



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106459130 A

(43)申请公布日 2017. 02. 22

(21)申请号 201580021929.5

(22)申请日 2015.02.27

(30)优先权数据

61/947,050 2014.03.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.11.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/018184 2015.02.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/134334 EN 2015.09.11

(71)申请人 纽科利制药公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 Z·索 D·J·塔格特 S·曹

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 张晓威

(51)Int.Cl.

C07H 19/11(2006.01)

C07H 19/10(2006.01)

C07H 19/06(2006.01)

A61K 31/7068(2006.01)

A61P 31/22(2006.01)

A61P 31/20(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书24页 说明书65页 附图2页

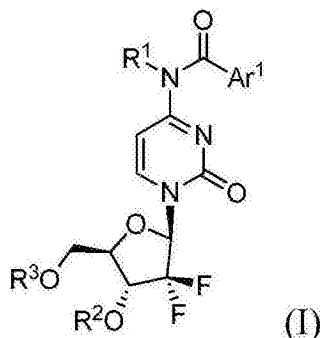
(54)发明名称

吉西他滨类似物

(57)摘要

本文中描述吉西他滨类似物,其包括单磷酸化类似物,并且其适合在药物组合物、药盒和治疗方法中使用。所述治疗方法包括病毒感染的治疗(其包括但不限于丙型肝炎病毒的治疗),以及不受控制的细胞增殖的治疗(其包括癌症,例如但不限于非小细胞肺癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、肝癌、食管癌和淋巴瘤)。

1. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物:



(a) 其中Ar¹为:

(a) (i) 苯基或萘基,

其中所述苯基或萘基被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代: 卤代、氰基、硝基、羟基、巯基、-NR^{9a}R^{9b}、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷氧基、C1-C6多卤代烷氧基、C1-C6羟基烷基、C1-C6烷硫基、任选被取代的苯基、任选被取代的苄基和任选被取代的苯氧基、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)NHR¹²、-OC(O)R¹²、-NHC(O)R¹²和-NHC(O)OR¹², 其中R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自氢、C1-C4烷基和胺保护基, 并且R¹²为C1-C6烷基; 或者

(a) (ii) 双环或多环稠合环系, 其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环, 或者稠合至4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环, 所述环烷基或杂环烷基稠合至另一芳基环,

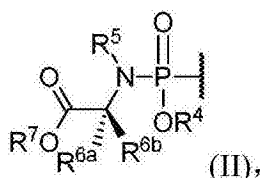
其中所述双环或多环稠合环系的芳基环各自独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基;

其中所述双环或多环稠合环系的芳基环各自任选地被1、2或3个独立地选自下列的基团取代: 卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基和C1-C6二烷基氨基;

其中所述双环稠合环系的环烷基或杂环烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代: 卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、氧代、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、-(C=O)OR⁸和-(C=O)NR^{9a}R^{9b}, 其中各个R⁸独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基, 并且R^{9a}和R^{9b}各自如上述所定义;

(b) 其中R¹选自氢、C1-C4烷基和胺保护基; 并且

(c) (i) 其中R²选自氢和羟基保护基, 并且R³为具有式 (II) 所示结构的基团:



其中R⁴选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、Ar²、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)-Ar²;

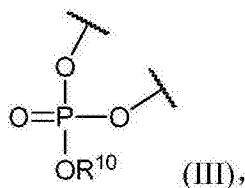
其中 R^5 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)- Ar^2 ;

其中 R^{6a} 和 R^{6b} 各自选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)- Ar^2 ,条件是各 R^{6a} 和 R^{6b} 不相同;并且

其中 R^7 选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)- Ar^2 ;

其中 Ar^2 为任选被取代的苯基、萘、单环杂芳基、双环杂芳基或多环杂芳基;或者

(c) (ii) 其中 R^2 和 R^3 一起构成具有式(III)所示结构的二价基团:



其中 R^{10} 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)、-(C1-C6烷基)- Ar^2 ,其中 Ar^2 如上述所定义。

2. 权利要求1的化合物,

其中 Ar^1 为:

