

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年12月26日 (26.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/259934 A1

(51) 国际专利分类号:
C07F 9/6561 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/141230

(22) 国际申请日: 2023年12月22日 (22.12.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310741316.5 2023年6月21日 (21.06.2023) CN

(71) 申请人: 润佳(苏州)医药科技有限公司(RISEN (SUZHOU) PHARMA TECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室, Jiangsu 215000 (CN)。润佳(上海)医药工程有限公司(RISEN (SHANGHAI) PHARMA ENGINEERING CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区临港新片区新杨公路860号10幢, Shanghai 201306 (CN)。

(72) 发明人: 吕佳声(LYU, Jiasheng); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室, Jiangsu 215000 (CN)。张启国(ZHANG, Qiguo); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室, Jiangsu 215000 (CN)。周天伦(ZHOU, Tianlun); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室, Jiangsu 215000 (CN)。孔宪起(KONG, Xianqi); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室, Jiangsu 215000 (CN)。陈大为(CHEN, Dawei); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室, Jiangsu 215000 (CN)。张文宏(ZHANG,

Wenhong); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室, Jiangsu 215000 (CN)。万延民(WAN, Yanmin); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室, Jiangsu 215000 (CN)。陈刚(CHEN, Gang); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室, Jiangsu 215000 (CN)。叶祥胜(YE, Xiangsheng); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 北京派特恩知识产权代理有限公司(CHINA PAT INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE); 中国北京市海淀区苏州街3号大恒科技大厦南座五层503, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) Title: NUCLEOSIDE ANALOGUE AND MEDICAL APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 核苷类似物及其医药用途

(57) Abstract: A nucleoside analog, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, for use in the preparation of a drug for treating, inhibiting or preventing a disease caused by viral infection or cell proliferation, and in particular for being capable of treating, inhibiting or preventing a monkey poxvirus infection or a disease caused by a monkey poxvirus infection in a mammal including human beings.

(57) 摘要: 一种核苷类似物, 或其药学上可接受的盐或酯, 在制备用于治疗、抑制或预防病毒感染或细胞增殖所引发疾病的药物中的用途, 尤其可用于治疗、抑制或预防包括人类在内的哺乳动物所受的猴痘病毒感染或由猴痘病毒感染引起的疾病。



WO 2024/259934 A1

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

核苷类似物及其医药用途

相关申请的交叉引用

本申请基于申请号为 202310741316.5、申请日为 2023 年 06 月 21 日的中国专利申请提出，并要求该中国专利申请的优先权，该中国专利申请的全部内容在此引入本申请作为参考。

技术领域

本发明涉及一种核苷类似物或其药学上可接受的盐或酯，及其在制备用于治疗、抑制或预防病毒感染疾病或细胞增殖疾病的药物中的用途。

背景技术

10 基于病毒携带的核酸的类型和表达模式，病毒可以被分成 DNA 病毒、RNA 病毒等。新抗病毒药物的设计和发现一般是针对病毒或细胞靶标，抑制病毒蛋白的药物可能是病毒特异性的，并且更容易产生抗性。

2022 年猴痘疫情最先被英国在当地时间 2022 年 5 月 7 日发现。当地时间 5 月 20 日，随着欧洲确诊和疑似猴痘病例超过 100 例。猴痘是一种病毒性人畜共患病，人类感染后出现的症状与过去在天花患者身上所看到的症状相似。但是自 1980 年世界上消灭天花以后，天花已不复存在，而猴痘仍然在非洲部分地区散发。猴痘发生于非洲中西部雨林中的猴类，也可感染其他动物，偶可使人类受感染。临床表现类似天花，但病情较轻。这种疾病由猴痘病毒造成，猴痘病毒式结构较稳定、突变率较低的双链 DNA 病毒，这种病毒可以通过直接密切接触由动物传染给人，也可以在人与人之间传播。

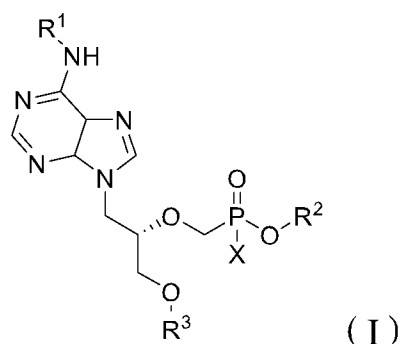
自从发现(S)-羟基磷酰甲氧基丙基腺嘌呤 ((S)-HPMPA) 对 DNA 病毒表现出广谱抗病毒作用后，人们对于磷酸核苷的抗病毒作用进行了广泛的研究，但由于磷酸基团带有负电荷使其细胞通透性和口服生物利用度较低，目前市面上已公开的抑制病毒的药物，仍然不足以应对频发的病毒感染疾病的传播，因此需要开发和生产更有效的广谱抗病毒药。

发明内容

本申请主要解决的技术问题是提供一种核苷类似物的化合物，该化合物能够具有至少以下效果中的一种或多种：

- 1) 较好的体内的药代动力学性质；
- 2) 较高的药物的稳定性和溶解性；
- 3) 较低的毒性和不良反应；
- 4) 较高的向特定部位的转运和分布能力；以及
- 5) 较好的缓释效果和较长的作用时间。

一方面，本发明提供一种式 (I) 所示的核苷类似物或其药学上可接受的盐或酯：



其中，X 选自 $-OR^4$ ，或者 X 与 R^3 组合成一个化学键；

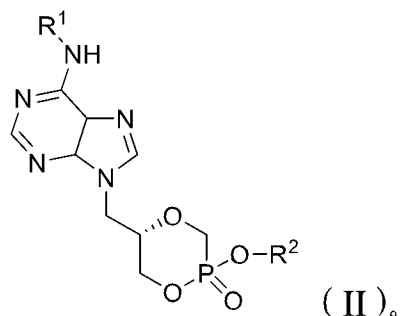
R^1 选自 H 或 C4-C30 烷基，所述 C4-C30 烷基包括取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基烷基或杂环烷基，以及取代或未取代的烷氧基烷基，且所述烷基的碳数为 4~30，可以是 4~10、10~30 或 20~30，具体地可以是 10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30；

R^2 、 R^4 独立地选自 H、 $\text{---}O-R^5$ 或 $\text{---}O-R^5$ ，其中 R^5 选自取代或未取代的 C15-C30 烷基，且所述烷基可以是直链烷基或支链烷基；

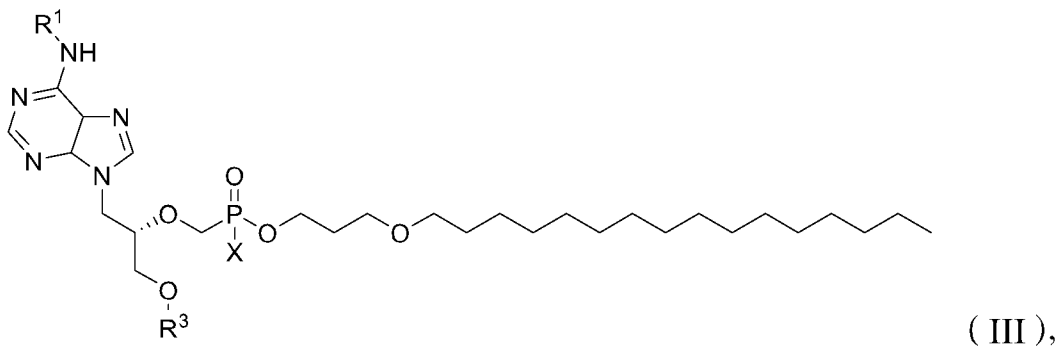
R^3 选自：H；甲酰基、C4-C30 烷基，其中所述 C4-C30 烷基包括取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基烷基或杂环烷基，以及取代或未取代的烷氧基烷基，且所述烷基的碳数不大于 30；或氨基酸残基。

作为限制的，当 X 为 $-OR^4$ 时，所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 不同时为 H，当 X 与 R^3 组合成一个化学键时，所述 R^1 、 R^2 不同时为 H。

进一步地，本申请提供式 (II) 所示的化合物；

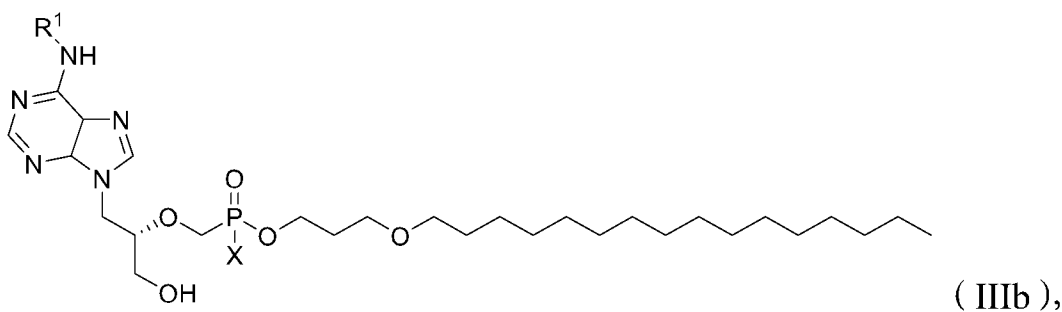
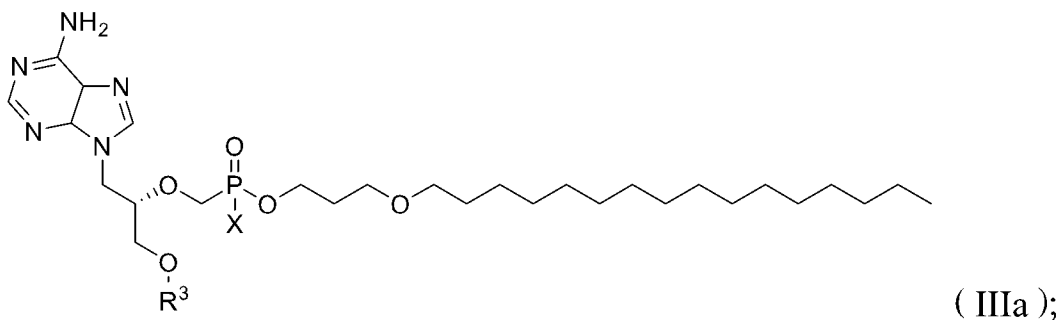


进一步地，本申请提供式 (III) 所示的化合物：



作为限制的，当 X 为 $-OR^4$ 时，所述 R^1 、 R^3 、 R^4 不同时为 H；当 X 与 R^3 组合成一个化学键时，所述 R^1 不为 H。

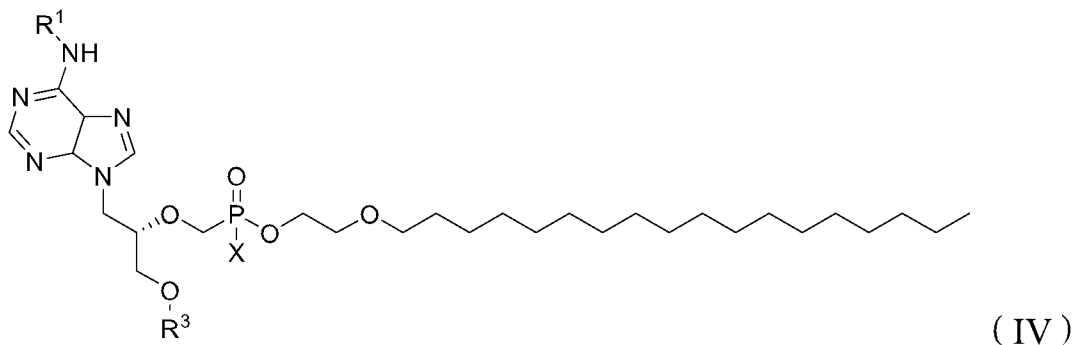
在一些实施方式，本发明提供了式 (IIIa) 和式 (IIIb) 所示的化合物：



其中所涉及的 R^1 或 R^3 如上文所限定。在一些实施方式中，在式 (IIIa) 和 (IIIb) 中， R^1 和 R^3 分别独立地选自甲酰基、C1-C3 烷羰基、 $(CH_3)_2CHCOOCH(CH_3)C(O)-$ 、 $CH_3COOCH(CH_3)C(O)-$ ；且 X 为 H。在一些优选实施方式中，在式 (IIIa) 和 (IIIb) 中， R^1 和 R^3 分别独立地选自 C1-C3

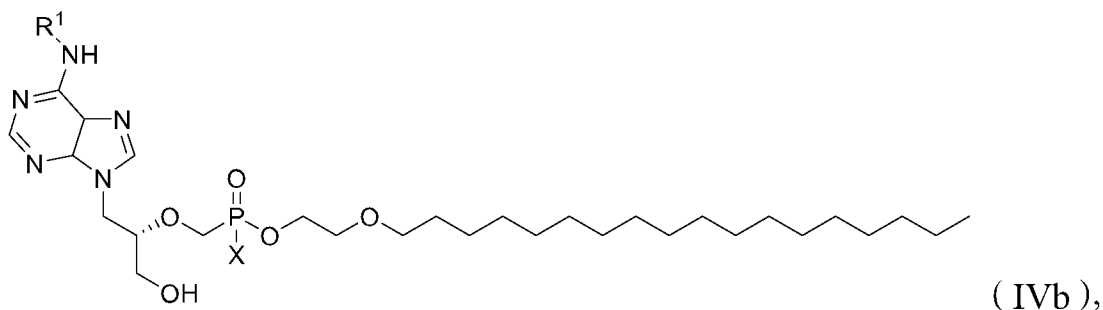
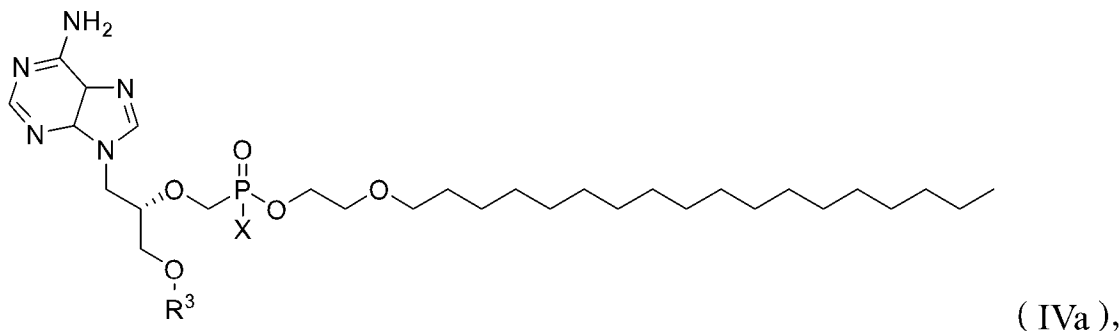
烷羰基且 X 为 H。

进一步地，本申请提供式 (IV) 所示的化合物：



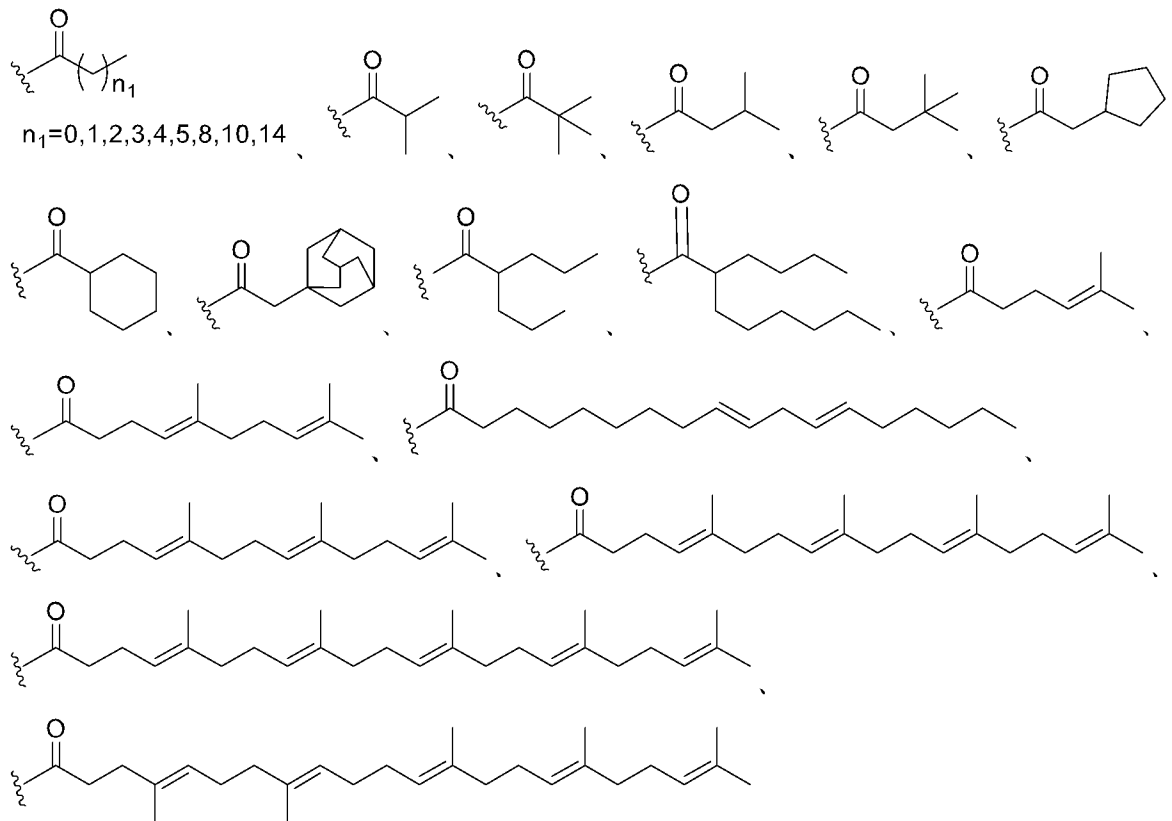
5 作为限制的，当 X 为 $-OR^4$ 时，所述 R^1 、 R^3 、 R^4 不同时为 H；当 X 与 R^3 组合成一个化学键时，所述 R^1 不为 H。

在一些实施方式，本发明提供了式 (IVa) 或 (IVb) 所示的化合物：



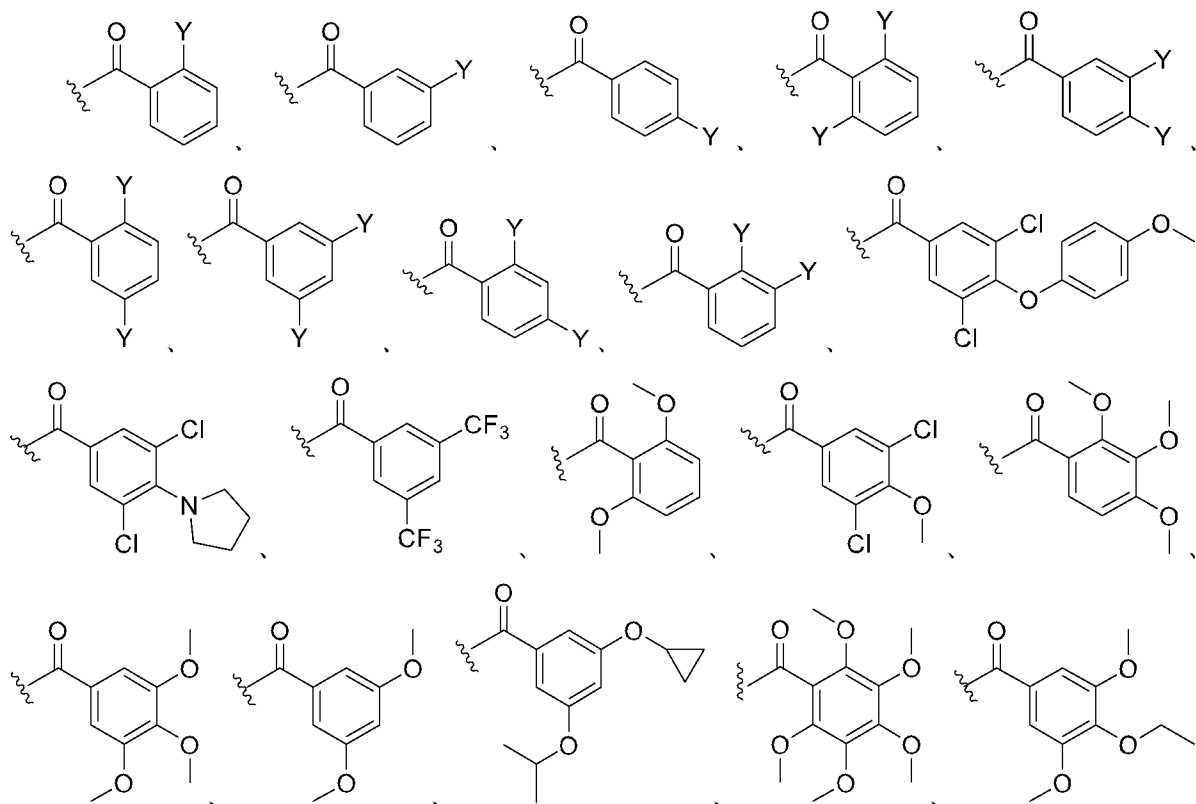
10 其中所涉及的 R^1 或 R^3 如上文所限定。在一些优选实施方式中，在式 (IVa) 和 (IVb) 中， R^1 和 R^3 分别独立地选自甲酰基、C1-C3 烷羰基、 $(CH_3)_2CHCOOCH(CH_3)C(O)-$ 、 $CH_3COOCH(CH_3)C(O)-$ ；且 X 为 H。在一些优选实施方式中，在式 (IVa) 和 (IVb) 中， R^1 和 R^3 分别独立地选自 C1-C3 烷羰基，且 X 为 H。

