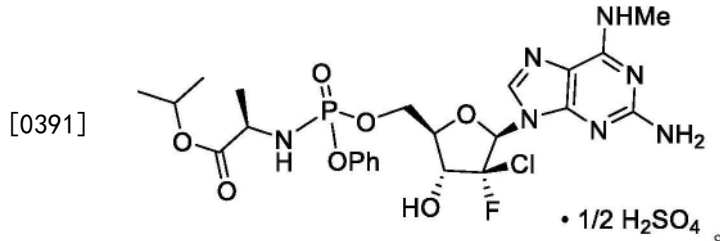


[0387] 或其药学上可接受的盐。

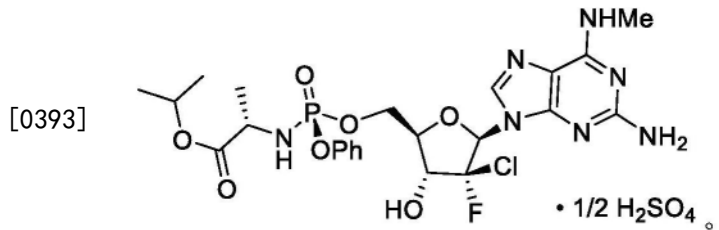
[0388] 158. 根据实施方案152所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



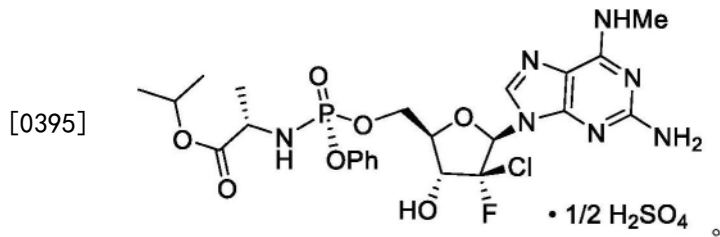
[0390] 159. 根据实施方案153所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



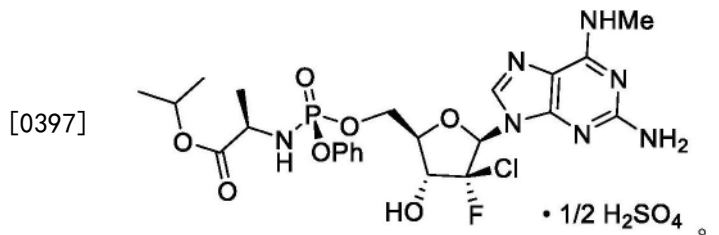
[0392] 160. 根据实施方案158所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



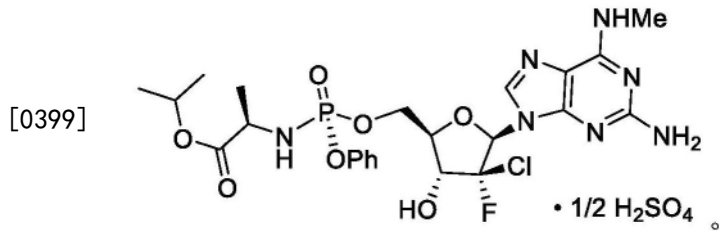
[0394] 161. 根据实施方案158所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



[0396] 162. 根据实施方案159所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:



[0398] 163. 根据实施方案159所述用途的药物组合物,其中所述化合物为:

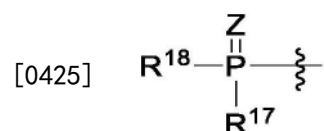


[0400] 164. 根据实施方案150-163中任一项所述用途的药物组合物,其中所述病毒选自登革热病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒和寨卡病毒。

- [0401] 165. 根据实施方案164所述用途的药物组合物,其中所述病毒为登革热病毒。
- [0402] 166. 根据实施方案164所述用途的药物组合物,其中所述病毒为黄热病病毒。
- [0403] 167. 根据实施方案164所述用途的药物组合物,其中所述病毒为西尼罗河病毒。
- [0404] 168. 根据实施方案164所述用途的药物组合物,其中所述病毒为寨卡病毒。
- [0405] 169. 根据实施方案150-168中任一项所述用途的药物组合物,其中所述化合物为适合口服给药的剂型。
- [0406] 170. 根据实施方案169所述用途的药物组合物,其中口服剂型为固体口服剂型。
- [0407] 171. 根据实施方案169所述用途的药物组合物,其中口服剂型为片剂。
- [0408] 172. 根据实施方案169所述用途的药物组合物,其中口服剂型为胶囊。
- [0409] 173. 根据实施方案150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用约500mg至约850mg的所述化合物。
- [0410] 174. 根据实施方案150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用约500mg至约650mg的所述化合物。
- [0411] 175. 根据实施方案150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用约600mg至约750mg的所述化合物。
- [0412] 176. 根据实施方案150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用约650mg至约850mg的所述化合物。
- [0413] 177. 根据实施方案150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约550mg的所述化合物。
- [0414] 178. 根据实施方案150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约575mg的所述化合物。
- [0415] 179. 根据实施方案150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约600mg的所述化合物的半硫酸盐。
- [0416] 180. 根据实施方案150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约625mg的所述化合物的半硫酸盐。
- [0417] 181. 根据实施方案150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约700mg的所述化合物。
- [0418] 182. 根据实施方案150-172中任一项所述用途的药物组合物,其中施用至少约775mg的所述化合物的半硫酸盐。
- [0419] 183. 根据实施方案150-182中任一项所述用途的药物组合物,其中所述化合物每天施用一次。
- [0420] 184. 根据实施方案150-182中任一项所述用途的药物组合物,其中所述化合物每天施用两次。
- [0421] 185. 根据实施方案150-182中任一项所述用途的药物组合物,其中所述化合物每天施用四次。
- [0422] 稳定的磷酸盐前药
- [0423] 稳定的磷酸盐前药是能够在体内递送单、二或三磷酸盐的部分。例如,McGuigan在美国专利第8,933,053;8,759,318;8,658,616;8,263,575;8,119,779;7,951,787和7,115,590号中公开了磷酰胺。Alios在美国专利第8,895,723和8,871,737号中公开了硫代磷酰

胺,其通过引用整体并入本文。Alios还在美国专利第8,772,474号中公开了环核苷酸,其通过引用整体并入本文。Idenix在WO 2013/177219中公开了环磷酰胺和磷酰胺/SATE衍生物,其通过引用整体并入本文。Idenix还在WO 2013/039920中公开了取代的羰基氧甲基磷酰胺化合物,其通过引用整体并入本文。Hostetler公开了磷酸盐脂质前药,例如参见美国专利第7,517,858号,其通过引用整体并入本文。Hostetler还公开了磷酸盐前药的脂质缀合物,例如参见美国专利第8,889,658;8,846,643;8,710,030;8,309,565;8,008,308和7,790,703号。埃默里大学在WO 2014/124430中公开了核苷酸鞘氨醇(sphingoid)和脂质衍生物,其通过引用整体并入本文。RFS Pharma在WO 2010/091386中公开了嘌呤核苷单磷酸盐前药。Cocrystal Pharma Inc.还在美国专利第9,173,893号中公开了嘌呤核苷单磷酸盐前药,其通过引用整体并入本文。HepDirect™技术在文章“Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P(450) 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver,”(J. Am. Chem. Soc. 126, 5154-5163 (2004) 中公开。其他磷酸盐前药包括但不限于磷酸酯, 3', 5'-环磷酸酯(包括CycloSAL)、SATE衍生物(S-酰基-2-硫代酯)和DTE(二硫代二乙基)前药。有关公开非限制性示例的文献综述,请参见:A. Ray和K. Hostetler, “Application of kinase bypass strategies to nucleoside antivirals,” Antiviral Research (2011) 277-291; M. Sofia, “Nucleotide prodrugs for HCV therapy,” Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2011; 22-23-49; 和S. Peyrottes等人, “SATE Pronucleotide Approaches: An Overview,” Mini Reviews in Medicinal Chemistry 2004, 4, 395。在某些实施方案中,任何这些专利申请或文献中所述的5'-前药可用于所述化合物的R⁵位置。

[0424] 在某些实施方案中,稳定的磷酸盐前药包括但不限于美国专利第9,173,893号和美国专利第8,609,627号中所述的前药,包括用于制备过程的前药,前述专利通过引用整体并入本文。例如,5'-前药可由以下基团表示:



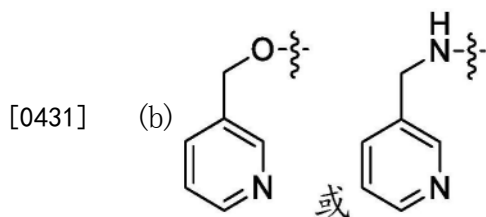
[0426] 其中

[0427] Z是O或S;

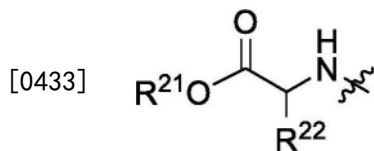
[0428] 当在体内给药时,R¹⁷和R¹⁸能够提供核苷单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐。代表性R¹⁷和R¹⁸独立地选自:

[0429] (a) OR¹⁹,其中R¹⁹选自H、Li、Na、K、苯基和吡啶基,并且其中苯基和吡啶基任选被一至三个独立地选自(CH₂)₀₋₆CO₂R²⁰和(CH₂)₀₋₆CON(R²⁰)₂的取代基取代;

[0430] R²⁰独立地为H, C₁₋₂₀烷基,衍生自脂肪醇(例如油醇、二十八醇、三十烷醇、亚麻醇等)的碳链,或被低级烷基、烷氧基、二(低级烷基)-氨基、氟、C₃₋₁₀环烷基、环烷基烷基、环杂烷基、芳基(例如苯基)、杂芳基(例如吡啶基)、取代的芳基或取代的杂芳基取代的C₁₋₂₀烷基;其中取代基是C₁₋₅烷基或被低级烷基、烷氧基、二(低级烷基)-氨基、氟、C₃₋₁₀环烷基或环烷基取代的C₁₋₅烷基;



[0432] (c) D-氨基酸或L-氨基酸的酯:

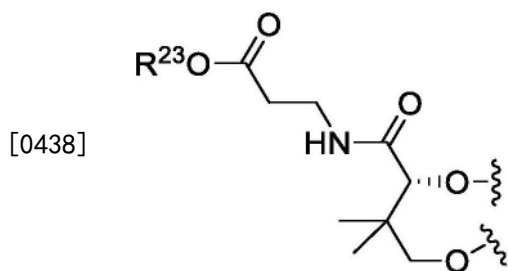


[0434] 其中

[0435] R^{21} 限于天然L-氨基酸中的侧链,并且

[0436] R^{22} 为H, C_{1-20} 烷基, 衍生自脂肪醇(如油醇、二十八醇、三十烷醇、亚麻醇等)的碳链, 或被低级烷基、烷氧基、二(低级烷基)-氨基、氟、 C_{3-10} 环烷基、环烷基烷基、环杂烷基、芳基(例如苯基)、杂芳基(例如吡啶基)、取代的芳基或取代的杂芳基取代的 C_{1-20} 烷基; 其中取代基是 C_{1-5} 烷基或被低级烷基、烷氧基、二(低级烷基)-氨基、氟、 C_{3-10} 环烷基或环烷基取代的 C_{1-5} 烷基;

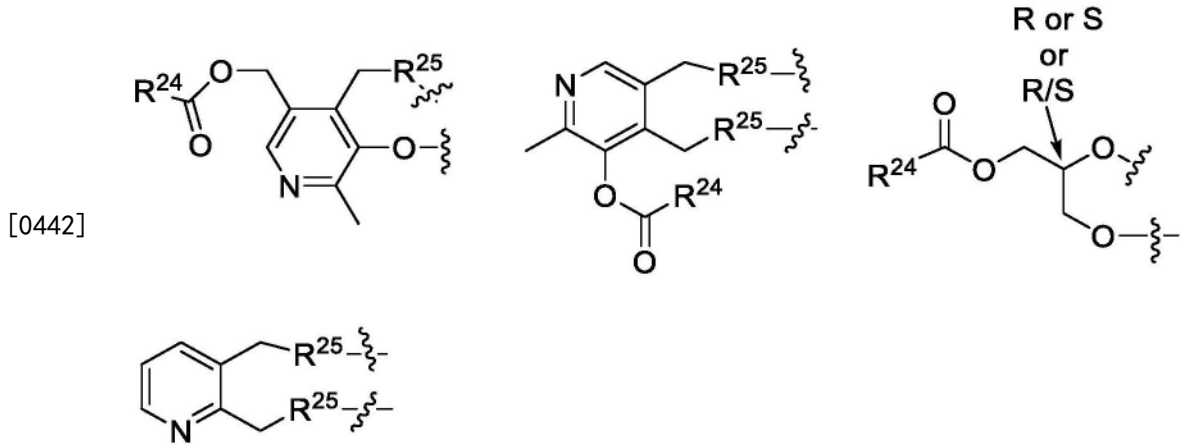
[0437] (d) R^{17} 和 R^{18} 可以一起形成环:



[0439] 其中

[0440] R^{23} 是H, C_{1-20} 烷基, C_{1-20} 烯基, 衍生自脂肪醇(如油醇、二十八醇、三十烷醇、亚麻醇等)的碳链, 或被低级烷基、烷氧基、二(低级烷基)-氨基、氟、 C_{3-10} 环烷基、环烷基烷基、环杂烷基、芳基(例如苯基)、杂芳基(例如吡啶基)、取代的芳基或取代的杂芳基取代的 C_{1-20} 烷基; 其中取代基是 C_{1-5} 烷基或被低级烷基、烷氧基、二(低级烷基)-氨基、氟、 C_{3-10} 环烷基或环烷基取代的 C_{1-5} 烷基;

[0441] (e) R^{17} 和 R^{18} 可以一起形成选自以下的环

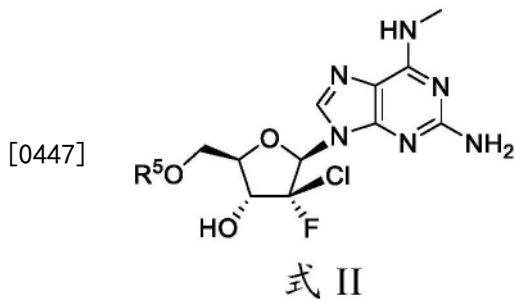


[0443] 其中

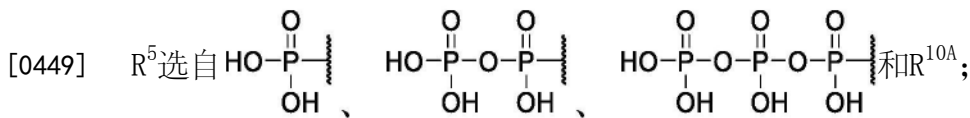
[0444] R^{24} 选自H, C_{1-20} 烷基, C_{1-20} 烯基, 衍生自脂肪酸(如油酸、亚油酸等)的碳链, 或被低级烷基、烷氧基、二(低级烷基)-氨基、氟、 C_{3-10} 环烷基、环烷基烷基、环杂烷基、芳基(例如苯基)、杂芳基(例如吡啶基)、取代的芳基或取代的杂芳基取代的 C_{1-20} 烷基; 其中取代基是 C_{1-5} 烷基或被低级烷基、烷氧基、二(低级烷基)-氨基、氟、 C_{3-10} 环烷基或环烷基取代的 C_{1-5} 烷基;

[0445] R^{25} 是O或NH。

[0446] 本发明还包括施用如本文所述的有效量的式II化合物, 其中 R^5 为单磷酸盐、二磷酸盐、三磷酸盐或 R^{10A} , 其中 R^{10A} 为稳定的磷酸盐前药, 其在体内代谢为单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐, 以在有需要的宿主(通常为人)中治疗黄病毒的感染:



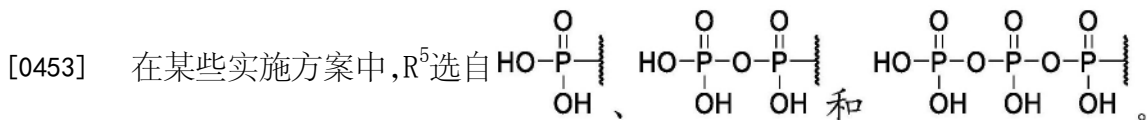
[0448] 其中:



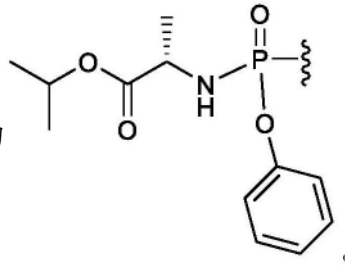
[0450] R^{10A} 是稳定的磷酸盐前药, 其在体内代谢为单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐;

[0451] 或其药学上可接受的盐, 并且

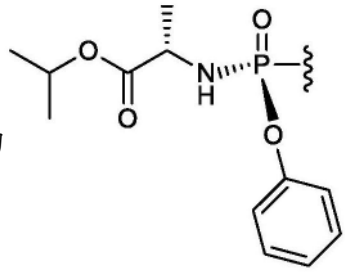
[0452] 所有其他变量如本文先前定义。



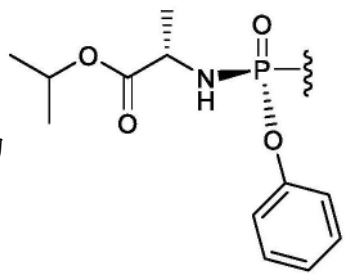
[0454] 在某些实施方案中, R⁵为



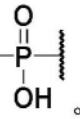
[0455] 在某些实施方案中, R⁵为



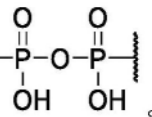
[0456] 在某些实施方案中, R⁵为



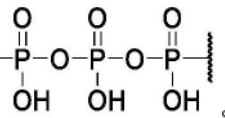
[0457] 在式II的一个实施方案中, R⁵为



[0458] 在式II的一个实施方案中, R⁵为



[0459] 在式II的一个实施方案中, R⁵为



[0460] 在式II的一个实施方案中, R⁵为R^{10A}。

[0461] 实施方案

[0462] (i). 在式I的一个实施方案中, R¹是芳基, R²是氢, R^{3a}是氢, R^{3b}是C₁-C₄烷基, 且R⁴是C₁-C₆烷基。

[0463] (ii). 在式I的一个实施方案中, R¹是芳基, R²是氢, R^{3a}是氢, R^{3b}是甲基, 且R⁴是C₁-C₆烷基。

[0464] (iii). 在式I的一个实施方案中, R¹是苯基, R²是氢, R^{3a}是氢, R^{3b}是C₁-C₄烷基, 且R⁴是C₁-C₆烷基。

[0465] (iv). 在式I的一个实施方案中, R¹是苯基, R²是氢, R^{3a}是氢, R^{3b}是甲基, 且R⁴是C₁-C₆烷基。

[0466] (v). 在式I的一个实施方案中, R¹是芳基, R²是甲基, R^{3a}是氢, R^{3b}是C₁-C₄烷基, 且R⁴是C₁-C₆烷基。

[0467] (vi). 在式I的一个实施方案中, R^1 是芳基, R^2 是甲基, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是甲基, 且 R^4 是 C_1 - C_6 烷基。

[0468] (vii). 在式I的一个实施方案中, R^1 是苯基, R^2 是甲基, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是 C_1 - C_4 烷基, 且 R^4 是 C_1 - C_6 烷基。

[0469] (viii). 在式I的一个实施方案中, R^1 是苯基, R^2 是甲基, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是甲基, 且 R^4 是 C_1 - C_6 烷基。

[0470] (ix). 在式I的一个实施方案中, R^1 是芳基, R^2 是氢, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是 C_1 - C_4 烷基, 且 R^4 是异丙基。

[0471] (x). 在式I的一个实施方案中, R^1 是芳基, R^2 是氢, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是甲基, 且 R^4 是异丙基。

[0472] (xi). 在式I的一个实施方案中, R^1 是苯基, R^2 是氢, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是 C_1 - C_4 烷基, 且 R^4 是异丙基。

[0473] (xii). 在式I的一个实施方案中, R^1 是苯基, R^2 是氢, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是甲基, 且 R^4 是异丙基。

[0474] (xiii). 在式I的一个实施方案中, R^1 是芳基, R^2 是甲基, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是 C_1 - C_4 烷基, 且 R^4 是异丙基。

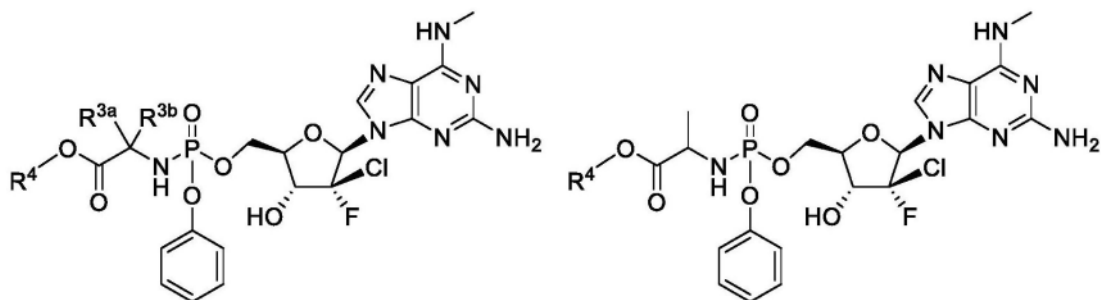
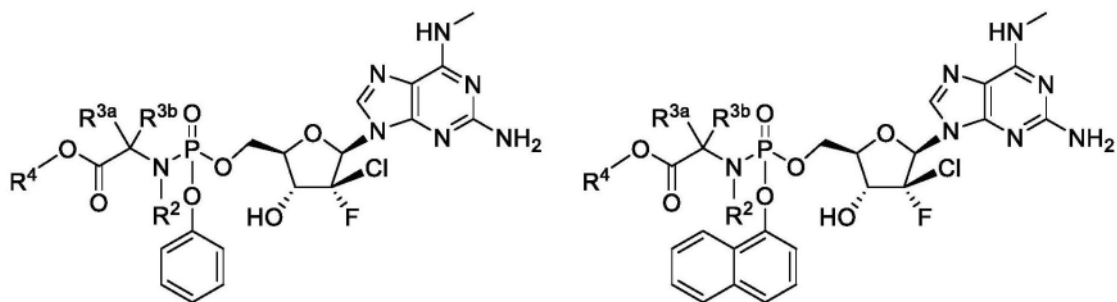
[0475] (xiv). 在式I的一个实施方案中, R^1 是芳基, R^2 是甲基, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是甲基, 且 R^4 是异丙基。

[0476] (xv). 在式I的一个实施方案中, R^1 是苯基, R^2 是甲基, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是 C_1 - C_4 烷基, 且 R^4 是异丙基。

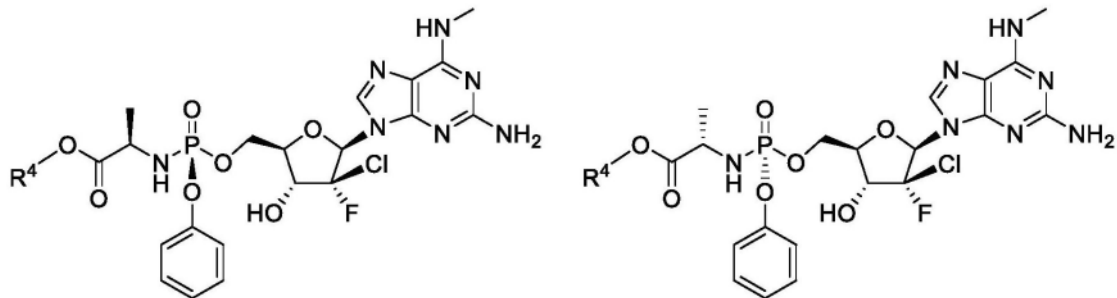
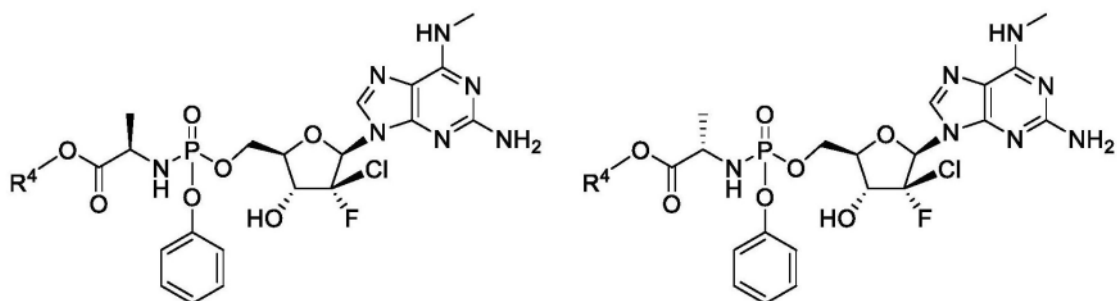
[0477] (xvi). 在式I的一个实施方案中, R^1 是苯基, R^2 是甲基, R^{3a} 是氢, R^{3b} 是甲基, 且 R^4 是异丙基。

