



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109071467 B

(45) 授权公告日 2023. 04. 04

(21) 申请号 201780028902.8

C07F 9/38 (2006.01)

(22) 申请日 2017.03.09

C07F 9/48 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109071467 A

(43) 申请公布日 2018.12.21

(30) 优先权数据

62/305723 2016.03.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/021559 2017.03.09

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2017/156262 EN 2017.09.14

(73) 专利权人 艾丽奥斯生物制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 L. 贝格曼 王广义 M. 钟

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 李进 黄希贵

(51) Int. Cl.

C07D 253/10 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101027062 A, 2007.08.29

CN 1921867 A, 2007.02.28

CN 101066981 A, 2007.11.07

US 5869467 A, 1999.02.09

US 5869467 A, 1999.02.09

US 2009/0105261 A1, 2009.04.23

CN 101611046 A, 2009.12.23

WO 98/39344 A1, 1998.09.11

CN 101381379 A, 2009.03.11

US 7368437 B1, 2008.05.06

Qun Dang et al..Fructose-1,6-

bisphosphatase Inhibitors. 1. Purine

Phosphonic Acids as Novel AMP Mimics.

《Journal of Medicinal Chemistry》.2009,第

52卷(第9期),第2880-2898页.

(续)

审查员 戴玲

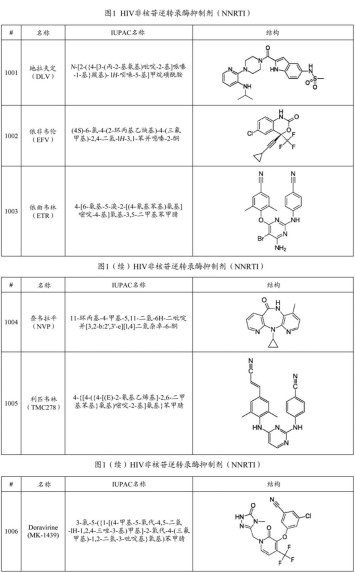
权利要求书17页 说明书100页 附图62页

(54) 发明名称

无环抗病毒药

(57) 摘要

本文公开了核苷酸类似物,合成核苷酸类似物的方法,和用一种或多种核苷酸类似物治疗诸如HBV和/或HDV和/或HIV感染的疾病和/或病症的方法。



[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

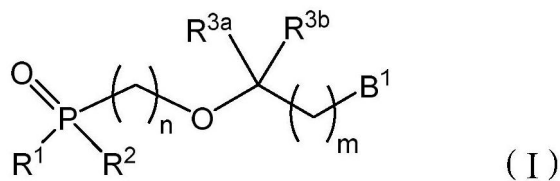
Mark D. Erion et al..Structure-Guided Design of AMP Mimics That Inhibit Fructose-1,6-bisphosphatase with High Affinity and Specificity.《J. AM. CHEM. SOC.》.2007,第129卷(第50期),第15480-15490页.

来源于Aurora Fine Chemicals等提供的产

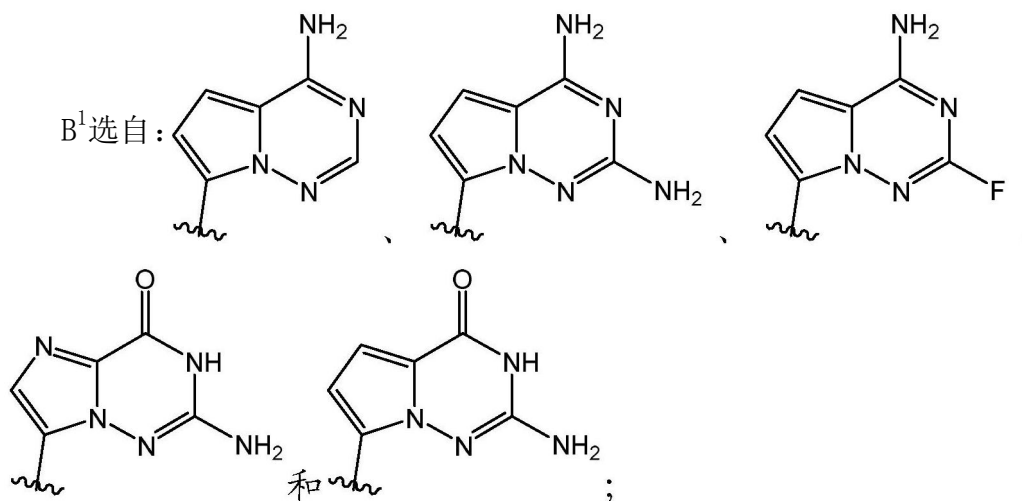
品目录.STN检索报告1.《数据库REGISTRY(在线)》.2009,第1-3页.

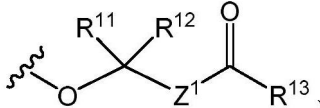
Kouichi Sekiya et al..2-Amino-6-arylthio-9-[2-(phosphonomethoxy)ethyl] purine Bis(2,2,2-trifluoroethyl) Esters as Novel HBV-Specific Antiviral Reagents.《J. Med. Chem.》.2002,第45卷第3138-3142页.

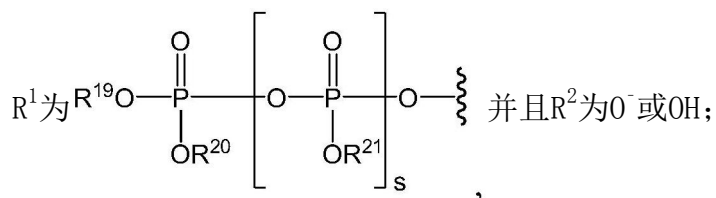
1. 一种式 (I) 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其具有以下结构:



其中:



R¹和R²各自独立地选自O⁻、-OH、-O-苯基、、N-连接的氨基酸和N-连接的氨基酸酯;或



R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自氢、未取代的C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基;或

R^{3a}和R^{3b}与它们所连接的碳合在一起以形成C₃₋₆环烷基;

R¹¹和R¹²各自独立地选自氢和C₁₋₂₄烷基;

R¹³选自氢、C₁₋₂₄烷基和-O-C₁₋₂₄烷基;

R¹⁹、R²⁰和R²¹各自独立地为不存在或氢;

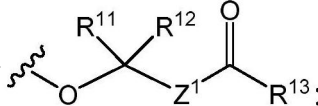
m为0或1;

n为1或2;

s为0或1;和

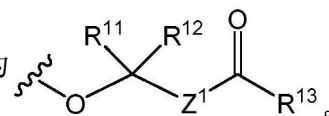
Z¹为氧。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R¹和R²中的一者为O⁻或-OH; 并且R¹和R²中的另一者是-O-苯基。

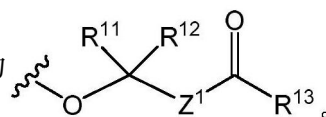
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R¹和R²中的至少一者是  并

且 R^1 和 R^2 中的另一者选自: O^- 、 $-OH$ 和 $-O-$ 苯基。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的至少一者为



5. 根据权利要求4所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 两者各自为

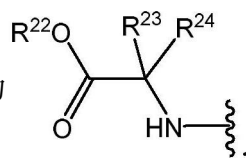


6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自为 $-O-$ 苯基。

7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 为 $-O-$ 苯基; 并且 R^2 为N-连接的氨基酸或N-连接的氨基酸酯。

8. 根据权利要求7所述的化合物, 其中所述N-连接的氨基酸选自: 丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。

9. 根据权利要求7所述的化合物, 其中 R^2 为

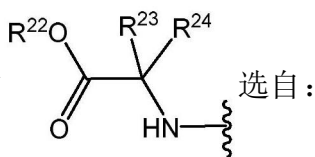


其中 R^{22} 选自: 氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -环烷基、芳基、芳基 C_{1-6} -烷基和卤代烷基;

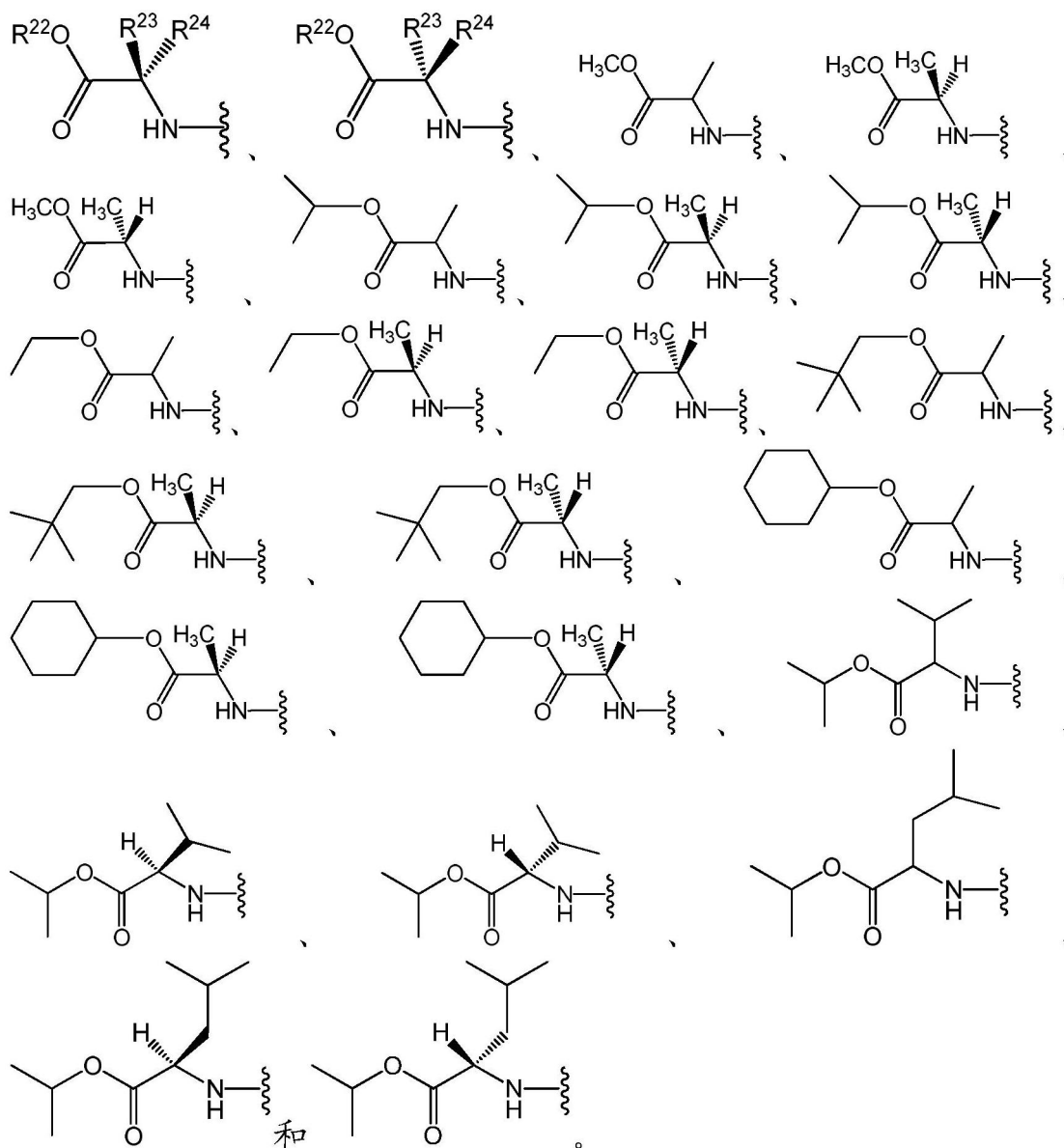
R^{23} 选自: 氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -卤代烷基、 C_{3-6} -环烷基、 C_6 -芳基、 C_{10} -芳基和芳基 C_{1-6} -烷基; 并且 R^{24}

为氢或 C_{1-4} -烷基; 或 R^{23} 和 R^{24} 合在一起以形成 C_{3-6} -环烷基。

10. 根据权利要求9所述的化合物, 其中



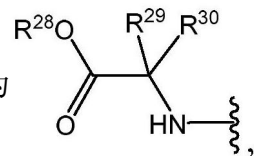
选自:



11. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为N-连接的氨基酸或N-连接的氨基酸酯。

12. 根据权利要求11所述的化合物, 其中所述N-连接的氨基酸选自: 丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。

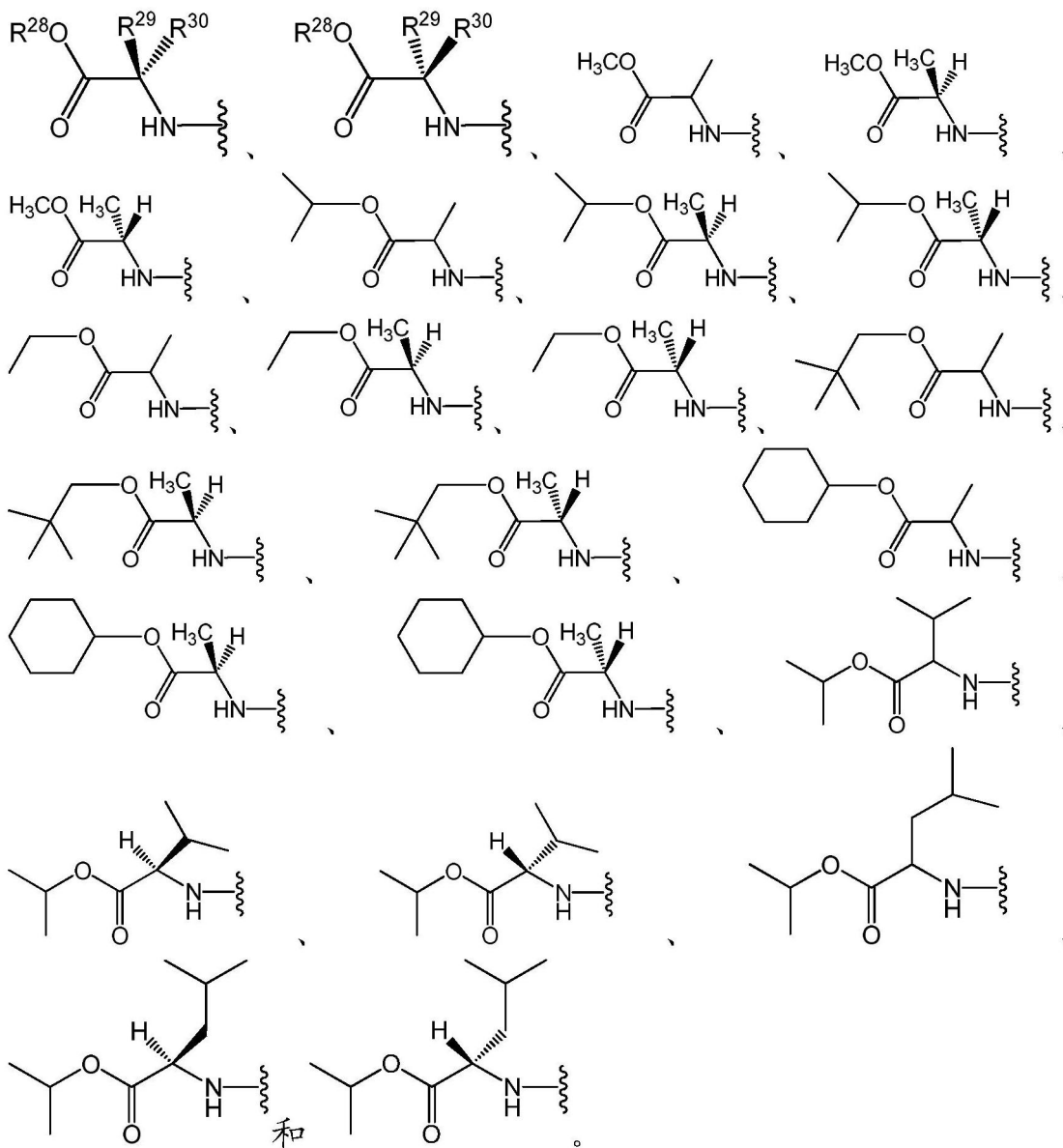
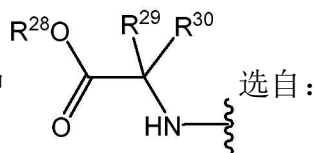
13. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为



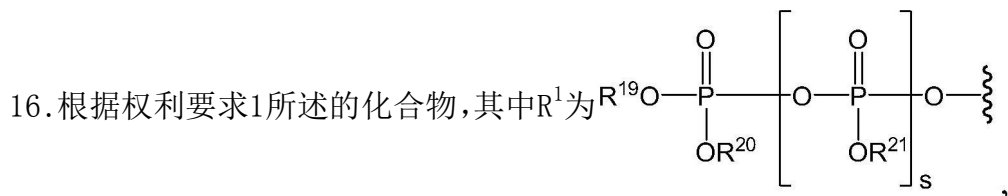
其中 R^{28}

选自: 氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -环烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基和卤代烷基; R^{29} 选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{10} 芳基和芳基 C_{1-6} 烷基; 并且 R^{30} 为氢或 C_{1-4} -烷基; 或 R^{29} 和 R^{30} 合在一起以形成 C_{3-6} 环烷基。

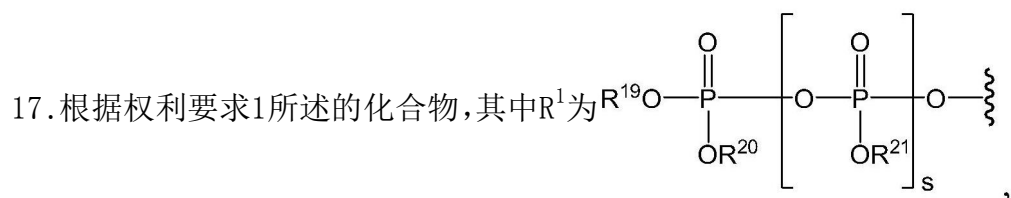
14. 根据权利要求13所述的化合物,其中



15. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 独立地为 O^- 或 $-\text{OH}$ 。



其中 s 为0; R^{19} 和 R^{20} 独立地为不存在或氢;并且 R^2 为 O^- 或 $-\text{OH}$ 。



其中 s 为1; R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地为不存在或氢; 并且 R^2 为 O^- 或 $-OH$ 。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 各自为氢。

19. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者为氢。

20. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者为氢; 并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者为未取代的 C_{1-4} 烷基。

21. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 各自为未取代的 C_{1-4} 烷基。

22. 根据权利要求20所述的化合物, 其中所述未取代的 C_{1-4} 烷基为甲基。

23. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者为氢; 并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者为卤代 C_{1-4} 烷基。

24. 根据权利要求23所述的化合物, 其中所述卤代 C_{1-4} 烷基为 CH_2F 。

25. 根据权利要求23所述的化合物, 其中所述卤代 C_{1-4} 烷基为 CHF_2 。

26. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳合在一起以形成 C_{3-4} 环烷基。

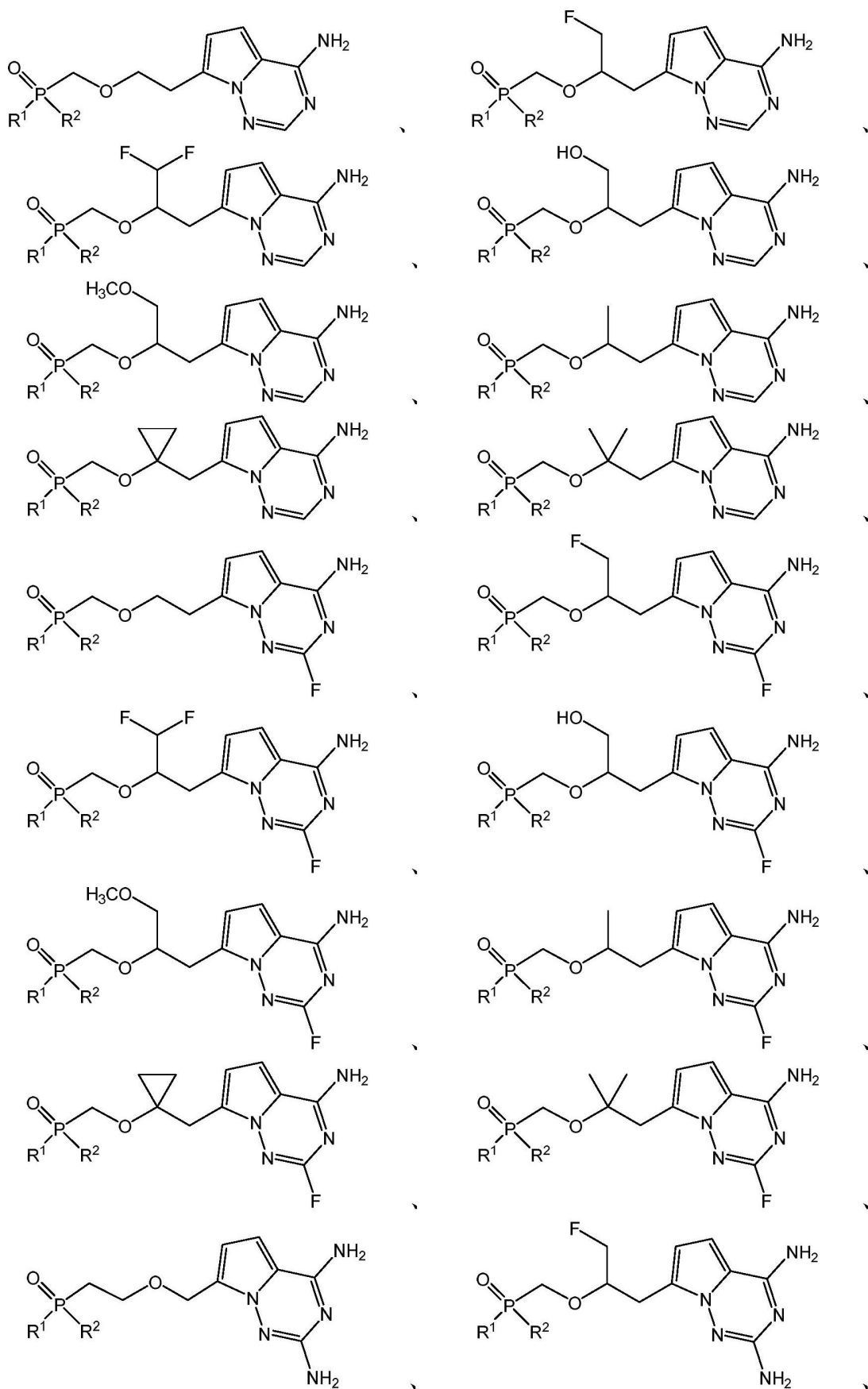
27. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中 n 为1。

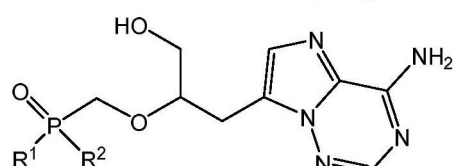
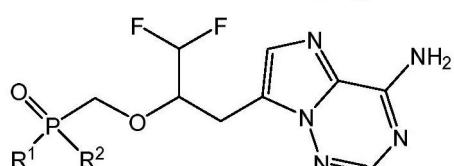
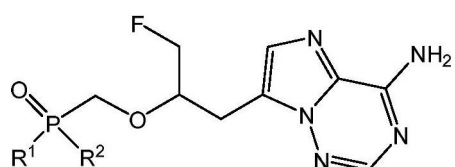
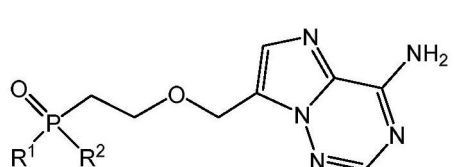
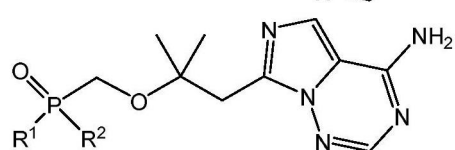
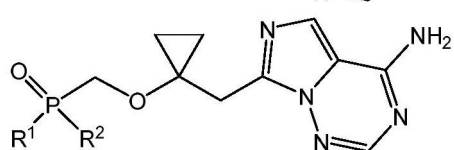
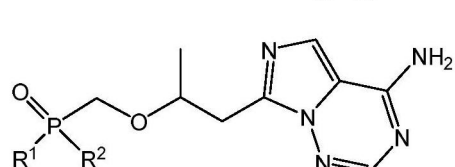
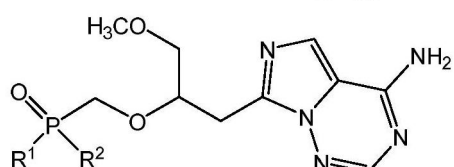
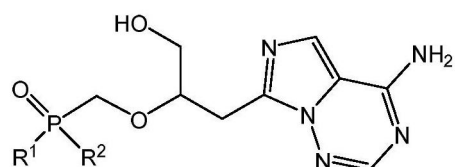
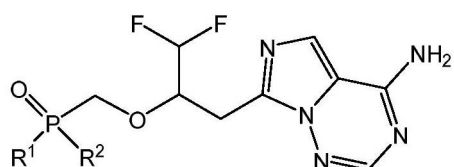
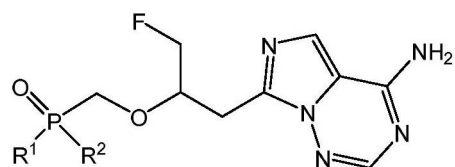
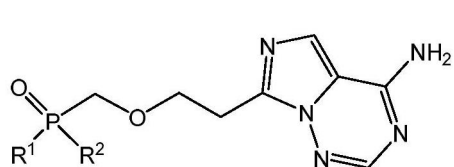
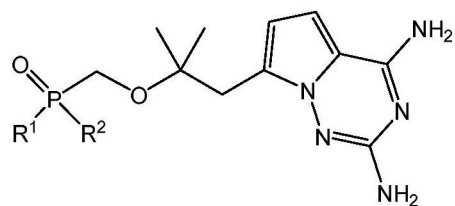
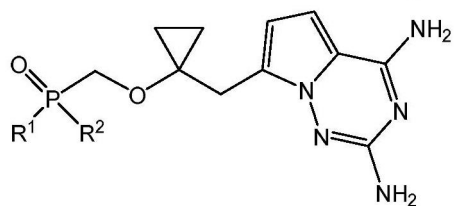
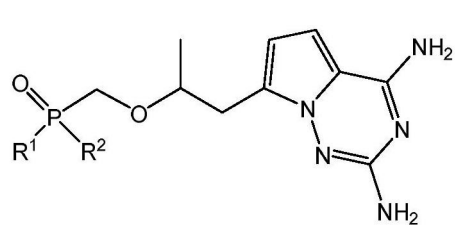
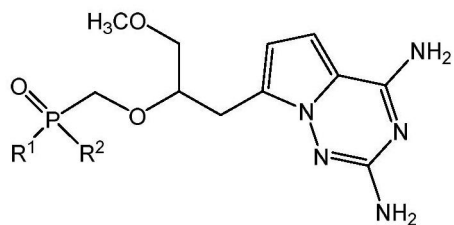
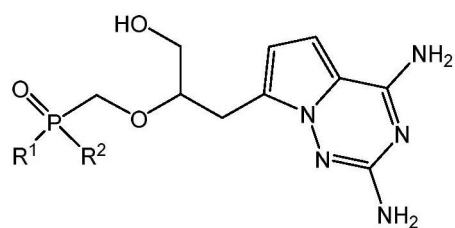
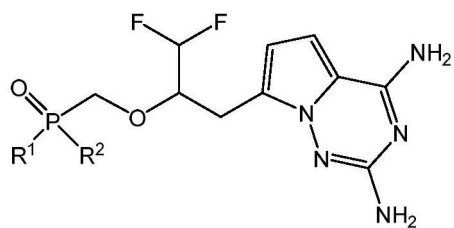
28. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中 n 为2。

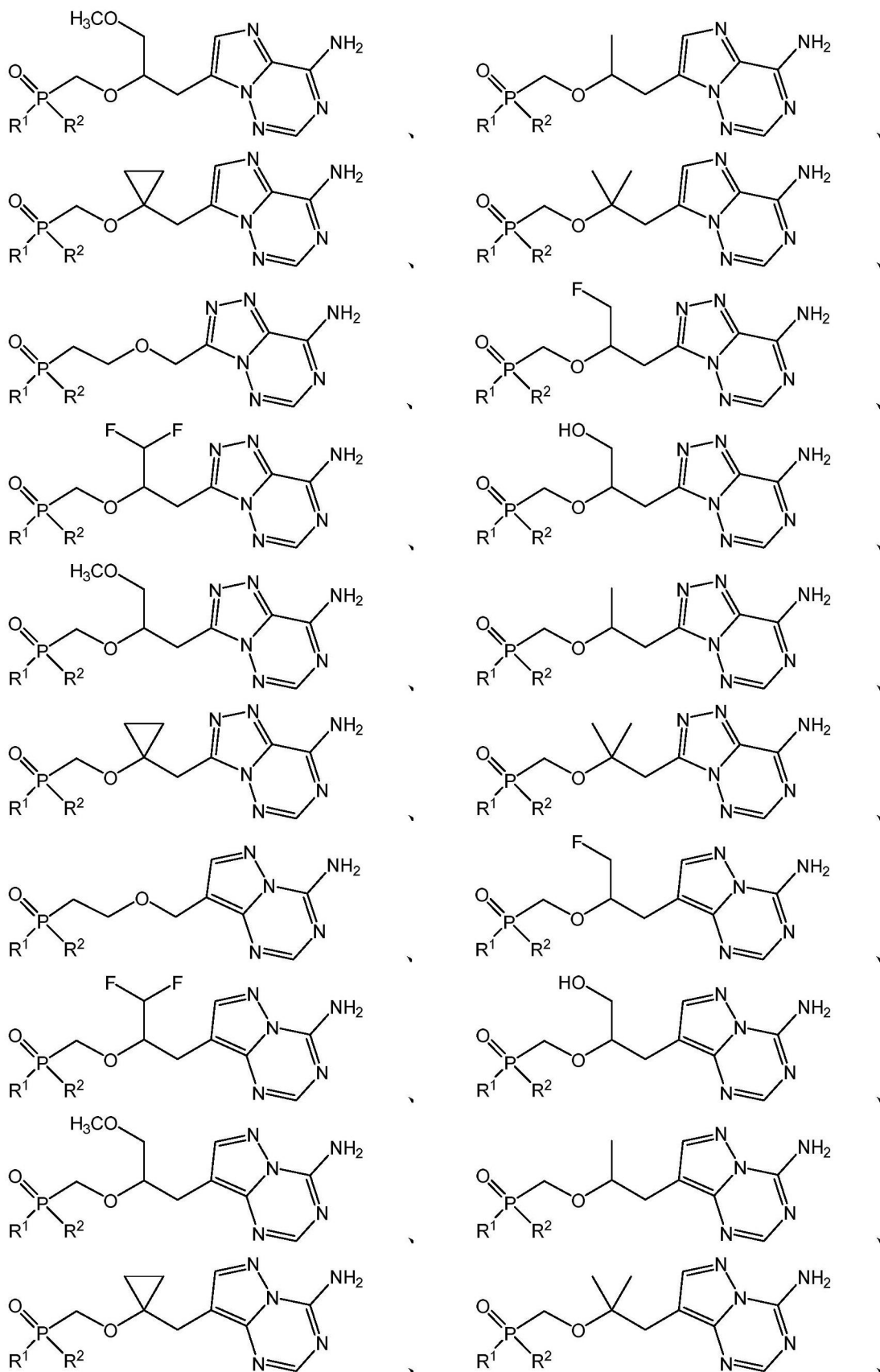
29. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中 m 为0。

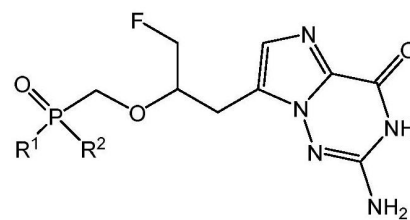
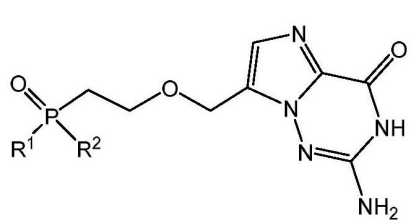
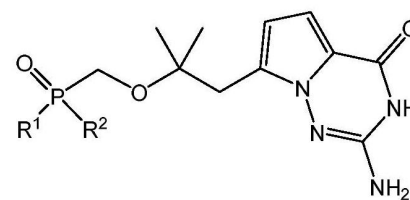
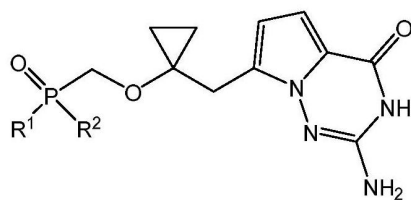
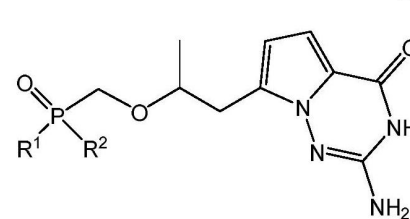
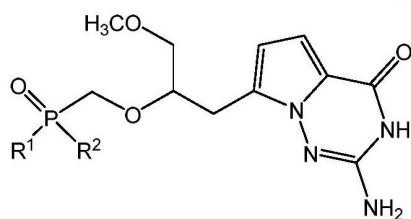
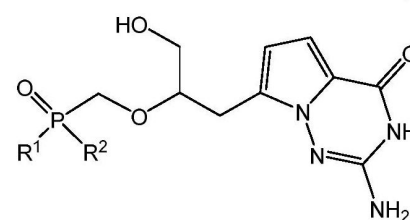
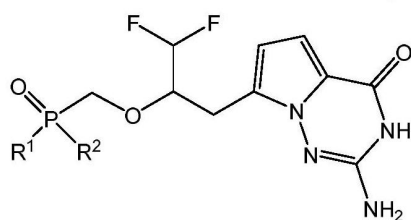
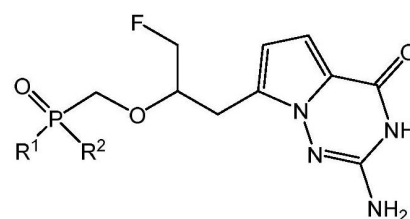
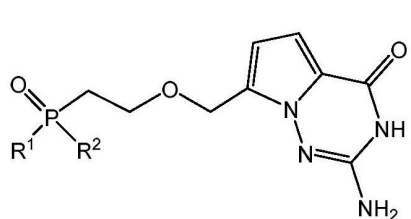
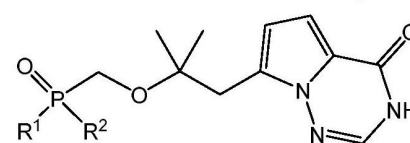
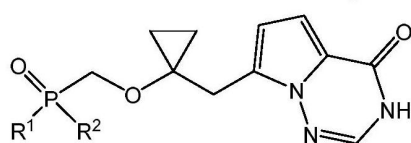
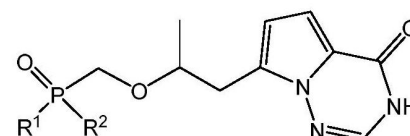
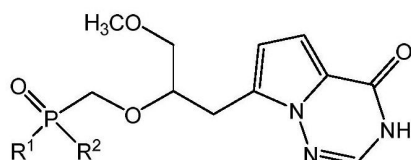
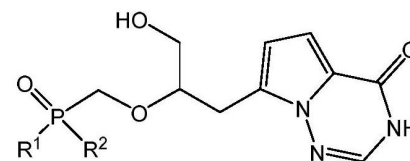
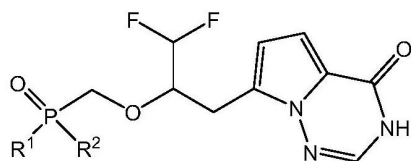
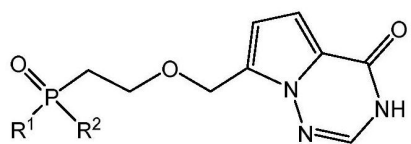
30. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中 m 为1。

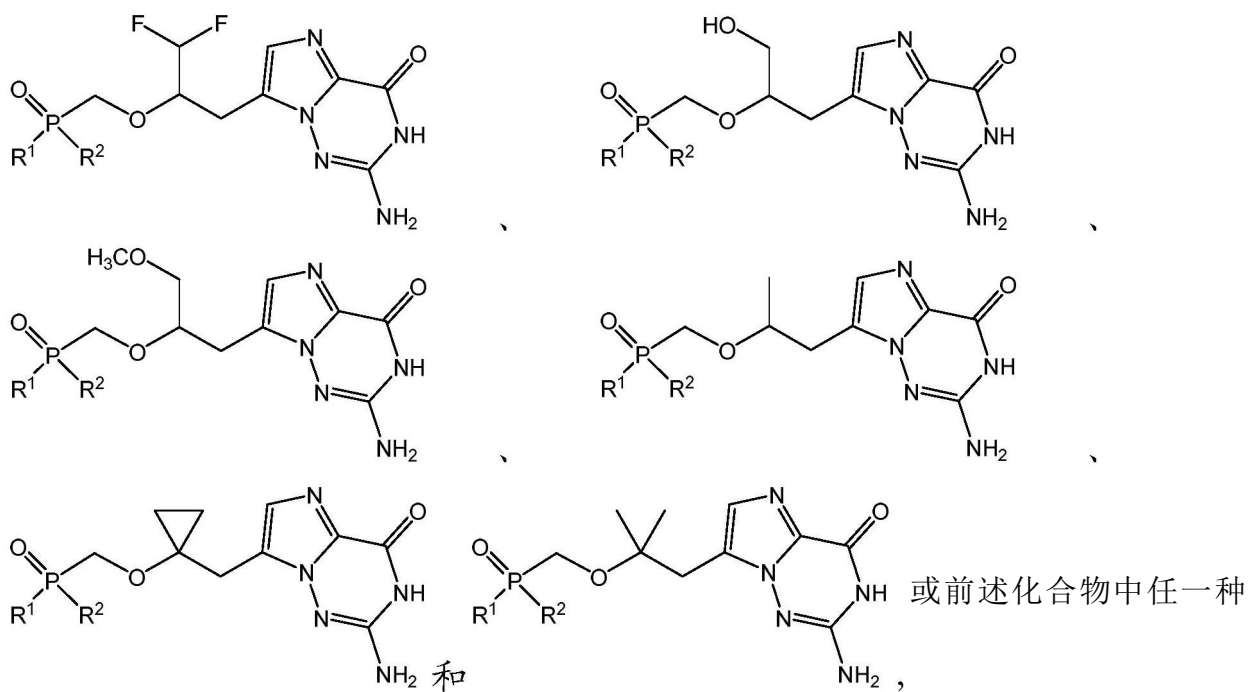
31. 一种化合物, 其选自:





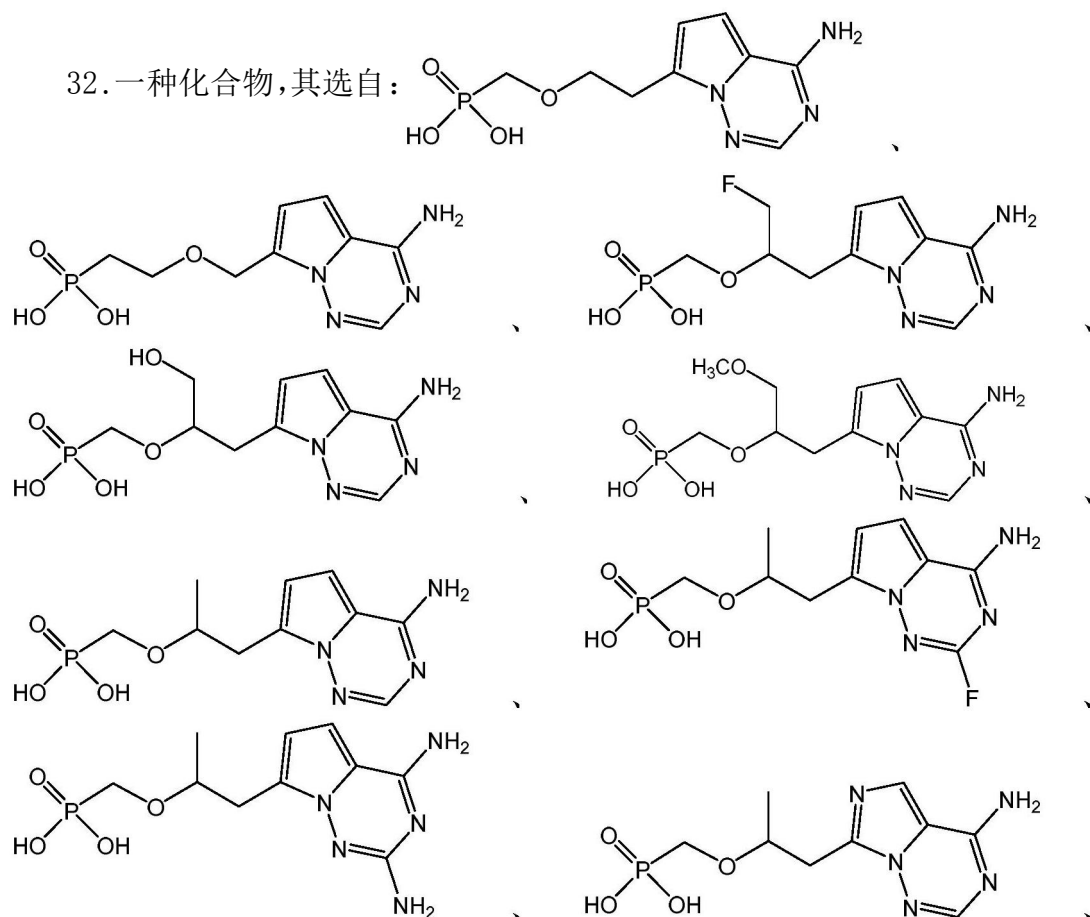


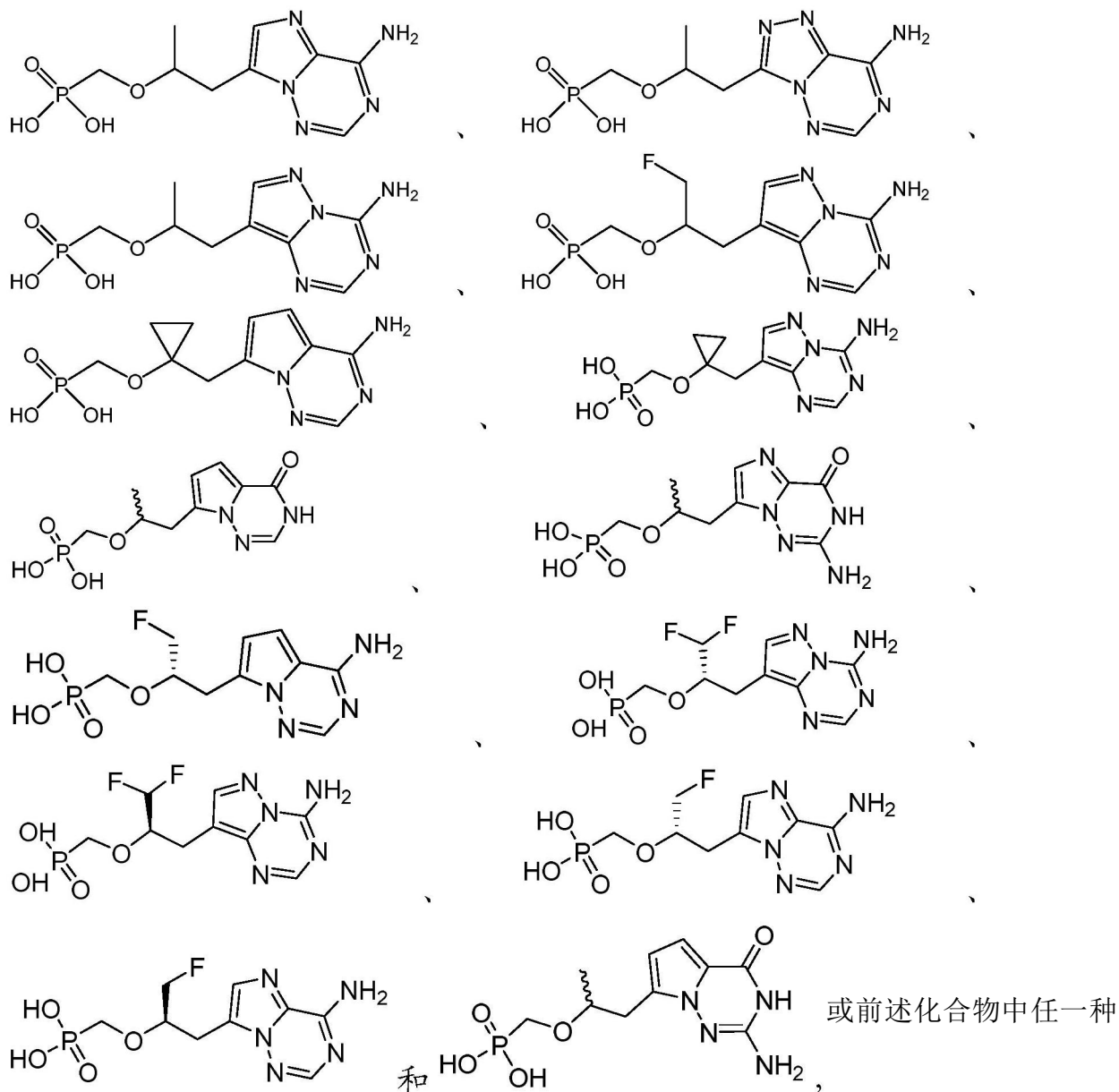




的药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 根据权利要求1所定义。

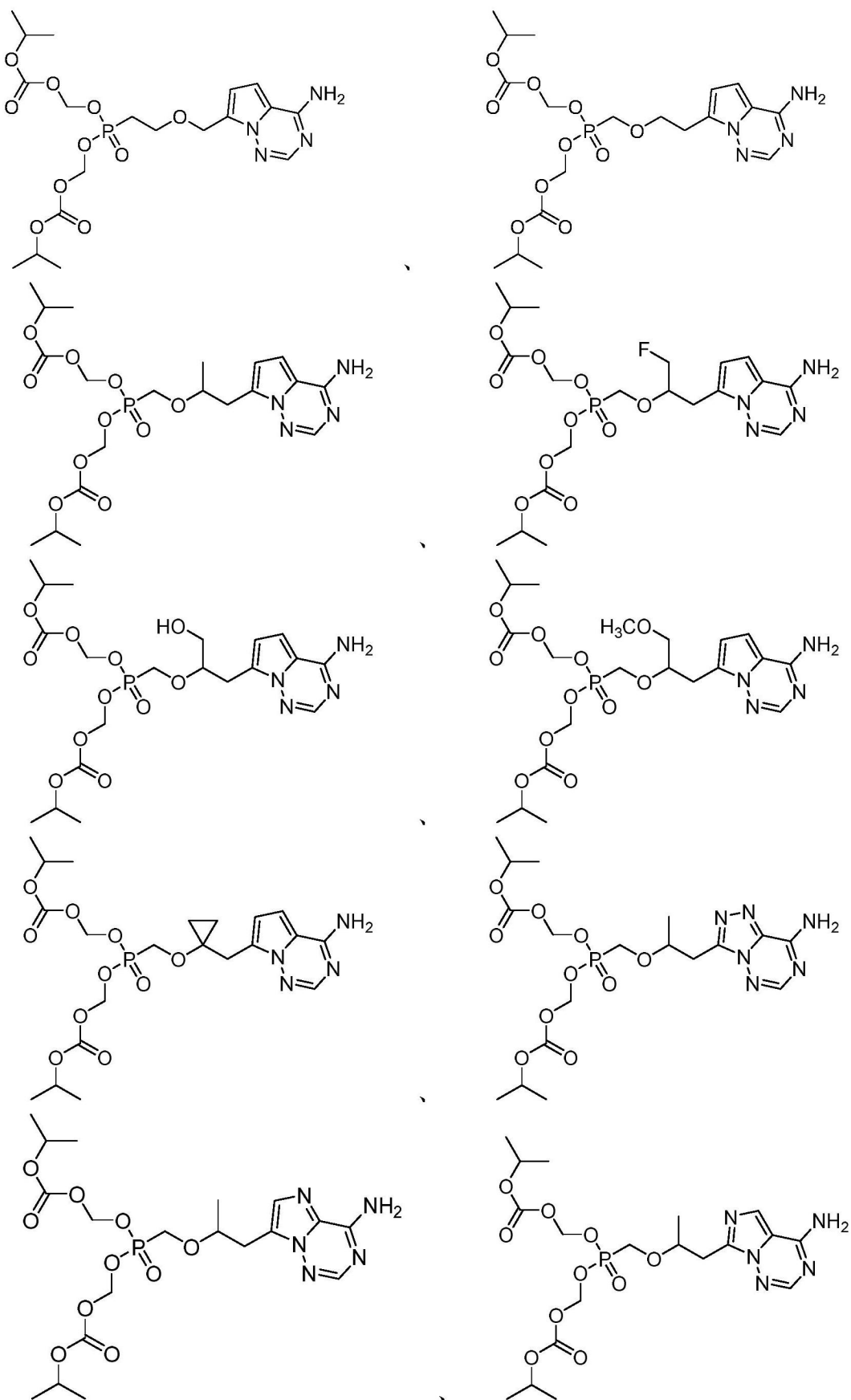
32. 一种化合物,其选自:

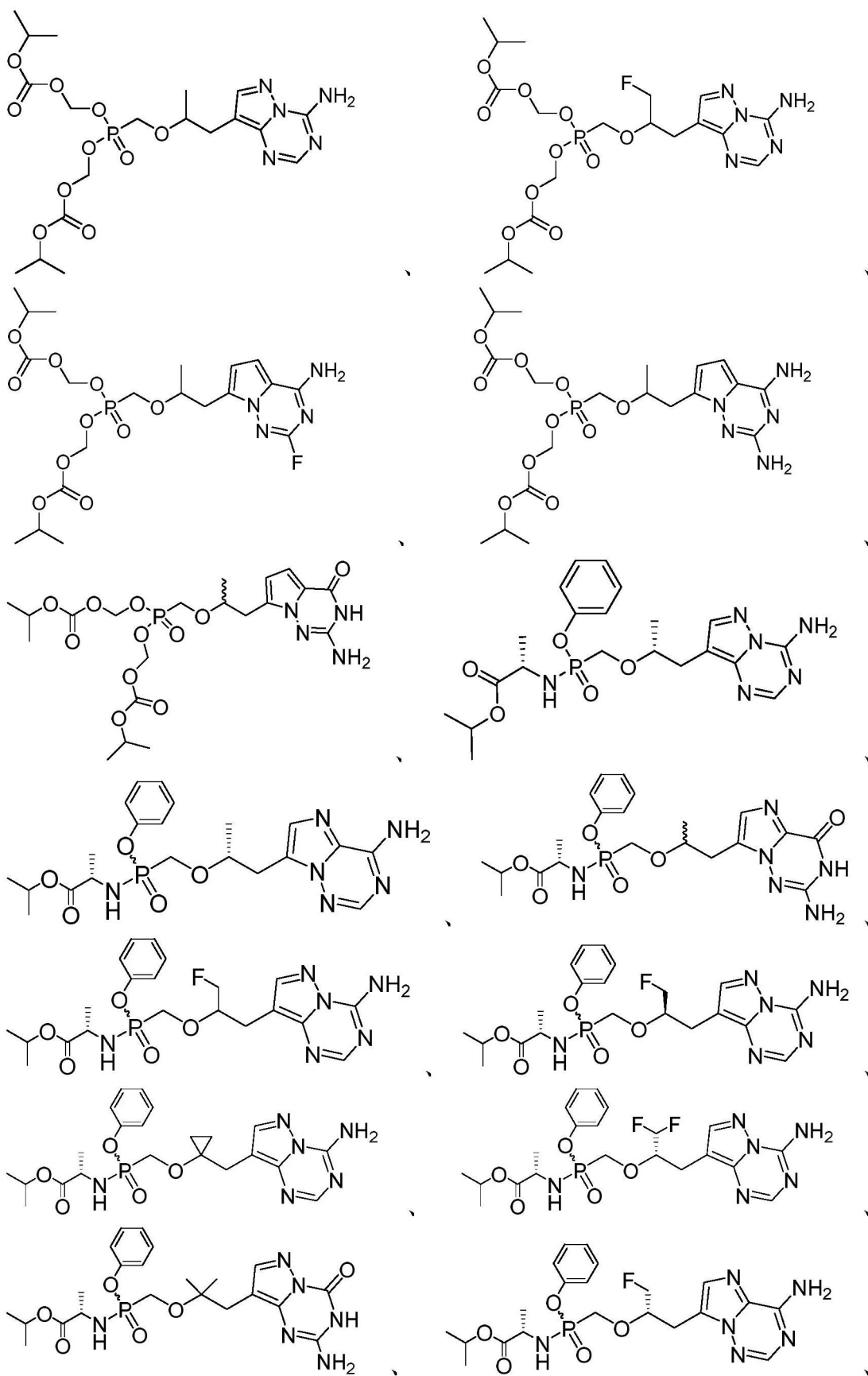


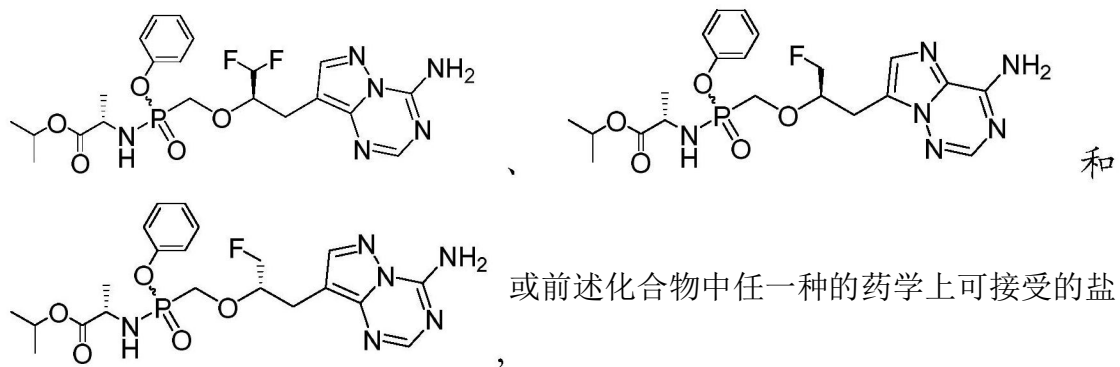


的药学上可接受的盐。

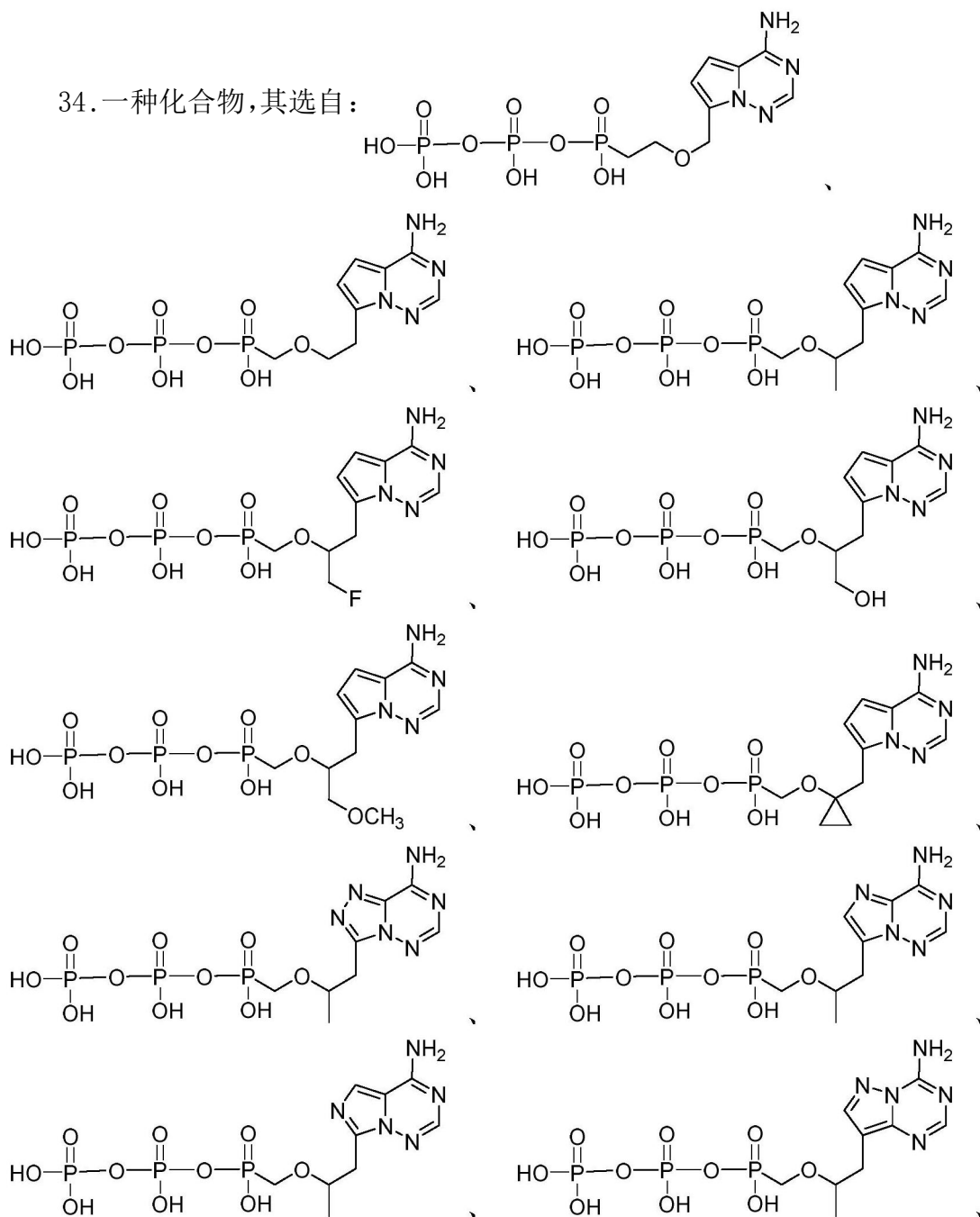
33. 一种化合物,其选自:

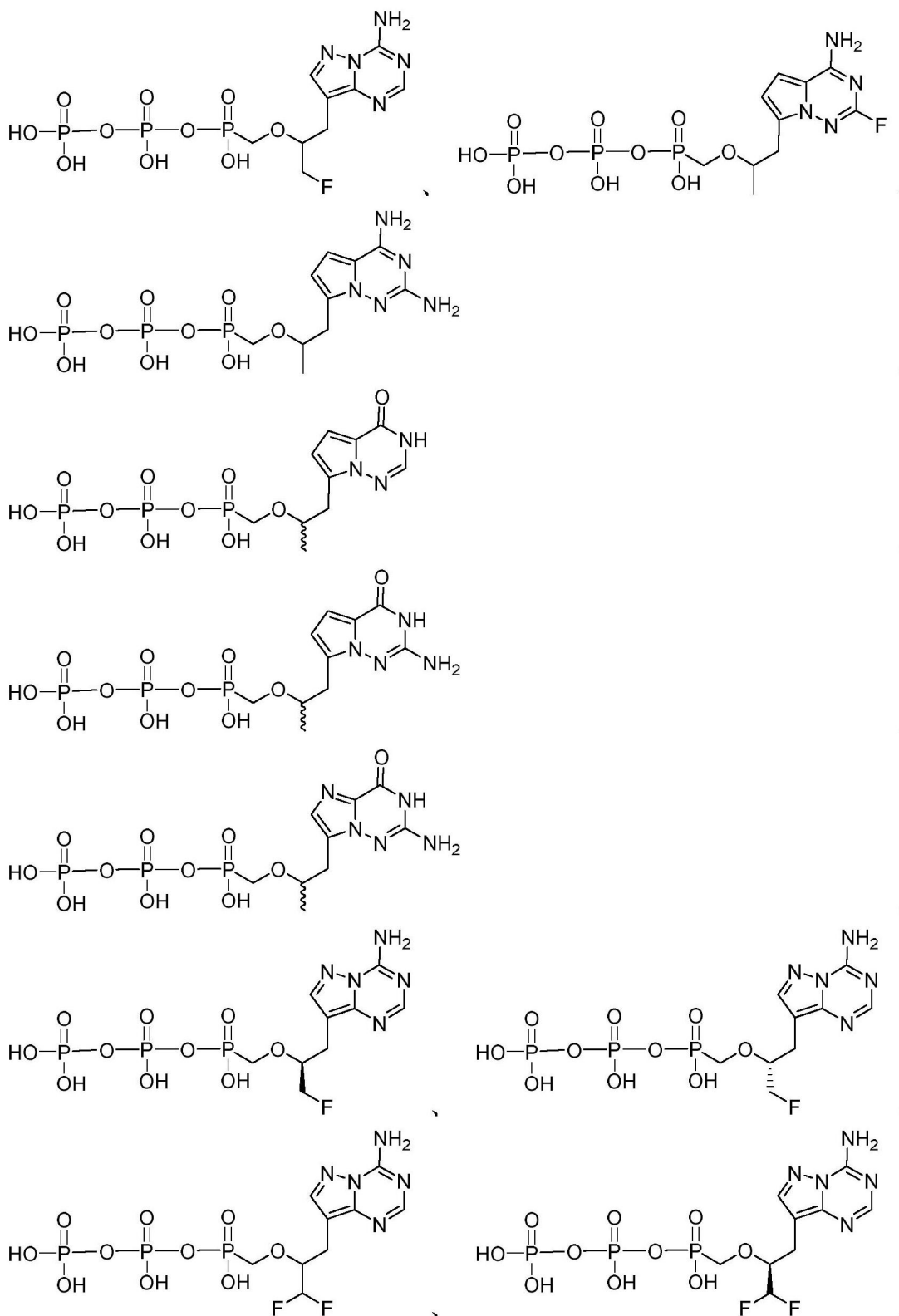


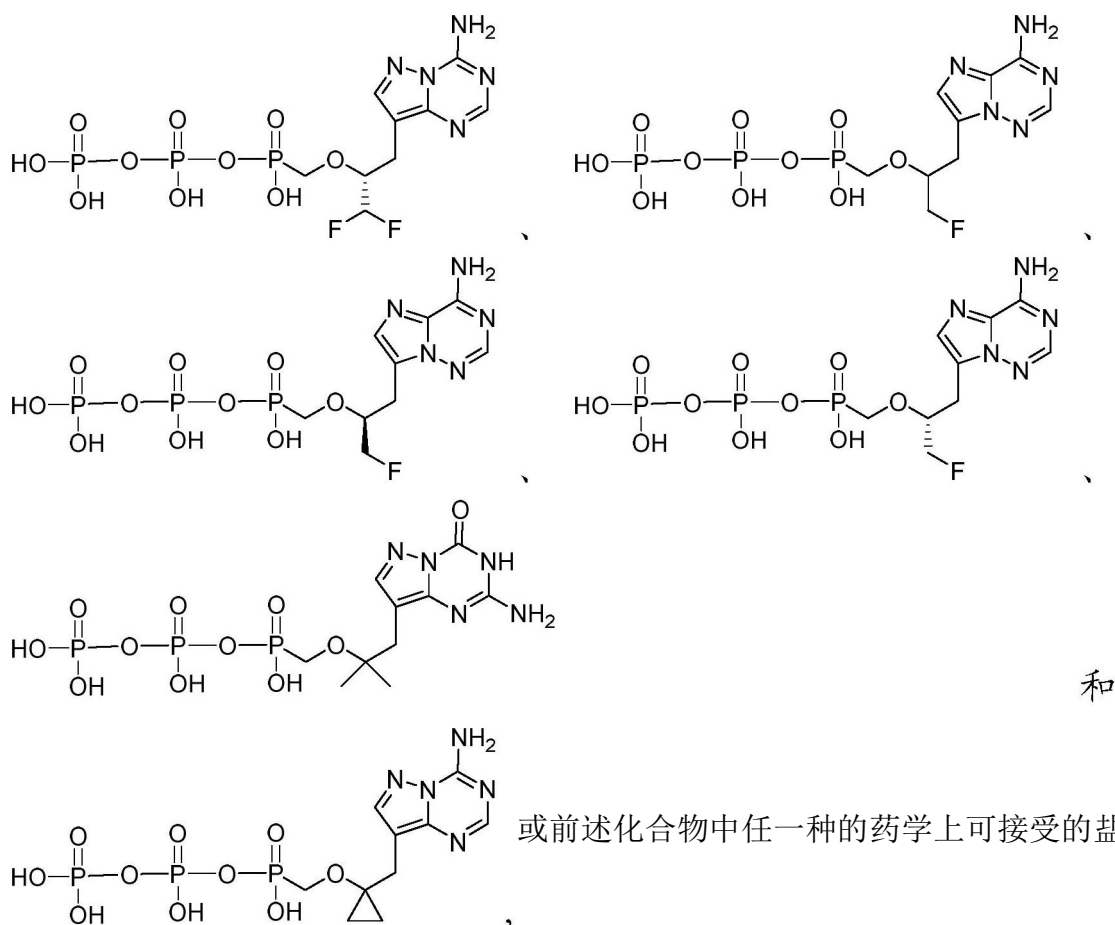




34. 一种化合物,其选自:







或前述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

35. 一种药物组合物,其包含有效量的根据权利要求1-34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

36. 根据权利要求1-34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求35所述的药物组合物用于制备用于治疗HBV和/或HDV感染的药物的用途。

37. 根据权利要求1-34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求35所述的药物组合物用于制备用于减少HBV和/或HDV感染的复发的药物的用途。

38. 根据权利要求1-34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求35所述的药物组合物用于制备用于抑制HBV和/或HDV病毒的复制的药物的用途。

39. 根据权利要求36-38中任一项所述的用途,所述药物还包括选自下列的一种或多种试剂:HBV和/或HDV聚合酶抑制剂、免疫调节剂、干扰素、聚乙二醇化干扰素、病毒融合/进入抑制剂、病毒成熟抑制剂、衣壳组装调节剂、逆转录酶抑制剂、NS5A抑制剂、亲环蛋白/TNF抑制剂、FXR激动剂、TLR激动剂、siRNA或ASO cccDNA抑制剂、基因沉默剂、HBx抑制剂、sAg分泌抑制剂和HBV疫苗、或前述试剂中任一种的药学上可接受的盐。

40. 根据权利要求1-34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求35所述的药物组合物用于制备用于改善或治疗HIV感染的药物的用途。

41. 根据权利要求1-34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求35所述的药物组合物用于制备用于抑制HIV病毒的复制的药物的用途。

42. 根据权利要求40-41中任一项所述的用途,所述药物还包括一种或多种抗逆转录病毒治疗(ART)试剂,所述抗逆转录病毒治疗(ART)试剂选自:非核苷逆转录酶抑制剂

(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂(也称为CCR5拮抗剂)、整合酶链转移抑制剂(INSTI)、和HIV其它抗逆转录病毒治疗剂、或前述试剂中任一种的药学上可接受的盐。

无环抗病毒药

[0001] 以引用方式并入任何优先权申请

[0002] 例如在与本申请一起提交的申请数据表或请求中标识了国外或国内优先权要求的任何和所有申请,根据37CFR1.57和细则4.18和20.6以引用方式并入本文。

背景技术

技术领域

[0003] 本申请涉及化学、生物化学和医学领域。更具体地,本文公开了核苷酸类似物、包括一种或多种核苷酸类似物的药物组合物及其合成方法。本文公开了由核苷酸类似物单独地或以与一种或多种其它试剂组合治疗的形式治疗疾病和/或病症的方法。

[0004] 说明

[0005] 核苷类似物是一类已被证实既能在体外又能在体内发挥抗病毒和抗癌活性的化合物,因此成为治疗病毒感染的广泛研究主题。核苷类似物通常是治疗上无活性的化合物,其通过宿主或病毒酶转化成其相应的活性抗代谢物,活性抗代谢物继而可抑制参与病毒或细胞增殖的聚合酶。活化通过多种机制发生,诸如加入一个或多个磷酸基团和/或其它代谢过程组合。

发明内容

[0006] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0007] 本文所公开的一些实施方案涉及改善和/或治疗人免疫缺陷病毒(HIV)感染、肝炎B病毒(HBV)、和/或肝炎D病毒感染(HDV)的方法,所述方法可包括向鉴定为患有HIV、HBV和/或HDV感染的受治疗者施用有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及将一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于改善和/或治疗HIV、HBV和/或HDV感染的药物。本文所述的其它实施方案还涉及可用于改善和/或治疗HIV、HBV和/或HDV感染的一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中,感染可由HIV引起。在一些实施方案中,感染可由HBV引起。在一些实施方案中,感染可由HDV引起。在一些实施方案中,感染可由HIV、HBV和HDV中的两种或更多种引起。

[0008] 本文所公开的一些实施方案涉及改善和/或治疗HIV、HBV和/或HDV感染的方法,所述方法可包括使由HIV、HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的下列物质接触:一种或多种本文所述的化合物、或一种或多种本文所述的化合物的药学上可接受的盐、或包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及将一种或多种本文所述的化合物、或一种或多种本文所述的化合物的药学上可接受的盐用于制造用于改善和/或治疗HIV、HBV和/或HDV病毒感染的药物,所述改善和/或治疗可包括使由HIV、HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的所述化合物接触。本文所述的其它

实施方案涉及一种或多种本文所述的化合物、或一种或多种本文所述的化合物的药学上可接受的盐、或包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其可用于通过使由HIV、HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的所述化合物接触来改善和/或治疗HIV、HBV和/或HDV感染。在一些实施方案中,感染可由HIV引起。在一些实施方案中,感染可由HBV引起。在一些实施方案中,感染可由HDV引起。在一些实施方案中,感染可由HIV、HBV和HDV中的两种或更多种引起。

[0009] 本文所公开的一些实施方案涉及抑制HIV、HBV和/或HDV病毒的复制的方法,所述方法可包括使由HIV、HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的下列物质接触:一种或多种本文所述的化合物、或一种或多种本文所述的化合物的药学上可接受的盐、或包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及将一种或多种本文所述的化合物、或一种或多种本文所述的化合物的药学上可接受的盐用于制造用于抑制HIV、HBV和/或HDV病毒的复制的药物,所述抑制可包括使由HIV、HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的所述化合物接触。本文所述的其它实施方案涉及一种或多种本文所述的化合物、或一种或多种本文所述的化合物的药学上可接受的盐、或包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其可用于通过使由HIV、HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的所述化合物接触来抑制HIV、HBV和/或HDV病毒的复制。在一些实施方案中,病毒可为HIV。在一些实施方案中,病毒可为HBV。在一些实施方案中,病毒可为HDV。在一些实施方案中,病毒可为HIV、HBV和HDV中的两种或更多种。

[0010] 本文所公开的一些实施方案涉及一种改善和/或治疗HIV、HBV和/或HDV感染的方法,所述方法可包括向鉴定为患有HIV、HBV和/或HDV感染的受治疗者施用有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)、或包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、与一种或多种附加治疗剂或其药学上可接受的盐的组合物。本文所公开的一些实施方案涉及一种改善和/或治疗HIV、HBV和/或HDV感染的方法,所述方法可包括使由HIV、HBV和/或HDV感染的细胞与有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)、或包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、与一种或多种附加治疗剂或其药学上可接受的盐的组合物接触。本文所公开的一些实施方案涉及一种抑制HIV、HBV和/或HDV病毒的复制的方法,所述方法可包括向鉴定为患有HIV、HBV和/或HDV感染的受治疗者施用有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)、或包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、与一种或多种附加治疗剂或其药学上可接受的盐的组合物。在一些实施方案中,感染可由HIV引起。在一些实施方案中,感染可由HBV引起。在一些实施方案中,感染可由HDV引起。在一些实施方案中,感染可由HIV、HBV和HDV中的两种或更多种引起。

附图说明

[0011] 图1示出了示例性非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)。

[0012] 图2示出了示例性核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)。

[0013] 图3A示出了示例性HIV蛋白酶抑制剂。图3B示出了附加的HIV、HBV和/或HDV蛋白酶抑制剂。

- [0014] 图4A示出了HIV融合/进入抑制剂。图4B示出了HBV和/或HDV融合/进入抑制剂。
- [0015] 图5示出了HIV整合酶链转移抑制剂 (INSTI)。
- [0016] 图6A示出了附加的HIV抗病毒化合物。图6B示出附加的抗病毒化合物。
- [0017] 图7示出了HBV和/或HDV NS5A抑制剂。
- [0018] 图8示出了示例性HIV、HBV和/或HDV病毒成熟抑制剂。
- [0019] 图9示出了示例性HIV、HBV和/或HDV衣壳组装调节剂。
- [0020] 图10示出了示例性抗HBV和/或抗HDV法尼醇X受体 (FXR) 激动剂。
- [0021] 图11示出了示例性抗HBV和/或抗HDV肿瘤坏死因子 (TNF) /亲环蛋白抑制剂。
- [0022] 图12示出了示例性抗HBV和/或抗HDV toll样受体 (TLR) 激动剂。
- [0023] 图13示出了示例性HBV和/或HDV聚合酶抑制剂。
- [0024] 图14示出了示例性HBV和/或HDV疫苗。

具体实施方式

[0025] 嗜肝病毒家族是一种使用部分双链、部分单链的循环DNA基因组的包壳病毒家族。该家族包括一组病毒,所述病毒在各种生物体中引起肝脏疾病,并且其在两个属之间分裂:影响鸟类的Avihepadnaviruses和影响哺乳动物的Orthohepnaviruses。乙型肝炎为急性/慢性肝炎的致病物并且具有部分双链的3.2kb环状DNA,由其合成了四种蛋白质:芯、聚合酶、表面抗原和X-基因产物。

[0026] 在肝炎感染期间,HBV病毒体通过受体介导的方法进入肝细胞。病毒复制通过多步骤机制进行。首先,通过宿主细胞机构转录环状、部分双链DNA基因组,并且然后将全长RNA转录物包装到病毒前衣壳中。然后利用P蛋白的固有蛋白质引发活性,通过P蛋白在衣壳内逆转录所述转录物。然后通过P蛋白的固有RNA酶H活性将RNA组分降解,以产生全长负链环状DNA。最后,合成随后的部分正链DNA以产生最终病毒基因组组件。

[0027] 病毒衣壳还可释放环状、部分双链基因组进入宿主细胞的细胞核,其中完成互补链对单链区的合成,并且连接剩余病毒末端以形成共价闭合环状DNA (cccDNA),其在宿主细胞核中持续存在,并可在细胞分裂过程中传递给子细胞。cccDNA的存在产生病毒在宿主生物体的整个寿命期间重新出现的风险。另外,HBV携带者可传播疾病多年。免疫抑制的个体尤其处于建立持续性(慢性)或潜伏的HBV感染的风险。

[0028] HDV是HBV的亚病毒卫星,并且因此只可在HBV的存在下传播。参见例如,Shieh等人,Nature,329 (6137),第343-346页 (1987)。单链环状RNA HDV基因组的复制产生两种形式的RNA结合蛋白,其被称为长 δ 抗原 (Ag) 和小 δ 抗原 (Ag)。进入肝细胞后,该病毒未包被,并且核衣壳易位至细胞核。然后该病毒使用宿主细胞的RNA聚合酶,由于其三级结构,RNA聚合酶将RNA基因组视为dsDNA。在复制过程中产生三种形式的RNA:环状基因组RNA、环状互补反基因组RNA和直链聚腺苷酸化反基因组RNA。

[0029] HBV和HDV主要通过血液或粘膜传播,包括通过性活动传播。由HBV和/或HDV感染导致在急性肝炎(包括暴发性肝功能衰竭)至慢性肝炎、硬化症和肝细胞癌。急性HBV和/或HDV感染可以是无症状的,或者存在有症状的性急性效应,包括发烧、头痛、关节疼痛和腹泻,从而导致与共轭高胆红素血症和胆汁淤积相关联的更严重的肝脏肿大和/或黄疸的症状。大多数感染病毒的成年人恢复,但5%-10%不能清除病毒并成为慢性感染者。许多慢性感染

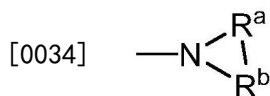
的个体患有持续的轻度肝脏疾病(潜伏的HBV和/或HDV),表现为淋巴聚集物和胆管损伤、脂肪变性和/或可能导致肝硬化的纤维化增加。患有慢性HBV和/或HDV感染的其它人会出现活动性疾病,这可能导致危及生命的状况,诸如肝硬化和肝癌。一些具有潜在的HBV和/或HDV的受治疗者可能复发并发展成急性肝炎。

[0030] HIV是属于逆转录病毒家族的慢病毒属。HIV是一种有包膜病毒,其核由阳性单链RNA的两个拷贝组成。HIV依赖于逆转录酶将RNA逆转录成DNA,后者作为原病毒整合到宿主基因组中。HIV使用病毒糖蛋白120(gp 120)来结合并感染CD4+T淋巴细胞。病毒血浆负荷的增加对应于CD4+T淋巴细胞计数的减少。正常的CD4+T淋巴细胞水平为约500至1,200个细胞/mL。已经表征了两种类型的HIV,HIV-1和HIV-2。HIV-1具有更大毒性和更大感染性,并且具有全球流行性,然而HIV-2具有较少毒性并且是地理位置受限的。

[0031] 定义

[0032] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。除非另有说明,否则本文引用的所有专利、申请、已公开的申请和其它公开均以引用方式全文并入。在本文的术语存在多个定义的情况下,除非另有说明,否则以该部分中的术语为准。

[0033] 如本文所用,任何“R”基团,诸如但不限于 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 表示可连接到所指示的原子的取代基。R基团可为取代或未取代的。如果两个“R”基团被描述为“合在一起”,则R基团和它们所连接的原子可形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于,如果 NR^aR^b 基团的 R^a 和 R^b 被表示为“合在一起”,则意味着它们彼此是共价键合的以形成环:



[0035] 此外,作为替代,如果两个“R”基团被描述为与它们所连接的原子“合在一起”以形成环,则R基团不限于先前定义的变量或取代基。

[0036] 每当基团被描述为“任选取代的”时,该基团可以是未取代的,或者被一个或多个所指示的取代基取代。同样,当基团被描述为“未取代或取代的”,如果是取代的,则取代基可以选自一个或多个所指示的取代基。如果没有指示取代基,则意味着所指示的“任选取代的”或“取代的”基团可被一个或多个基团取代,该一个或多个基团单独且独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)、(杂环基)烷基、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、O-羧基、异氰酸基、硫氰酸基、异硫氰酸基、硝基、甲硅烷基、亚氧硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、三卤甲烷磺酰基、三卤甲烷磺酰胺基、氨基、单取代的氨基基团和双取代的氨基基团。

[0037] 如本文所用,“ C_a 至 C_b ”(其中“a”和“b”为整数)是指烷基、烯基或炔基基团中的碳原子数,或环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环基基团的环中的碳原子数。也就是说,烷基、烯基、炔基、环烷基的环、环烯基的环、芳基的环、杂芳基的环或杂环基的环可含有“a”至“b”(包括“a”和“b”)个碳原子。因此,例如,“ C_1 至 C_4 烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团,即 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 和 $(CH_3)_3C-$ 。如果没有指定有关烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环基基团的“a”和“b”,则

假定这些定义中描述的是最宽范围。

[0038] 如本文所用,“烷基”是指包含完全饱和的(无双键或三键)烃基团的直链或支链烃链。烷基基团可具有1至20个碳原子(在本文中出现时,诸如“1至20”的数值范围是指给定范围中的每个整数;例如,“1至20个碳原子”意指该烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,至多包含20个碳原子,但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出现的术语“烷基”)。烷基基团也可以是具有1至10个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可以是具有1至6个碳原子的低级烷基。化合物的烷基基团可被指定为“C₁至C₄烷基”或类似的指定。仅以举例的方式,“C₁至C₄烷基”表示烷基链中存在一至四个碳原子,即烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基基团包括但决不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。烷基基团可为取代或未取代的。

[0039] 如本文所用,“烯基”是指直链或支链烃链中含有一个或多个双键的烷基基团。烯基基团可为取代或未取代的。

[0040] 如本文所用,“炔基”是指直链或支链烃链中含有一个或多个三键的烷基基团。炔基基团可为未取代的或取代的。

[0041] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和的(无双键或三键)单环或多环烃环系。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合的方式合在一起。环烷基基团可在环中含有3至10个原子,或者在环中含有3至8个原子。环烷基基团可为未取代的或取代的。典型的环烷基基团包括但决不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0042] 如本文所用,“环烯基”是指单环或多环烃环系,其在至少一个环中包含一个或多个双键;但如果存在多于一个,则所述双键不能在所有环中形成完全离域的 π -电子体系(否则所述基团将是“芳基”,如本文所定义的)。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合的方式连接在一起。环烯基可在环中含有3至10个原子,或者在环中含有3至8个原子。环烯基基团可为未取代的或取代的。

[0043] 如本文所用,“芳基”是指在所有环中具有完全离域 π 电子体系的碳环(所有碳)单环或多环的芳环系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环系)。芳基基团中的碳原子数可以是变化的。例如,芳基基团可以是C₆至C₁₄芳基基团、C₆至C₁₀芳基基团或C₆芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可为取代或未取代的。

[0044] 如本文所用,“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如,1至5个杂原子)的单环、双环和三环芳环系(具有完全离域 π 电子体系的环系),杂原子即不同于碳的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可以是变化的。例如,杂芳基基团可在环中含有4至14个原子,在环中含有5至10个原子,或者在环中含有5至6个原子。另外,术语“杂芳基”包括其中两个环(诸如,至少一个芳基环和至少一个杂芳基环,或至少两个杂芳基环)共享至少一个化学键的稠环系。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、咪唑、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡唑、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基基团可为取代或未取代的。

[0045] 如本文所用,“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九

元、十元、至多18元单环、双环和三环系,其中碳原子与1至5个杂原子一起构成所述环系。杂环可任选地含有一个或多个以完全离域 π 电子体系不会在所有环中发生的这种方式定位的不饱和键。杂原子是不同于碳的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团,以便使该定义包括氧代-体系和硫代-体系,诸如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合的方式合在一起。另外,杂脂环中的任何氮可以是季铵化的。杂环基或杂脂环基基团可为未取代的或取代的。这类“杂环基”或“杂脂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧杂环戊烷、1,3-二氧杂环戊烷、1,4-二氧杂环戊烷、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧化哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑啉、异噻唑烷、噻唑啉、噻唑烷、噻唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啉、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、噻吗啉、噻吗啉亚砷、噻吗啉砷以及它们的苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和3,4-亚甲基二氧基苯基)。

[0046] 如本文所用,“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指通过低级亚烷基基团连接作为取代基的芳基基团。芳基(烷基)的低级亚烷基和芳基基团可为取代或未取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基(烷基)、3-苯基(烷基)和萘基(烷基)。

[0047] 如本文所用,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指通过低级亚烷基基团连接作为取代基的杂芳基基团。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基基团可为取代或未取代的。示例包括但不限于2-噻吩基(烷基)、3-噻吩基(烷基)、呋喃基(烷基)、噻吩基(烷基)、吡咯基(烷基)、吡啶基(烷基)、异噻唑基(烷基)、咪唑基(烷基)和它们的苯并稠合类似物。

[0048] “(杂脂环基)烷基”和“(杂环基)烷基”是指通过低级亚烷基基团连接作为取代基的杂环或杂脂环基团。杂环基的低级亚烷基和杂环基可为取代或未取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0049] “低级亚烷基基团”是形成键以通过其末端碳原子连接分子片段的直链-CH₂-连接基团。示例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)和亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低级亚烷基基团可通过以下方式被取代:用根据定义“取代的”所列出的取代基来替代低级亚烷基基团中的一个或多个氢。

[0050] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R是本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基或(杂环基)烷基。烷氧基的非限制性列表包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苯甲酰氧基。烷氧基可为取代或未取代的。

[0051] 如本文所用,“酰基”是指经由羰基基团连接作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基、或芳基。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可为取代或未取代的。

[0052] 如本文所用,“羟烷基”是指其中氢原子中的一个或多个被羟基基团替代的烷基基团。示例性羟烷基基团包括但不限于2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基和2,2-二羟乙基。羟烷基可为取代或未取代的。

[0053] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)。这类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基和2-氟异丁基。卤代烷基可为取代或未取代的。

[0054] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的-O-烷基基团(例如,单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。这类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可为取代或未取代的。

[0055] “亚氧硫基”基团是指其中R可以是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基或(杂环基)烷基的“-SR”基团。亚氧硫基可为取代或未取代的。

[0056] “亚磺酰基”基团是指其中R可与关于亚氧硫基所定义的相同的“-S(=O)-R”基团。亚磺酰基可为取代或未取代的。

[0057] “磺酰基”基团是指其中R可与关于亚氧硫基所定义的相同的“SO₂R”基团。磺酰基可为取代或未取代的。

[0058] “O-羧基”基团是指其中R可以是本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基或(杂环基)烷基的“RC(=O)O-”基团。O-羧基可为取代或未取代的。

[0059] 术语“酯”和“C-羧基”是指其中R可与关于O-羧基所定义的相同的“-C(=O)OR”基团。酯和C-羧基可为取代或未取代的。

[0060] “硫代羧基”基团是指其中R可与关于O-羧基所定义的相同的“-C(=S)R”基团。硫代羧基可为取代或未取代的。

[0061] “三卤甲磺酰基”基团是指其中每个X均为卤素的“X₃CSO₂-”基团。

[0062] “三卤甲磺酰胺基”基团是指其中每个X均为卤素并且R_A为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基或(杂环基)烷基的“X₃CS(O)₂N(R_A)-”基团。

[0063] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH₂基团。

[0064] 术语“单取代的氨基基团”是指其中一个氢已被R基团取代的氨基基团,例如“-NHR_A”,其中R_A可为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基或(杂环基)烷基。R_A可为取代或未取代的。

[0065] 术语“二取代的氨基基团”是指其中两个氢已经被R基团取代的氨基基团,例如“-NR_AR_B”基团,其中R_A和R_B可独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基或(杂环基)烷基。R_A和R_B可独立地为取代或未取代的。

[0066] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0067] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0068] 如本文所用,术语“叠氮基”是指-N₃基团。

[0069] “异氰酸基”基团是指“-NCO”基团。

[0070] “氰硫基”基团是指“-CNS”基团。

[0071] “异硫氰基”基团是指“-NCS”基团。

[0072] “巯基”基团是指“-SH”基团。

[0073] “羰基”基团是指C=O基团。

[0074] “S-磺酰胺基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基、或(杂环基)烷基的“-SO₂N(R_A R_B)”基团。S-磺酰胺基可为取代或未取代的。

[0075] “N-磺酰胺基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基、或(杂环基)烷基的“RSO₂N(R_A) -”基团。N-磺酰胺基可为取代或未取代的。

[0076] “O-氨甲酰基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基、或(杂环基)烷基的“-OC(=O)N(R_A R_B)”基团。O-氨甲酰基可为取代或未取代的。

[0077] “N-氨甲酰基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基、或(杂环基)烷基的“ROC(=O)N(R_A) -”基团。N-氨甲酰基可为取代或未取代的。

[0078] “O-硫代氨甲酰基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基、或(杂环基)烷基的“-OC(=S)-N(R_A R_B)”基团。O-硫代氨甲酰基可为取代或未取代的。

[0079] “N-硫代氨甲酰基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基、或(杂环基)烷基的“ROC(=S)N(R_A) -”基团。N-硫代氨甲酰基可为取代或未取代的。

[0080] “C-酰胺基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基、或(杂环基)烷基的“-C(=O)N(R_A R_B)”基团。C-酰胺基可为取代或未取代的。

[0081] “N-酰氨基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基、或(杂环基)烷基的“RC(=O)N(R_A) -”基团。N-酰氨基可为取代或未取代的。

[0082] 如本文所用,术语“卤素原子”或“卤素”是指元素周期表第7列中放射性稳定的原子中的任一个,诸如氟、氯、溴和碘。

[0083] 当未指定取代基的数目(例如,卤代烷基)时,可存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可包括相同或不同的卤素中的一个或多个。又如,“C₁至C₃烷氧基苯基”可包括相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烷氧基基团中的一个或多个。

[0084] 如本文所用,除非另有说明,否则任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写符合其通用用法、公认缩写形式或IUPAC-IUB委员会的生物化学命名规则(参见Biochem.11: 942-944(1972))。

[0085] 术语“核苷”以本领域技术人员所理解的普通含义用于本文,并且是指由经由N-糖苷键连接到杂环碱基或其互变异构体的(诸如经由嘌呤碱基的9位或嘧啶碱基的1-位连接的)任选取代的戊糖部分或改性的戊糖部分组成的化合物。示例包括但不限于包含核糖部分的核糖核苷和包含脱氧核糖部分的脱氧核糖核苷酸。改性的戊糖部分为其中氧原子已经被碳取代和/或碳已经被硫或氧原子取代的戊糖部分。“核苷”是可具有取代的碱基和/或糖部分的单体。另选地,核苷可结合到较大的DNA和/或RNA聚合物和低聚物中。在一些情况下,

核苷可为核苷类似物药物。

[0086] 术语“无环核苷”以本领域技术人员所理解的普通含义用于本文,并且是指具有取代核苷的戊糖部分的无环部分的核苷。

[0087] 术语“核苷”以本领域技术人员所理解的普通含义用于本文,并且是指具有键合到戊糖部分,例如在5'-位置处的磷酸酯的核苷。

[0088] 如本文所用,术语“杂环碱基”是指可附接到任选取代的戊糖部分或改性的戊糖部分的任选取代的含氮杂环基。在一些实施方案中,杂环碱基可以选自:任选取代的嘌呤碱基、任选取代的嘧啶碱基和任选取代的三唑碱基(例如,1,2,4-三唑)。术语“嘌呤碱基”以本领域技术人员所理解的普通含义用于本文,并且包括其互变异构体。类似地,术语“嘧啶碱基”以本领域技术人员所理解的普通含义用于本文,并且包括其互变异构体。任选取代的嘌呤碱基的非限制性列表包括嘌呤、腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、异亮氨酸、7-烷基鸟嘌呤(例如7-甲基鸟嘌呤)、可可碱、咖啡因、尿酸和异鸟嘌呤。嘧啶碱基的示例包括但不限于胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、5,6-二氢尿嘧啶和5-烷基胞嘧啶(例如5-甲基胞嘧啶)。任选取代的三唑碱基的示例为1,2,4-三唑-3-甲酰胺。杂环碱基的其它非限制性示例包括二氨基嘌呤,8-氧代-N⁶-烷基腺嘌呤(例如8-氧代-N⁶-甲基腺嘌呤)、7-脱氮黄嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、N⁴,N⁴-乙胞嘧啶、N⁶,N⁶-乙酰-2,6-二氨基嘌呤、5-卤尿嘧啶(例如5-氟尿嘧啶和5-溴尿嘧啶)、假异胞嘧啶、异胞嘧啶、异鸟嘌呤,和美国专利5,432,272和7,125,855中所述的其它杂环碱基,其出于公开的附加杂环碱基的限制性目的以引用方式并入本文。在一些实施方案中,杂环碱基可任选地被胺或烯醇保护基团取代。

[0089] 如本文所用,“C-连接的”基团是指经由碳原子连接到所指示部分的基团。例如,C-连接的杂环碱基是指如本文所定义的杂环碱基,其可通过杂环碱基的碳原子连接到任选取代的戊糖部分或改性的戊糖部分。如本文所用,“N-连接的”基团是指如本文所定义的杂环碱基,其可经由杂环碱基的氮原子连接到任选取代的戊糖部分或改性的戊糖部分。例如,N-连接的杂环碱基是指可经由氮原子连接到任选取代的戊糖部分或改性的戊糖部分的任选取代的含氮杂环基。

[0090] 术语“-N-连接的氨基酸”是指通过主链氨基或单取代的氨基基团连接到所指示部分的氨基酸。当氨基酸连接在-N-连接的氨基酸中时,作为主链氨基或单取代的氨基基团的一部分的氢中的一个不存在,并且氨基酸通过氮连接。N-连接的氨基酸可为取代或未取代的。

[0091] 术语“-N-连接的氨基酸酯衍生物”是指其中主链羧酸基团已被转换为酯基团的氨基酸。在一些实施方案中,酯基团具有选自烷基-0-C(=O)-、环烷基-0-C(=O)-、芳基-0-C(=O)-和芳基(烷基)-0-C(=O)-的式。酯基团的非限制性列表包括下列基团的取代和未取代的型式:甲基-0-C(=O)-、乙基-0-C(=O)-、正丙基-0-C(=O)-、异丙基-0-C(=O)-、正丁基-0-C(=O)-、异丁基-0-C(=O)-、叔丁基-0-C(=O)-、新戊基-0-C(=O)-、环丙基-0-C(=O)-、环丁基-0-C(=O)-、环戊基-0-C(=O)-、环己基-0-C(=O)-、苯基-0-C(=O)-、苄基-0-C(=O)-和萘基-0-C(=O)-。N-连接的氨基酸酯衍生物可为取代或未取代的。

[0092] 术语“-O-连接的氨基酸”是指通过来自其主链羧酸基团的羟基连接到所指示部分的氨基酸。当氨基酸连接在-O-连接的氨基酸中时,作为来自其主链羧酸基团的羟基的一部分的氢不存在,并且氨基酸通过氧连接。O-连接的氨基酸可为取代或未取代的。

[0093] 如本文所用,术语“氨基酸”是指任何氨基酸(标准氨基酸和非标准氨基酸两者),包括但不限于 α -氨基酸、 β -氨基酸、 γ -氨基酸和 δ -氨基酸。合适的氨基酸的示例包括但不限于丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。合适的氨基酸的另外示例包括但不限于鸟氨酸、高赖氨酸、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、 β -丙氨酸、 α -乙基-甘氨酸、 α -丙基-甘氨酸和正亮氨酸。

[0094] 如本文所用,术语“磷酸酯”以本领域技术人员所理解的普通含义使用,并且包括

其质子化形式(例如, $\text{O}=\text{P}(\text{OH})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{R}$ 和 $\text{O}=\text{P}(\text{OH})_2-\text{O}-\text{R}$)。如本文所用,术语单磷酸酯、二磷酸

酯和三磷酸酯以本领域技术人员所理解的普通含义使用,并且包括质子化形式。

[0095] 同样,术语“磷酸酯”也以本领域技术人员所理解的普通含义使用,并且包括其质

子化形式(例如, $\text{O}=\text{P}(\text{OH})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{R}$ 和 $\text{O}=\text{P}(\text{OH})_2-\text{O}-\text{R}$)。如本文所用,术语单磷酸酯、二磷酸酯和三磷酸酯

以本领域技术人员所理解的普通含义使用,并且包括质子化形式。

[0096] 如本文所用,术语“保护基团”和“多个保护基团”是指添加到分子中以防止分子中的现有基团经受不希望的化学反应的任何原子或原子团。保护基团部分的示例在“T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《Protective Groups in Organic Synthesis》第3版,John Wiley&Sons,1999”和“J.F.W.McOmie,《Protective Groups in Organic Chemistry》,Plenum Press,1973”中有所描述,这两本书以引用方式并入本文用于公开合适的保护基团的限制性目的。可以一定方式选择保护基团部分,使得它们在某些反应条件下是稳定的,并且在方便的阶段可使用本领域已知的方法将它们轻松移除。保护基团的非限制性列表包括苄基;取代的苄基;烷基羰基和烷氧基羰基(例如,叔丁氧基羰基(BOC)、乙酰基或异丁酰基);芳基烷基羰基和芳基烷氧基羰基(例如,苄氧基羰基);取代的甲醚(例如甲氧基甲基醚);取代的乙醚;取代的苄基醚;四氢吡喃醚;甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基氧基甲基、[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基或叔丁基二苯基甲硅烷基);酯(例如,苯甲酸酯);碳酸酯(例如,甲氧基甲基碳酸酯);磺酸酯(例如,甲苯磺酸酯或甲磺酸酯);无环缩酮(例如,二甲基缩醛);环状缩酮(例如,1,3-二氧杂环己烷、1,3-二氧杂环戊烷和本文所述的那些);无环缩醛;环状缩醛(例如,本文所述的那些);无环半缩醛;环状半缩醛;环状二硫代缩酮(例如1,3-二噻烷或1,3-二硫戊环);原酸酯(例如,本文所述的那些)和三芳基甲基基团(例如三苯甲基;单甲氧基三苯甲基(MMTr);4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr);4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr);以及本文所述的那些)。

[0097] 术语“药学上可接受的盐”是指对所施用的生物体不会引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和性质的化合物的盐。在一些实施方案中,盐是化合物的酸加成盐。药用盐可通过使化合物与无机酸(诸如,氢卤酸(如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸)反应而获得。药用盐也可通过使化合物与有机酸(诸如,脂族或芳族羧酸或磺酸,如甲酸、乙酸、琥

珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸或萘磺酸)反应而获得。药用盐也可通过使化合物与碱反应形成盐(诸如,铵盐、碱金属盐(如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(如钙盐或镁盐)、有机碱的盐(如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、C₁至C₇烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺),以及具有氨基酸(如精氨酸和赖氨酸)的盐)而获得。

[0098] 本文所用的术语“干扰素”是本领域普通技术人员通常理解的含义。几种类型的干扰素是本领域技术人员已知的,诸如1型干扰素、2型干扰素和3型干扰素。示例的非限制性列表包括: α -干扰素、 β -干扰素、 δ -干扰素、 γ -干扰素、 λ -干扰素、 ω -干扰素、 τ -干扰素、 χ -干扰素、共有序列干扰素和去唾液酸-干扰素。干扰素可为聚乙二醇化的。1型干扰素的示例包括干扰素 α 1A、干扰素 α 1B、干扰素 α 2A、干扰素 α 2B、聚乙二醇化干扰素 α 2a (PEGASYS, Roche)、重组干扰素 α 2a (ROFERON, Roche)、吸入干扰素 α 2b (AERX, Aradigm)、聚乙二醇化干扰素 α 2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis; PEGINTRON, Schering)、重组干扰素 α 2b (INTRON A, Schering)、聚乙二醇化干扰素 α 2b (PEG-INTRON, Schering; VIRAFERONPEG, Schering)、干扰素 β -1a (REBIF, Serono, Inc. 和Pfizer)、共有序列干扰素 α (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical)。2型干扰素的示例包括干扰素 γ 1、干扰素 γ 2和聚乙二醇化的干扰素 γ ; 并且3型干扰素的示例包括干扰素 λ 1、干扰素 λ 2和干扰素 λ 3。

[0099] 术语“FXR激动剂”是指通过靶向和选择性地结合FXR起作用并且在测定中将FXR激活高于背景至少40%的化合物,所述测定描述于Maloney等人, J. Med. Chem., 第43卷, 第2971-2974页(2000)中。

[0100] 除非另有明确说明,否则本申请中所用的术语和短语以及其变型,特别是所附权利要求中所用的术语和短语以及其变型应被解释为与限制性相反的开放式。作为上述的示例,术语“包括”应被理解为“包括,但不限于”、“包括但不限于”等;如本文所用,术语“包含”与“包括”、“含有”或“其特征在于”同义,并且是包括端值在内或末端开放的,并且以及不排除附加的、未列出的元素或方法步骤;术语“具有”应被解释为“至少具有”;术语“包括”应被解释为“包括但不限于”;术语“示例”用于提供讨论中项目的示例性实例,而不是其详尽或限制性列表;术语“优选地”、“优选的”、“所需的”或“期望的”和具有类似含义的词不应当理解为意味着某些特征对于结构或功能是关键性的、必需的、或甚至是重要的,而是仅仅旨在突出显示可能或可能不用于特定实施方案中的另选的或附加的特征。此外,术语“包含”应被解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。当在过程的上下文中使用时,术语“包含”意指该过程至少包括所列举的步骤,但可包括另外的步骤。当在化合物、组合物或装置的上下文中使用时,术语“包含”意指该化合物、组合物或装置至少包括所列举的特征或组分,但也可包括另外的特征或组分。同样,与连接词“和”联系在一起的一组项不应被解读为要求这些项中的每一个均存在于该分组中,而是应被解读为“和/或”,除非另有明确说明。类似地,与连接词“或”联系在一起的一组项不应被解读为在该组中要求相互排斥性,而是应被解读为“和/或”,除非另有明确说明。

[0101] 对于本文中使用的基本上任何复数和/或单数术语,本领域技术人员可从复数转换成单数和/或从单数转换成复数,只要适合于上下文和/或应用即可。为清楚起见,各种单数/复数置换可在本文中明确表述。不定冠词“一”或“一个”不排除多个。单个处理器或其它单元可满足权利要求中所列举的若干项的功能。在相互不同的从属权利要求中列举某些措

施这一不争事实并不表示不能有利地使用这些措施的组合。权利要求中的任何参考标记不应被解释为限制范围。

[0102] 应当理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果没有明确指出绝对立体化学结构,则每个中心可独立地具有R-构型或S-构型或它们的混合物。因此,本文提供的化合物可以是对映体纯的、对映体富集的、外消旋混合物、非对映体纯的、非对映体富集的或立体异构体混合物。另外,应当理解,在本文所述的具有一个或多个双键(其产生可被定义为E或Z的几何异构体)的任何化合物中,每个双键可独立地为E或Z,或它们的混合物。

[0103] 同样,应当理解,在所述的任何化合物中,还包括所有互变异构形式。例如,旨在包括磷酸酯和膦酸酯基团的所有互变异构体。此外,包括本领域已知的杂环碱基的所有互变异构体,包括天然和非天然嘌呤碱基和嘧啶碱基的互变异构体。

[0104] 应当理解,如果本文所公开的化合物具有未填充的化合价时,则该化合价要用氢或其同位素(例如,氢-1(氕)和氢-2(氘))来填充。

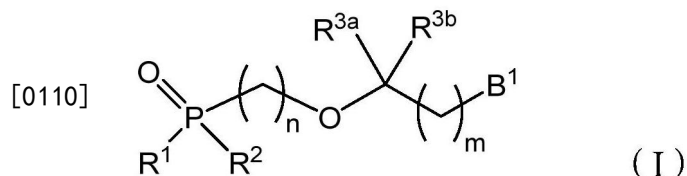
[0105] 应当理解,本文所述的化合物可用同位素标记。此外,用同位素诸如氘进行取代可提供由更大的代谢稳定性所带来的某些治疗优势,诸如例如增长体内半衰期或降低剂量要求。在化合物结构中表示的每种化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,可明确地公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物的可存在氢原子的任何位置处,氢原子可以是氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,本文提及化合物包括所有潜在的同位素形式,除非上下文另有明确规定。

[0106] 应当理解,本文所述的方法和组合包括结晶形式(也称为多晶型,其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、无定形相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物与药学上可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)以溶剂化形式存在。在其它实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂,并且可用药学上可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)在结晶的过程中形成。当溶剂为水时,形成水合物,或者当溶剂为醇时,形成醇化物。此外,本文提供的化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般来讲,出于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0107] 在提供值范围的情况下,应当理解,上限和下限以及该范围的上限和下限之间的每个中间值均包括在实施方案中。

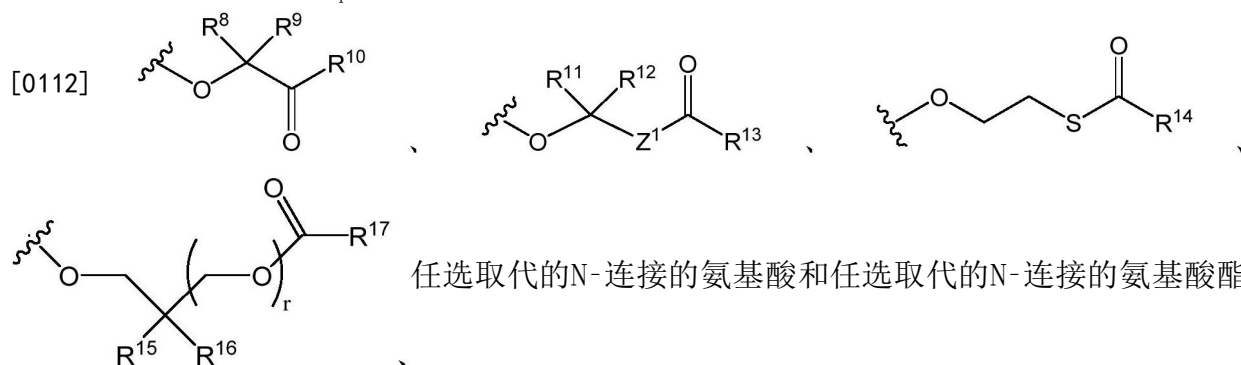
[0108] 化合物

[0109] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0111] 其中: B^1 可为任选取代的C-连接的二环杂芳基,其包含环中的9个原子和3、4或5个氮原子或任选取代的C-连接的二环杂环基,其包含环中的9个原子和3、4或5个氮原子; R^1 和 R^2 可独立地选自 O^- 、 $-OH$ 、任选取代的 $-O-C_{1-24}$ 烷基、任选取代的 $-O-C_{2-24}$ 烯基、任选取代的 $-O-C_{2-24}$ 炔基、任选取代的 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、任选取代的 $-O-C_{3-6}$ 环烯基、任选取代的 $-O$ -芳基、任选

取代的-O-杂芳基、任选取代的-O-芳基(C_{1-6} 烷基)、任选取代的*-O-(CR^4R^5)_p-O- C_{1-24} 烷基、任选取代的*-O-(CR^6R^7)_q-O- C_{1-24} 烯基



衍生物;或 R^1 可为 $R^{19}O-P(=O)(OR^{20})-[O-P(=O)(OR^{21})]_s$ 并且 R^2 可为 O^- 或 OH ;或 R^1 和 R^2 可合在一起以

形成选自任选取代的 和任选取代的 的部分,其中磷和所述部分形

成六元至10元环系; R^{3a} 和 R^{3b} 可独立地选自氢、氟、未取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{3-6} 环烷基、氰基、卤代(C_{1-4} 烷基)、羟基(C_{1-4} 烷基)、烷氧基(C_{1-4} 烷基)、酰基(C_{1-4} 烷基)和氰基(C_{1-4} 烷基);或 R^{3a} 和 R^{3b} 可与它们所连接的碳合在一起以形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基。每个 R^4 、每个 R^5 、每个 R^6 和每个 R^7 可独立地为氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基或烷氧基; R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 可独立地选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基和任选取代的芳基; R^{10} 和 R^{13} 可独立地选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的-O- C_{1-24} 烷基、任选取代的-O-杂芳基和任选取代的-O-单环杂环基; R^{14} 可选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基和任选取代的芳基; R^{15} 和 R^{16} 可独立地选自-C \equiv N、任选取代的 C_{2-8} 有机基羰基、任选取代的 C_{2-8} 烷氧羰基和任选取代的 C_{2-8} 有机基氨基羰基; R^{17} 可选自氢、任选取代的 C_{1-24} -烷基、任选取代的 C_{2-24} 烯基、任选取代的 C_{2-24} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烯基; R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 可独立地为不存在或氢; m 可为0或1; n 可为1或2; p 和 q 可独立地选自1、2和3; r 可为1或2; s 可为0或1;并且 Z^1 可为氧(O)或硫(S)。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一者为氢。

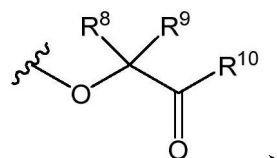
[0113] 多种 R^1 和 R^2 基团可连接到式(I)的磷原子。

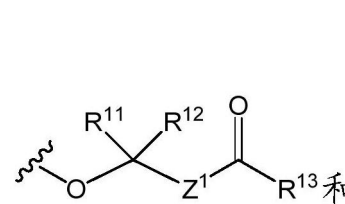
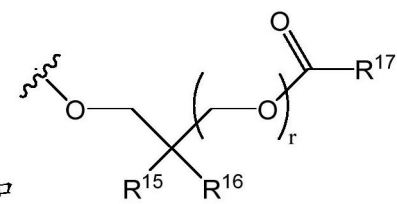
[0114] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 中的一者可为 O^- 或 OH ,并且 R^1 和 R^2 中的另一者可选自:任选取代的-O- C_{1-24} 烷基、任选取代的-O- C_{2-24} 烯基、任选取代的-O- C_{2-24} 炔基、任选取代的-O- C_{3-6} 环烷基、任选取代的-O- C_{3-6} 环烯基、任选取代的-O-芳基、任选取代的-O-杂芳基和任选取代的-O-芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 中的一者可为 O^- 或 OH ,并且 R^1 和 R^2 中的另一者可为任选取代的-O- C_{1-24} 烷基。在另一个实施方案中, R^1 和 R^2 两者可独立地选自:任选取代的-O- C_{1-24} 烷基、任选取代的-O- C_{2-24} 烯基、任选取代的-O- C_{2-24} 炔基、任选取代的-O- C_{3-6} 环烷基、任选取代的-O- C_{3-6} 环烯基、任选取代的-O-芳基、任选取代的-O-杂芳基和任选取代的-O-芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 两者可为任选取代的-O-

C₁₋₂₄烷基。在其它实施方案中,R¹和R²两者可为任选取代的-O-C₂₋₂₄烯基。在一些实施方案中,R¹和R²可独立地为任选取代的选自下列的基团:-O-肉豆蔻酰基、-O-肉豆蔻基、-O-棕榈油基、-O-棕榈基、-O-sapienyl、-O-油基、-O-反油基、-O-十八碳烯醇基、-O-亚油基、-O-α-亚麻基、-O-花生四烯酰基、-O-二十碳五烯基、-O-瓢儿菜基、-O-二十二碳六烯基、-O-辛酰基、-O-癸酰基、-O-月桂基、-O-硬脂基、-O-花生基、-O-二十二烷基、-O-木蜡基和-O-二十六烷基。

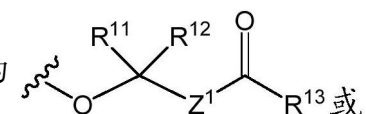
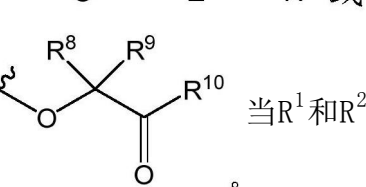
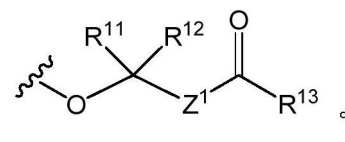
[0115] 在一些实施方案中,R¹和R²中的至少一者可为任选取代的-O-(CR⁴R⁵)_p-O-C₁₋₂₄烷基。在其它实施方案中,R¹和R²可为任选取代的*-O-(CR⁴R⁵)_p-O-C₁₋₂₄烷基。在一些实施方案中,每个R⁴和每个R⁵可为氢。在其它实施方案中,R⁴和R⁵中的至少一者可为任选取代的C₁₋₂₄烷基。在其它实施方案中,R⁴和R⁵中的至少一者可为烷氧基(例如,苄氧基)。在一些实施方案中,p可为1。在其它实施方案中,p可为2。在其它实施方案中,p可为3。

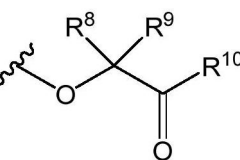
[0116] 在一些实施方案中,R¹和R²中的至少一者可为任选取代的*-O-(CR⁶R⁷)_q-O-C₁₋₂₄的烯基。在其它实施方案中,R¹和R²可为任选取代的*-O-(CR⁶R⁷)_q-O-C₁₋₂₄烯基。在一些实施方案中,每个R⁶和每个R⁷可为氢。在其它实施方案中,R⁶和R⁷中的至少一者可为任选取代的C₁₋₂₄烷基。在一些实施方案中,q可为1。在其它实施方案中,q可为2。在其它实施方案中,q可为3。当R¹和R²中的至少一者为*-O-(CR⁴R⁵)_p-O-C₁₋₂₄烷基或任选取代的*-O-(CR⁶R⁷)_q-O-C₁₋₂₄烯基时,C₁₋₂₄烷基可选自辛酰基、辛基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基、花生基、二十二烷基、木蜡基和肉豆蔻基,并且C₂₋₂₄烯基可选自肉豆蔻油基、棕榈油基、sapienyl、油烯基、反油基、异油基、亚油基、α-亚麻基、花生四烯基、二十碳五烯基、瓢儿菜基和二十二碳六烯基。

[0117] 在一些实施方案中,R¹和R²中的至少一者可选自 、

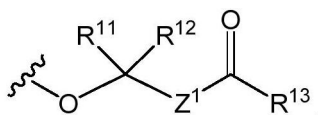
和  和  ; 并且R¹和R²中的另一者可选自:O⁻、-

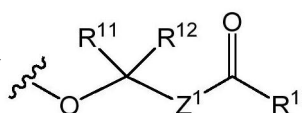
OH、任选取代的-O-C₁₋₂₄烷基、任选取代的-O-C₂₋₂₄烯基、任选取代的-O-C₂₋₂₄炔基、任选取代的-O-C₃₋₆环烷基、任选取代的-O-C₃₋₆环烯基、任选取代的-O-芳基、任选取代的-O-杂芳基和任选取代的-O-芳基(C₁₋₆烷基)。

[0118] 在一些实施方案中,R¹和R²中的至少一者可为  或  当R¹和R²  。

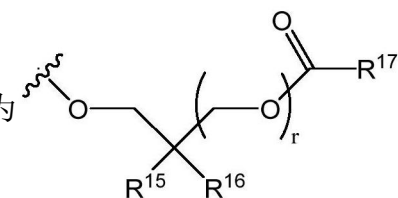
中的一者或两者为  时, R⁸和R⁹可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基和任

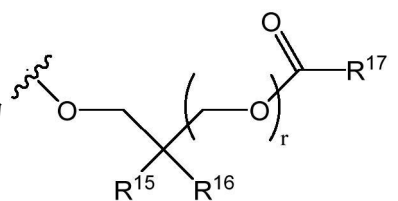
选取代的芳基;并且R¹⁰可选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的芳基、任选取代的-0-C₁₋₂₄烷基、任选取代的-0-芳基、任选取代的-0-杂芳基和任选取代的-0-单环杂环基。在一些实施方案中,R⁸和R⁹可为氢。在其它实施方案中,R⁸和R⁹中的至少一者可为任选取代的C₁₋₂₄烷基或任选取代的芳基。在一些实施方案中,R¹⁰可为任选取代的C₁₋₂₄烷基。在一些实施方案中,R¹⁰可为未取代的C₁₋₄烷基。在其它实施方案中,R¹⁰可为任选取代的芳基。在其它实施方案中,R¹⁰可为任选取代的-0-C₁₋₂₄烷基、任选取代的-0-芳基、任选取代的-0-杂芳基或任选取代的-0-单环杂环基。在一些实施方案中,R¹⁰可为未取代的-0-C₁₋₄烷基。

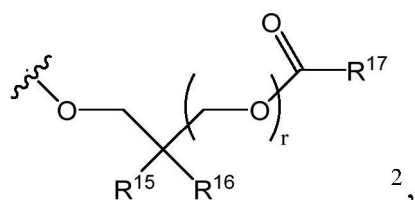
[0119] 在一些实施方案中,R¹和R²两者可为  当R¹和R²中的一者或

两者为  时,R¹¹和R¹²可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基和任选取

代的芳基;R¹³可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的芳基、任选取代的-0-C₁₋₂₄烷基、任选取代的-0-芳基、任选取代的-0-杂芳基和任选取代的-0-单环杂环基;并且Z¹可独立地为O(氧)或S(硫)。在一些实施方案中,R¹¹和R¹²可为氢。在其它实施方案中,R¹¹和R¹²中的至少一者可为任选取代的C₁₋₂₄烷基或任选取代的芳基。在一些实施方案中,R¹³可为任选取代的C₁₋₂₄烷基。在一些实施方案中,R¹³可为未取代的C₁₋₄烷基。在其它实施方案中,R¹³可为任选取代的芳基。在其它实施方案中,R¹³可为任选取代的-0-C₁₋₂₄烷基、任选取代的-0-芳基、任选取代的-0-杂芳基或任选取代的-0-单环杂环基。在一些实施方案中,R¹³可为未取代的-0-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,Z¹可为O(氧)。在其它实施方案中,Z¹可为S(硫)。在一些实施方案中,R¹和R²中的一者或两者可为任选取代的异丙氧基羰氧基甲氧基(POC)。在一些实施方案中,R¹和R²各自可为任选取代的异丙氧基羰氧基甲氧基(POC)基团,并且形成任选取代的双(异丙氧基羰氧基甲基)(双(POC))前药。在一些实施方案中,R¹和R²中的一者或两者可为任选取代的新戊酰氧基甲氧基(POM)。在一些实施方案中,R¹和R²各自可为任选取代的新戊酰氧基甲氧基(POM)基团,并且形成任选取代的双(新戊酰氧基甲基)(双(POM))前药。

[0120] 在一些实施方案中,R¹和R²中的至少一者可为  在一

些实施方案中,R¹和R²两者可为  当R¹和R²中的一者或两者为

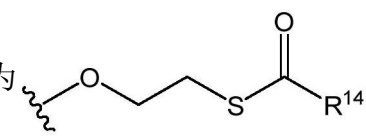


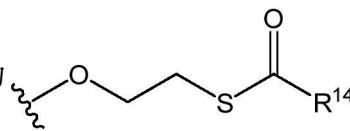
R^{15} 和 R^{16} 可独立地为 $-C\equiv N$ 或任选取代的选自下列的取代基：

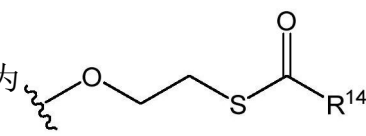
C_{2-8} 有机基羰基、 C_{2-8} 烷氧基羰基和 C_{2-8} 有机基氨基羰基； R^{17} 可选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基、任选取代的 C_{2-24} 烯基、任选取代的 C_{2-24} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烯基；并且 r 可为1或2。在一些实施方案中， R^{15} 可为 $-C\equiv N$ 并且 R^{16} 可为任选取代的 C_{2-8} 烷氧基羰基，诸如 $-C(=O)OCH_3$ 。在其它实施方案中， R^{15} 可为 $-C\equiv N$ 并且 R^{16} 可为任选取代的 C_{2-8} 有机基氨基羰基，例如 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 和 $-C(=O)NHCH_2CH_2$ 苯基。在一些实施方案中， R^{15} 和 R^{16} 两者可为任选取代的 C_{2-8} 有机基羰基，诸如 $-C(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中， R^{15} 和 R^{16} 两者可为任选取代的 C_{1-8} 烷氧基羰基，例如， $-C(=O)OCH_2CH_3$ 和 $-C(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中，包括本段中所述的那些， R^{17} 可为任选取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中， R^{17} 可为甲基或叔丁基。在一些实施方案中， r 可为1。在其它实施方案中， r 可为2。

[0121] 在一些实施方案中， R^1 和 R^2 两者可为任选取代的-O-芳基。在一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的至少一者可为任选取代的-O-芳基。例如， R^1 和 R^2 两者可为任选取代的-O-苯基或任选取代的-O-萘基。当取代时，取代的-O-芳基可被1、2、3或多于3个取代基取代。当存在多于两个取代基时，取代基可为相同或不同的。在一些实施方案中，当 R^1 和 R^2 中的至少一者为取代的-O-苯基时，取代的-O-苯基可为对位、邻位或间位取代的。

[0122] 在一些实施方案中， R^1 和 R^2 两者可为任选取代的-O-芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的至少一者可为任选取代的-O-芳基(C_{1-6} 烷基)。例如， R^1 和 R^2 两者可为任选取代的-O-苄基。当被取代时，取代的-O-苄基基团可被1、2、3或多于3个取代基取代。当存在多于两个取代基时，取代基可为相同或不同的。在一些实施方案中，芳基(C_{1-6} 烷基)的-O-芳基基团可为对位、邻位或间位取代的苯基。

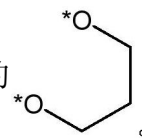
[0123] 在一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的至少一者可为  在一些

实施方案中， R^1 和 R^2 两者可为  在一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的至

少一者可为  在一些实施方案中， R^{14} 可为氢。在其它实施方案中，

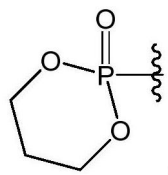
R^{14} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在其它实施方案中， R^{14} 可为任选取代的芳基(例如，任选取代的苯基)。在一些实施方案中， R^{14} 可为 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中， R^1 和 R^2 两者可为任选取代的S-酰硫乙氧基(SATE)基团，并且形成任选取代的SATE酯前药。

[0124] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 可合在一起以形成任选取代的



例如, 当 R^1 和 R^2

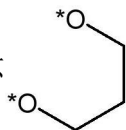
可合在一起时, 所得的部分可以是任选取代的



当被取代时, 所述环可被取代1

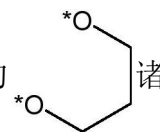
次、2次、3次或更多次。当被多个取代基取代时, 所述取代基可为相同或不同的。在一些实施

方案中, 所述环

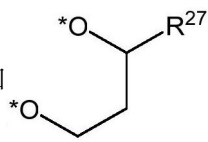


可被任选取代的芳基基团和/或任选取代的杂芳基取代。合适的杂

芳基的示例为吡啶基。在一些实施方式中, R^1 和 R^2 可合在一起以形成任选取代的



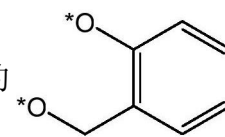
如



其中 R^{27} 可为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基。

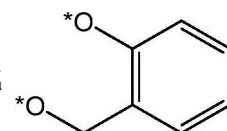
在一些实施方案中, R^1 和 R^2 可形成任选取代的环状1-芳基-1,3-丙酰基酯 (HepDirect) 前药部分。

[0125] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 可合在一起以形成任选取代的

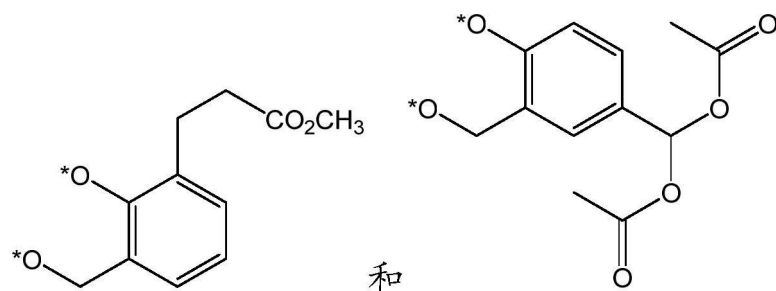
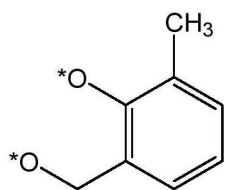
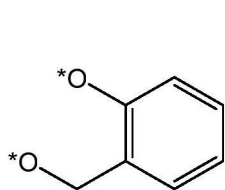