15 更优选地， R^3 选自甲酰基。进一步地， R^1 选自取代或未取代的烷基羰基，包括以下所示的基团：

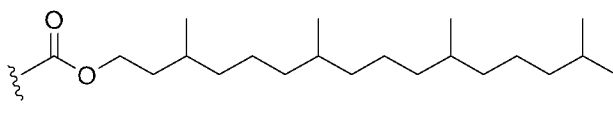
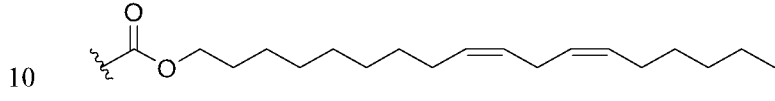
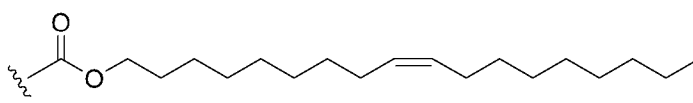
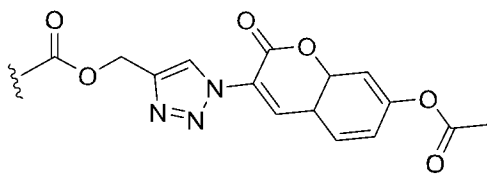
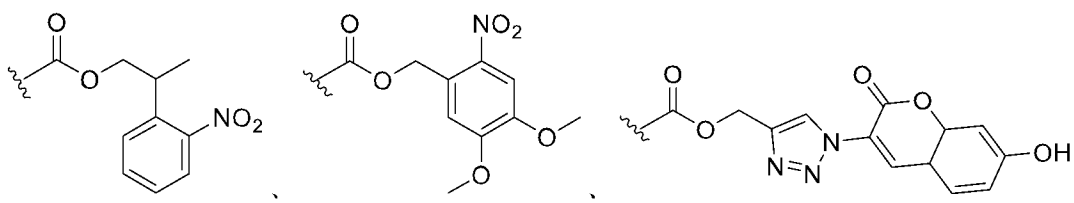
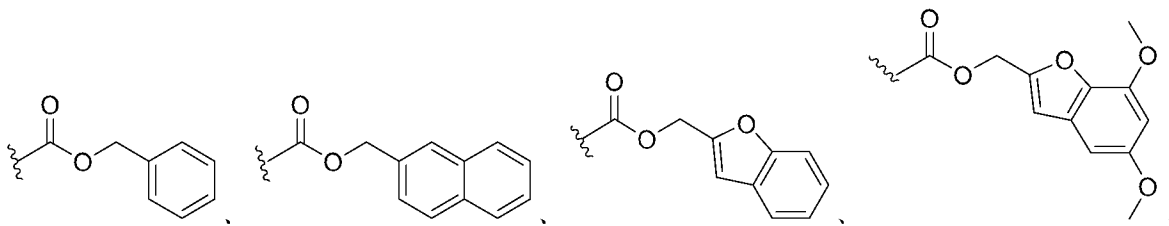
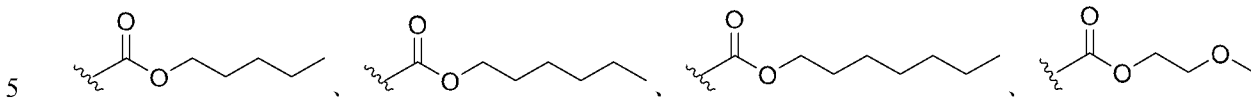
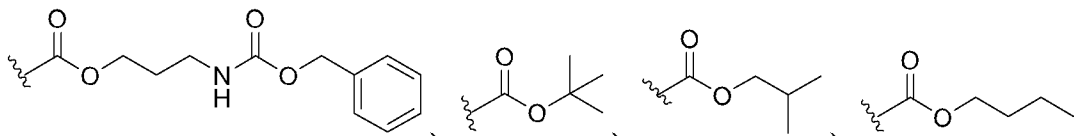
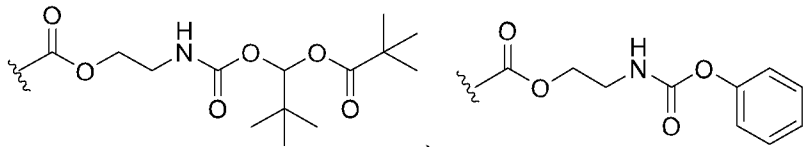
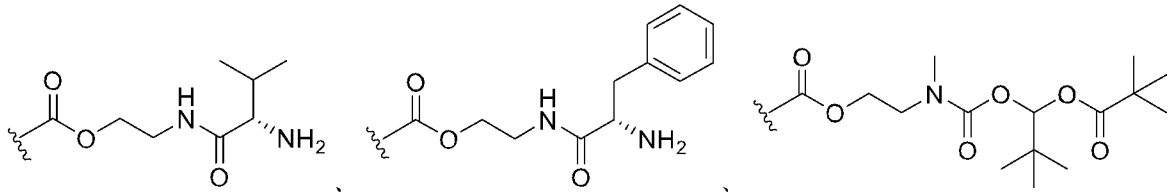
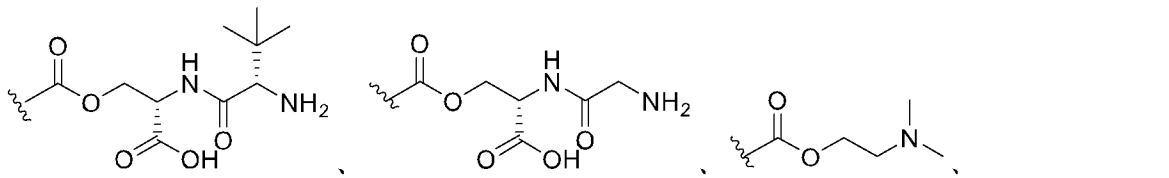


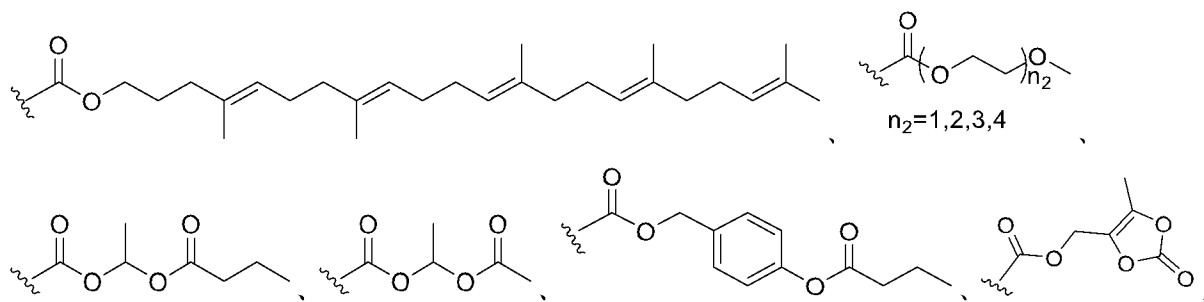
5

进一步地， R^1 选自取代或未取代的芳基羰基或杂环羰基，包括以下所示的基团：

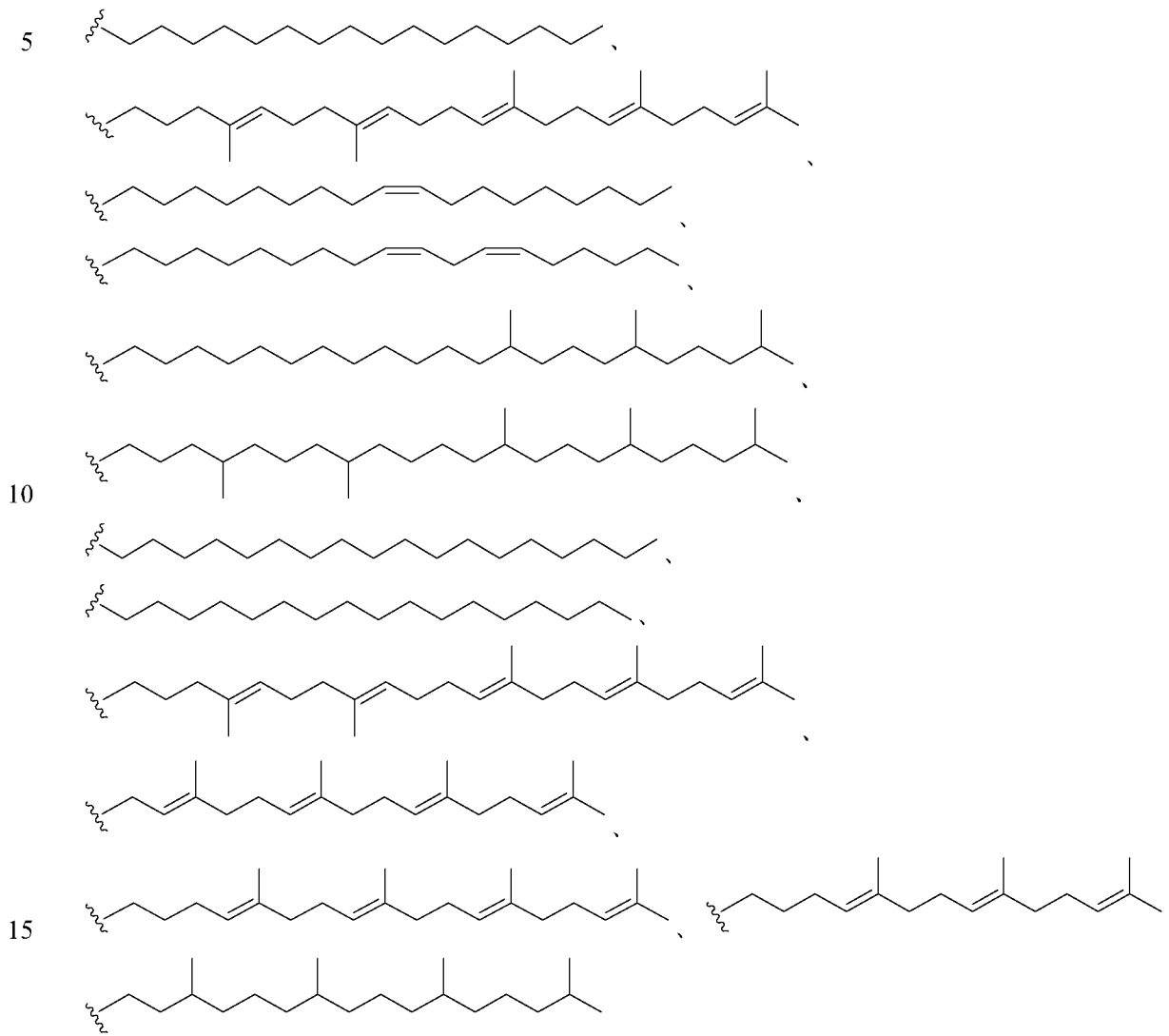


10

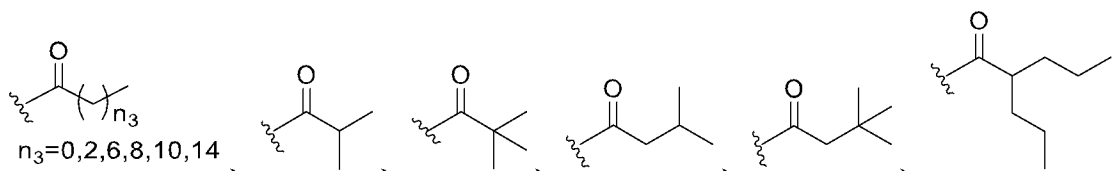


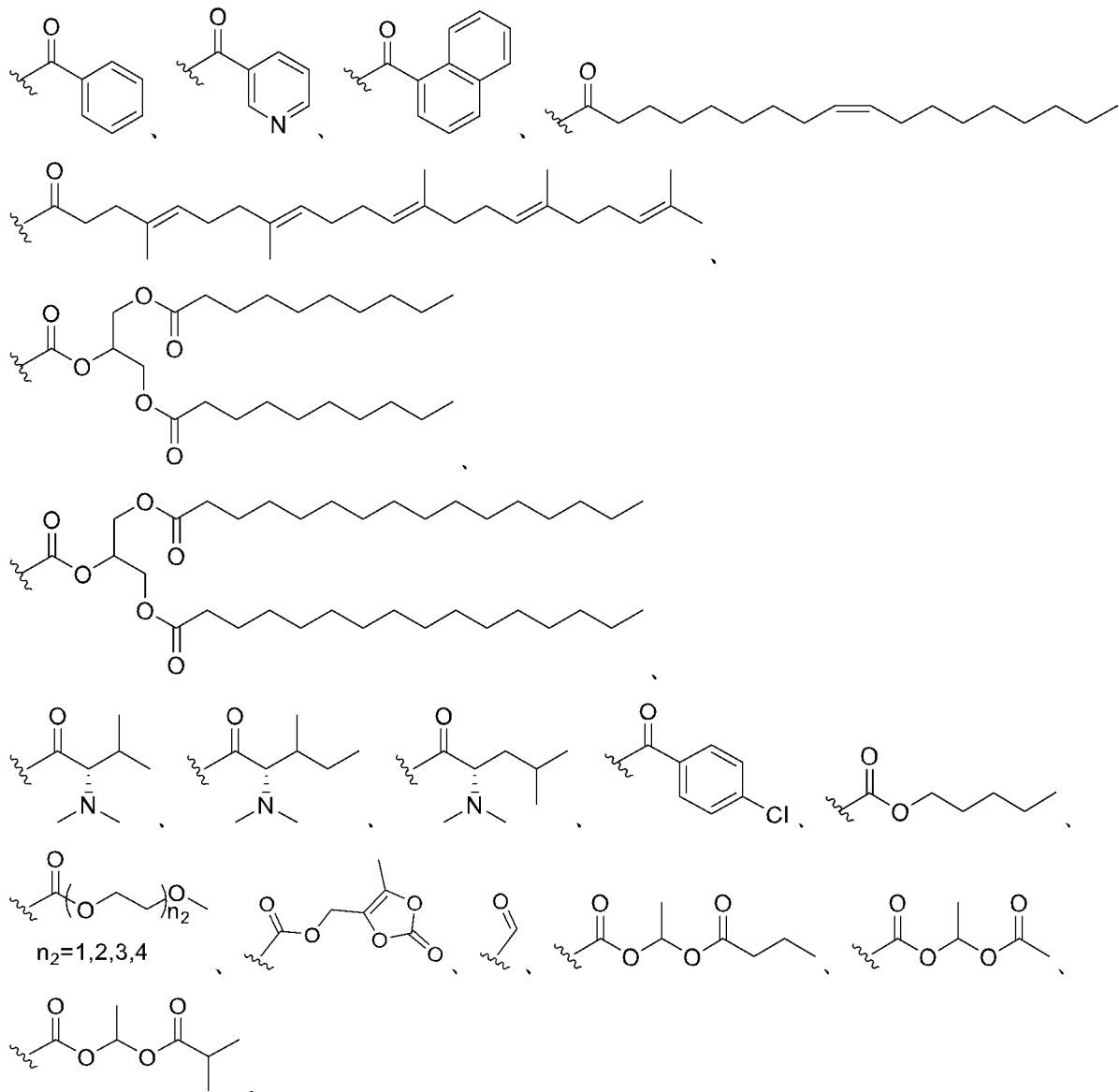


进一步地， R^5 包括以下基团：



进一步地， R^3 包括以下基团：





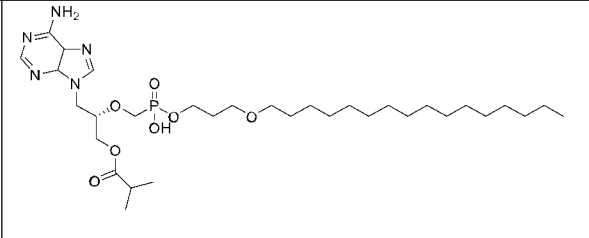
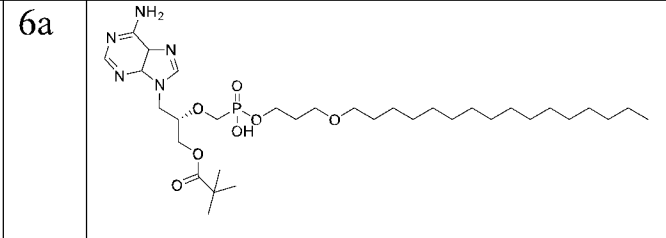
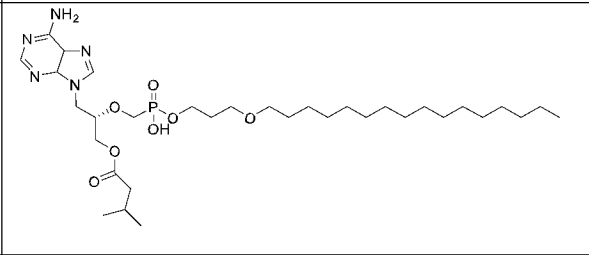
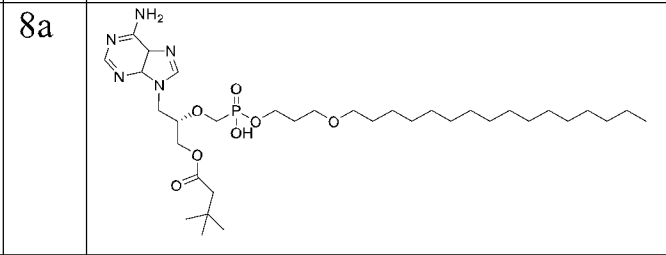
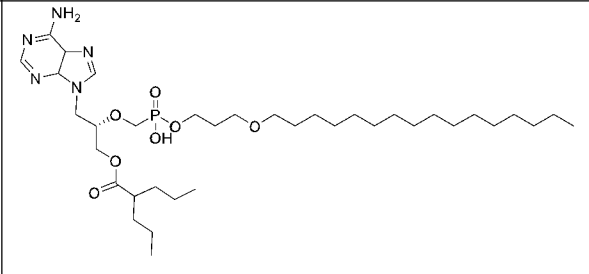
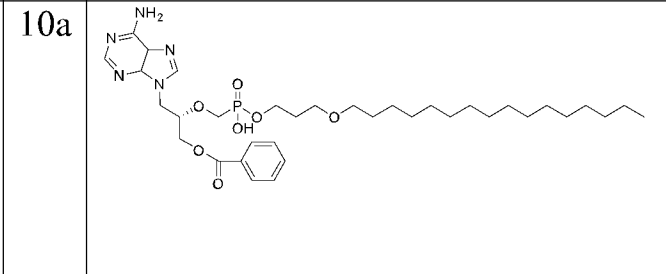
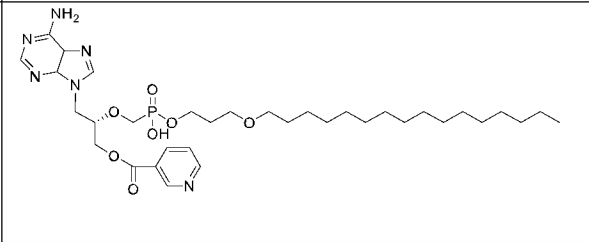
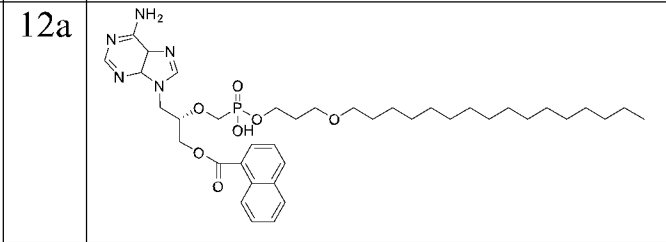
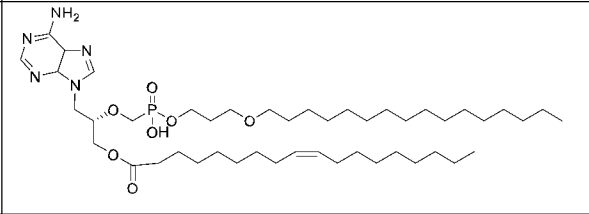
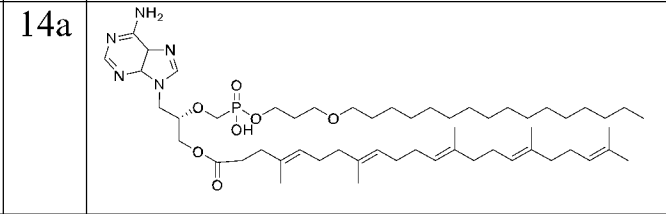
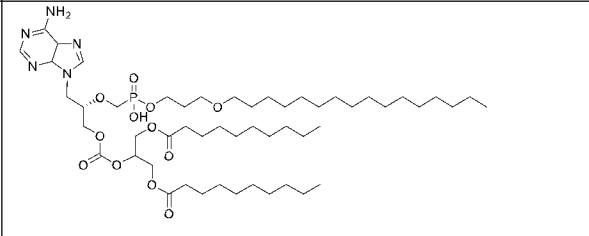
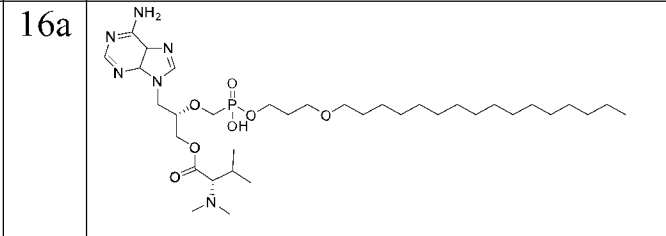
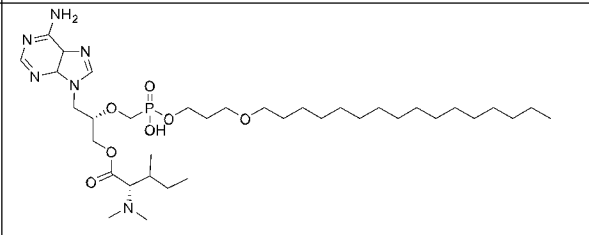
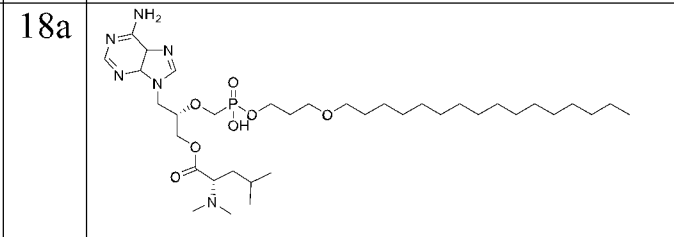
5