(i) 苯基或萘基,

其中所述苯基或萘基被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代:卤代、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷氧基、C1-C6多卤代烷氧基、C1-C6羟基烷基、C1-C6烷硫基、任选被取代的苯基、任选被取代的苄基和任选被取代的苯氧基、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NHR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 和 $-NHC(O)OR^{12}$,其中 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、C1-C4烷基和胺保护基,并且 R^{12} 为C1-C6烷基;或者

(ii) 双环或多环稠合环系,其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环,

其中所述双环或多环稠合环系的芳基环选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基;

其中所述双环或多环稠合环系的芳基环任选地被1、2或3个独立地选自下列的基团取代:卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基和C1-C6二烷基氨基;

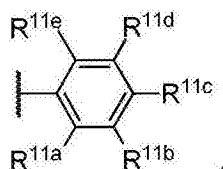
其中所述双环稠合环系的环烷基或杂环烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代:卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、氧代、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、 $-(C=O)OR^8$ 和 $-(C=O)NR^{9a}R^{9b}$,其中各个 R^8 独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基,并且 R^{9a} 和 R^{9b} 各自如上述所定义。

3. 权利要求1或2的化合物,其中 Ar^1 为双环或多环稠合环系,其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环。

4. 权利要求1-3中任一项的化合物,其中 Ar^1 为稠合至5-、6-、7-或8-元杂环烷基的苯基,所述杂环烷基包含选自O、S和N的1或2个杂原子。

5. 权利要求1-4中任一项的化合物,其中所述双环稠合环系的杂环烷基未被取代或者具有1、2或3个独立地选自卤素、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基和 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^8$ 的取代基,其中各个 R^8 独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基。

6. 权利要求1或2的化合物,其中 Ar^1 为具有由下式所示的结构基团:



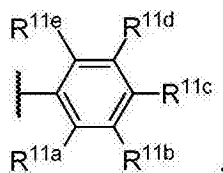
其中 R^{11a} 和 R^{11e} 独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基、丁氧基、氰基、羟基、巯基、烷硫基、任选被取代的苄基、任选被取代的苯氧基、硝基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (C1-C4烷基) 和 $-\text{N}$ (C1-C4烷基)₂;

其中 R^{11b} 和 R^{11d} 独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基、丁氧基、氰基、羟基、巯基、烷硫基、任选被取代的苄基、任选被取代的苯氧基、硝基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (C1-C4烷基) 和 $-\text{N}$ (C1-C4烷基)₂;

其中 R^{11c} 选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基、丁氧基、氰基、羟基、巯基、烷硫基、任选被取代的苄基、任选被取代的苯氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{12}$,其中 R^{12} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基;并且

其中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 和 R^{11e} 中的至少一个不为氢。

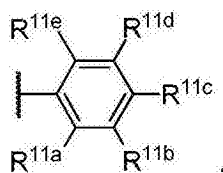
7. 权利要求1或2的化合物,其中 Ar^1 为具有由下式所示的结构基团:



其中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 和 R^{11e} 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基、丁氧基、氰基、羟基、巯基、烷硫基、任选被取代的苄基、任选被取代的苯氧基、硝基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (C1-C4烷基) 和 $-\text{N}$ (C1-C4烷基)₂、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{12}$,其中 R^{12} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基;并且

其中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 和 R^{11e} 中的至少两个不为氢。

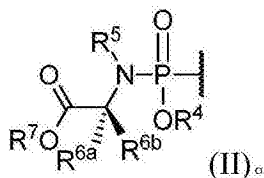
8. 权利要求1或2的化合物,其中 Ar^1 为具有由下式所示的结构基团:



其中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 和 R^{11e} 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基、丁氧基、氰基、羟基、巯基、烷硫基、任选被取代的苯基、任选被取代的苄基、任选被取代的苯氧基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C1-C4烷基) 和 $-N$ (C1-C4烷基) $_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NHR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 和 $-NHC(O)OR^{12}$ ，其中 R^{12} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基；并且