其中所

述磷和所述部分形成六元至十元环系。任选取代



的示例包括



和

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 可形

成任选取代的 cyclosaligenyl (cycloSal) 前药。

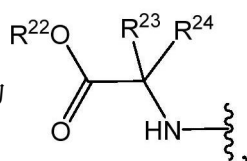
[0126] 在其它实施方案中, R^1 可为任选取代的 -O- 芳基。并且 R^2 可为任选取代的 N- 连接的

氨基酸或任选取代的N-连接的氨基酸酯衍生物。在其它实施方案中, R^1 可为任选取代的-O-杂芳基; 并且 R^2 可为任选取代的N-连接的氨基酸或任选取代的N-连接的氨基酸酯衍生物。

[0127] 在一些实施方案中, 当 R^1 可为任选取代的-O-芳基时, R^1 可为任选取代的-O-苯基。当苯基被取代时, 所述环可被取代1次、2次、3次或更多次。当被取代时, 苯基可在一个或两个邻位位置、一个或两个间位位置和/或对位位置处被取代。在一些实施方案中, R^1 可为未取代的-O-芳基。在一些实施方案中, R^1 可为任选取代的-O-萘基。在一些实施方案中, R^1 可为未取代的-O-苯基。在一些实施方案中, R^1 可为未取代的-O-萘基。

[0128] 在一些实施方案中, 当 R^2 可为任选取代的N-连接的氨基酸或任选取代的N-连接的氨基酸酯衍生物时。多种氨基酸是合适的, 包括本文所述的那些。合适的氨基酸的示例包括 α -氨基酸, 诸如丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。在其它实施方案中, R^2 可为任选取代的N-连接的氨基酸酯衍生物, 例如任选取代的N-连接的 α -氨基酸酯衍生物。合适的氨基酸酯衍生物的示例包括但不限于下列氨基酸中任一种的酯衍生物: 丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。合适的酯部分的示例描述于本文并且包括 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基酯或苄基酯(它们各自可为取代或未取代的)。N-连接的氨基酸酯衍生物的附加示例包括但不限于下列氨基酸中任一种的酯衍生物: α -乙基甘氨酸、 α -丙基甘氨酸和 β -丙氨酸。在一些实施方案中, N-连接的氨基酸酯衍生物可选自N-丙氨酸异丙酯、N-丙氨酸环己酯、N-丙氨酸新戊酯、N-缬氨酸异丙酯和N-亮氨酸异丙酯。

[0129] 在一些实施方案中, R^2 可为

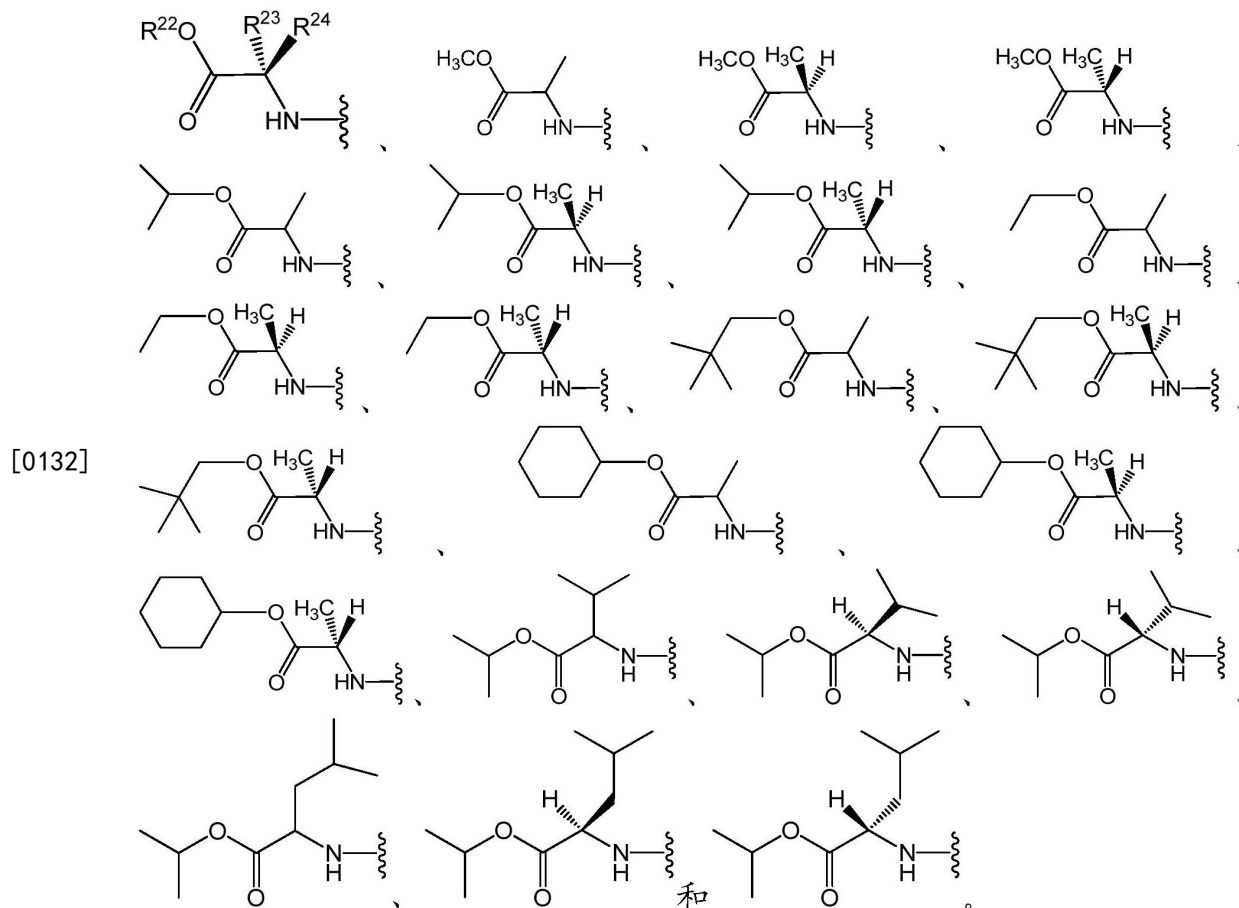
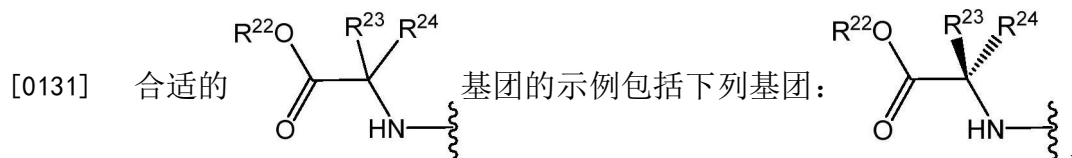


其中 R^{22} 可选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、

基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C_{1-6} 烷基) 和任选取代的卤代烷基; R^{23} 可选自氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 卤代烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_6 芳基、任选取代的 C_{10} 芳基和任选取代的芳基 (C_{1-6} 烷基); 并且 R^{24} 可为氢或任选取代的 C_{1-4} -烷基; 或 R^{23} 和 R^{24} 可合在一起以形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基。

[0130] 在一些实施方案中, R^{23} 可被多种取代基取代。取代基的合适的示例包括但不限于N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选取代的芳基、羟基、任选取代的杂芳基、O-羧基和氨基。在一些实施方案中, R^{23} 可为氢。在一些实施方案中, R^{23} 可为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{24} 可为氢。在一些实施方案中, R^{24} 可为任选取代的 C_{1-4} 烷基, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施方案中, R^{24} 可为甲基。在一些实施方案中, R^{22} 可为任选取代的 C_{1-6} 烷基。任选取代的 C_{1-6} 烷基的示例包括下列的任选取代的变型: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链的和直链的) 和己基(支链的和直链的)。在一些实施方案中, R^{22} 可为甲基或异丙基。在一些实施方案中, R^{22} 可为乙基或新戊基。在一些实施方案中, R^{22} 可为任选取代的 C_{3-6} 环烷基。任选取代的 C_{3-6} 环烷基的示例包括下列的任选取代的变型: 环丙基、环丁基、环戊基和环己基。取决于为 R^{23} 和 R^{24} 选择的基团, R^{23} 和 R^{24} 所连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中, R^{23} 和 R^{24} 所连接的碳可为(R)-手性中心。

在其它实施方案中, R^{23} 和 R^{24} 所连接的碳可为 (S) - 手性中心。

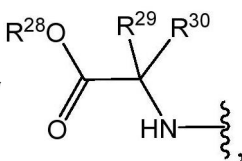


[0133] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 可形成氨基磷酸酯前药, 诸如任选取代的芳基氨基磷酸酯前药。例如, R^1 可为 -O- 任选取代的芳基 (例如, 任选取代的苯基或任选取代的萘基), 并且 R^2 可为任选取代的 N-连接的氨基酸或任选取代的 N-连接的氨基酸酯衍生物。

[0134] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 两者可独立地为任选取代的 N-连接的氨基酸或任选取代的 N-连接的氨基酸酯衍生物。多种氨基酸是合适的, 包括本文所述的那些。合适的氨基酸的示例包括 α -氨基酸, 诸如丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。在其它实施方案中, R^1 和 R^2 两者可独立地为任选取代的 N-连接的氨基酸酯衍生物。合适的氨基酸酯衍生物的示例, 例如任选取代的 N-连接的 α -氨基酸酯衍生物。合适的氨基酸酯衍生物的示例包括但不限于下列氨基酸中任一种的酯衍生物: 丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。合适的酯部分的示例描述于本文并且包括 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基酯或苄基酯 (它们各自可为取代或未取代的)。N-连接的氨基酸酯衍生物的附加示例包括但不限于下列氨基酸中任一种的酯衍生物: α -乙基甘氨酸、 α -丙基甘氨酸和 β -丙氨酸。在一些实施方案中, N-连接的

氨基酸酯衍生物可选自N-丙氨酸异丙酯、N-丙氨酸环己酯、N-丙氨酸新戊酯、N-缬氨酸异丙酯和N-亮氨酸异丙酯。在一些实施方案中， R^1 和 R^2 可形成任选取代的磷酸二酰胺前药。

[0135] 在一些实施方案中， R^1 和 R^2 两者可独立地为

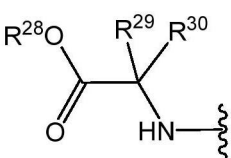


其中 R^{28} 可选自氢、任

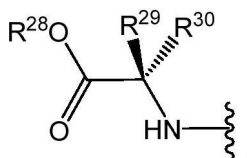
选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C_{1-6} 烷基)和任选取代的卤代烷基； R^{29} 可选自氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 卤代烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_6 芳基、任选取代的 C_{10} 芳基和任选取代的芳基(C_{1-6} 烷基)；并且 R^{30} 可为氢或任选取代的 C_{1-4} -烷基；或 R^{29} 和 R^{30} 可合在一起以形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基。

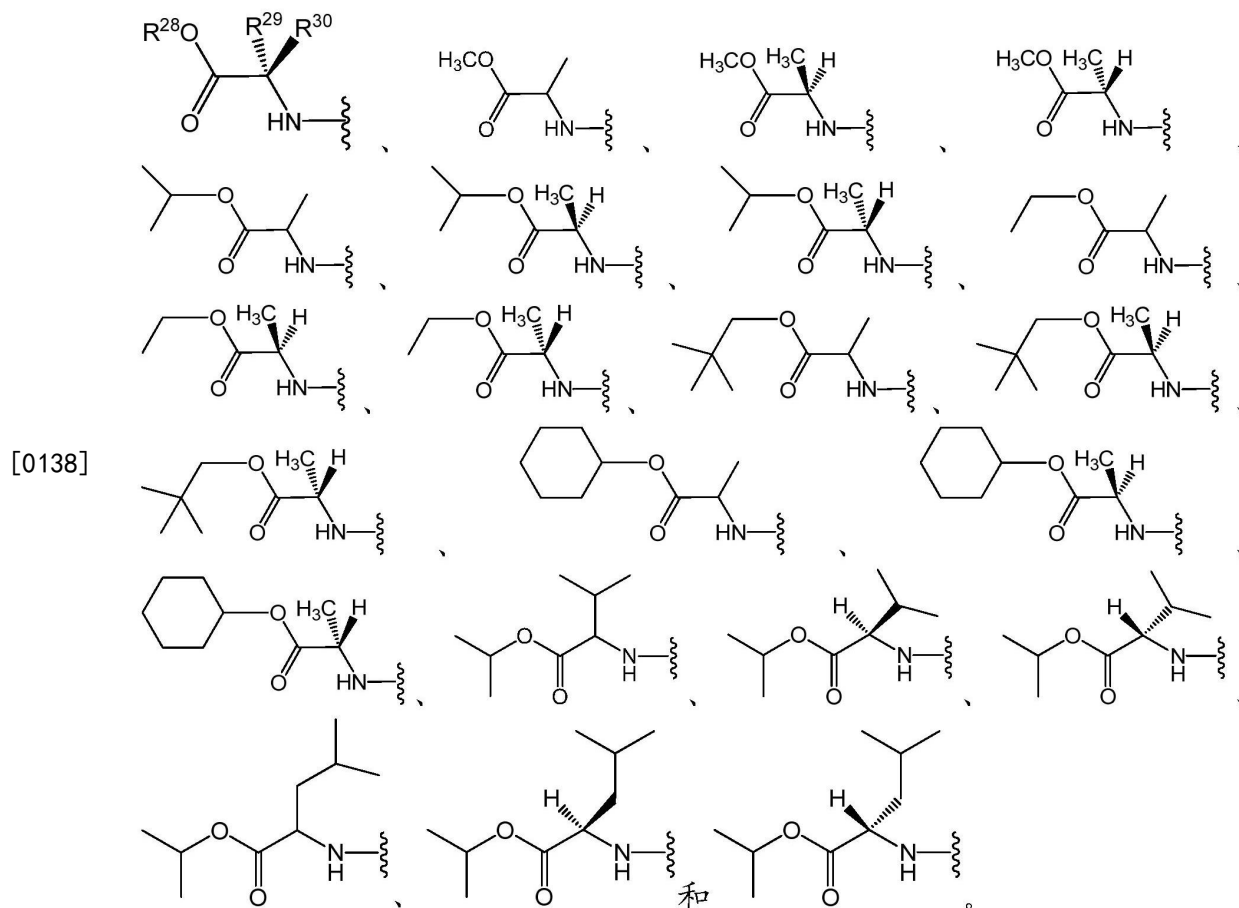
[0136] 在一些实施方案中， R^{29} 可被多种取代基取代。取代基的合适的示例包括但不限于N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选取代的芳基、羟基、任选取代的杂芳基、O-羧基和氨基。在一些实施方案中， R^{29} 可为氢。在一些实施方案中， R^{29} 可为任选取代的 C_{1-6} -烷基。在一些实施方案中， R^{30} 可为氢。在一些实施方案中， R^{30} 可为任选取代的 C_{1-4} 烷基，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施方案中， R^{30} 可为甲基。在一些实施方案中， R^{28} 可为任选取代的 C_{1-6} 烷基。任选取代的 C_{1-6} -烷基的示例包括下列的任选取代的变型：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链的和直链的)和己基(支链的和直链的)。在一些实施方案中， R^{28} 可为甲基或异丙基。在一些实施方案中， R^{28} 可为乙基或新戊基。在一些实施方案中， R^{28} 可为任选取代的 C_{3-6} 环烷基。任选取代的 C_{3-6} 环烷基的示例包括下列的任选取代的变型：环丙基、环丁基、环戊基和环己基。取决于针对 R^{29} 和 R^{30} 选择的基团， R^{29} 和 R^{30} 所连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中， R^{29} 和 R^{30} 所连接的碳可为(R)-手性中心。在其它实施方案中， R^{29} 和 R^{30} 所连接的碳可为(S)-手性中心。

[0137] 合适的



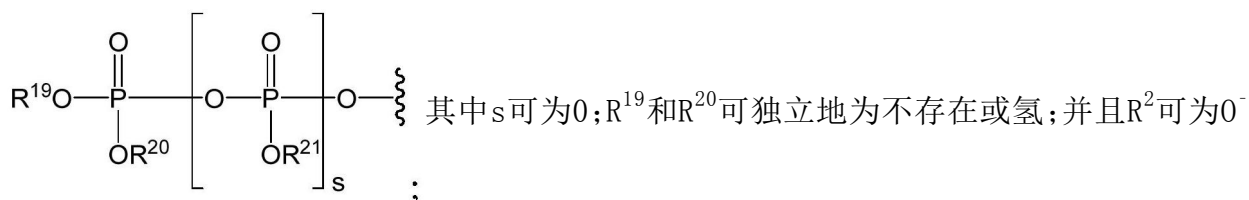
基团的示例包括下列基团：





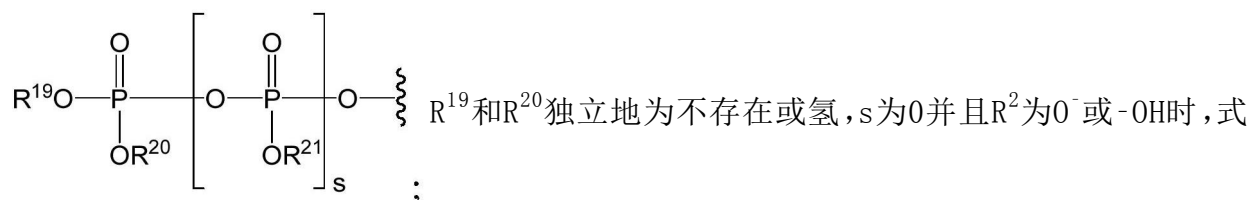
[0139] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 可为相同的。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 可为不同的。

[0140] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 可独立地为 O^- 或 $-OH$ 。在其它实施方案中, R^1 可为

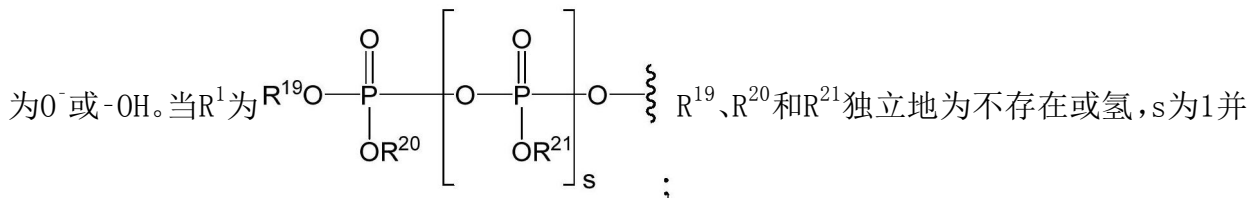
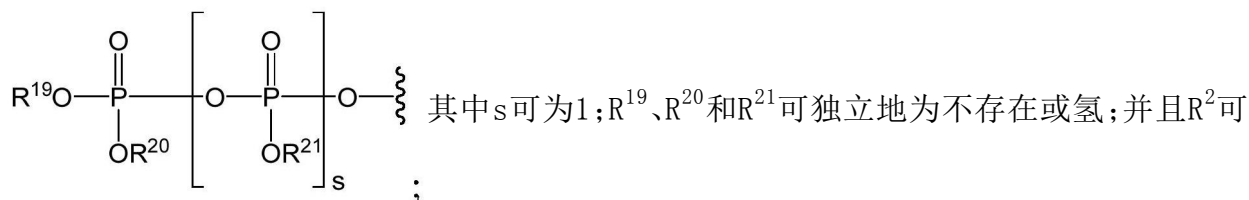


或 $-OH$ 。本领域技术人员理解当 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 不存在时, 缔合的氧可具有负电荷。例如, 当 R^{20} 不

存在时, 则缔合的氧可具有负电荷, 使得 R^1 可为 $R^{19}O-P(=O)(OR^{20})- \left[O-P(=O)(OR^{21}) \right]_s-O-$ 当 R^1 为



(I) 的化合物、或其药学上可接受的盐可为单磷酸酯。在其它实施方案中, R^1 可为

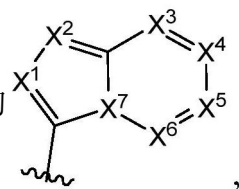


且 R^{20} 为 O^- 或 $-\text{OH}$ 时,式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐可为二磷酸酯。

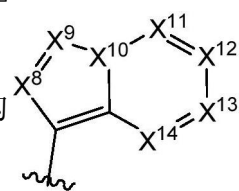
[0141] 在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 可独立地选自氢、卤素(例如,氟、氯、溴、碘)、未取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{3-6} 环烷基、氰基、卤代(C_{1-4} 烷基)、羟基(C_{1-4} 烷基)、烷氧基(C_{1-4} 烷基)、酰基(C_{1-4} 烷基)和氨基(C_{1-4} 烷基)。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 可各自为氢。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一者为氢。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一者为卤素。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一者为氟。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 可各自为未取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 可各自为未取代的甲基。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为未取代的 C_{1-4} 烷基(诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基)。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为甲基。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为卤代(C_{1-4} 烷基)。例如, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为 CH_2F ; R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为 CHF_2 ; R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为 CF_3 。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为羟基(C_{1-4} 烷基)(包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$)。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为烷氧基(C_{1-4} 烷基)(例如, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$)。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为酰基(C_{1-4} 烷基)。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ (未取代的 C_{1-4} 烷基),诸如 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为未取代的 C_{3-6} 环烷基。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为氰基。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为氨基(C_{1-4} 烷基)。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一者可为氢,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一者可为氟。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 可与它们所连接的碳合在一起以形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基基团。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 可与它们所连接的碳合在一起以形成任选取代的 C_{3-4} 环烷基基团。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 可与它们所连接的碳合在一起以形成任选取代的环丙基基团、任选取代的环丁基基团、任选取代的环戊基基团或任选取代的环己基基团。

[0142] 在一些实施方案中, m 可为0。在其它实施方案中, m 可为1。在一些实施方案中, n 可为1。在其它实施方案中, n 可为2。在一些实施方案中, m 可为0并且 n 可为1。在一些实施方案中, m 可为0并且 n 可为2。在一些实施方案中, m 可为1并且 n 可为1。在其它实施方案中, m 可为1并且 n 可为2。

[0143] 本文所述的化合物的核碱基可以是变化的。在一些实施方案中, B^1 可为任选取代的C-连接的二环杂芳基, 其包含环中的9个碳原子和3个氮。在其它实施方案中, B^1 可为任选取代的C-连接的二环杂芳基, 其包含环中的9个碳原子和4个氮。在其它实施方案中, B^1 可为任选取代的C-连接的二环杂芳基, 其包含环中的9个碳原子和5个氮。在一些实施方案中, B^1 可为任选取代的C-连接的二环杂环基, 其包含环中的9个碳原子和3个氮。在一些实施方案中, B^1 可为任选取代的C-连接的二环杂环基, 其包含环中的9个碳原子和4个氮。在一些实施方案中, B^1 可为任选取代的C-连接的二环杂环基, 其包含环中的9个碳原子和5个氮。

[0144] 在一些实施方案中, B^1 可具有结构  其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 和 X^7 可

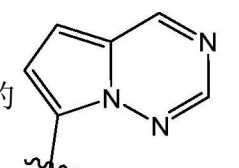
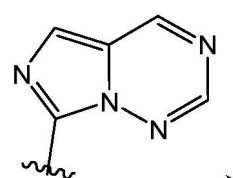
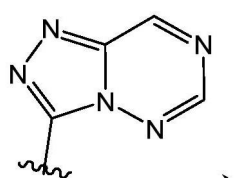
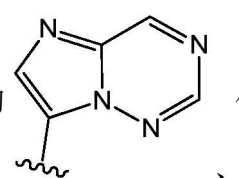
独立地选自N和 CR^{25} , 并且每个 R^{25} 可独立地选自氢、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、任选取代的 C_{1-6} -烷基和

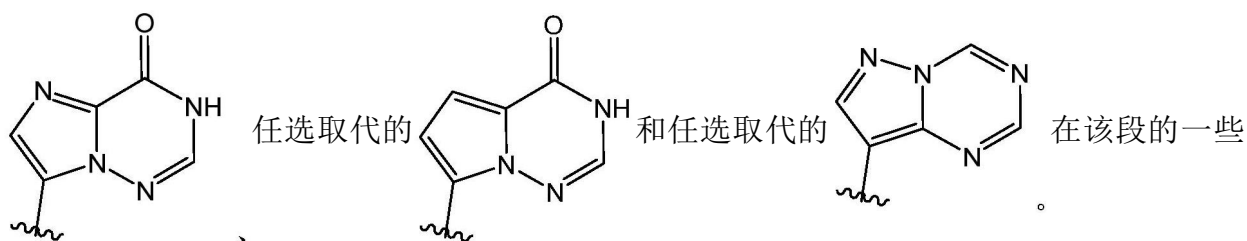
任选取代的 (C_{1-6}) 烷氧基。在其它实施方案中, B^1 可具有结构  其中 X^8 、 X^9 、

X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 和 X^{14} 可独立地选自N和 CR^{25} , 并且每个 R^{25} 可独立地选自氢、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、任选取代的 C_{1-6} -烷基和任选取代的 (C_{1-6}) 烷氧基。

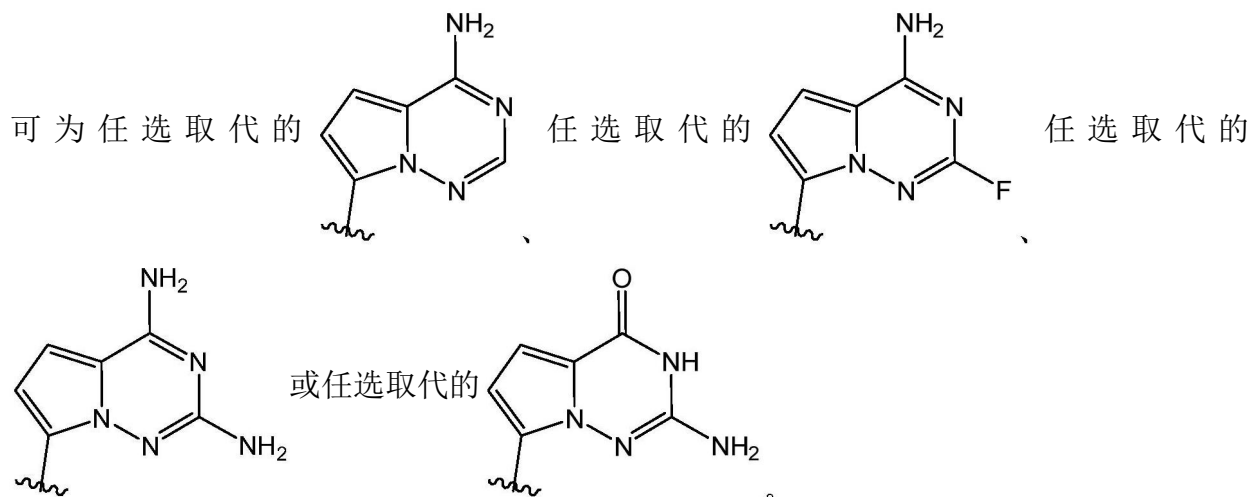
[0145] 在一些实施方案中, B^1 可具有结构  其中 X^{15} 和 X^{16} 可独立地选自N和

CR^{25} , 并且每个 R^{25} 可独立地选自氢、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、任选取代的 C_{1-6} -烷基和任选取代的 (C_{1-6}) 烷氧基。

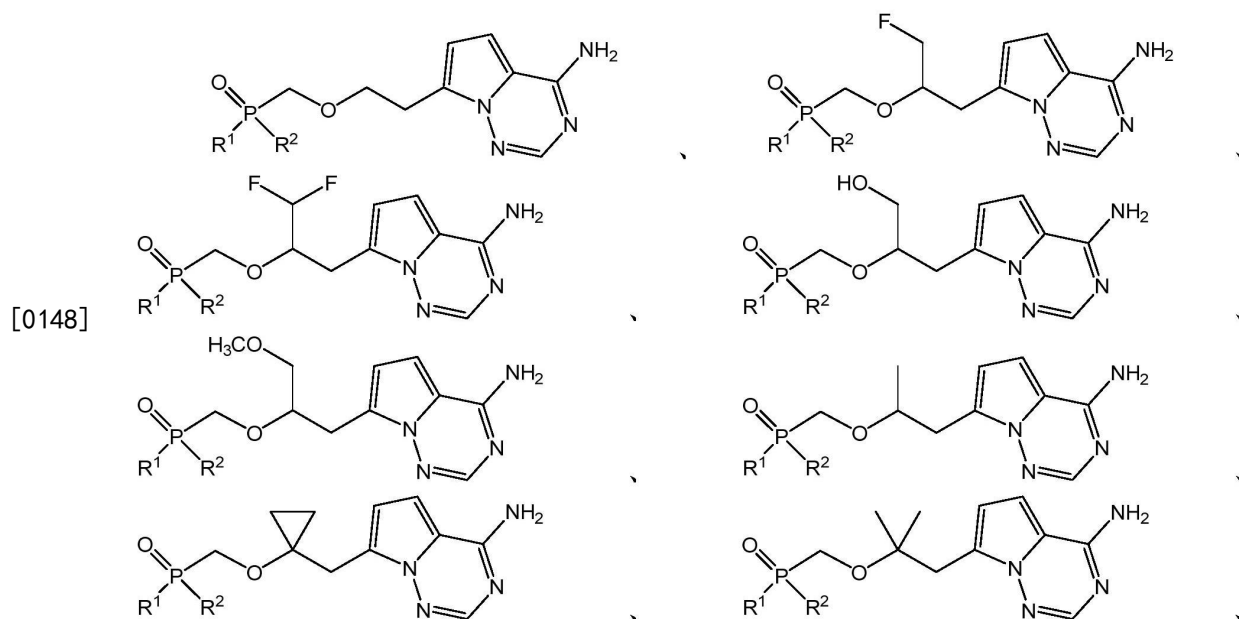
[0146] 合适的 B^1 部分的示例包括下列部分: 任选取代的  任选取代的  任选取代的  任选取代的  任选取代的

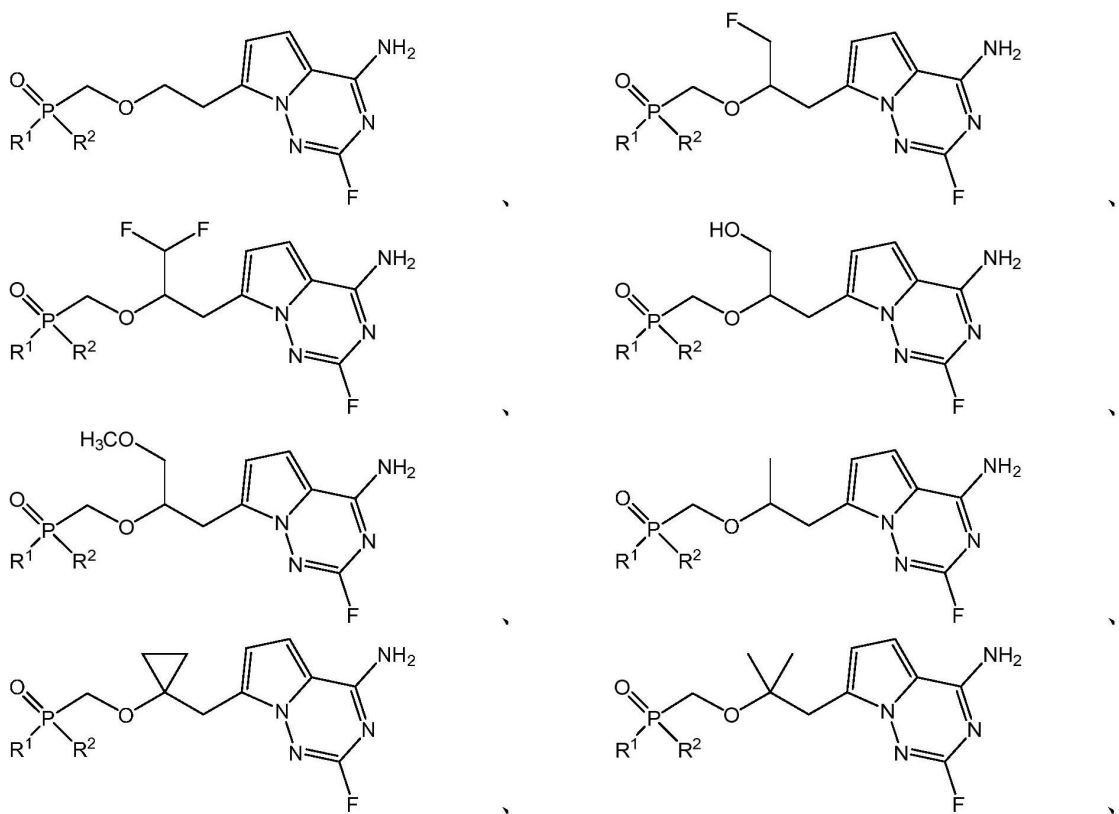


实施方案中, B^1 可被 $-NH_2$ 取代。在该段的一些实施方案中, B^1 可被卤素 (例如 F) 取代。例如, B^1

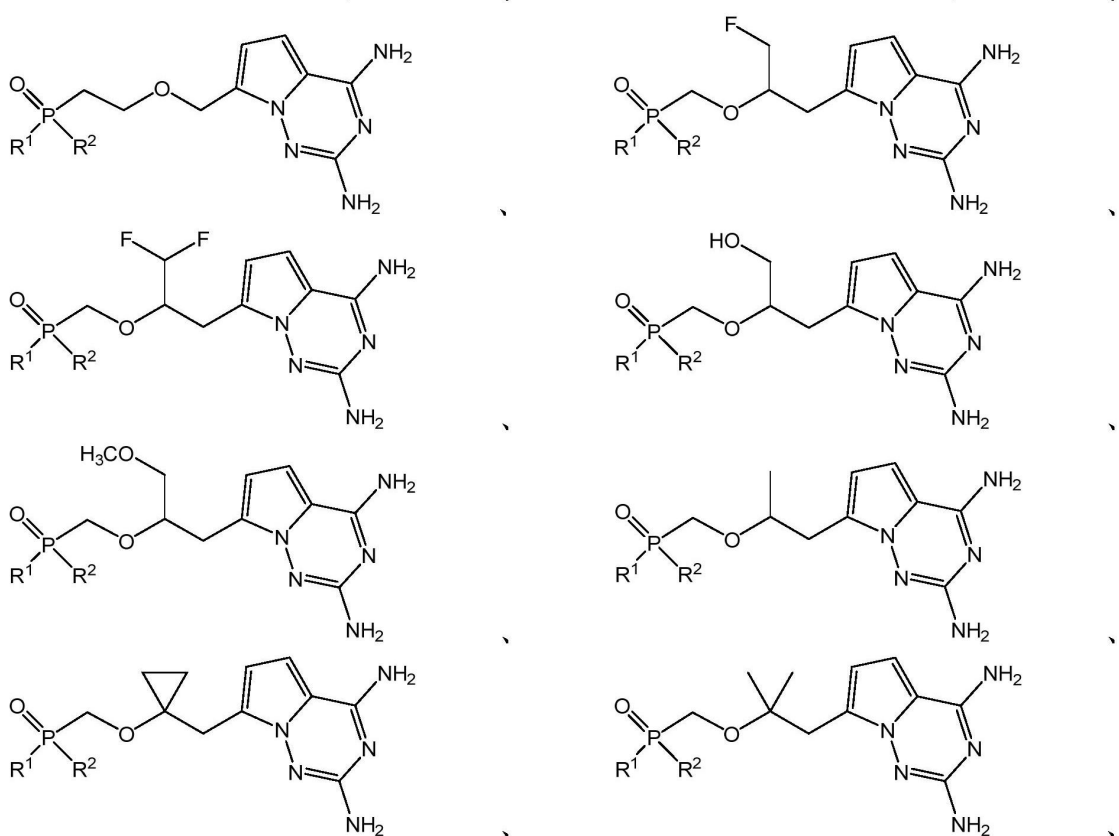


[0147] 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的示例包括:

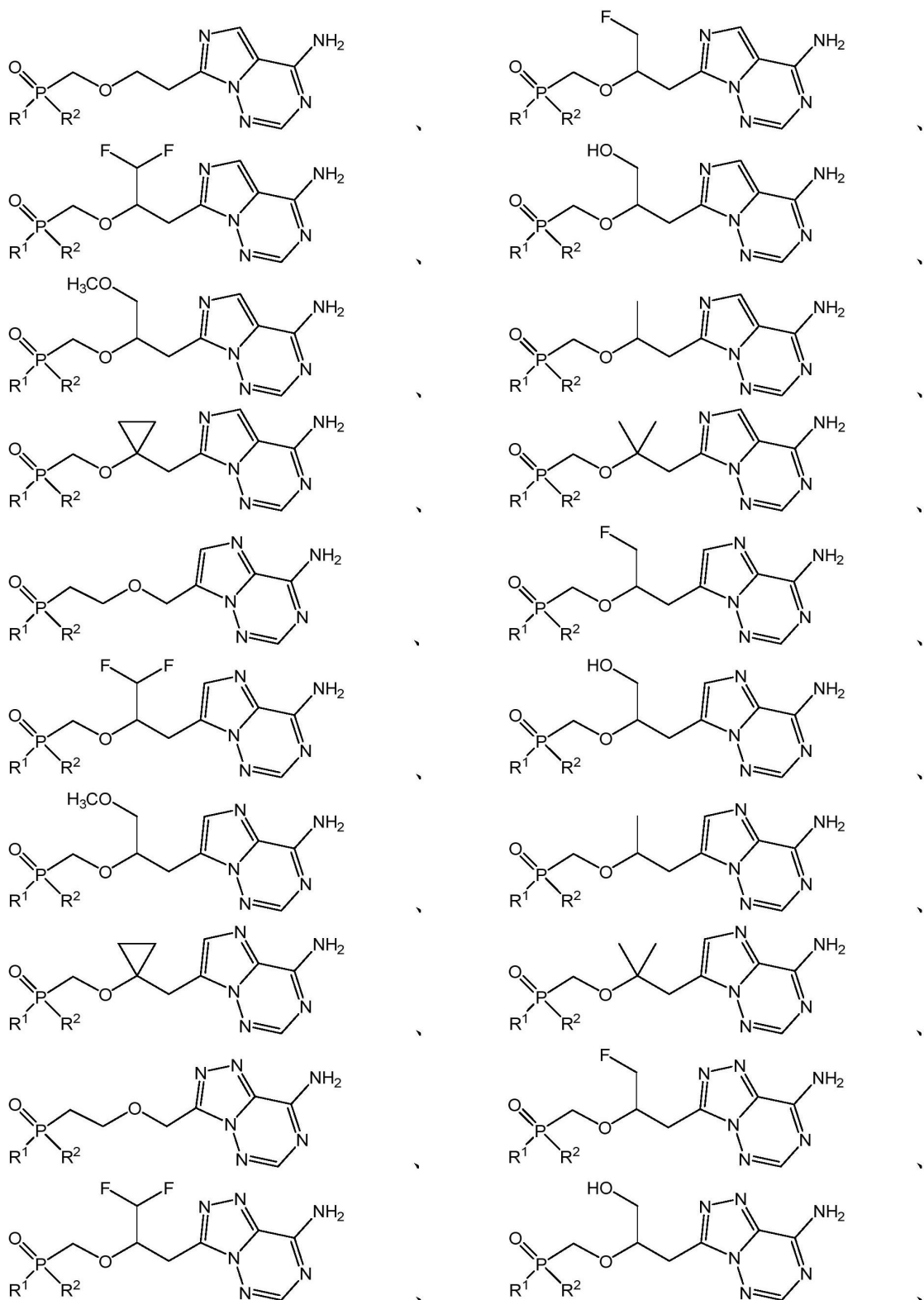




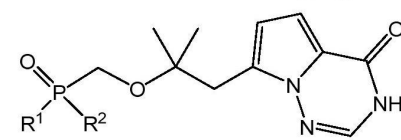
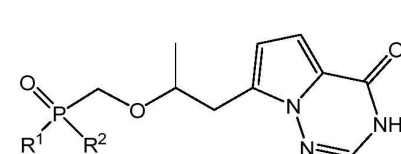
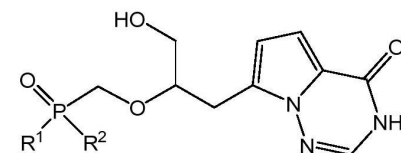
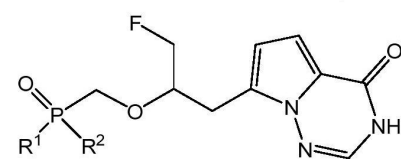
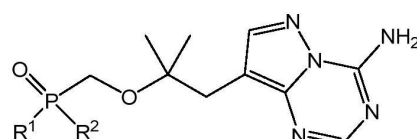
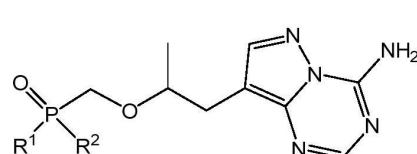
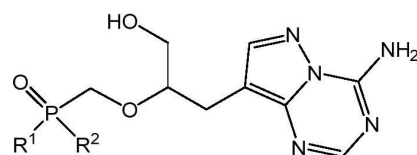
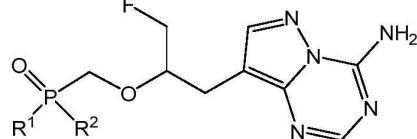
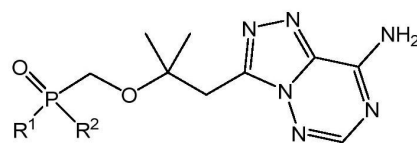
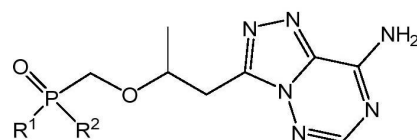
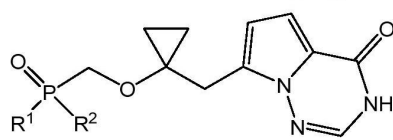
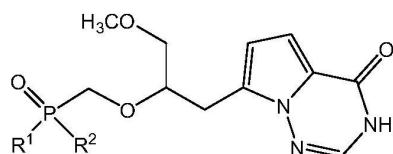
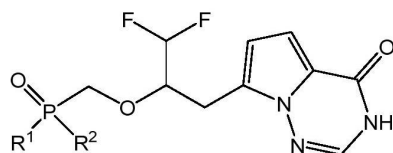
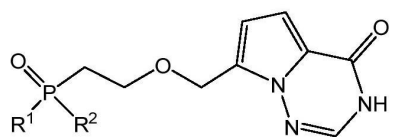
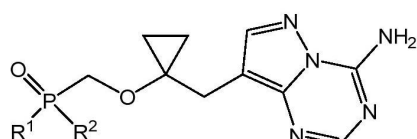
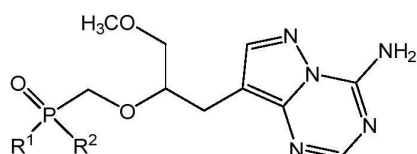
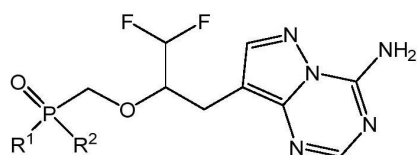
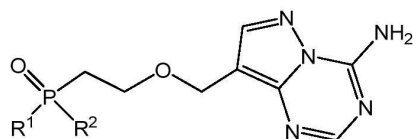
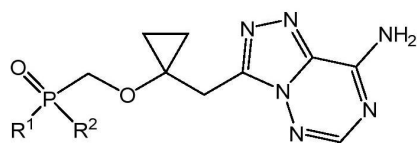
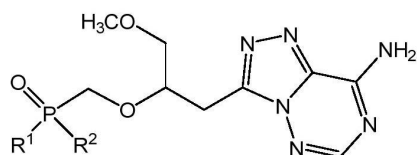
[0149]



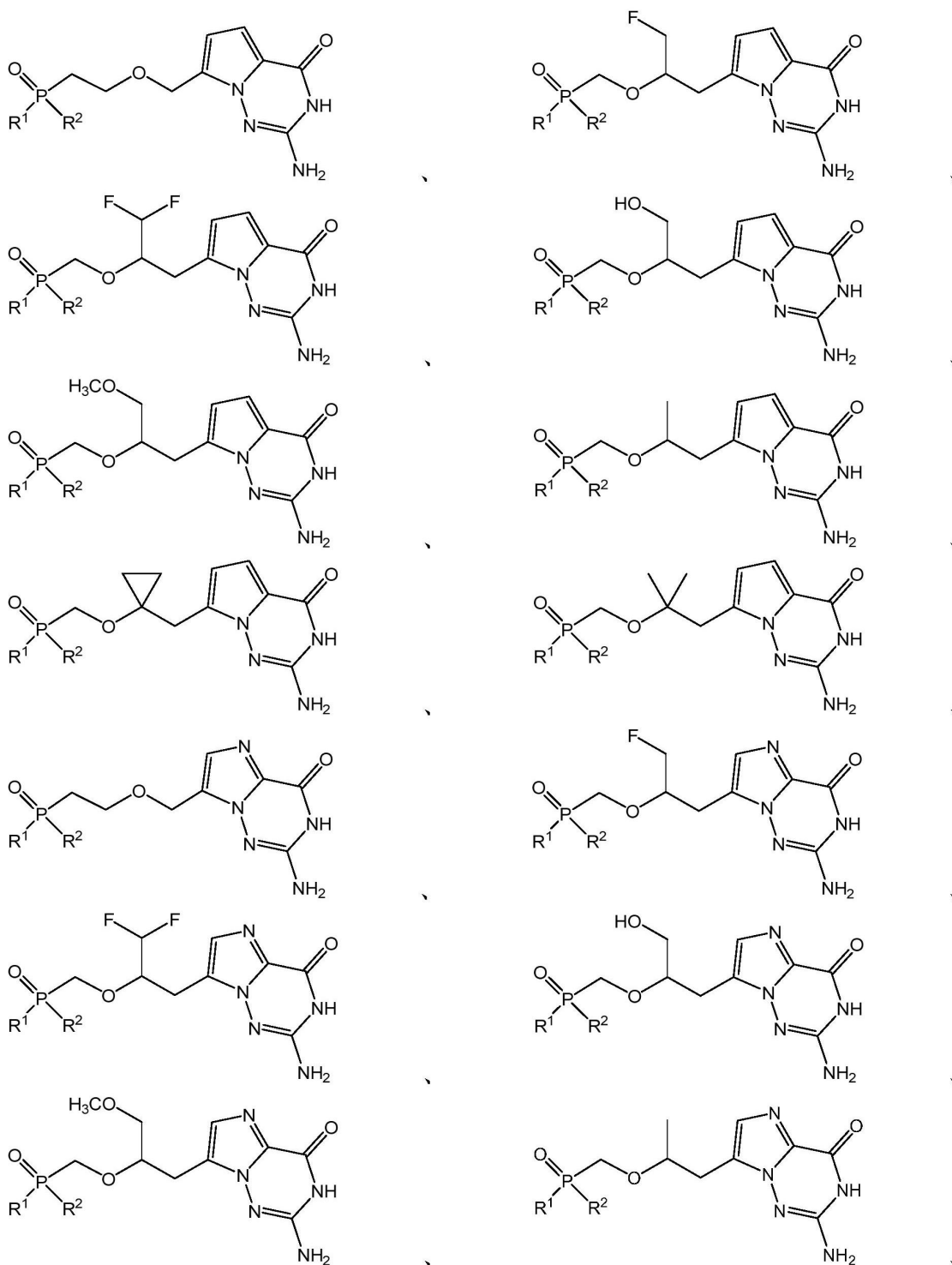
[0150]



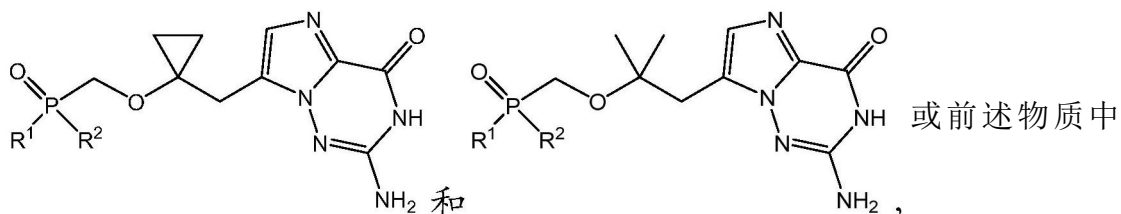
[0151]



[0152]

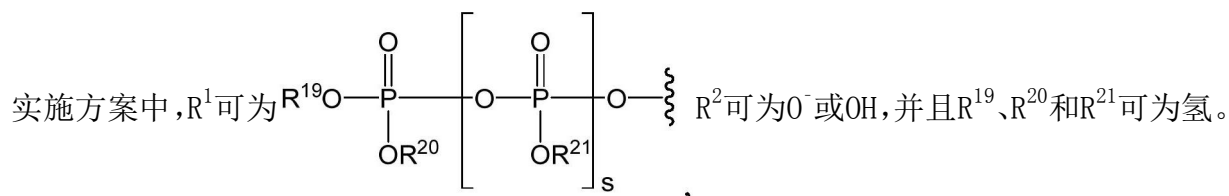


[0153]

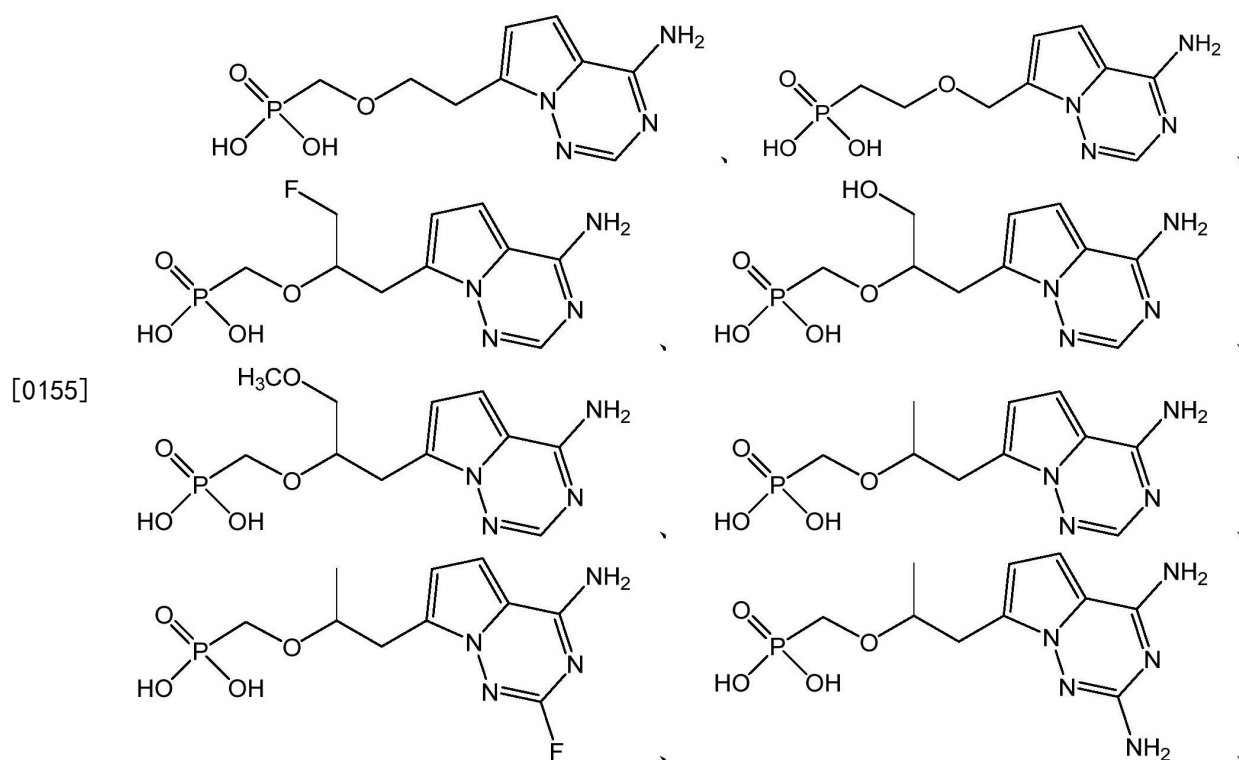


任一种的药学上可接受的盐。在该段的一些实施方案中， R^1 和 R^2 各自可为任选取代的异丙氧基羰氧基甲氧基 (POC) 基团，并且形成任选取代的双 (异丙氧基羰氧基甲基) (双 (POC)) 前药。在该段的一些实施方案中， R^1 和 R^2 各自可为任选取代的新戊酰氧基甲氧基 (POM) 基团，并

且形成任选取代的双(新戊酰氧基甲基)(双(POM))前药。在该段的一些实施方案中, R^1 和 R^2 可形成氨基磷酸酯前药,诸如任选取代的芳基氨基磷酸酯前药。在该段的一些实施方案中, R^1 和 R^2 两者可为任选取代的S-酰硫乙氧基(SATE)基团,并且形成任选取代的SATE酯前药。在该段的一些实施方案中, R^1 和 R^2 可形成任选取代的环状1-芳基-1,3-丙酰基酯(HepDirect)前药部分。在该段的一些实施方案中, R^1 和 R^2 可形成任选取代的cyclosaligenyl(cycloSal)前药。在该段的一些实施方案中, R^1 和 R^2 可形成任选取代的膦酸二酰胺前药。在该段的一些

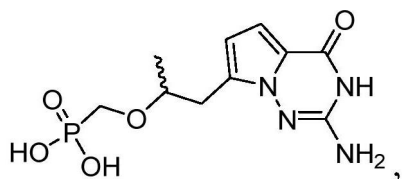


[0154] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的附加示例包括:



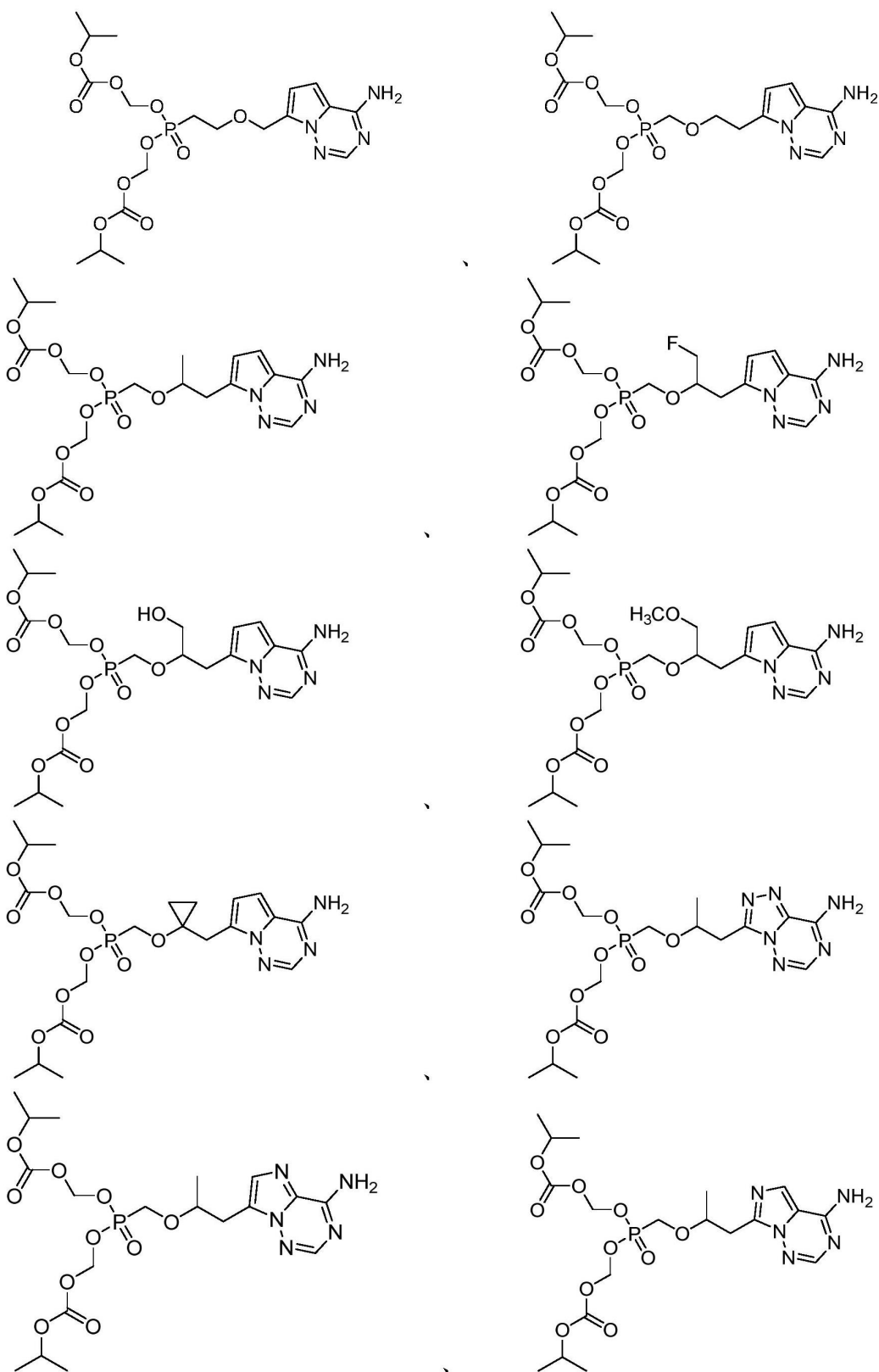


[0157]

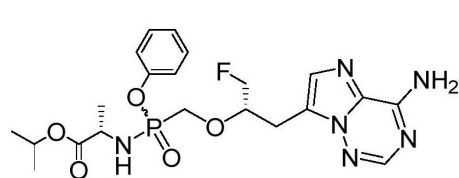
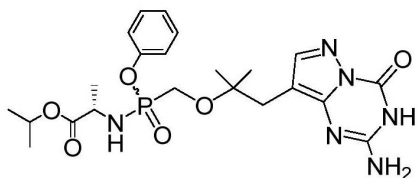
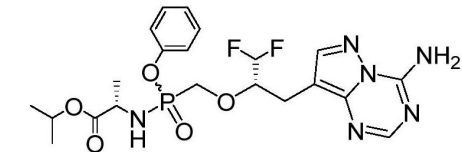
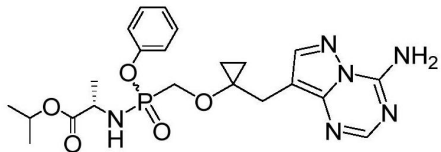
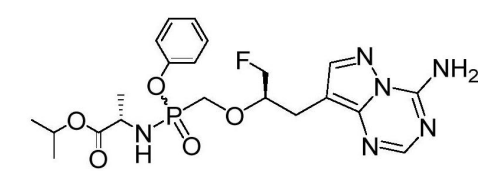
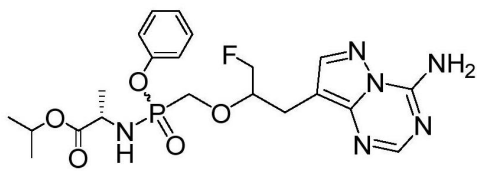
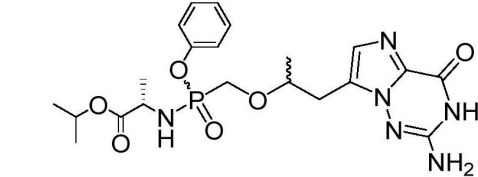
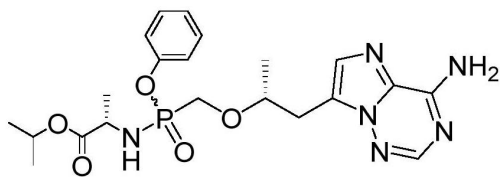
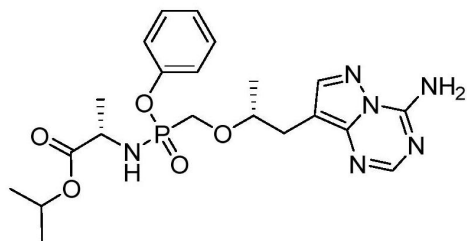
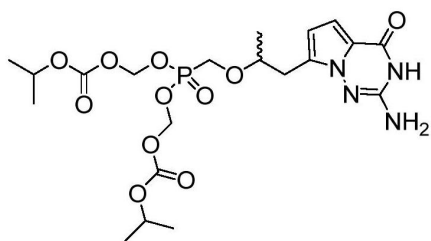
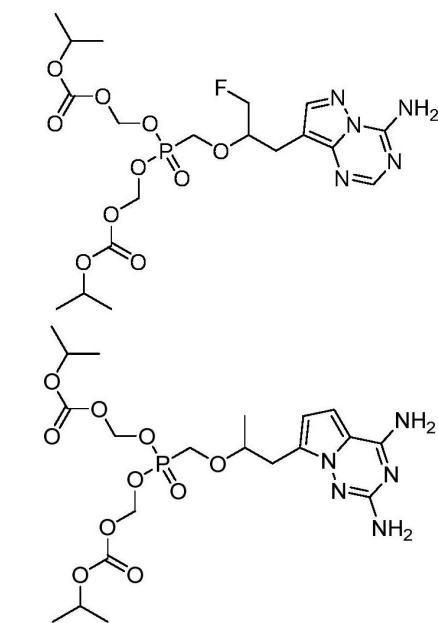
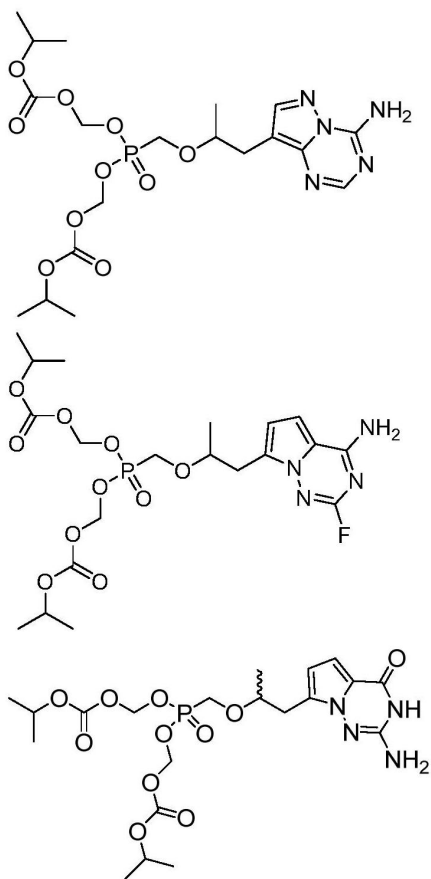