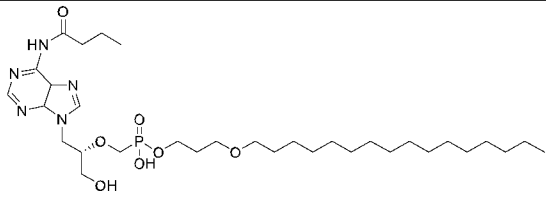
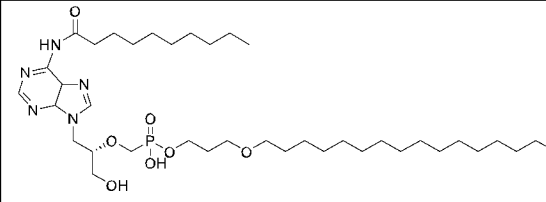
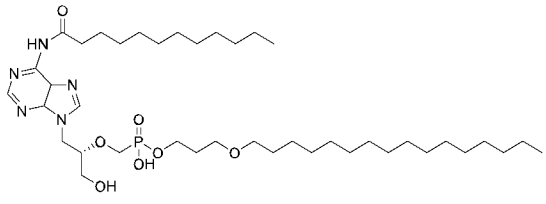
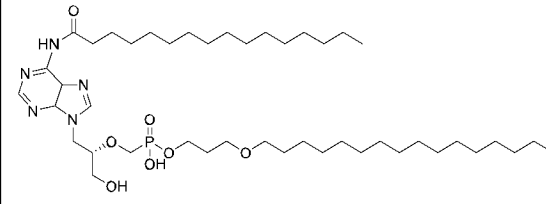
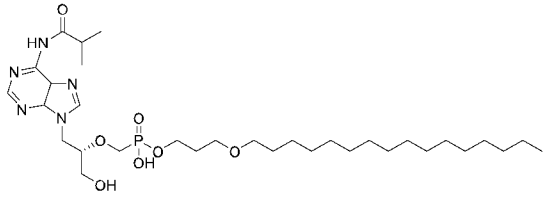
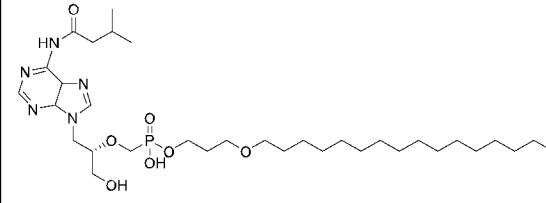
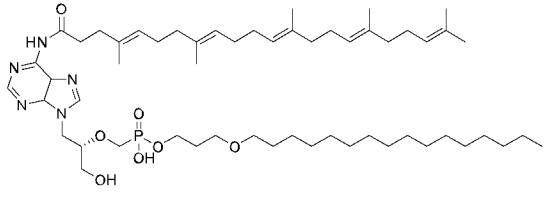
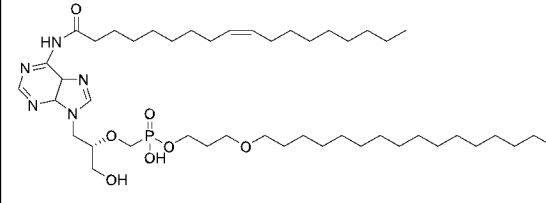
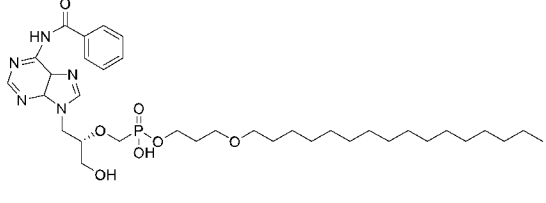
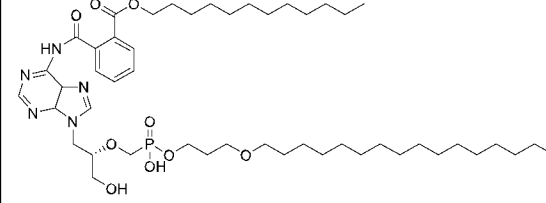
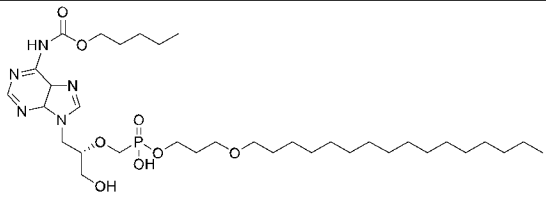
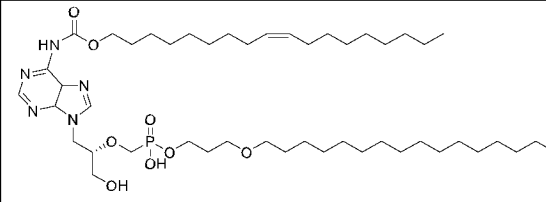
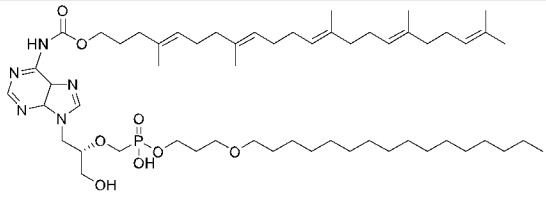
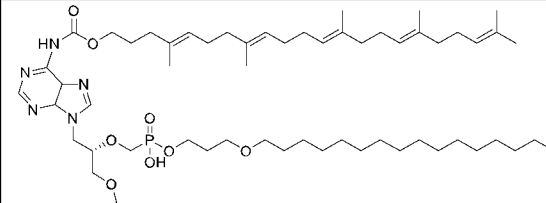
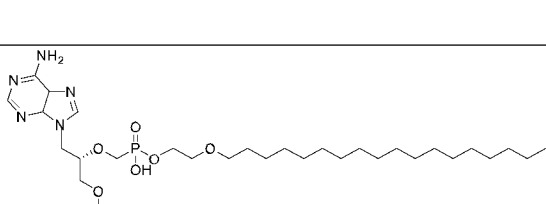
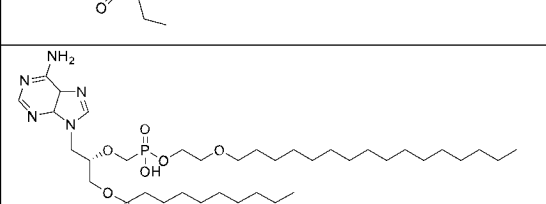
本发明的化合物包括以下表 1a 和表 1b 所示的化合物:

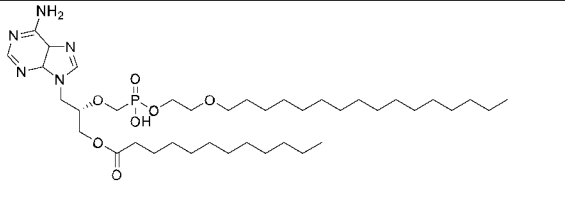
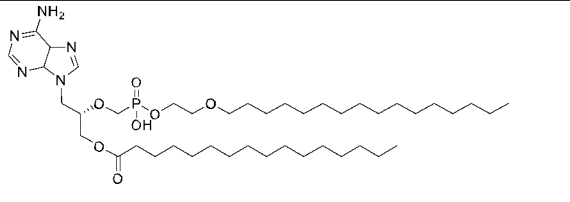
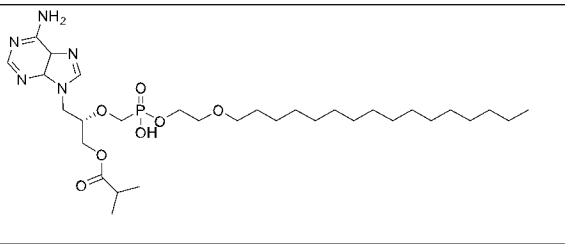
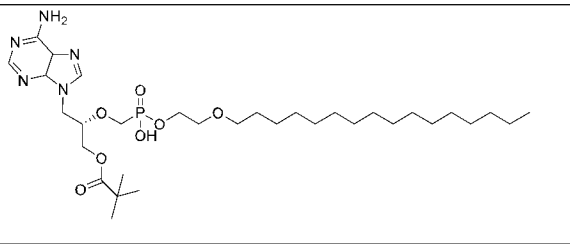
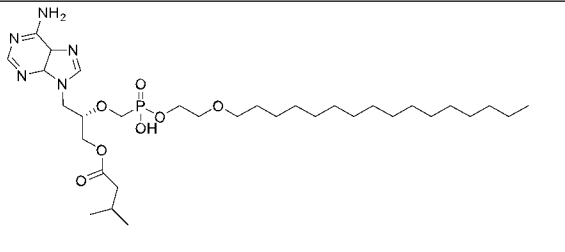
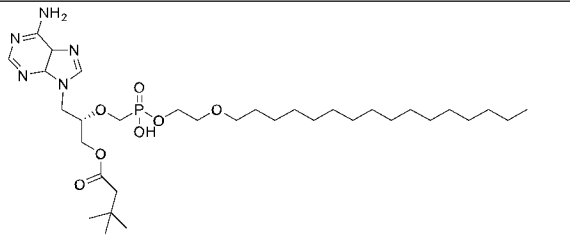
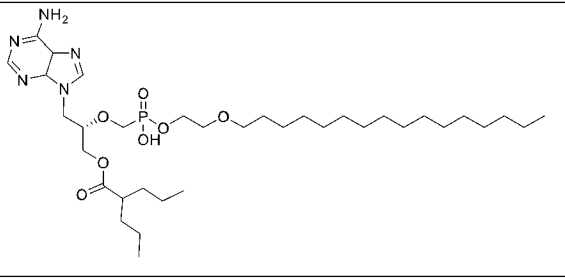
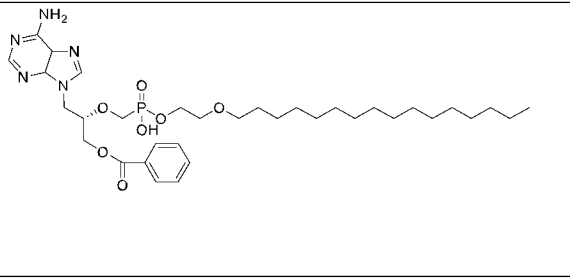
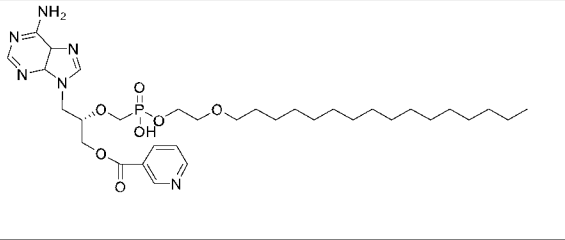
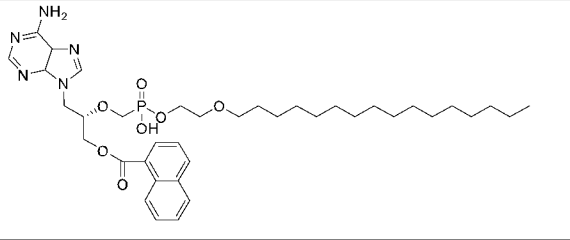
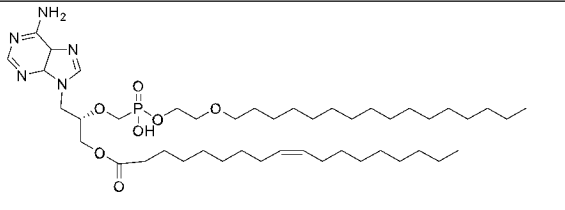
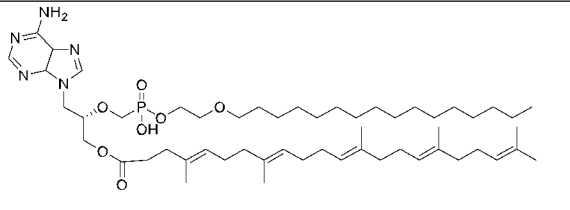
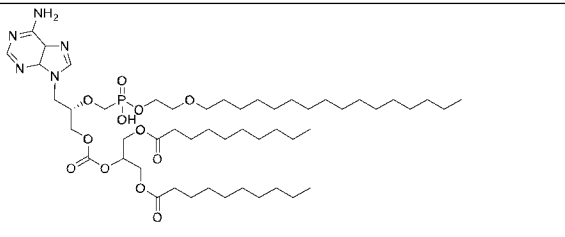
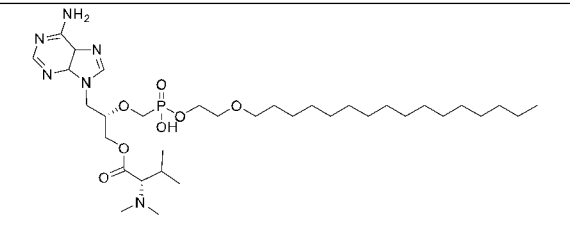
10

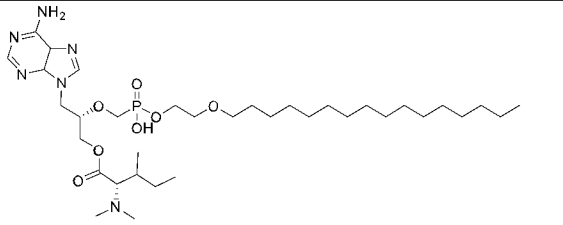
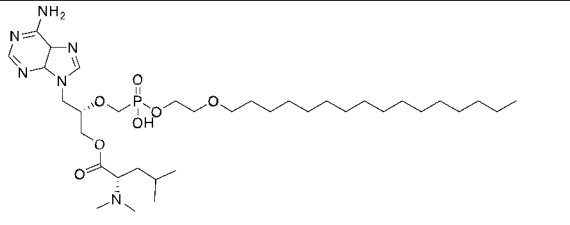
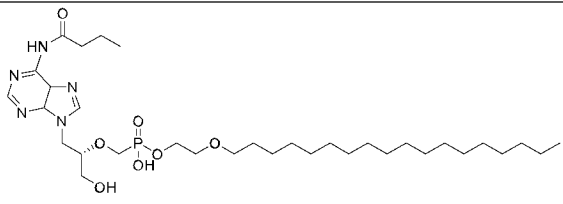
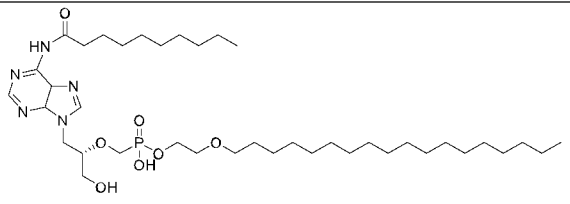
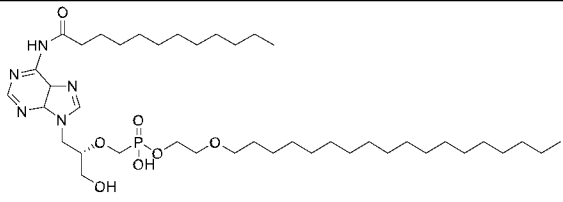
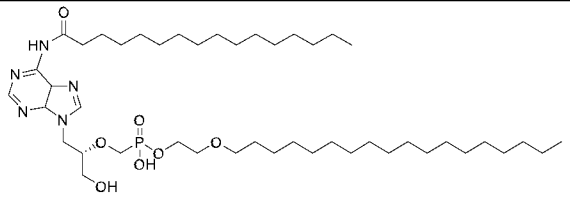
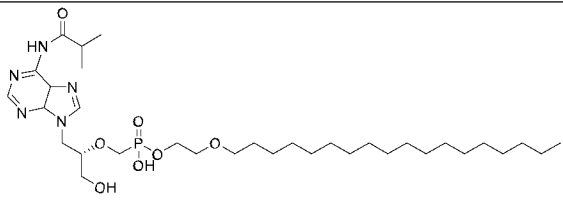
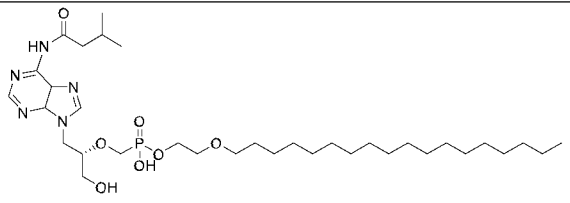
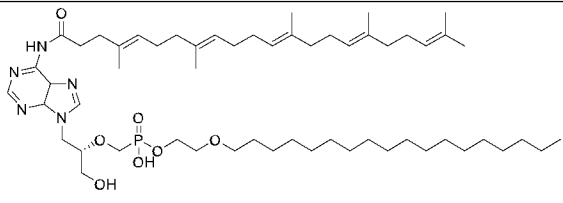
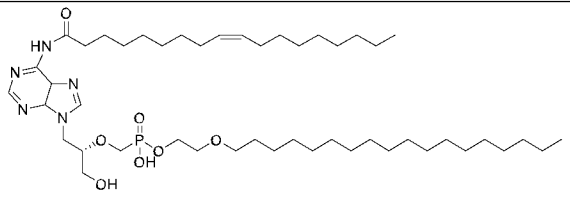
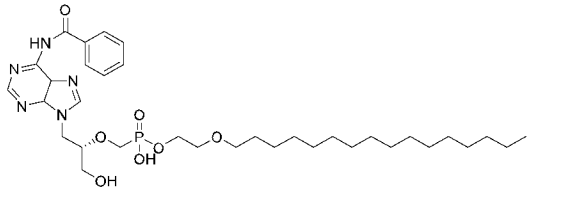
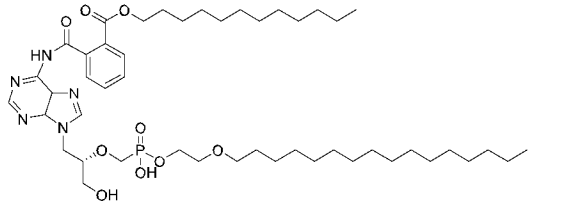
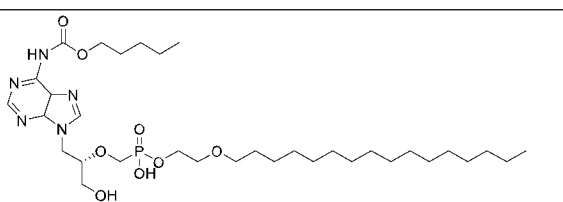
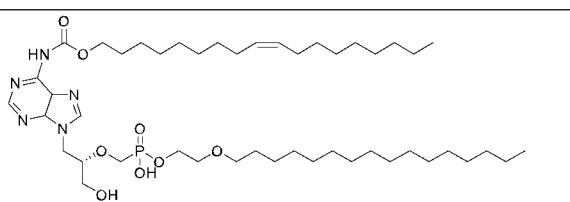
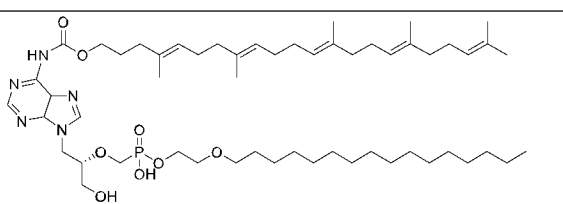
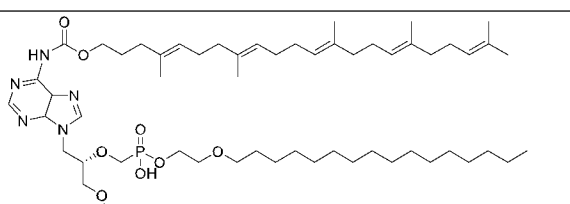
表 1a

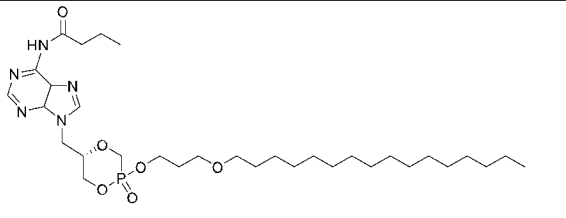
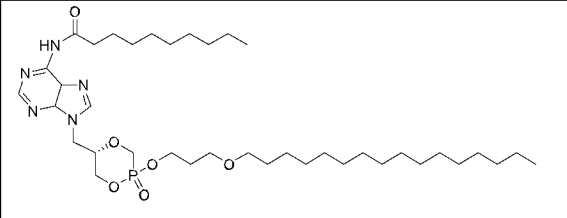
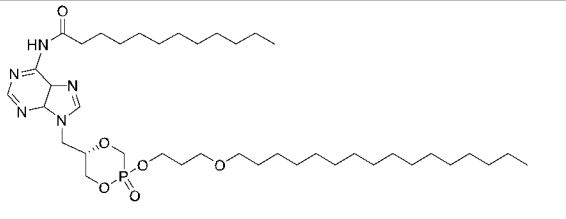
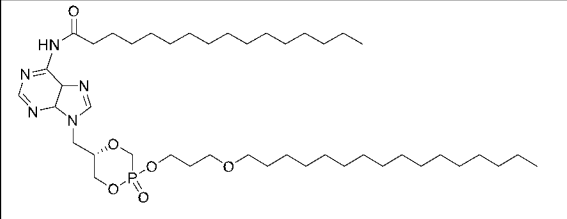
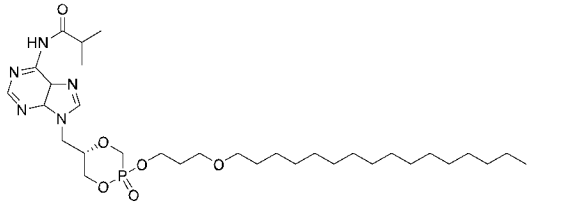
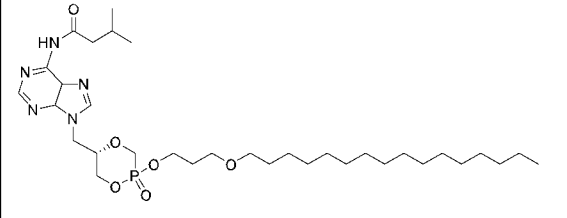
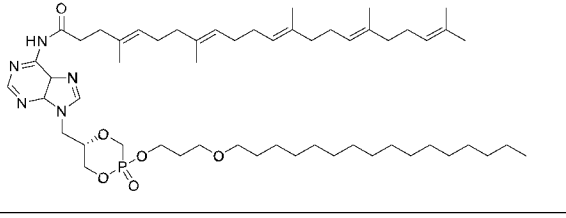
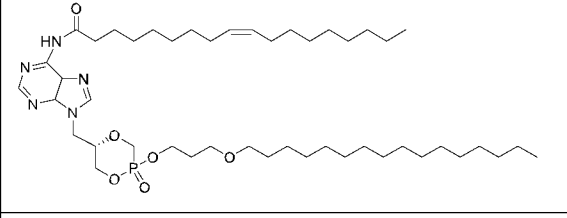
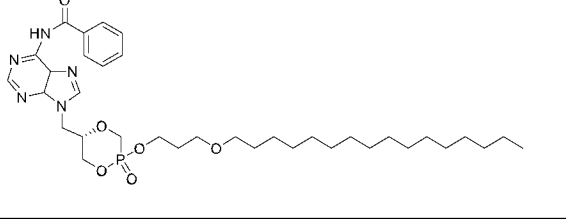
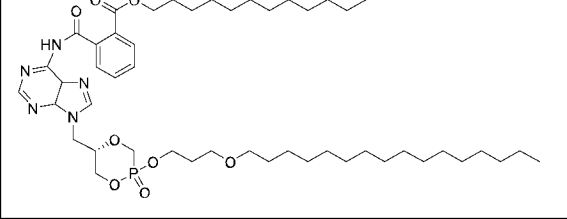
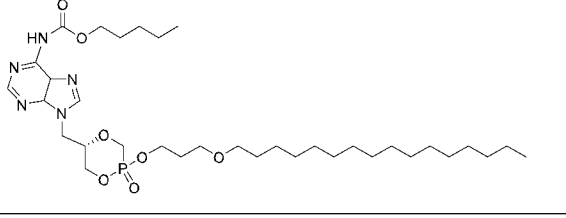
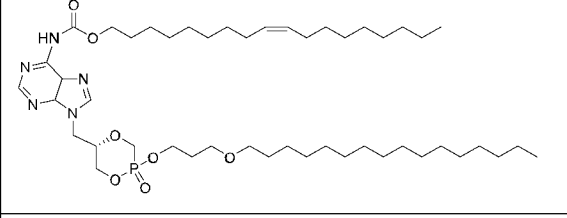
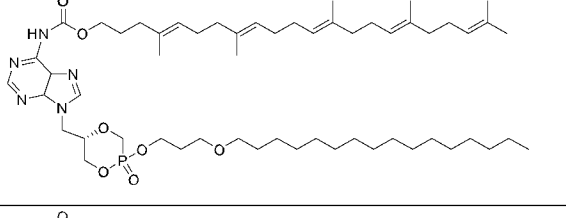
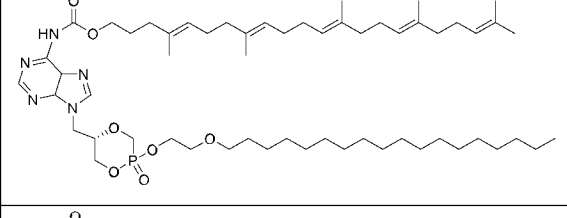
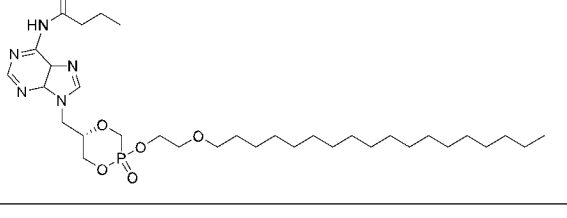
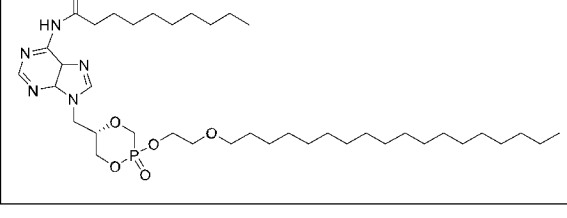
1a		2a	
3a		4a	