其中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 和 R^{11e} 中的至少三个不为氢。

9. 权利要求1-8中任一项的化合物，其中 R^2 选自氢和羟基保护基，并且 R^3 为具有式(II)所示结构的基团：



10. 权利要求9的化合物，其中

R^4 选自任选被取代的苯基、C1-C6烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、 $-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)$ 和 $-(C1-C6烷基)-Ar^2$ ；

R^5 为氢；

R^{6a} 为C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基或C1-C6多卤代烷基；

R^{6b} 为氢，并且

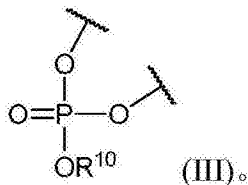
R^7 为C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基或C1-C6多卤代烷基。

11. 权利要求9或10的化合物，其中 R^4 为苯基。

12. 权利要求9-11中任一项的化合物，其中 R^{6a} 为C1-C6烷基，并且 R^7 为C1-C6烷基。

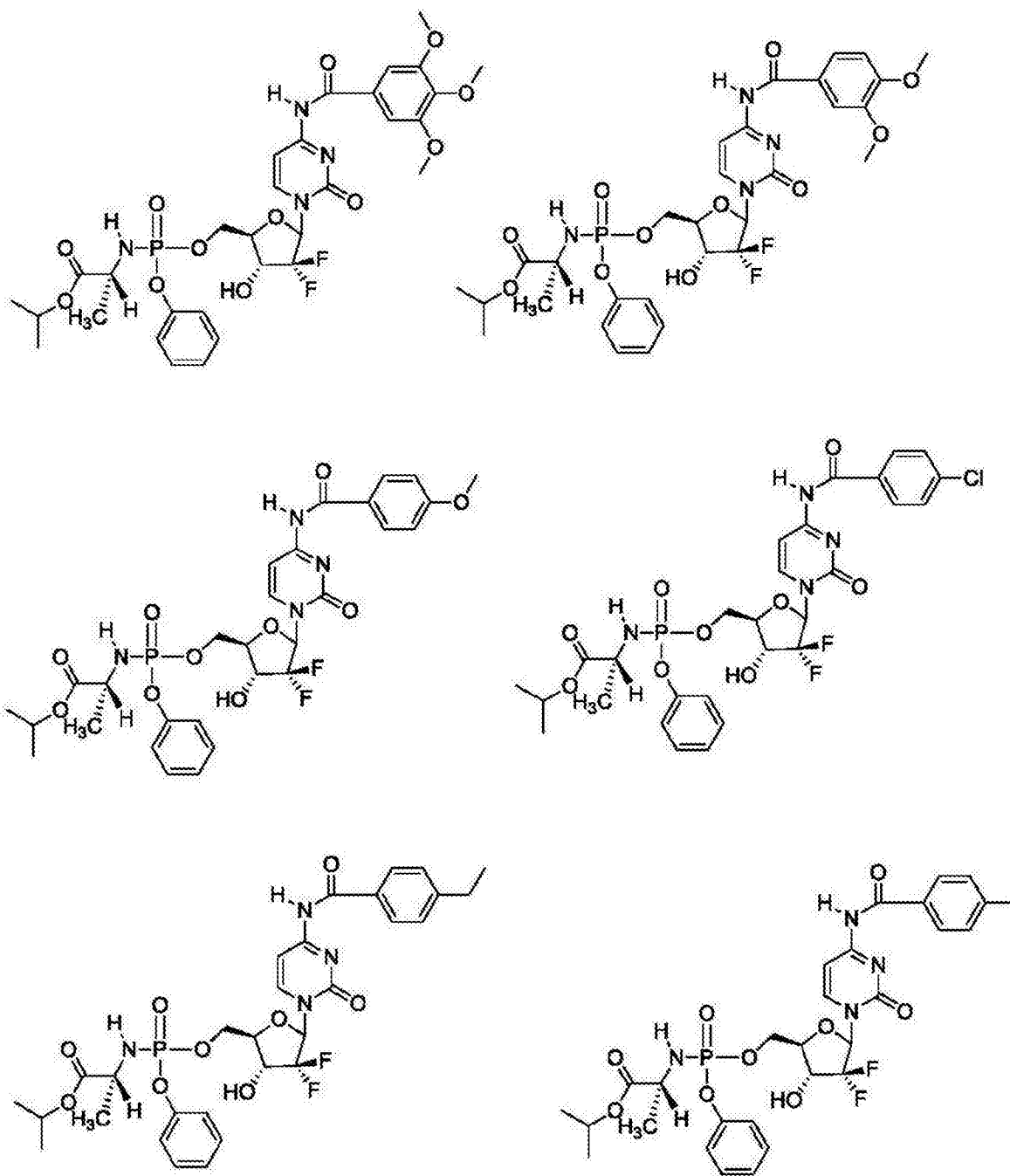
13. 权利要求12的化合物，其中 R^4 为苯基， R^5 为氢， R^{6a} 为 CH_3 ， R^{6b} 为氢，并且 R^7 为异丙基。