[0478] 在(i)至(xvi)的某些实施方案中, 式I中使用了L-核苷。

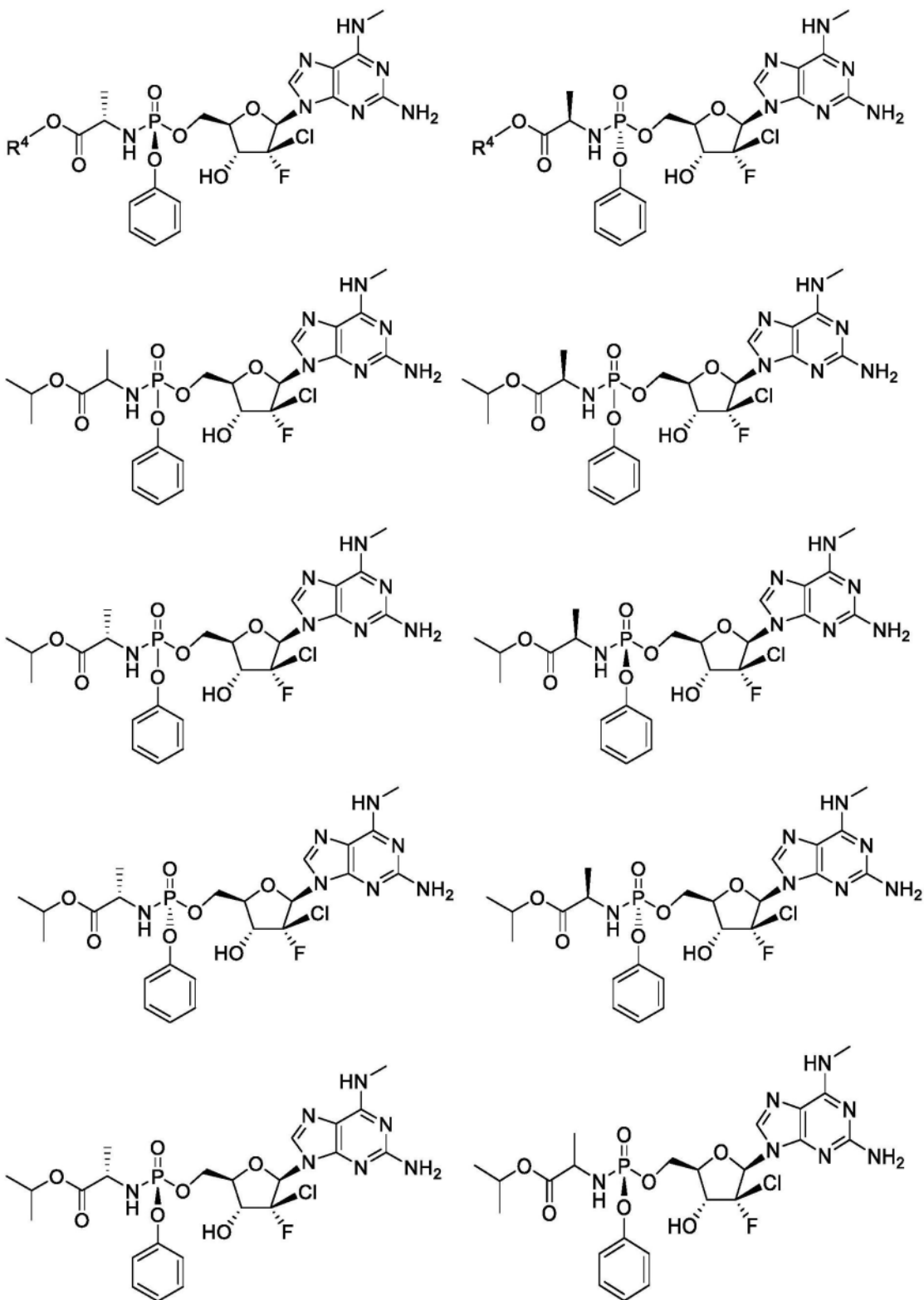
[0479] 在某些实施方案中, 在有需要的宿主(包括人)中治疗黄病毒的感染包括施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中, 式I化合物的药学上可接受的盐为半硫酸盐。式I化合物的其他非限制性示例包括



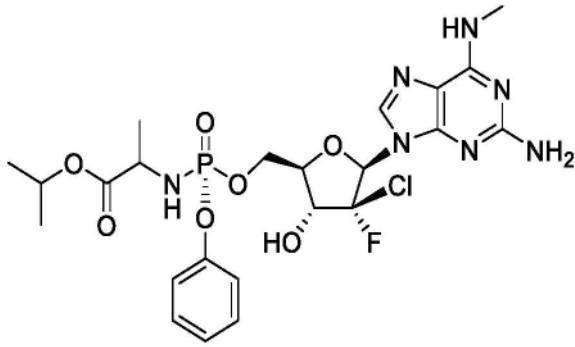
[0480]



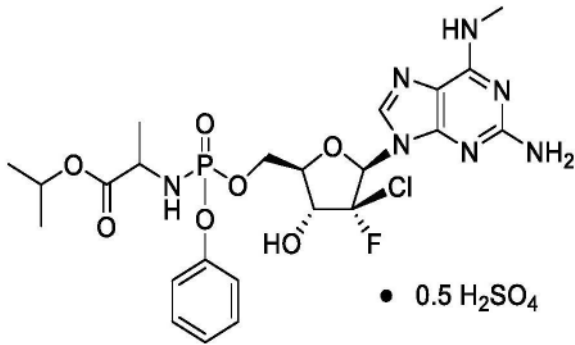
[0481]



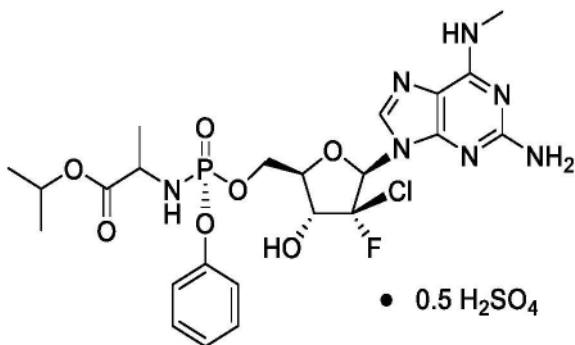
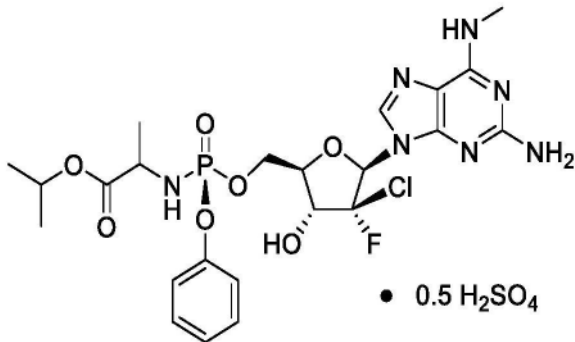
[0482]

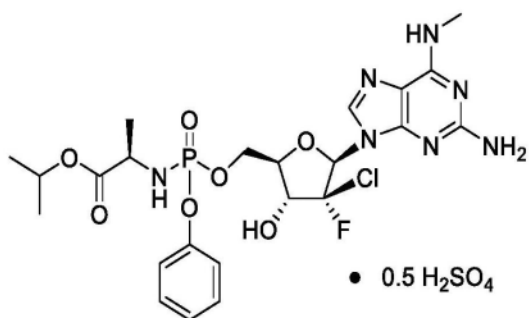
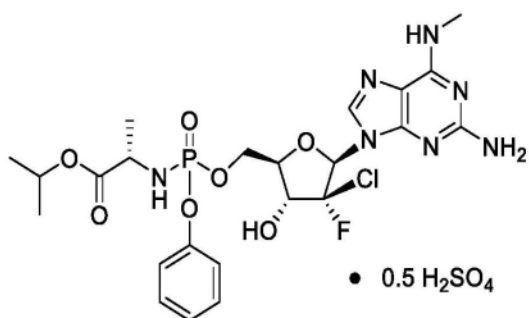


[0483] 在某些实施方案中,在有需要的宿主(包括人)中治疗黄病毒的感染包括施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,式I化合物的药学上可接受的盐为半硫酸盐。式I化合物的其他非限制性示例包括

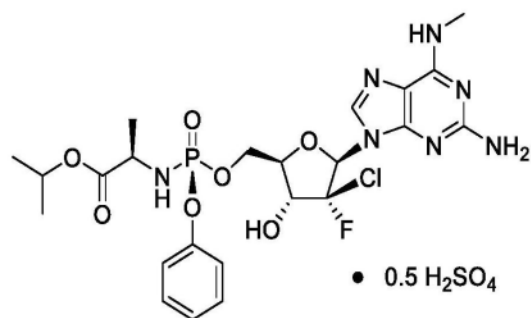
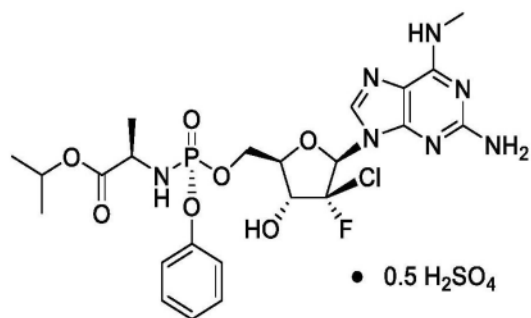
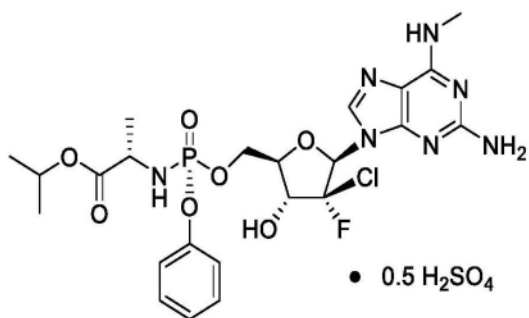
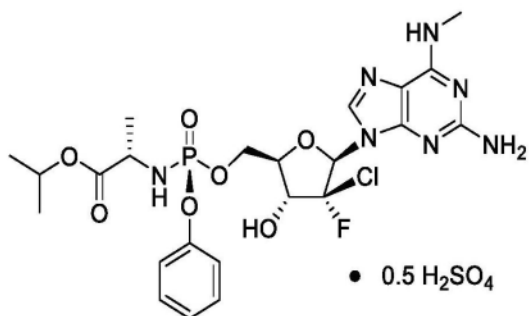


[0484]





[0485]



[0486] II. 定义

[0487] 以下术语用于描述本发明。在本文中未明确定义术语的情况下,本领域普通技术

人员将该术语应用于上下文中用于描述本发明时赋予该术语本领域公认的含义。

[0488] 术语“烷基”在其上下文中应指可被任选取代(例如,被卤素,包括F)的直链或支链完全饱和的烃基或烷基。例如,烷基可具有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子(即, C_1-C_8 烷基),1、2、3、4、5或6个碳原子(即, C_1-C_6 烷基)或1至4个碳原子(即, C_1-C_4 烷基)。合适的烷基的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基和2,3-二甲基丁基。

[0489] 术语“烯基”指在相邻碳原子之间含有至少一个双键的非芳族烃基,其结构与本文中另行描述的烷基相似。例如,烯基可具有2至8个碳原子(即, C_2-C_8 烯基),或2至4个碳原子(即, C_2-C_4 烯基)。合适的烯基的示例包括但不限于次乙基(ethenyl)或乙烯基(vinyl)($-CH=CH_2$)、烯丙基($-CH_2CH=CH_2$)、1-丁烯基($-C=CH-CH_2CH_3$)和2-丁烯基($-CH_2CH=CHCH_2$)。烯基可以如本文所述被任选取代。

[0490] 术语“炔基”指在相邻碳原子之间含有至少一个三键的非芳族烃基,其结构与本文中另外描述的烷基相似。例如,炔基可具有2至8个碳原子(即, C_2-C_8 炔基),或2至4个碳原子(即, C_2-C_4 炔基)。炔基的示例包括但不限于乙炔基团(acetylenic)或乙炔基(ethynyl)和丙炔基。炔基可以如本文所述被任选取代。

[0491] 术语“酰基”指 $-C(O)R$ 部分,其中羰基部分与R结合,例如 $-C(O)$ 烷基。R可选自烷氧基、烷基、环烷基、低级烷基(即, C_1-C_4);烷氧基烷基,包括甲氧基甲基;芳烷基-包括苄基、芳氧基烷基-例如苯氧基甲基;芳基,包括任选被卤素、 C_1 至 C_4 烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代的苯基。在一个实施方案中,术语“酰基”指单、二或三磷酸盐。

[0492] 术语“低级酰基”指其中羰基部分为低级烷基(即, C_1-C_4)的酰基。

[0493] 术语“烷氧基”指 $-OR'$ 基团,其中 $-OR'$ 是 $-O-$ 烷基、 $-O-$ 烯基、 $-O-$ 炔基、 $-O-(C_0-C_2)$ (环烷基)、 $-O-(C_0-C_2)$ (杂环基)、 $-O-(C_0-C_2)$ (芳基)或 $-O-(C_0-C_2)$ (杂芳基),它们均可被任意取代。