<p>5a</p> 	<p>6a</p> 
<p>7a</p> 	<p>8a</p> 
<p>9a</p> 	<p>10a</p> 
<p>11a</p> 	<p>12a</p> 
<p>13a</p> 	<p>14a</p> 
<p>15a</p> 	<p>16a</p> 
<p>17a</p> 	<p>18a</p> 

19a		20a	
21a		22a	
23a		24a	
25a		26a	
27a		28a	
29a		30a	
31a		32a	
33a		34a	

35a		36a	
37a		38a	
39a		40a	
41a		42a	
43a		44a	
45a		46a	
47a		48a	

49a		50a	
51a		52a	
53a		54a	
55a		56a	
57a		58a	
59a		60a	
61a		62a	
63a		64a	

65a		66a	
67a		68a	
69a		70a	
71a		72a	
73a		74a	
75a		76a	
77a		78a	
79a		80a	

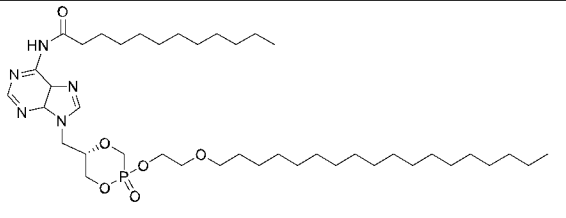
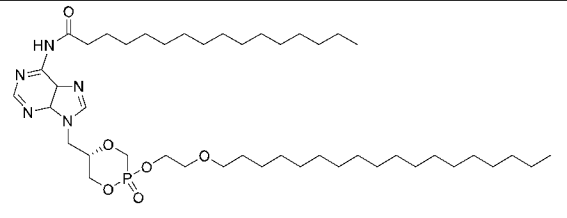
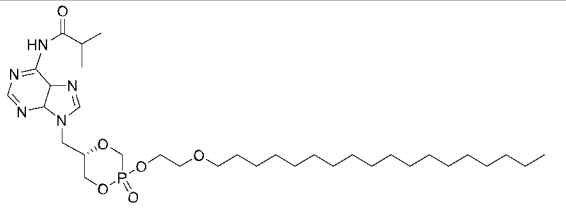
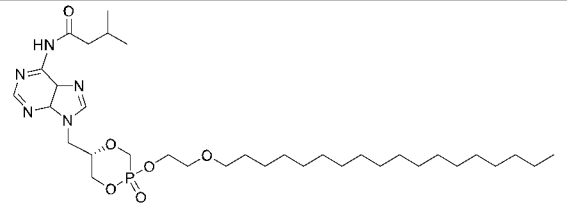
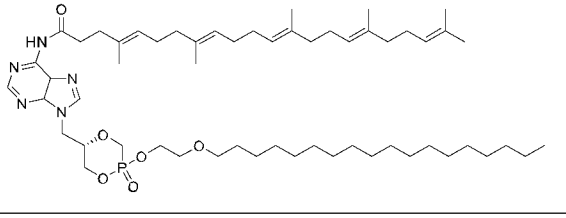
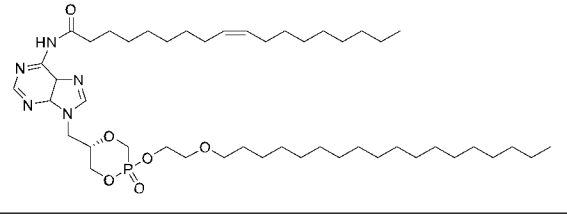
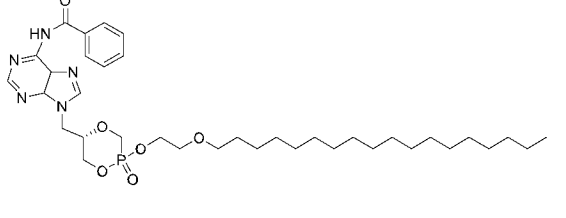
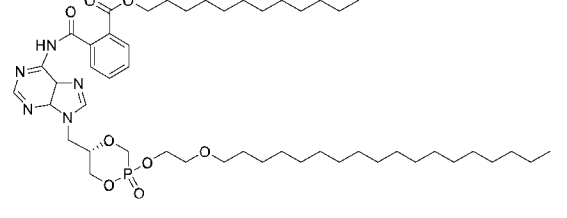
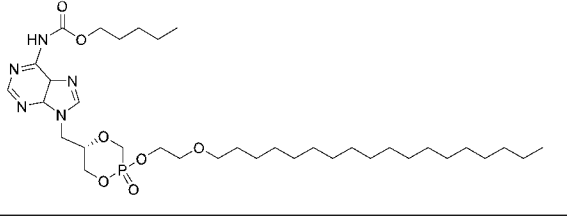
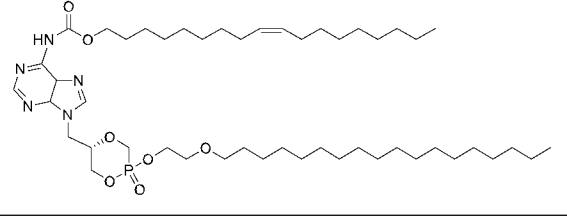
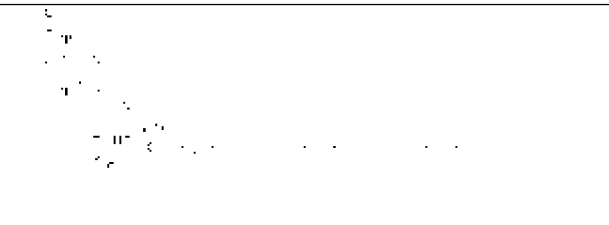
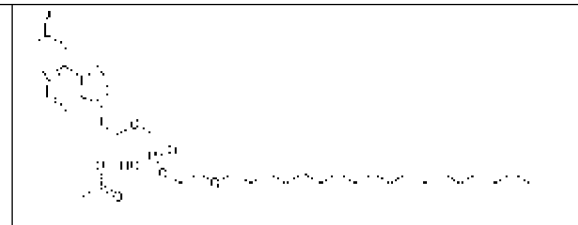
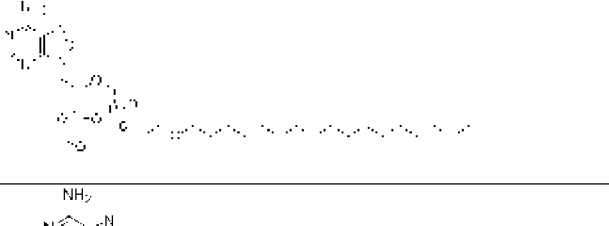
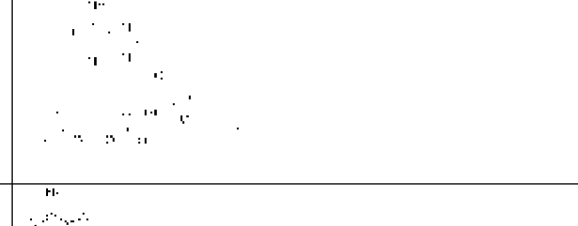
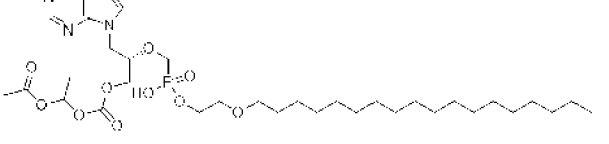

81a		82a	
83a		84a	
85a		86a	
87a		88a	
89a		90a	

表 1b

1b		2b	
3b		4b	
5b		6b	

本申请提供的化合物，可用于制备治疗、抑制或预防病毒感染或病毒

感染所致疾病的药物。在一些实施方式中，病毒感染包括乙肝病毒 (HBV)、新冠病毒 (SARS-COV-2)、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、水痘带状疱疹病毒 (VZV)、巨细胞病毒 (CMV)、单纯疱疹病毒 (HSV)、BK 病毒、JC 病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV)、埃博拉病毒、多瘤病毒、乳头瘤病毒、正痘病毒、丙肝病毒 (HCV)、呼吸道合胞体病毒 (RSV)、登革热病毒、流感病毒、腺病毒、副流感病毒和/或鼻病毒引起的感染。

进一步地，上述正痘病毒包括重型和轻型天花病毒、猴痘病毒、牛痘病毒、骆驼痘病毒、传染性软疣、羊痘病毒、aractuba 病毒 (ARAV)、BeAn 58058 病毒 (BAV)、cantagalo 正痘病毒 (CTGV)、小鼠痘病毒、象痘病毒、牛痘苗病毒 (VV)、兔痘病毒、浣熊痘病毒、臭鼬痘病毒、沙鼠痘病毒和田鼠痘病毒。优选地，本申请公开的化合物可用于制备治疗、抑制或预防哺乳动物的猴痘病毒或天花病毒感染所致疾病的药物。

本申请提供的化合物，可用于制备治疗、抑制或预防病毒感染引发疾病的药物。进一步地，病毒感染引发的疾病包括 DNA 病毒感染所引起的疾病，具体地，疾病选自视网膜炎、肺炎、膀胱炎、蛋白质病变等。

本申请提供的化合物，还可用于制备治疗、抑制或预防细胞增殖引发疾病的药物。进一步地，细胞增殖引发疾病为肿瘤或癌症，具体地，肿瘤或癌症选自多发性骨髓瘤 (MM)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、实体瘤、难治性实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、血液瘤、神经母细胞瘤、结直肠癌、宫颈癌、肺癌、白血病、乳腺癌、胰腺癌、B-细胞恶性肿瘤、转移性肿瘤和结肠癌。

本申请还提供一种药物组合物，包括上述化合物中的一种或多种，以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。具体地，药学上可接受的载体包括乳膏、乳剂、凝胶、脂质体和纳米颗粒中的一种或多种；药学上可接受的赋形剂包括粘合剂，填充剂，崩解剂，润滑剂和助流剂中的一种或多种。

进一步地，上述药物组合物适用于口服施用或者注射施用。

本申请还提供一种试剂盒，该试剂盒包括上述任意一种或多种化合物或药学上可接受的盐或酯或者任意一种或多种所述的药物组合物。

本申请提供的特定化合物，或其药学上可接受的盐或酯，或者含有其的药物组合物，能够有效地治疗、抑制或预防哺乳动物的病毒感染和/或细

胞增殖疾病，尤其是天花和猴痘，且至少具有改变体内的药代动力学性质、调整药物在体内的吸收和分布、改善药物的稳定性和溶解性、减低毒性和不良反应、提高向特定部位的转运和分布、提高缓释效果、延长作用时间等效果中的一种或多种。

5 附图说明

图 1 为试验化合物的抑制活性-药物浓度曲线图。

图 2 示出了小鼠死亡替代终点的死亡曲线图，其中图 2a 为体重变化图，图 2b 为替代终点死亡曲线。

图 3 示出了小鼠实际死亡曲线图，其中图 3a 为体重变化图，图 3b 为实际死亡曲线。

具体实施方式

为了对本发明的说明书中所使用的术语提供清楚且一致的理解，在下文中提供一些定义。此外，除了特殊说明，本发明所用的全部技术和科学术语具有同本发明所属领域中普通技术人员通常所理解的相同的含义。

15 当在权利要求和/或说明书中与术语“包括”结合使用时，词语“一”的使用可以表示“一个/种”，但它也与“一个/种或多个/种”，“至少一个/种”和“一个/种或多于一个/种”的含义一致。类似地，词语“另一个/种”可以表示至少第二个/种或者很多个/种。

20 如在本说明书和权利要求中所使用的词语“包括”、“具有”以及同义词是包括性的和开放式的，并且不排除另外的未列出的要素或处理步骤。术语“约”或“大约”用于表示该值包括在确定该值中所用的仪器和方法带来的误差。

25 本发明所用术语“药学上可接受的”是指该术语描述的药物、药品、惰性成分等，适合用于与人和低等动物的组织相接触，而没有异常毒性、不相容性、不稳定性、刺激性、过敏反应等，与合理的利益/风险比率相称。它优选的是指药典或其它公认的药典中列出的用于动物，更特别是用于人的化合物、组合物以及制剂等。

化合物的“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的化合物的盐。理想的

化合物的盐（碱性、酸性或带电官能团）可以保留或改善如本发明所定义的母体化合物的生物活性和性质，并且不是生物学上不需要的。

术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯，其包括生理上可水解的酯（可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物）。

5 本发明的化合物本身也可以是酯。

在一些实施方式中，本发明公开的化合物以一种前药的方式存在。

术语“前药”或其等同表述是指在体外或体内直接或间接转化成活性形式的药剂（例如参见 R. B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action," Academic Press, Chap. 8; Bundgaard, Hans; Editor. Neth. (1985), "Design of Prodrugs". 360 pp. Elsevier, Amsterdam; Stella, V.; Borchardt, R.; Hageman, M.; Oliyai, R.; Maag, H.; Tilley, J. (Eds.) (2007), "Prodrugs: Challenges and Rewards, XVIII, 1470 p. Springer)。前药可用于改变具体药物的生物分布（例如，使药剂通常不会进入蛋白酶反应位点）或药代动力学。已经使用多种基团例如酯、醚、磷酸酯/盐等来修饰化合物以
15 形成前药。当将前药施用至受试者时，该基团通过酶促或非酶促、还原、氧化或水解地裂解掉，或者以其它方式释放出活性化合物。如本文中所使用的，“前药”包括药学上可接受的盐，或药学上可接受的溶剂化物，以及上文
的任何结晶形式。前药通常（尽管不一定）是药学上无活性的，直至其转化为活性形成。

20 应当理解的是本发明所用术语“取代”或“被取代”包括隐含的条件，即这种取代随着取代原子化合价和取代基的变化，取代产生稳定的化合物（例如化合物不能自发进行重排、环化、消除等过程）。如本发明所用术语“取代的”包括有机化合物所有允许的取代基。在广义上，允许的取代基包括无环和环状，支链化和非支链化，碳环和杂环，芳香族和非芳香族的有机化
25 合物。取代基可以是一个或多个。术语“取代的”是指当上述基团与在一个或多个位置被取代时，取代基包括酰基氨基（包括氨基甲酰基和脲基）、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、烷氧基羰基、羧基、羧基、氨基羰基、单和二烷基氨基羰基、氰基、叠氮基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、硫基、烷硫基、芳硫基、烷硫基羰基、硫代羧酸酯、低烷基、低
30 链烯基、低炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、低烷氧基、芳氧基、芳氧基羰氧基、苄氧基、苄基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、磺酰基、硫酸盐、磺酸盐、磺酰胺、磷酸盐、膦酸盐、亚氨基、甲酰基等。如果允许，

任何上述取代基可以进一步被取代，例如被烷基、芳基或其它基团取代。

术语“烃基羰基”、“芳基羰基”、“杂环羰基”或“烃氧基羰基”指-C(=O)R_a，R_a为烃基、芳基、杂芳基、杂环基或烃氧基。术语“烃氧基”指-OR_b，R_b为烃基。例如，表述“C4-C30 羰基”是指其中 R_a具有 3 至 29 个碳原子的
5 “-C(=O)R_a”，具体地，碳原子数可以是 3、9、11、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29，并且 R_a可为取代或未取代的烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的三元环、四元环、五元环、取代或未取代的烃氧基。

术语“C15-C30 烃基”表示在烃基结构中具有 15 至 30 个碳原子，具体地，
10 碳原子数可以是 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30，术语“C1-C16 烃基”表示在烃基结构中具有 1 至 16 个碳原子，具体地，碳原子数可以是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16。

本发明所用术语“芳基”或“芳基环”是指在共轭单环或多环体系（稠和或非稠和的）中具有“4n+2”个（ π ）电子，并具有 6 至 14 个环原子的芳族基
15 团，其中 n 是 1 至 3 的整数。多环系统包括至少一个芳环。芳基可以直接连接或通过 C1-C3 烷基（也称为芳基烷基或芳烷基）连接。芳基的实例包括但不限于苯基、苄基、苯乙基、1-苯基乙基、甲苯基、萘基、联苯基、三联苯基、茚基、苯并环辛烯基、苯并环庚烯基、薹基、萸基、芴基、菲基、
20 蒽基等。术语“芳基”包括未取代的芳基和取代的芳基。

本发明所用术语“杂芳基”或“杂芳基环”是指在共轭单环或多环体系（稠和或非稠和的）中具有“4n+2”个（ π ）电子的芳族基团，其中 n 是 1 至 3 的
25 整数，并包括一个至六个杂原子（例如 N、O、S、P）或者包括杂原子（例如 NH、NR_x（R_x 是烷基、酰基、芳基、杂芳基或环烷基）、PO₂、SO、SO₂等）的基团。多环系统包括至少一个杂芳环。杂芳基可以直接连接或通过 C1-C3 烷基（也称为杂芳基烷基或杂芳烷基）连接。杂芳基可以与碳连接的或者与杂原子连接的（例如，通过氮原子）。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、
30 异恶唑基、噻唑基、恶唑基、异噻唑基、吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、色烯基、异色烯基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、异吲哚基、喋啶基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯

并恶唑基、喹唑啉基、喹啉酮基、异喹啉酮基、喹喔啉基、萘啶基、呋喃并吡啶基、吡啶基、菲啶基、吡啶基、茚基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基、二苯并呋喃基等。术语“杂芳基”包括未取代的杂芳基和取代的杂芳基。术语“C5-C_n杂芳基”，其中 n 是 6 至 15 的整数，表示在环结构中具有从 5 至所示“n”个原子的杂芳基，包括至少一个如上所定义的杂环基团或原子。

在一些实施方式中，本发明提供了一种磷酸酯类化合物，或其药学上可接受的盐或酯，在制备用于治疗、抑制或预防病毒感染疾病或细胞增殖疾病的药物中的用途，该磷酸酯化合物选自但不限于表 1 所列化合物。

术语“氨基酸残基”是指氨基酸上的羧基脱羟基基团后的主要部分。

本发明所用术语“氨基酸”通常是指同时包含羧酸基团和胺基基团的有机化合物。术语“氨基酸”包括“天然”和“非天然”的氨基酸。另外，术语“氨基酸”包括 O-烷基化或 N-烷基化的氨基酸，以及具有含氮、硫或氧的侧链（例如 Lys, Cys 或 Ser）的氨基酸，其中氮、硫或氧原子可以被或不被酰基化或烷基化。氨基酸可以是 L-氨基酸，D-氨基酸或 L-和 D-混合的氨基酸，包括（但不限于）外消旋混合物。

本发明所用术语“天然氨基酸”和等同表达是指通常在天然存在的蛋白质中发现的 L-氨基酸。天然氨基酸的实例包括但不限于丙氨酸（Ala），半胱氨酸（Cys），天冬氨酸（Asp），谷氨酸（Glu），苯丙氨酸（Phe），甘氨酸（Gly），组氨酸（His），异亮氨酸（Ile），赖氨酸（Lys），亮氨酸（Leu），甲硫氨酸（Met），天冬酰胺（Asn），脯氨酸（Pro），谷氨酰胺（Gln），精氨酸（Arg），丝氨酸（Ser），苏氨酸（Thr），色氨酸（Trp），酪氨酸（Tyr），β-丙氨酸（β-Ala）和 γ-氨基丁酸（GABA）等。

本发明所用术语“非天然氨基酸”是指天然氨基酸的任何衍生物，包括 D-型氨基酸及其衍生物，以及 α-和 β-氨基酸衍生物。应注意的是，在本发明中某些非天然氨基酸的（例如羧脯氨酸）可在自然界中存在某些生物组织或特定蛋白质中。具有许多不同保护基团、适于固相肽合成中直接应用的氨基酸是可以通过购买得到的。除了二十个最常见的天然氨基酸，可以根据本发明使用如下实例的非天然氨基酸和氨基酸衍生物（括号中为常见的缩写）：2-氨基己二酸（Aad），3-氨基己二酸（β-Aad），2-氨基丁酸（2-Abu），α，β-脱氢-2-氨基丁酸（8-AU），1-氨基环丙烷-1-羧酸（ACPC），氨基异丁酸（Aib），3-氨基异丁酸（β-Aib），2-氨基-噻唑啉-4-羧酸，5-氨基