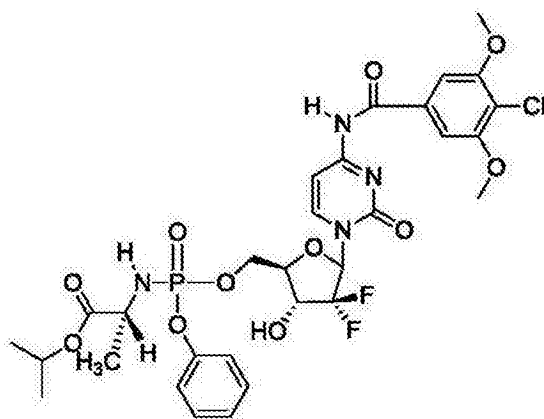
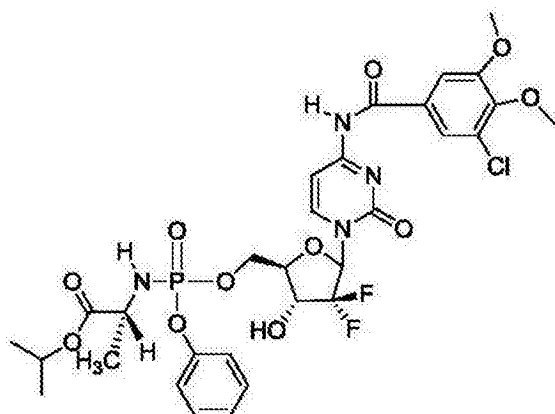
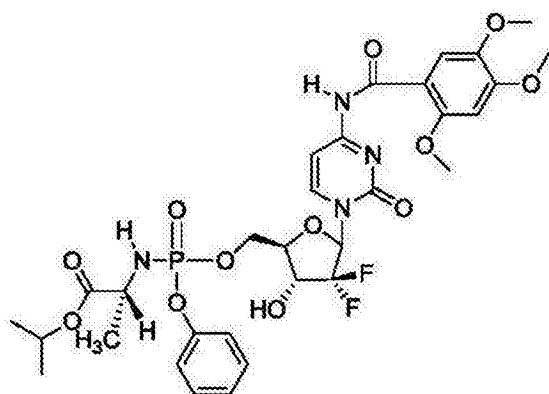
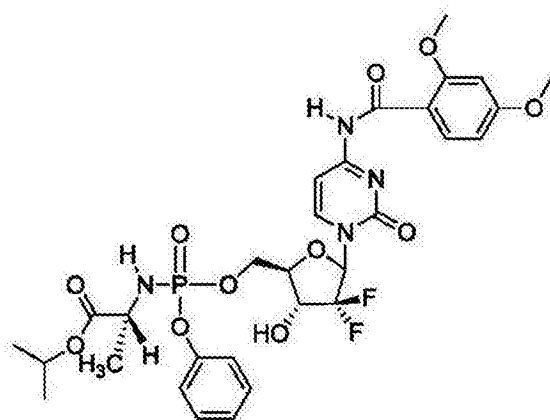
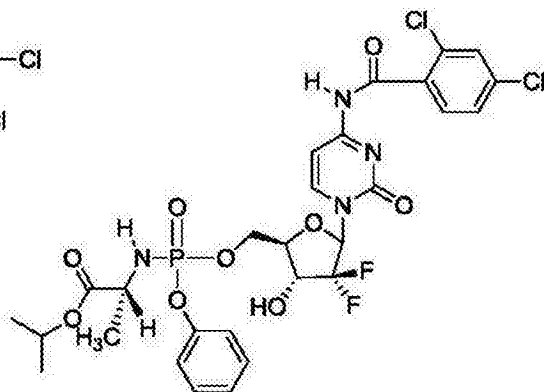
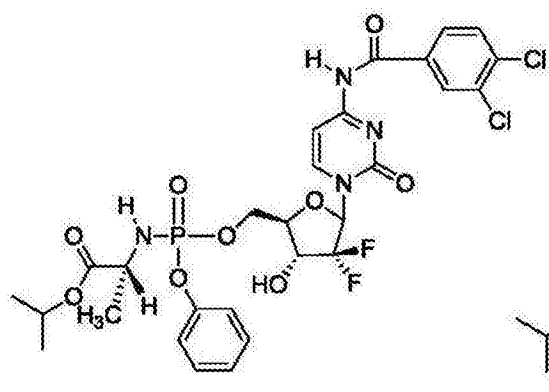
14. 权利要求1-8中任一项的化合物，其中 R^2 和 R^3 一起构成具有由式(III)所示的结构二价基团：