[0158]

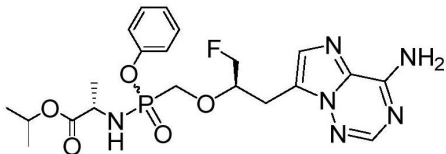
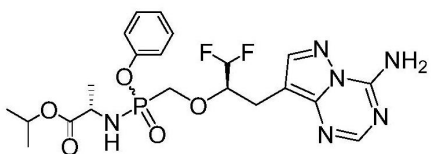
[0159]



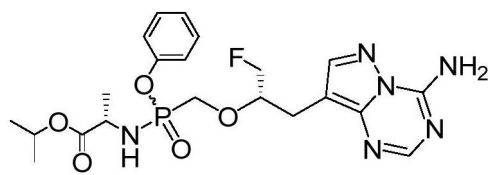
[0160]



[0161]

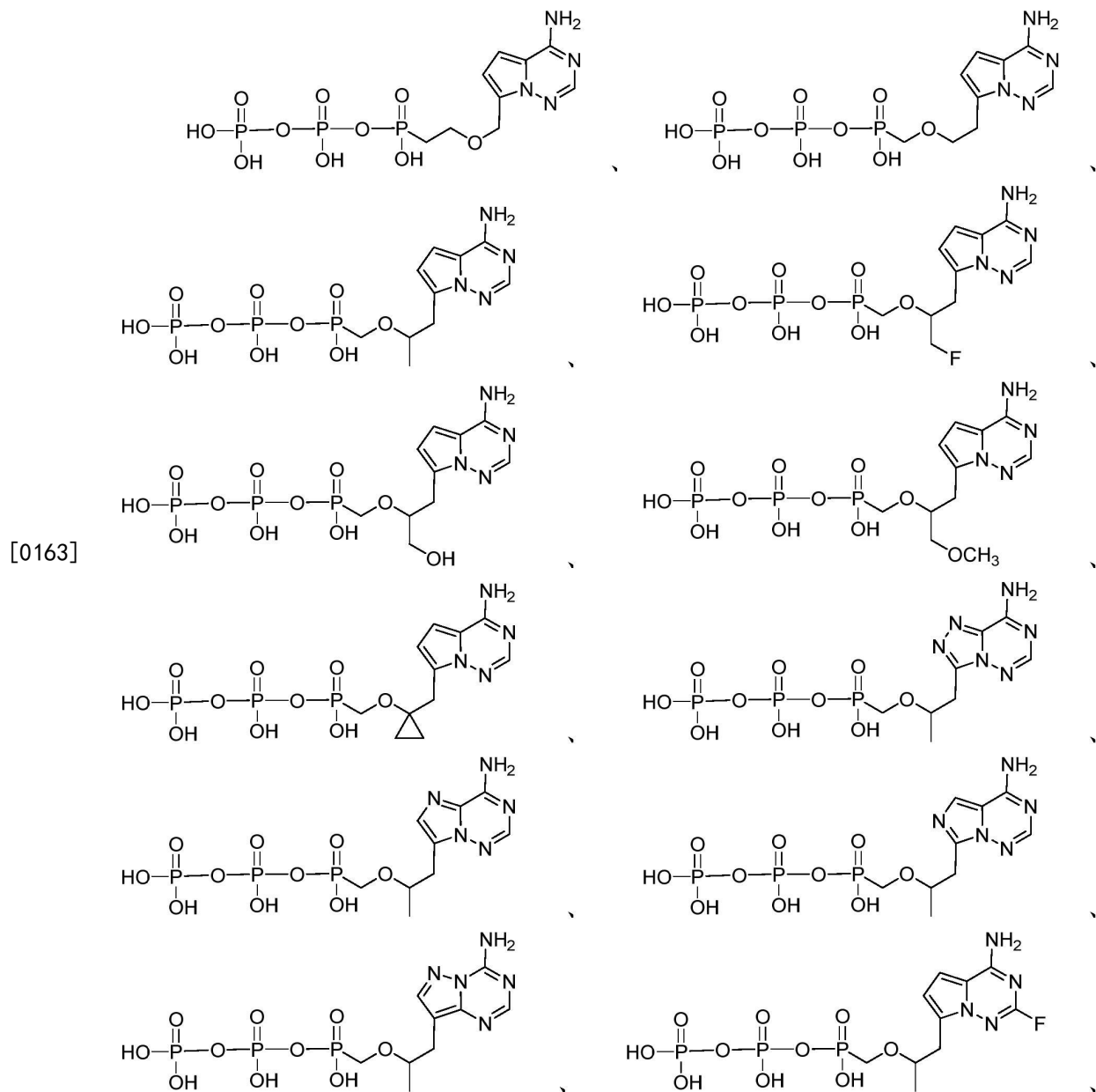


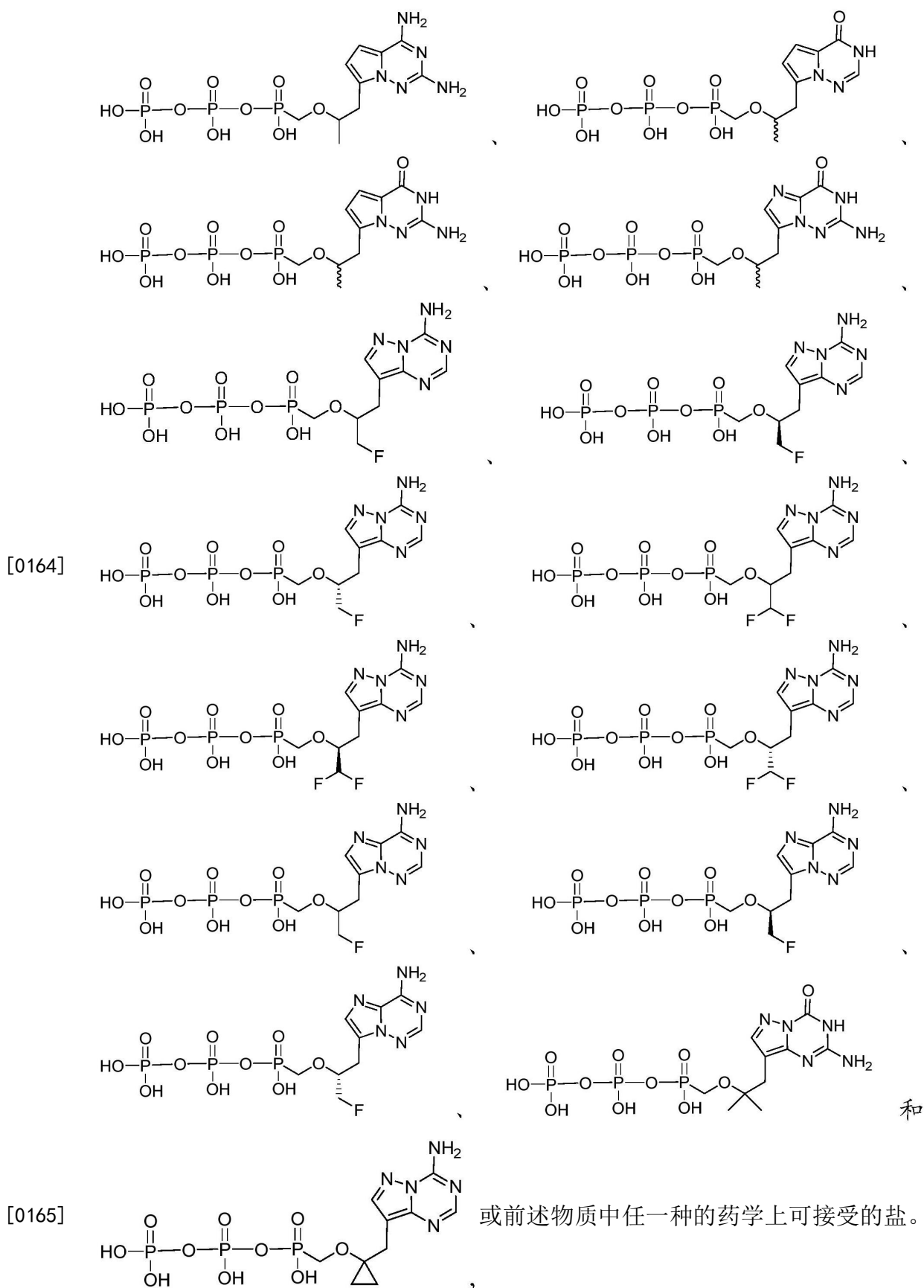
和



或前述物质中任一种的药学上可接受的盐。

[0162] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的示例包括:



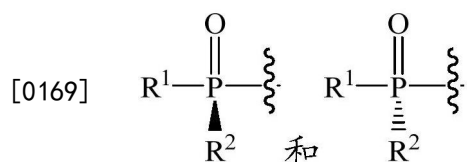


[0166] 在一些实施方案中,式(I)的化合物可为PMEA(9-(2-磷酸基甲氧基乙基)腺嘌呤),其中所述腺嘌呤被如本文所述的B¹部分取代。在其它实施方案中,式(I)的化合物可为

HPMPA ((S)-9-(3-羟基-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤),其中所述腺嘌呤被如本文所述的B¹部分取代。在其它实施方案中,式(I)的化合物可为FPMPA((S)-9-(3-氟-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤),其中所述腺嘌呤被如本文所述的B¹部分取代。在其它实施方案中,式(I)的化合物可为PMPA((R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤),其中所述腺嘌呤被如本文所述的B¹部分取代。

[0167] 通过中和式(I)的磷酸酯部分或其药学上可接受的盐上的电荷,由于化合物的亲油性增加,可以促进细胞膜的渗透。一旦在细胞内吸收和获取,连接到磷的基团就可容易地通过酯酶、蛋白酶和/或其它酶移除。在一些实施方案中,连接到磷的基团可通过简单水解移除。在细胞内,由此释放的磷酸酯可被细胞酶代谢为单磷酸酯或活性二磷酸酯(例如,磷酸基二磷酸酯)。此外,在一些实施方案中,改变本文所述的化合物(诸如式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)上的取代基,可有助于通过减少不可取的效应来维持化合物的功效。

[0168] 在一些实施方案中,改变本文所述的化合物(诸如式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)上的取代基,可导致磷为手性中心。在一些实施方案中,磷可以呈(R)-构型。在一些实施方案中,磷可以呈(S)-构型。两种构型的示例为:



[0170] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以富含关于磷的(R)或(S)构型。例如,关于磷原子的(R)和(S)构型中的一种相比于关于磷原子的(R)和(S)构型中的另一种的量可以>50%、≥75%、≥90%、≥95%或≥99%的量存在。

[0171] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可用作病毒的链终止子并抑制病毒的复制,其中所述病毒可为HBV、HDV和/或HIV。例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可结合到病毒(诸如HBV、HDV和/或HIV)的DNA链中,然后观察不到进一步的伸长发生。

[0172] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可具有增加的代谢和/或血浆稳定性。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可更耐水解和/或更耐酶转化。例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可具有增加的代谢稳定性、增加的血浆稳定性,可更耐水解。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可具有改善的特性。示例性特性的非限制性列表包括但不限于增加的生物学半衰期、增加的生物利用率、增加的效能、持续的体内反应、增加的给药间隔、减小的给药量、减小的细胞毒性、用于治疗病症所需的量减少、病毒载量减少、血浆病毒载量减少、CD4+T淋巴细胞计数增加、血清转化时间减少(即病毒血清中检测不到病毒)、增加的持续病毒反应、临床结果的发病率或死亡率降低、机会性感染的减少或预防、增加的受治疗者依从性和与其它药物的相容性。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可具有大于24小时的生物半衰期。在一些实施方案中,相比于当前的标准护理,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可具有更强的抗病毒活性(例如,HIV、HBV和/或HDV复制子测定中的较低EC₅₀)。

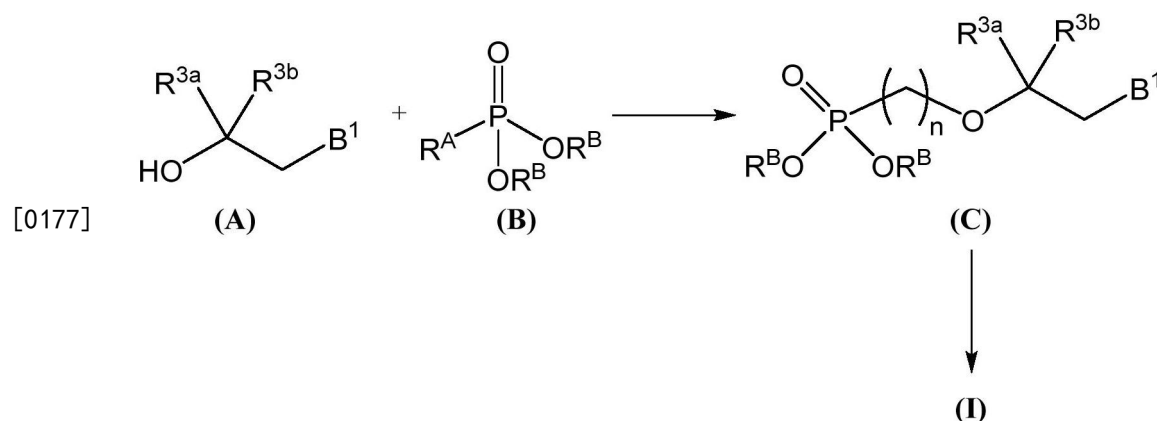
[0173] 合成

[0174] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和本文所述的那些可以各种方式制备。式

(I)的化合物,或其药学上可接受的盐的一般合成路线,和用于合成式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的原料的一些示例示于方案1中,并描述于本文。本文所示和所述的路径仅是说明性的,并且不旨在也不应被解释为以任何方式限制权利要求的范围。本领域技术人员将能够意识到本发明所公开的合成的修改并基于本文的公开内容的设想另选的路径;所有此类修改和另选的路径均在权利要求的范围内。

[0175] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可使用本领域技术人员已知的各种方法来制备。方法的示例示于方案1中。

[0176] 方案1



[0178] 化合物(A)可使用本领域技术人员已知的方法形成。相似地,化合物(B)可使用本领域技术人员已知的方法形成或可商购获得。如方案1中所示,化合物(B)可为膦酸酯,其中 R^A 可为合适的碳连接部分(诸如乙烯基或三氟甲磺酸乙酯),并且每个 R^B 可独立地为未取代的 C_{1-4} 烷基(诸如甲基或乙基)。

[0179] 化合物(C)可经由醚形成反应获得。示例包括亲核加成(诸如迈克尔型加成)或亲核取代(诸如威廉逊醚型合成)。可使用本领域技术人员已知的方法和试剂移除化合物(C)的 R^B 基团。例如,可使用TMSBr或TMSOTf将化合物(C)脱烷基化。

[0180] 药物组合物

[0181] 本文所述的一些实施方案涉及药物组合物,所述药物组合物可包含有效量的一种或多种本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

[0182] 在一些实施方案中,药物组合物可包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的单一非对映体(例如,相比于其它非对映体的总浓度,单一非对映体以大于99%的浓度存在于药物组合物中)。在其它实施方案中,药物组合物可包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的非对映体的混合物。例如,相比于其它非对映体的总浓度,药物组合物可包含>50%、≥60%、≥70%、≥80%、≥90%、≥95%或≥98%的一种非对映体的浓度。在一些实施方案中,药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的两种非对映体的1:1混合物。

[0183] 术语“药物组合物”是指本文公开的一种或多种化合物与其它化学组分(诸如,稀释剂或载体)的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于生物体。药物组合物也可通过使化合物与无机或有机酸(诸如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸)反应而获得。一般将根据特定的预期施用途来调整药物组合物。药物组合物适

用于人和/或兽医应用。

[0184] 术语“生理上可接受的”定义了解除化合物的生物活性和特性的载体、稀释剂或赋形剂。

[0185] 如本文所用,“载体”是指促进化合物并入细胞或组织中的化合物。例如但不限于,二甲基亚砜(DMSO)是促进许多有机化合物摄入受治疗者的细胞或组织中的常用载体。

[0186] 如本文所用,“稀释剂”是指药物组合中缺乏药理活性但可能是药学上必需的或需要的成分。例如,稀释剂可用于增加对于制备和/或施用而言质量太小的强效药物的体积。稀释剂还可为用于溶解待通过注射、摄入或吸入而施用的药物的液体。本领域中稀释剂的常见形式是缓冲水溶液,诸如但不限于模拟人类血液组成的磷酸盐缓冲盐水。

[0187] 如本文所用,“赋形剂”是指添加到药物组合中以为组合提供(但不限于)体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑性、崩解能力等的惰性物质。“稀释剂”是一类赋形剂。

[0188] 本文所述的药物组合可按原样或以药物组合施用于人类患者,在以药物组合物施用,它们与其它活性成分(如在联合治疗中)或载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合混合。合适的制剂取决于所选择的施用途径。本文所述的化合物的配制和施用技术是本领域技术人员已知的。

[0189] 本文公开的药物组合可以本身已知的方式(例如,通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣、研磨、乳化、包封、包埋或制锭方法)制备。此外,含有有效量的活性成分以实现其预期的目的。用于本文公开的药物组合中的许多化合物可作为盐与药学上相容的抗衡离子一起提供。

[0190] 本领域存在多种施用化合物的技术,包括但不限于口服递送、直肠递送、局部递送、气雾剂递送、注射递送和肠胃外递送,肠胃外递送包括肌肉注射、皮下注射、静脉内注射、髓内注射、囊内注射、直接心室内注射、腹膜内注射、鼻内注射和眼内注射。

[0191] 还可以局部方式而非系统方式施用化合物,例如通常通过将化合物以贮库或持续释放制剂的形式直接注射到感染区域中。此外,可以靶向药物递送系统(例如,以用组织特异性抗体包覆的脂质体)施用化合物。脂质体可被靶向器官并且被器官选择性摄取。

[0192] 如果需要,组合可存在于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可包含一种或多种含有活性成分的单位剂量。包装可例如包括金属或塑料箔,诸如泡罩包装。包装或分配器装置可附有施用说明书。包装或分配器还可附有与管理药物的生产、使用或销售的政府机构所规定的形式的容器有关的注意事项,其中注意事项反映了该机构批准药物施用于人类或兽类的形式。此类注意事项例如可为经美国食品药品监督管理局批准的处方药的标签或批准的产品插页。也可制备在相容的药物载体中配制的包含本文所述的化合物的组合,将该组合物放置在合适的容器中并且标记用于治疗指定的病症。

[0193] 使用方法

[0194] 本文所公开的一些实施方案涉及治疗和/或改善疾病或病症的方法,所述方法可包括向受治疗者施用有效量的一种或多种本文所述的化合物,诸如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合。本文所公开的其它实施方案涉及治疗和/或改善疾病或病症的方法,所述方法可包括向鉴定为患有疾病或病症的受治疗者施用有效量的一种或多种本文所述的化合物,诸如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合。

物。

[0195] 本文所述的一些实施方案涉及抑制HBV和/或HDV活性的方法,所述方法可包括使由HBV和/或HDV感染的细胞与有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐接触。本文所述的一些实施方案涉及抑制HBV和/或HDV活性的方法,所述方法可包括向由HBV和/或HDV感染的受治疗者施用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。应当理解,抑制HBV的复制也可抑制HDV的复制,所述HDV是HBV的亚病毒卫星。

[0196] 本文所公开的一些实施方案涉及抑制HBV和/或HDV病毒的复制的方法,所述方法可包括使由HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的下列物质接触:一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐、或包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及将一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐用于制造用于抑制HBV和/或HDV病毒的复制的药物,所述抑制可包括使由HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的一种或多种所述化合物接触。本文所述的其它实施方案涉及本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐,其可用于通过使由HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的一种或多种所述化合物接触来抑制HBV和/或HDV病毒的复制。因为HDV是HBV的亚病毒卫星,所以抑制HBV的复制也可抑制HDV的复制。

[0197] 本文所公开的一些实施方案涉及用于治疗HBV和/或HDV感染的方法,所述方法可包括向对其有需要的受治疗者施用有效量的一种或多种本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物),或包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及将一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐用于制造用于治疗HBV和/或HDV感染的药物,所述治疗可包括向对其有需要的受治疗者施用有效量的一种或多种本文所述的化合物。本文所述的其它实施方案涉及一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐,其可用于通过向对其有需要的受治疗者施用有效量的一种或多种本文所述的化合物来治疗HBV和/或HDV感染。因为HDV是HBV的亚病毒卫星,所以应当理解,治疗HBV感染也可治疗HDV感染。

[0198] 本文所公开的一些实施方案涉及用于治疗HBV和/或HDV感染的方法,所述方法可包括使由HBV和/或HDV感染的细胞与有效量的下列物质接触:一种或多种本文所述的化合物、或本文所述的化合物的药学上可接受的盐、或包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及将一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐用于制造用于治疗HBV和/或HDV感染的药物,所述治疗可包括使由HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的一种或多种所述化合物接触。本文所述的其它实施方案涉及本文所述的一种或多种化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐,其可用于通过使由HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的一种或多种所述化合物接触来治疗HBV和/或HDV感染。因为HDV是HBV的亚病毒卫星,所以应当理解,治疗HBV感染也可治疗HDV感染。

[0199] 用于确定治疗HBV和/或HDV感染的方法的有效性的各种指标也是本领域技术人员已知的。合适的指标的示例包括但不限于由HBV DNA(或载量)、HBV表面抗原(HBsAg)和HBV e-抗原(HBeAg)减少所指示的病毒载量减少、血浆病毒载量减少、病毒复制减少、血清转换时间减少(病人血清中检测不到病毒)、病毒对治疗的持续反应率增加、肝功能改善、和/或

临床结果发病率或死亡率降低。

[0200] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为将HBV和/或HDV病毒载量有效减少至不可检测的水平,例如减少到约10至约50、或约15至约25国际单位/mL血清,或小于约20国际单位/mL血清的量。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为相比于提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐之前的HBV和/或HDV病毒载量,有效减少HBV和/或HDV病毒载量的量。例如,其中在提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐之前测量HBV和/或HDV病毒载量,并且在利用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的完成治疗方案或完成治疗方案的至少一部分之后(例如,完成之后1个月)再次测量HBV和/或HDV病毒载量。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量可为将HBV和/或HDV病毒载量减少至低于约20国际单位/mL血清的量。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为与提供本文所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐之前的病毒载量相比,有效实现受治疗者血清中的HBV和/或HDV病毒载量减少至检测不到的含量和/或在约1.5-log至约2.5-log、约3-log至约4-log范围内或大于约5-log范围内的量。例如,可在提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐之前测量HBV和/或HDV病毒载量,并且在完成利用式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐的治疗方案的至少一部分之后(例如,引发或完成之后1个月)再次测量HBV和/或HDV病毒载量。因为HDV是HBV的亚病毒卫星,因此将HBV载量降低至检测不到的水平也可将HDV病毒载量降低至检测不到的水平。

[0201] 在一些实施方案中,相对于受治疗者的治疗前水平,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可导致HBV和/或HDV的复制减少至少1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或更多,如在完成治疗方案或完成治疗方案的至少一部分之后(例如在引发或完成之后1个月)所测定的。在一些实施方案中,相对于治疗前的水平,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可导致HBV和/或HDV的复制的减少在多于1倍、约2至约5倍、约10至约20倍、约15至约40倍或约50至约100倍的范围内。在一些实施方案中,相比于根据标准护理施用的由HBV和/或HDV的标准护理所实现的HBV和/或HDV复制的减少,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可导致HBV和/或HDV复制的减少在多于0.5log、1至1.5log、1.5log至2log、2log至2.5log、2.5至3log、3log至3.5log或3.5至4log以上的范围内,或相比于在标准护理治疗六个月之后实现的减少,可在较短时间段内,例如在一个月、两个月、或三个月内,实现与标准护理治疗相同的减少。因为HDV是HBV的亚病毒卫星,所以减少HBV复制也可减少HDV复制。

[0202] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为有效实现持续病毒反应的量,例如在治疗停止之后,不可检测或基本上不可检测的HBV和/或HDV DNA载量(例如,小于约25、或小于约15国际单位/毫升血清)存在于受治疗者的血清中并持续至少约一个月、至少约两个月、至少约三个月、至少约四个月、至少约五个月、或至少约六个月。因为HDV是HBV的亚病毒卫星,所以针对HBV的持续病毒反应的实现也可产生针对HDV的持续病毒反应。

[0203] 在一些实施方案中,相比于未治疗的受治疗者或安慰剂治疗的受治疗者中用标准护理治疗的受治疗者的病毒载量,有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可将HBV和/或HDV病毒载量减少至少约10%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至

少约75%、或至少约80%或更多。检测HBV和/或HDV病毒载量的方法是本领域技术人员已知的,并且包括基于免疫学方法,例如酶联免疫吸附测定法(ELISA)、放射免疫测定法等,其检测HBV和/或HDV抗体以及指示HBV和/或HDV病毒载量的其它标记、以及它们的组合。因为HDV是HBV的亚病毒卫星,所以减少HBV病毒载量也可减少HDV病毒载量。

[0204] 临床诊断有HBV和/或HDV感染的受治疗者包括“初始”受治疗者(例如,先前未接受过HBV和/或HDV治疗的受治疗者)、先前治疗HBV和/或HDV失败的个体(“治疗失败”的受治疗者)、患有急性HBV和/或HDV感染的受治疗者、患有慢性HBV和/或HDV的个体、以及先前接受过HBV和/或HDV治疗(或无症状)但目前病毒载量和/或急性肝炎症状增加的受治疗者(“复发者”)治疗失败的受治疗者包括“无反应者”(即,通过先前的HBV和/或HDV治疗,例如通过施用HBV和/或HDV的标准护理、或其它疗法,HBV和/或HDV载量未显著或充分减少的受治疗者。)

[0205] 在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给患有HBV和/或HDV的治疗失败的受治疗者。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给患有HBV和/或HDV的无反应受治疗者。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给患有HBV和/或HDV的复发受治疗者。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给患有慢性HBV和/或HDV的受治疗者。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给患有急性HBV和/或HDV的受治疗者。在一些实施方案中,受治疗者可为无症状的。在一些实施方案中,受治疗者可为免疫失能的。在一些实施方案中,受治疗者患有HIV、HBV和/或HDV中的至少一种。

[0206] 一段时间后,感染剂可对一种或多种治疗剂形成抗性。本文所用的术语“抗性”是指病毒株对治疗剂表现出延迟、减弱和/或无效的应答。在一些情况下,病毒有时突变或产生对某些药物具有抗性或部分抗性的变体。例如,在用抗病毒剂治疗后,与已感染非抗性菌株的受治疗者所表现出的病毒载量减少量相比,已感染抗性病毒的受治疗者的病毒载量可减少至更小的程度。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给由HBV和/或HDV菌株感染的受治疗者,所述HBV和/或HDV菌株耐受一种或多种不同的抗HBV和/或抗HDV试剂(例如,用于常规标准护理的试剂)。在一些实施方案中,相比于耐受其它HBV和/或HDV药物(诸如用于常规标准护理的试剂)的HBV和/或HDV菌株的发展,当用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐治疗受治疗者时,耐HBV和/或HDV菌株的发展延迟。

[0207] 在一些实施方案中,可将有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给禁用其它抗-HBV和/或抗HDV药物的受治疗者。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给对抗逆转录病毒治疗剂高度过敏的受治疗者。

[0208] 正在治疗HBV和/或HDV的一些受治疗者经历病毒载量回弹。如本文所用,术语“病毒载量反弹”是指在治疗结束之前病毒载量持续增加,高于治疗期间可达到的基线下方的任何降低,或最低点。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给经历病毒载量回弹的受治疗者,或可在用于治疗受治疗者时预防此类病毒载量回弹。

[0209] 治疗HBV和/或HDV的标准护理已经与多种副作用(不良事件)相关。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可降低在用HBV和/或HDV的标准护理治疗的HBV和/或HDV患者中可观察到的副作用的数量和/或严重程度。副作用的示例包括但不限于消化不良、神经病变、咳嗽、食欲不振、乳酸酸中毒、脂肪代谢障碍、腹泻、疲劳、失眠、皮疹、

发烧、不适、心动过速、发冷、头痛、关节痛、肌痛、冷漠、恶心、呕吐、认知改变、虚弱和嗜睡。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐提供给由于与一种或多种其它抗HBV和/或抗HDV试剂(例如,用于常规标准护理的试剂)相关的一种或多种不良反应或副作用而中断HBV和/或HDV治疗的受治疗者。

[0210] 表1提供相比于对HBV和/或HDV的标准护理,使用式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐获得的百分比改善的一些实施方案。示例包括以下:在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致无反应者的百分比比接受标准护理的无反应者的百分比小10%。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致与由接受标准护理的受治疗者经历的副作用数相比,小约10%至约30%范围内的副作用数;并且在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致与由接受标准护理的受治疗者经历的相同副作用的严重度相比,小25%的副作用如本文所述的那些中的一种)的严重度。用于定量副作用的严重性的方法是本领域技术人员已知的。

[0211] 表1

[0212]	无反应者的百分比	复发者的百分比	抗性的百分比	病毒载量回弹的百分比	副作用数	副作用的严重性
	少 10%	少 10%	少 10%	少 10%	少 10%	少 10%
	少 25%	少 25%	少 25%	少 25%	少 25%	少 25%
	少 40%	少 40%	少 40%	少 40%	少 40%	少 40%
	少 50%	少 50%	少 50%	少 50%	少 50%	少 50%
	少 60%	少 60%	少 60%	少 60%	少 60%	少 60%
	少 70%	少 70%	少 70%	少 70%	少 70%	少 70%
	少 80%	少 80%	少 80%	少 80%	少 80%	少 80%
	少 90%	少 90%	少 90%	少 90%	少 90%	少 90%
	少约 10%至约 30%	少约 10%至约 30%	少约 10%至约 30%	少约 10%至约 30%	少约 10%至约 30%	少约 10%至约 30%
	少约 20%至约 50%	少约 20%至约 50%	少约 20%至约 50%	少约 20%至约 50%	少约 20%至约 50%	少约 20%至约 50%
	少约 30%至约 70%	少约 30%至约 70%	少约 30%至约 70%	少约 30%至约 70%	少约 30%至约 70%	少约 30%至约 70%
	少约 20%至约 80%	少约 20%至约 80%	少约 20%至约 80%	少约 20%至约 80%	少约 20%至约 80%	少约 20%至约 80%

[0213] 本文所述的一些实施方案涉及抑制HIV活性的方法,所述方法可包括使由HIV感染的细胞与有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐接触。本文所述的一些实施方案涉及抑制HIV活性的方法,所述方法可包括向由HIV感染的受治疗者施用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可抑制病毒逆转录酶,并且因此抑制HIV RNA向DNA的转录。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可抑制HIV整合酶。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可抑制病毒包壳糖蛋白120(gp 120)。

[0214] 本文所公开的一些实施方案涉及抑制HIV病毒的复制的方法,所述方法可包括使由HIV病毒感染的细胞与有效量的下列物质接触:一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐、或包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及将一种或多种本文所述的化合物、或本文

所述化合物的药学上可接受的盐用于制造用于抑制HIV病毒的复制的药物,所述抑制可包括使由HIV病毒感染的细胞与有效量的一种或多种所述化合物接触。本文所述的其它实施方案涉及本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐,其可用于通过使由HIV病毒感染的细胞与有效量的一种或多种所述化合物接触来抑制HIV病毒的复制。

[0215] 本文所公开的一些实施方案涉及改善和/或治疗HIV感染的方法,所述方法可包括向鉴定为患有HIV感染的受治疗者施用有效量的一种或多种本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)、或包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及将一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐用于制造用于改善和/或治疗HIV感染的药物,所述改善和/或治疗可包括向鉴定为患有HIV感染的受治疗者施用有效量的一种或多种本文所述的化合物。本文所述的其它实施方案涉及一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐,其可用于通过向鉴定为患有HIV感染的受治疗者施用有效量的一种或多种本文所述的化合物来改善和/或治疗HIV感染。

[0216] 本文所公开的一些实施方案涉及改善和/或治疗HIV感染的方法,所述方法可包括使由HIV病毒感染的细胞与有效量的下列物质接触:一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐、或包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及将一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐用于制造用于改善和/或治疗HIV感染的药物,所述改善和/或治疗可包括使由HIV病毒感染的细胞与有效量的一种或多种所述化合物接触。本文所述的其它实施方案涉及一种或多种本文所述的化合物、或本文所述化合物的药学上可接受的盐,其用于通过使由HIV病毒感染的细胞与有效量的所述化合物接触来改善和/或治疗HIV感染。

[0217] 在本文所述的一些实施方案中,当感染由HIV引起,和/或病毒是HIV时,受治疗者患有机会性感染(OI)。OI利用受治疗者免疫功能低下。在本文所述的一些实施方案中,CD4+T淋巴细胞计数小于约200个细胞/mL的受治疗者形成OI的风险增加。在一些实施方案中,当CD4+T淋巴细胞计数小于约500个细胞/mL时,发生OI。在一些实施方案中,当HIV病毒载量大于约100,000个拷贝/mL时,发生OI。在一些实施方案中,HIV病毒载量和/或CD4+T淋巴细胞计数可通过常规标准护理方法来确定,例如,通过用于检测HIV抗体和/或HIV p24抗原的HIV免疫测定检测试验(HIV immunoassay detection assays)。

[0218] 本文所述的一些实施方案涉及治疗选自下列的OI的方法:念珠菌病、支气管炎、肺炎、食管炎、浸润性宫颈癌、球孢子菌病、隐球菌病、慢性肠隐孢子虫病、巨细胞病毒病、脑病、单纯疱疹、组织胞浆菌病、慢性肠道异孢子虫、卡波西肉瘤、淋巴瘤、鸟分枝杆菌复症、肺结核、卡氏肺孢子虫肺炎、进行性多灶性白质脑病、沙门氏菌败血症、脑的弓形虫病、以及患有上述病症中的一种或多种的受治疗者的消耗综合征,所述方法可包括向受治疗者提供有效量的本文所述的化合物或药物组合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,OI由HIV感染引起。本文所述的一些实施方案涉及预防和治疗具有HIV感染的受治疗者中的一种或多种OI的方法,所述方法可包括向受治疗者提供有效量的本文所述的化合物或药物组合物(例如,式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐)。还设想了用于减少或消除具有HIV感染的患者中的一种或多种OI的方法,其通过向受治疗者提供有效量

的本文所述的化合物或药物组合物(例如,式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐)来进行。在一些实施方案中,该方法可包括减慢或停止OI的进展。在其它实施方案中,可逆转OI的过程,并且设想感染的停滞或改善。在一些实施方案中,可通过使被HIV感染的细胞与有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)接触来治疗下列中的一种或多种:念珠菌病、支气管炎、肺炎、食管炎、浸润性宫颈癌、球孢子菌病、隐球菌病、慢性肠隐孢子虫病、巨细胞病毒病、脑病、单纯疱疹、组织胞浆菌病、慢性肠道异孢子虫、卡波西肉瘤、淋巴瘤、鸟分枝杆菌复症、肺结核、卡氏肺孢子虫肺炎、进行性多灶性白质脑病、沙门氏菌败血症、脑的弓形虫病、以及消耗综合征。

[0219] 已经表征了两种类型的HIV,HIV-1和HIV-2。HIV-1具有更大毒性和更大感染性,并且具有全球流行性,然而HIV-2具有较少毒性并且是地理位置受限的。在一些实施方案中,有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可有效治疗HIV-1。在一些实施方案中,有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可有效治疗HIV-2。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可有效治疗HIV的两种基因型(HIV-1和HIV-2)。

[0220] 用于确定治疗HIV感染的方法的有效性的各种指标是本领域技术人员已知的。合适指标的示例包括但不限于病毒载量减少、血浆病毒载量减少,CD4+T淋巴细胞计数增加、病毒复制减少、血清转化时间减少(患者血清中检测不到病毒)、病毒对治疗的持续反应率增加、临床结果中的发病率或死亡率的减少和/或机会性感染率减少。类似地,利用有效量的本文所述的化合物或药物组合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的成功治疗可减低HIV感染的受治疗者的机会性感染的发生率。

[0221] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为将HIV病毒滴度有效减少至不可检测的水平,例如减少到约10至约50、或约15至约25国际单位/mL血清,或小于约20国际单位/mL血清的量。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为相比于提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐之前的HIV病毒载量,有效减少HIV病毒载量的量。例如,其中在提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐之前测量HIV病毒载量,并且在利用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的完成治疗方案之后(例如,完成之后1个月)再次测量HIV病毒载量。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量可为将HIV病毒载量减少至低于约20国际单位/mL血清的量。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为与提供本文所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐之前的病毒载量相比,有效实现受治疗者血清中的HIV病毒滴度减少在约1.5-log至约2.5-log、约3-log至约4-log范围内或大于约5-log范围内的量。例如,可在提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐之前测量HIV病毒载量,并且在完成利用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗方案之后(例如,完成之后1个月)再次测量HIV病毒载量。

[0222] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为将CD4+T淋巴细胞计数从小于约200个细胞/mL有效增加至大于约1200个细胞/mL的量。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为将CD4+T淋巴细胞计数从小于约200个细胞/mL有效增加至大于约500个细胞/mL的量。

[0223] 在一些实施方案中,相对于受治疗者的治疗前水平,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可导致人体免疫缺损病毒的复制减少至少1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或更多,如在完成治疗方案之后(例如完成之后1个月)所测定的。在一些实施方案中,相对于治疗前的水平,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可导致人体免疫缺陷病毒的复制的减少在约2至约5倍、约10至约20倍、约15至约40倍或约50至约100倍的范围内。在一些实施方案中,相比于由标准护理治疗(诸如包括利托那韦与依曲韦林的组合的治疗)所实现的人体免疫缺陷病毒复制的减少,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可导致人免疫缺陷病毒复制的减少在1至1.5log、1.5log至2log、2log至2.5log、2.5log至3log、3log至3.5log或3.5log至4log以上的范围内,或相比于标准护理治疗六个月之后实现的减少,可在较短时间段内,例如在一个月、两个月、或三个月内,实现与标准护理治疗相同的减少。

[0224] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为有效实现持续病毒反应的量,例如在治疗停止之后,不可检测或基本上不可检测的HIV RNA(例如,小于约25、或小于约15国际单位/毫升血清)存在于受治疗者的血清中并持续至少约一个月、至少约两个月、至少约三个月、至少约四个月、至少约五个月、或至少约六个月。

[0225] 在一些实施方案中,相比于未治疗的受治疗者或安慰剂治疗的受治疗者中的病毒载量,有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可将HIV病毒载量减少至少约10%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、或至少约80%或更多。检测HIV病毒载量的方法是本领域技术人员已知的,并且包括基于免疫学方法,例如酶联免疫吸附测定法(ELISA)、放射免疫测定法等,其检测HIV-1抗体和/或HIV-2抗体、HIV-1p24抗原以及指示HIV病毒载量的其它标记、以及它们的组合。

[0226] 临床诊断有HIV感染的受治疗者包括“初始”受治疗者(例如,以前未治疗HIV的受治疗者,具体地讲以前未接受ART,包括基于利托那韦的治疗的那些)以及先前对HIV治疗失败的个体(“治疗失败”的受治疗者)。处理失败受治疗者包括“无反应者”(即,通过先前对HIV的治疗($\leq 0.5\log$ IU/mL),例如先前的ART,包括利托那韦或其它治疗,其HIV滴度不显著或充分减少的受治疗者);和“复发者”(即,先前治疗过HIV的受治疗者,例如,接受先前的ART,其HIV滴度降低,但随后增加的受治疗者)。

[0227] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可提供给患有HIV的治疗失败的受治疗者。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可提供给患有HIV的无反应受治疗者。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可提供给患有HIV的复发受治疗者。

[0228] 一段时间后,感染剂可对一种或多种治疗剂形成抗性。本文所用的术语“抗性”是指病毒株对治疗剂表现出延迟、减弱和/或无效的应答。在一些情况下,病毒有时突变或产生对某些药物具有抗性或部分抗性的变体。例如,在用抗病毒剂治疗后,与已感染非抗性菌株的受治疗者所表现出的病毒载量减少量相比,已感染抗性病毒的受治疗者的病毒载量可减少至更小的程度。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可提供给由HIV菌株感染的受治疗者,所述HIV菌株耐受一种或多种不同的抗HIV试剂(例如,用于常规标准护理的试剂)。在一些实施方案中,相比于耐受其它HIV药物(诸如用于常规标准护理的试剂)的HIV菌株的发展,当用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐治疗受治疗者时,耐

HIV菌株的发展延迟。

[0229] 在一些实施方案中,可将有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给禁用其它抗HIV药物的受治疗者。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给对抗逆转录病毒治疗剂高度过敏的受治疗者。

[0230] 正在治疗HIV的一些受治疗者经历病毒载量回弹。如本文所用,“病毒载量回弹”是指在治疗结束之前病毒载量高于最低点的持续 $\geq 0.5 \log \text{IU/mL}$ 增加,其中最低点为从基线降低 $\geq 0.5 \log \text{IU/mL}$ 。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给经历病毒载量回弹的受治疗者,或可在用于治疗受治疗者时预防此类病毒载量回弹。

[0231] 治疗HIV的标准护理已经与多种副作用(不良事件)相关。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可减少可在根据标准护理利用ART治疗的HIV患者中观察到的副作用数和/或严重度。副作用的示例包括但不限于食欲不振、脂肪代谢障碍、腹泻、疲劳、升高的胆固醇和甘油三酯、皮疹、失眠、发烧、不适、心动过速、发冷、头痛、关节痛、肌痛、冷漠、恶心、呕吐、认知改变、虚弱、嗜睡、缺乏主动性、烦躁、精神错乱、抑郁、严重抑郁、自杀意念、贫血、白细胞计数低和毛发稀疏。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可提供于由于与这一种或多种其它抗HIV试剂(例如,用于常规标准护理的试剂)相关的一种或多种不良反应或副作用而中断HIV治疗的受治疗者。

[0232] 表2提供相比于标准护理,使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐获得的百分比改善的一些实施方案。示例包括以下:在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致无反应者的百分比比接受标准护理的无反应者的百分比小10%。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致与由接受标准护理的受治疗者经历的副作用数相比,小约10%至约30%范围内的副作用数;并且在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致与由接受标准护理的受治疗者经历的相同副作用的严重度相比,小25%的副作用如本文所述的那些中的一种)的严重度。用于定量副作用的严重性的方法是本领域技术人员已知的。

[0233] 表2

[0234]	无反应者的百分比	复发者的百分比	抗性的百分比	病毒载量回弹的百分比	副作用数	副作用的严重性
	少 10%	少 10%	少 10%	少 10%	少 10%	少 10%
	少 25%	少 25%	少 25%	少 25%	少 25%	少 25%
	少 40%	少 40%	少 40%	少 40%	少 40%	少 40%

	无反应者的百分比	复发者的百分比	抗性的百分比	病毒载量回弹的百分比	副作用数	副作用的严重性
	少 50%	少 50%	少 50%	少 50%	少 50%	少 50%
	少 60%	少 60%	少 60%	少 60%	少 60%	少 60%
	少 70%	少 70%	少 70%	少 70%	少 70%	少 70%
	少 80%	少 80%	少 80%	少 80%	少 80%	少 80%
	少 90%	少 90%	少 90%	少 90%	少 90%	少 90%
[0235]	少约 10%至约 30%	少约 10%至约 30%	少约 10%至约 30%	少约 10%至约 30%	少约 10%至约 30%	少约 10%至约 30%
	少约 20%至约 50%	少约 20%至约 50%	少约 20%至约 50%	少约 20%至约 50%	少约 20%至约 50%	少约 20%至约 50%
	少约 30%至约 70%	少约 30%至约 70%	少约 30%至约 70%	少约 30%至约 70%	少约 30%至约 70%	少约 30%至约 70%
	少约 20%至约 80%	少约 20%至约 80%	少约 20%至约 80%	少约 20%至约 80%	少约 20%至约 80%	少约 20%至约 80%

[0236] 如本文所用,“受治疗者”是指为治疗、观察或实验的对象的动物。“动物”包括冷血和温血脊椎动物和无脊椎动物,诸如鱼、贝类、爬行动物,并且具体地哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类动物如猴子、黑猩猩和猿,并且具体地人。在一些实施方案中,受治疗者是人。

[0237] 如本文所用,术语“治疗”或“治疗性的”不一定是指疾病或病症的完全治愈或消除。疾病或病症的任何不希望病征或症状的任何程度的减轻都可被认为是治疗。此外,治疗可包括可能使患者的整体健康或外貌感觉恶化的行为。

[0238] 术语“治疗有效量”和“有效量”用来指示引起所指示的生物或药物应答的活性化合物或药剂的量。例如,化合物的有效量可为预防、缓解或改善疾病症状或延长所治疗受治疗者的存活所需的量。该反应可在组织、系统、动物或人中发生,并且包括缓解所治疗疾病的体征或症状。鉴于本文提供的公开内容,有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。作为剂量所需的本文公开的化合物的有效量将取决于施用途径、被治疗的动物(包括人)的类型以及所考虑的特定动物的物理特性。可调整剂量以获得期望的效果,但剂量将取决于多种因素,诸如体重、饮食、并行药物和医学领域技术人员将认识到的其它因素。

[0239] 对本领域技术人员显而易见的是,待施用的有用的体内剂量和具体的施用方式将根据年龄、体重、病痛的严重性和被治疗的哺乳动物种类、所使用的具体化合物以及使用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平(即实现所需效果所需的剂量水平)的确定可由本领域技术人员使用常规方法(例如,人类临床试验和体外研究)来完成。

[0240] 剂量的范围可比较广泛,具体取决于所需效果和治疗适应证。另选地,如本领域技术人员所理解,剂量可基于患者的表面积并且根据患者的表面积计算而得。尽管精确的剂量将基于各个药物来确定,但在大多数情况下,可对剂量进行一些概括。成人患者的每日剂量方案可为例如每种活性成分介于0.01mg和3000mg之间、优选地介于1mg和700mg之间(例如,5至200mg)的口服剂量。根据受治疗者的需要,剂量可以是在一天或多天的过程中给予的单一剂量或一系列的两个或更多个剂量。在一些实施方案中,化合物将被施用一个连续治疗周期,例如一周或多周,或者数月或数年。在一些实施方案中,相比于在标准护理中的试剂的给药频率,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以更少频率给药。在一些实施方案

中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以每天给药一次。例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可每天一次给药于患有HIV感染的受治疗者。在一些实施方案中,利用式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐的治疗方案的总时间可以少于利用标准护理的治疗方案的总时间。

[0241] 在已经针对至少一些病症建立化合物的人类剂量的情况下,可使用那些相同的剂量,或者介于所建立的人类剂量的约0.1%和500%之间、更优选地介于约25%和250%之间的剂量。在未建立人类剂量的情况下(如新发现的药物组合物的情况),合适的人类剂量可根据ED₅₀或ID₅₀值或者来源于体外或体内研究的其它适当值推断而得,以上值通过在动物中进行毒性研究和功效研究获得。

[0242] 在施用药学上可接受的盐的情况下,剂量可以游离碱计算。如本领域技术人员将理解,在某些情况下,可能需要以超过或甚至远远超过上述优选剂量范围的量施用本文公开的化合物,以便有效且积极地治疗尤其是具有侵袭性疾病或感染。

[0243] 可单独调节剂量和间隔,以提供足以维持调节作用或最低有效浓度(MEC)的活性部分的血浆水平。每种化合物的MEC将发生变化,但可根据体外数据估算而得。实现MEC所需的剂量将取决于个体特征和施用途径。然而,HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。剂量间隔也可使用MEC值确定。应当使用保持血浆水平高于MEC持续10%至90%、优选地30%至90%、最优选地50%至90%的时间的方案施用组合物。在局部施用或选择性摄取的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

[0244] 应当注意,主治医师将知道如何以及何时因毒性或器官功能障碍而终止、中断或调节施用。相反,如果临床应答不充分(排除毒性),主治医师也将知道将治疗调节至更高水平。在控制所关注的病症中施用的剂量大小将随待治疗的病症的严重性和施用途径而变化。病症的严重性可例如部分地通过标准预后评估方法进行评估。此外,剂量和可能的剂量频率也将根据个体患者的年龄、体重和应答而变化。与上面讨论的程序相当的程序可用于兽医学。

[0245] 可使用已知方法来评估本文所公开的化合物的功效和毒性。例如,可通过测定对细胞系(诸如,哺乳动物细胞系、并且优选人类细胞系)的体外毒性来建立共享某些化学部分的具体化合物或化合物子集的毒理学。这类研究的结果通常会预测在动物(诸如,哺乳动物,或更具体地人类)中的毒性。另选地,可使用已知方法来测定具体化合物在动物模型(诸如,小鼠、大鼠、兔或猴)中的毒性。可使用多种公认的方法(诸如,体外方法、动物模型或人类临床试验)来确定具体化合物的功效。当选择模型来确定功效时,本领域技术人员可通过现有技术水平的指导来选择合适的模型、剂量、施用途径和/或方案。

[0246] 联合治疗

[0247] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物,诸如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与一种或多种附加试剂组合使用。可与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物组合使用的附加试剂的示例可为目前用于治疗HIV、HBV和/或HDV的常规标准护理中的试剂。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与本文所述的一种、两种、三种或更多种附加试剂一起使用。

[0248] 在一些实施方案中,当感染由HBV引起和/或病毒为HBV时,附加的治疗试剂可为抗逆转录病毒治疗(ART)试剂诸如非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、聚合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂(PI)、NS5A抑制剂、融合/进入抑制剂、干扰素、病毒成熟抑制剂、衣壳组装调节剂、FXR激动剂、TNF/亲环蛋白抑制剂、TLR激动剂、疫苗、siRNA或ASO共价闭环状DNA(cccDNA)抑制剂、基因沉默剂、HBx抑制剂、表面抗原(sAg)分泌抑制剂(例如,HBsAg)和/或HBV其它抗病毒药化合物或前述物质中任一种的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,当感染由HDV引起和/或病毒为HDV时,附加的治疗试剂可为抗逆转录病毒治疗(ART)试剂诸如非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI),聚合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂(PI)、NS5A抑制剂、融合/进入抑制剂、干扰素、病毒成熟抑制剂、衣壳组装调节剂、FXR激动剂、TNF/亲环蛋白抑制剂、TLR激动剂、疫苗、siRNA或ASO cccDNA抑制剂、基因沉默剂、HBx抑制剂、sAg分泌抑制剂和/或HDV其它抗病毒药化合物或前述物质中任一种的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,包括本文所述的那些,一种或多种化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗和/或改善HIV和/或抑制HIV的复制,可用于治疗和/或改善HBV和/或HDV,和/或抑制HBV和/或HDV的复制。

[0249] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与目前用于护理治疗的常规标准中的试剂组合使用。例如,为治疗HBV和/或HDV,本文所公开的化合物可与干扰素治疗组合使用。

[0250] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可替代目前用于护理治疗中的常规标准的试剂。例如,为治疗HIV,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可用于替代常规聚合酶抑制剂。

[0251] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)组合使用。在一些实施方案中,NNRTI可抑制HBV和/或HDV逆转录酶。合适的NNRTI的示例包括但不限于地拉韦啉(Rescriptor[®])、依法韦仑(Sustiva[®])、依曲韦林(Intelence[®])、奈韦拉平(Viramune[®])、利匹韦林(Edurant[®])、doramivirine和前述物质中任一种的药学上可接受的盐,和/或它们的组合。示例性NNRTI的非限制性列表包括图1中编号为1001-1006的化合物。

[0252] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)组合使用。在一些实施方案中,NRTI可抑制HBV和/或HDV逆转录酶。合适的NRTI的示例包括但不限于阿巴卡韦(Ziagen[®])、阿德福韦(Hepsera[®])、氨多索韦、阿立他滨、censavudine、地达诺新(Videx[®])、艾夫他滨、恩曲他滨(Emtriva[®])、恩替卡韦(Baraclude[®])、拉米夫定(Epivir[®])、拉西韦、stampidine、司他夫定(Zerit[®])、替诺福韦地索普西(包括Viread[®])、替诺福韦艾拉酚胺、扎西他滨(Hivid[®])、齐多夫定(Retrovir[®])和前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性NRTI的非限制性列表包括图2中编号为2001-2017的化合物。

[0253] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与蛋白酶抑制剂组合使用。在一些实施方案中,蛋白酶抑制剂可抑制HBV和/或HDV蛋白酶,例如NS3/4A。示例性蛋白酶抑制剂的非限制性列表包括下列:安普那韦(Agenerase[®])、阿那匹韦(Sunvepra[®])、阿扎那韦(Reyataz[®])、博赛泼维(Victrelis[®])、地瑞纳韦(Prezista[®])、夫沙那韦(Lexiva[®]、Telzir[®])、格佐普韦、茚地那韦(Crixivan[®])、洛匹那韦(Kaletra[®])、奈非那韦(Viracept[®])、利托那韦(Norvir[®])、沙奎那韦(Fortovase[®]、Invirase[®])、西咪匹韦(Olysio[®])、特拉匹韦(Incivek[®])、丹诺瑞韦、替拉那韦(Aptivus[®])、ABT-450(paritaprevir)、BILN-2061(西鲁瑞韦)、BI-201335(faldaprevir)、GS-9256、vedroprevir(GS-9451)、IDX-320、ACH1-1625(sovaprevir)、ACH-2684、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐和/或它们的组合。示例性蛋白酶抑制剂的非限制性列表包括图3A中编号为3001-3010和图3B中编号为3011-3023的化合物。

[0254] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与HBV和/或HDV融合/进入抑制剂组合使用。在一些实施方案中,融合/进入抑制剂可阻止HBV和/或HDV进入肝细胞。在一些实施方案中,HBV和/或HDV融合/进入抑制剂可阻止HBV和/或HDV细胞进入所需的肝细胞上的蛋白质。在一些实施方案中,HBV和/或HDV融合/进入抑制剂可结合到牛磺胆酸钠共转运多肽。合适的HBV和/或HDV融合/进入抑制剂的示例包括但不限于myrcludex B、环孢菌素A、依泽替米贝、和SCYX1454139、HBIG、Ma18/7、KR127、17.1.41/19.79.5、肝素、苏拉明、SALP、牛磺酸衍生物、以及前述物质中任一种所述的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性HBV和/或HDV融合/进入抑制剂的非限制性列表包括图4B中编号为4008-4020的化合物。

[0255] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与其它抗病毒化合物组合使用。其它抗病毒化合物的示例包括但不限于bevirimat、BIT225、calanolide A、羟基脲片、米替福新、seliciclib、蓝藻抗病毒蛋白-N、griffithsin、scytovirin、BCX4430、法匹拉韦、GS-5734、mericitabine、MK-608、NITD008、吗啉胍、利巴韦林、taribavirin、triazavirin、ARB-1467、ARB-1740、ARC-520、ARC-521、ALN-HBV、TG1050、Tre重组酶、AT-61、AT-130、BCX4430、法匹拉韦、GS-5734、mericitabine、MK-608(7-脱氮-2'-C-甲基腺苷)、NITD008、吗啉胍、利巴韦林、taribavirin、triazavirin、ARB-1467、umifenovir、ARB-1740、ARC-520、ARC-521、ALN-HBV、TG1050brincidofovir、FGI-104、LJ-001、FGI-106、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐,和/或它们的组合。示例性其它抗病毒化合物的非限制性列表包括图6A中编号为6001-6010和图6B中编号为6011-6033的化合物。其它抗病毒化合物的附加示例包括但不限于抗体酶、酶、蛋白质或抗体。其它抗病毒化合物的附加示例包括但不限于ceragenins,包括CSA-54、二芳基嘧啶、协同增强剂和锌指蛋白转录因子、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。

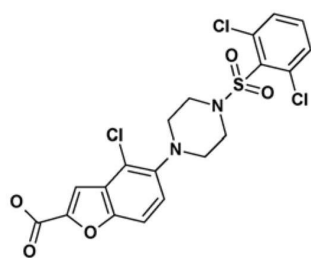
[0256] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与聚合酶抑制剂组合使用。聚合酶抑制剂的示例

包括但不限于替比夫定、beclabuvir、dasabuvir、deleobuvir、filibuvir、setrobuvir、索非布韦、radalbuvir、RG7128 (mericitabine)、PSI-7851、INX-189、PSI-352938、PSI-661、GS-6620、IDX-184、TMC649128、setrobuvir、lomibuvir、nesbuvir、GS-9190 (tegobuvir)、VX-497 (merimepodib)、利巴韦林、阿昔洛韦、atevirapine、泛昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、缙更昔洛韦、西多福韦、JK-05、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性聚合酶抑制剂的非限制性列表包括图13中编号为13001-13030的化合物。

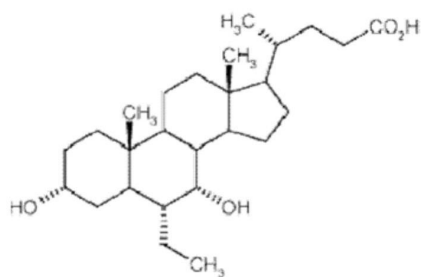
[0257] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与干扰素组合使用。干扰素的示例包括但不限于 α -干扰素、 β -干扰素、 δ -干扰素、 ω -干扰素、 τ -干扰素、 χ -干扰素、共有干扰素和唾液酸-干扰素。具体的非限制性示例包括干扰素 α 1A、干扰素 α 1B、干扰素 α 2A、干扰素 α 2B、聚乙二醇化干扰素 α 2a (PEGASYS[®], Roche)、重组干扰素 α 2a (ROFERON[®], Roche)、吸入干扰素 α 2b (AERX[®], Aradigm)、聚乙二醇化干扰素 α 2b (ALBUFERON[®], Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON[®], Schering)、重组干扰素 α 2b (INTRON A[®], Schering)、聚乙二醇化干扰素 α 2b (PEG-INTRON[®], Schering, VIRAFERONPEG, Schering)、干扰素 β -1a (REBIF[®], Serono, Inc. 和Pfizer)、共有序列干扰素 α (INFERGEN[®], Valeant Pharmaceutical)。

[0258] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与NS5A抑制剂组合使用。NS5A抑制剂的示例包括但不限于PPI-461、ACH-2928、GS-5885、BMS-824393、达卡他韦、elbasvir、ledipasvir、uprifosbuvir、MK-8408、odallasvir、ombitasvir、拉维达韦、samatasvir、velpatasvir、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性NS5A抑制剂的非限制性列表包括图7中编号为7001-7014的化合物。

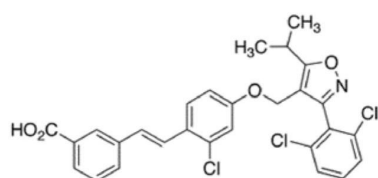
[0259] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与FXR激动剂组合使用。FXR激动剂的示例包括但不限于:咖啡醇;鹅脱氧胆酸;胆酸;奥贝胆酸;熊去氧胆酸;fexaramine;



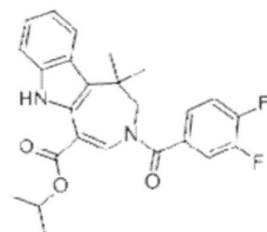
;



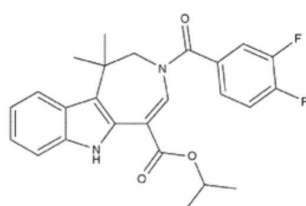
;



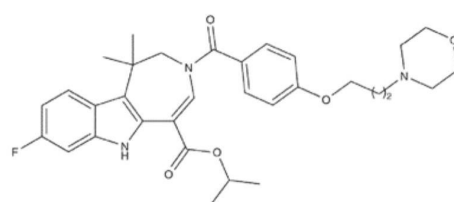
;



;

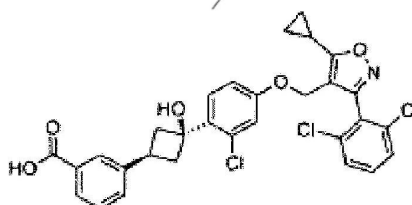


;