戊酸(5-Ava), 6-氨基己酸(6-Ahx), 2-氨基庚酸(Ahe), 8-氨基辛酸(8-Aoc), 11-氨基十一烷酸(11-Aun), 12-氨基十二烷酸(12-Ado), 2-氨基苯甲酸(2-Abz), 3-氨基苯甲酸(3-Abz), 4-氨基苯甲酸(4-Abz), 4-氨基-3-羟基-6-甲基庚酸(Statine, Sta), 氨基氧基乙酸(Aoa), 2-氨基四氢化萘-2-羧酸(ATC), 4-氨基-5-环己基-3-羟基戊酸(ACHPA), 对氨基苯丙氨酸(4-NH₂-Phe), 2-氨基庚二酸(Apm), 联苯基丙氨酸(Bip), 对溴苯丙氨酸(4-Br-Phe), 邻氯苯丙氨酸(2-Cl-Phe), 间氯苯丙氨酸(3-Cl-Phe), 对氯苯丙氨酸(3-Cl-Phe), 间-氯酪氨酸(3-Cl-Tyr), 对苯甲酰基苯丙氨酸(Bpa), 叔丁基甘氨酸(TLG), 环己基丙氨酸(Cha), 环己基甘氨酸(Chg), 锁链素(Des), 2,2-二氨基庚二酸(Dpm), 2,3-二氨基丙酸(Dpr), 2,4-二氨基丁酸(Dbu), 3,4-二氯苯丙氨酸(3,4-Cl₂-Phe), 3,4-二氟苯丙氨酸(3,4-F₂-Phe), 3,5-二碘酪氨酸(3,5-I₂-Tyr), N-乙基甘氨酸(EtGly), N-乙基天冬酰胺(EtAsn), 邻氟苯丙氨酸(2-F-Phe), 间氟苯丙氨酸(3-F-Phe), 对氟苯丙氨酸(4-F-Phe), 间-氟酪氨酸(3-F-Tyr), 高丝氨酸(Hse), 高苯丙氨酸(Hfe), 高酪氨酸羟基赖氨酸(Hyl), 异羟基赖氨酸(aHyl), 5-羟基色氨酸(5-OH-Trp), 3-或4-羟基脯氨酸(3-或4-Hyp), 对碘苯丙氨酸-异酪氨酸(3-I-Tyr), 二氢吡啶-2-羧酸(Idc), 异艾杜霉素(Ide), 异亮氨酸(α -Ile), 异哌啶酸(Inp), N-甲基异亮氨酸(MeLys), 间甲基酪氨酸(3-Me-Tyr), N-甲基缬氨酸(MeVal), 1-萘基丙氨酸(1-Nal), 2-萘基丙氨酸(2-Nal), 对硝基苯丙氨酸(4-NO₂-Phe), 3-硝基酪氨酸(3-NO₂-Tyr), 正亮氨酸(Nle), 正缬氨酸(Nva), 鸟氨酸(Orn), 邻磷酸酪氨酸(H₂PO₃-Tyr), 八氢吡啶-2-羧酸(Penicillamine), 五氟苯丙氨酸(F5-Phe), 苯基甘氨酸(Phg), 哌啶酸(Pip), 炔丙基甘氨酸(Pra), 焦谷氨酸(PGLU), 肌氨酸(Sar), 四氢异喹啉-3-羧酸(Tic), 噻唑烷-4-羧酸(硫代脯氨酸, Th)。

25 本发明提供了治疗病毒感染、不适当的细胞增殖等有关的哺乳动物疾病的方法。这些方法具体包括给予需要治疗的人或其它哺乳动物治疗学有效量的本发明的化合物。

30 在一些实施方式中, 本申请提供的化合物可用于制备一种药物, 该药物可用于治疗、抑制或预防病毒感染或病毒感染引发疾病。在一些实施方式中, 本申请提供的化合物及其药学上可接受的盐或酯用于制备治疗天花病毒感染或由天花病毒引发疾病的药物。在一些实施方式中, 本申请提供的化合物及其药学上可接受的盐或酯用于制备治疗猴痘病毒感染或由猴痘

病毒引发疾病的药物。

本申请提供的化合物，在治疗、抑制或预防病毒感染以及病毒感染所致疾病上具有很好的效果。同时，申请人发现本申请提供的化合物在治疗癌症或肿瘤上也有很好的效果。在一些实施方式中，本申请提供的化合物及其药学上可接受的盐或酯可用于制备药物，该药物可用于治疗、抑制或预防细胞增殖引发的肿瘤或癌症。

在一些实施方式中，本申请提供的药物还包括至少一种可药用的载体或稀释剂。在一些实施方式中，可药用的载体或稀释剂选自乳膏、乳剂、凝胶、脂质体或纳米颗粒。

本发明提供的化合物或药物可以以本领域已知的任何适当方式施用于受试者。合适的给药途径包括但不限于口服；肠胃外，例如肌内、静脉内、皮下（例如注射或植入）、腹腔内、脑池内、关节内、脑内（脑实质内和脑室内）；鼻腔；阴道；舌下；眼内；直肠；局部（例如透皮）；口腔和吸入。一般通过皮下或肌肉内给药的积存注射法也可用于在限定的时间段内释放本申请公开的化合物或药物。在一些实施方式中，药物是可注射的制剂。在其它实施方式中，药物被配制为用于口服施用至受试者。

本发明还提供了包含抗病毒感染化合物或药物的试剂盒。试剂盒通常为容纳各种组分的物理结构的形式，并且可用于例如实施本文提供的方法。例如，试剂盒可以包括本发明公开的一种或多种化合物或药物（例如提供在无菌容器中），其可为适合施用至受试者的药物组合物的形式。化合物可以以即用型（例如片剂或胶囊）形式或以需要例如在施用前重构或稀释（例如粉末）的形式提供。当化合物为需要使用者被重构或稀释的形式时，该试剂盒还可包括与化合物一起包装或者分别包装的稀释剂（例如无菌水）、缓冲液、药学上可接受的赋形剂等。当采用组合疗法时，试剂盒可独立地含有几种治疗剂，或者它们可已经在试剂盒中组合。试剂盒的每个组分可以被封装在单独的容器内，并且所有的各种容器可以在单个包装内。本发明的试剂盒可被设计用于适当地保持容纳在其中的组分所需的条件（例如，冷藏或冷冻）。

本文描述的药物或药物组合物可以通过药理学领域中已知的任何方法来制备。通常，此类准备的方法包括以下步骤：使在此描述的一种化合物（“活性成分”）与一种载体和/或一种或多种其他辅助成分结合，并且然后如果必要和/或希望，使产品成形和/或包装成希望的单剂量单位或多剂量单

位。

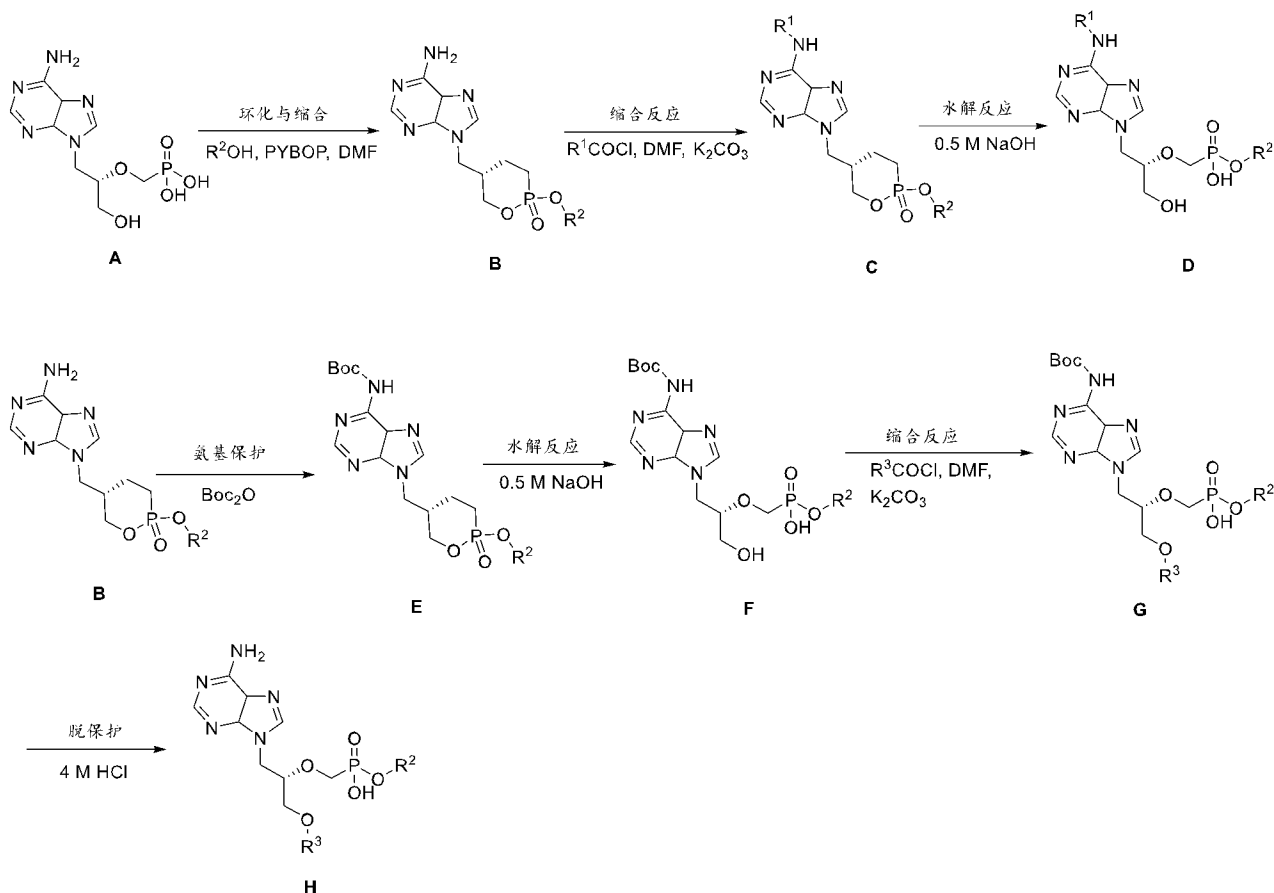
其中药物或药物组合物可以呈一个单一单位剂量和/或呈多个单一单位剂量进行制备、包装和/或批量出售。如在此所使用，“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。该活性成分的量通常等于将要向受试者给予的该活性成分的剂量和/或这样一种剂量的一个合宜部分，例如像这样一种剂量的一半或三分之一。

为了更好地理解本发明并更清楚地展示出如何实现本发明，现通过示例的方式，并阐述了根据本发明的实施方式的特征。

实施例

通过参考以下实施例将更容易理解本发明，所述实施例用于说明本发明，而不应被解释为以任何方式限制本发明的范围。

本发明提供的化合物可以通过以下通式进行合成，其中，用于制备本发明的化合物的所有试剂都是市售的或根据文献中已经公开的制备方法进行制备。



以化合物 A 为起始原料，在缩合剂 1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐 (PYBOP) 作用下，与不同的醇进行环化和缩合反应得到化合物 B；在碱如碳酸钾作用下，化合物 B 上的氨基与酰氯反应得到化合物 C，再经过氢氧化钠溶液水解并酸化可以得到化合物 D；

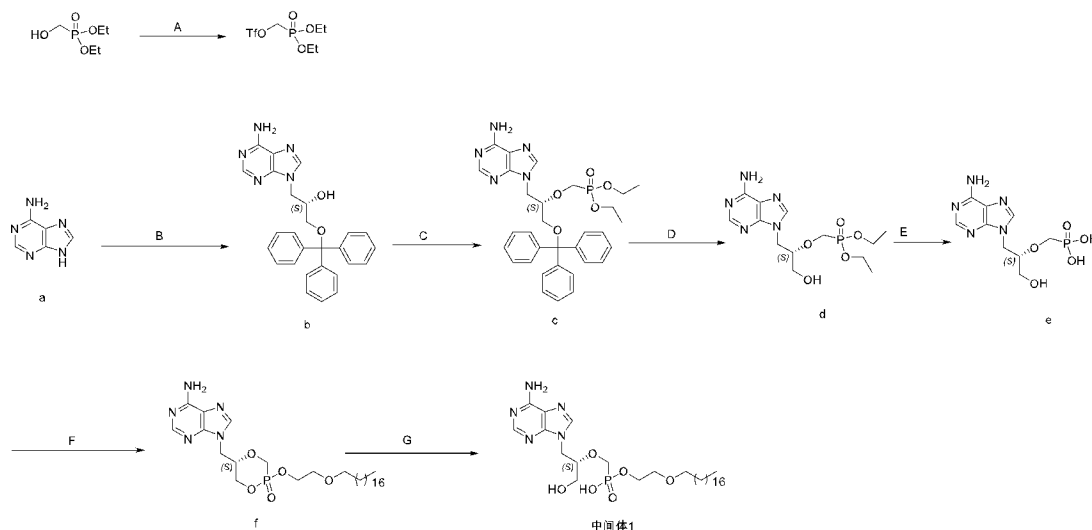
- 5 将上述中间体化合物 B 上的氨基经过 Boc 酸酐保护得到化合物 E，经过氢氧化钠溶液水解得到开环化合物 F，化合物 F 与酰氯缩合得到化合物 G，最后经过脱保护得到化合物 H。

通式中所有的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 等 R 基团均如说明书和权利要求书所定义。

- 10 除非另有定义或上下文另有明确规定，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。应当理解，与本文所述类似或等同的任何方法和材料可用于本发明的实践或测试。

中间体的合成

中间体 1 的合成



- 15 **步骤 A:** 反应瓶中加入二乙氧基磷酸甲醇 (20 g, 118.96 mmol, 1.0 eq.)、二氯甲烷 (400 mL) 和三乙胺 (14.44g, 142.75 mmol, 1.2 eq.)。降温至 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后，将三氟甲磺酸酐 (38.6 g, 136.80 mmol, 23.02 mL, 1.15 eq.) 缓慢滴加入反应体系并搅拌反应半个小时后。缓慢升温至室温后，搅拌反应 1 小时。
- 20 浓缩除去二氯甲烷后，加入乙酸乙酯 (500 mL)，有机相水洗，1N 稀盐酸洗，浓盐水洗。无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得产物二乙氧基磷酸甲基三氟

甲磺酸酯 (28 g, 收率: 78.41%)。

步骤 B: 反应瓶中加入化合物 a (4.9 g, 36.26 mmol, 1.0 eq.)、DMF (100 mL)、DBU (1.1 g, 7.25 mmol, 1.08 mL, 0.2eq.) 和(S)-2-((三苯氧基)甲基)环氧乙烷 (10.33 g, 36.26 mmol, 0.9 eq.)。100°C搅拌反应 6 小时, 5 浓缩除去反应溶剂, 残留物过硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 94: 6) 得产物 b (7 g, 收率: 42.75%)。

步骤 C: 反应瓶中加入化合物 b (5 g, 11.07 mmol, 1.0 eq.) 和四氢呋喃 (100 mL)。降温至 -60°C, 缓慢滴加 LiHMDS (1.0 M, 33.22 mL, 3.0 eq.)。在 -60°C 温度下搅拌 15 分钟后, 缓慢滴加二乙氧基磷酸甲基三氟甲磺酸酯溶 10 液 (8.30 g 溶于 20 mL 四氢呋喃, 28.79 mmol, 2.6 eq.)。升温至室温, 搅拌反应 16 小时。浓缩除去大部分反应溶剂后, 加入乙酸乙酯 (300 mL), 有机相水洗、浓盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物过硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 92: 8) 得产物 c (3.5 g, 收率: 52.53%)。

步骤 D: 反应瓶中加入 c (3.5 g, 5.82 mmol, 1 eq.)、醋酸 (50 mL) 15 和水 (12 mL)。在 90°C 温度下搅拌反应 3 小时, 过滤浓缩, 残留物过硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 90: 10) 得产物 d (1.6 g, 收率: 76.54%)。

步骤 E: 反应瓶中加入 d (0.8 g, 2.23 mmol, 1 eq.)、乙腈 (10 mL) 和 TMSBr (1.36 g, 8.91 mmol, 1.18 mL, 4.0 eq.)。室温搅拌反应 16 小时, 20 浓缩除去反应溶剂, 残留物加入水, 冷冻干燥得产物 e (675 mg, 收率: 99.10%)。

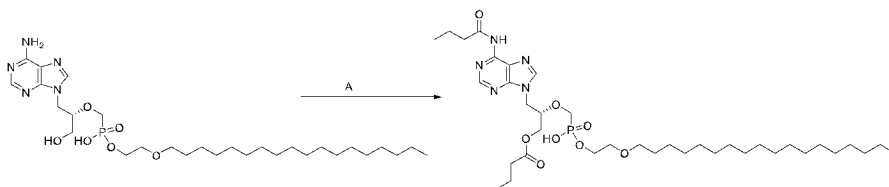
步骤 F: 反应瓶中加入 e (0.2 g, 0.66 mmol, 1 eq.)、DMF (10 mL)、和 DIPEA (1 mL)。45°C 反应搅拌反应 2 小时。浓缩除去溶剂得残留物, 加入 DMF (10 mL)、2-(十八烷氧基)乙烷-1-醇 (0.31 g, 0.99 mmol, 1.5 eq.)、DIPEA (0.51 g, 3.96 mmol, 0.69 mL, 6.0 eq.) 和 pyBOP (1.03 g, 1.98 mmol, 25 3.0 eq.)。45°C 搅拌反应 16 小时, 浓缩除去反应溶剂, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 90: 10), 得产物 f (0.22 g, 收率 56.08%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.24 (s, 30H), 1.54 (s, 2H), 3.43 (dt, J=13.6, 6.7 Hz, 2H), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.89 (dd, J=13.1, 6.2 Hz, 1H), 4.04-4.66 (m, 8H), 6.02 (d, J=34.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J=3.0 Hz, 30 1H), 8.34 (d, J=3.8 Hz, 1H); m/z (ESI⁺): 582.5 (M + H)。

步骤 G: 反应瓶中加入 f (70 mg, 0.12 mmol, 1 eq.) 和氢氧化钠水溶液 (0.5M, 1.2 mmol, 5.0 eq.)。室温条件下, 搅拌反应 48 小时。反应体

系变澄清。冰水浴下，缓慢滴加 1 N HCl 溶液，调节 pH 至 1 左右，大量固体析出，过滤，真空干燥得中间体 1 (65 mg, 收率 84.56%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.84 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 30H), 1.51 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.42 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.49 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.57 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.70 (dd, J=21.7, 8.8 Hz, 2H), 3.84 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.07 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.34 (dd, J=14.2, 7.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H); m/z (ESI⁺):600.6(M +H).

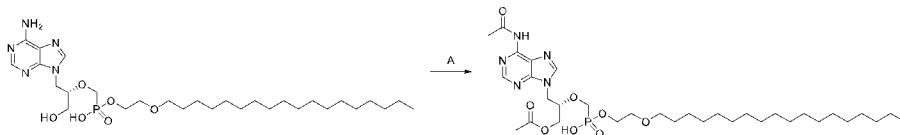
化合物的合成

实施例 1: 化合物 1b 的合成



步骤 A: 反应瓶中加入中间体 1 (50 mg, 0.083 mmol, 1.0 eq.)、DMF (3 mL) 和 NaH (33.35 mg, 0.833 mmol, 60%纯度, 10.0 eq.)。室温搅拌 20 分钟。4-硝基苯基丁酸酯 (34.22 mg, 0.208 mmol, 2.5 eq.) DMF (0.5 mL) 溶液滴加入反应。室温搅拌反应 3 小时，后加热至 50°C 反应 2 小时。加入乙酸乙酯 (25 mL) 稀释，低温环境，滴加 50%醋酸水溶液，后滴加 1 N HCl 淬灭反应，确保水相 pH 为 1-2。有机层浓盐水洗 2 次，干燥浓缩后，残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 80: 20)，得产物化合物 1b (22 mg, 收率 32.30%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.84 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.20 (d, J=11.6 Hz, 30H), 1.44 (s, 2H), 1.60 (dq, J=14.5, 7.2 Hz, 2H), 1.74 (dd, J=14.6, 7.2 Hz, 2H), 2.27 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.67 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.31 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.47 (t, J=11.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, J=25.5, 18.8 Hz, 4H), 4.04 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J=13.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J=12.2 Hz, 2H); m/z (ESI⁺):740.

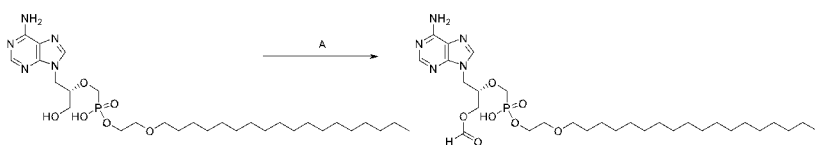
实施例 2: 化合物 2b 的合成



步骤 A: 反应瓶中加入 4-硝基苯酚 (2.0 g, 14.38 mmol, 1 eq.) 和 Py (4 mL)，冰浴条件下滴加乙酰 (2.20 g, 21.57 mmol, 1.5 eq.)，滴毕室温下搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应原料消耗完毕，冰水浴条件下用 1 mol/L

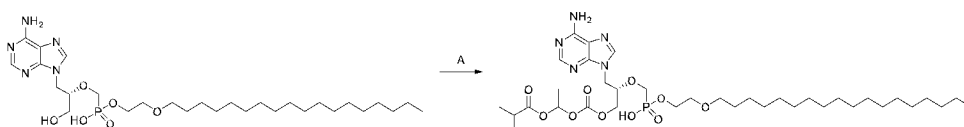
的盐酸水溶液调至反应体系为弱酸性，加入水（80 mL）二氯甲烷萃洗（30 mL*2），有机层饱和食盐水洗一次（60 mL），分出有机层，无水硫酸钠干燥过滤，经浓缩后，残留物用硅胶柱分离纯化（二氯甲烷）得产物 4-硝基苯基乙酸酯（2.2 g，收率 84.47%）。反应瓶中加入中间体 1（100 mg，166.74 μmol，1 eq.）和 DMF（2 mL），冰浴下加入 NaH（53.36 mg，1.33 mmol，60%纯度，8 eq.），0℃下搅拌反应 20 min，然后滴加 4-硝基苯基乙酸酯（120.82 mg，666.96 μmol，4 eq.）的 DMF（1 mL）溶液，滴毕 50℃下搅拌反应 2 小时。LC-MS 监测反应原料消耗完毕，冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2，加入水（50 mL），乙酸乙酯萃洗（20 mL*4），有机层饱和食盐水洗一次（60 mL），分出有机层，无水硫酸钠干燥过滤，经浓缩后，残留物用制备板分离纯化得化合物 2b（42 mg，收率 46.27%）。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.91 – 0.96 (m, 3H), 1.31 (s, 30H), 1.51 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.64 – 3.73 (m, 1H), 3.84 – 3.99 (m, 2H), 4.09 – 4.21 (m, 3H), 4.51 – 4.58 (m, 1H), 4.62 – 4.69 (m, 2H), 8.61 – 8.80 (m, 2H); m/z (ESI⁺):684.7(M + H).