[0494] 术语“氨基”指 $-NH_2$ 基团。

[0495] 术语“氨基酸”或“氨基酸残基”指D-或L-天然或非天然存在的氨基酸。代表性的氨基酸包括但不限于丙氨酸、 β -丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸等。

[0496] 术语“芳基”或“芳香族的”在上下文中指具有单环(例如,苯基或苄基)或稠环(例如,萘基、蒽基、菲基等),并可在环上任何可用的稳定位置或所示化学结构中的其他位置与本发明的化合物结合的取代的(如本文中另行描述的)或未取代的单价芳香族基团。芳基可以如本文所述被任选取代。

[0497] “环烷基”、“碳环”或“碳环基”指饱和的(即环烷基)或部分不饱和的(例如,环烯基、环烷二烯基等)具有3至7个碳原子的单环。单环碳环具有3至7个环原子,更典型地5或6个环原子。环烷基的非限制性示例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基和1-环己-3-烯基。

[0498] 术语“氰基”指 $-CN$ 基团。

[0499] 术语“卤素”或“卤代”指氯、溴、氟或碘。

[0500] 杂芳环体系是在环(单环)中具有一个或多个氮、氧或硫原子的饱和或不饱和环,

包括但不限于咪唑、呋喃基(furyl)、吡咯、呋喃基(furanyl)、噻吩、噻唑、吡啶、嘧啶、嘌呤、吡嗪、三唑、噁唑,或稠环体系,例如吡啶、喹啉等,特别地其可以如上所述被任选取代。杂芳基包括含氮杂芳基,例如吡咯、吡啶、吡啶酮、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡唑、咪唑、三唑、三嗪、四唑、吡唑、异吡唑、吡嗪、嘌呤、吡唑、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、咪唑并吡啶、咪唑并三嗪、吡嗪并-哒嗪、吡啶、菲啶、呋唑、呋唑啉、**吡啶**、菲咯啉、菲烯、噁二唑、苯并咪唑、吡咯并吡啶、吡咯并嘧啶和吡啶并嘧啶;含硫芳族杂环,例如噻吩和苯并噻吩;含氧芳族杂环,例如呋喃、吡喃、环戊二烯、苯并呋喃和异苯并呋喃;以及包含两个或更多个选自氮、硫和氧的杂原子的芳族杂环,例如噻唑、噻二唑、异噻唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、吩噻嗪、异噁唑、呋咱、苯并噁嗪、吡唑并噁唑、咪唑并噻唑、噻吩并呋喃、呋喃并吡咯、吡啶并噁嗪、呋喃并吡啶、呋喃并嘧啶、噻吩并嘧啶和噁唑等,所有这些杂环均可被任选取代。

[0501] 术语“杂环”或“杂环基”指包含至少一个杂原子(即O、N或S)的环基,并且可以是芳香族(杂芳基)或非芳香族。用于本发明的示例性非芳香族杂环基包括,例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、咪唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、吗啉基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、氧杂硫杂环烷基、吡啶酮、2-吡咯烷酮、乙烯脲、1,3-二氧戊环、1,3-二氧己环、1,4-二氧己环、邻苯二甲酰亚胺和琥珀酰亚胺等,所有这些均可被任选取代。

[0502] 术语“羟基”指-OH基团。

[0503] 术语“硝基”指-NO₂基团。

[0504] 术语“药学上可接受的盐”或“前药”在整个说明书中用于描述2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸的任何药学上可接受的形式(例如酯、磷酸胺、硫代磷酸胺、磷酸酯、酯的盐或相关基团)的盐,其在施用于患者后提供所需的活性化合物。药学上可接受的盐的示例是与酸形成的有机酸加成盐,其形成生理上可接受的阴离子,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、 α -酮戊二酸盐和 α -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。药学上可接受的盐可通过使用本领域熟知的标准方法获得,例如通过将足够的碱性化合物(例如胺)与合适的酸反应产生生理上可接受的阴离子。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。

[0505] “药学上可接受的前药”是指在宿主体内代谢(例如水解或氧化)后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团上具有生物标记保护基团的化合物。前药包括可被氧化、还原、氨基化、脱氨基化、羟基化、脱羟基化、水解、脱水解、烷基化、脱烷基化、酰基化、脱酰基化、磷酸化、脱磷酸化、硫磷酰胺化、脱硫磷酰胺化、磷酰胺化或脱磷酰胺化以产生活性化合物的化合物。本发明的一种化合物具有抗黄病毒的抗病毒活性,或被代谢成具有这种活性的化合物。2'-氯代-2'-氟代核苷还可以作为5'-磷酸醚脂质、二氨基磷酸酯、3',5'-环氨基磷酸酯、3',5'-环硫代氨基磷酸酯、DTE缀合物、混合氨基磷酸酯-SATE衍生物或“SATE”衍生物施用。

[0506] 术语“磷酸”指-P(O)(OH)₂基团。

[0507] 术语“取代的”或“任选取代的”表示该分子可以具有至少一个额外的取代基,该取代基可选自叠氨基、氰基、卤素(氟、氯、溴或碘)、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代烷基(如CHF₂、CH₂F、CF₃)、羟基、烷氧基、氨基、-NH(C₁-C₆未取代烷基)、-NH(C₁-C₆

取代烷基)、-NH-(C₀-C₂烷基)(C₃-C₈环烷基)、-NH-(C₀-C₂烷基)(C₃-C₈杂环)、-NH-(C₀-C₂烷基)(芳基)、-N(C₁-C₆未取代烷基)₂、-N(C₁-C₆未取代烷基)(C₁-C₆取代烷基)、-N(C₁-C₆取代烷基)₂、-NH-(C₀-C₂烷基)(C₃-C₈环烷基)、-NH-(C₀-C₂烷基)(C₃-C₈杂环)、-NH-(C₀-C₂烷基)(芳基)、酰基、硝基、磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、膦酸盐或硫醇。

[0508] 术语“磺酸酯”由化学式R¹¹⁴S(O)₂OR¹¹⁵表示,包含R¹¹⁴,其中R¹¹⁴是烷基、卤代烷基、芳烷基或芳基。R¹¹⁵是烷基、芳基或芳烷基。

[0509] 术语“磺酸”指-SO₂OH基团。

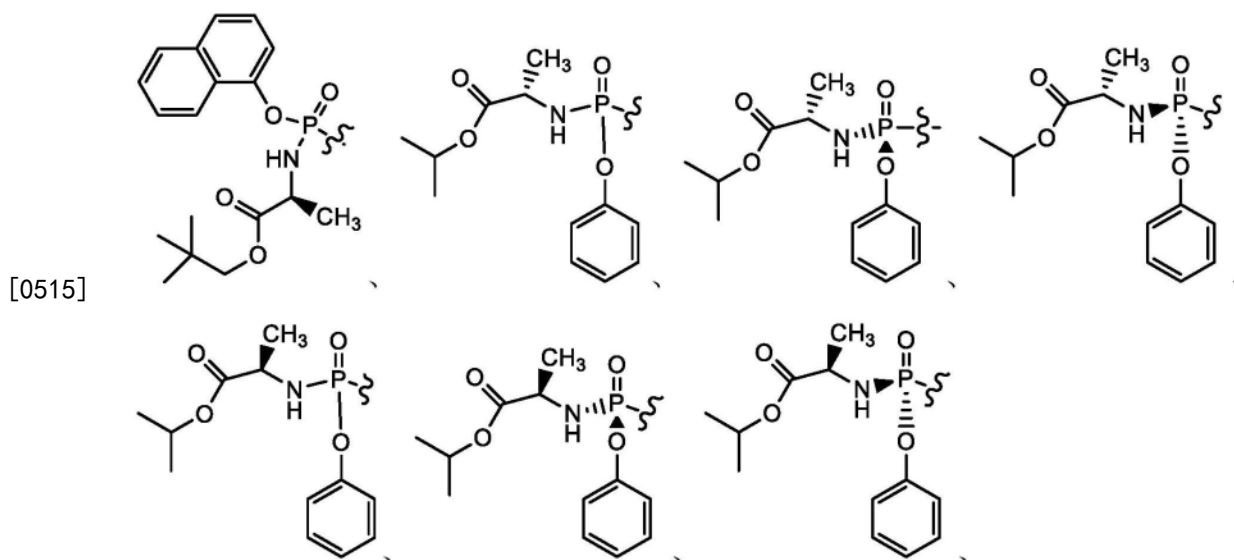
[0510] 术语“硫醇”指-SH基团。

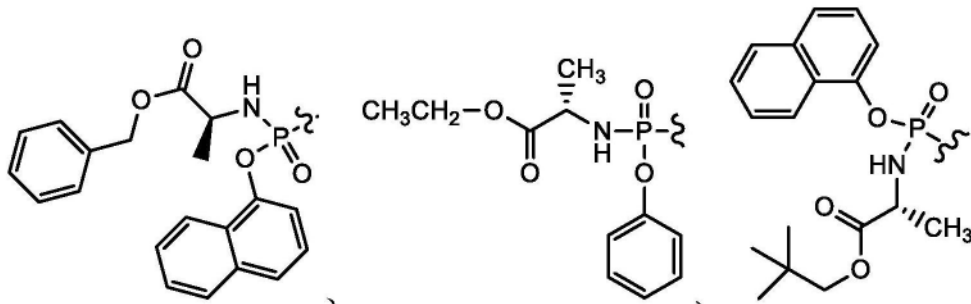
[0511] “磷酸盐”指-OP(O)(OH)₂基团。

[0512] 除非另有说明,“磷酸酯”是指单、二和三磷酸酯。

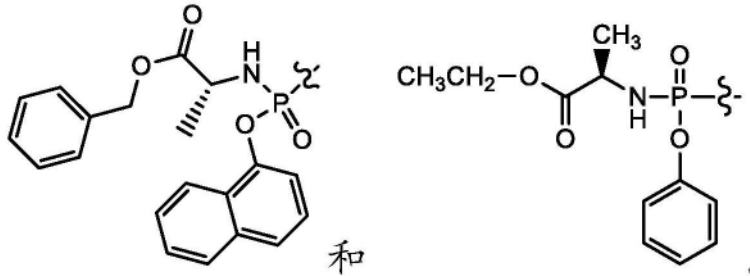
[0513] 术语“磷酰胺(phosphoramidate、phosphoramidate或phosphoroamidate)”是具有磷与三个氧基团和胺(可任选被取代)结合的部分。适用于本发明中的合适的非限制性磷酰胺由Madelo、Karolina和McGuigan在2012,“Progress in the development of anti-hepatitis C virus nucleoside and nucleotide prodrugs”,Future Medicinal Chemistry 4(5),625-650页10:1021/jm300074y,以及Dominique、McGuigan和Balzarini在2004,“Aryloxy Phosphoramidate Triesters as Pro-Tides”,Mini Reviews in Medicinal Chemistry 4(4),371-381页中描述。用于本发明的其他磷酰胺在美国专利第5,233,031,7,115,590,7,547,704,7,879,815,7,888,330,7,902,202,7,951,789,7,964,580,8,071,568;8,148,349,8,263,575,8,324,179,8,334,270,8,552,021,8,563,530,8,580,765,8,735,372,8,759,318;6,455,513和8,334,270号;以及欧洲专利第EP 2120565和EP 1143995号中被描述。其他磷酰胺在本发明背景技术中描述的核苷专利中也有说明。

[0514] 磷酰胺的非限制性示例包括:

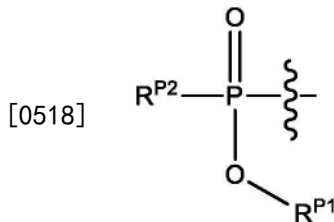




[0516]



[0517] 本发明还包括的其它磷酰胺是这些结构：



[0519] 其中：

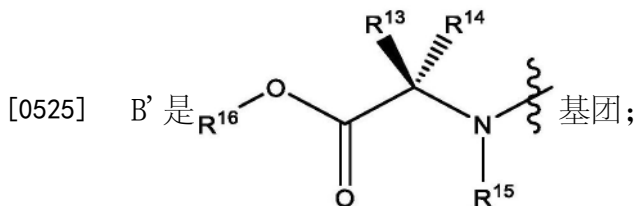
[0520] R^{P1} 是任选取代的直链、支链或环状烷基，或任选取代的芳基、杂芳基或杂环基，或它们的连接组合；以及

[0521] R^{P2} 是 $-NR^{N1}R^{N2}$ 基团或 B' 基团；

[0522] 其中：

[0523] R^{N1} 和 R^{N2} 各自独立地为 H、 C_{1-8} 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 C_0-C_4 烷基、(芳基) C_0-C_4 烷基、 (C_3-C_6) 杂环 C_0-C_4 烷基-或(杂芳基) C_0-C_4 烷基-；这些可任选被取代；或