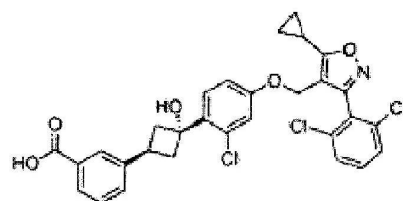


;

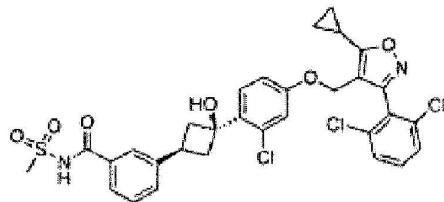
[0260]



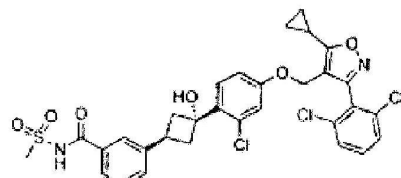
;



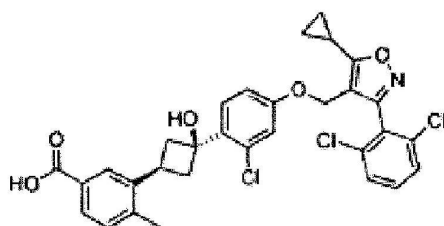
;



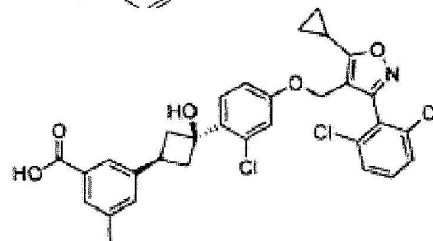
;



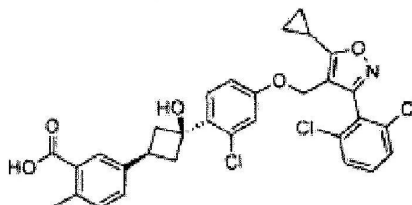
;



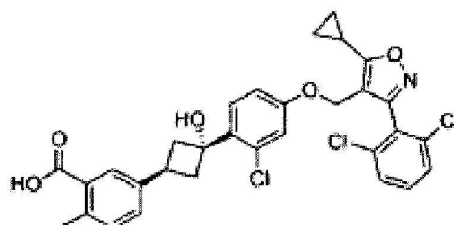
;



;

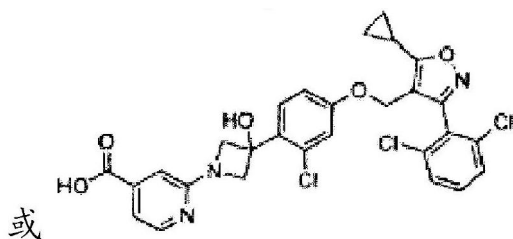


;



;

[0263]



前述物质中任一种的药学

上可接受的盐,和/或它们的组合。附加的示例性FXR激动剂的非限制性列表包括图10中编号为10001-10006的化合物。

[0264] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与病毒成熟抑制剂组合使用。在一些实施方案中,病毒成熟抑制剂可抑制HBV和/或HDV的成熟。病毒成熟抑制剂的示例包括但不限于 bevimirat、BMS-955176、MPC-9055、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性病毒成熟抑制剂的非限制性列表包括图8中编号为8001-8003的化合物。

[0265] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与siRNA或ASO cccDNA抑制剂组合使用。在一些实施方案中,siRNA或ASO cccDNA抑制剂可预防cccDNA形成、消除现有的cccDNA、破坏现有的cccDNA、和/或使cccDNA转录沉默。

[0266] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与基因沉默剂组合使用。在一些实施方案中,基因沉默剂减少一种或多种目标基因的转录。在一些实施方案中,基因沉默剂减少一种或多种目标基因的翻译。在一些实施方案中,基因沉默剂可为寡聚核苷酸、核酶、siRNA、吗啉、或前述物质中任一种的组合。

[0267] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与HBx抑制剂组合使用。HBx是由嗜肝病毒编码的多肽,其有助于病毒感染。在一些实施方案中,HBx抑制剂降低HBx反式激活活性。在一些实施方案中,HBx抑制剂阻止或减少HBx与哺乳动物细胞蛋白的结合。在一些实施方案中,HBx抑制剂减少HBx阻止或减少激酶的募集。

[0268] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与HBsAg分泌抑制剂组合使用。HBV和HDV表面抗原是存在于新HBV颗粒和亚病毒颗粒两者上的蛋白质。亚病毒颗粒是非感染性的,并且以对感染性病毒而言显著过量来分泌,从而潜在地使受治疗者的免疫系统衰竭。在一些实施方案中,HBsAg分泌抑制剂可由于表面抗原减少受治疗者的免疫衰竭。在一些实施方案中,HBsAg分泌抑制剂可促进受治疗者对HBV和/或HDV的免疫应答。

[0269] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与衣壳组装调节剂组合使用。在一些实施方案中,衣壳组装调节剂可稳定衣壳。在一些实施方案中,衣壳组装调节剂可促进过量的衣壳组装。在一些实施方案中,衣壳组装调节剂可诱导衣壳肽的非衣壳聚合物形成。在一些实施方案中,衣壳组装调节剂可误导衣壳组装(例如,降低衣壳稳定性)。在一些实施方案中,衣壳组装调节剂可结合到HBV和/或HDV芯蛋白。衣壳组装调节剂的示例包括但不限于NVR-3-778、AB-423、GLS-4、Bayer 41-4109、HAP-1、AT-1以及前述物质中任一种的药学上可接受的

盐、和/或它们的组合。示例性衣壳组装调节剂的非限制性列表包括图9中编号为9001-9006的化合物。

[0270] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与亲环蛋白/TNF抑制剂组合使用。亲环蛋白/TNF抑制剂的示例包括但不限于英夫利昔单抗(Remicade[®])、阿达木单抗(Humira[®])、妥珠单抗(Cimzia[®])、戈利木单抗(Simponi[®])、依那西普(Enbrel[®])、沙利度胺(Immunoprin[®])、来那度胺(Revlimid[®])、泊马度胺(Pomalyst[®]、Imnovid[®])、环孢菌素A、NIM811、Alisporivir(DEB-025)、SCY-635、DEB-064、CRV-431、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性TNF/亲环蛋白抑制剂的的非限制性列表包括图11中编号为11001-11014的化合物。

[0271] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与TLR激动剂组合使用。TLR激动剂的示例包括但不限于GS-9620、ARB-1598、ANA-975、RG-7795(ANA-773)、MEDI-9197、PF-3512676、IMO-2055、艾沙托立宾、tremelimumab、SM360320、AZD-8848、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性TLR激动剂的的非限制性列表包括图12中编号为12001-12013的化合物。

[0272] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与疫苗组合使用。疫苗的示例包括但不限于Hephlisav[®]、ABX-203、INO-1800、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性疫苗的非限制性列表包括图14中编号为14001-14003的那些。

[0273] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与共价闭合环状DNA(cccDNA)抑制剂组合使用。在一些实施方案中,cccDNA抑制剂可直接结合cccDNA,可抑制松弛环状DNA(rcDNA)转化为cccDNA,可减少或沉默cccDNA的转录,和/或可促进现有cccDNA的消除。

[0274] 本文所述的一些实施方案涉及一种改善或治疗HBV和/或HDV感染的方法,所述方法可包括使由HBV和/或HDV感染的细胞与有效量的下列物质接触:式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种抗病毒剂(诸如本文所述的那些,例如,聚合酶抑制剂、NS5A抑制剂、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂、干扰素、FXR激动剂、TLR激动剂、病毒成熟抑制剂、衣壳组装调节剂、亲环蛋白/TNF抑制剂、siRNA或ASO cccDNA抑制剂、基因沉默剂、HBx抑制剂、HBsAg分泌抑制剂)、以及另一种抗病毒化合物、或前述物质中任一种的药学上可接受的盐的组合。

[0275] 本文所述的一些实施方案涉及一种改善或治疗HBV和/或HDV感染的方法,所述方法可包括向患有HBV和/或HDV感染的受治疗者施用有效量的下列物质:式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种抗病毒剂(诸如本文所述的那些,例如,聚合酶抑制剂、NS5A抑制剂、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂、干扰素、FXR激动剂、TLR激动剂、病毒成熟抑制剂、衣壳组装调节剂、亲环蛋白/TNF抑制剂、疫苗、siRNA或ASO cccDNA抑制剂、基因沉默剂、HBx抑制剂、HBsAg分泌抑制剂)、以及另一种抗病毒化合物、或前述物质中任一种的

药学上可接受的盐的组合。

[0276] 本文所述的一些实施方案涉及抑制HBV和/或HDV病毒的复制的方法,所述方法可包括使由HBV和/或HDV病毒感染的细胞与有效量的下列物质接触:式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种抗病毒剂(诸如本文所述的那些,例如,聚合酶抑制剂、NS5A抑制剂、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂、干扰素、FXR激动剂、TLR激动剂、病毒成熟抑制剂、衣壳组装调节剂、亲环蛋白/TNF抑制剂、疫苗、siRNA或ASO cccDNA抑制剂、基因沉默剂、HBx抑制剂、HBsAg分泌抑制剂)、以及另一种抗病毒化合物、或前述物质中任一种的药学上可接受的盐的组合。

[0277] 本文所述的一些实施方案涉及抑制HBV和/或HDV病毒的复制的方法,所述方法可包括向由HBV和/或HDV病毒感染的受治疗者施用有效量的下列物质:式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种抗病毒剂(诸如本文所述的那些,例如,聚合酶抑制剂、NS5A抑制剂、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂、干扰素、FXR激动剂、TLR激动剂、病毒成熟抑制剂、衣壳组装调节剂、亲环蛋白/TNF抑制剂、疫苗、siRNA或ASO cccDNA抑制剂、基因沉默剂、HBx抑制剂、HBsAg分泌抑制剂)、以及另一种抗病毒化合物、或前述物质中任一种的药学上可接受的盐的组合。

[0278] 在一些实施方案中,当感染由HIV引起和/或病毒为HIV时,附加的治疗试剂可为抗逆转录病毒治疗(ART)试剂诸如非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂(也称为CCR5拮抗剂)、整合酶链转移抑制剂(INSTI)、干扰素、病毒成熟抑制剂、衣壳组装调节剂、疫苗、和HIV其它抗病毒药化合物或前述物质中任一种的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,抑制HIV病毒的复制的方法,附加的治疗试剂可为抗逆转录病毒治疗(ART)试剂诸如非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂(对于HIV,也称为CCR5拮抗剂)、整合酶链转移抑制剂(INSTI)、干扰素、病毒成熟抑制剂、衣壳组装调节剂、疫苗、和HIV其它抗病毒药化合物或前述物质中任一种的药学上可接受的盐。

[0279] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与目前用于护理治疗的常规标准中的试剂组合使用。例如,为了治疗HIV,本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐可与抗逆转录病毒疗法组合使用。在一些情况下,用于治疗和/或改善HBV和/或HDV,和/或抑制HBV和/或HDV的复制的一种或多种化合物可用于治疗和/或改善HIV和/或抑制HIV的复制。

[0280] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可替代目前用于护理治疗的常规标准中的试剂。例如,为治疗HIV,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可用于替代常规ART试剂。

[0281] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)组合使用。在一些实施方案中,NNRTI可抑制HIV逆转录酶。合适的NNRTI的示例包括但不限于地拉韦啉(Rescriptor[®])、依法韦仑(Sustiva[®])、依曲韦林(Intelence[®])、奈韦拉平(Viramune[®])、利匹韦林(Edurant[®])、doramivirine和前述物质中任一种的药学上可

接受的盐,和/或它们的组合。示例性NNRTI的非限制性列表包括图1中编号为1001-1006的化合物。

[0282] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)组合使用。在一些实施方案中,NRTI可抑制HIV逆转录酶。合适的NRTI的示例包括但不限于阿巴卡韦(Ziagen[®])、阿德福韦(Hepsera[®])、氨多索韦、阿立他滨、censavudine、地达诺新(Videx[®])、艾夫他滨、恩曲他滨(Emtriva[®])、恩替卡韦(Baraclude[®])、拉米夫定(Epivir[®])、拉西韦、stampidine、司他夫定(Zerit[®])、替诺福韦地索普西(包括Viread[®])、替诺福韦艾拉酚胺、扎西他滨(Hivid[®])、齐多夫定(Retrovir[®])和前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性NRTI的非限制性列表包括图2中编号为2001-2017的化合物。

[0283] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与蛋白酶抑制剂组合使用。在一些实施方案中,蛋白酶抑制剂可阻止HIV蛋白酶。示例性蛋白酶抑制剂的非限制性列表包括下列:安普那韦(Agenerase[®])、阿那匹韦(Sunvepra[®])、阿扎那韦(Reyataz[®])、博赛泼维(Victrelis[®])、地瑞纳韦(Prezista[®])、夫沙那韦(Lexiva[®]、Telzir[®])、格佐普韦、茚地那韦(Crixivan[®])、洛匹那韦(Kaletra[®])、奈非那韦(Viracept[®])、利托那韦(Norvir[®])、沙奎那韦(Fortovase[®]、Invirase[®])、西咪匹韦(Olysio[®])、特拉匹韦(Incivek[®])、丹诺瑞韦、替拉那韦(Aptivus[®])、ABT-450(paritaprevir)、BILN-2061(西鲁瑞韦)、BI-201335(faldaprevir)、GS-9256、vedroprevir、IDX-320、ACH1-1625(sovaprevir)、ACH-2684、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐和/或它们的组合。示例性蛋白酶抑制剂的非限制性列表包括图3A中编号为3001-3010的化合物和图3B中编号为3011-3023的化合物。

[0284] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与HIV融合/进入抑制剂组合使用。在一些实施方案中,HIV融合/进入抑制剂可阻止HIV进入CD4+T淋巴细胞。在一些实施方案中,融合/进入抑制剂(也称为CCR5拮抗剂)可阻止HIV细胞进入所需的CD4+T淋巴细胞上的蛋白质。140合适的融合/进入抑制剂包括但不限于恩夫韦地(Fuzeon[®])、马拉维若(Selzentry[®])、立韦罗、cenicriviroc、fostemsavir、ibalizumab、PR0140,以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性HIV融合/进入抑制剂的非限制性列表包括图4A中编号为4001-4007的化合物。

[0285] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与整合酶链转移抑制剂(INSTI)组合使用。在一些实施方案中,INSTI可阻止HIV整合酶。INSTI的示例包括但不限于度鲁特韦(Tivicay[®])、

埃替格韦(Strivild[®]、Vitekta[®])、雷特格韦(Isentress[®])、BI 224436、globoidnan A、cabotegravir、bictegravir、MK-2048、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性HIV INSTI的非限制性列表包括图5中编号为5001-5008的化合物。

[0286] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与其它抗病毒化合物组合使用。其它抗病毒化合物的示例包括但不限于bevirimat、BIT225、calanolide A、羟基脲片、米替福新、seliciclib、蓝藻抗病毒蛋白-N、griffithsin、scytovirin、BCX4430、法匹拉韦、GS-5734、mericitabine、MK-608、NITD008、吗啉胍、利巴韦林、taribavirin、triazavirin、ARB-1467、ARB-1740、ARC-520、ARC-521、ALN-HBV、TG1050、Tre重组酶、AT-61、AT-130、BCX4430、法匹拉韦、GS-5734、mericitabine、MK-608(7-脱氮-2'-C-甲基腺苷)、NITD008、吗啉胍、利巴韦林、taribavirin、triazavirin、ARB-1467、umifenovir、ARB-1740、ARC-520、ARC-521、ALN-HBV、TG1050brincidofovir、FGI-104、LJ-001、FGI-106、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐,和/或它们的组合。示例性其它抗病毒化合物的非限制性列表包括图6A中编号为6001-6010和图6B中编号为6011-6033的化合物。其它抗病毒化合物的附加示例包括但不限于抗体酶、酶、蛋白质或抗体。其它抗病毒化合物的附加示例包括但不限于ceragenins,包括CSA-54、二芳基嘧啶、协同增强剂和锌指蛋白转录因子、和/或它们的组合。

[0287] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与干扰素组合使用。干扰素的示例包括但不限于 α -干扰素、 β -干扰素、 δ -干扰素、 ω -干扰素、 τ -干扰素、 χ -干扰素、共有干扰素和唾液酸-干扰素。具体的非限制性示例包括干扰素 α 1A、干扰素 α 1B、干扰素 α 2A、干扰素 α 2B、聚乙二醇化干扰素 α 2a(PEGASYS[®], Roche)、重组干扰素 α 2a(ROFERON[®], Roche)、吸入干扰素 α 2b(AERX[®], Aradigm)、聚乙二醇化干扰素 α 2b(ALBUFERON[®], Human Genome Sciences/Novartis)、PEGINTRON[®], Schering)、重组干扰素 α 2b(INTRON A[®], Schering)、聚乙二醇化干扰素 α 2b(PEG-INTRON[®], Schering, VIRAFERONPEG, Schering)、干扰素 β -1a(REBIF[®], Serono, Inc. 和Pfizer)、共有序列干扰素 α (INFERGEN[®], Valeant Pharmaceutical)、和/或前述物质中任一种的组合。

[0288] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与病毒成熟抑制剂组合使用。病毒成熟抑制剂的示例包括但不限于bevimirat、BMS-955176、MPC-9055、以及前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性病毒成熟抑制剂的非限制性列表包括图8中编号为8001-8003的化合物。

[0289] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与衣壳组装调节剂组合使用。在一些实施方案中,衣壳组装调节剂可以抑制HIV衣壳的组装。衣壳组装调节剂的示例包括但不限于NVR-3-778、AB-423、GLS-4、Bayer 41-4109、HAP-1、AT-1以及它们的组合、前述物质中任一种的药学上可接受的盐、和/或它们的组合。示例性衣壳组装调节剂的非限制性列表包括图9中编号为9001-9006的化合物。

[0290] 本文所述的一些实施方案涉及改善或治疗HIV感染的方法,所述方法可包括使由HIV感染的细胞与有效量的下列物质接触:式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,与一种或多种抗逆转录病毒疗法(ART)试剂(诸如非核苷转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、融合/进入抑制剂(也称为CCR5拮抗剂)、整合酶链转移抑制剂(INSTI))、和HIV其它抗逆转录病毒疗法化合物、或前述物质中任一种的药学上可接受的盐的组合。

[0291] 本文所述的一些实施方案涉及改善或治疗HIV感染的方法,所述方法可包括向患有HIV感染的受治疗者施用有效量的下列物质:式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,与一种或多种抗逆转录病毒疗法(ART)试剂(诸如非核苷转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、融合/进入抑制剂(也称为CCR5拮抗剂)、整合酶链转移抑制剂(INSTI))、和其它抗病毒化合物、或前述物质中任一种的药学上可接受的盐的组合。

[0292] 本文所述的一些实施方案涉及抑制HIV病毒的复制的方法,所述方法可包括使由HIV病毒感染的细胞与有效量的下列物质接触:式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,与一种或多种抗逆转录病毒疗法(ART)试剂(诸如非核苷转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、融合/进入抑制剂(也称为CCR5拮抗剂)、整合酶链转移抑制剂(INSTI))、和其它抗病毒化合物、或前述物质中任一种的药学上可接受的盐的组合。

[0293] 本文所述的一些实施方案涉及抑制HIV病毒的复制的方法,所述方法可包括向由HIV病毒感染的受治疗者施用有效量的下列物质:式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,与一种或多种抗逆转录病毒疗法(ART)试剂(诸如非核苷转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、融合/进入抑制剂(也称为CCR5拮抗剂)、整合酶链转移抑制剂(INSTI))、和其它抗病毒化合物、或前述物质中任一种的药学上可接受的盐的组合。

[0294] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种附加试剂一起以单一药物组合物形式施用。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种附加试剂以两种或更多种单独的药物组合物形式施用。例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以一种药物组合物形式施用,并且附加试剂中的至少一种可以第二药物组合物形式施用。如果存在至少两种附加试剂,则附加试剂中的一种或多种可以在包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的第一药物组合物中,并且其它附加试剂中的至少一种可以在第二药物组合物中。

[0295] 当使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、和一种或多种附加试剂的药物组合物时,给药量和给药方案在本领域技术人员知识范围内。例如,当使用本领域公认的给药量和给药方案进行常规护理治疗标准时,除了所述治疗之外,还可使用如本文所述的有效量或给药方案施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,或替代组合法的一种试剂。

[0296] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种附加试剂的施用顺序可改变。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可在所有附加试剂之前施用。在其它实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可在至少一种附加试剂之前施用。在其它实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种附加试剂同时施用。在其它实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可在施用至少一种附加试剂之后施用。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可在施用所有

附加试剂之后施用。

[0297] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与图1-14中的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐和前药)的组合可导致加成效应。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与图1-14中的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐和前药)的组合可导致协同效应。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与图1-14中的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐和前药)的组合可导致强协同效应。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与图1-14中的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐和前药)的组合是不拮抗的。

[0298] 如本文所用,术语“拮抗的”意指相比于单独测定每种化合物的活性时(即,作为单一化合物)以组合形式的化合物的总和,化合物的组合的活性较低。如本文所用,术语“协同效应”意指化合物的组合的活性大于在单独测定每种化合物的活性时以组合形式的化合物的单独活性的总和。如本文所用,术语“加成效应”意指化合物的组合的活性约等于在单独测定每种化合物的活性时以组合形式的化合物的单独活性的总和。

[0299] 利用式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐与图1-14中的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)的组合的潜在优点可为,相比于在不具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐的情况下,施用图1-14的一种或多种化合物(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)时实现相同治疗效果所需的量,有效治疗本文所公开的病症(例如,HBV)所需的图1-14的一种或多种化合物(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)量减少。例如,当以单一疗法施用,相比于图1-14的化合物(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)的量,实现相同病毒载量所需的图1-14的一种或多种化合物(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)的量可更少。利用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与图1-14的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)的组合的另一潜在优点是,与作为单一疗法施用一种化合物时产生的屏障相比,使用具有不同作用机制的两种或更多种化合物可产生对抗性病毒株发展的更高屏障。

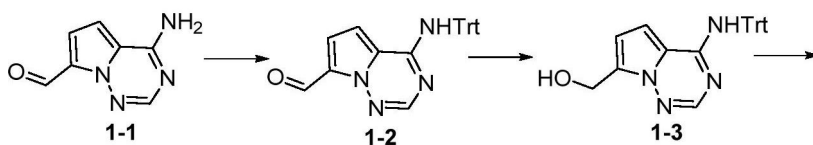
[0300] 利用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与图1-14中的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)组合的附加优点可包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和图1-14的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)之间的减少至不具有交叉抗性;用于消除式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和图1-14中的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)的不同路径;式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和图1-14中的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)之间的较少至不具有重叠毒性;对细胞色素P450具有较少至不具有显著影响;式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和图1-14中的一种或多种附加试剂(包括前述物质中任一种的药学上可接受的盐)之间的较少至不具有药代动力学相互作用;与当化合物以单一疗法施用相比,实现持续病毒反应的受治疗者的更大百分比,和/或与当化合物以单一疗法施用相比,实现持续病毒反应的治疗时间的减少。

[0301] 实施例

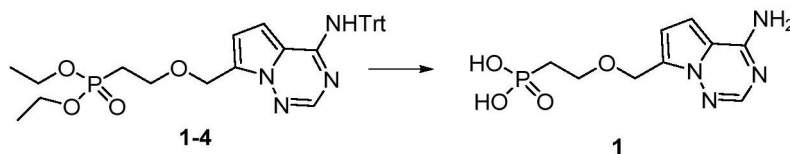
[0302] 在以下实施例中进一步详细公开了其它实施方案,这些实施例不旨在以任何方式限制权利要求的范围。

[0303] 实施例1

[0304] (2-((4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲氧基)乙基)膦酸(化合物1)



[0305]



[0306] 向1-1 (300mg, 1.85mmol, WO 2013/124316, 2013年8月29日公布) 的DCM (5mL) 溶液中按顺序加入三苯甲基氯 (TrtCl) (670mg, 2.4mmol)、硝酸银 (AgNO_3) (406mg, 2.4mmol) 和2,4,6-三甲基吡啶 (0.7mL, 5.6mmol)。将混合物在室温 (RT) 下搅拌15小时。过滤后, 将水 (100mL) 加入滤液中, 并且用乙酸乙酯 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取混合物。将合并的有机相真空浓缩以获得残余物, 其进一步通过硅胶柱 (石油醚 (PE): 乙酸乙酯 (EA) = 3:1) 纯化以获得白色固体状1-2 (390mg, 52%)。ESI-LCMS: m/z 405.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

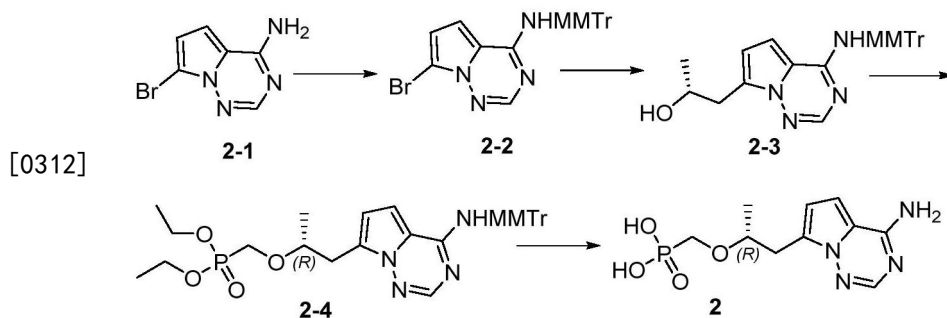
[0307] 向1-2 (340mg, 0.8mmol) 的MeOH (4mL) 溶液中加入 NaBH_4 (80mg, 2.1mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时。加入水 (10mL) 以淬灭反应。用EA ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取混合物, 并且将有机相真空浓缩以获得残余物。将残余物用硅胶柱进一步纯化以获得白色固体状1-3 (285mg, 81%)。ESI-LCMS: m/z 407.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0308] 在 N_2 下于 0°C 下, 向 NaH (43mg, 1.8mmol) 在无水的THF (1mL) 中的悬浮液中加入1-3 (240mg, 0.6mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌0.5小时。加入乙烯基膦酸二乙酯 (1.23g, 5.0mmol)。将混合物升温至室温, 并搅拌3小时。加入水以淬灭反应。混合物用EA ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥、浓缩并通过硅胶柱纯化以获得1-4 (200mg, 43%)。ESI-LCMS: m/z 571.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0309] 在 0°C 下, 向1-4 (170mg, 0.30mmol) 的DCM (1mL) 溶液中加入TMSBr (0.98mL, 7.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。真空移除混合物以产生黄色残余物。加入饱和 Na_2CO_3 水溶液, 并且将pH调节至9。用EA ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取水溶液。将水层的pH用2M HCl调节至4-5, 并且然后用EA ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取。将合并的有机相真空浓缩以获得粗产物, 该粗产物直接用于下一步骤。向上述粗产物的DCM (0.5mL) 溶液中加入TFA (0.5mL)。将反应在 40°C 下搅拌2.5小时。真空除去TFA, 并且通过RP-HPLC进一步纯化剩余的残余物, 以获得白色固体状1 (39mg, 48%)。ESI-LCMS: m/z 273.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0310] 实施例2

[0311] (R)-(((1-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(化合物2)



[0313] 在0℃下,向2-1 (3.85g, 18.1mmol, WO 2007/64931, 2007年6月7日公布) 的无水DMF (30mL) 溶液中加入NaH (1.08g, 27.1mmol)。将反应在N₂下搅拌0.5小时。加入MMTrCl (6.14g, 19.9mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。加入水以淬灭反应。用EA (3×100mL) 萃取混合物。将有机相合并,并且然后经Na₂SO₄干燥。过滤后,将溶液真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过柱层析 (PE:EA=20:1) 进一步纯化,以获得白色固体状2-2 (3.8g, 45%)。ESI-LCMS: m/z 485.2 [M+H]⁺。

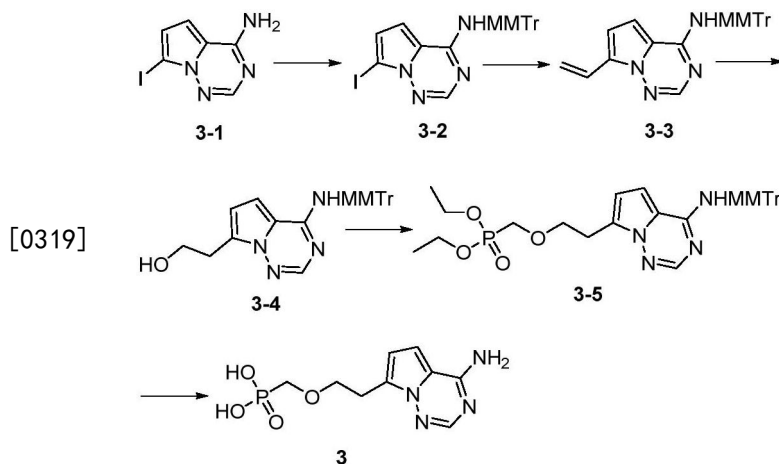
[0314] 在-78℃下,向2-2 (3.80g, 7.83mmol) 的THF (36mL) 溶液中滴加n-BuLi (540mg, 23.5mmol)。将混合物在-78℃下搅拌20分钟。在-78℃下在15分钟内,缓慢加入(R)-2-甲基环氧乙烷 (4.55g, 78.3mmol)。将反应缓慢升温至室温,并且然后在室温下搅拌2小时。此后,用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应,用EA (3×100mL) 萃取混合物。将有机相真空浓缩以获得粗产物,其通过硅胶柱 (PE:EA=2:1) 进一步纯化以获得白色固体状2-3 (1.4g, 38%)。ESI-LCMS: m/z 465.3 [M+H]⁺。

[0315] 在N₂下于0℃下,向NaH (832mg, 21mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液中加入2-3 (225mg, 0.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。加入(二乙氧基磷酰基)三氟甲磺酸甲酯 (3.12g, 10.4mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。加入水以淬灭反应,并且混合物用EA (3×20mL) 萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥、浓缩并通过硅胶柱纯化以获得2-4 (694mg, 42%)。ESI-LCMS: m/z 615.4 [M+H]⁺。

[0316] 在0℃下,向2-4 (700mg, 1.14mmol) 的无水CH₃CN (4mL) 溶液中滴加TMSBr (3.8mL, 28.5mmol)。然后将反应在50℃下搅拌1小时。然后将混合物真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过RP-HPLC进一步纯化以获得白色固体状2 (89mg, 27%)。ESI-LCMS: m/z 287.1 [M+H]⁺。

[0317] 实施例3

[0318] ((2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)乙氧基)甲基)膦酸(化合物3)



[0320] 在0℃下,向3-1 (2.08g, 8.0mmol, WO 2015/133395, 2005年9月11日公布)的无水DMF (20mL) 溶液中加入NaH (0.29g, 12mmol)。将反应在N₂下搅拌0.5小时。在N₂下加入MMTrCl (2.71g, 8.8mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。加入水以淬灭反应。用EA (3×100mL) 萃取混合物。将有机相合并,并且然后经Na₂SO₄干燥。过滤后,将溶液真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过柱层析 (PE:EA=20:1) 进一步纯化以获得3-2 (3.5g, 82%)。ESI-LCMS:m/z 533.1 [M+H]⁺。

[0321] 向3-2 (3.02g, 5.7mmol) 的混合溶剂 (乙腈:H₂O=9:1, 35mL) 溶液中加入乙烯三氟硼酸钾 (1g, 7.4mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0.66g, 0.6mmol) 和Cs₂CO₃ (5.56g, 17mmol)。在N₂下于65℃下将混合物搅拌过夜。加入水,并且用DCM (3×100mL) 萃取混合物。将有机层浓缩并通过柱层析 (PE:EA=20:1) 纯化以获得3-3 (1.19g, 48%)。ESI-LCMS:m/z 433.2 [M+H]⁺。

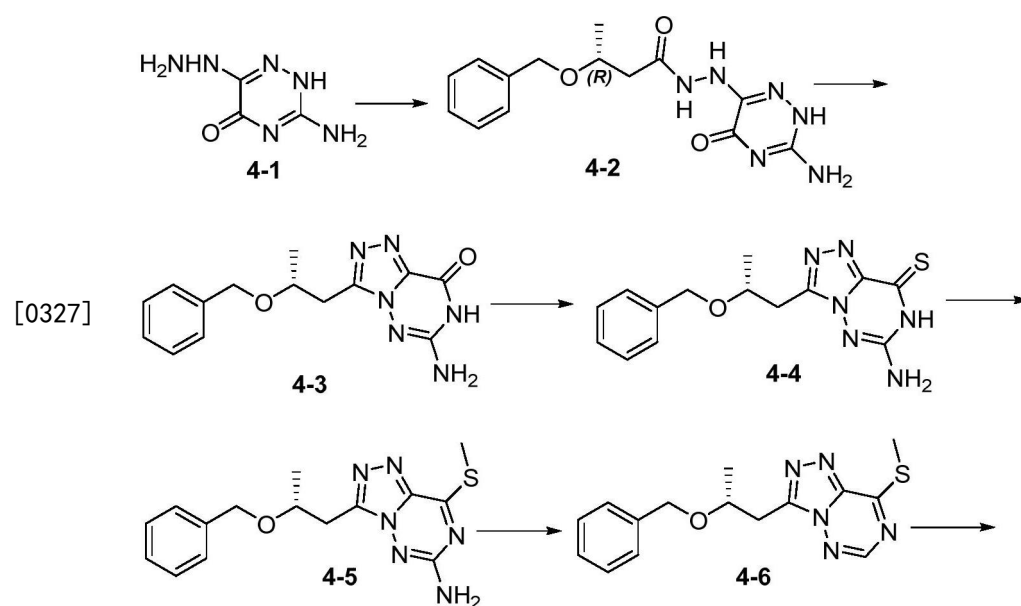
[0322] 在N₂下于0℃下,向3-3 (2.13g, 4.9mmol) 的THF (12.4mL) 溶液中加入2M BH₃-THF溶液 (12.4mL, 24.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时并且在室温下搅拌过夜。然后将混合物冷却至0℃,并且加入1M NaOH水溶液 (3mL) 和30% H₂O₂ (3mL)。将混合物在室温下搅拌6小时。然后用EA (3×50mL) 萃取混合物。将有机层经无水Na₂SO₄干燥。真空浓缩后,将残余物通过柱层析 (PE:EA=2:1) 进一步纯化以获得产物3-4 (0.62g, 28%)。ESI-LCMS:m/z 451.0 [M+H]⁺。

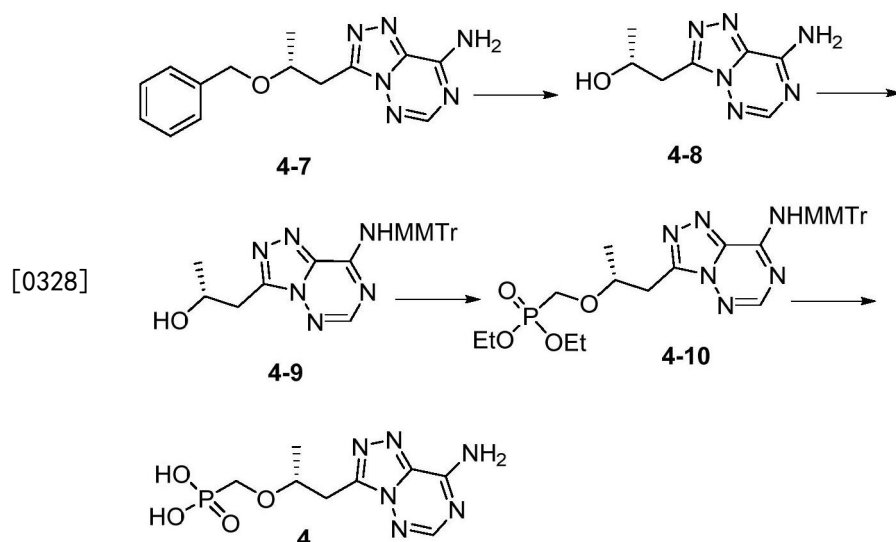
[0323] 在N₂下于-20℃下,向NaH (0.2g, 5mmol) 在THF (1.5mL) 中的悬浮液中加入3-4 (225mg, 0.5mmol)。将混合物在-20℃下搅拌0.5小时。加入(二乙氧基磷酰基)三氟甲磺酸甲酯 (1.23g, 5mmol), 并且将混合物在-20℃到室温搅拌3小时。加入水以淬灭反应,并且用EA (3×20mL) 萃取混合物。将有机层经Na₂SO₄干燥、浓缩并通过硅胶柱纯化以获得3-5 (250mg, 83%)。ESI-LCMS:m/z 601.4 [M+H]⁺。

[0324] 在0℃下,向3-5 (300mg, 0.5mmol) 的无水乙腈 (1.65mL) 溶液中加入TMSBr (1.65mL, 12.5mmol)。然后将混合物在50℃下搅拌1.0小时。将混合物真空浓缩,并且然后通过制备型HPLC纯化,以获得3 (30.8mg, 23%)。ESI-LCMS:m/z 273.1 [M+H]⁺。

[0325] 实施例4

[0326] (R)-(((1-(8-氨基-[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三嗪-3-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(化合物4)





[0329] 向4-1 (5.0g, 25.7mmol, Lovelette, C.A., J. Heterocyclic Chem. (1979) 16 (3): 555-559) 和EEDQ (6.30g, 25.7mmol) 的EtOH (498mL) 溶液中加入(R)-3-(苄氧基)丁酸 (3.66g, 25.7mmol) 的EtOH (498mL) 和H₂O (32mL) 溶液。将混合物在66℃下搅拌过夜。通过过滤收集沉淀4-2, 所述沉淀直接用于下一步骤。将4-2溶于乙二醇 (60mL) 中, 并将混合物在MW 下于200℃下搅拌2小时。加入饱和盐水, 并且用EA (5×300mL) 萃取混合物。将合并的有机相浓缩以获得残余物, 所述残余物通过硅胶 (DCM:MeOH=30:1) 纯化以获得4-3 (2.49g, 对于两个步骤而言为32%)。ESI-LCMS:m/z 301.3 [M+H]⁺。

[0330] 向4-3 (400mg, 1.3mmol) 的吡啶 (10mL) 溶液中加入P₂S₅ (592mg, 2.7mmol)。将混合物在140℃下搅拌3小时。然后加入水 (20mL), 并将混合物在室温下搅拌另外1小时。用EA (3×100mL) 萃取混合物, 并将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 将溶液真空中浓缩以获得4-4, 其直接用于下一步骤。向4-4的DCM (20mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.74mL, 4.3mmol) 和CH₃I (0.09mL, 1.6mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时。真空除去溶剂, 并且通过柱层析进一步纯化残余物, 以获得4-5 (0.28g, 对于两个步骤而言为64%)。ESI-LCMS:m/z 331.1 [M+H]⁺。

[0331] 向4-5 (0.25g, 0.8mmol) 的THF (10mL) 溶液中加入硝酸叔丁酯 (0.9mL, 7.6mmol)。将混合物在N₂气氛下于50℃下搅拌2小时。真空除去溶剂以获得粗产物4-6, 其无需进一步纯化而直接使用。在Par反应器中, 将4-6溶于铵在甲醇 (10mL) 中的2M溶液中。将混合物在80℃下搅拌过夜。真空除去溶剂, 并且通过柱层析进一步纯化残余物, 以获得4-7 (86mg, 对于两个步骤而言为40%收率)。ESI-LCMS:m/z 285.1 [M+H]⁺。

[0332] 在-78℃下, 向4-7 (1.00g, 3.5mmol) 的DCM (20mL) 溶液中加入1M BCl₃ DCM (6.4mL)。将反应在-78℃下搅拌2小时, 并且然后在0℃下搅拌0.5小时。加入2M NH₃ 甲醇溶液以将pH调节至10。将混合物真空浓缩, 然后通过柱层析纯化以获得4-8 (680mg, 98%)。ESI-LCMS:m/z 195.1 [M+H]⁺。

[0333] 在0℃下, 向4-8 (50mg, 0.3mmol) 的无水DMF (1mL) 溶液中加入NaH (26mg, 0.6mmol)。将反应在N₂下搅拌0.5小时。然后在N₂下加入MMTrCl (79mg, 0.3mmol)。将混合物在室温下搅拌2.0小时。加入水以淬灭反应。用EA (3×20mL) 萃取混合物。将有机相合并, 并且经Na₂SO₄干燥。过滤后, 将溶液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (PE:EA=20:1) 进一步

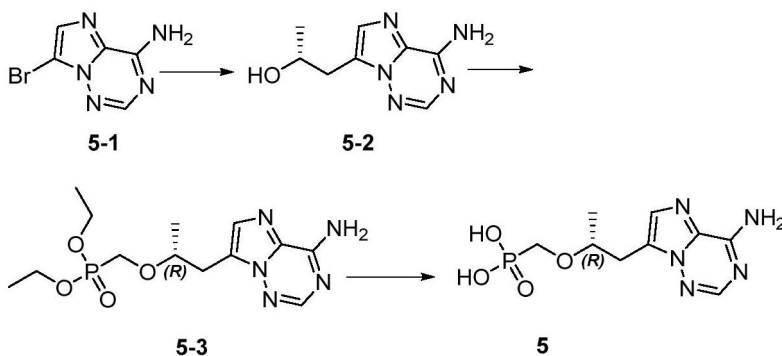
纯化,以获得白色固体状4-9 (80mg, 60%)。ESI-LCMS:m/z 467.2[M+H]⁺。

[0334] 在N₂下于0℃,向NaH (189mg, 4.7mmol) 在THF (1mL) 中的悬浮液中加入4-9 (220mg, 0.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。加入(二乙氧基磷酰基) 三氟甲磺酸甲酯 (708mg, 2.4mmol), 并且将混合物在室温下搅拌5小时。加入水以淬灭反应。用EA (3×20mL) 萃取混合物。将有机层经Na₂SO₄干燥、浓缩并通过硅胶柱纯化以获得4-10 (119mg, 43%)。ESI-LCMS:m/z 589.4[M+H]⁺。

[0335] 在0℃下,向4-10 (300mg, 0.5mmol) 的无水CH₃CN (3mL) 溶液中滴加TMSBr (1.7mL, 12.7mmol)。将反应在室温下搅拌6小时。然后将混合物真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过制备型HPLC进一步纯化以获得白色固体状4 (43.2mg, 30%)。ESI-LCMS:m/z 289.2[M+H]⁺。

[0336] 实施例5

[0337] (R)-(((1-(4-氨基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(化合物5)



[0338]

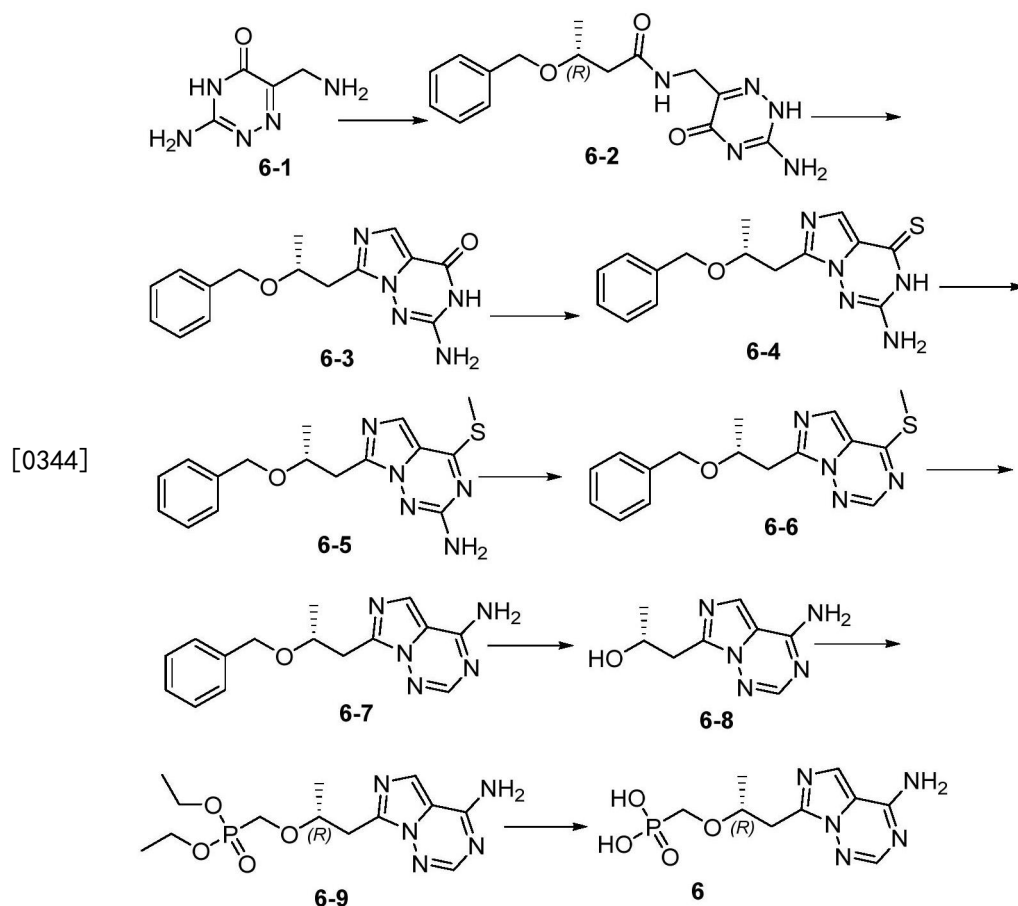
[0339] 将5-1 (1.00g, 4.7mmol, Lindell等人, ACS Med. Chem. Lett. (2010) 1 (6):286-289) 和1,3-二氯-1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷 (2.21g, 7mmol) 的THF (20mL) 溶液在室温下搅拌3小时。将混合物冷却至-78℃。滴加n-BuLi (28.0mmol, 1.8mL), 并在-78℃下搅拌1小时。滴加(R)-2-甲基环氧乙烷 (2.71g, 46.7mmol), 并将混合物升温至室温并搅拌2小时。加入水 (0.5mL) 以淬灭反应, 并且用DCM (3×20mL) 萃取混合物。将有机相浓缩并通过快速柱纯化以获得5-2 (0.50g, 55%)。ESI-LCMS:m/z 194.1[M+H]⁺。

[0340] 将5-2 (100mg, 0.5mmol) 和(t-BuO)₂Mg (264mg, 1.55mmol) 的NMP (1mL) 溶液在70℃下搅拌10分钟。加入对甲苯基磺酰氧基甲基膦酸二乙基酯 (250mg, 0.8mmol), 并将混合物在70℃下搅拌过夜。加入水, 并且用Et (3×100mL) 萃取该混合物。将有机层经Na₂SO₄干燥, 并且然后浓缩以获得残余物, 其通过制备型TLC纯化以获得无色油状5-3 (81mg, 45%)。ESI-LCMS:m/z 344.1[M+H]⁺。

[0341] 在0℃下,向5-3 (0.21g, 0.6mmol) 的CH₃CN (2.30mL) 溶液中滴加TMSBr (1.92mL, 14.6mmol)。在室温下将混合物搅拌3小时。将混合物在减压下浓缩并通过RP-HPLC纯化以获得白色固体状5 (80.0mg, 48%)。ESI-LCMS:m/z 288.2 (M+H)⁺。

[0342] 实施例6

[0343] (R)-(((1-(4-氨基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(化合物6)



[0345] 向6-1 (1.77g, 10mmol, Mitchell等人, J. Heterocyclic Chem. (1984) 21 (3) : 697-699) 在混合的EtOH和水溶剂 (EtOH:H₂O=10:2, 48mL) 中的溶液中加入 (R)-3-(苄氧基)丁酸 (2.14g, 11mmol)、EEDQ (2.72g, 11mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (2.09mL, 12mmol)。将反应在N₂气氛下于85℃下搅拌过夜。真空移除溶剂以获得6-2作为残余物, 其通过柱层析纯化 (2.51g, 79%)。ESI-LCMS:m/z 318.3 [M+H]⁺。

[0346] 向6-2 (6.97g, 22mmol) 的乙腈 (70mL) 溶液中滴加POCl₃ (6.73g, 44mmol)。将混合物在N₂气氛下于80℃下搅拌5小时。反应通过加入饱和Na₂CO₃水溶液淬灭, 以将pH调节至10。用EA (3×200mL) 萃取混合物。将有机相浓缩以提供粗制6-3, 其直接用于下一步骤。向6-3的吡啶 (60mL) 溶液中加入P₂S₅ (7.67g, 36.2mmol)。将反应在N₂气氛下于100℃下搅拌过夜。真空除去吡啶。然后加入水 (100mL) 并将混合物在室温下搅拌1小时。过滤沉淀以获得粗制6-4, 其直接用于下一步骤。向6-4的DCM (60mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (6.27mL, 36mmol) 和CH₃I (1.35mL, 21.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。真空除去溶剂, 并且通过柱层析进一步纯化残余物, 以获得6-5 (1.98g, 对于三个步骤而言为27%)。ESI-LCMS:m/z 330.2 [M+H]⁺。

[0347] 向6-5 (1.98g, 6mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入硝酸叔丁酯 (6.18g, 60mmol)。将混合物在N₂气氛下于60℃下搅拌2小时。真空除去溶剂以获得粗制6-6, 而无需进一步纯化。在Par反应器中, 将6-6溶于铵在甲醇 (20mL) 中的2M溶液中。将混合物在80℃下搅拌过夜。真空除去溶剂, 并且通过柱层析进一步纯化残余物, 以获得6-7 (724mg, 对于两个步骤而言为42%)。ESI-LCMS:m/z=284.3 [M+H]⁺。

[0348] 在-78℃下, 向6-7 (724mg, 2.55mmol) 的DCM (10mL) 溶液中滴加1M BCl₃ (6.4mL,

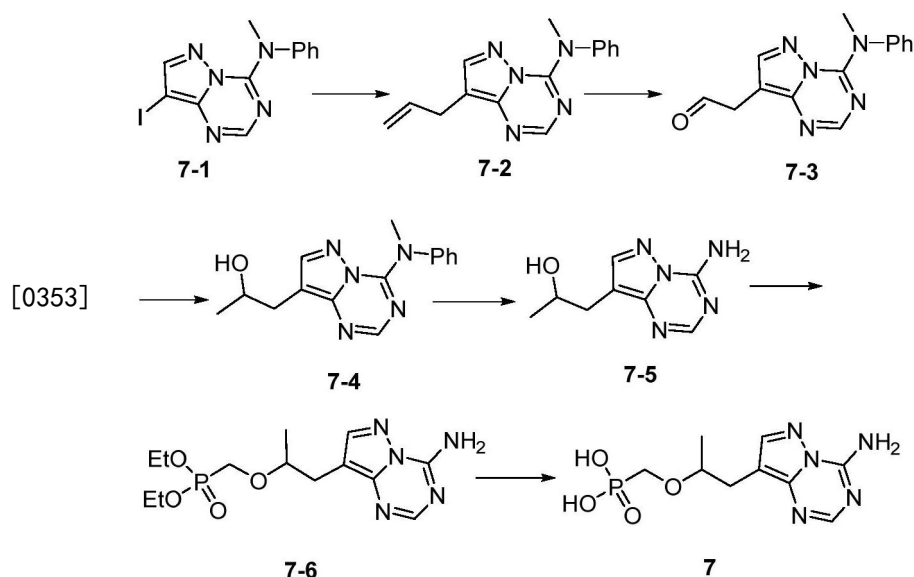
6.4mmol) 的DCM溶液。将反应在-78℃下搅拌1.5小时,并且然后在0℃下搅拌0.5小时。加入2M NH_3 甲醇溶液以将pH调节至10。将混合物真空浓缩,然后通过柱层析纯化以获得6-8 (380mg, 78%)。ESI-LCMS: m/z 194.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0349] 向6-8 (380mg, 1.97mmol) 的DCM (2mL) 溶液中加入 $\text{Mg}(\text{O}^t\text{Bu})_2$ (1.02g, 6.0mmol)。将混合物在 N_2 气氛下于70℃下搅拌30分钟。在 N_2 气氛下,加入对甲苯磺酰氧基甲基膦二乙酯 (510mg, 3mmol) 的NMP (2mL) 溶液。将混合物在70℃下搅拌过夜。通过加入水淬灭反应。由EA (3×30mL) 萃取混合物。将有机层浓缩并通过柱层析纯化以获得6-9 (180mg, 27%)。ESI-LCMS: m/z 344.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0350] 在0℃下,向6-9 (45mg, 0.1mmol) 的乙腈 (0.5mL) 溶液中滴加TMSBr (0.31mL, 3.3mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。加入另一部分TMSBr (0.15mL), 并且将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化以获得6 (18mg, 48%)。ESI-LCMS: m/z 288.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0351] 实施例7

[0352] (1-(4-氨基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)丙-2-基氧基)甲基膦酸(化合物7)



[0354] 向7-1 (12g, 34.2mmol, Lefoix等人, J.Org.Chem. (2014) 79:3221-3227) 的无水DMF (100mL) 溶液中加入LiCl (1.88g, 44.4mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.9g, 6.8mmol)。在室温下滴加烯丙基三丁基锡 (13.58g, 41mmol), 并且将混合物在100℃下搅拌2小时。用水淬灭反应, 并且用EA (3×50mL) 萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤, 并且经 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 将滤液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过硅胶柱 (PE:EA=5:1) 进一步纯化, 以获得黄色油状7-2 (6.06g, 67%)。ESI-LCMS: m/z 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

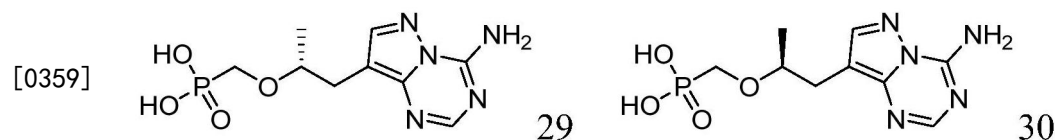
[0355] 向7-2 (6.06g, 22.8mmol) 的二氧杂环己烷 (50mL) 溶液中加入NMO (2.12g, 68.5mmol) 和 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (252mg, 690 μmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将反应用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬灭, 并且然后用EA (4×50mL) 萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 将滤液真空浓缩以获得直接用于下一步骤的二醇产物。二醇的二氧杂环己烷: H_2O =10:1 (55mL) 的溶液中加入 NaIO_4 (9.77g, 45.7mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。加入水 (10mL), 并且用EA (3×20mL) 萃取混合物。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 将滤液真空浓缩以获得黄色油状7-3, 其直接用于下一步骤。将7-3溶于无水THF (50mL) 中, 并且在0℃

下滴加MeMgBr (3.78g, 36.3mmol)。在室温下搅拌1小时后,用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应。用EA (3×20mL) 萃取混合物。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过硅胶柱(PE:EA=1:1)进一步纯化,以获得白色固体状7-4 (1.6g, 22% 收率)。ESI-LCMS:m/z 284[M+H]⁺。

[0356] 在Par反应器中,向7-4 (130mg, 0.5mmol) 的MeOH (20mL) 溶液中加入铵在甲醇 (0.77mL, 5.4mmol) 中的7M溶液。将混合物在100℃下搅拌过夜。真空浓缩后,通过凝胶硅胶柱(DCM:MeOH=10:1) 纯化混合物,以获得白色粉末状7-5。ESI-LCMS:m/z 194[M+H]⁺。

[0357] 在N₂下向7-5 (130mg, 0.7mmol) 的无水NMP (500mL) 溶液中加入(t-BuO)₂Mg (456mg, 2.7mmol)。将混合物在80℃下搅拌10分钟。加入(甲苯磺酰氧基) 甲基膦酸二乙酯 (432mg, 1.3mmol) 的NMP (300μL) 溶液,并且将混合物在90℃下搅拌1小时。加入水 (5mL), 并且用EtOAc (6×10mL) 萃取混合物。然后将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH=10:1) 进一步纯化,以获得无色固体状7-6 (117mg, 51%)。ESI-LCMS:m/z 344[M+H]⁺。

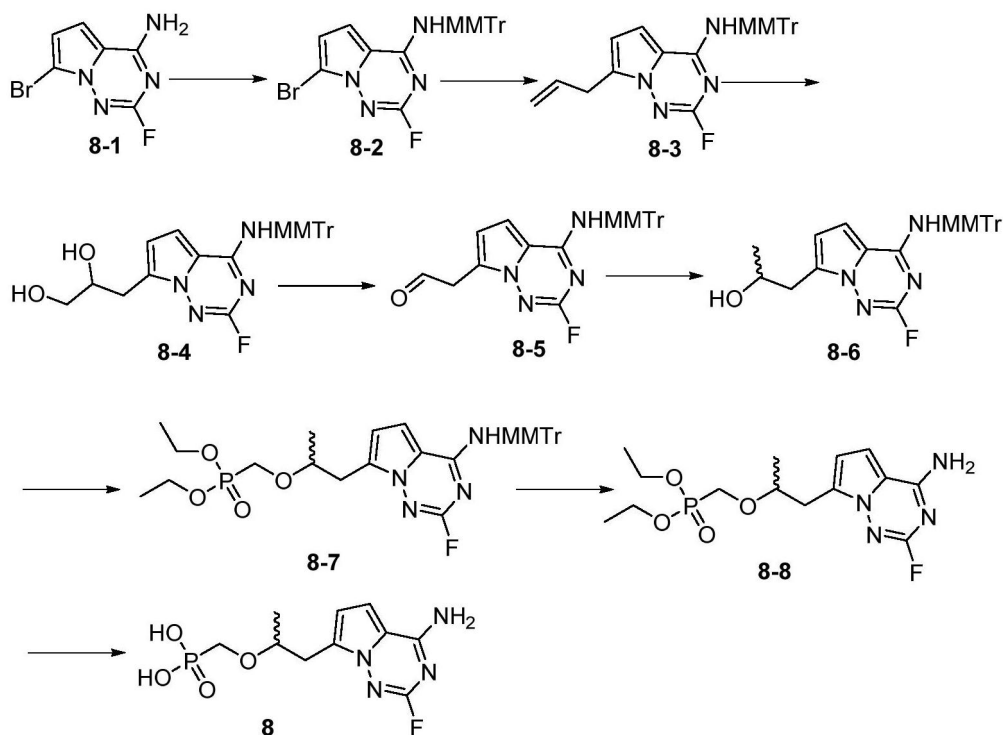
[0358] 在0℃下,在N₂下,向7-6 (117mg, 0.3mmol) 的无水CH₃CN (1.2mL) 溶液中加入TMSBr (1.1mL, 8.5mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。真空浓缩后,通过制备型HPLC纯化混合物,以获得白色粉末状7 (48.2mg, 49%)。ESI-LCMS:m/z 288[M+H]⁺。



[0360] 通过SFC分离外消旋的7以获得对映体29和30。化合物29和30在上文以任意分配的相对立体化学示出。

[0361] 实施例8

[0362] (((1-(4-氨基-2-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸 (化合物8)



[0363]

[0364] 在0℃下,向8-1 (9.9g, 42.9mmol, 根据U.S. 2015/133395中提供的程序制备) 的DMF (100mL) 溶液中加入NaH (2.06g, 85.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。加入MMTrCl (13.2g, 42.9mmol), 并将混合物在室温下搅拌2小时。加入水, 并且用EA (3×400mL) 萃取混合物。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩。通过硅胶柱纯化所得的混合物 (PE:EA=20:1) 以获得白色固体状8-2 (19.6g, 91%)。ESI-LCMS:m/z=503.1 [M+H]⁺。

[0365] 在N₂气氛下于100℃下将8-2 (19.6g, 38.9mmol)、烯丙基叔丁基锡 (16.8g, 50.6mmol)、Pd(PPh₃)₄ (8.99g, 7.8mmol) 和LiCl (2.15g, 50.6mmol) 的DMF (200mL) 溶液搅拌1小时。将混合物冷却至室温并且加入水。用EA (3×400mL) 萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶柱 (PE:EA=60:1) 纯化以获得白色固体状8-3 (13.8g, 76%)。ESI-LCMS:m/z=465.2 [M+H]⁺。

[0366] 在室温下将8-3 (13.8g, 29.7mmol)、K₂O·S₂O₈·2H₂O (328mg, 0.9mmol) 和50% NMO水溶液 (20.9g, 89.1mmol) 的二氧杂环己烷 (200mL) 溶液搅拌2小时。加入水, 并且用Et (3×400mL) 萃取混合物。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶柱 (DCM:MeOH=50:1) 纯化以获得白色固体状8-4 (14.6g, 98%)。ESI-LCMS:m/z=499.2 [M+H]⁺。

[0367] 在室温下将8-4 (3.0g, 6mmol) 和NaIO₄ (2.58g, 12.0mmol) 的二氧杂环己烷 (90mL) 和H₂O (9mL) 溶液搅拌2小时。加入水, 并且用Et (3×200mL) 萃取混合物。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩以获得8-5, 其用于下一步骤而无需进一步纯化。在0℃下, 向8-5的无水THF (20mL) 溶液中加入甲基溴化镁 (6.0mmol, 6mL)。将混合物在0℃下搅拌2小时。加入水 (10mL), 并且用EA (3×100mL) 萃取混合物。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶柱 (PE:EA=5:1) 纯化以获得黄色固体状8-6 (1.02g, 36%)。ESI-LCMS:m/z=483.2 [M+H]⁺。