实施例 3: 化合物 3b 的合成



步骤 A: 反应瓶中加入 2-(十八烷氧基)乙基氢(((S)-1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-3-羟丙基-2-基)氧基)甲基)膦酸酯（30 mg，0.05 mmol，1 eq.）和甲酸（4 mL）。60℃搅拌反应 16 小时，浓缩除去甲酸，残留粗产品加入甲醇（5 mL），搅拌 30 分钟，过滤得固体，固体分散于水后，冻干得化合物 3b（20 mg，收率 59.88%）。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.88 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.27 (s, 30H), 1.51 (s, 2H), 3.42 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.13 (d, J=11.4 Hz, 2H), 4.31 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J=13.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.45 (s, 1H); m/z (ESI⁺):628.39(M + H).

实施例 4: 化合物 4b 的合成

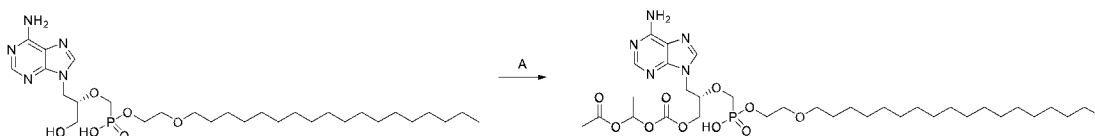


步骤 A: 反应瓶中加入中间体 1（80 mg，133.39 μmol，1 eq.），DIPEA（68.96 mg，533.56 μmol，4 eq.）和 DMF（2 mL），然后滴加 1-((4-硝基苯

氧基)羰基)氧基)异丁酸乙酯 (79.30 mg, 266.78 μmol , 2 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液, 滴毕 80°C 下搅拌反应 6 小时。LC-MS 监测反应原料基本消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃洗 (20 mL*4), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 粗品经反相制备柱 (乙腈, 水, 醋酸铵体系) 分离纯化, 冻干得化合物 4b (20 mg, 收率 18.83%)。

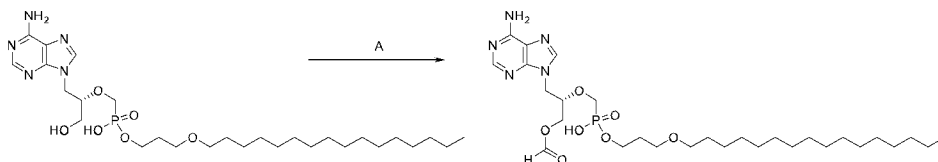
^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.93 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.16 – 1.21 (m, 6H), 1.30 (d, J = 10.7 Hz, 30H), 1.50 – 1.58 (m, 5H), 2.60 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.77 – 3.85 (m, 1H), 3.88 – 3.95 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.09 – 4.18 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.36 (ddd, J = 28.4, 11.5, 4.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 14.5, 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 6.70 – 6.75 (m, 1H), 8.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H); m/z (ESI⁺):758.5(M+H).

实施例 5: 化合物 5b 的合成



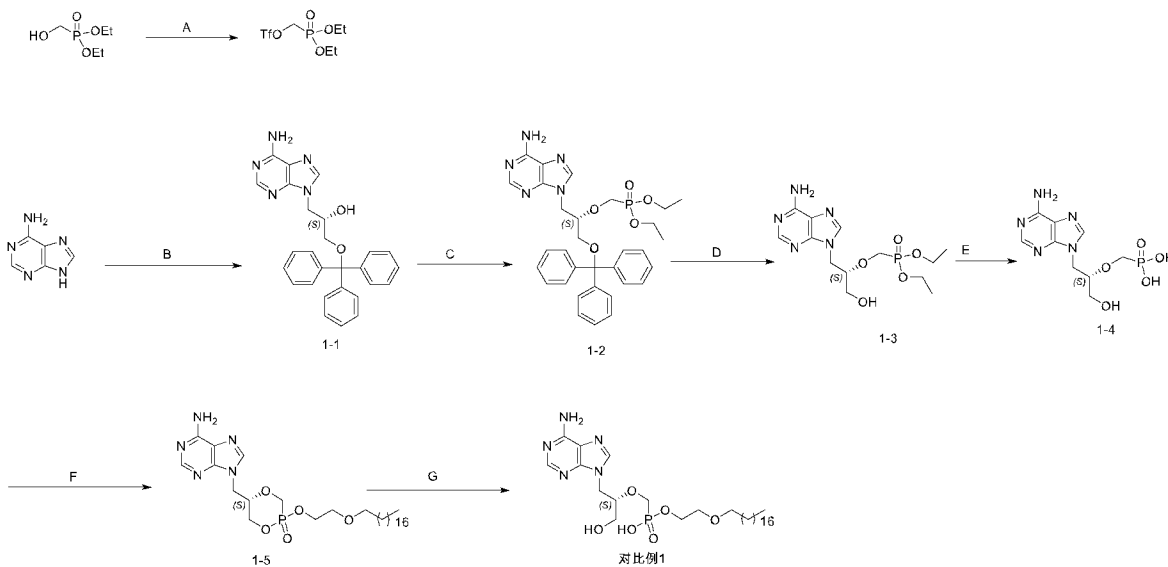
步骤 A: 反应瓶中加入中间体 1 (100 mg, 166.74 μmol , 1 eq.), DIPEA (86.20 mg, 666.96 μmol , 4 eq.) 和 DMF (4 mL), 然后滴加 1-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)乙酸乙酯 (67.33 mg, 250.11 μmol , 1.5 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液, 滴毕 80°C 下搅拌反应 5 小时。LC-MS 监测反应原料基本消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃洗 (20 mL*4), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 粗品经反相制备柱 (乙腈, 水, 醋酸铵体系) 分离纯化, 冻干得化合物 5b (40 mg, 收率 31.08%)。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.93 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 30H), 1.48 – 1.56 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.55 – 3.61 (m, 2H), 3.74 (q, J = 11.2 Hz, 1H), 3.86 – 3.93 (m, 1H), 3.96 – 4.04 (m, 2H), 4.13 – 4.19 (m, 2H), 4.26 – 4.39 (m, 1H), 4.45 – 4.51 (m, 1H), 4.56 – 4.63 (m, 1H), 6.71 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):730.5(M+H).

实施例 6: 化合物 6b 的合成



步骤 A: 反应瓶中加入中间体 1 (200 mg, 0.34 mmol, 1 eq.) 和甲酸 (10 mL)。60°C 搅拌反应 16 小时, 浓缩除去甲酸, 残留粗产品加入甲醇 (5 mL) 和乙腈 (5 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤得固体, 固体分散于甲醇 (15 mL) 继续搅拌 10 分钟, 过滤得固体。固体分散于水后, 冷冻干燥得化合物 6b (150 mg, 收率 69.87%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.89 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.27 (s, 26H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.82 (p, J=6.4 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.67 (dd, J=13.1, 8.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=13.2, 8.9 Hz, 1H), 3.92 (q, J=6.4 Hz, 2H), 4.09-4.21 (m, 2H), 4.33 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=14.6, 6.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J=14.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); m/z (ESI⁺):614.72 (M +H)。

对比例 1 (ODE-(S)-HPMPA) 的合成



步骤 A: 反应瓶中加入二乙氧基磷酸甲醇 (20 g, 118.96 mmol, 1.0 eq.)、二氯甲烷 (400 mL) 和三乙胺 (14.44g, 142.75 mmol, 1.2 eq.)。降温至 -60 °C 后, 将三氟甲磺酸酐 (38.6 g, 136.80 mmol, 23.02 mL, 1.15 eq.) 缓慢滴加入反应体系并搅拌反应半个小后。缓慢升温至室温后, 搅拌反应 1 小时。浓缩除去二氯甲烷后, 加入乙酸乙酯 (500 mL), 有机相水洗, 1N 稀盐酸洗, 浓盐水洗。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得产物二乙氧基磷酸甲基三氟甲磺酸酯 (28 g, 收率: 78.41%)。

步骤 B: 反应瓶中加入 9H-嘌呤-6-胺 (4.9 g, 36.26 mmol, 1.0 eq.)、

DMF (100 mL)、DBU (1.1 g, 7.25 mmol, 1.08 mL, 0.2eq.) 和(S)-2-((三苯氧基)甲基)环氧乙烷 (10.33 g, 36.26 mmol, 0.9 eq.)。100°C搅拌反应 6 小时, 浓缩除去反应溶剂, 残留物过硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0-94: 6) 得产物 1-1 (7 g, 收率: 42.75%)。

5 **步骤 C:** 反应瓶中加入 1-1 (5 g, 11.07 mmol, 1.0 eq.) 和四氢呋喃 (100 mL)。降温至-60°C, 缓慢滴加 LiHMDS (1.0 M, 33.22 mL, 3.0 eq.)。在-60°C温度下搅拌 15 分钟后, 缓慢滴加二乙氧基磷酸甲基三氟甲磺酸酯溶液 (8.30 g 溶于 20 mL 四氢呋喃, 28.79 mmol, 2.6 eq.)。升温至室温, 搅拌反应 16 小时。浓缩除去大部分反应溶剂后, 加入乙酸乙酯 (300 mL), 有机相水洗、浓盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物过硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0-92: 8) 得产物 1-2 (3.5 g, 收率: 52.53%)。

步骤 D: 反应瓶中加入 1-2 (3.5 g, 5.82 mmol, 1 eq.)、醋酸 (50 mL) 和水 (12 mL)。在 90°C温度下搅拌反应 3 小时, 过滤浓缩, 残留物过硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0-90: 10) 得产物 1-3 (1.6 g, 收率: 76.54%)。

15 **步骤 E:** 反应瓶中加入 1-3 (0.8 g, 2.23 mmol, 1 eq.)、乙腈 (10 mL) 和 TMSBr (1.36 g, 8.91 mmol, 1.18 mL, 4.0 eq.)。室温搅拌反应 16 小时, 浓缩除去反应溶剂, 残留物加入水, 冷冻干燥得产物 1-4 (675 mg, 收率: 99.10%)。

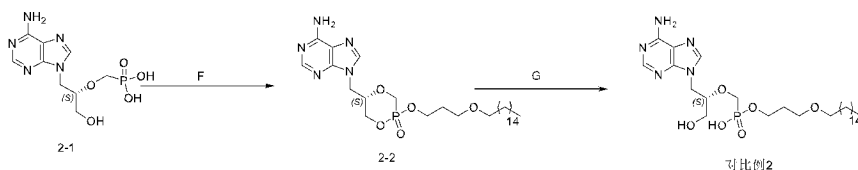
步骤 F: 反应瓶中加入 1-4 (0.2 g, 0.66 mmol, 1 eq.)、DMF (10 mL)、
20 和 DIPEA (1 mL)。45°C反应搅拌反应 2 小时。浓缩除去溶剂得残留物, 加入 DMF (10 mL)、2-(十八烷氧基)乙烷-1-醇 (0.31 g, 0.99 mmol, 1.5 eq.)、DIPEA (0.51 g, 3.96 mmol, 0.69 mL, 6.0 eq.) 和 pyBOP (1.03 g, 1.98 mmol, 3.0 eq.)。45°C搅拌反应 16 小时, 浓缩除去反应溶剂, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0-90: 10), 得 1-5 (0.22 g, 收率 56.08%)。

25 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.24 (s, 30H), 1.54 (s, 2H), 3.43 (dt, J=13.6, 6.7 Hz, 2H), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.89 (dd, J=13.1, 6.2 Hz, 1H), 4.04-4.66 (m, 8H), 6.02 (d, J=34.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J=3.8 Hz, 1H); m/z (ESI⁺): 582.5 (M+H)。

30 **步骤 G:** 反应瓶中加入 1-5 (70 mg, 0.12 mmol, 1 eq.) 和氢氧化钠水溶液 (0.5M, 1.2 mmol, 5.0 eq.)。室温条件下, 搅拌反应 48 小时。反应体系变澄清。冰水浴下, 缓慢滴加 1 N HCl 溶液, 调节 pH 至 1 左右, 大量固体析出, 过滤, 真空干燥得对比例 1 (65 mg, 收率 84.56%)。¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.84 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 30H), 1.51 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.42 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.49 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.57 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.70 (dd, J=21.7, 8.8 Hz, 2H), 3.84 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.07 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.34 (dd, J=14.2, 7.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H); m/z (ESI⁺):600.6(M +H).

对比例 2:



步骤 A-E 同对比例 1 的合成步骤 A-E

步骤 F: 反应瓶中加入 2-1 (0.675 g, 2.23 mmol, 1 eq.)、DMF (25 mL)、
 10 和 DIPEA (3 mL)。45°C 反应搅拌反应 2 小时。浓缩除去溶剂得残留物，加入 DMF (25 mL)、3-(十六烷氧基)丙醇 (1 g, 3.34 mmol, 1.5 eq.)、DIPEA (1.73 g, 13.36 mmol, 2.33 mL, 6.0 eq.) 和 pyBOP (3.48 g, 6.68 mmol, 3.0 eq.)。45°C 搅拌反应 4 小时，浓缩除去反应溶剂，残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 90: 10)，得产物 2-2 (0.6 g, 收率 47.48%)。

15 步骤 G: 反应瓶中加入 2-2 (150 mg, 0.26 mmol, 1 eq.) 和氢氧化钠水溶液 (0.5M, 2.64 mmol, 5.0 eq.)。室温条件下，搅拌反应 4 小时。反应体系变澄清。冰水浴下，缓慢滴加 1 N HCl 溶液，调节 pH 至 1 左右，大量固体析出，过滤，真空干燥得产物对比例 2 (80 mg, 收率 51.29%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.92 (t, J=5.9 Hz, 3H), 1.31 (s, 26H), 1.55 (d, J=5.9 Hz, 2H), 1.80-1.93 (m, 2H), 3.41 (dd, J=17.7, 12.4 Hz, 2H), 3.52 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.59 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.70 (t, J=10.9 Hz, 2H), 3.84 (dd, J=28.7, 17.4 Hz, 2H), 3.93-3.99 (m, 2H), 4.47 (dd, J=14.1, 7.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J=14.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); m/z (ESI⁺):586.5(M +H).

效果实施例

1、生物学测定

药代动力学研究的一般方法:

25 将待测化合物溶解在 PBS (pH=8) 中，其浓度由化合物所施用的特定动物的期望剂量和给药体积确定。向动物以口服给药的方式施用经计量的给药溶液体积。给予待测化合物之后，在特定时间点 (例如 0.5、1、2、4、8、
 30 24、32 和 48 小时) 收集血液样品。使用标准技术将血液样品转化为血浆样

品。LC-MS/MS 分析后以获得待测化合物及对比例中母药在血浆中的浓度。

1.1、小鼠中本发明化合物的药代动力学研究

在将化合物与对比例分别单次静脉注射/口服施用至禁食的 ICR 雄性小鼠后，在施用后的 0.083 h (IV)、0.25 h (IV)、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h、32 h 和 48 h 时收集血液样品。通过离心 (3200 rpm, 10 min, 4 °C) 来分离血浆，并且将其冷冻 (-80°C) 直至用于分析。通过 UPLC-MS/MS 来确定小鼠血浆中化合物的浓度。将血浆分配至含内标和沉淀剂的适当的管中，使管剧烈震荡 1 分钟，以实现脱蛋白，随后以 12000 rpm 离心 5 分钟。取上清液转移至 96 孔板中进行稀释后，震荡混匀再次离心 (4100 rpm, 5 min, 4 °C) 后，用 LC-MS/MS 进行定量分析。利用 DAS 3.2.8 软件来计算药代动力学参数，如 AUC_{0-t} ， $AUC_{0-\infty}$ ， C_{max} ， t_{max} ， $t_{1/2}$ ，MRT，CL 和 V_d 。如下计算绝对生物利用度： $F=[AUC(i.g.) \times \text{剂量}(i.v.)] / [AUC(i.v.) \times \text{剂量}(i.g.)] \times 100\%$ 。

化合物 2b 和 3b 和对比例 1 化合物均以等摩尔量 42.7mg/kg 口服施用至 ICR 雄性小鼠中，实验方法如上所述，所得药代动力学参数见表 2。

表 2

化合物	剂量 (口服给药, mg/kg)	母药 $AUC_{0-INF}(\text{hr} \cdot \text{ng/mL})$
对比例 1	42.7	4300
1b	52.7	2150
2b	48.7	3302
3b	44.7	4814

化合物 6b 和对比例 2 化合物均以等摩尔量 41.7mg/kg 口服施用至 ICR 雄性小鼠中，实验方法如上所述，所得药代动力学参数见表 3。

表 3

化合物	剂量 (口服给药, mg/kg)	母药 $AUC_{0-INF}(\text{hr} \cdot \text{ng/mL})$
对比例 2	41.7	333
6b	43.7	439

2、药效试验

2.1、体外药效试验

接种非洲绿猴肾细胞 (Vero cell, ATCC CRL-1587) 于 96 孔板内，培养基为含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素的 MEM (Gibco)

Cat# 41500034), 同时加入感染剂量为 0.05 PFU/cell 的痘苗病毒天坛株 (Vaccinia virus, Tiantan strain)。在 5% CO₂ 培养箱中 37℃ 孵育 2 小时后, 加入 10 系列对半稀释的药物 BCV (布林西多福韦, Brincidofovir)、BCV 前药 15b、化合物 3b 或化合物 6b (10 μM、5 μM、2.5 μM、1.25 μM、0.63 μM、0.32 μM、0.16 μM、0.08 μM、0.04 μM、0.02 μM), 每种浓度有 3 个重复孔。连续培养细胞 3 天, 存留的细胞用 4% 的中性多聚甲醛固定后用 0.1% 结晶紫染色, 计数病毒噬斑数量。未感染病毒的 Vero 细胞作为对照。病毒抑制活性(%) = (用药组病毒噬斑数/对照组病毒噬斑数) × 100。

体外试验结果如图 1 所示, BCV 和 BCV 前药 15b 的抑制活性接近, 而本发明化合物 3b 和化合物 6b 的抑制活性接近, 约为 BCV 的 10-30 倍, EC50 分别为 0.068 μM 和 0.165 μM。

2.2、体内药效试验

60 只雄性 Balb/c 裸鼠随机分为 5 组, 分别为空白对照组、BCV 给药组、BCV 前药 15b 给药组、化合物 3b 给药组和化合物 6b 给药组。试验小鼠均于试验 D1 接种痘苗病毒, 后在试验 D2、D4、D6 灌胃给予对应的药物 (空白对照组仅给予相同体积的溶剂), 3 次给药剂量分别为 20mg/kg、5mg/kg、5mg/kg, 试验过程中记录动物给药前后的体重变化, 以评估受试物对动物的保护效果, 另取血液和组织备用。

记录各组小鼠试验过程中的体重, 以 D0 小鼠体重作为基准, 以小鼠体重下降 > 初始体重的 30% 作为死亡替代终点。结果如图 2a 和图 2b 所示, 可以明显观察到, 空白对照组小鼠从 D3 开始陆续达到替代终点, D6 和 D7 大量小鼠达到替代终点, D8 小鼠全部达到替代终点; BCV 给药组未能改善小鼠达到替代终点的情况, 该组小鼠也在 D8 全部达到替代终点; 而化合物 3b 和化合物 6b 给药组的情况明显改善, 其中以化合物 3b 效果最佳, D14 仅有 1 只小鼠达到替代终点。

记录各组小鼠试验过程中的体重, 以 D0 小鼠体重作为基准, 得到体重变化图和实际死亡曲线, 结果如图 3a 和图 3b 所示。从体重变化图可以明显观察到, 空白对照组小鼠体重下降明显, D14 仅有 D0 体重的 70%-80%, BCV 给药组小鼠体重初期下降明显, 后期有所回升, D14 接近 D0 的水平; 化合物 3b 和化合物 6b 给药组小鼠的体重始终高于 BCV 给药组, 其中化合物 3b 给药组小鼠体重最低点为 D0 的 80%, D14 达到 D0 的 110%, 与空白

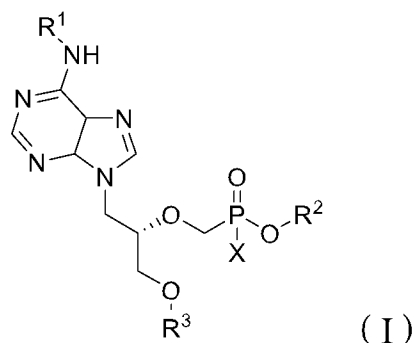
对照组有显著性差异。从实际死亡曲线可以观察到，空白对照组在 D14 仅有 2 只小鼠存活，BCV 给药组在 D14 有 10 只小鼠存活，化合物 3b 给药组在 D14 全部小鼠都存活，化合物 6b 给药组在 D14 有 11 只小鼠存活。

无论是体重变化、替代终点死亡曲线还是实际死亡曲线，化合物 3b 和
5 化合物 6b 的疗效均优于 BCV，可以延缓病毒导致的小鼠体重减少，甚至使小鼠体重恢复增长，也可以减少小鼠因病毒造成的死亡。

尽管参照本发明的实施例详细描述了本发明，但提供这些实施例是为了说明而不是限制本发明。根据本发明原理能够得到的其它实施例均属于本发明权利要求所界定的范畴。

权利要求书

1、一种式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐或酯:



其中, X 选自 $-OR^4$, 或者 X 与 R^3 组合成一个化学键;

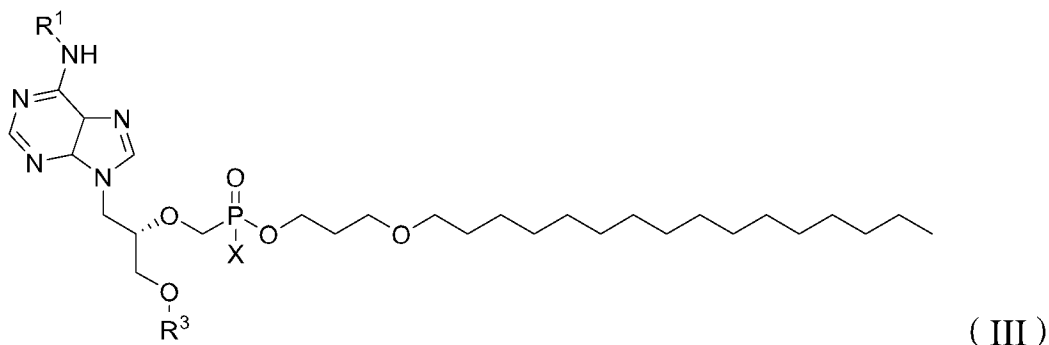
5 R^1 选自 H 或 C4-C30 羰基, 所述 C4-C30 羰基包括取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基或杂环羰基, 以及取代或未取代的烷氧基羰基, 且所述羰基的碳数不大于 30;