[0524] R^{N1} 和 R^{N2} 与它们所连接的氮原子一起形成 3 至 7 元的杂环；



[0526] 其中：

[0527] R^{13} 是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 环烷基 C_0-C_4 烷基-、(芳基) C_0-C_4 烷基-、 (C_3-C_6) 杂环 C_0-C_4 烷基-、(杂芳基) C_0-C_4 烷基-或氨基酸侧链，例如经常选自丙氨酸、 β -丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸 (R^{13} 通常为氢、甲基、异丙基或异丁基) 的氨基酸侧链 (如本文另有描述)；

[0528] R^{14} 是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 环烷基 C_0-C_4 烷基-、(芳

基) C₀-C₄烷基-、(C₃-C₆杂环) C₀-C₄烷基-、(杂芳基) C₀-C₄烷基-或氨基酸侧链,例如通常选自丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸 (R¹⁴通常为氢、甲基、异丙基或异丁基) 的氨基酸侧链 (如本文另有描述);

[0529] R¹⁵是氢或C₁-C₃烷基;或

[0530] R¹³和R¹⁴可以形成(C₃-C₇)环烷基或(C₃-C₇)杂环基;或

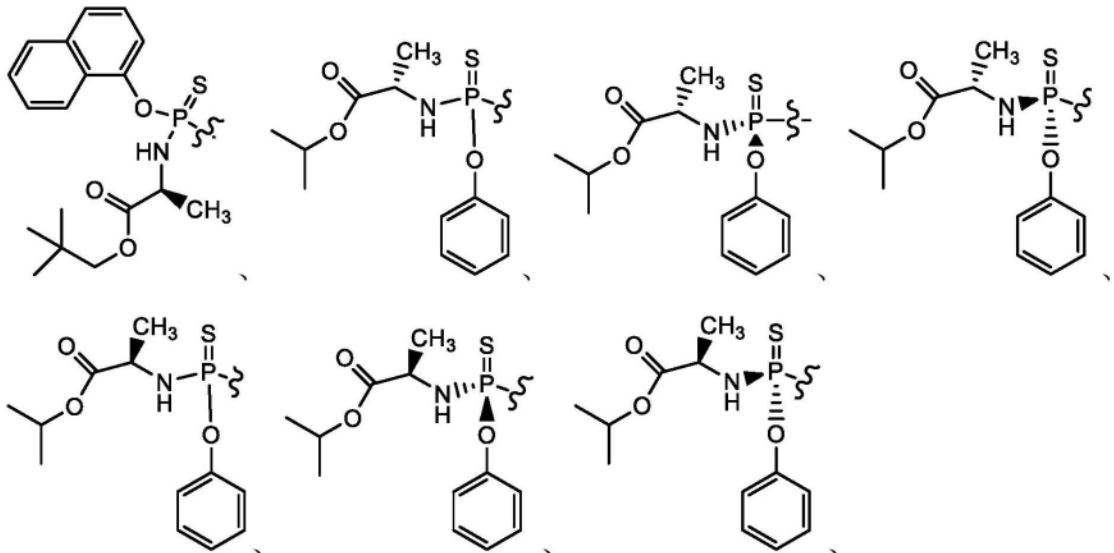
[0531] R¹³和R¹⁴或R¹⁶可以形成(C₃-C₆)杂环基团;和

[0532] R¹⁶是氢、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)烯基、(C₃-C₆)炔基、(C₃-C₈环烷基) C₀-C₄烷基、(芳基) C₀-C₄烷基-、(C₃-C₆杂环基) C₀-C₄烷基-、(杂芳基) C₀-C₄烷基-。

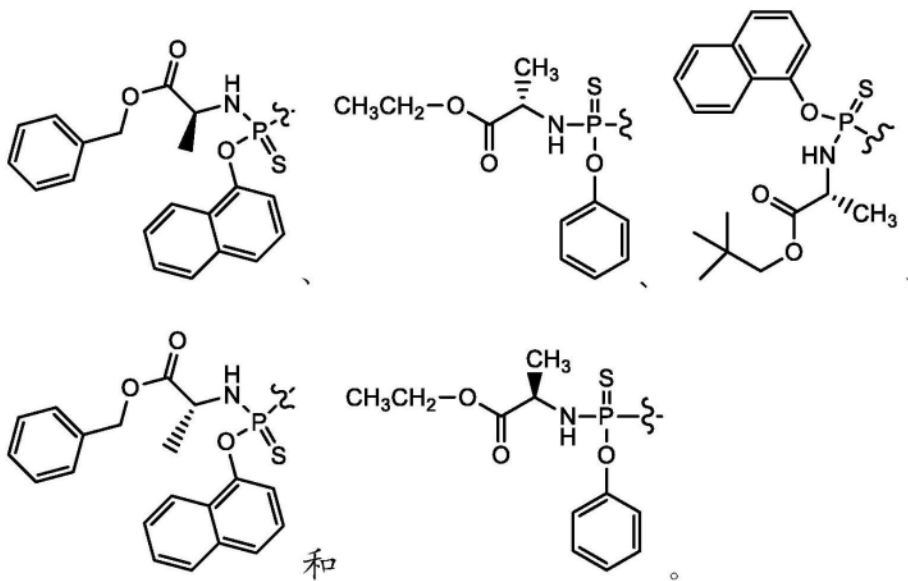
[0533] 优选的R^{P1}基团包括任选取代的苯基、萘基和单环杂芳基,特别是那些能提高化合物在患者细胞中的生物利用度、降低化合物毒性、提高治疗指数和增强药代动力学(代谢和排泄速度更慢的化合物)的基团(尤其是亲脂性基团)。

[0534] 术语“硫代磷酰胺(thiophosphoamidate、thiophosphoramidate或thiophosphoroamidate)”是具有与硫结合的磷、两个氧基团和胺(可任选被取代)的部分。美国专利第8,772,474号和WO 2012/040124号中描述了本发明中包括的硫代磷酰胺的非限制性示例。

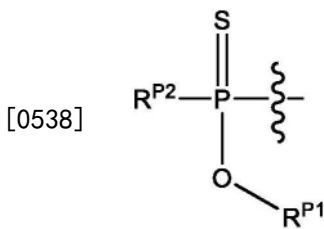
[0535] 用于本发明的硫代磷酰胺基团包括以下结构:



[0536]



[0537] 本发明所包括的其它硫代磷酰胺是结构如下的那些：



[0539] 其中：

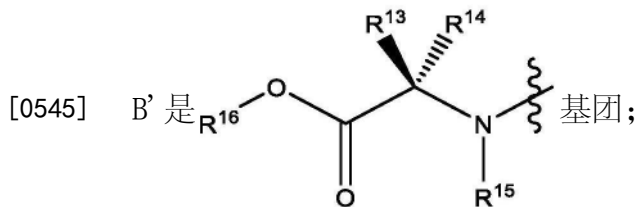
[0540] R^{P1}是任选取代的直链、支链或环状烷基，或任选取代的芳基、杂芳基或杂环基或它们的连接组合；以及

[0541] R^{P2}是-NR^{N1}R^{N2}基团或B'基团；

[0542] 其中：

[0543] R^{N1}和R^{N2}各自独立地是H、C₁₋₈烷基、(C₃₋₇环烷基)C₀₋₄烷基-、(芳基)C₀₋₄烷基-、(C₃₋₆杂环)C₀₋₄烷基-或(杂芳基)C₀₋₄烷基-；它们可被任选取代；或

[0544] R^{N1}和R^{N2}与它们所连接的氮原子一起形成3至7元的杂环；



[0546] R^{13} 是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 环烷基、 C_0-C_4 烷基-、(芳基) C_0-C_4 烷基-、 (C_3-C_6) 杂环 C_0-C_4 烷基-、(杂芳基) C_0-C_4 烷基- 或氨基酸侧链，例如通常选自丙氨酸、 β -丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸 (R^{13} 通常为氢、甲基、异丙基或异丁基) 的氨基酸侧链 (如本文另有描述)；

[0547] R^{14} 是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_8) 环烷基、 C_0-C_4 烷基-、(芳基) C_0-C_4 烷基-、 (C_3-C_6) 杂环 C_0-C_4 烷基-、(杂芳基) C_0-C_4 烷基- 或氨基酸侧链，例如通常选自丙氨酸、 β -丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸 (R^{14} 通常为氢、甲基、异丙基或异丁基) 的氨基酸侧链 (如本文另有描述)；

[0548] R^{15} 是氢或 C_1-C_3 烷基；或

[0549] R^{15} 和 R^{13} 或 R^{14} 中的一个可形成 (C_3-C_7) 环烷基或 (C_3-C_7) 杂环基团；以及

[0550] R^{16} 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 炔基、 (C_3-C_8) 环烷基、 C_0-C_4 烷基-、(芳基) C_0-C_4 烷基-、 (C_3-C_6) 杂环 C_0-C_4 烷基-、(杂芳基) C_0-C_4 烷基-。

[0551] 在某些非限制性的实施方案中， R^{P1} 选自任选取代的苯基、萘基和单环杂芳基组成的组。

[0552] 本发明中使用的术语“D-构型”是指模仿糖分子天然构型的原理构型，与非天然核苷或“L”构型相反。术语“ β ”或“ β 异头物”用于指核苷类似物，其中核苷碱基的构型(配置)高于核苷类似物中呋喃糖部分的平面。

[0553] 本文使用的术语“宿主”是指黄病毒可以在其中复制的单细胞或多细胞生物，包括细胞系和动物，通常是人类。术语宿主特别指受感染的细胞、用黄病毒基因组的全部或部分转染的细胞以及动物，特别是灵长类动物(包括黑猩猩)和人类。在本发明的大多数动物应用中，宿主是人类患者。然而，在某些适应症中，本发明明确预期了兽医应用(如黑猩猩)。宿主可以是例如牛、马、禽类、犬、猫等。

[0554] 本文使用的术语“黄病毒”或“黄病毒属”是指黄病毒属的病毒。

[0555] 同位素置换

[0556] 本发明包括施用有效量的具有所需同位素置换原子的化合物，其用量高于同位素的天然丰度，即富集。同位素是指原子序数相同但质量数不同的原子，即质子数相同但中子数不同。举例来说但非限制性的，氢的同位素，例如氘 (2H) 和氚 (3H)，可以在所述结构的任何地方使用。替代地或另外地，可以使用碳的同位素，例如 ^{13}C 和 ^{14}C 。典型的同位素取代是在分子上的一个或多个位置用氘取代氢，以提高药物的性能。氘可以结合在代谢过程中的键断裂位置 (α -氘动力学同位素效应) 或紧靠或靠近键断裂位置 (β -氘动力学同位素效应)。Achillion Pharmaceuticals, Inc. (WO/2014/169278 和 WO/2014/169280) 介绍了核苷酸的氘化，以改善其药代动力学或药效学，包括分子的第5位。

[0557] 用氘等同位素进行替代,可以提高代谢稳定性,从而带来某些治疗优势,例如延长体内半衰期或减少剂量需求。在代谢分解部位用氘代替氢,可以降低或消除该键的代谢速度。在化合物中可能存在氢原子的任何位置,氢原子可以是氢的任何同位素,包括氕(^1H)、氘(^2H)和氚(^3H)。因此,本文所指的化合物包括所有潜在的同位素形式,除非上下文另有明确规定。

[0558] 术语“同位素标记”类似物是指“氘化类似物”、“ ^{13}C 标记类似物”或“氘化/ ^{13}C 标记类似物”。术语“氘化类似物”是指本文所述的化合物,其中的H-同位素,即氢/氕(^1H),被一个H-同位素,即氘(^2H)所取代。氘取代可以是部分的,也可以是完全的。部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。在某些实施方案中,同位素在任何感兴趣的位置富集90%、95%、96%、97%、98%或99%或更多。在某些实施方案中,氘在所需位置富集90%、95%、96%、97%、98%、或99%。除非有相反的说明,否则在所选位置的氘化为至少80%。核苷的氘化可发生在任何可提供所需结果的可置换氢上。

[0559] III. 治疗或预防方法

[0560] 本文所指的治疗是指对感染了黄病毒,特别是登革热病毒、黄热病病毒、寨卡病毒或西尼罗河病毒的宿主施用有效量的活性化合物,其中宿主通常是人。

[0561] 本文使用的术语“预防”或“防止”是指施用有效量的活性化合物来预防或降低病毒性疾病发生的可能性。本发明包括治疗和预防或防止性疗法。在一个实施方案中,将有效剂量的活性化合物施用到已经暴露于黄热病病毒感染,因此有感染风险的宿主(通常是人类)。