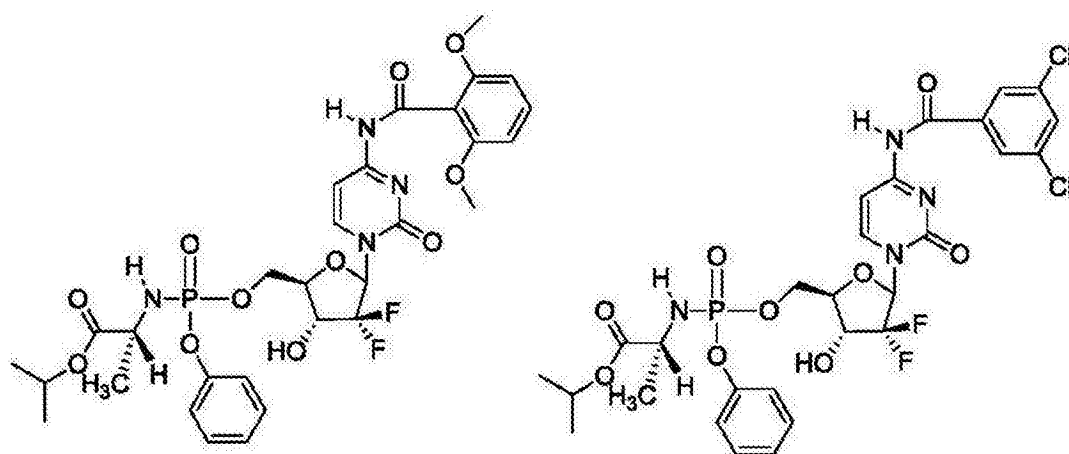
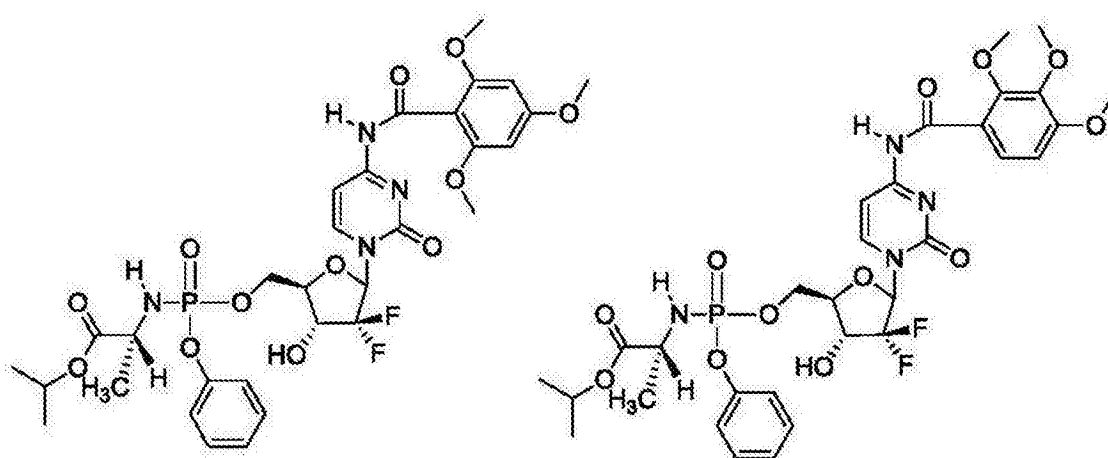
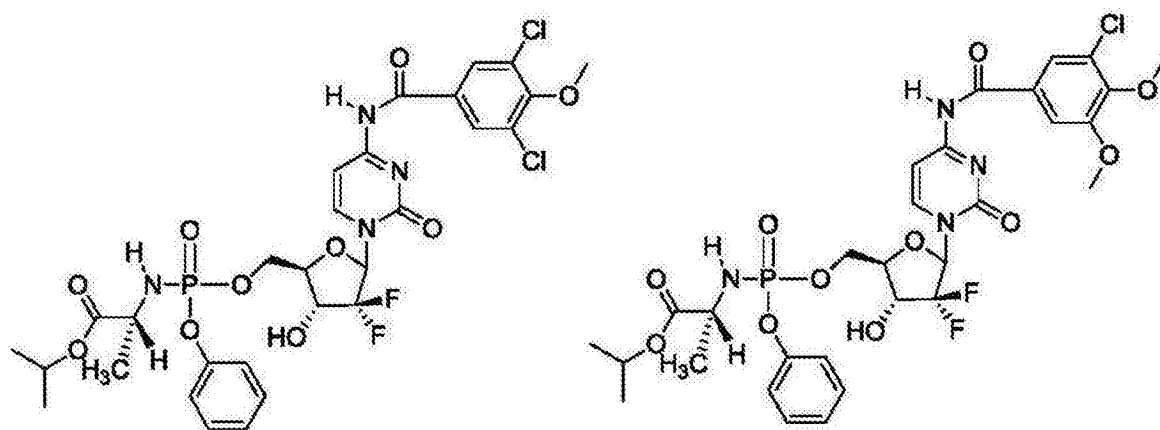