[0368] 将8-6 (1.25g, 2.6mmol) 和Mg (t-BuO)₂ (1.32g, 7.8mmol) 的NMP (6mL) 溶液在80℃下

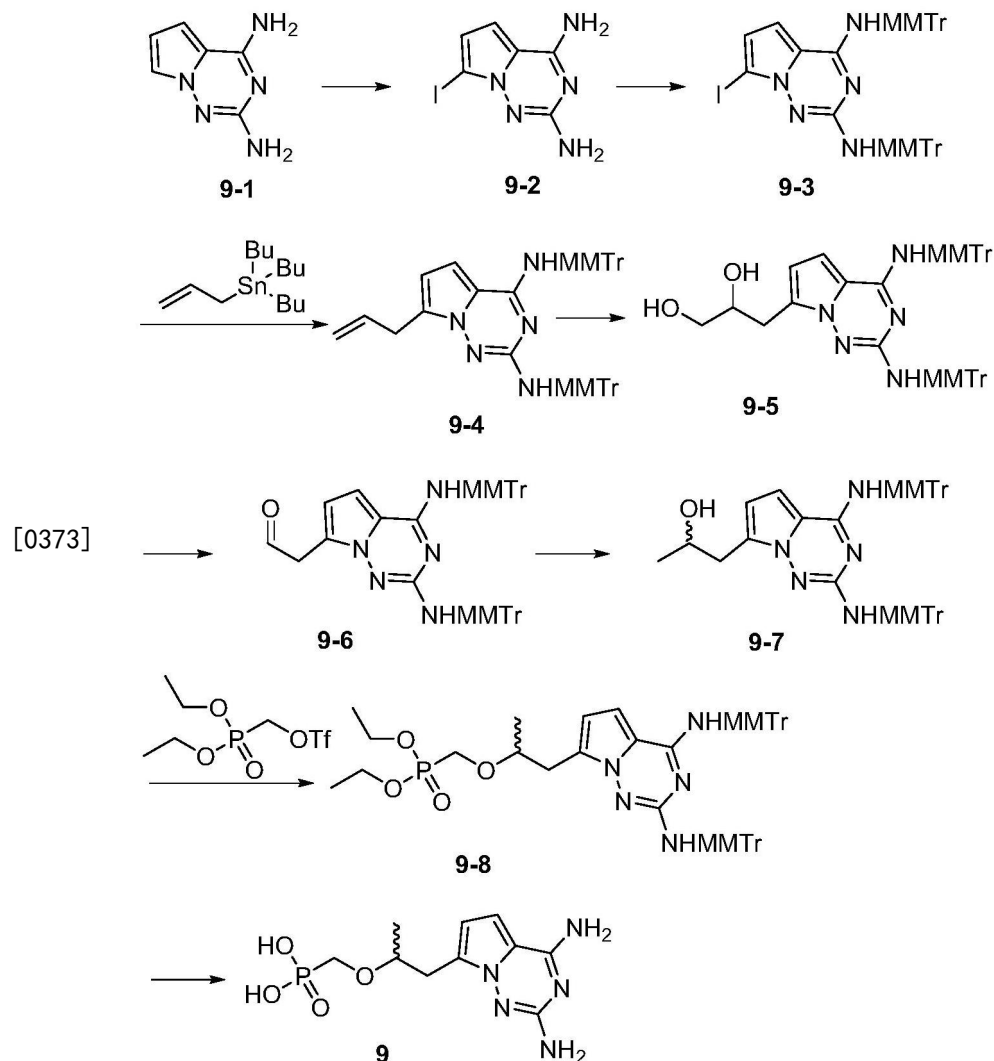
搅拌10分钟。加入(甲苯磺酰氧基)甲基膦二乙基酯(1.25g, 3.9mmol), 并将溶液在80℃下搅拌过夜。加入水, 并且用Et (3×100mL) 萃取混合物。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶柱(PE:EA=3:1)纯化以获得棕色油状8-7 (1.3g, 79%)。ESI-LCMS: m/z=633.2 [M+H]⁺。

[0369] 在70℃下将8-7 (400mg, 0.6mmol) 的80% AcOH (10mL) 溶液搅拌过夜。将混合物真空浓缩以获得残余物。将残余物溶于MeOH (10mL) 中, 并加入饱和Na₂CO₃以将pH调节至7。将混合物真空浓缩并通过硅胶柱(DCM:MeOH=70:1)纯化以获得黄色油状8-8 (120mg, 52%)。ESI-LCMS m/z=361.1 [M+H]⁺。

[0370] 向8-8 (100mg, 0.27mmol) 的ACN (1.1mL) 溶液中加入TMSBr (1.06g, 6.9mmol)。将混合物在室温下搅拌6小时。将混合物真空浓缩以获得残余物。残余物通过RP-HPLC纯化, 以获得白色固体状8 (24mg, 28%)。³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆): δ17.13 (s)。ESI-LCMS: m/z=305.1 [M+H]⁺。

[0371] 实施例9

[0372] (((1-(2,4-二氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(化合物9)



[0374] 在0℃下, 向9-1 (5.0g, 33.5mmol, 如Patil等人, J.Heterocyclic Chem. (1994) 31

(4): 781-1186中提供的制备)的DMF (50mL) 溶液中,滴加NIS (6.8g, 30mmol) 的DMF (10mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌1.5小时。完成之后,加入水 (100mL) 和EA (200mL)。萃取混合物,并将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥。将有机溶液浓缩以获得白色固体状9-2 (7.5g, 81%)。ESI-LCMS: $m/z = 276.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0375] 在 N_2 下于 0°C 下,向9-2 (10.3g, 37mmol) 的DMF (150mL) 溶液中加入NaH (3.6g, 150mmol, 60%)。将混合物在 0°C 下搅拌30分钟。加入MMTrCl (2.8g, 79mmol), 并将混合物在室温下搅拌2小时。加入水 (100mL), 并且用EA ($3 \times 400\text{mL}$) 萃取混合物。用 Na_2SO_4 将合并的有机溶液干燥,并且然后浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶柱 (PE:EA=20:1) 进一步纯化以获得白色固体状9-3 (21.0g, 68%)。

[0376] 在 N_2 下,向9-3 (600mg, 0.7mmol) 和烯丙基叔丁基锡 (315mg, 950 μmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (170mg, 150 μmol) 和LiCl (40mg, 950 μmol)。将混合物在 100°C 下搅拌1小时。加入水,并且用EA ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取混合物。用 Na_2SO_4 将有机溶液干燥并浓缩以获得残余物,其通过硅胶柱 (PE:EA=40:1) 进一步纯化以获得白色固体状9-4 (500mg, 93%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 1H), 7.40-7.19 (m, 16H), 7.18-7.08 (m, 6H), 7.01 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.02 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 5.44 (dd, $J=17.0, 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.67 (m, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.92 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。

[0377] 向9-4 (500mg, 0.7mmol) 的二氧杂环己烷 (10mL) 溶液中加入 K_2OsO_4 (7.5mg, 20 μmol) 和50% NMO 水溶液 (2mmol)。将混合物在室温下搅拌75分钟。用 Na_2SO_3 (水溶液) 淬灭反应。然后用EA ($3 \times 150\text{mL}$) 萃取混合物。用 Na_2SO_4 将合并的有机溶液干燥,并且然后浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶柱 (PE:EA=2:1) 进一步纯化以获得白色固体状9-5 (350mg, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (s, 1H), 7.37-7.17 (m, 16H), 7.17-7.06 (m, 6H), 7.00 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.93-6.83 (m, 3H), 6.78 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.08 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.27 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.12 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.27 (s, 1H), 2.99 (ddt, $J=35.2, 11.0, 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.34-2.17 (m, 2H)。

[0378] 向9-5 (300mg, 0.4mmol) 的二氧杂环己烷 (6mL) 和 H_2O (0.5mL) 溶液中加入 NaIO_4 (167mg, 0.8mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。加入水 (10mL), 并且用EA ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取混合物。合并的有机溶液经无水 Na_2SO_4 干燥,并且浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶柱 (PE:EA=12:1) 进一步纯化以获得浅黄色固体状9-6 (110mg, 38%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 16H), 7.15 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.01 (m, 4H), 6.98 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.17 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.26 (s, 2H)。

[0379] 在 0°C 下,向9-6 (420mg, 0.57mmol) 的无水THF (4mL) 溶液中滴加 MeMgBr (2mL, 2mmol, 1M)。将溶液在 0°C 下搅拌2小时。然后用水淬灭反应,并且用EA ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取混合物。然后,合并的有机溶液经无水 Na_2SO_4 干燥,并且浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶柱 (PE:EA=10:1) 进一步纯化以获得浅黄色固体状9-7 (210mg, 49%)。ESI-LCMS: $m/z = 480.4.4 [\text{M}+\text{H}-\text{MMTr}]^+$ 。

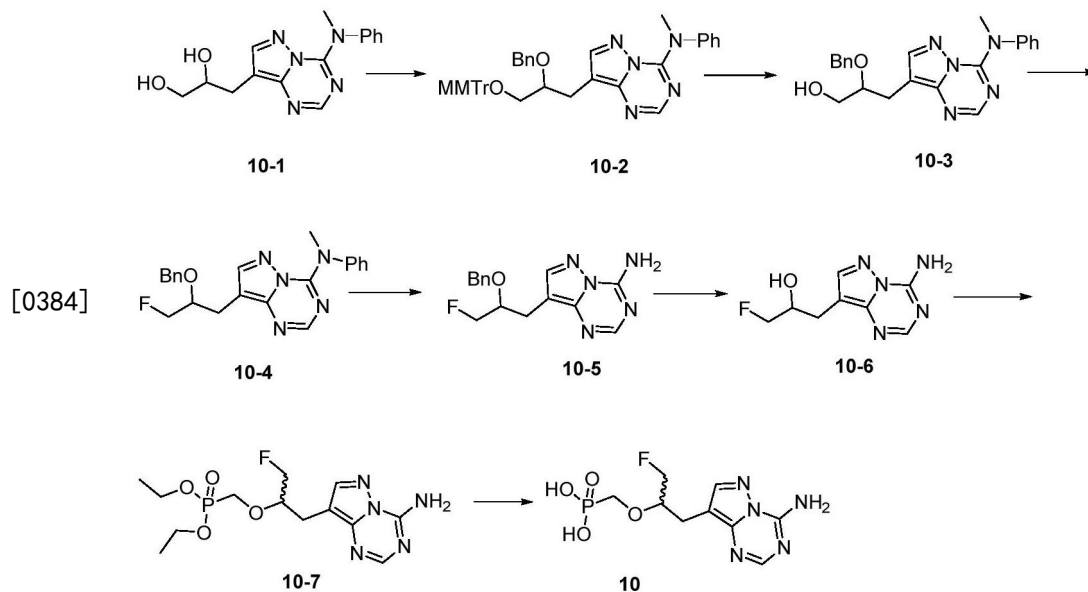
[0380] 在 N_2 下于 0°C 下,向9-7 (200mg, 0.3mmol) 的THF (0.8mL) 溶液中加入NaH (64mg, 2.7mmol)。0.5小时后,加入(二乙氧基磷酰基)三氟甲磺酸甲酯 (798mg, 2.7mmol), 并且将混

合物在室温下搅拌过夜。反应用 H_2O 淬灭,并且混合物用EA ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机溶液经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶柱 (PE:EA:DCM=5:1:1) 进一步纯化以获得浅黄色固体状9-8 (100mg, 42%)。ESI-LCMS: $m/z=630.5[M+H-MTr]^+$ 。

[0381] 向9-8 (400mg, 0.4mmol) 的DCM (3mL) 溶液中滴加TMSBr (1.8mL, 22.2mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应浓缩以获得粗产物,所述粗产物通过RP--HPLC进一步纯化以获得白色固体状9 (40mg, 30%)。ESI-LCMS: $m/z=302.2[M+H]^+$ 。

[0382] 实施例10

[0383] (1-(4-氨基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)-3-氟丙-2-基氧基)甲基膦酸(化合物10)



[0385] 在 0°C 下,向10-1 (14.6g, 48.8mmol) 的DCM (100mL) 溶液中加入TEA (14.8g, 146.3mmol, 21mL)、DMAP (1.19g, 9.8mmol) 和MMTr-Cl (2.6g, 73.2mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (50mL)。将混合物用DCM ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取,并且经 Na_2SO_4 干燥。真空除去有机溶剂以获得粗产物,所述粗产物通过硅胶柱 (PE:EA=10:1) 纯化以获得白色粉末状产物 (13.5g)。在 0°C 下,向MMTr保护的产物 (13.5g, 23.6mmol) 的DMF (100mL) 溶液中加入NaH (850mg, 35.4mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌30分钟。加入BnBr (6.1g, 35.43mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。然后将混合物冷却至 0°C ,并且用冰水 (200mL) 淬灭反应。将混合物用EA ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取,并且经 Na_2SO_4 干燥。将有机溶剂合并,并真空移除以获得10-2 (14.6g, 46%)。ESI-LCMS: $m/z=684[M+Na]^+$ 。

[0386] 向10-2 (3.5g, 5.3mmol) 的DCM (25mL) 溶液中加入TFA (1.5mL),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将溶液真空移除,并且加入饱和 Na_2CO_3 以将pH调节至7~8。将混合物用EA ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取,并且经 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂以获得粗产物,所述粗产物通过硅胶柱 (PE:EA=1:1) 纯化以获得无色油状10-3 (1.4g, 52%)。ESI-LCMS: $m/z=390[M+H]^+$ 。

[0387] 在 N_2 气氛下于 0°C 下,向10-3 (4.3g, 11mmol) 的THF (30mL) 溶液中加入DBU (6.7g, 44.2mmol) 和 $CF_3(CF_2)_3SO_2F$ (13.3g, 44.2mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (10mL)。将混合物用EA ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取,并且经 Na_2SO_4 干燥。真空除去有机溶剂以获得粗产物,所述粗产物通过硅胶柱 (PE:EA=1:1) 纯化以获得黄色粉末状10-4 (2.8g, 65%)。ESI-

LCMS:m/z 392[M+H]⁺。

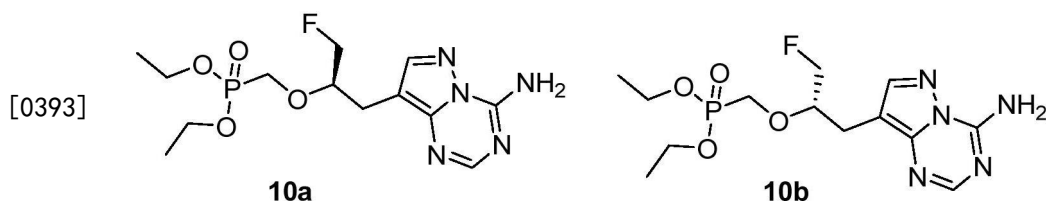
[0388] 在Par反应器中,向10-4(2.8g,7.2mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入铵在MeOH(12mL,84mmol)中的7M溶液。将混合物在100℃下搅拌过夜。真空浓缩后,通过硅胶柱(DCM:MeOH=10:1)纯化混合物,以获得白色粉末状10-5(430mg,20%)。ESI-LCMS:m/z 302[M+H]⁺。

[0389] 在N₂气氛下于-50℃下,向10-5(430mg,1.4mmol)的DCM(2mL)溶液中加入BCl₃(4.3mL,4.3mmol,DCM中1M)。将混合物在该温度下搅拌1小时。加入MeOH(2mL)以淬灭反应,并且加入饱和Na₂CO₃以将pH调节至7~8。真空除去溶剂以获得粗产物,所述粗产物通过硅胶柱(DCM:MeOH=10:1)纯化以获得白色粉末状10-6(313mg,98%)。ESI-LCMS:m/z 212[M+H]⁺。

[0390] 在N₂下向10-6(145mg,0.7mmol)的无水NMP(500mL)溶液中加入(t-BuO)₂Mg(456mg,2.7mmol)。将混合物在70℃下搅拌10分钟。加入(甲苯磺酰氧基)甲基膦酸二乙酯(432mg,1.3mmol)的NMP(300μL)溶液,并且将混合物在80℃下搅拌1小时。加入水(5mL),并且用EtOAc(6×10mL)萃取混合物。然后将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH=10:1)进一步纯化,以获得无色油状10-7(184mg,75%)。ESI-LCMS:m/z 362[M+H]⁺。

[0391] 在0℃下,在N₂下,向10-7(160mg,0.4mmol)的无水CH₃CN(1.2mL)溶液中加入TMSBr(1.2mL,11mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。真空浓缩后,通过制备型HPLC纯化混合物,以获得白色粉末状10(29mg,22%)。³¹P NMR(162MHz,DMSO-d₆)δppm 15.34(s)。ESI-LCMS:m/z 306[M+H]⁺。

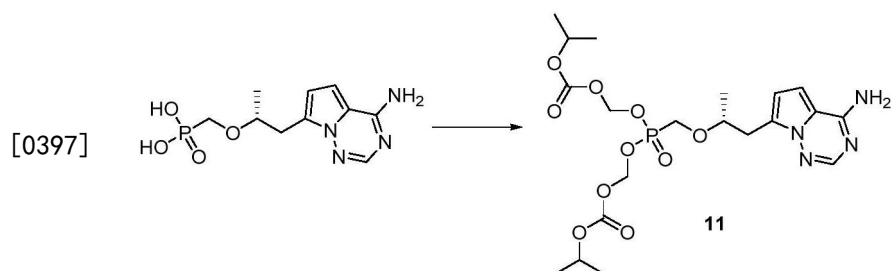
[0392] 可通过超临界流体色谱法将化合物10分离成两种对映体,以获得化合物10a(343mg,保留时间:1.454分钟)和化合物10b(321mg,保留时间:1.92分钟)。(SFC,CHIRALPAK AD-H柱,柱尺寸:0.46cm I.D.×15cm L,进样:1.0μl,流动相:己烷/IPA=60/40(体积/体积),流速:1.0mL/min,保留时间:1.454分钟、1.924分钟)。



[0394] 10-1可通过向二氧杂环己烷(150mL)中加入8-烯丙基-N-甲基-N-苯基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-胺(16.8g,63.4mmol),之后加入NMO(22.3g,190.2mmol)和K₂OsO₄·2H₂O(700mg,1.9mmol)来获得。将混合物在室温下搅拌1小时,用饱和Na₂S₂O₃水溶液淬灭,并且然后用乙酸乙酯萃取。然后将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥并过滤,之后进行减压浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=10:1)进一步纯化以获得黄色油状10-1(14.6g,76.9%收率)。ESI-LCMS:m/z 300[M+H]⁺。

[0395] 实施例11

[0396] (1-(4-氨基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)丙-2-基氧基)甲基膦酸(化合物11)



[0398] 在氩气下于室温下,向2 (14mg, 0.05mmol) 和溴化四丁基铵 (16mg, 0.05mmol) 的NMP (1mL) 溶液中按顺序加入三甲胺 (20mg, 28 μ L, 0.2mmol) 和氯甲基异丙基碳酸酯 (POC-C1) (38mg, 33 μ L, 0.25mmol)。将混合物升温至50 $^{\circ}$ C, 并且在该温度下搅拌15小时。然后将反应冷却到室温, 用水 (10mL) 稀释, 并且用EA (2x 10mL) 萃取。将合并的有机相用水 (2 \times 10mL) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 并且真空浓缩, 以获得残余物, 其在硅胶柱 (MeOH:DCM, 0至10%) 上纯化, 以获得无色玻璃状凝胶的11。 ^{31}P NMR: 21.57. ESI-LCMS: m/z 519.00 [M+H] $^{+}$ 。

[0399] 实施例12

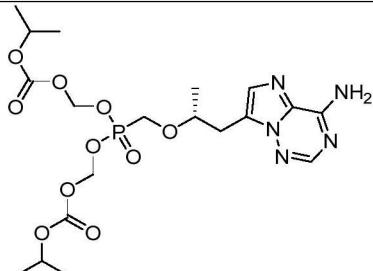
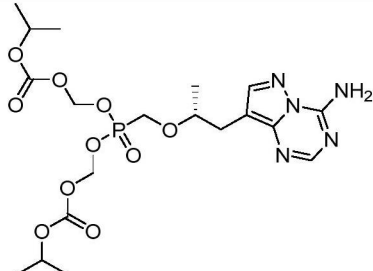
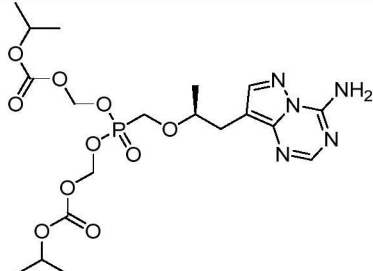
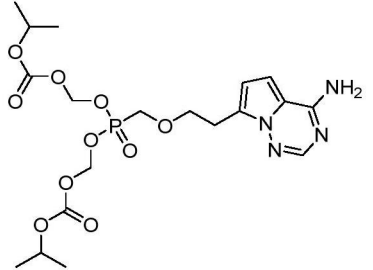
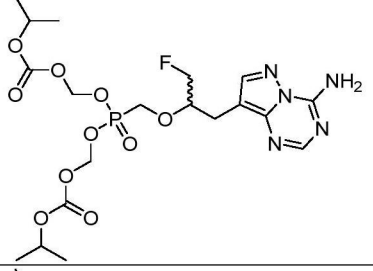
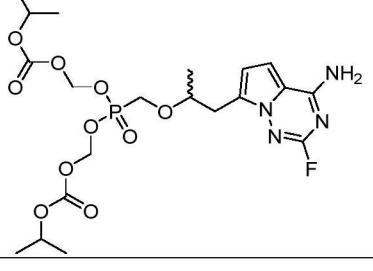
[0400] 以与11类似的方式制备表3中的下列化合物。

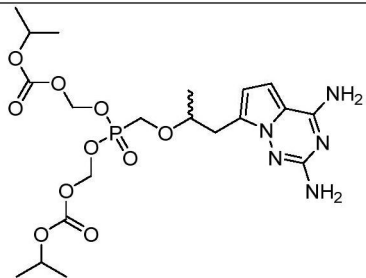
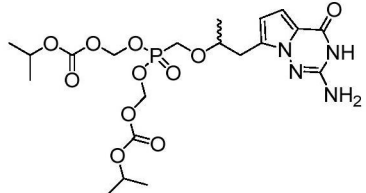
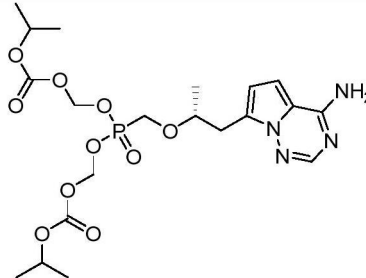
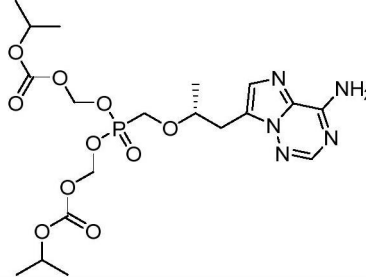
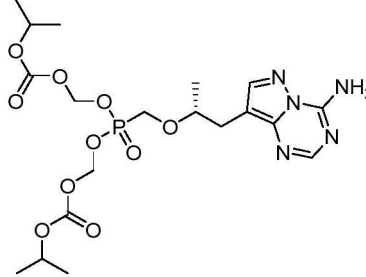
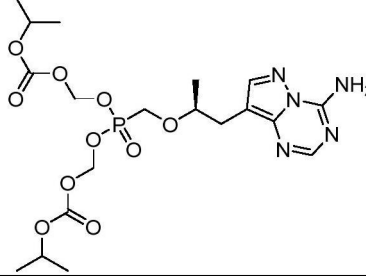
[0401] 表3

[0402]

#	化合物	^{31}P NMR	MS [M+H] $^{+}$
---	-----	---------------------	--------------------

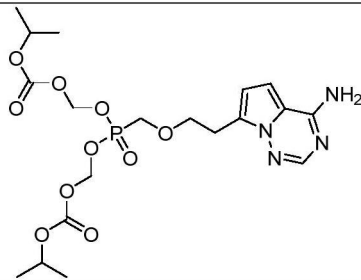
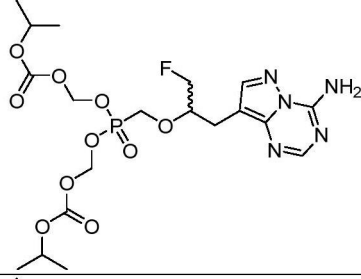
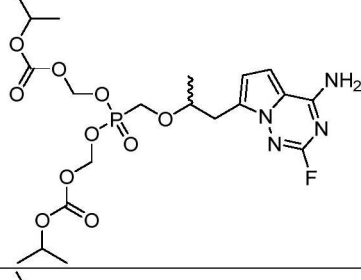
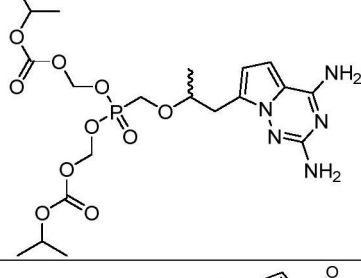
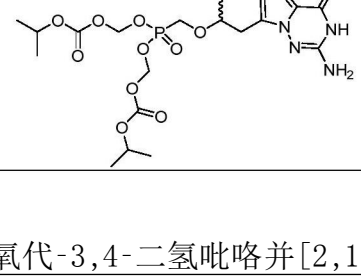
[0403]

#	化合物	^{31}P NMR	MS [M+H] $^{+}$
12			520.00
13			520.15
14		-	520.15
15		21.24	505.00
16		20.81 (d, $J = 3.2\text{Hz}$)	538.10
17		21.50	537.05

#	化合物	^{31}P NMR	MS [M+H] $^{+}$
18		21.73	534.10
51		22.33	535.00
11		21.57	519.00
12		-	520.00
13		-	520.15
14		-	520.15

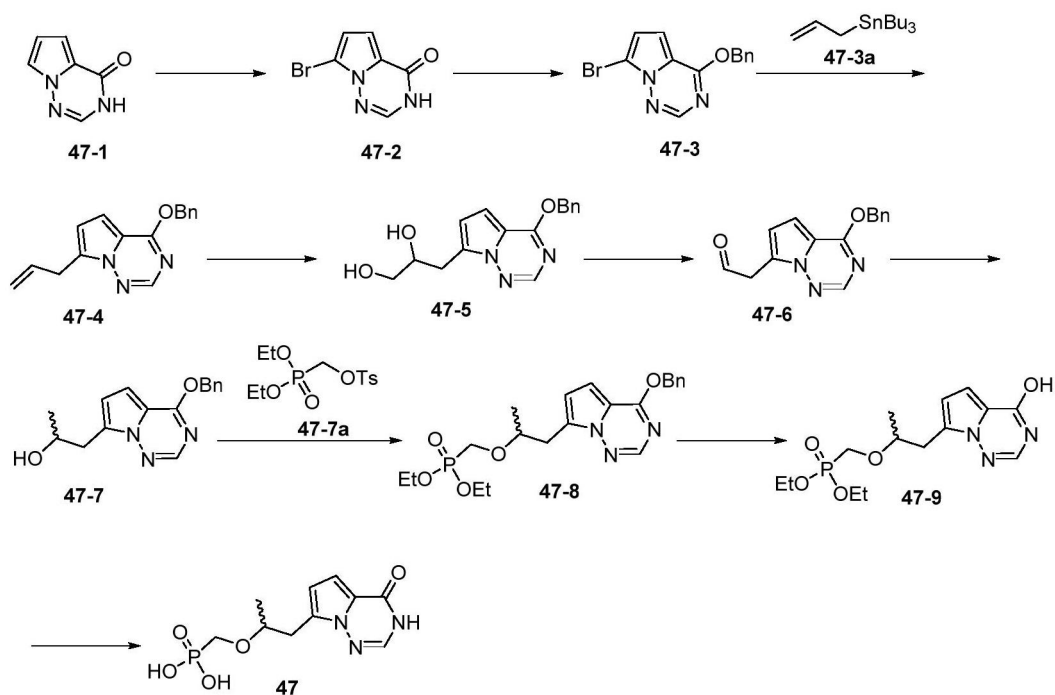
[0404]

[0405]

#	化合物	^{31}P NMR	MS [M+H] $^{+}$
15		21.24	505.00
16		20.81 (d, $J = 3.2\text{Hz}$)	538.10
17		21.50	537.05
18		21.73	534.10
51		22.33	535.00

[0406] 实施例13

[0407] ((1-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酸(化合物47)



[0408]

[0409] 在0℃下向47-1 (8.5g, 62.9mmol, 根据WO 2009/117157A1中提供的程序制备) 的DCM (80.4mL) 溶液中加入TFA (39.6mL), 然后经过5分钟分批加入NBS (9.52g, 53.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将溶剂浓缩并加入NaHCO₃ (水溶液)。将混合物搅拌10分钟、过滤、用水洗涤, 并且然后用石油醚洗涤, 以获得白色固体状47-2 (11.2g, 52.3mmol, 83.2%)。

[0410] 向47-2 (120mg, 560μmol) 的溶液中加入K₂CO₃ (155mg, 1.1mmol) 和BnBr (91mg, 840μmol) 的DMF (2.0mL) 溶液。将混合物在80℃下搅拌过夜。然后用水稀释混合物, 并且用EA (3×50mL) 萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩以获得粗产物。粗产物通过硅胶柱 (PE:EA=20:1) 纯化以获得白色固体状47-3 (90mg, 295μmol, 52.78%)。

[0411] 向47-3 (1.90g, 6.3mmol) 和47-3a (2.69g, 8.1mmol) 的DMF (20mL) 溶液中加入LiCl (344mg, 8.1mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (1.3mmol)。将混合物在100℃下搅拌1小时, 并且然后冷却至室温。然后用水稀释混合物, 并且用EA (3×100mL) 萃取。有机相经Na₂SO₄干燥并且然后浓缩以获得粗产物。粗产物通过硅胶柱 (PE:EA=20:1) 纯化以获得白色固体状47-4 (900mg, 3.4mmol, 54.3%)。

[0412] 向47-4 (1.10g, 4.2mmol) 的1,4-二氧戊环 (10mL) 和H₂O (990μL) 溶液中加入K₂O₄·2H₂O (125μmol)、NMO (386mg, 12.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时, 并且然后加入水。将混合物用EA (3×100mL) 萃取, 并且经Na₂SO₄干燥并浓缩以获得粗产物。粗产物通过硅胶 (DCM:MeOH=150:1至80:1) 纯化以获得47-5 (620mg, 2.1mmol, 49.9%收率)。

[0413] 在0℃下, 向47-5 (300mg, 1mmol) 的1,4-二氧戊环 (3mL) 和H₂O (300μL) 溶液中加入NaIO₄ (428mg, 2mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后混合物用水稀释并且用EA (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 并且然后浓缩以获得粗制47-6 (260mg, 973μmol, 97.28%), 其直接用于下一步骤。

[0414] 在0℃下, 向47-6 (260mg, 973μmol) 的THF (4mL) 溶液中, 滴加MeMgBr (1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。用饱和NH₄Cl淬灭反应, 并且用EA (3×100mL) 萃取混合物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且然后浓缩以获得粗产物。粗产物通过硅胶 (PE:EA=5:1至3:1)

纯化以获得47-7 (90mg, 318 μ mol, 32.66%)。

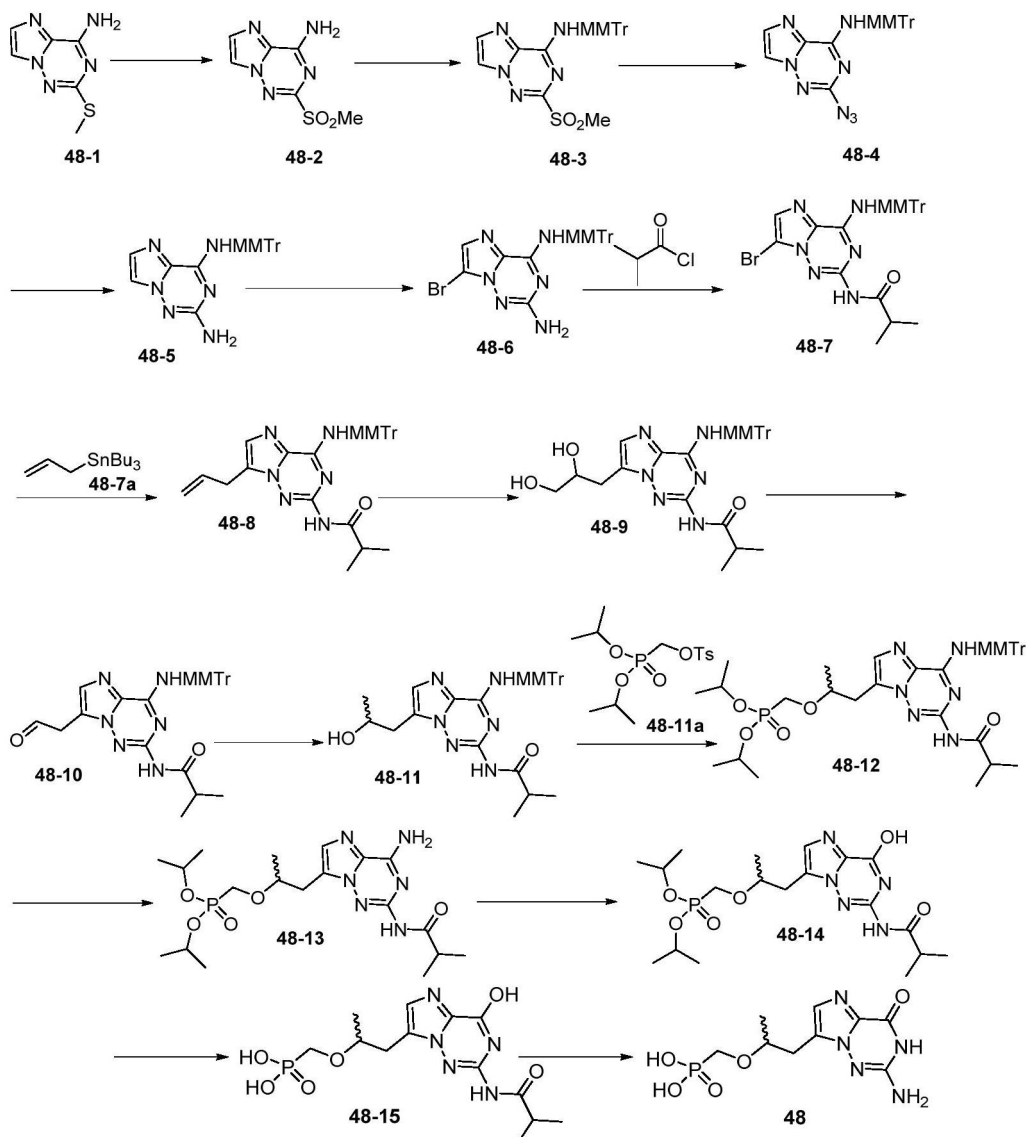
[0415] 向47-7 (85mg, 300 μ mol) 的NMP (1mL) 中加入Mg (OtBu)₂ (205mg, 1.2mmol)。将混合物在80℃下搅拌30分钟。然后加入47-7a (193mg, 600 μ mol), 并且将混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 用水稀释, 并且用EA (3 \times 100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且然后浓缩以获得粗产物。粗产物通过制备型-TLC (PE:EA=1:2) 纯化以获得47-8 (55mg, 127 μ mol, 42.30%)。

[0416] 在H₂下, 向47-8 (50mg, 115 μ mol) 的EtOH (1mL) 溶液中加入Pd (OH)₂/C (5mg)。将混合物在50℃下搅拌过夜。然后将混合物过滤并浓缩以获得粗产物。粗产物通过硅胶 (DCM:MeOH=200:1至100:1) 纯化以获得47-9 (30mg, 87 μ mol, 75.8%)。

[0417] 向47-9 (180mg, 524.31 μ mol) 的DCM (2mL) 溶液中加入TMSBr (1.51g, 13.1mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后将混合物浓缩以获得粗产物, 所述粗产物通过MPLC纯化, 以获得白色固体状47 (66mg, 229 μ mol, 43.83%)。LCMS m/z=288.1 [M+H]⁺。

[0418] 实施例14

[0419] ((1-(2-氨基-4-氧代-3,4-二氢咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(化合物48)



[0421] 在0℃下,向48-1(1.7g,9.4mmol)的DCM(60mL)溶液中加入mCPBA(6.47g,37.5mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。然后用水稀释混合物并真空浓缩以获得残余物。将混合物用饱和Na₂CO₃碱化至pH=10并且过滤。用水和石油醚洗涤滤饼以获得白色固体状48-2(1.70g,8mmol,85%)。

[0422] 在0℃下向48-2(777mg,3.6mmol)的DMF(20mL)溶液中加入NaH(437mg,10.9mmol,60%矿物油中的分散体)。将混合物在室温下搅拌0.5小时,并且然后在室温下加入MMTrCl(1.46g,4.7mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。然后用水淬灭反应,并且用EA(2×50mL)萃取混合物。将合并有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩以获得粗产物。粗产物通过色谱柱(硅胶,EA:PE=1:3至1:2)纯化以获得白色固体状48-3(1.40g,2.9mmol,79.2%)。

[0423] 在室温下,向48-3(485mg,1μmol)的DMF(10mL)溶液中加入NaN₃(325mg,5mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时,并且然后冷却至室温。然后用水稀释混合物,并且用EA(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩,以获得粗产物,所述粗产物通过色谱柱(硅胶,EA:PE=1:20)纯化,以获得白色固体状48-4(315mg,702μmol,70.3%)。

[0424] 在室温下,向48-4(6.60g,14.7mmol)的THF(30mL)和MeOH(100mL)溶液中加入Raney Ni(1.0g,14.7mmol)。在H₂下于室温下将混合物搅拌16小时。将混合物过滤,并且滤饼用THF(2×200mL)通过超声波清洗机洗涤。将滤液真空浓缩以获得白色固体状48-5(5.10g,12.1mmol,82%)。

[0425] 在0℃下,向48-5(5.10g,12.1mmol)的DMF(100mL)溶液中加入NBS(2.15g,12.1mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。用水(400mL)稀释混合物并过滤。滤饼用水(4×100mL)洗涤。然后将滤饼溶于EA(300mL)中。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液真空浓缩以获得黄色固体状48-6(5.70g,11.4mmol,94.2%)。

[0426] 在0℃下,向48-6(3.90g,7.8mmol)的吡啶(80mL)溶液中加入异丁基氯(3.32g,31.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,并且然后在室温下搅拌15小时。反应使用MeOH淬灭,并将混合物真空浓缩以获得残余物。将残余物溶于THF(150mL)和MeOH(150mL)中。在0℃下加入氢氧化铵(20mL)。将混合物搅拌1小时,并且然后用柠檬酸酸化至pH=5。将混合物用水(300mL)稀释,并且用EA(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩以提供粗产物。粗产物通过色谱柱(硅胶,EA:PE=1:10)纯化以获得白色固体状48-7(3.70g,6.5mmol,83.2%)。

[0427] 向48-7(5.50g,9.6mmol)和48-7a(3.19g,9.6mmol)的DMF(550mL)溶液中加入Pd(PPh₃)₄(2.17g,1.9mmol)和LiCl(530mg,12.5mmol)。将混合物在100℃下搅拌1小时,并且然后冷却至室温。然后用水稀释混合物,并且用EA(3×50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩以获得粗产物。粗产物通过硅胶纯化以获得48-8(2.80g,5.3mmol,54.7%)。

[0428] 在室温下,向48-8(1.10g,2.1mmol)的1,4-二氧戊环(15mL)和H₂O(2mL)溶液中加入K₂O₈S₄·2H₂O(23mg,62μmol)和NMO(730mg,6.2mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时。混合物用水稀释并且用EA(3×30mL)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩以获得粗产物。粗产物通过硅胶(PE:EA=2:1至DCM:MeOH=80:1)纯化以获得白色固体状48-9(800mg,1.4mmol,68.2%)。

[0429] 在0℃下,向48-9 (2.0g, 3.5mmol) 的1,4-二氧戊环 (40.2mL) 溶液中加入NaIO₄ (1.89g, 8.8mmol) 溶于H₂O (19.8mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌1.5小时。反应用水稀释并且用EA (3×100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩以获得无色油状粗制48-10 (1.89g, 3.5mmol, 100%)。

[0430] 在0℃下,向溶于THF(100mL)的48-10(5.70g,10.7mmol)溶液中加入MeMgBr(1.4mL,30.5mL)。将混合物在室温下搅拌2小时。将反应用饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭,并且用EA(3×100mL)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩以获得粗产物。粗产物通过硅胶(PE:EA=1:2)纯化以获得48-11(900mg,1.6mmol,15.3%)。

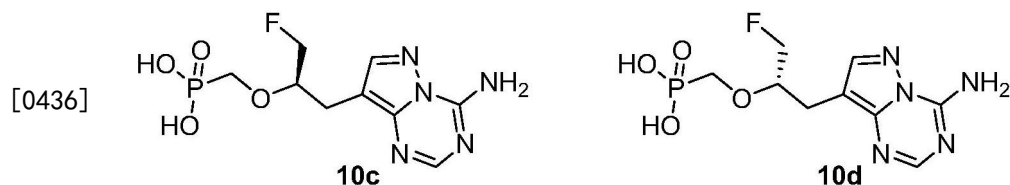
[0431] 在0℃下,向48-11 (1.20g, 2.2mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入NaH (261.6mg, 10.9mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时。然后加入48-11a (764mg, 2.2mmol) 溶于DMF (2mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌6小时。将反应用饱和NH₄Cl (水溶液) 淬灭,并且用EA (3×150mL) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩以获得粗产物,其通过硅胶纯化以获得黄色油状48-12 (520mg, 714μmol, 82%纯度, 26.8%)。

[0432] 向48-12 (400mg, 550 μ mol) 中加入3% TCA/DCM (10mL)。将溶液在室温下搅拌15分钟。加入饱和NaHCO₃ (水溶液), 并且用EA (3 \times 30mL) 萃取混合物。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩以获得粗产物。粗产物通过硅胶 (DCM:MeOH=150:1至100:1) 纯化以获得黄色油状48-13 (230mg, 504 μ mol, 91.8%)。

[0433] 向48-13 (200mg, 440 μ mol) 的AcOH (8mL) 和H₂O (4mL) 溶液中加入NaNO₂ (3.03g, 43.8mmol)。将混合物在室温下搅拌3天。将混合物浓缩以获得残余物。残余物用EA (50mL) 稀释, 并且用NaHCO₃ (水溶液) 洗涤。将有机层浓缩以获得粗产物, 所述粗产物通过制备型TLC纯化, 以获得白色固体状48-14 (130mg, 285 μ mol, 64.9%)。

[0434] 向48-14 (25mg, 55 μ mol) 的MeOH (1mL) 溶液中加入33重量%甲基胺的无水乙醇 (1mL) 溶液。将溶液在40℃下搅拌24小时。然后将反应浓缩以获得白色固体状粗制48-15 (10mg, 26 μ mol, 47.2%)。

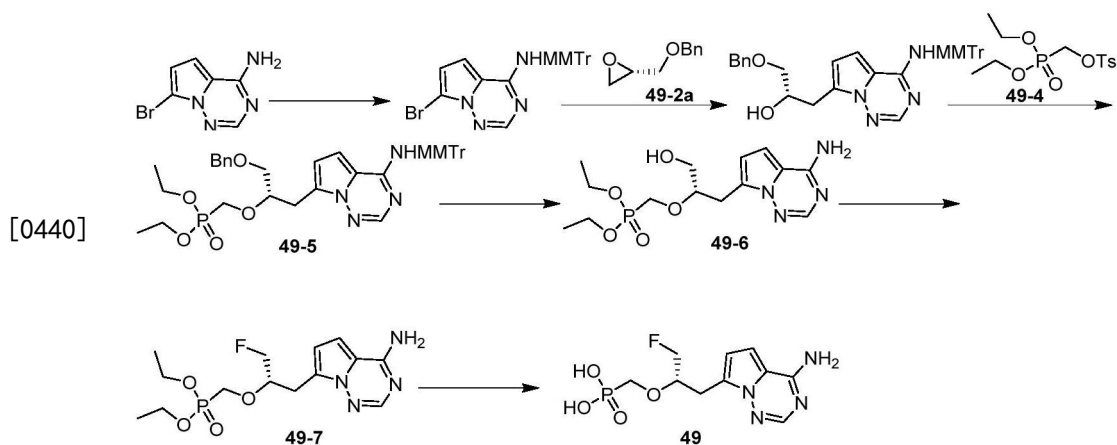
[0435] 向48-15 (40mg, 103 μ mol) 的DCM (500 μ L) 溶液中加入TMSBr (594mg, 5.2mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。然后浓缩混合物以获得粗产物, 所述粗产物通过制备型HPLC纯化, 以获得48 (17mg, 56 μ mol, 54.3%)。LCMS m/z = 304.1 $[M+H]^+$ 。化合物10c和10d可类似地分别通过用TMSBr的DCM溶液处理10a和10b来获得。



[0437] 48-1可通过将2,4-双(甲硫基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪(8.0g,37.7mmol, J.Chem.Soc.Perkin Trans.1,第20期,第2929-2936页(1999))加入至7M NH_3/MeOH (60mL) 中并在Par反应器中在80℃下搅拌过夜,之后减压浓缩以提供黄色固体状48-1 (6.5g,95% 收率) 来获得。LCMS $m/z=182.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0438] 实施例15

[0439] (S)-(((1-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-氟丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(化合物49)



[0441] 在氮气下于0℃下将49-1 (8.73g, 41.2mmol, 根据W0 2007/56170中提供的程序制备) 和NaH (2.47g, 61.8mmol) 的无水DMF (100mL) 溶液搅拌0.5小时。在氮气下加入MMTrCl (12.7g, 41.2mmol)。将混合物在室温下搅拌2.0小时。加入水和EtOAc。用EtOAc (3倍) 萃取水层。将有机相合并、用水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物通过柱层析纯化 (PE:EA=20:1) 以获得49-2 (16.2g, 81%)。

[0442] 在氮气下于-78℃下, 向49-2 (5.18g, 10.7mmol) 的无水THF (35mL) 溶液中, 在20分钟内滴加n-BuLi (12.84mL, 32.1mmol, 2.5M)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟并且然后加入49-2a (5.26g, 32.1mmol)。将混合物缓慢升温至室温并在氮气下搅拌2小时。加入NH₄Cl (水溶液) 和EtOAc。由EtOAc萃取水层。有机层用盐水洗涤并浓缩以获得粗产物。粗产物通过柱层析纯化 (PE:EA=3:1) 以获得49-3 (1.74g, 28.6%)。

[0443] 向49-3 (3.42g, 6.0mmol) 的NMP (18mL) 溶液中加入Mg (O^tBu)₂ (4.08g, 24.0mmol)。在N₂气氛下于90℃下将混合物搅拌1小时。然后在N₂气氛下加入49-4 (3.86g, 12.0mmol) 的NMP (5mL) 溶液。将混合物在90℃下搅拌过夜, 然后使其冷却至室温。向混合物中加入水和EtOAc。用2N HCl (水溶液) 将混合物酸化至pH 8.0。用EtOAc萃取水层, 并且用盐水洗涤有机层。将有机层浓缩并通过柱层析 (PE:EA=1:1) 纯化以获得49-5 (3.23g, 74.8%)。

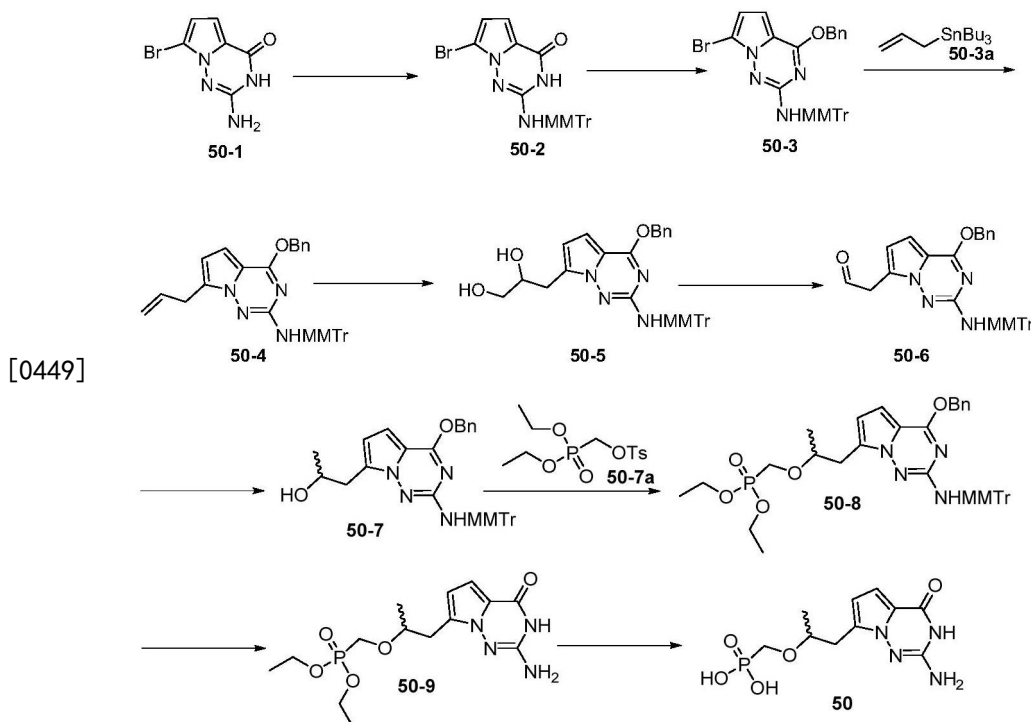
[0444] 向49-5 (3.23g, 4.6mmol) 的EtOH (80mL) 溶液中加入Pd/C (0.33g)。在H₂气氛下于60℃下将混合物搅拌过夜, 并且然后过滤。将滤液浓缩并通过硅胶柱 (DCM:MeOH=10:1) 纯化以获得49-6 (0.92g, 57.5%)。

[0445] 向49-6 (93mg, 0.3mmol) 的甲苯 (1.5mL) 溶液中加入DBU (79mg, 0.5mmol) 和CF₃(CF₂)₃SO₂F (157mg, 0.5mmol)。在N₂气氛下于0℃下将混合物搅拌2小时。加入饱和NH₄Cl (水溶液) 和EtOAc。将有机层浓缩以获得粗产物, 其通过硅胶柱 (DCM:MeOH=10:1) 纯化以获得49-7 (17mg, 18.2%)。

[0446] 在0℃下, 向49-7 (80mg, 0.2mmol) 的乙腈 (1.5mL) 溶液中加入TMSBr (0.85g, 5.6mmol)。将混合物在室温下搅拌1.0天。在0℃下加入另一部分的TMSBr (0.85g, 5.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过HPLC纯化以获得49 (23mg, 33%)。LCMS: m/z=305.1 [M+H]⁺。

[0447] 实施例16

[0448] (((1-(2-氨基-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酸(化合物50)



[0449] 在氮气下于0℃下将50-1 (4.45g, 19.4mmol) 和NaH (2.0g, 50mmol) 的无水DMF (45mL) 溶液搅拌0.5小时。在氮气下加入MMTrCl (6.7g, 22.0mmol)。将混合物在环境温度下搅拌2小时。加入水和EtOAc。由EtOAc (3x) 萃取水层。将有机相合并、用水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物通过柱层析纯化 (PE:EA=4:1) 以获得50-2 (5.7g, 58.8%)。

[0451] 向50-2 (5.50g, 11.0mmol) 的DMF (55mL) 溶液中加入K₂CO₃ (3.04g, 22.0mmol) 和BnBr (2.82g, 16.5mmol)。将混合物在80℃下搅拌1.5小时。加入水和EtOAc。用EtOAc萃取水层, 并且用盐水洗涤有机层。将有机层浓缩并通过柱层析 (PE:EA=6:1) 纯化以获得50-3 (4.74g, 8mmol, 73%)。

[0452] 向50-3 (4.72g, 8.0mmol) 的DMF (48mL) 溶液中加入50-3a (3.18g, 9.6mmol)、Pd (PPh₃)₄ (1.85g, 1.6mmol) 和LiCl (0.44g, 10.4mmol)。将混合物在100℃下搅拌1.5小时。然后将混合物冷却至室温。向混合物中加入水和EtOAc。用EtOAc萃取水层, 并且用盐水洗涤有机层。将有机层浓缩并通过柱层析 (PE:EA=10:1) 纯化以获得50-4 (4.3g, 7.8mmol, 97.4%)。

[0453] 向50-4 (4.3g, 7.8mmol) 的1,4-二氧戊环 (60mL) 和水 (9mL) 溶液中加入NMO (3.26g, 27.9mmol) 和K₂OsO₄ · 2H₂O (0.1g, 0.28mmol)。将混合物在环境温度下搅拌1小时。然后混合物用水稀释并且用EA萃取。有机层用盐水洗涤、浓缩并且然后通过柱层析 (DCM:MeOH=30:1) 纯化以获得50-5 (3.92g, 6.6mmol, 84.3%)。

[0454] 向50-6 (1.76g, 3.0mmol) 的THF (18mL) 和水 (3.6mL) 溶液中加入NaIO₄ (1.28g, 6.0mmol)。将混合物在环境温度下搅拌1.5小时。混合物用水稀释并且用EA萃取。有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩以获得粗制50-7, 其直接用于下一步骤。

[0455] 在N₂气氛下于0℃下, 向50-7 (1.66g, 3.0mmol) 的无水THF (18mL) 溶液中加入CH₃MgBr (6.5mL, 690mmol, 1.4M)。将混合物在0℃下搅拌2小时。混合物用水稀释并且用EA萃取。有机层用盐水洗涤、浓缩并且通过柱层析 (PE:EtOAc=3:1) 纯化以获得50-8 (1.03g, 1.8mmol, 60.2%)。

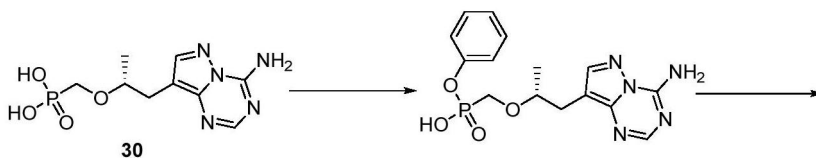
[0456] 向50-8 (1.03g, 1.8mmol) 的NMP (6mL) 溶液中加入 $\text{Mg}(\text{OtBu})_2$ (1.22g, 7.2mmol)。在 N_2 气氛下于90℃下将混合物搅拌1小时。然后在 N_2 气氛下加入50-8a (1.16g, 3.6mmol) 的NMP (1mL) 溶液。将混合物在90℃下搅拌过夜。然后将混合物冷却至室温, 用水稀释, 并且用2N HCl水溶液酸化至 $\text{pH}=8.0$ 。用EtOAc萃取水层。有机层用盐水洗涤、浓缩并且然后通过柱层析 (PE:EA=1:1) 纯化以获得50-9 (0.92g, 1.3mmol, 71%)。

[0457] 向50-9 (0.89g, 1.2mmol) 的EtOH (30mL) 溶液中加入Pd/C。在 H_2 气氛下于60℃下将混合物搅拌过夜。然后过滤混合物。将滤液浓缩并通过硅胶柱 (DCM:MeOH=10:1) 纯化以获得50-10 (0.24g, 55%)。

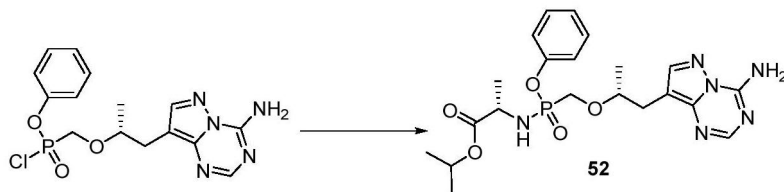
[0458] 在0℃下, 向50-10 (0.24mg, 0.7mmol) 的乙腈 (3.0mL) 溶液中加入TMSBr (2.55g, 16.7mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。在0℃下加入另一部分的TMSBr (2.55g, 16.7mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过HPLC纯化以获得50 (40.0mg, 20%)。LCMS: $m/z=305.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0459] 实施例17

[0460] (化合物52)



[0461]



[0462] 在4mL小瓶中, 在室温下, 向30 (30mg, 0.1mmol) 和DMAP (68mg, 0.6mmol) 的 CH_3CN (1.5mL) 溶液中加入 Et_3N (116mg, 160 μL , 1.1mmol) 和 $(\text{PhO})_3\text{P}$ (260mg, 220 μL , 0.8mmol)。用Ar替换小瓶中的空气, 并且然后将反应密封。然后在100℃下将混合物搅拌16小时。将混合物加入到硅胶柱 (10g) 的顶部, 并且在高真空下将柱干燥0.5小时。然后用纯甲醇洗脱混合物。将中间产物的级分合并并蒸发直至干燥。将中间产物以凝胶形式回收, 其在大真空下进一步干燥过夜。

[0463] 将中间产物溶于 CH_3CN (2.5mL), 并且在室温下加入 SOCl_2 (123mg, 75 μL , 1.03mmol)。在70℃下将小瓶 (4mL) 中的混合物搅拌2小时。在真空下于35℃下将混合物浓缩, 并且然后在高真空下干燥以获得氯化物产物。

[0464] 将氯化物产物溶于 CH_3CN (1.3mL) 中, 并且冷却至0℃, 并且加入L-丙氨酸异丙酯 (0.47g, 3.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌2.5小时。将混合物在-20℃下储存过夜, 并且然后浓缩直至干燥。通过制备型HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 5%至95%, 包括0.1%甲酸) 分离所得残余物。将包含产物的级分合并, 并且通过冻干干燥以获得白色蓬松固体状52。LCMS: $m/z=477.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^{31}P NMR δ ppm 23.20 and 22.33。

[0465] 实施例18

[0466] 以与52类似的方式制备表4中的下列化合物。

[0467] 表4

[0468]

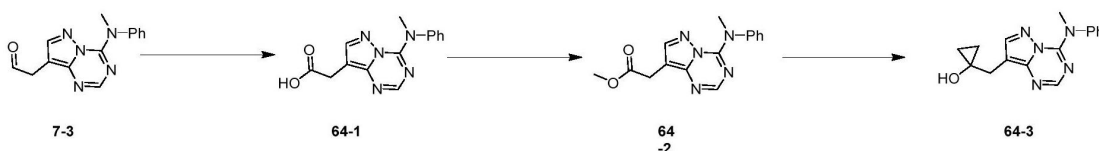
#	化合物	³¹ P NMR	MS [M+H] ⁺
53		22.89 21.72	477.0
61		24.70, 24.61, 23.97, 23.58	493.0
62		22.36, 21.15	495.1
63		22.26, 21.35	495.0
73		22.78, 21.91	489.1

[0469]

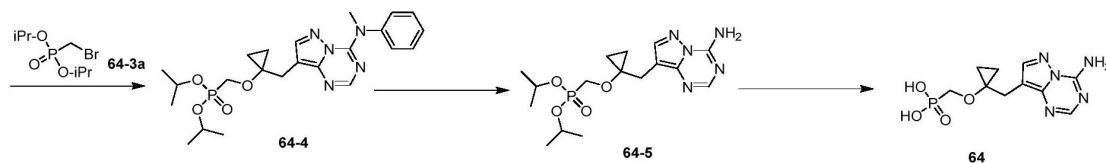
#	化合物	³¹ P NMR	MS [M+H] ⁺
74		21.58, 20.65	513.1
75		24.90, 24.77, 23.98	507.1
76		22.26, 21.35	495.0
77		21.89, 20.49	513.1
78		22.00, 20.73	495.0

[0470] 实施例19

[0471] ((1-((4-氨基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)甲基)环丙氧基)甲基)膦酸(化合物64)



[0472]



[0473] 制备 (64-1): 在 0°C 下, 向化合物 7-3 (21.2g, 79.3mmol) 的乙腈 (500mL) 溶液中, 滴加 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (37.1g, 238mmol) 的 H_2O (125mL) 溶液、30% H_2O_2 (44.94g, 397mmol, 30% 纯度) 和 NaClO_2 (21.41g, 238mmol) 的 H_2O (125mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水, 并且用乙酸乙酯萃取混合物, 有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩以获得黄色油状 64-1 (13.60g, 48mmol, 60.5% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)。LCMS $m/z = 284.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0474] 制备 (64-2), 向化合物 64-1 (12.60g, 44.5mmol) 的 DMF (200mL) 溶液中加入 MeI (12.6g, 89mmol) 和 K_2CO_3 (18.4g, 133.4mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水并且将混合物用乙酸乙酯萃取三次。收集有机层、用盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶色谱 (PE:EA=5:1) 纯化以获得黄色固体状 64-2 (6.50g, 21.9mmol, 49.2% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 0.55-0.50 (m, 2H), 0.48-0.44 (m, 2H)。LCMS $m/z = 298.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0475] 制备 (64-3): 在室温下, 向化合物 64-2 (6.50g, 21.9mmol) 的 THF (130mL) 溶液中滴加将 $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (12.42g, 43.7mmol)。在室温下经过 1 小时滴加 EtMgBr (83mmol, 83mL) 并在室温下搅拌 2 小时。加入 2N H_2SO_4 (水溶液), 之后加入饱和 Na_2CO_3 水溶液以调节 $\text{pH} > 7$ 。混合物用 EA 萃取, 并且收集有机层, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 以获得残余物。残余物通过硅胶色谱 (PE:EA=5:1-3:1) 纯化以获得黄色油状 64-3 (1.73g, 5.9mmol, 26.8% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H), 4.54-4.46 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 1.19 (d, $J = 6\text{Hz}$, 6H), 1.13 (d, $J = 6\text{Hz}$, 6H), 0.74-0.73 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H)。LCMS $m/z = 296.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0476] 制备 (64-4): 将化合物 64-3 (1.70g, 5.8mmol) 和 LiI (8mg, 58 μmol) 的 DMF (5mL) 溶液加热直至 60°C 。然后向上述溶液中缓慢并同时加入 $t\text{-BuOLi}$ (737mg, 9.2mmol) 的 THF (5mL) 溶液和化合物 64-3a (2.01g, 7.8mmol) 的 DMF (5mL) 溶液, 并且将混合物在 60°C 下搅拌 3 小时。加入水, 并且用 EA 萃取所得混合物。收集有机层、用盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩以获得残余物。其通过硅胶色谱 (DCM:MeOH=300:1-100:1) 纯化以获得黄色油状 64-4 (600mg, 1.3mmol, 22% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.54-4.46 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 10\text{Hz}$, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.18 (d, $J = 6\text{Hz}$, 6H), 1.13 (d, $J = 6\text{Hz}$, 6H), 0.76-0.73 (m, 2H), 0.64-0.61 (m, 2H)。LCMS $m/z = 474.3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