[0562] 本发明包括治疗由黄病毒引起的感染,包括黄病毒的耐药和多重耐药形式以及黄病毒感染的相关疾病状态、状况或并发症,以及继发于黄病毒感染的其他状况,例如虚弱、食欲下降、体重减轻、乳房增大(尤其是男性)、皮疹(尤其是手掌)、凝血困难、皮肤上的蜘蛛状血管、精神错乱、昏迷(脑病),腹腔积液(腹水)、食管静脉曲张、门脉高压、肾衰竭、脾脏增大、血细胞减少、贫血、血小板减少、黄疸和肝细胞癌等。该治疗包括向有需要的宿主(通常为人类)施用有效量的至少一种本文所述的2'-氯代-2'-氟代- N^2 -氨基- N^6 -甲氨基嘌呤核苷酸磷酸酰胺,任选与至少一种额外的生物活性剂(例如额外的抗黄病毒剂)组合,进一步与药学上可接受的载体、添加剂和/或赋型剂组合。

[0563] 在一个实施方案中,将有效量的活性化合物给予感染黄病毒的宿主(通常是人)。

[0564] 在一个实施方案中,将有效量的活性化合物给予感染登革热病毒的宿主(通常是人)。

[0565] 在一个实施方案中,将有效量的活性化合物给予感染黄热病病毒的宿主(通常是人)。

[0566] 在一个实施方案中,将有效量的活性化合物给予感染寨卡病毒的宿主(通常是人)。

[0567] 在一个实施方案中,将有效量的活性化合物给予感染西尼罗河病毒的宿主(通常是人)。

[0568] 在一个实施方案中,黄病毒感染是登革热。在另一个实施方案中,登革热是登革病毒1型、2型、3型或4型。在一个实施方案中,黄病毒感染是西尼罗河热。在一个实施方案中,黄病毒感染是黄热病。在一个实施方案中,黄病毒感染来自寨卡病毒。

[0569] IV. 药物成分

[0570] 在本发明的一个方面,根据本发明的药物组合物包含抗黄病毒有效量的至少一种本文所述的5'-稳定的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸化合物或其药学上可接受的盐,可选地与药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂组合,进一步可选地与至少一种其它活性化合物组合或交替使用。在某些实施例中,治疗的病毒是登革热病毒。在某些实施方案中,治疗的病毒是黄热病病毒。在某些实施方案中,治疗的病毒是寨卡病毒。在某些实施方案中,治疗的病毒是西尼罗河病毒。

[0571] 在本发明的一个方面,根据本发明的药物组合物包含抗黄病毒有效量的至少一种本文所述的活性2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酸酰胺化合物,与药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂组合,并进一步与有效量的至少一种其他抗病毒剂(如抗黄病毒剂)组合。

[0572] 本领域的普通技术人员会认识到,治疗有效量会随着要治疗的感染或病症、其严重程度、要采用的治疗方案、所用药剂的药代动力学以及要治疗的患者或受试者(动物或人)而变化,这样的治疗量可以由主治医师或专科医生决定。在某些实施方案中,患者是人类。

[0573] 本发明中使用的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酸酰胺可与药学上可接受的载体混合配制。一般来说,药物组合物通常以口服形式给药,但某些制剂可通过肠外、静脉、肌内、吸入、局部、透皮、口腔、皮下、栓剂或其他途径给药,包括鼻内喷雾。静脉注射和肌内注射制剂通常在无菌生理盐水中给药。本领域的普通技术人员可以对制剂进行改良,使其更易溶于水或其他载体,例如,这可以通过微小的改良(盐配方、酯化等)容易地实现,这完全属于本领域普通技术人员的能力范围内。通过修改特定化合物的给药途径和剂量方案,以控制本发明化合物的药代动力学,使其对患者产生最大的益处,这也完全符合常规技术人员应掌握的技能。

[0574] 在某些药物剂型中,化合物的前药形式是典型的,尤其包括本发明化合物的酰化(乙酰化或其他)和醚(烷基和相关)衍生物、磷酸酯、硫代磷酸酯、磷酸酰胺和各种盐形式。本领域的普通技术人员会认识到如何容易地将本发明化合物改性为前药形式,以便于将活性化合物递送到宿主生物体或患者体内的目标位置。在将本发明化合物递送到宿主机体或患者体内的目标位置时,本领域普通技术人员酌情地利用有利的前药形式的药代动力学参数,以最大限度地发挥本发明化合物的预期效果。

[0575] 本发明中治疗活性制剂中包含的化合物的量是治疗黄病毒感染、降低黄病毒感染的可能性或抑制、减少和/或消除黄病毒或其副作用(包括继发于黄病毒感染而发生的疾病状态、状况和/或并发症)的有效量。通常,药物剂型中的本发明化合物的治疗有效量为患者每天约0.001mg/kg至约100mg/kg或更多的范围,更常见的是略小于约0.1mg/kg至大于约25mg/kg,更多的时候取决于所使用的化合物、所治疗的病症或感染以及给药途径。本发明的活性核苷化合物通常以患者每天约0.1mg/kg至约15mg/kg的量给药,具体的量取决于药物在患者体内的药代动力学。该剂量范围通常产生有效的血液水平浓度的活性化合物,该活性化合物在患者中的血液的有效浓度范围约0.001至约100、约0.05至约100μg/cc。

[0576] 通常,为了治疗、预防或延迟这些感染的发作和/或降低黄病毒感染或黄病毒感染的继发性疾病状态、病症或并发症的可能性,组合物以口服剂型施用,其量为约100毫克至

约1200毫克或更多,每天至少一次,例如至少约400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150或1200毫克,每天一次、两次、三次或四次。

[0577] 在某些实施方案中,2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺将以口服剂型给药,用量从约500毫克到约850毫克,例如至少约500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850毫克或更多,每天至少一次。在某些实施方案中,组合物以口服剂型给药,用量从约500mg到至少约650mg或更多,每天一次、两次、三次或四次。在某些实施例中,组合物以口服剂型给药,用量为约600mg至至少约750mg或更多,每天一次、两次、三次或四次。在某些实施方案中,组合物将以口服剂型给药,给药量从约650毫克到至少约850毫克或更多,每天一次、两次、三次或四次。该化合物通常口服给药,但也可以肠外给药、局部给药或以栓剂形式给药,以及鼻内给药,如鼻腔喷雾或以本文所述的其他方式给药。

[0578] 在某些实施方案中,本发明的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺化合物作为半硫酸盐使用。在某些实施方案中,本发明化合物的半硫酸盐以口服剂型给药,用量为400毫克至约1,200毫克,每天至少一次,例如每天一次、两次、三次或四次。在某些实施方案中,至少大约400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1,000毫克的本发明化合物的半硫酸盐每天给药一次、两次、三次或四次。

[0579] 在某些实施方案中,2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺的半硫酸盐将以口服剂型给药,用量从约500毫克到约850毫克,例如约500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850毫克或更多,每天至少一次。在某些实施方案中,每天施用从约500毫克到至少约650毫克的化合物的半硫酸盐一次、两次、三次或四次。在某些实施方案中,每天施用从约600毫克到至少约750毫克的化合物的半硫酸盐一次、两次、三次或四次。在某些实施方案中,每天施用从约650毫克到至少约850毫克的化合物的半硫酸盐一次、两次、三次或四次。

[0580] 在2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺与本文另外描述的另一种抗黄病毒化合物联合给药的情况下,化合物的给药量从针对患者约0.01mg/kg到约500mg/kg或更多,或更多的取决于要联合给药的第二种药物及其对病毒的效力、患者的状况和要治疗的疾病或感染的严重程度以及给药途径。在某些实施方案中,本发明的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺与本文所述的另一种抗黄病毒化合物联合给药时,每天给药一次、两次、三次或四次,给药量从约500毫克到约850毫克不等。例如,另一种抗黄病毒药物的用量可从约0.01mg/kg到约500mg/kg不等。在某些实施方案中,化合物的给药量通常可从约0.5mg/kg到约50mg/kg或更多(通常可达约100mg/kg),这一般取决于两种药物在患者体内的药代动力学。这些剂量范围通常能在患者体内产生有效的活性化合物血药浓度。

[0581] 为了本发明的目的,本发明组合物的预防或防止有效量落在与上述治疗有效量相同的浓度范围内,并且通常与治疗有效量相等。

[0582] 有效量的活性化合物的给药范围可以从连续静脉滴注到每天几次口服或鼻内给药(例如Q.I.D.)或透皮给药,并且可以包括口服、局部、胃肠外、肌肉、静脉内、皮下、透皮(其可以包括渗透增强剂)、口腔和栓剂给药以及其他给药途径。肠溶包衣口服片剂也可用于提高口服给药途径的化合物的生物利用度。最有效的剂型将取决于所选特定药物的生物

利用度/药代动力学以及患者的疾病严重程度。口服剂型特别典型,因为给药容易,患者依从性良好。

[0583] 为制备根据本发明的药物组合物,通常按照常规的药物配制技术,将治疗有效量的一种或多种根据本发明的化合物与药学上可接受的载体紧密混合,以产生剂量。载体的形式多种多样,取决于所需的给药形式,如口服或非肠道给药。在制备口服剂型的药物组合物时,可以使用任何一种常用的药物载体。因此,对于悬浮液、酞剂和溶液等液体口服制剂,可使用适当的载体和添加剂,包括但不限于水、乙二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等。对于粉末、片剂、胶囊等固体口服制剂,以及栓剂等固体制剂,可使用适当的载体和添加剂,包括但不限于淀粉、糖载体(如右旋糖、歧化糖、乳糖)及相关载体、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂。如果需要,片剂或胶囊可通过标准技术进行肠溶包衣或缓释。使用这些剂型可显著提高化合物在患者体内的生物利用度。

[0584] 对于胃肠外制剂,载体通常包含无菌水或氯化钠水溶液,但也可包含其他成分,包括有助于分散的成分。当然,当使用无菌水并保持无菌时,组合物和载体也必须是无菌的。也可以制备可注射的悬浮液,在这种情况下,可以使用合适的液体载体、助悬剂等。

[0585] 脂质体悬浮液(包括针对病毒抗原的脂质体)也可通过常规方法制备,以产生药学上可接受的载体。这可能适合于递送根据本发明的游离核苷、酰基/烷基核苷或磷酸酯前药形式的核苷化合物。

[0586] 在典型的实施方案中,根据本发明,化合物和组合物用于治疗、预防或延缓黄病毒感染或黄病毒感染的继发疾病状态、病症或并发症。

[0587] V. 联合和交替疗法

[0588] 众所周知,在长期使用抗病毒药物后,病毒会出现耐药性变种。耐药性最典型的产生原因是编码病毒复制过程中酶的基因发生了变异。通过将一种化合物与另一种,甚至是两种或三种抗病毒化合物(这些化合物可诱导与主药不同的突变或通过不同的途径发挥作用)联合或交替使用,可延长、增强或恢复该药物对黄热病病毒感染的疗效。替代地,药物的药代动力学、生物分布、半衰期或其他参数也可以通过这种联合疗法(如果认为是协调的,可以包括替代疗法)来改变。由于所公开的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺是聚合酶抑制剂,因此将有效量的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺与有效量的下列药物联合应用于有需要的宿主可能是有用的,例如:

[0589] (1) 蛋白酶抑制剂,如NS2B/NS3蛋白酶抑制剂;

[0590] (2) 破坏NS3/NS4B复合物的化合物,例如但不限于JNJ-A07;

[0591] (3) 另一种聚合酶抑制剂;

[0592] (4) 干扰素 α 1fa-2a,可以被聚乙二醇化或以其他方式修饰,和/或利巴韦林;

[0593] (5) 非基于底物的抑制剂;

[0594] (6) 螺旋酶抑制剂;

[0595] (7) 反义寡脱氧核苷酸(S-ODN);

[0596] (8) 适体;

[0597] (9) 抗核酸酶核酶;

[0598] (10) iRNA,包括microRNA和siRNA;

[0599] (11) 病毒的抗体、部分抗体或结构域抗体;或

- [0600] (12) 诱导宿主抗体反应的病毒抗原或部分抗原。
- [0601] VI. 本发明的2'-氯代-2'-氟代-N²-氨基-N⁶-甲氨基嘌呤核苷酸磷酰胺的制备方法
- [0602] 提供本发明化合物的一般方法是本领域已知的或在此描述的。2'-氯核苷酸的合成方法在US20150366888、WO 2014058801、WO 2015/066370和WO 2015200219中均有描述。
- [0603] 合成方案中使用了以下缩写。
- [0604] n-BuLi: 正丁基锂
- [0605] BSA: N, O-双(三甲基硅烷基)乙酰胺
- [0606] CBr₄: 四溴化碳
- [0607] DBU: 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯
- [0608] DAST: 二乙基氨基三氟化硫
- [0609] DCM: 二氯甲烷
- [0610] DIEA: N, N-二异丙基乙胺
- [0611] DMF: N, N-二甲基甲酰胺
- [0612] EA: 乙酸乙酯
- [0613] EtOAc: 乙酸乙酯
- [0614] EtOH: 乙醇
- [0615] Et₃N: 三乙胺
- [0616] Na₂SO₄: 硫酸钠(无水)
- [0617] MeCN: 乙腈
- [0618] MeNH²: 甲胺
- [0619] MeOH: 甲醇
- [0620] NaOH: 氢氧化钠
- [0621] Na₂SO₄: 硫酸钠
- [0622] Na₂S₂O₃: 硫代硫酸钠
- [0623] NaHCO₃: 碳酸氢钠
- [0624] NH₄Cl: 氯化铵
- [0625] NH₄OH: 氢氧化铵
- [0626] NLT: 不少于
- [0627] PE: 石油醚
- [0628] Ph₃P: 三苯基磷
- [0629] pTSA H₂O: 对甲苯磺酸一水合物
- [0630] RT: 室温
- [0631] 硅胶(230至400目, 吸附剂)
- [0632] TBAF: 四丁基氟化铵
- [0633] THF: 无水四氢呋喃(THF)
- [0634] TMSCl: 三甲基氯硅烷
- [0635] TMSOTf: 三氟甲磺酸三甲基硅酯
- [0636] TIPDSiCl₂: 1,3-二氯-1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷
- [0637] t-BuMgCl: 叔丁基氯化镁