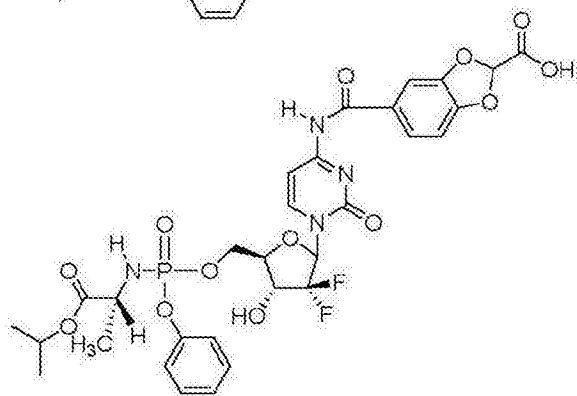
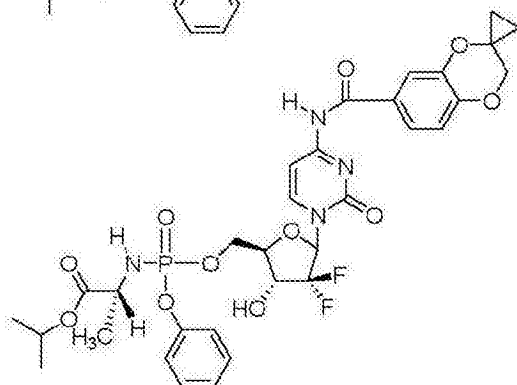
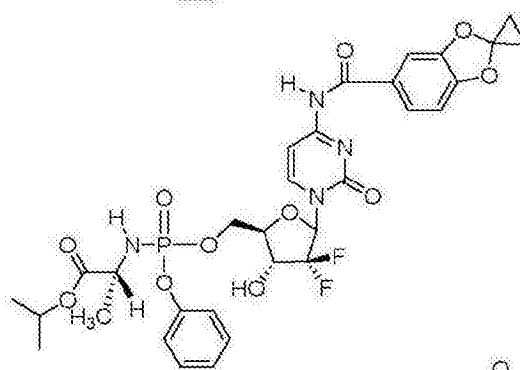
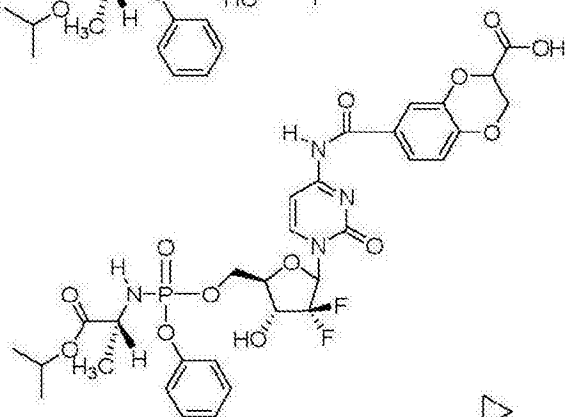