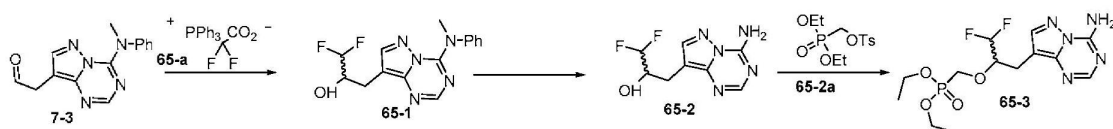
[0477] 制备 (64-5): 将化合物 64-4 (400mg, 850 μ mol) 的 7M NH_3/MeOH (20mL) 溶液在 100 $^\circ\text{C}$ 下在密封管中搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩并通过制备型 TLC 分离, 以获得白色固体状 64-5 (160mg, 420 μ mol, 49.4% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.54-4.46 (m, 2H), 7.67 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.18 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H), 1.13 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H), 0.76-0.73 (m, 2H), 0.64-0.61 (m, 2H)。LCMS $m/z=384.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0478] 制备 (64): 在 0 $^\circ\text{C}$ 下, 向化合物 64-5 (200mg, 520 μ mol) 的 ACN (2mL) 溶液中加入 TMSBr (1.60g, 10.4mmol)。在室温下将混合物搅拌 10 小时。将反应混合物真空浓缩并通过制备型 HPLC 分离以获得白色固体状 64 (50mg, 170 μ mol, 32% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.66 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H), 2.92 (s, 2H), 0.75 (s, 2H), 0.57 (s, 2H)。 ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 162MHz): δ 16.11 (s)。LCMS $m/z=300.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

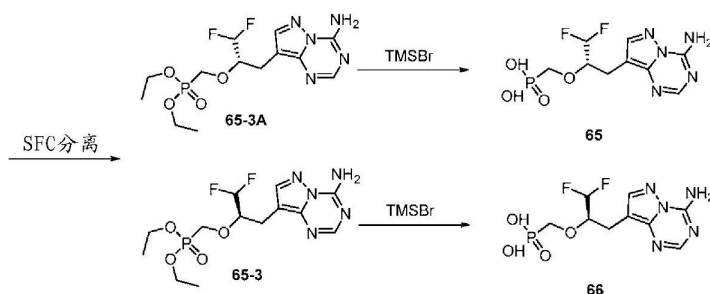
[0479] 实施例 20

[0480] (S) - (((3-(4-氨基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)-1,1-二氟丙-2-基)氧基)甲基)膦酸 (化合物 65)

[0481] (R) - (((3-(4-氨基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)-1,1-二氟丙-2-基)氧基)甲基)膦酸 (化合物 66)



[0482]



[0483] 制备 (65-1): 在 N_2 气氛下, 在室温下, 向 7-3 和 65-a (3.10g, 11.6mmol, dx.doi.org/10.1021/o1503225s) 的 DCE (13mL) 溶液中加入 TMSCl (2.68g, 2.2mL)。将反应在 50 $^\circ\text{C}$ 下搅拌约 1 小时。将 KF (3.28g, 11.6mmol) 缓慢加入反应混合物中, 将其在 50 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 4 小时。用 EA 萃取反应混合物, 并且将有机层合并, 并且用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过硅胶色谱进一步纯化以获得无色油状 65-1 (1.57g, 4.9mmol, 42.4% 收率)。ESI-LCMS: m/z 320.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0484] 制备 (65-2): 在 100 $^\circ\text{C}$ 下将 65-1 (980mg, 3.1mmol) 的 NH_3/MeOH (40mL) 溶液搅拌约 6 小时。然后将反应混合物真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过 TLC 进一步纯化以获得白色固体状 65-2 (407mg, 1.8mmol, 57.8% 收率)。 ^1H -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.04-5.75 (m, 1H), 5.66 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.93 (m, 1H), 2.91-2.69 (m, 2H)。ESI-LCMS: m/z 230.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0485] 制备 (65-3): 在 N_2 气氛下, 在室温下, 向 65-2 (100mg, 440 μ mol) 的 NMP (1mL) 溶液中加入 $\text{Mg}(\text{t-BuO})_2$ (298mg, 440 μ mol)。将反应混合物在 70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌约 0.5 小时。将 65-2a

(281mg, 870 μ mol) 缓慢加入反应混合物中, 将其在该温度下搅拌约5小时。用EA萃取反应混合物, 并且将有机层合并, 并且用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过硅胶色谱纯化以获得白色固体状65-3 (82mg, 220 μ mol, 49.6% 收率)。通过超临界流体色谱法将两个对映体分离, 以获得化合物65-3A (212.4mg, 保留时间: 7.21分钟) 和化合物65-3 (208mg, 保留时间: 8.68分钟)。(SFC, CHIRALPAK AD-H柱, 柱尺寸: 0.46cm I.D. \times 25cm L, 进样: 1.0 μ l, 流动性: 己烷/EtOH/DEA=70/30/0.1 (体积/体积/体积), 流速: 1.0ml/min, 保留时间: 7.211分钟、8.677分钟)。¹H-NMR (400MHz, D₂O): δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.28-6.00 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 7H), 3.00-2.82 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 6H)。ESI-LCMS: m/z 380.2 [M+H]⁺。

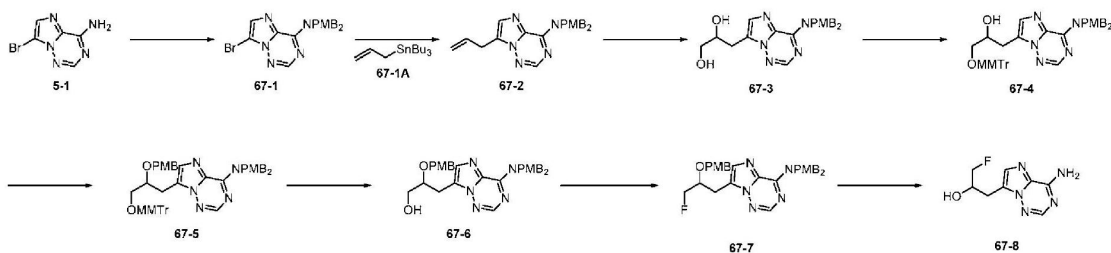
[0486] 制备 (65): 在0℃下, 向化合物65-3A (196mg, 780 μ mol) 的ACN (3.0mL) 溶液中加入TMSBr (2.50g, 780 μ mol, 3mL)。将混合物在室温下搅拌5小时, 然后真空浓缩以获得残余物。残余物通过MPLC纯化, 以获得白色固体状65 (70mg, 217 μ mol, 27.8% 收率)。¹H-NMR (400MHz, D₂O): δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.22-5.93 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), ³¹P-NMR (162MHz, DMSO-d₆): δ 15.57 (s)。ESI-LCMS: m/z 324.1 [M+H]⁺。

[0487] 制备 (66): 在0℃下, 向化合物65-3 (200mg, 530 μ mol) 的ACN (2.1mL) 溶液中加入TMSBr (1.69g, 530 μ mol, 2mL)。将混合物在室温下搅拌5小时, 然后真空浓缩以获得残余物。残余物通过MPLC纯化, 以获得白色固体状66 (65mg, 200 μ mol, 38.1% 收率)。¹H-NMR (400MHz, D₂O): δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.22-5.93 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), ³¹P-NMR (162MHz, DMSO-d₆): δ 15.49 (s)。ESI-LCMS: m/z 324.1 [M+H]⁺。

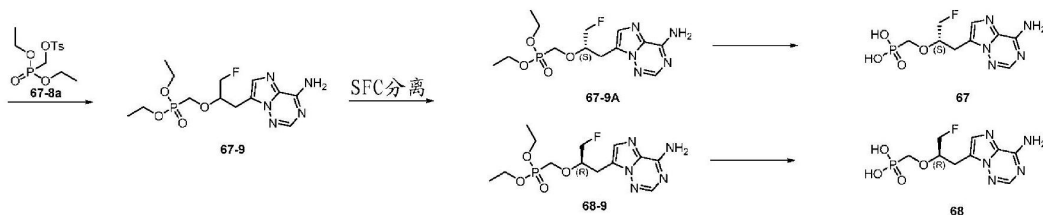
[0488] 实施例21

[0489] (S)-(((1-(4-氨基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-氟丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(化合物67)

[0490] (R)-(((1-(4-氨基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-氟丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(化合物68)



[0491]



[0492] 制备 (67-1): 向冰浴中的化合物5-1 (15g, 70mmol) 的DMF (150mL) 预冷却溶液中分三批加入NaH (10g, 420mmol)。混合物于0℃搅拌1小时。加入PMBCl (54.9g, 350mmol) 并将所

得的混合物在室温下搅拌4小时。在0℃下缓慢加入水(200mL)以淬灭反应。然后用EA(500mL×3)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且然后真空浓缩以获得残余物。将残余物最终通过硅胶柱纯化以获得无色油状67-1(12g,38%收率)。LCMS m/z=454.1 (M+H)⁺。

[0493] 制备(67-2):将67-1(15.2g,33.2mmol)、67-1A(14.3g,43.2mmol)、LiCl(1.83g,43.2mmol)和Pd(PPh₃)₄(3.84g,3.32mmol)溶于DMF(150mL)中。然后将所得溶液在氮气气氛下于100℃下搅拌1小时。然后加入水以淬灭反应。所得溶液用EA(500mL×3)萃取,并且有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并最终真空浓缩,以获得残余物。残余物通过硅胶色谱(PE:EA=10:1)纯化以获得黄色油状67-2(12.1g,87.6%收率)。LCMS m/z=416.2 (M+H)⁺。

[0494] 制备(67-3):向67-2(12.1g,29.1mmol)的THF(200mL)和水(20mL)混合溶剂的溶液中加入NMO(10.2g,87.4mmol)和K₂O₈S₄·2H₂O(193mg,0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。然后加入饱和Na₂SO₃水溶液以淬灭反应。然后用EA(500mL×3)萃取所得溶液。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以获得残余物。残余物通过硅胶色谱(DCM:MeOH=70:1)纯化以获得黄色油状67-3(12g,92%收率)。LCMS m/z=450.3 (M+H)⁺。

[0495] 制备(67-4):向冰浴中的67-3(12g,26.7mmol)的无水DCM(200mL)溶液中按顺序加入三乙胺(11.1mL,80.1mmol)、MMTrCl(12.4g,40mmol)和DMAP(0.65g,5.4mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水(100mL)以淬灭反应。然后用EA(500mL×3)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水进一步洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且最终真空浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶色谱纯化以获得白色固体状67-4(15.1g,78%收率)。LCMS m/z=722.4 (M+H)⁺。

[0496] 制备(67-5):向冰浴中的67-4(15.1g,20.9mmol)的DMF(150mL)溶液中加入NaH(1.51g,62.7mmol)和NaI(0.31g,2.1mmol)。将混合物在0℃下再搅拌1小时。加入PMBCl(6.55g,41.8mmol)后,将溶液在室温下搅拌过夜。然后加入水(200mL),并且用EA(500mL×3)萃取溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且最终真空浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶色谱(PE:EA=5:1)纯化以获得无色油状67-5(17.2g,97%收率)。LCMS m/z=842.4 (M+H)⁺。

[0497] 制备(67-6):向冰浴中的67-5(17.2g,20.43mmol)的DCM(1000mL)溶液中缓慢加入三氯乙酸(49.6g,306.45mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟。然后在0℃下缓慢加入饱和NaHCO₃溶液(300mL)。然后用DCM萃取所得溶液,并且用盐水洗涤合并的有机层,在无水Na₂SO₄上干燥,并且最终真空浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶色谱(DCM:MeOH=100:1)纯化以获得无色油状67-6(9.8g,84%收率)。LCMS m/z=570.3 (M+H)⁺。

[0498] 制备(67-7):在冰浴下,向67-6(4.90g,8.60mmol)的THF(500mL)溶液中以滴加方式按顺序加入DBU(8.67g,34.40mmol)和CF₃(CF₂)₃SO₂F(10.39g,34.40mmol)。然后,将混合物在室温下搅拌过夜。然后加入水(200mL)以淬灭该反应。然后用EA(200mL×3)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且最终真空浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶色谱(PE:EA=5:1)纯化以获得无色油状67-7(1.50g,30%收率)。¹HNMR(DMSO-d₆,400MHz):δppm 8.18(s,1H),7.53(s,1H),7.25(d,J=8.7Hz,4H),7.06(d,J=8.6Hz,2H),6.90(d,J=8.4Hz,4H),6.79-6.77(m,2H),5.73-5.57(m,2H),4.88-4.41(m,6H),4.14-4.05(m,1H),3.74(s,6H),3.70(s,3H),3.15(d,J=6.4Hz,2H)。LCMS m/z=572.3 (M+H)⁺。

[0499] 制备(67-8):将化合物67-7(2.0g,3.5mmol)溶于TFA(50mL)中,并将溶液回流过

夜。然后将反应混合物真空浓缩以获得残余物。残余物用THF溶解,然后加入饱和 Na_2CO_3 溶液(1-2mL)以将pH调节至10。将硅胶加入到所述混合物中,所述混合物在真空中进一步浓缩。样品通过硅胶色谱(DCM:MeOH=20:1)纯化以获得白色固体状67-8(0.67g,90%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): δ_{ppm} 8.15-8.07(m,3H),7.45(s,1H),5.31(d, $J=5.6\text{Hz}$,1H),4.46-4.09(m,3H),3.07-2.91(m,2H)。LCMS $m/z=212.1$ (M+H) $^+$ 。

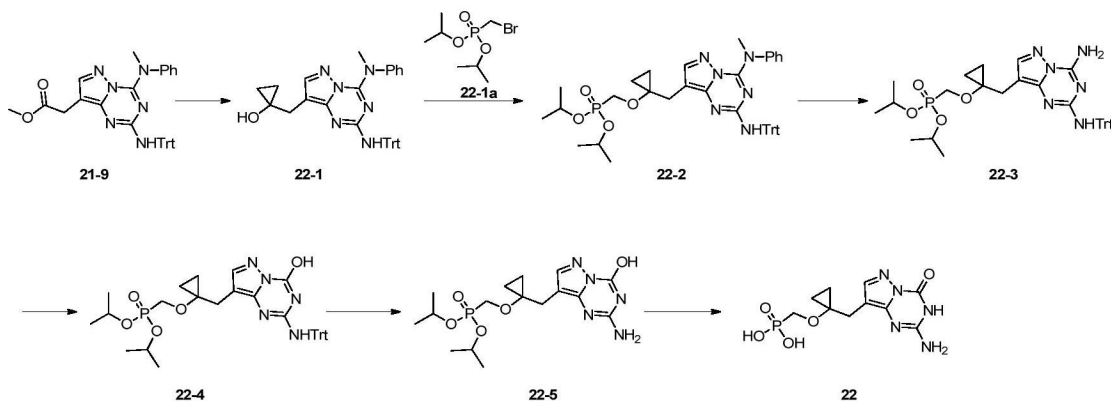
[0500] 制备(67-9):在70℃下将67-8(0.67g,3.2mmol)和叔丁醇镁(1.62g,9.5mmol)的NMP(7mL)溶液搅拌30分钟。然后加入化合物67-8a(1.53g,4.8mmol),并在70℃下将所得溶液进一步搅拌过夜。加入水(50mL),并且然后用EA(100mL \times 3)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩以获得残余物。残余物通过硅胶色谱(DCM:MeOH=50:1)纯化以获得白色固体状67-9(400mg,35%收率)。通过超临界流体色谱法将两个对映体分离,以获得67-9A(212mg,保留时间:4.201分钟)和68-9(198mg,保留时间:6.133分钟)。(SFC分离条件:CHIRALPAK AD-H色谱,色谱尺寸:0.46cm I.D. \times 15cm L,进样:1.0 μL ,流动性:己烷/IPA=60/40(体积/体积),流速:1.0mL/min,保留时间:4.201分钟、6.133分钟)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): δ_{ppm} 8.18-8.09(m,3H),7.51(s,1H),7.09-4.36(m,2H),4.13-3.87(m,7H),3.13(d, $J=6.4\text{Hz}$,2H),1.20-1.14(mz,6H)。LCMS $m/z=362.1$ (M+H) $^+$ 。

[0501] 制备(67):在0℃下,向化合物67-9A(210mg,580 μmol)的 CH_3CN (2.10mL)溶液中加入TMSBr(2.22g,14.5mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。然后将反应混合物真空浓缩以获得残余物。残余物通过MPLC纯化,以获得白色固体状67(132mg,74%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): δ_{ppm} 8.17-8.09(m,3H),7.55(s,1H),4.64-4.61(m,0.5H),4.52-4.45(m,1H),4.37-4.33(m,0.5H),4.01-3.00(m,1H),3.74-3.64(m,2H),3.14(d, $J=6.4\text{Hz}$,2H)。 ^{31}P NMR(DMSO- d_6 ,162MHz): δ 16.34(s)。 ^{19}F NMR(DMSO- d_6 ,376MHz): δ -228.58(s)。LCMS $m/z=306.1$ (M+H) $^+$ 。

[0502] 制备(68):在0℃下,向化合物68-9(140mg,390 μmol)的 CH_3CN (1.40mL)溶液中加入TMSBr(1.48g,9.7mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物真空浓缩以获得残余物。残余物通过MPLC纯化,以获得白色固体状68(95mg,80%收率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): δ_{ppm} 8.17-8.09(m,3H),7.55(s,1H),4.64-4.61(m,0.5H),4.52-4.45(m,1H),4.37-4.33(m,0.5H),4.01-3.00(m,1H),3.74-3.64(m,2H),3.14(d, $J=6.4\text{Hz}$,2H)。 ^{31}P NMR(DMSO- d_6 ,162MHz): δ 16.33(s)。 ^{19}F NMR(DMSO- d_6 ,376MHz): δ -228.58(s)。LCMS $m/z=306.1$ (M+H) $^+$ 。

[0503] 实施例22

[0504] ((1-((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)甲基)环丙氧基)甲基)膦酸(22)



[0505]

[0506] 制备 (85-1): 向84-9 (14.0g, 25.2mmol) 的THF (140mL) 溶液中加入 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (21.52g, 75.7mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟。然后在1小时之内, 将 EtMgBr (1M, 146mL) 滴加到混合物中。将所得的混合物在室温下再搅拌1小时。反应完成后, 用饱和 NH_4Cl 水溶液 (200mL) 淬灭混合物。用EA (200mL \times 2) 萃取残余物, 并且将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 将溶液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (PE:EA=5:1) 纯化, 以获得白色固体状85-1 (8.30g, 15. mmol, 59%收率)。ESI-LCMS: $m/z = 553.4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0507] 制备 (85-2): 向85-1 (8.00g, 14.5mmol) 的DMF (80mL) 溶液中加入 LiI (193mg, 1.5mmol) 和 $t\text{-BuOLi}$ (5.79g, 72.4mmol)。在加热至 50°C 后, 经过0.5小时, 滴加85-1a (18.75g, 72.4mmol) 的THF (10mL) 溶液。将所得的混合物在 50°C 下搅拌2小时。然后用水 (100mL) 淬灭混合物。然后用EA (100mL \times 2) 萃取溶液。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 将溶液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (PE:EA=8:1) 纯化, 以获得棕色固体状85-2 (7.10g, 9.7mmol, 67%收率)。ESI-LCMS: $m/z = 731.5 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0508] 制备 (85-3): 向在密封管中的85-2 (6.10g, 8.4mmol) 的MeOH (5mL) 溶液中加入 NH_3/MeOH (7M, 45mL) 溶液。将混合物在 120°C 下搅拌40小时。将溶液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (PE:EA=1:1) 纯化, 以获得黄色固体状85-3 (3.60g, 5.6mmol, 67%收率)。ESI-LCMS: $m/z = 641.4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

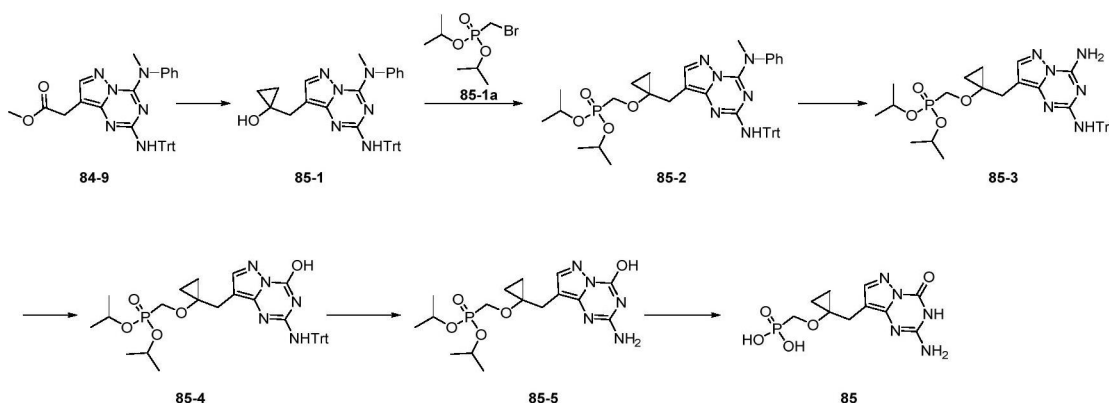
[0509] 制备 (85-4): 向85-3 (1.01g, 1.6mmol) 的 CH_3CN (6mL) 溶液中按顺序加入 H_2O (3mL)、 AcOH (3mL) 和 NaNO_2 (3.27g, 47.4mmol)。将混合物在 45°C 下搅拌24小时。加入饱和 NaHCO_3 水溶液, 直至pH值接近8。用EA (20mL \times 3) 萃取溶液。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 将溶液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (DCM:MeOH=160:1) 纯化, 以获得黄色固体状85-4 (351mg, 0.6mmol, 35%收率)。ESI-LCMS: $m/z = 642.5 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0510] 制备 (85-5): 向85-4 (270mg, 0.4mmol) 的DCM (5mL) 溶液中加入三氯乙酸 (0.5mL)。将溶液在室温下搅拌3小时。将混合物真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过MPLC纯化, 以获得白色固体状85-5 (133mg, 0.3mmol, 79%收率)。ESI-LCMS: $m/z = 400.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0511] 制备 (85): 在室温下, 向85-5 (133mg, 0.3mmol) 的二氯乙烷 (3mL) 溶液中加入 TMSBr (3.09g, 26.6mmol)。将混合物在 70°C 下搅拌3小时。然后加入3mL水。将混合物直接真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过MPLC纯化, 以获得白色固体状22 (35mg, 0.1mmol, 33%收率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.11 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 3.61 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 2.72 (s, 2H), 0.73 (q, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 0.53-0.47 (m, 2H)。ESI-LCMS: $m/z = 316.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0512] 实施例23

[0513] ((1-(2-氨基-4-氧代-3,4-二氢吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)-2-甲基丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(84)



[0514]

[0515] 制备(84-2):在 N_2 下,向84-1(840mg,2.1mmol,J.Med.Chem.2009,52,655-663)、LiCl(116mg,2.7mmol)和Pd(PPh₃)₄(472mg,0.4mmol)的DMF(6mL)溶液中加入84-1a(908mg,2.7mmol)。将所得的混合物在100℃下搅拌1小时。反应结束后,加入水(30mL)并且然后用EA(50mL×3)萃取溶液。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。然后将溶液真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过柱层析(PE:EA=40:1)纯化,以获得白色固体状84-2(320mg,1mmol,49%收率)。LCMS $m/z=312.1$ (M+H)⁺。

[0516] 制备(84-3):在室温下,向84-2(4.1g,13.2mmol)在二氧杂环己烷(40mL)和H₂O(10mL)的混合溶剂中的溶液中加入K₂O₈SO₄·2H₂O(145mg,0.4mmol)和NMO(3.27g,105.4mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时。反应结束后,加入水(50mL)并且然后用EA(150mL×3)萃取溶液。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将溶液浓缩以获得残余物,所述残余物通过柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化,以获得浅黄色油状84-3(3.10g,9mmol,68%收率)。LCMS $m/z=346.2$ (M+H)⁺。

[0517] 制备(84-4):在0℃下,向84-3(3.10g,9.0mmol)的二氧杂环己烷(50mL)溶液中加入NaIO₄(4.80g,22.4mmol)的H₂O(10mL)溶液。将混合物在室温下搅拌1.5小时。反应结束后,加入水(50mL)并且然后用EA(100mL×3)萃取溶液。将合并的溶液经Na₂SO₄干燥。过滤后,将溶液真空浓缩以获得浅黄色油状粗制84-4(2.80g,8.9mmol,99%收率)。将粗制84-4直接用于下一步骤。

[0518] 制备(84-5):在0℃下,向84-4(2.80g,8.93mmol)的MeCN(40mL)溶液中按顺序加入NaH₂PO₄(3.80g,26.8mmol)、H₂O₂(1.52g,44.7mmol)和NaClO₂(2.40g,26.8mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后,用饱和Na₂SO₃水溶液(20mL)淬灭反应。用EA(100mL×3)萃取所得溶液。然后将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将溶液浓缩以获得黄色油状粗制84-5(3.00g,8.3mmol,93%收率),其直接用于下一步骤。LCMS $m/z=362.2$ (M+H)⁺。

[0519] 制备(84-6):在0℃下,向84-5(1.00g,2.8mmol)的DMF(10mL)溶液中加入K₂CO₃(1.15g,8.3mmol)和MeI(3.60mmol,0.22mL)。反应结束后,加入水(20mL)并且然后用EA(50mL×3)萃取溶液。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥。过滤后,将溶液真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过柱层析(PE:EA=3:1)纯化,以获得浅黄色油状84-6(520mg,0.3mmol,50%收率)。LCMS $m/z=376.1$ (M+H)⁺。¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.90(s,1H),7.49-7.42(m,3H),7.27-7.22(m,2H),3.89(s,3H),3.78(s,2H),3.72(s,3H),3.33(s,3H)。

[0520] 制备 (84-7) : 向 84-6 (3.80g, 10.1mmol) 的 DMSO (100mL) 溶液中加入 NaN_3 (3.29g, 50.6mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 加入水 (50mL) 并且然后用 EA (50mL \times 3) 萃取溶液。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 然后将溶液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (PE:EA=3:1) 纯化, 以获得白色固体状 84-7 (3.20g, 9.5mmol, 93% 收率)。LCMS $m/z=339.2$ (M+H)⁺。

[0521] 制备 (84-8) : 在室温下, 向 84-7 (2.00g, 5.9mmol) 的 MeOH (20mL) 溶液中加入 Pd/C (72mg, 0.6mmol)。在 H_2 气氛 (2-3atm) 和室温下, 将混合物搅拌 2.5 小时。反应结束后, 过滤出 Pd/C。将所得滤液最终真空浓缩以获得浅黄色油状粗制 84-8 (1.80g, 5.8mmol, 97% 收率)。

[0522] 制备 (84-9) : 在室温下, 向 84-8 (12.0g, 38.4mmol) 的吡啶 (200mL) 溶液中加入 TrtCl (16.00g, 57.6mmol)。将混合物在 50℃ 搅拌 16 小时。反应完成后, 用 MeOH (10mL) 淬灭反应。然后将溶液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (PE:EA=8:1) 纯化, 以获得浅黄色固体状 84-9 (18.30g, 33mmol, 86% 收率)。LCMS $m/z=555.4$ (M+H)⁺。

[0523] 制备 (84-10) : 在 0℃ 下, 向 84-9 (2.80g, 5.1mmol) 的 THF (30mL) 溶液中滴加 MeMgBr (1.4M, 18.0mL)。然后在室温下将混合物搅拌 4 小时。反应完成后, 在 0℃ 下用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 淬灭反应。然后用 EA (50mL \times 3) 萃取所得混合物。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 将溶液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (PE:EA=3:1) 纯化, 以获得浅黄色固体状 84-10 (1.15g, 2.1mmol, 41% 收率)。LCMS $m/z=555.4$ (M+H)⁺。

[0524] 制备 (84-11) : 向 84-10 (1.40g, 2.52mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入 LiOtBu (1.20g, 15mmol) 的 THF (0.3mL) 溶液。加热至 50℃ 之后, 滴加 84-10a (6.53g, 25.2mmol)。将混合物在 50℃ 下搅拌 2 小时。在混合物冷却至室温之后, 加入水 (30mL) 并且用 EA (100mL \times 3) 萃取溶液。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 然后将溶液浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (PE:EA=2:1) 纯化, 以获得浅黄色油状 4-11 (1.20g, 1.6mmol, 65% 收率)。LCMS $m/z=733.5$ (M+H)⁺。

[0525] 制备 (84-12) : 向在密封管中的 84-11 (1.20g, 1.6mmol) 的 MeOH (5mL) 溶液中加入 NH_3/MeOH (7M, 45mL) 溶液。然后, 将混合物在 100℃ 下搅拌 72 小时。反应结束之后, 将溶液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (DCM:MeOH=150:1) 纯化, 以获得浅黄色固体状 84-12 (820mg, 1.3mmol, 78% 收率)。LCMS $m/z=643.4$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.74 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 6H), 7.29-7.20 (m, 6H), 7.19-7.05 (m, 4H), 4.58 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.24 (dd, $J=9.9, 6.2\text{Hz}$, 12H), 0.76 (s, 6H)。

[0526] 制备 (84-13) : 在室温下, 向 84-12 (820mg, 1.3mmol) 的 AcOH (10mL) 和 H_2O (5mL) 的混合溶剂溶液中加入 NaNO_2 (2.64g, 38.3mmol)。然后, 将混合物在 50℃ 下搅拌 24 小时。反应进行之后, 然后将溶液真空浓缩以获得残余物。将残余物溶于 EA (50mL) 中, 并且然后用饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 将溶液真空浓缩以获得残余物, 所述残余物通过柱层析 (DCM:MeOH=120:1) 纯化, 以获得黄色固体状 84-13 (262mg, 0.7mmol, 51% 收率)。LCMS $m/z=644.4$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.88 (s, 1H), 7.61 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.13 (m, 15H), 4.58 (dd, $J=6.2, 1.5\text{Hz}$, 2H), 3.49 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.24 (dd, $J=11.5, 6.2\text{Hz}$, 12H), 0.73 (s, 6H)。

[0527] 制备 (84-14) : 向 84-13 (650mg, 1.0mmol) 的 DCM (10mL) 溶液中加入三氯乙酸 (750mg)。将溶液在室温下搅拌 1.5 小时。反应进行之后, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 并且

用EA (100mL×3) 萃取溶液。将有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将溶液真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过MPLC纯化,以获得黄色固体状84-14 (350mg, 0.9mmol, 86% 收率)。LCMS m/z=402.2 (M+H)⁺。

[0528] 制备 (84): 在室温下,向84-14 (240mg, 0.6mmol) 的二氯乙烷 (10mL) 溶液中加入TMSBr (0.78mL, 6mmol)。将混合物在回流下搅拌2.5小时。反应进行后,加入水 (2mL)。将最终溶液真空浓缩以获得残余物,所述残余物通过MPLC纯化,以获得白色固体状84 (152mg, 0.5mmol, 80% 收率)。LCMS m/z=318.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.80 (s, 1H), 3.51 (d, J=11.4Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.08 (s, 6H)。³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ18.62。

[0529] 实施例24

[0530] 二磷酸酯

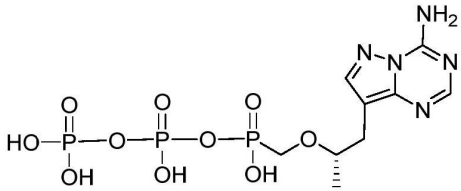
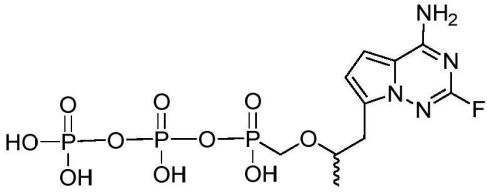
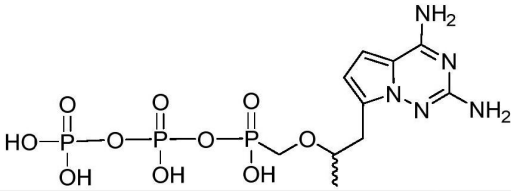
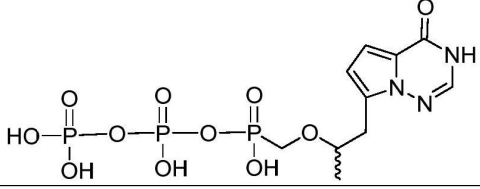
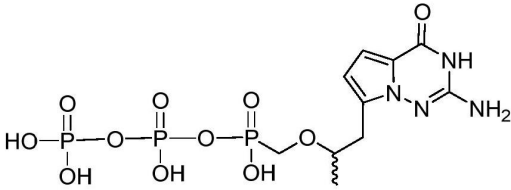
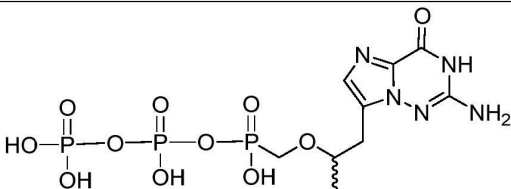
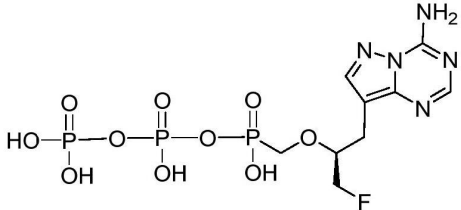
[0531] 通过向其含水悬浮液中加入0.5M TEAB缓冲液将无环核苷磷酸酯 (0.05mmol) 转化为三乙铵盐。将所得澄清溶液浓缩成固体残余物,通过与无水乙腈共蒸发数次并保持在高真空下来使所述固体残余物无水。将固体材料溶解于DMF (1.0mL) 和CDI (40mg; 0.25mmol)。将混合物在室温下搅拌7小时,并且然后加入四丁基焦磷酸铵溶液 (0.25g; ~0.25mmol) 的DMF (0.2mL) 溶液。该混合物在室温下搅拌2天,并且然后用三乙基乙酸铵缓冲液淬灭,用水 (10mL) 稀释并加载到HiPrep Q HP16/10柱上。在溶于50mM TRIS-缓冲液 (pH 7.5) 的0N至1N NaCl的线性梯度中进行分离。浓缩相应的级分。通过RP HPLC在Synergy 4μHydro-RP柱 (Phenomenex) 上实现脱盐。使用溶于50mM三乙基乙酸铵缓冲液 (pH7.5) 的0%至30%乙腈的线性梯度进行洗脱。合并相应的级分,浓缩并冻干,以除去过量的缓冲液。获得的磷酸基二磷酸酯在表5中提供。

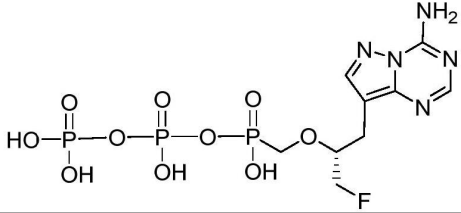
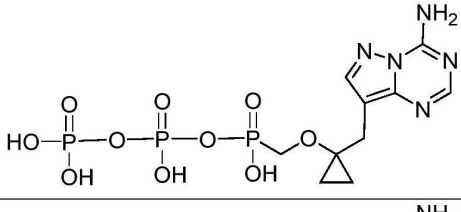
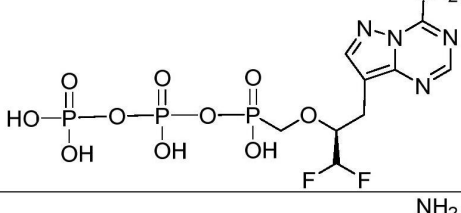
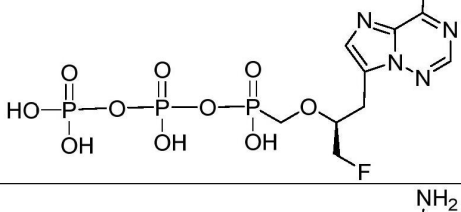
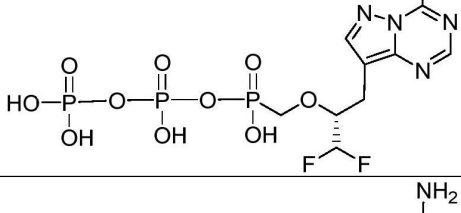
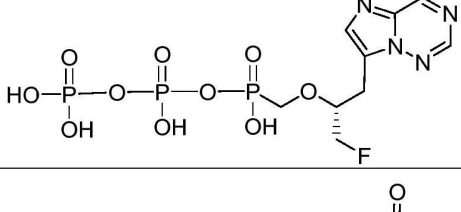
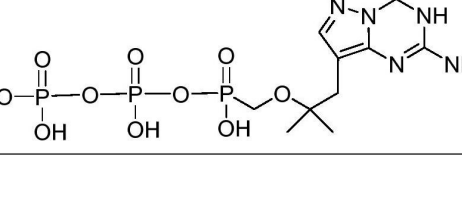
[0532] 表5:

[0533]

#	结构	m/z [M-1]	³¹ P-NMR [δ]
19		431.1	+15.11 (br s), -9.57 (br s), -21.58 (br s)
20		431.0	+9.75 (br s), -5.97 (br s), -19.59 (br s)
21		445.3	+10.06 (d, J = 23.5Hz), -7.49 (br s), -20.32 (br s)
22		447.2	+8.55 (d, J = 24.6Hz), -6.77 (br s), -22.03 (br s)
23		446.2	+8.82 (d, J = 22.1Hz), -7.02 (br s), -22.12 (br s)
24		445.8	+9.27 (d, J = 25.9Hz), -10.88 (d, J = 25.9Hz), -23.18 (br s)
25		445.7	+9.30 (d, J = 27.1Hz), -11.01 (d, J = 20.9Hz), -23.39 (dd, J = 19.7, 27.1Hz)

[0534]

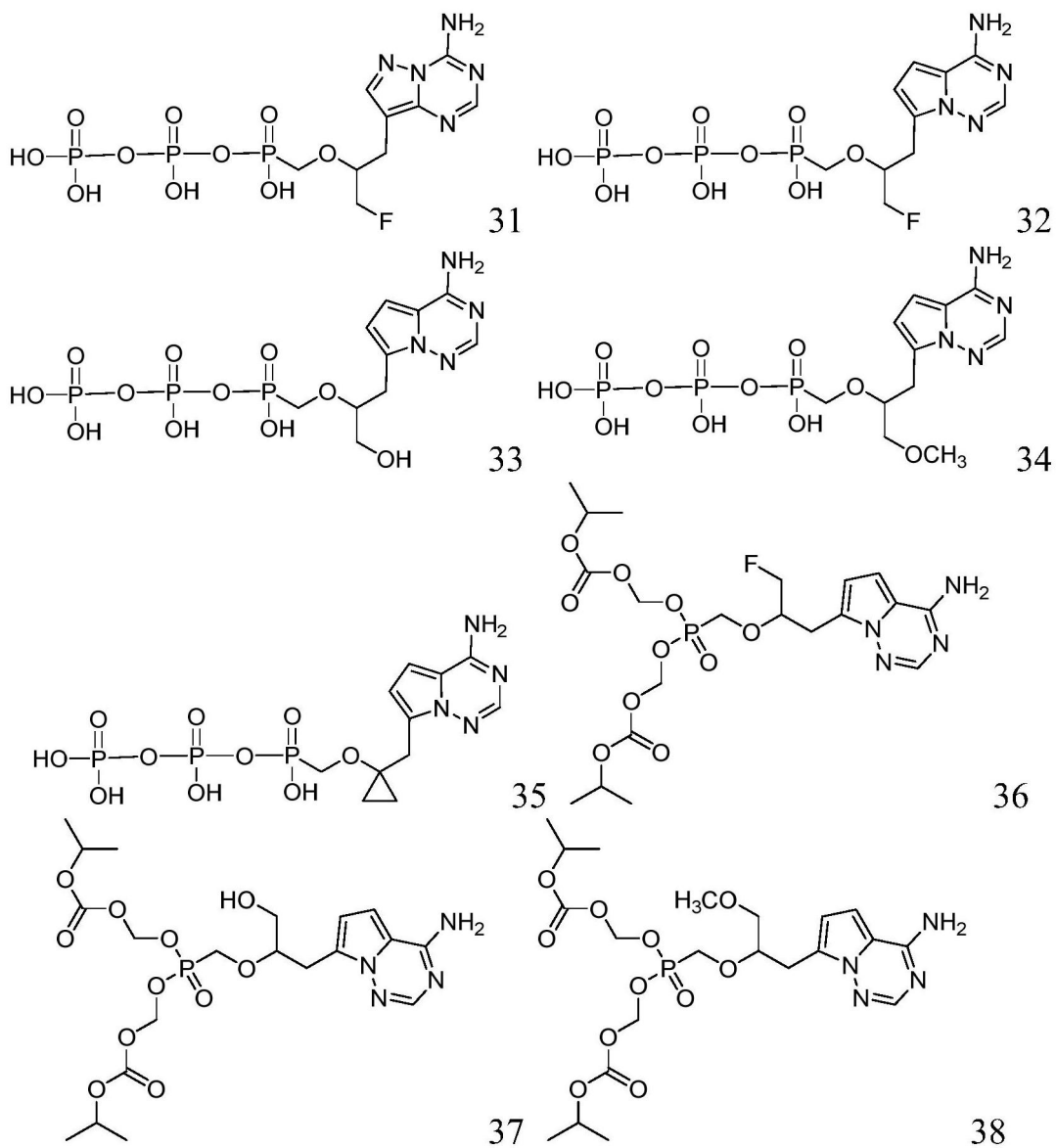
#	结构	m/z [M-1]	³¹ P-NMR [δ]
26		445.8	+9.20 (d, <i>J</i> = 27.1Hz), -11.04 (d, <i>J</i> = 19.7Hz), -23.46 (dd, <i>J</i> = 20.3, 26.5Hz)
27		462.8	+9.10 (d, <i>J</i> = 25.8Hz), -11.06 (d, <i>J</i> = 19.3Hz), -23.42 (dd, <i>J</i> = 20.3, 27.4Hz)
28		-	+8.72 (d, <i>J</i> = 25.8Hz), -6.23 (d, <i>J</i> = 19.3Hz), -22.16 (br s)
55		445.9	+8.50 (d, <i>J</i> = 27.1Hz), -7.64 (br s), -22.82 ('t', <i>J</i> = 24.0Hz)
56		460.7	+8.43 (d, <i>J</i> = 25.9Hz), -6.78 (d, <i>J</i> = 19.8Hz), -22.64 ('t', <i>J</i> = 21.5Hz)
57		462.1	+8.65 (d, <i>J</i> = 25.8Hz), -7.80 (br s), -22.75 ('t', <i>J</i> = 23.3Hz)
58		463.9	+8.25 (d, <i>J</i> = 27.5Hz), -11.06 (d, <i>J</i> = 19.4Hz), -23.49 ('t', <i>J</i> = 21.0Hz)

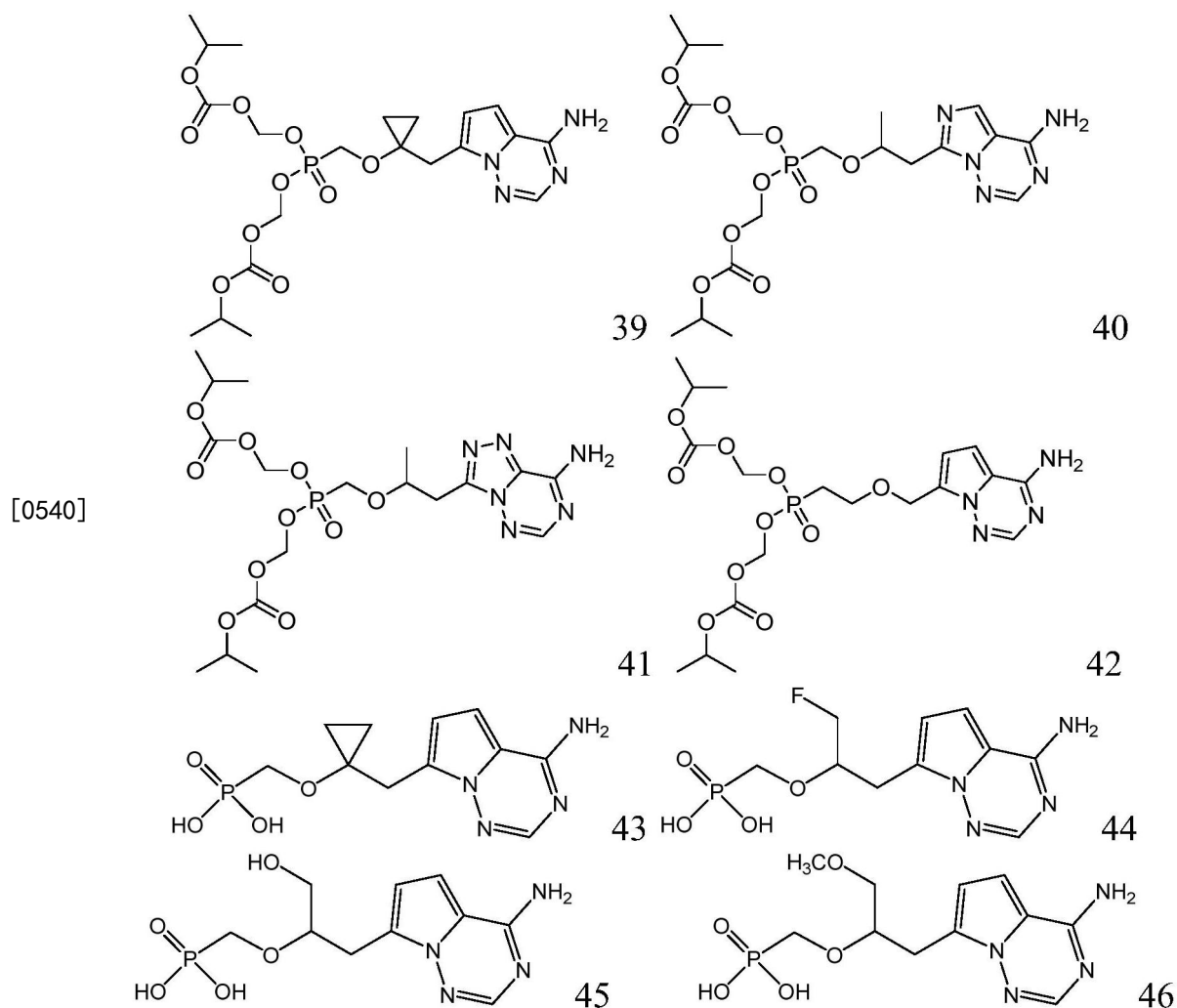
#	结构	m/z [M-1]	³¹ P-NMR [δ]
59		463.8	+8.24 (d, <i>J</i> = 25.9Hz), -11.06 (d, <i>J</i> = 19.4Hz), -23.52 ('t', <i>J</i> = 22.7Hz)
60		458.5	+8.78 (d, <i>J</i> = 25.9Hz), -10.46 (d, <i>J</i> = 19.4Hz), -23.27 ('t', <i>J</i> = 22.7Hz)
79		481.8	+7.53 (d, <i>J</i> = 27.1Hz), -10.95 (d, <i>J</i> = 18.5Hz), -22.36 ('t', <i>J</i> = 22.7Hz)
[0535] 80		463.7	+7.98 (d, <i>J</i> = 27.0Hz), -10.91 (d, <i>J</i> = 19.8Hz), -23.43 ('t', <i>J</i> = 23.5Hz)
81		482.0	+7.43 (d, <i>J</i> = 27.2Hz), -10.97 (d, <i>J</i> = 18.5Hz), -23.44 ('t', <i>J</i> = 22.8Hz)
82		463.9	+8.02 (d, <i>J</i> = 27.0Hz), -10.90 (br s), -23.39 (br s)
83		476.3	+11.06 (d, <i>J</i> = 29.0Hz), -10.95 (d, <i>J</i> = 19.8Hz), -23.09 ('t', <i>J</i> = 21.5Hz)

[0536] 实施例25

[0537] 式(I)的化合物

[0538] 对于一些化合物,上述合成是示例性的,并且可用作制备式(I)的附加化合物的起点。下文示出了式(I)的附加化合物的示例。这些化合物可以各种方式制备,包括本文所示和描述的那些合成方案。本领域技术人员将能够意识到本发明所公开的合成的修改并基于本文的公开内容的设想路径;所有此类修改和另选的路径均在权利要求的范围内。





[0541] 实施例A

[0542] HIV单循环测定

[0543] 在感染前24小时,将CEM人T淋巴母细胞(ATCC,Manassas,VA)接种于测定培养基(补充有10%FBS、1%青霉素/链霉素(所有均得自Mediatech,Manassas,VA)和1%DMSO(Sigma-Aldrich,St Louis,MO)的MEM)中,其以 5×10^5 个细胞/mL(5×10^4 个细胞/孔)的密度接种在白色96孔板中。将逐级稀释的化合物加入细胞中并在37℃,5%CO₂下温育过夜。第二天,用VSV-G假型HIV NL4-3感染细胞,其中env和nef的部分是用Renilla-荧光素酶替换的基因,并且将感染的细胞在37℃,5%CO₂下温育72小时。滴定病毒种菌,以实现约100倍于背景的Renilla-荧光素酶信号。通过向感染细胞中加入100ul Renilla-Glo[®]试剂(Promega, Madison,WI)来测量抗病毒活性。在室温下温育10分钟后,在Victor X3多标记读板器(Perkin Elmer,Waltham,MA)上测量发光。通过加入100μl CellTiter-Glo[®]试剂(Promega, Madison,WI)并在室温下温育10分钟来确定未感染的平行培养物的细胞毒性。在Victor X3多标记读板器上测量发光。

[0544] 式(I)的化合物在测定中具有活性,如表6中所示,其中“A”指示EC₅₀<20μM,“B”指示EC₅₀为≥20μM且<100μM,并且“C”指示EC₅₀≥100μM。

[0545] 表6:

[0546]

#	EC ₅₀ (nM)
1	C
2	B
3	C
4	C

#	EC ₅₀ (nM)
5	A
6	C
7	A
8	B

#	EC ₅₀ (nM)
9	A
10	A
11	A
12	A

#	EC ₅₀ (nM)
13	A
14	A
29	B
30	A

[0547] 实施例B

[0548] 抑制HIV逆转录酶

[0549] 重组全长HIV-1逆转录酶(HIVrt)购自Abcam,目录号ab63979。使用来自Ambion的T7RNA聚合酶Megascript试剂盒(目录号AM1333)合成与5'非翻译区(c5'UTR)互补的HCV抗基因组的最后385个核苷酸区域。DNA寡核苷酸用作内部起始引物并购自IDT。除非另外指明,否则由20nM c5'UTR RNA、100nM DNA引物和1nM HIVrt组成的反应样品在含有50mM Tris pH 7.5、100mM KCl、4mM二硫苏糖醇(DTT)和12.5mM MgCl₂的缓冲液中混合在一起。在30℃下通过加入最终体积为50μL的0.1μM三磷酸腺苷(dATP)、0.1μM三磷酸胞嘧啶(dCTP)、1μM三磷酸鸟苷(dGTP)和0.32μM三磷酸³H-胸腺嘧啶(³H-TTP)来引发反应。在温育40分钟之后,通过加入60μl冷冻的20% (重量/体积) 三氯乙酸与500μMATP以沉淀核酸来终止反应。在4℃下温育1小时后,样品在多筛BV 1.2-μm 96孔板(Millipore)上过滤。将40μL Microscint-20(Perkin Elmer)加入孔中,并且样品中的计数通过Trilux Microbeta微板闪烁读数器(Wallac)测定。

[0550] 所有的数据均利用GraphPad Prism分析。通过将数据拟合至公式 $Y = \%Min + (\%Max - \%Min) / (1 + X / IC_{50})$ 来计算酶催化速率降低50%的化合物浓度(IC₅₀),其中Y对应于相对酶活性百分比,%Min是饱和化合物浓度下的残余相对活性,%Max是相对最大酶活性,并且X对应于化合物浓度。使用Cheng-Prusoff方程计算K_i,假设相对于天然dNTP结合的竞争性抑制: $K_i = IC_{50} / (1 + [dNTP] / K_m)$,其中[dNTP]是天然dNTP的浓度,并且K_m是dNTP的表现K_m。标准HIVrt RNA依赖性DNA聚合(RdDp)测定用于确定IC₅₀值。

[0551] 式(I)的化合物在测定中具有活性,如表7中所示,其中“A”指示IC₅₀<50nM,“B”指示IC₅₀为≥50nM且<250nM,并且“C”指示IC₅₀≥250nM。

[0552] 表7:

[0553]

#	IC ₅₀ (nM)
19	C
20	A
21	A
22	C
23	A

#	IC ₅₀ (nM)
24	C
25	B
26	A
27	A
28	C

#	IC ₅₀ (nM)
55	C
56	A
57	B
58	A
59	A

#	IC ₅₀ (nM)
60	B
79	C
80	B
81	B
82	B

#	IC ₅₀ (nM)
83	C

[0554] 实施例C

[0555] HBV的抑制

[0556] 将HepG2.117细胞(少于25次传代)在具有10%FBS(Corning REF35-011-CV)、250ug/ml G418硫酸盐(Corning, REF 30-234-CI)、2ug/ml四环素(TEKNOVA, 目录号T3325)和1x P/S(Corning, 30-002-CI)的DMEM/F12 50/50培养基(Corning, REF 10-092-CM)中培养。对于每次测定,将细胞接种到测定培养基中:DMEM/F12 50/50(Corning, REF 10-092-

CM)、2% Tet- 系统批准的FBS (Clontech, 目录号631106) 和1x P/S (Corning, 30-002-CI)。

[0557] 测定抗-HBV活性

[0558] 通过以下程序进行HCV复制子细胞中化合物的50%抑制浓度(EC_{50})的测定。第一天,以30,000个细胞每100 μ L孔将细胞接种在Biocoat拼贴涂覆的平底96孔板中。第二天,将测试化合物溶解在100%DMSO中,达到100 \times 所需的最终测试浓度。然后,将每种化合物连续稀释(1:3)至多达9种不同浓度。通过在测定培养基中以1:10稀释,将溶于100%DMSO的化合物稀释为溶于10%DMSO的化合物。最终的DMSO浓度为1%。将细胞在37 $^{\circ}$ C下温育72小时。

[0559] 使用直接测量来自HepG2.117细胞上清液的HBV病毒拷贝数的定量动力学逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)测定来测量抗病毒活性。 EC_{50} 定义为来自HepG2.117细胞的HBV病毒拷贝数相对于其在不存在化合物时的水平降低50%时的化合物浓度。将HBV病毒拷贝数归一化为在不存在抑制剂时观察到的水平,其被定义为100%。所选化合物的结果示于表8中。

[0560] 式(I)的化合物在测定中具有活性,如表8中所示,其中“A”指示 $EC_{50} < 1\mu$ M,“B”指示 EC_{50} 为 $\geq 1\mu$ M且 $< 10\mu$ M,“C”指示 $EC_{50} \geq 10\mu$ M且 $< 100\mu$ M,并且“D”指示 $EC_{50} \geq 100\mu$ M。

[0561] 表8:

[0562]	#	EC_{50} (μ M)	#	EC_{50} (μ M)	#	EC_{50} (μ M)	#	EC_{50} (μ M)	#	EC_{50} (μ M)
	1	A	10d	B	16	A	61	A	67	C
	2	C	11	A	18	B	62	A	68	A
	8	C	12	A	48	A	63	A		
	9	B	13	D	51	A	64	C		
	10	B	14	A	52	A	65	B		
	10c	B	15	B	53	A	66	B		

[0563] 虽然为了清楚和理解的目的,已经通过说明和实施例相当详细地描述了前述内容,但是本领域技术人员将理解,在不脱离本公开的实质的前提下可进行多种和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文公开的形式仅为示例性的并且不旨在限制本公开的范围,而是还覆盖与本发明的真实范围和实质一起出现的所有修改和替代形式。

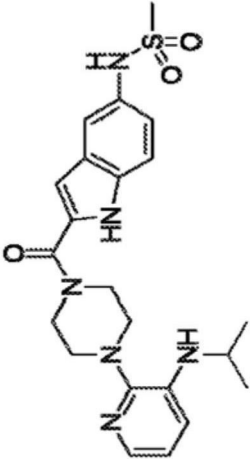
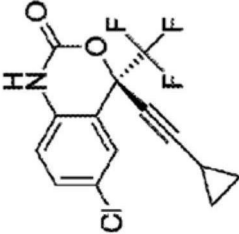
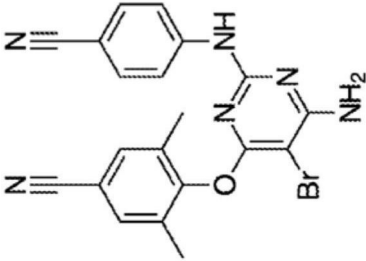
#	名称	IUPAC名称	结构
1001	地拉夫定 (DLV)	N-[2-({4-[3-(丙-2-基氨基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-咪唑-5-基]甲磺酰脲	
1002	依非韦伦 (EFV)	(4S)-6-氯-4-(2-环丙基乙炔基)-4-(三氟甲基)-2,4-二氢-1H-3,1-苯并噁嗪-2-酮	
1003	依曲韦林 (ETR)	4-[6-氨基-5-溴-2-[(4-氰基苯基)氨基]嘧啶-4-基]氧基-3,5-二甲苯甲腈	

图1 HIV非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI)

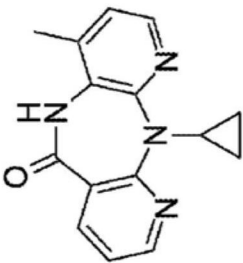
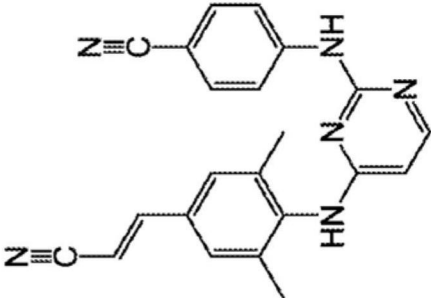
#	名称	IUPAC名称	结构
1004	奈韦拉平 (NVP)	11-环丙基-4-甲基-5,11-二氢-6H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂卓-6-酮	
1005	利匹韦林 (TMC278)	4-{{4-[(E)-2-氰基乙基]-2,6-二甲基苯基}氨基}嘧啶-2-基]苯甲腈	

图1 (续) HIV非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI)

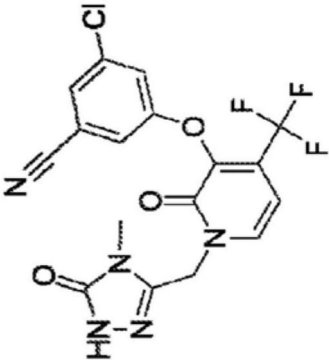
#	名称	IUPAC名称	结构
1006	Doravirine (MK-1439)	3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢-3-吡啶基}氧基)苯甲腈	

图1 (续) HIV非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI)

#	名称	IUPAC名称	结构
2001	阿巴卡韦 (ABC)	{(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]环戊-2-烯-1-基} 甲醇	
2002	阿德福韦 (双-POM PMEA)	{[2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)氧基] 甲基} 膦酸	
2003	氨多索韦	[(2R,4R)-4-(2,6-二氨基嘌呤-9-基)-1,3-二氧戊环-2-基] 甲醇	

图2 HIV核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)

#	名称	IUPAC名称	结构
2004	阿立他滨 (AVX754)	4-氨基-1-[(2R,4R)-2-(羟甲基)-1,3-氧代硫杂环戊烷-4-基]嘧啶-2(1H)-酮	
2005	censavudine	1-[(2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2H-呋喃-2-基]-5-甲基嘧啶-2,4-二酮	
2006	地达诺新 (DDI)	9-((2R,5S)-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-3H-嘌呤-6(9H)-酮	

图2 (续) HIV核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)