[0638] t-BuOK:叔丁醇钠

[0639] t-BuOH:叔丁醇

[0640] 实施例

[0641] 一般方法

[0642] ^1H 、 ^{19}F 和 ^{31}P NMR光谱由300MHz傅立叶变换Brücker光谱仪记录。光谱由在 CDCl_3 、 CD_3OD 或 $\text{DMSO}-d_6$ 中用直径为5毫米的试管制备的样品获得。自旋倍率用符号s(单重)、d(双重)、t(三重)、m(多重)和br(宽)表示。耦合常数(J)单位为赫兹。质谱是在安捷伦科技6120四极杆质谱仪上使用电喷雾离子化(ESI)获得的。反应一般在干燥的氮气气氛下使用Sigma-Aldrich的无水溶剂进行。所有常用化学品均从商业渠道购买。

[0643] 化合物1-11的NMR光谱是在400MHz傅立叶变换Brücker光谱仪上记录的。光谱由在 CDCl_3 、 CD_3OD 或 $\text{DMSO}-d_6$ 中用直径为5毫米的试管制备的样品获得。自旋倍率用符号s(单重)、d(双重)、t(三重)、m(多重)和br(宽)表示。耦合常数(J)以赫兹为单位。质谱是在安捷伦科技6120四极杆质谱仪上使用电喷雾离子化(ESI)获得的。反应一般在干燥的氮气气氛下使用Sigma-Aldrich的无水溶剂进行。所有常用化学品均从商业渠道购买。

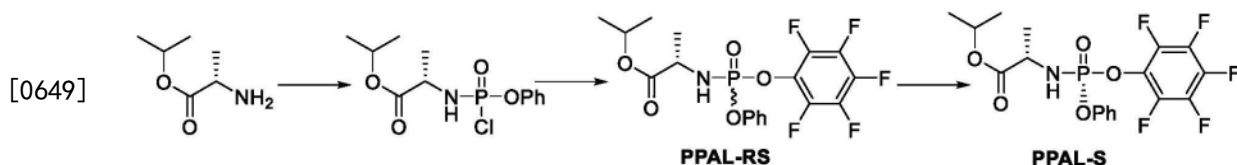
[0644] 立体定向磷对映体的制备

[0645] 本文所述的某些活性化合物具有手性磷部分。使用本领域技术人员已知的方法,本文所述的任何活性化合物都可以提供分离的磷对映体形式,例如,至少80%、90%、95%、96%、97%或98%的R或S对映体。例如,有许多出版物介绍了如何获得这类化合物,包括但不限于柱色谱法,如Ross等人的美国专利第8,859,756、8,642,756和8,333,309号所述。PPAL-RS可通过超临界流体色谱法分离成PPAL-R和PPAL-S,如Ross et al. J. Org. Chem. 2011, 76, 8311所描述的。

[0646] 实施例1. 活性化合物中2-氨基部分的修饰

[0647] 本领域的普通技术人员可以通过本领域技术人员熟知的方法向2-氨基嘌呤部分中添加取代基。这里提供的是一种非限制性的方法,其他方法也很容易调整。((2R,3R,4R,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴-4-氟-4-甲基四氢呋喃-2-基)苯甲酸甲酯用市售的2,6-二氯嘌呤、碱和有机溶剂混合物在高温下处理,生成(2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(苯甲酰氧基甲基)-4-氟-4-甲基-四氢呋喃-3-基苯甲酸酯。在一个实施方案中,碱是叔丁醇钾。在一个实施方案中,有机溶剂混合物包括叔丁醇和乙腈。将化合物(2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(苯甲酰氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氢呋喃-3-基苯甲酸酯与胺、碱和有机溶剂在环境温度下处理,生成2-氯- N^6 -取代的嘌呤。在一个实施方案中,胺是甲胺。在一个实施方案中,碱是三乙胺。在一个实施方案中,有机溶剂为乙醇。本领域技术人员还将认识到,在用胺和碱处理时,核苷上的苯甲酸酯基团将同时被去除以产生脱保护的呋喃糖部分。然后可以在密封管中在约100°C的升高的温度下用胺和有机溶剂处理2-氯- N^6 -取代的嘌呤以产生本发明的 N^2 , N^6 -二取代的嘌呤核苷。在一个实施方案中,胺是甲胺。在一个实施方式中,有机溶剂是乙醇。本发明的 N^2 , N^6 -二取代嘌呤核苷可以用碱、((R,S)-(五氟苯氧基)-苯氧基磷酸)-L-丙氨酸异丙酯和有机溶剂在降低的温度下处理,生成式I或式II的化合物。在一个实施方案中,碱是叔丁基氯化镁。在一个实施方案中,有机溶剂为四氢呋喃。

[0648] 实施例2a. PPAL-S的制备



[0650] 步骤1.外消旋PPAL的制备

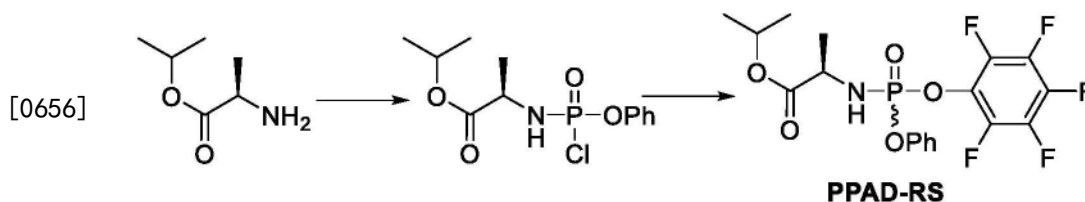
[0651] 在-10℃下,向二氯磷酸苯基酯(250g)在EtOAc(800mL)中的搅拌溶液中加入在三乙胺(120g)中的L-丙氨酸异丙酯(200g)。将反应在-10℃下搅拌1小时。在-5℃下加入在三乙胺(120g)和EtOAc(400mL)中的2,3,4,5,6-五氟苯酚(220g),并在-5℃下搅拌0.5小时。将反应混合物加热至25℃,并在25℃下搅拌2小时。过滤溶液,用EtOAc洗涤(2×200mL),在真空下蒸发合并的有机相,得到固体PPAL-RS(外消旋体)。

[0652] 步骤2.PPAL-S的制备

[0653] 向PPAL-RS在EtOAc(200mL)和正庚烷(1.4L)中的搅拌溶液中加入在三乙胺(6g)中的2,3,4,5,6-五氟苯酚(10.1g),并搅拌反应约4-8小时。当固体的R-异构体小于反应混合物的0.5%后,过滤固体。将固体溶解在乙酸乙酯(4L)中,用水(2×100mL)、盐水(1L)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并过滤。在真空下除去溶剂,得到PPAL-S(350g)。

[0654] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ =7.42-7.40(m, 2H), 7.24-7.22(m, 3H), 6.87(dd, J=14.1, 9.9Hz, 1H), 4.90-4.84(m, 1H), 3.94-3.88(m, 1H), 1.27(dd, J=7.1, 1.1Hz, 3H), 1.15(dd, J=6.2, 1.2Hz, 6H) ppm. ^{13}P NMR(160MHz, DMSO- d_6) δ =0.37ppm.

[0655] 实施例2b.PPAD-S的制备

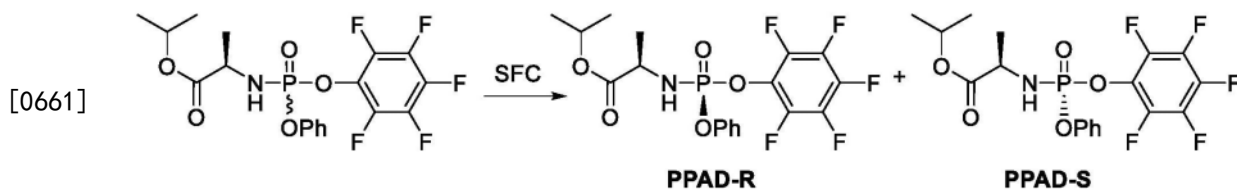


[0657] 步骤1.外消旋PPAD(PPAD-RS)的制备

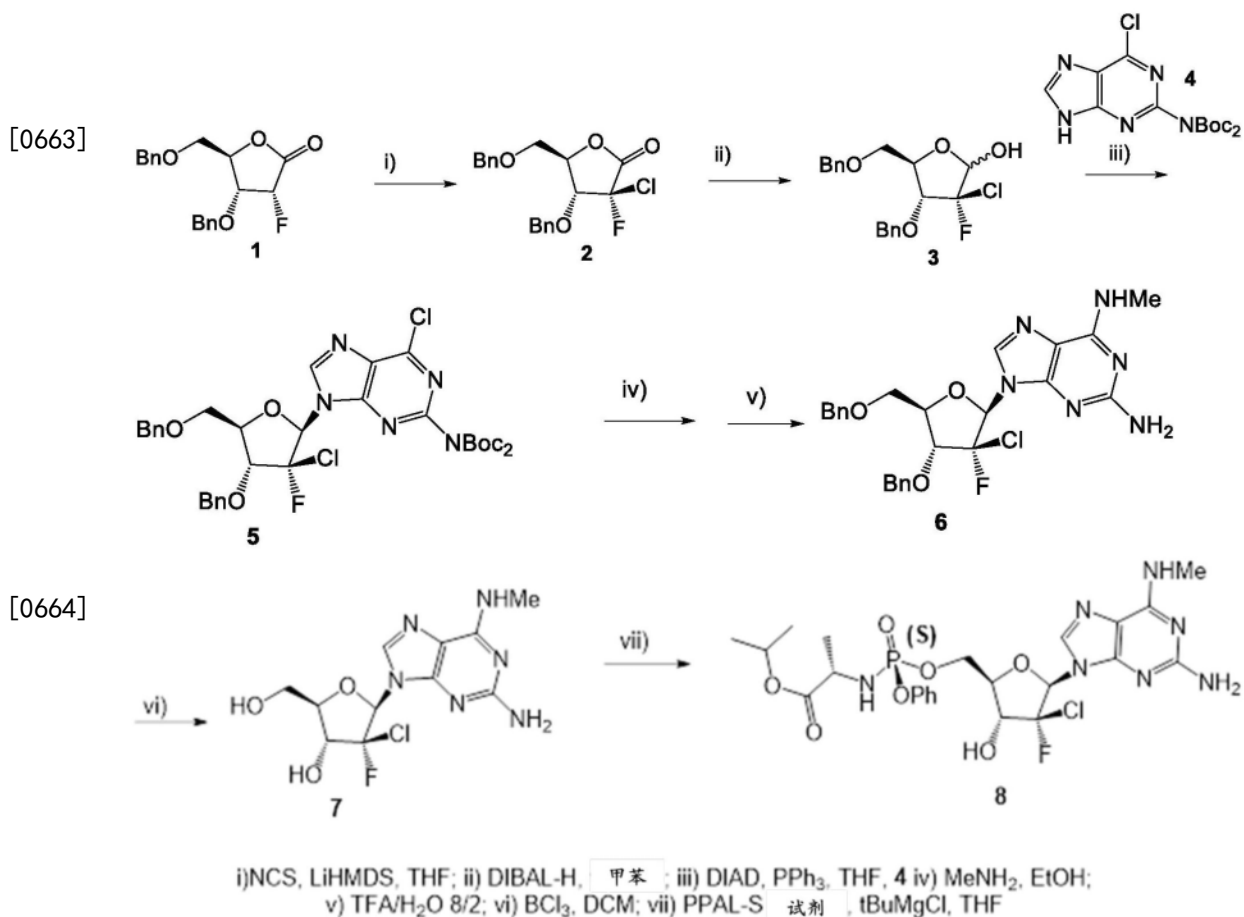
[0658] 将D-丙氨酸异丙酯加入到苯基二氯磷酸酯在EtOAc的搅拌溶液中。该反应在-10℃下搅拌一小时。接下来,在-5℃下加入三乙胺中的2,3,4,5,6-五氟苯酚,并在-5℃下搅拌0.5小时。将反应混合物加热至25℃,并在25℃下搅拌2小时。过滤溶液,用乙酸乙酯洗涤,并在真空下蒸发合并的有机相,得到外消旋体((全氟苯氧基)(苯氧基)磷酰基)-D-丙氨酸异丙酯(PPAD-RS)。

[0659] 步骤2.PPAD-R和PPAD-S的制备

[0660] 使用手性固定相进行超临界流体色谱法纯化((全氟苯氧基)(苯氧基)磷酰基)-D-丙氨酸异丙酯(PPAD-RS),得到PPAD-R和PPAD-S。



[0662] 实施例3.制备(S)-2-(((S)-((2R,3R,4S,5R)-5-(2-氨基-6-(甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氯-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯(8)



[0665] 步骤1.