R^2 、 R^4 独立地选自 H、 $\text{---}O-R^5$ 或 $\text{---}O-R^5$, 其中 R^5 选自取代或未取代的 C15-C30 烷基, 且所述烷基可以是直链烷基或支链烷基;

10 R^3 选自 H; 甲酰基, C4-C30 羰基, 其中所述 C4-C30 羰基包括取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基或杂环羰基, 以及取代或未取代的烷氧基羰基, 且所述羰基的碳数不大于 30, 或氨基酸残基;

作为限制, 当 X 为 $-OR^4$ 时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 不同时为 H, 当 X 与 R^3 组合成一个化学键时, R^1 、 R^2 不同时为 H。

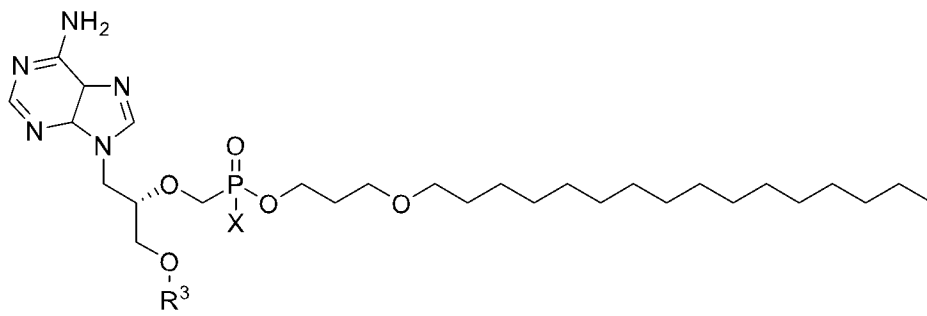
15 2、根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, 所述化合物为式 (III) 所示的化合物;



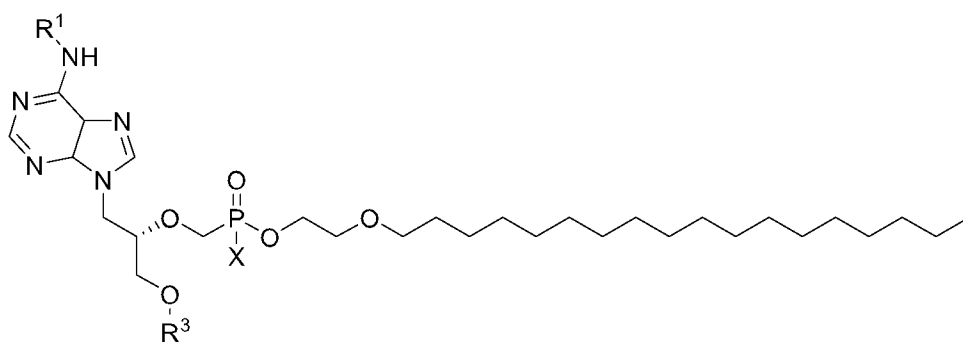
作为限制, 当 X 为 $-OR^4$ 时, 所述 R^1 、 R^3 、 R^4 不同时为 H; 当 X 与 R^3

组合成一个化学键时, 所述 R^1 不为 H。

3、根据权利要求 2 所述的化合物, 其中, 所述化合物为式 (IIIa) 所示的化合物;

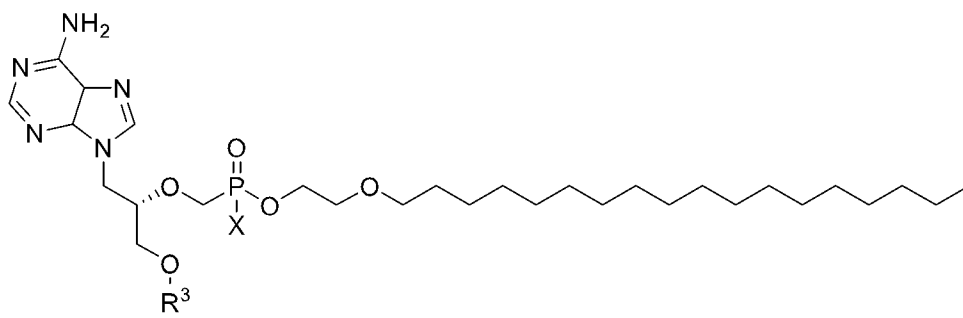


5 4、根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, 所述化合物为式 (IV) 所示的化合物;

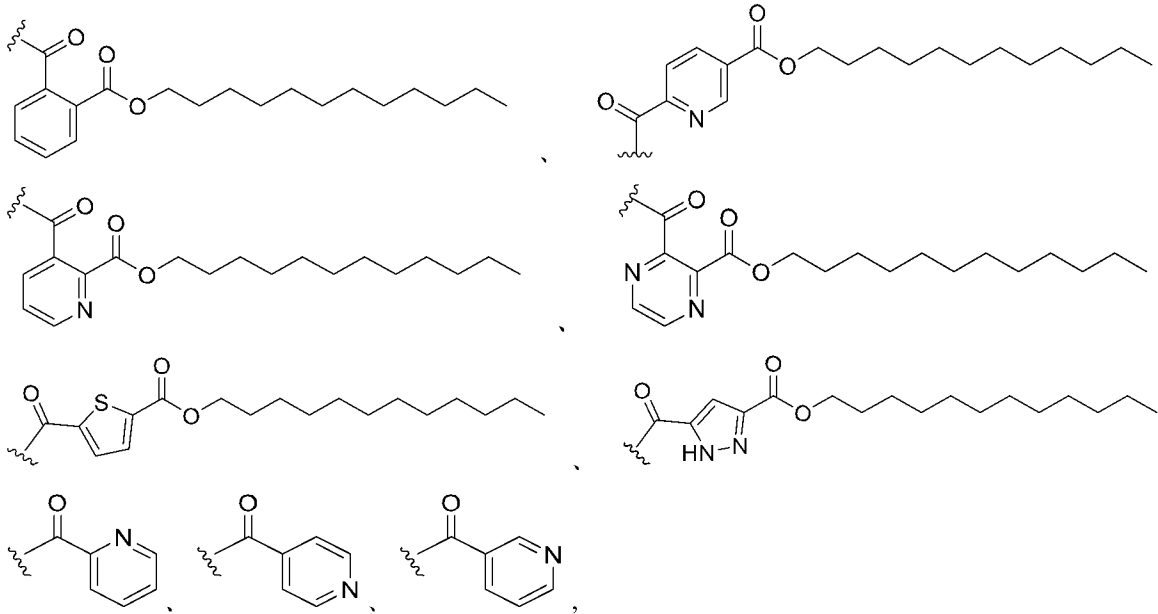


作为限制, 当 X 为 $-OR^4$ 时, 所述 R^1 、 R^3 、 R^4 不同时为 H; 当 X 与 R^3 组合成一个化学键时, 所述 R^1 不为 H。

10 5、根据权利要求 4 所述的化合物, 其中, 所述化合物为式 (IVa) 所示的化合物;

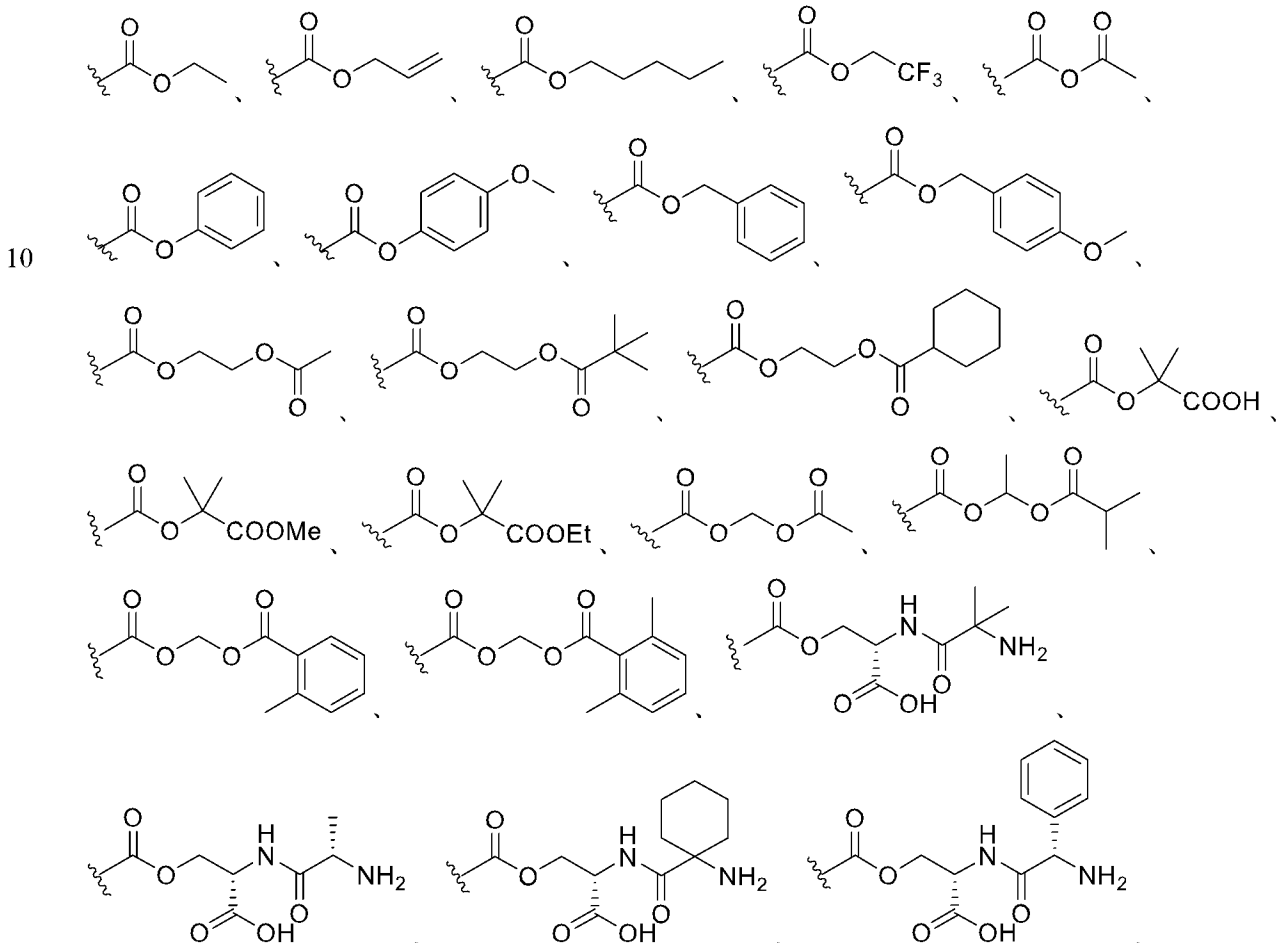


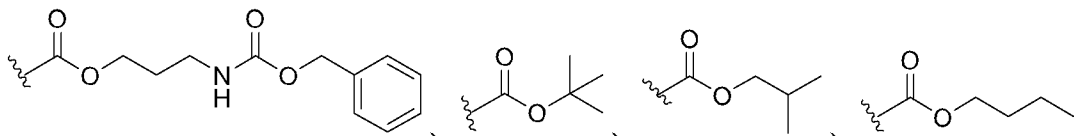
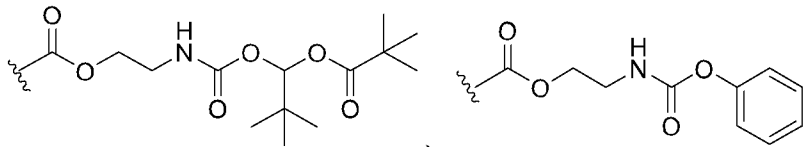
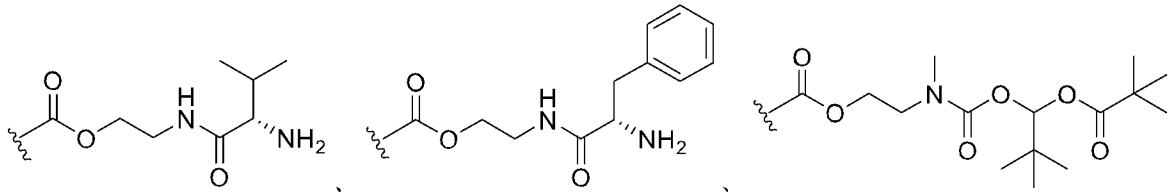
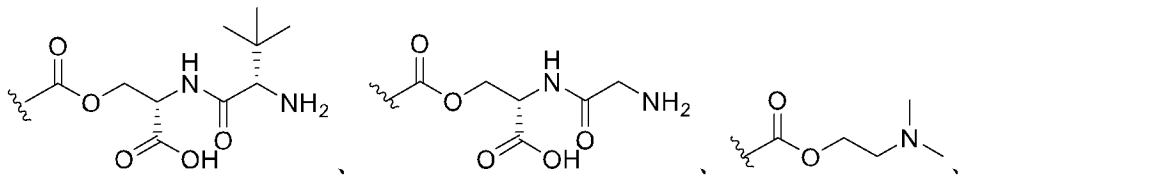
15 6、根据权利要求 1 至权利要求 5 任一项所述的化合物, 其中, 所述 R^1 为取代或未取代的烃基羰基, 所述取代或未取代的烃基羰基包括以下所示的基团:



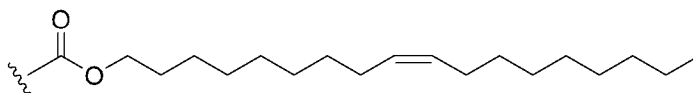
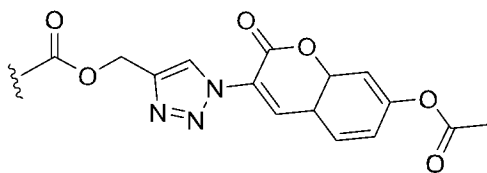
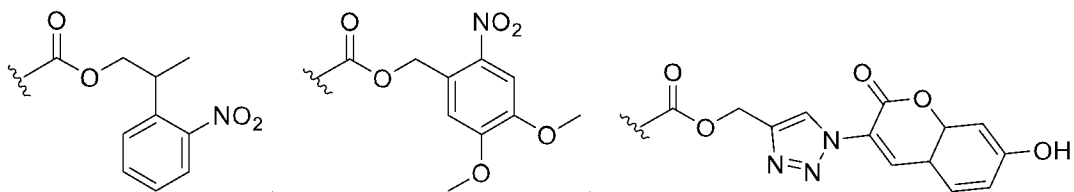
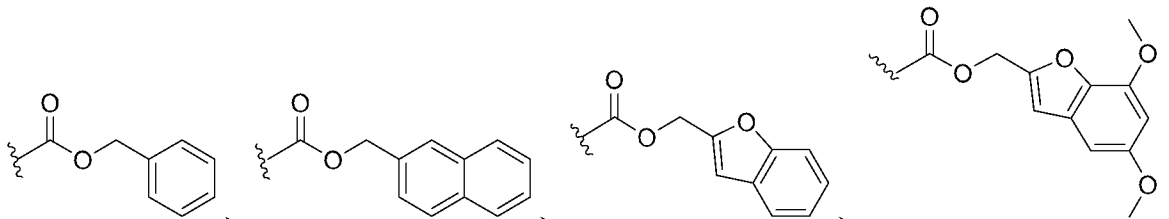
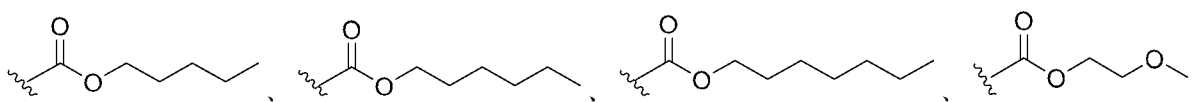
5 其中，Y选自H、F、Cl、Br、Me、-OMe、-OEt、-CF₃或-CN。

8、根据权利要求1至权利要求6中任一项所述的化合物，其中，所述R¹为取代或未取代的烃氧基羰基，所述取代或未取代的烃氧基羰基包括以下所示的基团：

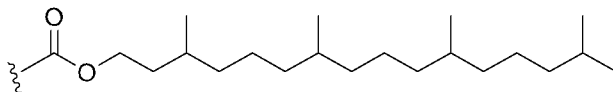
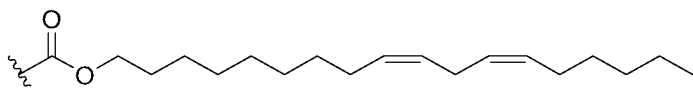


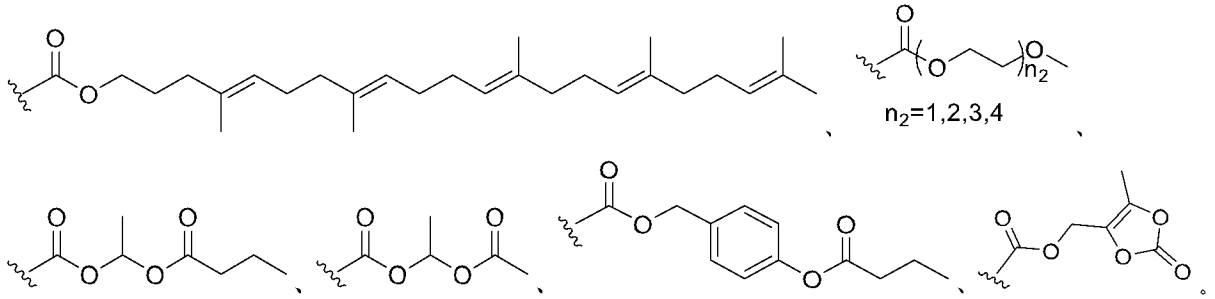


5

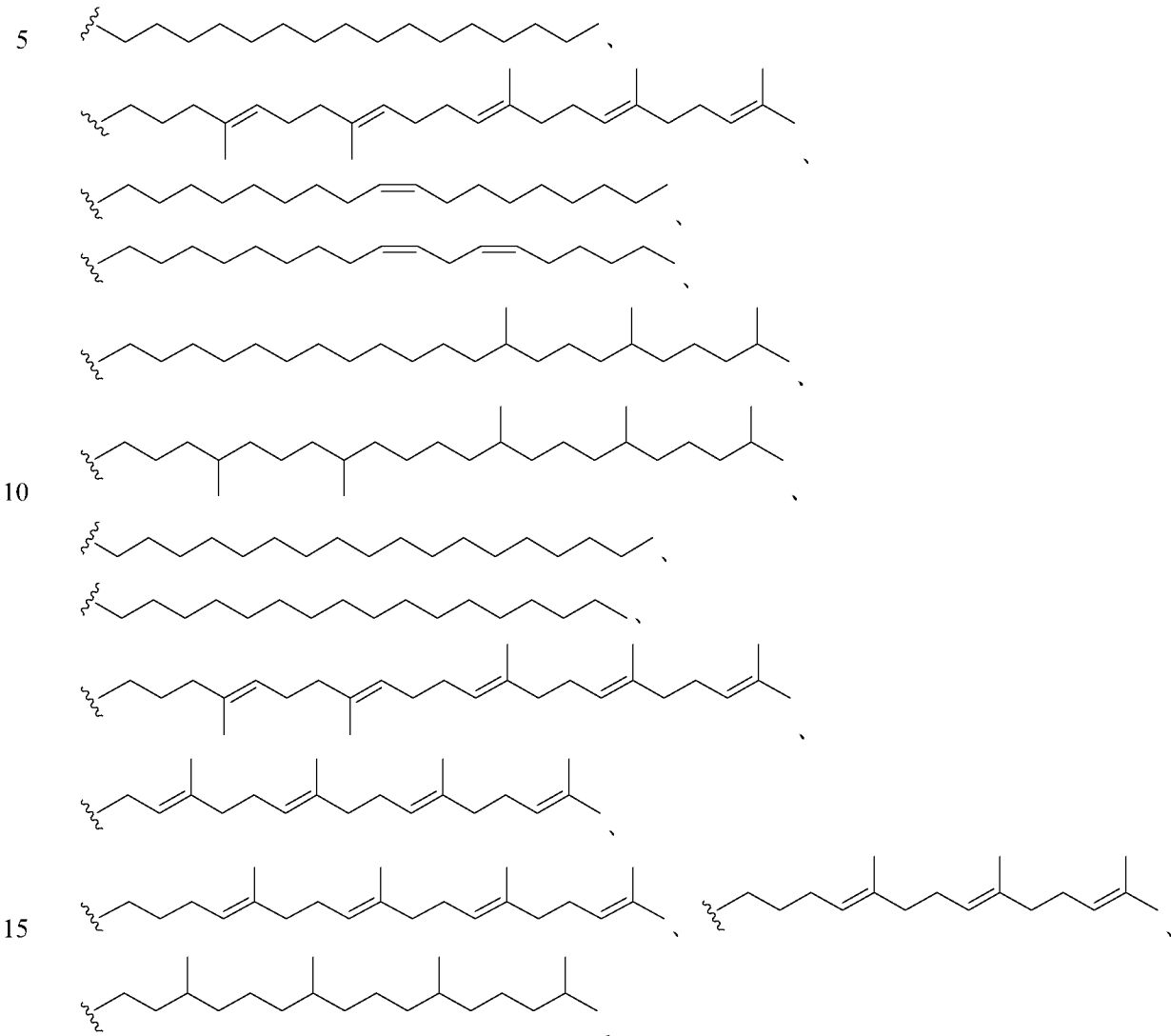


10

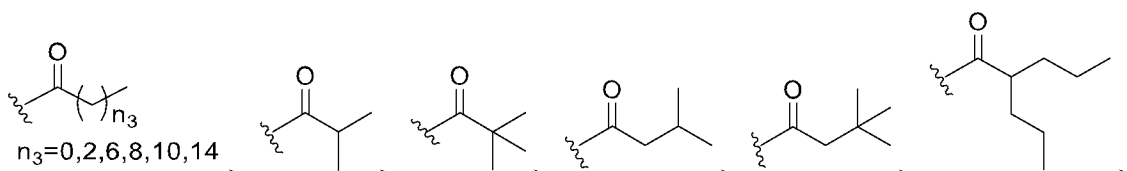


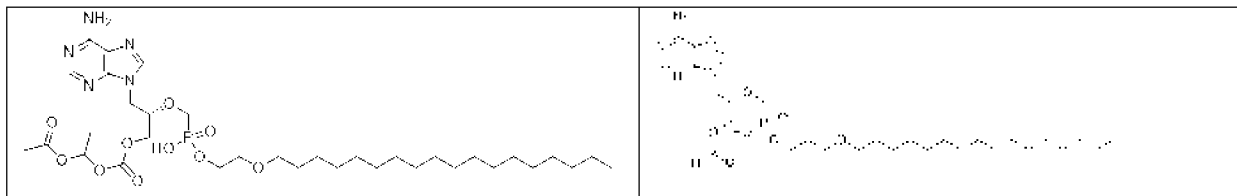


9、根据权利要求 1 至权利要求 6 中任一项所述的化合物，其中，所述 R^5 包括以下基团：



10、根据权利要求 1 至权利要求 6 任意所述的化合物，其中，所述 R^3 包括以下基团：





12、一种药物组合物，其中，包括至少一种根据权利要求 1 至权利要求 11 中任一项所述的化合物，以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