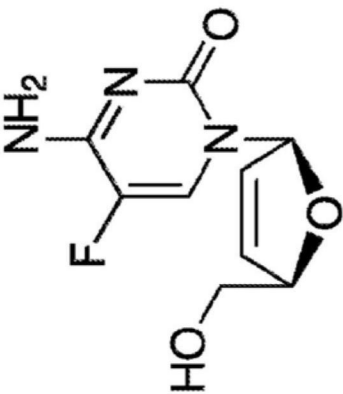
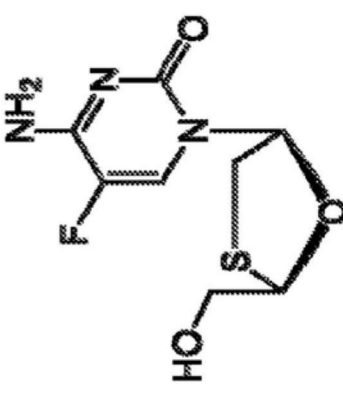
#	名称	IUPAC名称	结构
2007	艾夫他滨	4-氨基-5-氟-1-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基]嘧啶-2-酮	
2008	恩曲他滨(FTC)	4-氨基-5-氟-1-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(羟甲基)-1,3-氧代硫杂环戊烷-5-基]-1,2-二氢嘧啶-2-酮	

图2(续) HIV核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)

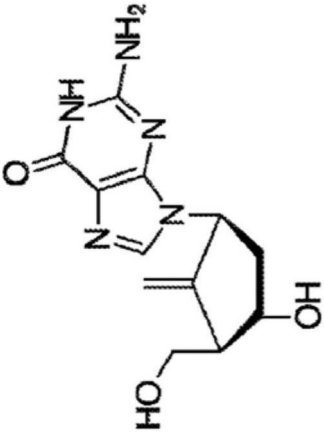
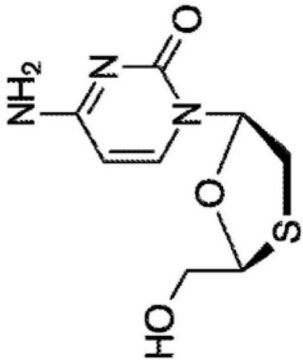
#	名称	IUPAC名称	结构
2009	恩替卡韦 (ETV)	2-氨基-9-[(1S,3R,4S)-4-羟基-3-(羟甲基)-2-亚甲基环戊基]-6,9-二氢-3H-嘌呤-6-酮	
2010	拉米夫定(3TC)	4-氨基-1-[(2R,5S)-2-(羟甲基)-1,3-氧代硫杂环戊烷-5-基]-1,2,2-二氢嘧啶-2-酮	

图2 (续) HIV核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)

#	名称	IUPAC名称	结构
2011	racivir	4-氨基-5-氟-1-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(羟甲基)-1,3-氧代硫杂环戊烷-5-基]-1,2,2-二氢嘧啶-2-酮	
2012	stampidine	甲基N-((4-溴氧基){[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二羟基嘧啶-1(2 <i>H</i>)-基)-2,5-二氢呋喃-2-基]甲氧基}磷酸酯)-D-丙氨酸酯	

图2(续) HIV核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)

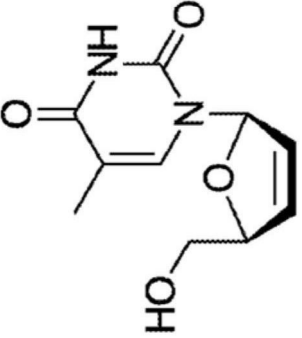
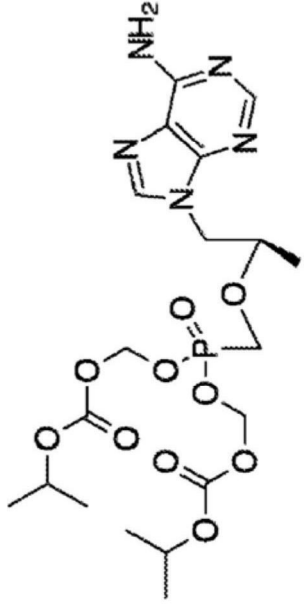
#	名称	IUPAC名称	结构
2013	司他夫定 (d4T)	1-[(2R,5S)-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基]-5-甲基-1,2,3,4-四氢嘧啶-2,4-二酮	
2014	替诺福韦 (TDF)	双{[(异丙氧基羰基)氧基]甲基}([[(2R)-1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-丙烷基]氧基]甲基)膦酸酯	

图2 (续) HIV核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)

#	名称	IUPAC名称	结构
2015	替诺福韦艾拉酚胺 (GS-7340)	(2S)-2-[[[(1R)-2-(6-氨基嘌呤-9-基)-1-甲基-乙氧基]甲基-苯氧基-磷酰基]氨基]丙酸异丙酯	
2016	扎西他滨(ddC)	4-氨基-1-((2R,5S)-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	

图2 (续) HIV核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)

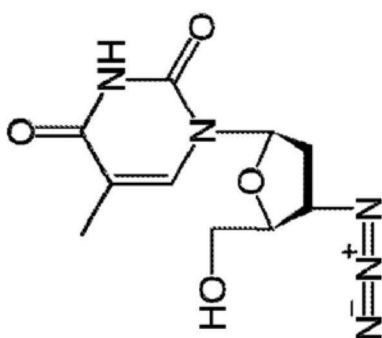
#	名称	IUPAC名称	结构
2017	齐多夫定 (ZDV; 叠氮胸苷 (AZT))	1-[(2R,4S,5S)-4-叠氮基-5-(羟 甲基)氧杂环戊-2-基]-5-甲基 嘧啶-2,4-二酮	

图2 (续) HIV核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)

#	名称	IUPAC名称	结构
3001	安普那韦 (APV)	(3S)-氧杂环戊-3-基 N-[(2S,3R)-3-羟基-4-[N-(2-甲基丙基)(4-氨基苯)磺酰胺基]-1-苯基丁-2-基]氨基甲酸酯	
3002	阿扎那韦 (ATV)	甲基N-[(1S)-1-{[(2S,3S)-3-羟基-4-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-3,3-二甲基-V-{[4-(吡啶-2-基)苯基]甲基}丁烷腈基]-1-苯基丁-2-基]氨基甲酰基}-2,2-二甲基丙基]氨基甲酸酯	

图3A HIV蛋白酶抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
3003	地瑞纳韦 (DRV)	[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,8-二氧杂二环 [3.3.0]辛-6-基]N-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-4-[(4- 氨基苯基)磺酰基-(2-甲基丙基) 氨基]-3-羟基-1-苯基-丁-2-基]氧 基甲酸酯	
3004	夫沙那韦 (FPV)	{[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-[N-(2-甲基丙基)(4- 氨基苯基)磺酰氨基]-3-({[(3 <i>S</i>)-氧 杂环戊-3-基氧基]羰基}氨基)-4- 苯基丁-2-基]氧基}膦酸	

图3A (续) HIV蛋白酶抑制剂

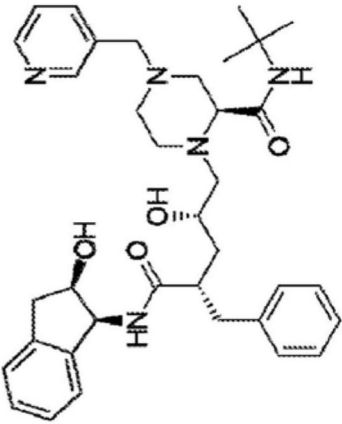
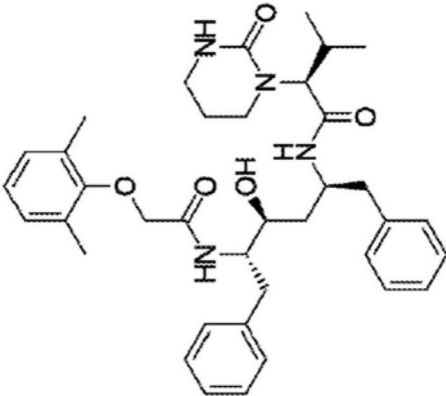
#	名称	IUPAC名称	结构
3005	茚地那韦 (IDV)	(2S)-1-[(2S,4R)-4-苄基-2-羟基-4-[[[(1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酰基}丁基]-N-叔丁基-4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-2-酰胺	
3006	洛匹那韦 (LPV)	(2S)-N-[(2S,4S,5S)-5-[2-(2,6-二甲基苯氧基)乙酰氨基]-4-羟基-1,6-二苯基己-2-基]-3-甲基-2-(2-氧代-1,3-叠氮-1-基)丁酰胺	

图3A (续) HIV蛋白酶抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
3007	奈非那韦 (NFV)	(3S,4aS,8aS)-N-叔丁基-2-[(2R,3R)-2-羟基-3-[(3-羟基-2-甲基苯基)甲酰胺]-4-(苯磺酰基)丁基]-10氢异喹啉-3-酰胺	
3008	利托那韦 (RTV)	1,3-噻唑-5-基甲基 N-[(2S,3S,5S)-3-羟基-5-[(2S)-3-甲基-2-[[[甲基(丙-2-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基]氨基]甲酰胺]基]丁酰氨基]-1,6-二苯基己-2-基]氨基甲酸酯	

图3A (续) HIV蛋白酶抑制剂

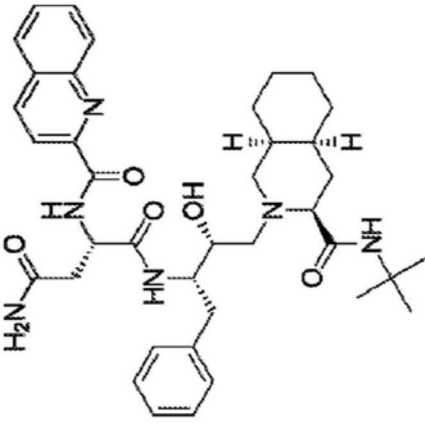
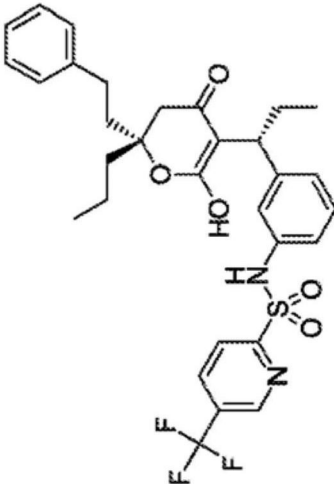
#	名称	IUPAC名称	结构
3009	沙奎那韦 (SQV)	(2S)-N-[(2S,3R)-4-[(3S)-3-(叔丁基氨基甲酰基)-1-羟基喹啉-2-基]-3-羟基-1-苯基丁-2-基]-2-(喹啉-2-基甲酰胺基)丁二酰胺	
3010	替拉那韦 (TPV)	N-{3-[(1R)-1-[(2R)-6-羟基-4-氧代-2-(2-苯基乙基)-2-丙基-3,4-二氢-2H-吡喃-5-基]丙基]苯基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺	

图3A (续) HIV蛋白酶抑制剂

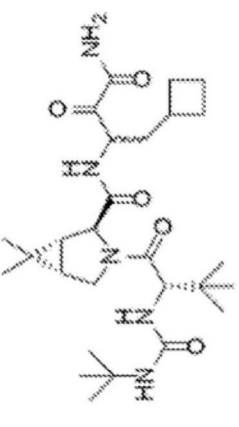
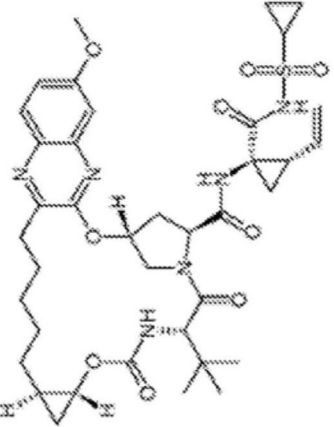
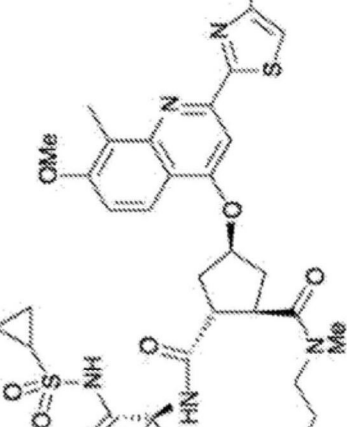
#	名称	IUPAC名称	结构
3011	波西普韦 (Victrelis®)	(1R,5S)-N-[3-氨基-1-(环丁基甲基)-2,3-二氧代丙基]-3-[2(S)-[[[(1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]氨基双]-3,3-二甲基-1-氧代丁基]-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2(S)-酰胺	
3012	格佐普韦	(1R,18R,20R,24S,27S)-N-{{(1R,2S)-1-[(环丙基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙基环丙基}-7-甲氧基-24-(2-甲基-2-丙烷基)-22,25-二氧代-2,21-二氧杂-4,11,23,26-四氮杂戊环[24.2.1.0.3,12.0.5,10.0.18,20]二十九-3,5,7,9,11-五烯-27-酰胺	
3013	西咪匹韦 (Olysio®)	(1R,4R,6S,7Z,15R,17R)-N-(环丙烷磺酰基)-2-羧基-17-({7-甲氧基-8-甲基-2-[4-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-基]喹啉-4-基}氧基)-13-甲基-14-氧代-3,13-二氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-2,7-二烯-4-甲亚胺酸	

图3B HIV蛋白酶抑制剂

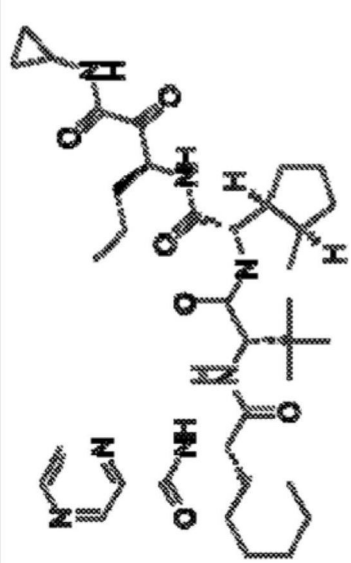
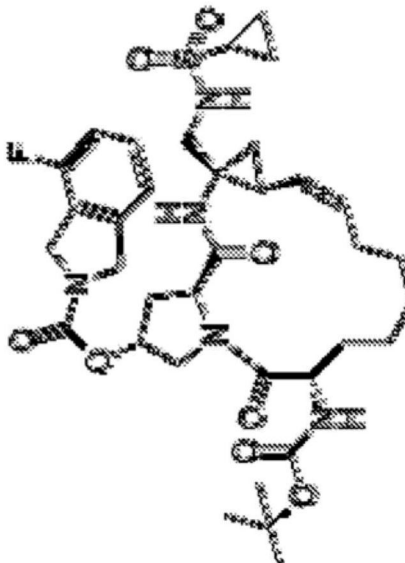
#	名称	IUPAC名称	结构
3014	特拉匹韦 (Incivek®)	(1S,3AR,6as)-(2S)-2-环己基-N-(吡嗪基羰基)甘氨酸基-3-甲基-L-缬氨酸酰基-N-((1S)-1-(环丙基氨基)氧代乙酰基)丁基)八氢环戊(c)吡咯-1-酰胺	
3015	丹诺普韦	(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-14a-[(环丙基磺酰基)氨基甲酰基]-6-({[(2-甲基-2-丙烷基)氧基]羰基}酰胺基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[c]吡咯[1,2-a][1,4]二氮杂环戊二烯-2-基4-氟-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-羧酸酯	

图3B (续) HIV蛋白酶抑制剂

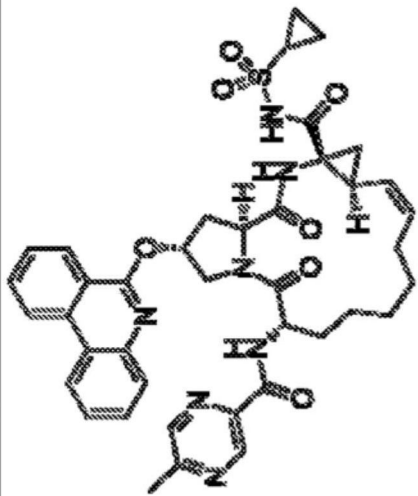
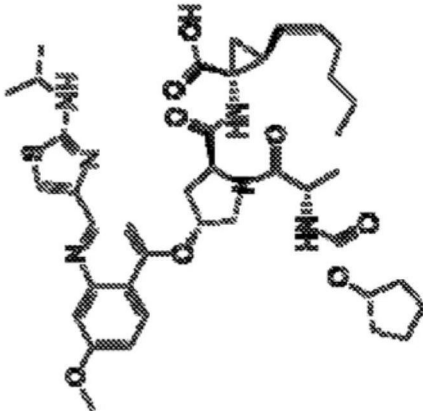
#	名称	IUPAC名称	结构
3016	paritaprevir	(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(环丙基磺酰基)-6-[[[(5-甲基-2-吡嗪基)羰基]氨基]-5,16-二氧代-2-(6-菲啶基氧基)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-十四氢环丙并[e]吡咯[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-14a(5H)-酰胺	
3017	西鲁瑞韦	(1S,4R,6S,7Z,14S,18R)-14-[[[(环戊基氧基)羰基]氨基]-18-[7-甲氧基-2-{2-[(丙-2-基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}喹啉-4-基]氧基]-2,15-二氧代-3,16-二氮杂三环[14.3.0.0{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸	

图3B (续) HIV蛋白酶抑制剂

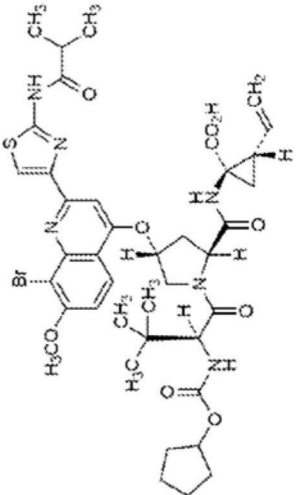
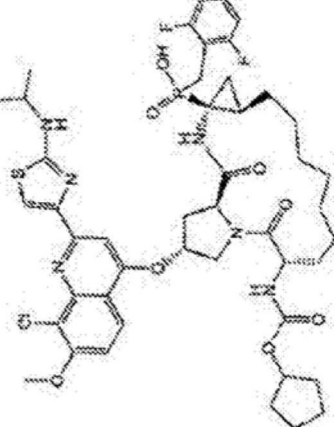
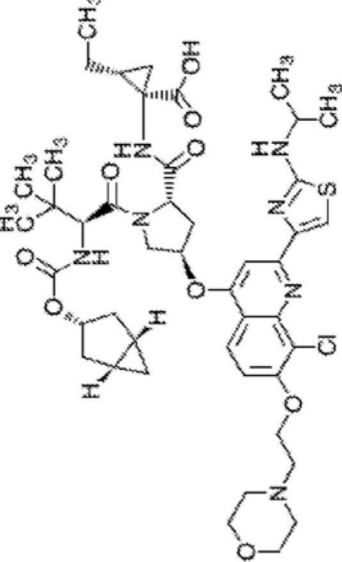
#	名称	IUPAC名称	结构
3018	faldaprevir	N-[(环戊氧基)羰基]-3-甲基-L-缬氨酸酯-(4R)-4-({8-溴-2-[2-(异丁酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]-7-甲氧基-4-喹啉基}氧基)-N-[(1R,2S)-1-羧基-2-乙烯基环丙基]-L-脯氨酸酰胺	
3019	GS-9256	N-[(2R,6S,13aR,14aS,16aS)-2-[[[8-氯-7-甲氧基-2-[2-[(1-甲基乙基)氨基]-4-噻唑基]-4-喹啉基]氧基]-14a-[[[(2,6-二氟苯基)甲基]羧基氧基]十八氢-5,16-二氧杂丙并[e]吡咯[1,2-a][1,4]二氮杂环十五烯-6-基]-,环戊基氨基甲酸酯	
3020	vedoprevir	N-[[[(1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己-3-基氧基]羰基]-3-甲基-L-缬氨酸酯-(4R)-N-[(1R,2R)-1-羧基-2-乙基环丙基]-4-({8-氯-2-[2-(异丙基氨基)-1,3-噻唑-4-基]-7-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-4-喹啉基}氧基)-L-脯氨酸酰胺	

图3B (续) HIV蛋白酶抑制剂

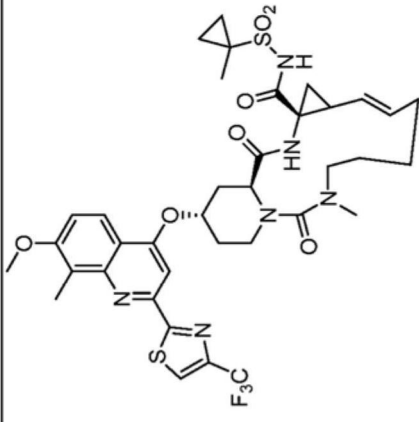
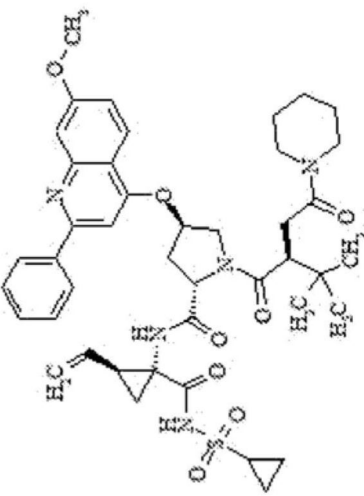
#	名称	IUPAC名称	结构
3021	IDX-320	(2S,14aR,16aS,E)-2-((7-甲氧基-8-甲基-2-(4-(三氟甲基)三唑-2-基)喹啉-4-基)氧基)-7-甲基-N-(91-甲基环丙基)磺酰基)-6,16-二氧代-1,3,4,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-十四氢环十四烯-14a(2H)-酰胺	
3022	sofavaprevir	(4R)-N-{{(1R,2S)-1-[(环丙基磺酰基)氨基甲酰基]-2-乙氧基环丙基}-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]丁酰基]-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-chiolinyl)氧基]-L-脯氨酸酰胺	

图3B (续) HIV蛋白酶抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
3023	neceprevir	(2R,6R,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(环丙基磺酰基)-6-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-氧乙基)-2-(({7-甲氧基-8-甲基-2-(4-(1-甲基乙基)三唑-2-基)喹啉-4-基}氧基)-5,16-二氧代-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-十四氢环丙并(e)吡咯(1,2-a)(1,4)二氮杂环十五烯-14a(5H)-酰胺	

图3B (续) HIV蛋白酶抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
4001	恩夫韦地 (ENF; T20)	Ac-Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ser-Leu-Ile-Glu-Glu-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Glu-Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-Trp-Phe-NH ₂	

图4A HIV融合/进入抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
4002	马拉韦罗 (MVC)	4,4-二氟-N-[(1S)-3-[3-(3-异丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]-1-苯丙基]乙烷甲酰胺	
4003	vicriviroc (SCH 417690)	5-({4-[(3S)-4-{2-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-3-甲基哌啶-1-基]-4-甲基哌啶-1-基}羰基)-4,6-二甲基嘧啶	

图4A (续) HIV融合/进入抑制剂

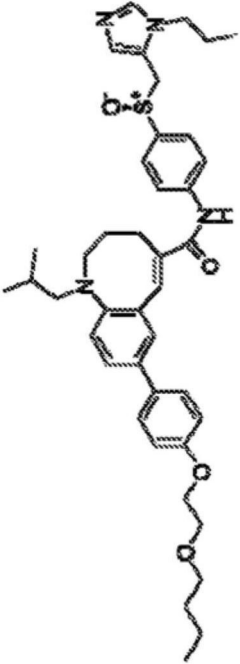
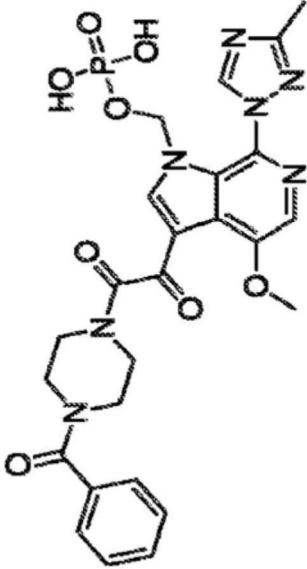
#	名称	IUPAC名称	结构
4004	cenicriviroc (TAK-652)	(S,E)-8-(4-(2-(2-氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]吡啶-5-磺胺	
4005	fostemsavir (BMS-663068)	{3-[(4-苯甲酰基-1-哌嗪基)(氧代)乙酰基]-4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基} 甲基二氢磷酸盐	
4006	艾巴利珠 (TMB-355)	*人源化单克隆抗体	
4007	PRO 140	*人源化单克隆抗体	

图4A (续) HIV融合/进入抑制剂

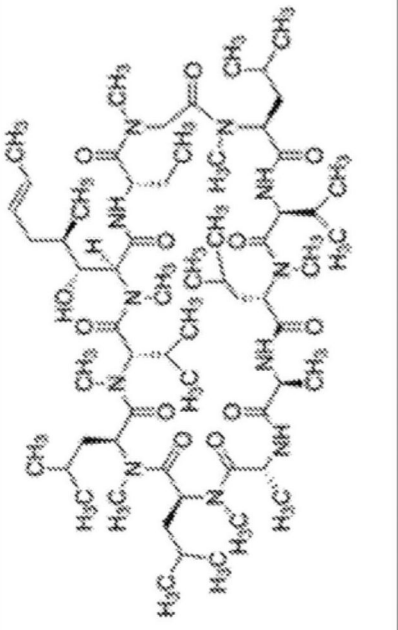
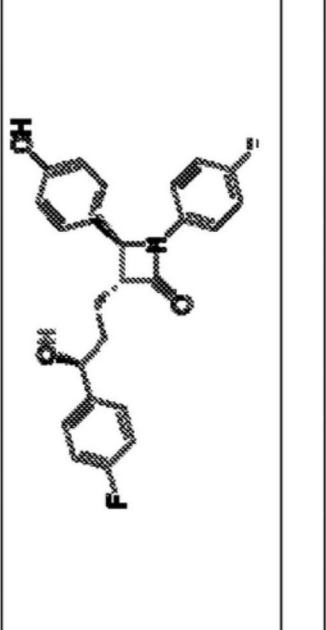
#	名称	IUPAC名称	结构
4009	myrcludex B	*肽	
4010	环孢菌素A	(3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,24S,30S,33S)-30-乙基-33-[(E,IR,2R)-1-羟基-2-甲基己-4-烯基]-1,4,7,10,12,15,19,25,28-九甲基-6,9,18,24-四(2-甲基丙基)-3,21-二(丙-2-基)-1,4,7,10,13,16,19,22, 25,28,31-十一氮杂环三十三-2,5,8,11,14, 17,20,23,26,29,32-十一酮	
4011	依泽替米贝 (Zetia [®] , Ezetrol [®])	(3R,4S)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁酮	
4012	SCYX-1454139		
4013	HBIG	*蛋白质	
4014	Ma18/7	*人源化单克隆抗体	
4015	KR127	*人源化单克隆抗体	
4016	17.1.41/19.79.5	*人源化单克隆抗体	

图4A HIV融合/进入抑制剂

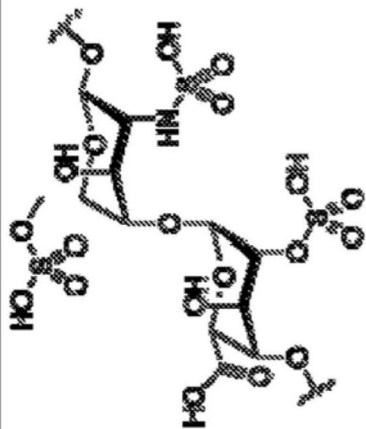
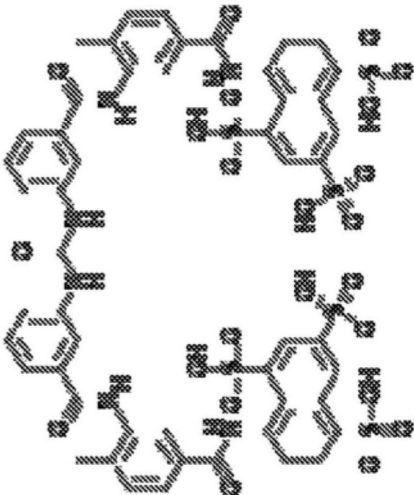
#	名称	IUPAC名称	结构
4017	肝素	6-[6-[5-乙酰氨基-4,6-二羟基-2-(磺基氧基甲基)四氢吡喃-3-基]氧基-2-羧基-4-羟基-5-磺基氧基四氢吡喃-3-基]氧基-2-(羧基甲基)-4-磺基氧基四氢吡喃-3-基]氧基-3,4-二羟基-5-磺基氧基四氢吡喃-2-羧酸	
4018	苏拉明	8,8'-{羧基双[亚氨基-3,1-亚苯基羰基亚氨基(4-甲基-3,1-亚苯基)羰基亚胺基]}二(1,3,5-茶三磺酸酯)	
4019	SALP	*肽	

图4B (续) HIV融合/进入抑制剂

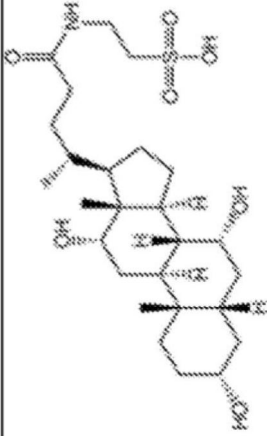
#	名称	IUPAC名称	结构
4020	牛磺胆酸 (及其衍生物)	2-([(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-三羟基-24-氧代胆烷-24-基]氨基}乙磺酸	

图4B (续) HIV融合/进入抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
5001	度鲁特韦 (DTG)	(4R,12aS)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羟基-4-甲基-6,8-二氧代-3,4,6,8,12,12a-六氢-2H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]噁嗪-9-酰胺	
5002	埃替格韦 (EVG)	6-[(3-氯-2-氟苄基)甲基]-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧喹啉-3-羧酸	
5003	拉替拉韦 (RAL)	N-(4-氟苄基)-5-羟基-1-甲基-2-(2-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)羰基]-2-丙基)-6-氧代-1,6-二氢-4-嘧啶酰胺	

图5 HIV整合酶链转移抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
5004	BI 224436	(2S)-[4-(3,4-二氢-2H-色满-6-基)-3-喹啉基][(2-甲基-2-丙基)氧基]乙酸	
5005	globoidnan A	(2R)-(3,4-二羟基苯基)-2-{[4-(3,4-二羟基苯基)-6,7-二羟基-2-萘基]氧基}丙酸	
5006	cabotegravir (GSK744)	(3S,11aR)-N-(2,4-二氟苄基)-6-羟基-3-甲基-5,7-二氧代-2,3,5,7,11,11a-六氢噁唑[3,2-a]吡啶并[1,2-d]吡嗪-8-酰胺	

图5 (续) 其它HIV抗病毒化合物

#	名称	IUPAC名称	结构
5007	bictegravir (GS-9883)	(2R,5S,13aR)-8-羟基-7,9-二氧代 -N-[(2,4,6-三氟苯基) 甲基]-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-甲 醇吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3] 氧氮杂环庚烷-10-酰胺	
5008	MK-2048	(6S)-2-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-8-乙 基-9-羟基-N,6-二甲基-1,10-二氧代 -6,7-二氢吡嗪并[3,4]吡咯并[3,4-b] 哒嗪-4-酰胺	

图5(续) 其它HIV抗病毒化合物

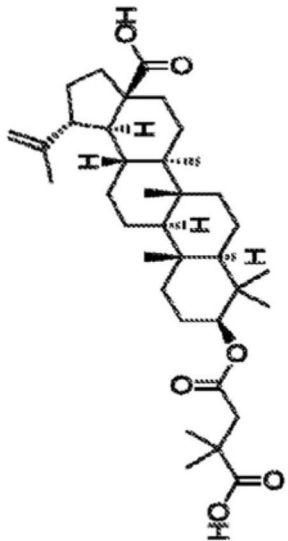
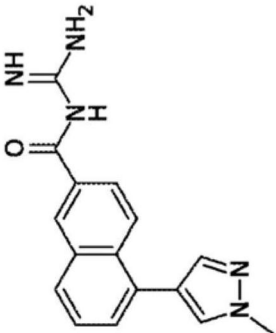
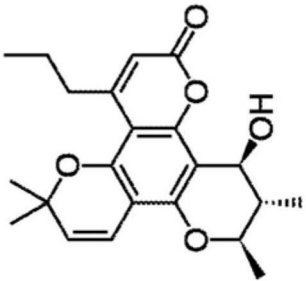
#	名称	IUPAC名称	结构
6001	贝韦立马 (MP-4326)	(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-(3-羧基-3-甲基-丁酰基)氧基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-丙-1-烯-2-基-1,2,3,4,5,6,7,7a,9,10,11,11b,12,13,13a,13b-十六氢环戊[a]蒎-3a-羧酸	
6002	BIT225	N-咪基-5-(1-甲基-177-吡唑-4-基)-2-萘酰胺	
6003	胡桐内酯A	(+)-[10R,11S,12S]-10,11-反式二氢-12-羟基-6,6,10,11-四甲基-4-丙基-2H,6H-苯并[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']三吡喃-2-酮	

图6A HIV整合酶链转移抑制剂

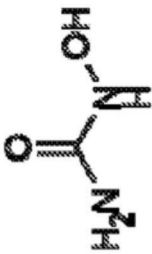

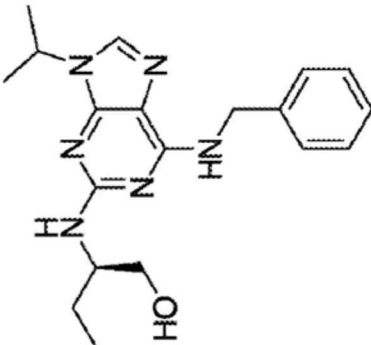
#	名称	IUPAC名称	结构
6004	羟基-脲	羟基脲	
6005	米替福新	2-(十六烷氧基-氧化-磷酰基)氧 乙基三甲氮杂鎓	
6006	seliciclib (CYC202)	2-(R)-(1-乙基-2-羟基乙基氨基)-6-苄基 氨基-9-异丙基嘌呤	
6007	蓝藻抗病毒蛋白-N	*蛋白质	
6008	格瑞弗森	*蛋白质	
6009	scytovirin	*蛋白质	
6010	Tre重组酶	*蛋白质	

图6A (续) 其它HIV抗病毒化合物

#	名称	IUPAC名称	结构
6011	AT-61	(E)-N-(1-氯-3-氧代-1-苯基-3-(哌啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲酰胺	
6012	AT-130	(E)-N-(1-溴-1-(2-(甲氧基苯基)-3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲酰胺	
6013	BCX4430	(2S,3S,4R,5R)-2-(4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-3,4-二醇	
6014	法匹拉韦	5-氟-2-氧代-1H-吡嗪-3-酰胺	

图6B HIV整合酶链转移抑制剂

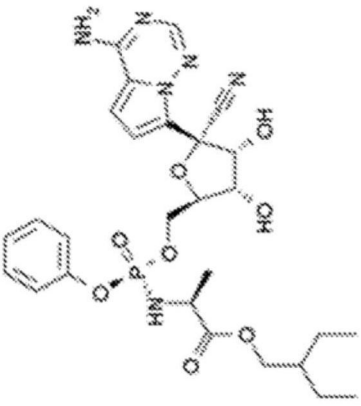
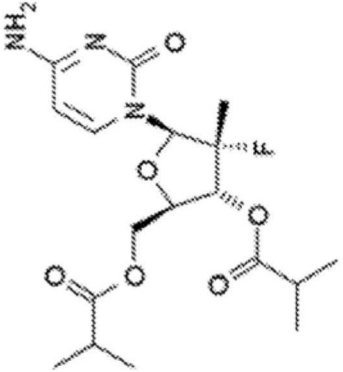
#	名称	IUPAC名称	结构
6015	GS-5734	(2S)-2-[(2R,3R,4S,5R)-[5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氧基-3,4-二羟基-四氢-呋喃-2-基]甲氧基]苯氧基-(S)-磷酸酯	
6016	mericitabine	[(2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-4-氟-4-甲基-3-(2-甲基丙酰氧基)氧杂环戊-2-基]甲基-2-甲基丙酸酯	

图6B (续) 其它HIV抗病毒化合物

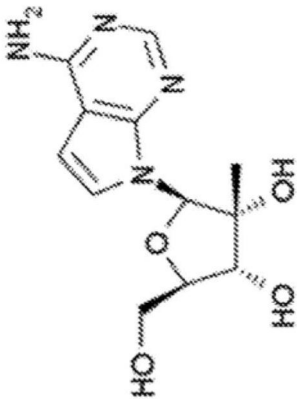
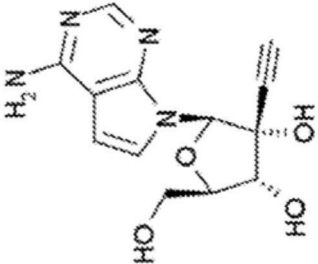
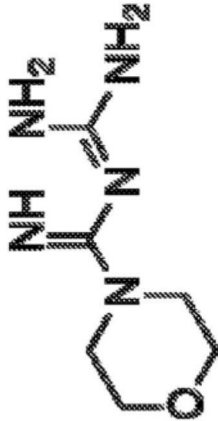
#	名称	IUPAC名称	结构
6017	MK-608	7-脱氮-2'-C-甲基腺苷	
6018	NITD008	(2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-乙炔基-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇	
6019	moroxydine	N-(二氨基亚甲基)吗啉-4-甲酰亚胺	

图6B (续) 其它HIV抗病毒化合物

#	名称	IUPAC名称	结构
6020	利巴韦林	1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-1,2,4-三唑-3-酰胺	
6021	塔利韦林	1-(β-D-呋喃核糖基)-1,2,4-三唑-3-酰胺	
6022	triazavirin	2-甲磺酰基-6-硝基[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-7(4H)-酮	
6023	ARB-1467	*寡核苷酸	

图6B (续) 其它HIV抗病毒化合物

#	名称	IUPAC名称	结构
6024	阿比朵尔	1-甲基-2-((苯硫基)甲基)-3-乙氧羰基-4-((二甲氨基)甲基)-5-羟基-6-溴吡啶	
6025	ARB-1740	*寡核苷酸	
6026	ARC-520	*寡核苷酸	
6027	ARC-521	*寡核苷酸	
6028	ALN-HBV	*寡核苷酸	
6029	TG1050	*蛋白质	
6030	brincidofovir	3-(十六烷基氧基)丙基氢([[(2S)-1-(4-氨基-2-氧代-1(2H)-嘧啶基)-3-羟基-2-丙酰基]氧基](甲基)膦酸酯	

图6B (续) 其它HIV抗病毒化合物

#	名称	IUPAC名称	结构
6031	FGI-104	4-[(7-氯喹啉-4-基)氨基]-2-(二乙氨基)-6-[4-(羟甲基)-3-甲氧基苯基]苯酚	
6032	LJ-001	(5Z)-5-[(5-苯基呋喃-2-基)亚甲基]-3-丙-2-烯基-2-亚硫烷基-1,3-噻唑烷-4-酮	
6033	FGI-106	1-N,7-N-双[3-(二甲氨基)丙基]-3,9-二甲基喹啉并[8,7-h]喹啉-1,7-二胺	

图6B (续) 其它HIV抗病毒化合物


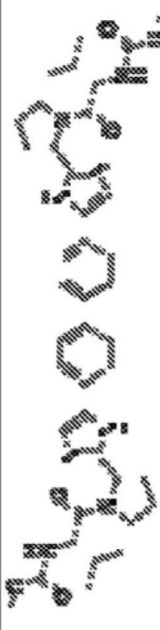
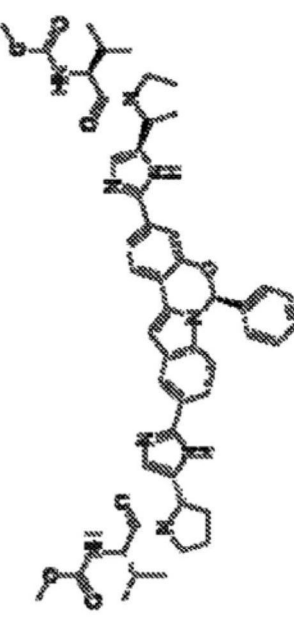
#	名称	IUPAC名称	结构
7001	PPI-461		
7002	ACH-2928		
7003	ladipasvir	N-[(2S)-1-[(6S)-6-[5-[9,9-二氟-7-[2-[(1S,2S,4R)-3-[(2S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基]-3-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基]苄-2-基]-1H-咪唑-2-基]-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酸酯	
7004	BMS-824393		
7005	daclatasvir	N,N'-([1,1'-联苯基]-4,4'-二酰基双{[1H-咪唑-5,2-二基-[(2S)-吡咯烷-2,1-二基][(2S)-3-甲基-1-氧代丁-1,2-二基])二氨基甲酸二甲酯	
7006	elbasvir	N,N'-([[(6S)-6H-吡啶并[1,2-c][1,3]苯并噁嗪-3,10-二基]双{[1H-咪唑-5,2-二基-(2S)-吡咯烷-2,1-二基[(2S)-1-氧代-3-甲基丁-1,2-二基]})二氨基甲酸二甲酯	

图7 NS5A抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
7007	雷迪帕韦	N-[(2S)-1-[(6S)-6-[5-[9,9-二氟-7-[2-[(1S,2S,4R)-3-[(2S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基]-3-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基]苄-2-基]-1H-咪唑-2-基]-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酸酯	
7008	uprifosbuvir	(2R)-2-(((R)-({(2R,3R,4R,5R)-4-氯-5-(2,4-二氧代-3,4-二羟基嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-4-甲基氧杂环戊-2-基} 甲氧基)(苯氧基)磷酸基)氨基)丙酸-2-基酯	
7009	ruzasvir	氨基甲酸, N,N'-(((6S)-6-(2-环丙基-5-噻唑基)-1-氟-6H-咪唑(1,2-C)(1,3)苯并噁嗪-3,10-二基(1,2-C)(1,3)双(1H-咪唑-5,2-二基)-(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-1-(1-甲基乙基)-2-氧代-2,1-乙二基)))双-,C,C'-二甲酯	

图7 (续) NS5A抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
7010	odalasvir	N,N'-(1,4(1,4)-二苯基环己烷-12,42-二基双{1H-苯并咪唑-5,2-二基[(2S,3aS,7aS)-八氢-1H-咪唑-2,1-二基][(2S)-3-甲基-1-氧代丁-1,2-二基]}二氨基甲酸二甲酯	
7011	翁比他韦	((R)-1-((S)-2-((4-((2S,5S)-1-(4-(叔丁基)苯基)-5-(4-((R)-1-((甲氧基羰基)-L-缬氨酰基)吡咯烷-2-甲酰氨基)苯基)吡咯烷-2-基)苯基)氨基)甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯	
7012	ravidasvir	(2S)-2-{[羟基(甲氧基)亚甲基氨基]-1-[(2S)-2-[5-(6-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-{(甲氧基)亚甲基氨基}-3-甲基丁酰基]吡咯烷-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基}苯-2-基)-1H-咪唑-2-基]吡咯烷-1-基]-3-甲基丁-1-酮	
7013	samatasvir	N-(((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)吡咯烷-2-基)-3H-苯并咪唑-5-基)噻吩并(3,2-b)噻吩-3-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-1-苯乙基)氨基)甲酸酯	

图7 (续) NS5A抑制剂


#	名称	IUPAC名称	结构
7014	维帕他韦	{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-2-苯乙酰胺}-4-(甲氧基甲基)-2-吡咯烷基]-1H-咪唑-4-基}-1,11-二氢异色烯[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基-1-吡咯烷基]-3-甲基-1-氧代-2-丁酰基}氨基甲酸酯	

图7 (续) NS5A抑制剂

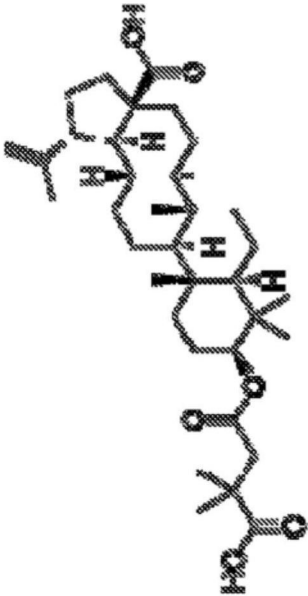
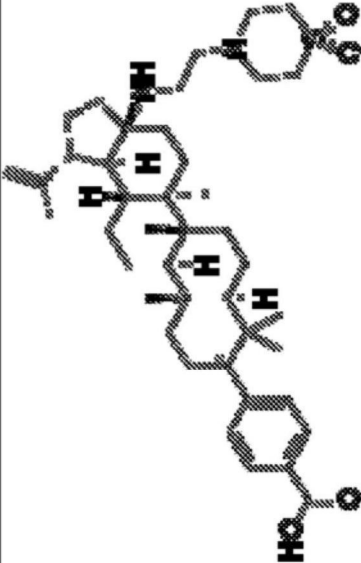
#	名称	IUPAC名称	结构
8001	贝韦立马	(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-(3-羧基-3-甲基丁酰基)氧基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-丙-1-烯-2-基-1,2,3,4,5,6,7,7a,9,10,11,11b,12,13,13a,13b-十六氢环戊[a]蒎-3a-羧酸	
8002	BMS-955176	4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二氧代-4-硫代吗啉基)乙基]氨基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-环戊[a]蒎-9-基]-苯甲酸	
8003	MPC-9055		

图8:病毒成熟抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
9001	NVR-3-778		
9002	AB-423		
9003	GLS-4	4-(2-溴-4-氟苯基)-6-(吗啉代甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸乙酯	
9004	Bayer 41-4109	(R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6-甲基-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯	

图9衣壳组装调节剂

#	名称	IUPAC名称	结构
9005	HAP-1	4-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基-2-(吡啶-2-基)-1,4,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯	
9006	AT-1		

图9 (续) 衣壳组装调节剂

#	名称	IUPAC名称	结构
10001	咖啡醇	(3bS,5aS,7R,8R,10aR,10bS)-3b,4,5,6,7,8,9,10,10a,10b,11,12-十二氢-7-羟基-10b-甲基-5a,8-亚甲基-5aH-环戊[5,6]萘并[2,1-b]呋喃-7-甲醇	
10002	鹅去氧胆酸	(R)-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-17-基)戊酸	
10003	胆酸	(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-三羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-17-基)戊酸	
10004	奥贝胆酸	(4R)-4-[(3R,5S,6R,7R,8S,9S,10S,13R,14S,17R)-6-乙基-3,7-二羟基-10,13-二甲基-2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊[a]菲-17-基]戊酸	

图10 FXR激动剂

#	名称	IUPAC名称	结构
10005	熊去氧胆酸 熊去氧胆酸	(R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-二羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-17-基)戊酸	
10006	fexaramine	(E)-3-[3-环己烷羰基-[[4-[4-(二甲基氨基)苯基]苯基]氨基]苯基]丙-2-烯酸甲酯	

图10(续):FXR激动剂

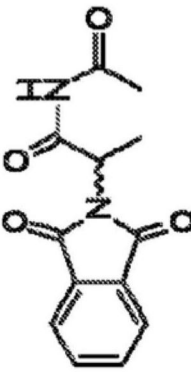
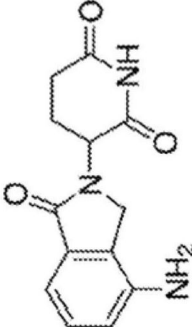
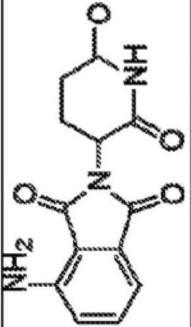
#	名称	IUPAC名称	结构
11001	英夫利昔单抗 (Remicade®)	*人源化单克隆抗体	
11002	阿达木单抗 (Humira®)	*人源化单克隆抗体	
11003	赛妥珠单抗 (Cimzia®)	*人源化单克隆抗体	
11004	戈利木单抗 (Simponi®)	*人源化单克隆抗体	
11005	依那西普 (Enbrel®)	*人源化单克隆抗体	
11006	沙利度胺 (Immunoprin®)	2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-异吲 哚基-1,3(2H)-二酮	
11007	来那度胺 (Revlimid®)	3-(4-氨基-1-氧代异吲哚-2-基)哌啶 -2,6-二酮	
11008	泊马度胺 (Pomalyst®, Innovid®)	4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异 吲哚-1,3-二酮	

图11: 亲环蛋白/TNF抑制剂

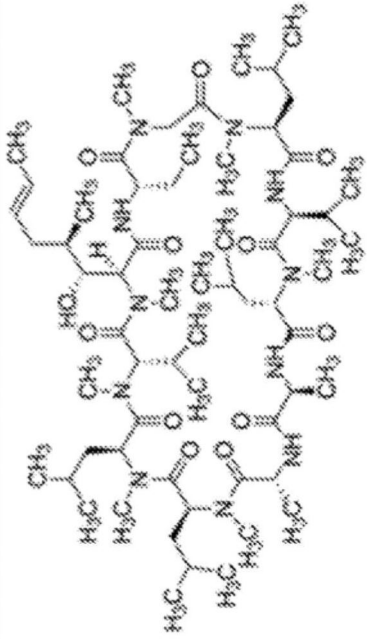
#	名称	IUPAC名称	结构
11009	环孢菌素A	(3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,24S,30S,33S)-30-乙基-33-[(E,1R,2R)-1-羟基-2-甲基己-4-烯基]-1,4,7,10,12,15,19,25,28-九甲基-6,9,18,24-四(2-甲基丙基)-3,21-二(丙-2-基)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一酮	
11010	NIM811	*环肽	
11011	阿拉泊韦 (DEB-025)	*环肽	
11012	SCY-635	*环肽	
11013	DEB-064		
11014	CRV-431		

图11 (续) :亲环蛋白/TNF抑制剂

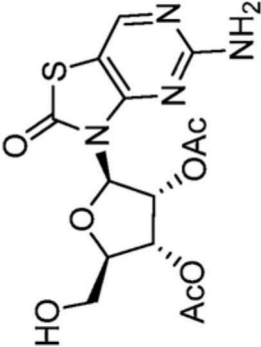
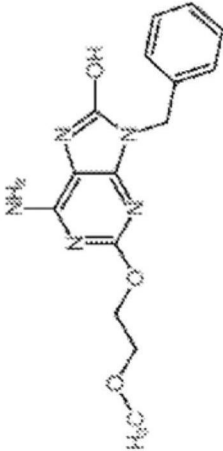
#	名称	IUPAC名称	结构
12001	GS-9620		
12002	ARB-1598		
12003	ANA-975	(2R,3R,4R,5R)-2-(5-氨基-2-氧代噻唑并[4,5-d]嘧啶-3(2H)-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二基二乙酸酯	
12004	RG-7795 (ANA-773)		
12005	MEDI-9197		
12006	PF-3512676		
12007	IMO-2055	*寡聚脱氧核苷酸	
12008	SM360320	9-苄基-8-羟基-2-(2-甲氧基乙氧基)腺嘌呤	

图12 TLR激动剂

#	名称	IUPAC名称	结构
12009	AZD 8848	[3-({[3-(6-氨基-2-丁氧基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)丙基][3-(4-吗啉基)丙基]氨基}甲基)苯基]乙酸甲酯	
12010	艾沙托	5-氨基-3-(β-D-核糖基)[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7(3H,4H)-二酮	
12011	曲美母单抗	*寡聚脱氧核苷酸	
12012	SM360320	9-苄基-8-羟基-2-(2-甲氧基乙氧基)腺嘌呤	

图12(续):TLR激动剂

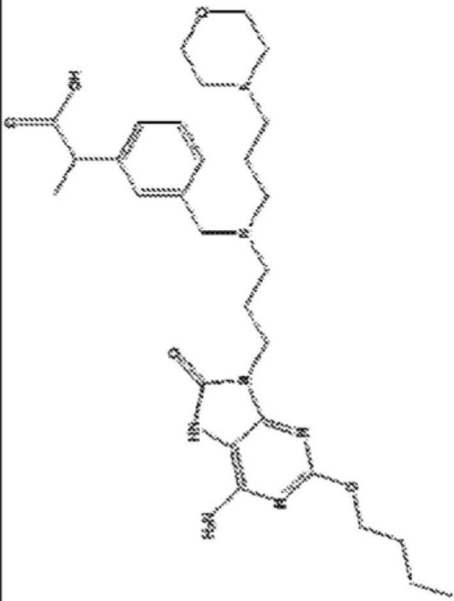
#	名称	IUPAC名称	结构
12013	AZD-8848	[3-({[3-(6-氨基-2-丁氧基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)丙基]甲基}苯基)乙酸甲酯基)丙基]氨基	

图12(续):TLR激动剂

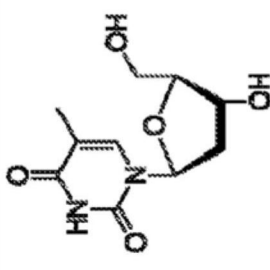
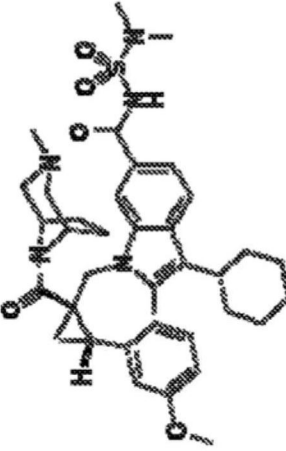
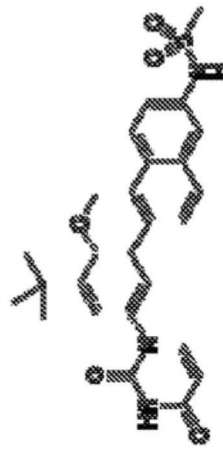
#	名称	IUPAC名称	结构
13001	替比夫定	1-(2-脱氧-βL-赤式戊呋喃糖基)-5-甲基 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	
13002	beclabuvir	(1aR,12bS)-8-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-11-甲氧基-1a-{[(1R,5S)-3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基]羧基}-1,1a,2,12b-四氢环丙[d]呋啉并[2,1-a][2]苯并氮杂卓-5-酰胺	
13003	dasabuvir	N-{6-[5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-1(2H)-嘧啶基)-2-甲氧基-3-(2-甲基-2-丙酰基)苯基]-2-萘基} 甲烷磺酰胺	

图13聚合酶抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
13004	deleobuvir	(2E)-3-(2-{1-[2-(5-溴嘧啶-2-基)-3-环戊基-1-甲基-1H-咪唑-6-羧酰氨基]环丁基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)丙-2-烯酸	
13005	非利布韦	(2R)-2-环戊基-2-[2-(2,6-二乙基吡啶-4-基)乙基]-5[(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-3H-吡喃-6-酮	
13006	setrobuvir	N-(3-{(4aR,5S,8R,8aS)-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-5,8-亚甲基喹啉-3-基}-1,1-二氧代-1,4-二氢-1λ6,2,4-苯并噻二嗪-7-基)甲烷磺酰胺	
13007	索非布韦	(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基]甲氧基-苯氧基-磷酸酯基]氨基]丙酸异丙酯	

图13(续):聚合酶抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
130008	radalbuvir	5-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基-3-{{(1R)-N-[(1s,4s)-4-羟基-4-({[(3S)-氧杂环戊-3-基]氧基}甲基)环己基]-4-甲基环己-3-烯-1-羧酰氨基}噻吩-2-羧酸	
13009	mericitabine	[(2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-4-氟-4-甲基-3-(2-甲基丙酰氧基)氧杂环戊-2-基]甲基-2-甲基丙酸酯	
13010	PSI-7851	(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基氧杂环戊-2-基]甲氧基-苯氧基磷酰基]氨基]丙酸丙-2-基酯	

图13(续):聚合酶抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
13011	INX-189	(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-3,4-羟基-4-甲基氧杂环戊-2-基]甲氧基-羰基-1-氧基磷酰基]氨基]丙酸2,2-二甲基丙基酯	
13012	PSI-352938	(2R,4aR,6R,7R,7aR)-6-(2-氨基-6-乙氧基-9H-嘌呤-9-基)-7-氟-2-异丙氧基-7-甲基四氢-4H-呋喃基[3,2-d][1,3,2]二氧杂磷2-氧化物	
13013	PSI-661		
13014	GS-6620	(2R,3R,4S,5S)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-氟基-2-(((S)-((S)-1-异丙氧基-1-氧代丙-2-基)氨基)(苯氧基)磷酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基异丁酸酯	

图13(续):聚合酶抑制剂

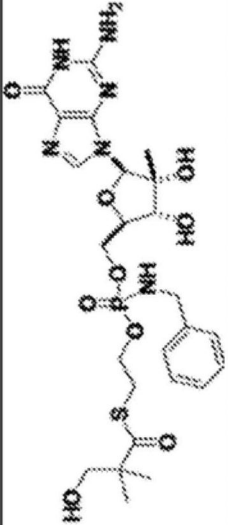
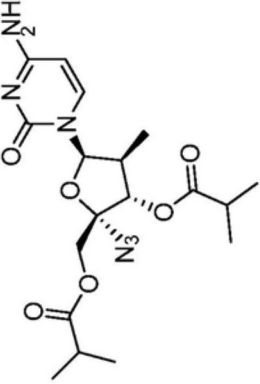
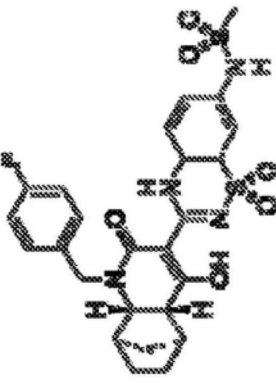
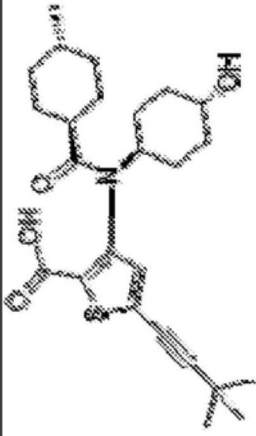
#	名称	IUPAC名称	结构
13015	IDX-184	2'-C-甲基鸟苷5'-[2-[3-羟基-2,2-二甲基-1-氧代丙基)硫代]乙基N-(苯基甲基)氨基磷酸酯]	
13016	TMC649128	(2R,3S,4S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-叠氮基-2-((异丁酰氧基)甲基)-4-甲基四氢呋喃-3-基异丁酸酯	
13017	setrobuvir	N-(3-((4aR,5S,8R,8aS)-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢-5,8-亚甲基喹啉-3-基)-1,1,1-二氧代-1,4-二氢-1λ6,2,4-苯并噻二嗪-7-基)甲磺酰胺	
13018	lomibuvir	5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-[(4-羟基环己基)-(4-甲基环己烷羧基)氨基]噻吩-2-羧酸	

图13(续):聚合酶抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
13019	nesbuvir	5-环丙基-2-(4-氟苯基)-6-[2-氢乙基(甲磺酰氨基)-N-甲基-1-苯并咪唑-3-酰胺]	
13020	tegobuvir	5-({6-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-3-哒嗪基}甲基)-2-(2-(2-氟苯基)-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶)	
13021	merimepodib	N-3-(3-[3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基]脲基)苄基氨基甲酸-(S)-四氢呋喃-3-基酯	

图13 (续) : 聚合酶抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
13022	利巴韦林	1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-1,2,4-三唑-3-酰胺	
13023	阿昔洛韦	1-((2-羟基乙氧基)甲基)鸟嘌呤	
13024	阿替韦拉平		
13025	泛昔洛韦	2-[(乙酰氧基)甲基]-4-(2-氨基--9H-嘌呤-9-基)丁基乙酸酯	
13026	伐昔洛韦	(S)-2-[(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-3H-嘌呤-9-基)甲氧基]乙基-2-氨基-3-甲基丁酸酯	

图13(续):聚合酶抑制剂

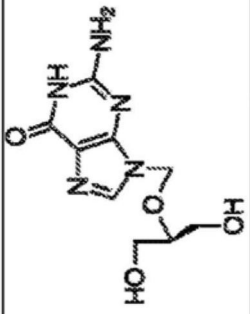
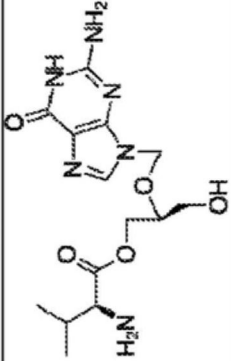
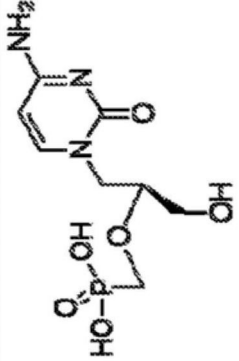
#	名称	IUPAC名称	结构
13027	更昔洛韦	9-(1,3-羟基-2-丙氧基甲基)鸟嘌呤	
13028	缬更昔洛韦	2-[(2-氨基-6-氧代-6,9-二氢-3H-嘌呤-9-基)甲氧基]-3-羟丙基-(2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯	
13029	西多福韦	({[(S)-1-(4-氨基-2-氧代-1,2-二羟基嘧啶-1-基)-3-羟基丙-2-基]氧基}甲基)膦酸	
13030	JK-05		

图13 (续): 聚合酶抑制剂

#	名称	IUPAC名称	结构
14001	Heplislav®	*蛋白质	
14002	ABX-203	*蛋白质	
14003	INO-1800	*蛋白质	

图14:疫苗