[0666] (3S,4R,5R) -4- (苄氧基) -5- ((苄氧基) 甲基) -3-氯-3-氟二氢呋喃-2(3H) -酮 (2)

[0667] 将市售化合物1 (4.0g, 12.1mmol, 1.0当量) 和NCS (2.4g, 18.2mmol, 1.5当量) 在N₂气氛下溶于THF (60mL) 中, 并冷却至-78℃。在20分钟内滴加LiHMDS (24mL, 24.0mmol, 2当量), 并将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。反应混合物用氯化铵饱和水和溶液 (100mL) 骤冷。分离各层, 并用乙酸乙酯 (2x100mL) 提取水层。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。粗混合物通过柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 梯度从100:0到80:20到0:100) 纯化, 得到玻璃状固体的产物2 (1.35g, 31%产率)。

[0668] 步骤2.

[0669] (3S,4R,5R) -4- (苄氧基) -5- ((苄氧基) 甲基) -3-氯-3-氟四氢呋喃-2-醇 (3)

[0670] 在N₂气氛下, 将化合物2 (1.35g, 3.7mmol, 1.0当量) 溶于干燥的甲苯 (40mL) 中, 并冷却至-78℃。滴加二异丁基氢化铝 (5.5mL, 5.5mmol, 1.5当量), 并将反应混合物在-78℃下搅拌45分钟。反应混合物在-78℃下用甲醇骤冷, 然后升温至室温。加入罗谢耳盐 (Rochelle's salt) 的饱和水溶液 (1000mL), 搅拌反应混合物30分钟, 然后用EtOAc (2x200 mL) 萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。粗混合物通过柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 从100:0到0:100的梯度) 纯化, 得到无色油状产物3 (1.15g, 85%产率)。

[0671] 步骤3.

[0672] 咪唑二羧酸, (9-((2R,3S,4R,5R) -4- (苄氧基) -5- ((苄氧基) 甲基) -3-氯-3-氟四氢呋喃-2-基) -6-氯-9H-嘌呤-2-基) -, 1,3-双(1,1-二甲基乙基) 酯 (5)

[0673] 在N₂气氛下将化合物3 (1.15g, 3.1mmol, 1当量) 溶于THF中, 在室温下加入受保护的碱4 (1.74g, 4.7mmol, 1.5当量) 和PPh₃ (987mg, 3.8mmol, 1.2当量)。在0℃下, 逐滴加入DIAD (864μL, 4.4mmol, 1.4当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将硅胶加入反应混合物中, 然后浓缩。残留物通过柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 从100:0到0:100的梯度) 纯化, 得到浅黄色固体的α和β异头物的混合物 (1.7g, 75%产率), 在通过柱色谱第二次纯化后分离 (石油醚/乙酸乙酯, 从100:0到0:100的梯度), 得到纯β异头物5 (720mg, 32%产率) 和纯α异头物 (420mg, 19%产率)。

[0674] 步骤4和5。

[0675] 9-((2R, 3S, 4R, 5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-氯-3-氟四氢呋喃-2-基)-N6-甲基-9H-嘌呤-2,6-二胺 (6)

[0676] 将化合物5 (470mg, 0.65mmol, 1当量) 溶于MeNH₂溶液 (33%的乙醇溶液, 5mL) 中, 并在80℃下在密封管中搅拌1小时。将反应混合物蒸发至干, 并在室温下用三氟乙酸/水溶液 (4mL/2mL) 处理2小时, 然后浓缩。残留物通过柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 从100:0到0:100的梯度) 纯化, 得到白色固体的产物6 (310mg, 92%产率)。

[0677] 步骤6。

[0678] (2R, 3R, 5R)-5-(2-氨基-6-(甲氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氯-4-氟-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇 (7)

[0679] 在N₂气氛下, 于-80℃向在干燥二氯甲烷 (10mL) 中的化合物6 (271mg, 0.53mmol, 1.0当量) 溶液中, 滴加三氯化硼 (1M在二氯甲烷中, 2.1mL, 2.11mmol, 4.0当量), 并将反应混合物在-80℃至-30℃下搅拌1小时。将反应混合物再次冷却至-80℃, 并加入氨 (2M的甲醇溶液, 2.11mL, 4.22mmol, 8当量)。使反应混合物在N₂气氛下升温至室温, 并直接加载到填充有硅胶的预柱上, 用于通过快速柱色谱法 (硅胶, 二氯甲烷/甲醇, 从100:0到0:100的梯度) 纯化。经过第二次反相C18色谱纯化 (甲醇/水梯度为0:100至100:0), 得到白色固体产品7 (140毫克, 产率79%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.04 (s, 1H), 6.29 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.56 (dd, J=19.2Hz, 8.8Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, J=13.2, 3.3Hz, 1H), 3.03 (s, 3H)。MS (ESI) m/z C₁₁H₁₅ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺ 计算值333.7; 实际值333.7。

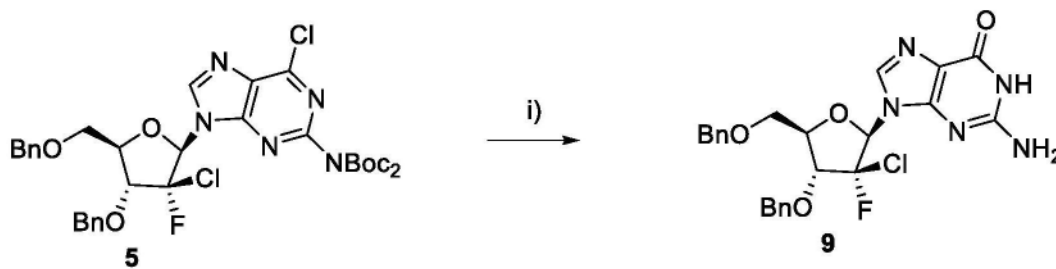
[0680] 步骤7。

[0681] (S)-2-(((S)-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(2-氨基-6-(甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氯-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯 (8)

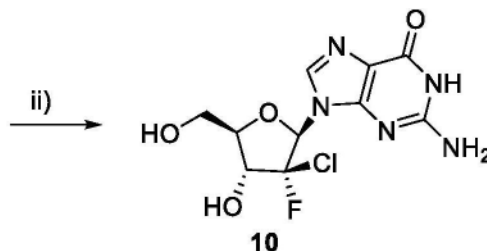
[0682] 在N₂气氛下, 在-10℃下向在干燥DMF (3mL) 中的化合物7 (56mg, 0.168mmol, 1当量) 溶液中, 滴加叔丁基氯化镁 (1M在N-甲基THF中) (340μL, 0.337mmol, 2当量)。将溶液在0℃下搅拌20分钟, 在室温下搅拌40分钟。然后, 将反应混合物冷却至-10℃, 并滴加在干燥DMF (1.0mL) 中的((S)-((五氟苯氧基)-苯氧基磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯 (91mg, 0.202mmol, 1.2当量) 溶液。在0℃至室温下将反应物搅拌过夜, 然后加入甲醇以骤冷反应, 并浓缩反应混合物。残留物通过2个连续的柱色谱法纯化 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯梯度从90:10到0:100, 然后二氯甲烷/甲醇100:0到90:10), 得到白色固体的产物8 (11.2mg, 11%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.36-7.16 (m, 5H), 6.30 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.87 (m, 2H, 与H₂O重叠), 4.53-4.51 (m, 2H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.04 (br. s, 3H), 1.30 (dd, J=7.11, 0.74Hz, 3H), 1.18-1.15 (m, 6H)。³¹P NMR (121MHz, CD₃OD) δ 3.76 (s)。MS (ESI) m/z

$C_{23}H_{31}ClFN_7O_7P[M+H]^+$ 计算值602.9;实际值603.0。

[0683] 实施例4. 2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-3-氯-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮(10)的制备



[0684]



i) HCOOH aq 80 %, ii) BCl_3 , DCM

[0685] 步骤1.

[0686] 2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-氯-3-氟四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮(9)

[0687] 将化合物5(371毫克,0.52毫摩尔,1当量)溶于甲酸水溶液(80%,5毫升)中。反应混合物在60℃下搅拌过夜,然后蒸发至干并与甲苯共蒸发。残留物经柱层析(二氯甲烷/甲醇,梯度为100:0至9:1)纯化,得到白色固体产物9(190毫克,产率74%)。

[0688] 步骤2.

[0689] 2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-3-氯-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮(10)

[0690] 在-80℃的 N_2 气氛下,向在干二氯甲烷(10mL)中的化合物9(190mg,0.38mmol,1.0当量)溶液中滴加三氯化硼(1M在DCM中,0.15mL,1.52mmol,4.0当量),反应混合物在-80℃至-30℃搅拌1小时。将反应混合物再次冷却至-80℃,然后加入氨水(2M在甲醇中,1.5mL,3.04mmol,8当量)。反应混合物在 N_2 气氛下升温至室温,直接装入装有硅胶的预柱,通过闪速柱层析(硅胶,二氯甲烷/甲醇,梯度从100:0到0:100)进行纯化。经过反相C18色谱第二次纯化(甲醇/水梯度为10:90到100:0),得到白色固体产物11(94毫克,产率77%)。 1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 8.10(s,1H),6.29(d, $J=14.8$ Hz,1H),4.65(dd, $J=19.2$ Hz,8.9Hz,1H),4.03-3.98(m,2H),3.87-3.83(m,1H)。MS(ESI)m/z $C_{10}H_{12}ClFN_5O_4[M+H]^+$ 计算值320.7;实际值320.0。

[0691] 实施例5.化合物8在感染各种黄病毒的细胞中的抗病毒活性

[0692] Huh-7(人肝癌;AcceGen Biotechnology,Fairfield,NJ)细胞保持在Dulbecco's Modified Eagle培养基(DMEM)中,该培养基补充有10%胎牛血清(FBS)、100 μ g/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素(Lonza,沃克斯维尔,马里兰州)。细胞培养物保持在37℃、5% CO_2 和大于95%湿度的环境中。感染在补充有5% FBS和50 μ g/mL庆大霉素的EMEM中进行。登革病毒

(DENV-2) 来自ATCC(弗吉尼亚州马纳萨斯)。西尼罗河病毒(WN02 Kern 515)和黄热病病毒(YFV 17D)来自德克萨斯大学医学分院(德克萨斯州加尔维斯顿)。

[0693] 将测试化合物以10mM的浓度溶解在DMSO中,用8个半对数稀释进行连续稀释,使最高测试浓度为100 μ M。将每个稀释液加入装有80-100%融合度Huh-7细胞的96孔板中的5个孔里。每个稀释度的三个孔感染病毒,两个保持未感染的孔作为毒性对照。六个未经处理的孔感染病毒作为病毒对照,六个未经处理的孔保持未感染作为病毒对照。将病毒稀释到每个细胞约0.001CCID₅₀(50%细胞培养感染剂量)的MOI。将板在37 $^{\circ}$ C、含5%CO₂的湿润环境中培养。感染后第5天(YFV)或第6天(WNV和DENV-2),当未经处理的病毒对照孔达到最大细胞病理效应(CPE)时,用中性红染料对板染色约2小时(\pm 15分钟)。移去上清染料,用PBS冲洗孔,用50:50索伦森柠檬酸缓冲液/乙醇萃取所含染料,时间大于30分钟。在540nm在分光光度计上读取光密度,并换算成对照组的百分比。计算防止50%的病毒诱导的CPE(EC₅₀)和在没有病毒的情况下导致50%的细胞死亡(CC₅₀)所需的测试化合物的浓度。结果如表1所示。

[0694] 表1. 化合物8的抗病毒活性测定结果

	病毒	毒株	宿主细胞	EC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
	登革-2	New Guinea C	Huh-7	0.32	>100
[0695]	西尼罗河	Kern 515, WNo2	Huh-7	0.32	>100
	黄热病	YFV 17D	Huh-7	0.12	>100

[0696] 本说明书是参照本发明的实施方式进行描述的。根据本文的指导,本领域的普通技术人员将能够根据所需的目的修改本发明,并且这种变化被视为在本发明的范围之内。