13、根据权利要求 12 所述的药物组合物，其中，所述药学上可接受的载体包括乳膏、乳剂、凝胶、脂质体和纳米颗粒中的一种或多种；所述药学上可接受的赋形剂包括粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂中的一种或多种。

14、根据权利要求 12 或 13 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物适用于口服施用或者注射施用。

15、权利要求 1 至权利要求 11 中任一项所述的化合物或根据权利要求 12 至 14 中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗、抑制或预防病毒感染或病毒感染所致疾病的药物中的用途。

16、根据权利要求 15 所述的用途，其中，所述病毒感染包括乙肝病毒 (HBV)、新冠病毒 (SARS-COV-2)、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、水痘带状疱疹病毒 (VZV)、巨细胞病毒 (CMV)、单纯疱疹病毒 (HSV)、BK 病毒、JC 病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV)、埃博拉病毒、多瘤病毒、乳头瘤病毒、正痘病毒、丙肝病毒 (HCV)、呼吸道合胞体病毒 (RSV)、登革热病毒、流感病毒、腺病毒、副流感病毒和/或鼻病毒引起的感染。

17、根据权利要求 16 所述的用途，其中，所述正痘病毒包括重型和轻型天花病毒、猴痘病毒、牛痘病毒、骆驼痘病毒、传染性软疣、羊痘病毒、aractuba 病毒、BeAn 58058 病毒、cantagalo 正痘病毒、小鼠痘病毒、象痘病毒、牛痘苗病毒 (VV)、兔痘病毒、浣熊痘病毒、臭鼬痘病毒、沙鼠痘病毒和田鼠痘病毒。

18、根据权利要求 16 所述的用途，其中，所述病毒感染包括由天花病毒、猴痘病毒引起的感染。

19、权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物或根据权利要求 12 至 14 中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗、抑制或预防细胞增殖引发疾病的药物上的用途。

20、根据权利要求 19 所述的用途，其中，所述细胞增殖引发疾病包括肿瘤、癌症或其他病毒感染疾病，所述肿瘤或癌症选自多发性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、实体瘤、难治性实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、血液瘤、神经母细胞瘤、结直肠癌、宫颈癌、肺癌、白血病、乳腺癌、胰腺癌、B-细胞恶性肿瘤、肿瘤、转移性肿瘤、结肠癌；所述病毒感染引起的疾病选自 DNA 病毒感染所引起的疾病，其中包括视网膜炎、肺炎、膀胱炎、蛋白质病变等。

21、一种试剂盒，所述试剂盒包括根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐或酯或者根据权利要求 12 至 14 中任一项所述的药物组合物。

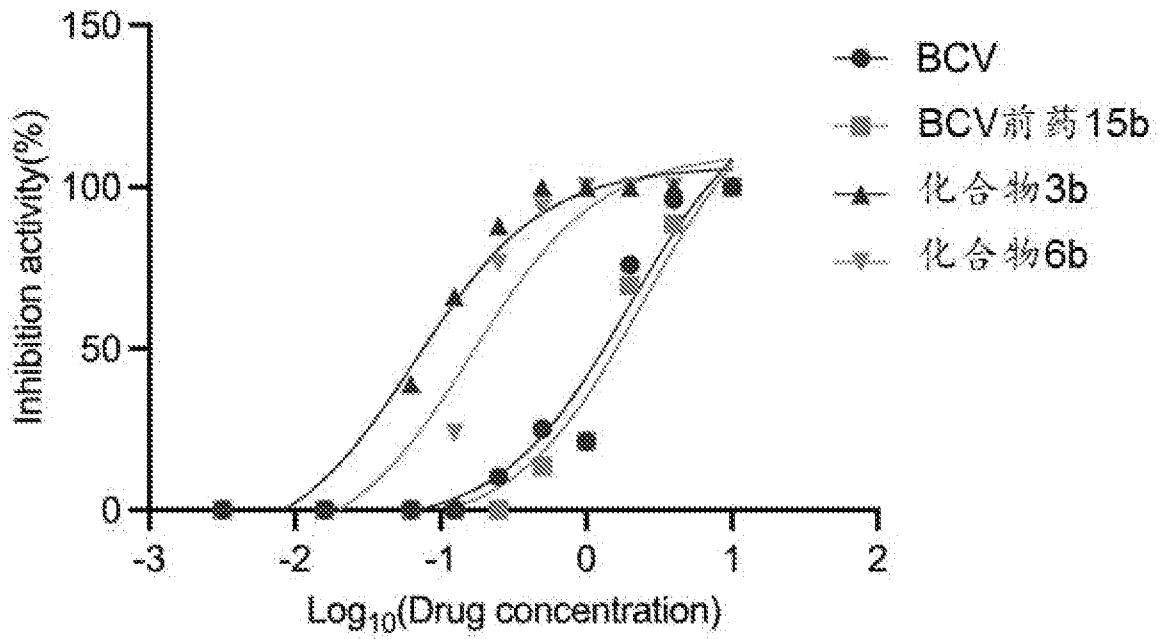


图 1

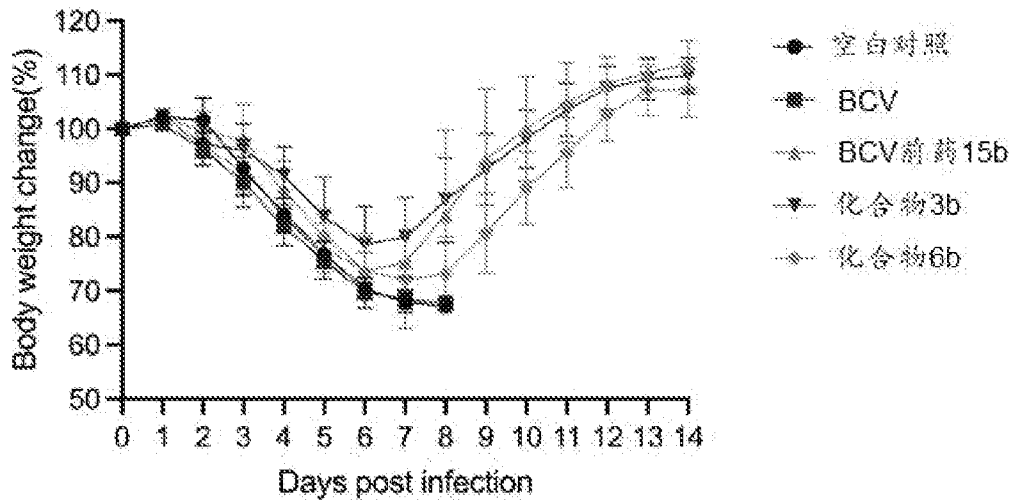


图 2a

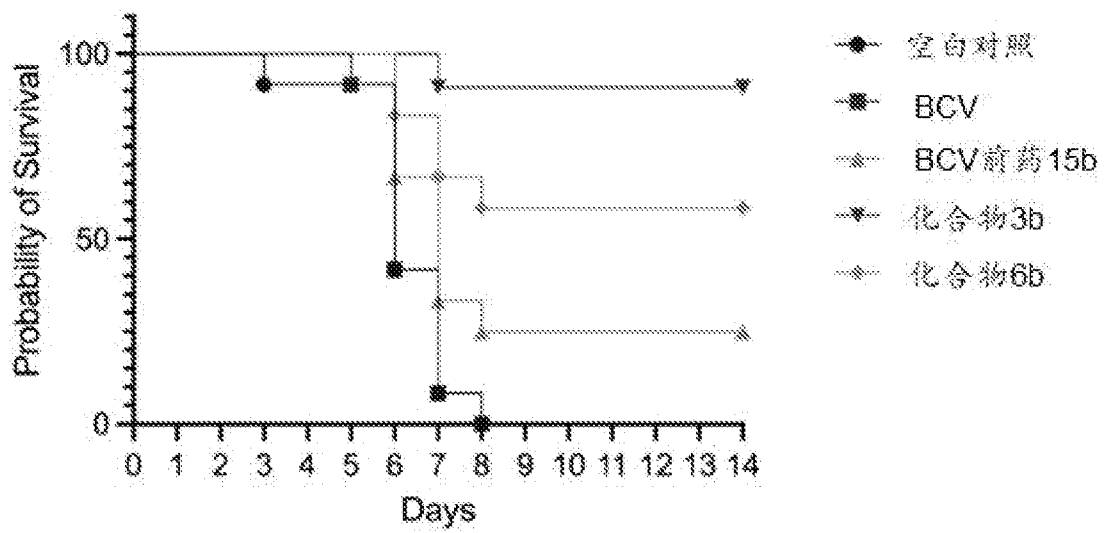


图 2b

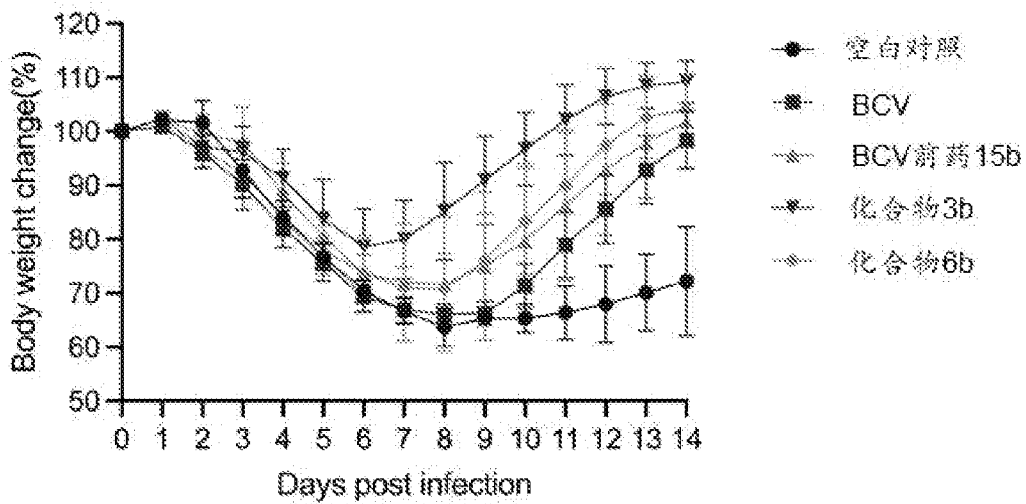


图 3a

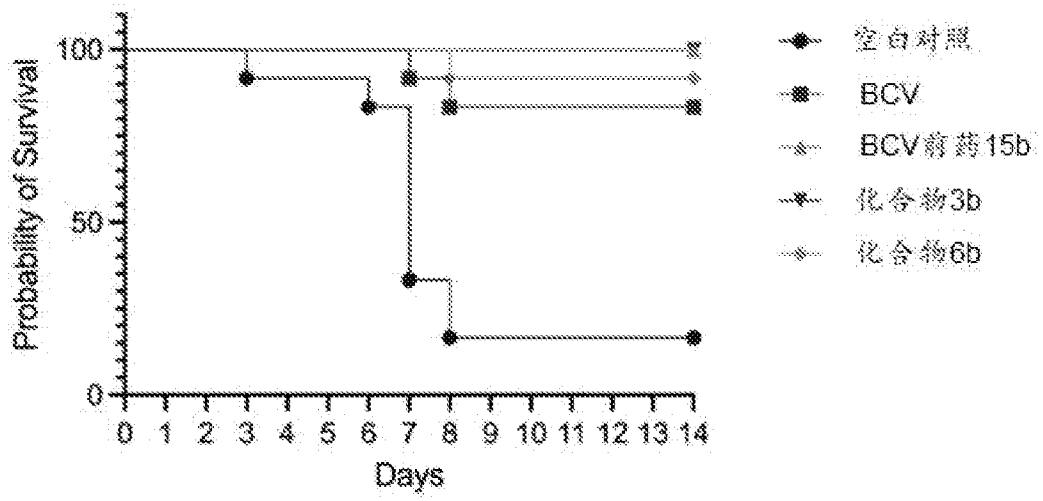


图 3b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/141230

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 9/6561(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07F9/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNTXT, DWPI, ENTXT, STN (CAPLUS, REGISTRY): 腺嘌呤, 嘌呤, 氨基, 羰基, 甲酰基, 磷, 磷, 病毒, 细胞增殖, 癌, 瘤, adenine, purine, phosphorus, phosphono, amine, carbonyl, formyl, virus, cell proliferation, cancer, tumor, tumour, 根据权利要求1式(I)化合物的结构式检索, structural formula search according to compounds of formula (I) of claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RUIZ, Jacqueline et al. "Synthesis, metabolic stability and antiviral evaluation of various alkoxyalkyl esters of Cidofovir and (S)-[3-hydroxy-2-(phosphonomethoxy)propyl] adenine" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , Vol. 19, No. 9, 01 May 2011 (2011-05-01), pages 2950-2958	1-18, 21
X	US 2008009462 A1 (CHIMERIX, INC.; UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN DIEGO) 10 January 2008 (2008-01-10) entire document, in particular description, paragraphs 44, 51-53 and 61-62, and claims 1-16	1-21
X	US 2013072458 A1 (CHIMERIX INC.) 21 March 2013 (2013-03-21) entire document, in particular description, paragraphs 146-147	1-18, 21
A	CN 105246902 A (REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 13 January 2016 (2016-01-13) entire document	1-21

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "D" document cited by the applicant in the international application
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 April 2024

Date of mailing of the international search report

09 April 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/141230

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2008009462	A1	10 January 2008	WO	2007130783	A2	15 November 2007
				WO	2007130783	A3	16 October 2008
				JP	2009538829	A	12 November 2009
				JP	5320284	B2	23 October 2013
				EP	2012799	A2	14 January 2009
				EP	2012799	A4	20 March 2013
				EP	2012799	B1	24 August 2016
				ES	2600792	T3	10 February 2017
				US	2010249056	A1	30 September 2010
				US	7994143	B2	09 August 2011
			US	7749983	B2	06 July 2010	

US	2013072458	A1	21 March 2013	CA	2779473	A1	05 May 2011
				CA	2779473	C	16 August 2016
				AU	2010313273	A1	24 May 2012
				AU	2010313273	B2	02 April 2015
				US	2015141375	A1	21 May 2015
				JP	2013509433	A	14 March 2013
				EP	2493479	A1	05 September 2012
				EP	2493479	A4	17 April 2013
				WO	2011053812	A1	05 May 2011

CN	105246902	A	13 January 2016	SG	10201800188	SA	27 February 2018
				HRP	20181871	T1	11 January 2019
				RS	57796	B1	31 December 2018
				US	2017304330	A1	26 October 2017
				US	10076532	B2	18 September 2018
				US	2016015726	A1	21 January 2016
				US	9387217	B2	12 July 2016
				BR	112015023705	A2	18 July 2017
				BR	112015023705	A8	17 March 2020
				SG	11201507101	XA	29 October 2015
				KR	20150130355	A	23 November 2015
				PT	2970346	T	09 November 2018
				EA	201892769	A2	31 May 2019
				EA	201892769	A3	30 August 2019
				CA	2906680	A1	18 September 2014
				AU	2019201990	A1	11 April 2019
				AU	2019201990	B2	12 March 2020
				US	2017002033	A1	05 January 2017
				US	9775852	B2	03 October 2017
				PL	2970346	T3	28 February 2019
				DK	2970346	T3	05 November 2018
				LT	2970346	T	26 November 2018
				US	2018360859	A1	20 December 2018
				US	10449207	B2	22 October 2019
				US	2017189430	A1	06 July 2017
				TW	201514189	A	16 April 2015
TWI	642677	B	01 December 2018				
HUE	041346	T2	28 May 2019				
JP	2019069984	A	09 May 2019				
US	2018071323	A1	15 March 2018				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/141230

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 10076533 B2	18 September 2018
		ES 2687958 T3	30 October 2018
		AU 2014228321 A1	01 October 2015
		AU 2014228321 B2	03 January 2019
		AU 2014228321 C1	11 July 2019
		HK 1219279 A1	31 March 2017
		EP 2970346 A1	20 January 2016
		EP 2970346 A4	02 November 2016
		EP 2970346 B1	08 August 2018
		EA 201591757 A1	31 March 2016
		EA 032227 B1	30 April 2019
		SI 2970346 T1	31 December 2018
		US 2014364397 A1	11 December 2014
		US 9156867 B2	13 October 2015
		US 2018064737 A1	08 March 2018
		US 10195222 B2	05 February 2019
		US 2019388442 A1	26 December 2019
		MX 2015012633 A	06 July 2016
		MX 367403 B	20 August 2019
		WO 2014143643 A1	18 September 2014
		US 8835630 B1	16 September 2014
		US 2014275532 A1	18 September 2014
		IL 241554 B	29 August 2019
		CY 1120839 T1	11 December 2019
		JP 2016515128 A	26 May 2016
		JP 6462659 B2	30 January 2019
		US 2014274959 A1	18 September 2014
		US 9629860 B2	25 April 2017
		EP 3401320 A1	14 November 2018
		EP 3401320 B1	13 May 2020

A. 主题的分类 C07F 9/6561(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC: C07F9/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P31/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNKI, CNTXT, DWPI, ENTXT, STN (CAPLUS, REGISTRY); 腺嘌呤, 嘌呤, 氨基, 羰基, 甲酰基, 磷, 磷, 病毒, 细胞增殖, 癌, 瘤, adenine, purine, phosphorus, phosphono, amine, carbonyl, formyl, virus, cell proliferation, cancer, tumor, tumour, 根据权利要求1式(I)化合物的结构式检索		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	RUIZ, Jacqueline等. "Synthesis, metabolic stability and antiviral evaluation of various alkoxyalkyl esters of Cidofovir and (S)-[3-hydroxy-2-(phosphonomethoxy)propyl] adenine" Bioorg. Med. Chem., 第19卷, 第9期, 2011年5月1日 (2011 - 05 - 01), 第2950-2958页	1-18, 21
X	US 2008009462 A1 (CHIMERIX INC;UNIV CALIFORNIA SAN DIEGO;) 2008年1月10日 (2008 - 01 - 10) 全文, 特别是说明书第44、51-53、61-62段, 权利要求1-16	1-21
X	US 2013072458 A1 (CHIMERIX INC) 2013年3月21日 (2013 - 03 - 21) 全文, 特别是说明书第146-147段	1-18, 21
A	CN 105246902 A (加利福尼亚大学董事会) 2016年1月13日 (2016 - 01 - 13) 全文	1-21
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2024年4月8日	国际检索报告邮寄日期 2024年4月9日	
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员 马进 电话号码 (+86) 010-62084479	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/141230

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2008009462	A1	2008年1月10日	WO	2007130783	A2	2007年11月15日
				WO	2007130783	A3	2008年10月16日
				JP	2009538829	A	2009年11月12日
				JP	5320284	B2	2013年10月23日
				EP	2012799	A2	2009年1月14日
				EP	2012799	A4	2013年3月20日
				EP	2012799	B1	2016年8月24日
				ES	2600792	T3	2017年2月10日
				US	2010249056	A1	2010年9月30日
				US	7994143	B2	2011年8月9日
			US	7749983	B2	2010年7月6日	
US	2013072458	A1	2013年3月21日	CA	2779473	A1	2011年5月5日
				CA	2779473	C	2016年8月16日
				AU	2010313273	A1	2012年5月24日
				AU	2010313273	B2	2015年4月2日
				US	2015141375	A1	2015年5月21日
				JP	2013509433	A	2013年3月14日
				EP	2493479	A1	2012年9月5日
				EP	2493479	A4	2013年4月17日
				WO	2011053812	A1	2011年5月5日
				CN	105246902	A	2016年1月13日
HRP	20181871	T1	2019年1月11日				
RS	57796	B1	2018年12月31日				
US	2017304330	A1	2017年10月26日				
US	10076532	B2	2018年9月18日				
US	2016015726	A1	2016年1月21日				
US	9387217	B2	2016年7月12日				
BR	112015023705	A2	2017年7月18日				
BR	112015023705	A8	2020年3月17日				
SG	11201507101	XA	2015年10月29日				
KR	20150130355	A	2015年11月23日				
PT	2970346	T	2018年11月9日				
EA	201892769	A2	2019年5月31日				
EA	201892769	A3	2019年8月30日				
CA	2906680	A1	2014年9月18日				
AU	2019201990	A1	2019年4月11日				
AU	2019201990	B2	2020年3月12日				
US	2017002033	A1	2017年1月5日				
US	9775852	B2	2017年10月3日				
PL	2970346	T3	2019年2月28日				
DK	2970346	T3	2018年11月5日				
LT	2970346	T	2018年11月26日				
US	2018360859	A1	2018年12月20日				
US	10449207	B2	2019年10月22日				
US	2017189430	A1	2017年7月6日				
TW	201514189	A	2015年4月16日				
TWI	642677	B	2018年12月1日				
HUE	041346	T2	2019年5月28日				
JP	2019069984	A	2019年5月9日				
US	2018071323	A1	2018年3月15日				

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/141230

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 10076533 B2	2018年9月18日
		ES 2687958 T3	2018年10月30日
		AU 2014228321 A1	2015年10月1日
		AU 2014228321 B2	2019年1月3日
		AU 2014228321 C1	2019年7月11日
		HK 1219279 A1	2017年3月31日
		EP 2970346 A1	2016年1月20日
		EP 2970346 A4	2016年11月2日
		EP 2970346 B1	2018年8月8日
		EA 201591757 A1	2016年3月31日
		EA 032227 B1	2019年4月30日
		SI 2970346 T1	2018年12月31日
		US 2014364397 A1	2014年12月11日
		US 9156867 B2	2015年10月13日
		US 2018064737 A1	2018年3月8日
		US 10195222 B2	2019年2月5日
		US 2019388442 A1	2019年12月26日
		MX 2015012633 A	2016年7月6日
		MX 367403 B	2019年8月20日
		WO 2014143643 A1	2014年9月18日
		US 8835630 B1	2014年9月16日
		US 2014275532 A1	2014年9月18日
		IL 241554 B	2019年8月29日
		CY 1120839 T1	2019年12月11日
		JP 2016515128 A	2016年5月26日
		JP 6462659 B2	2019年1月30日
		US 2014274959 A1	2014年9月18日
		US 9629860 B2	2017年4月25日
		EP 3401320 A1	2018年11月14日
		EP 3401320 B1	2020年5月13日