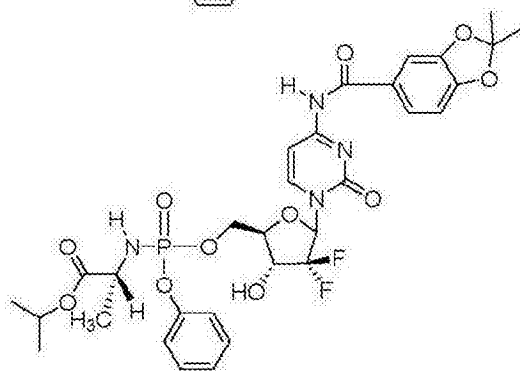
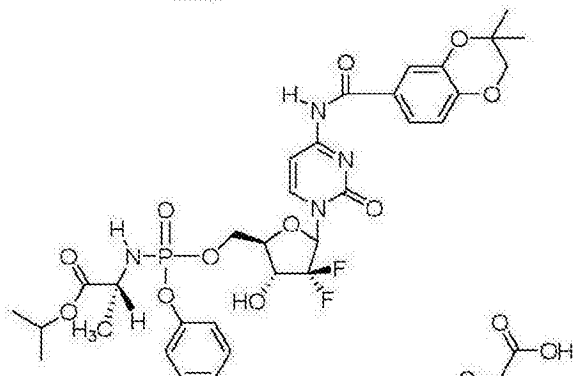
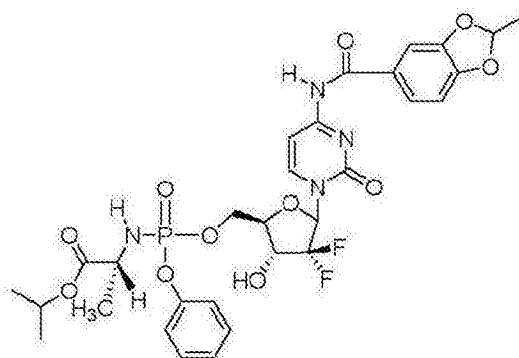
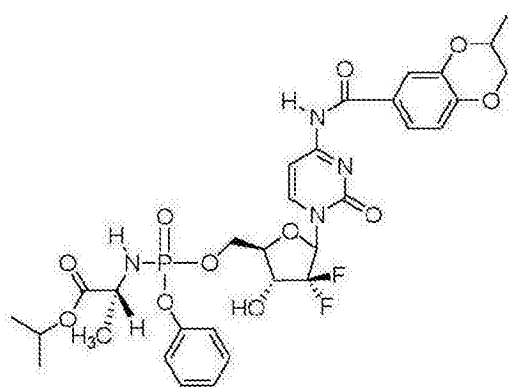
15. 权利要求13的化合物，其中 R^{10} 为C1-C6烷基。

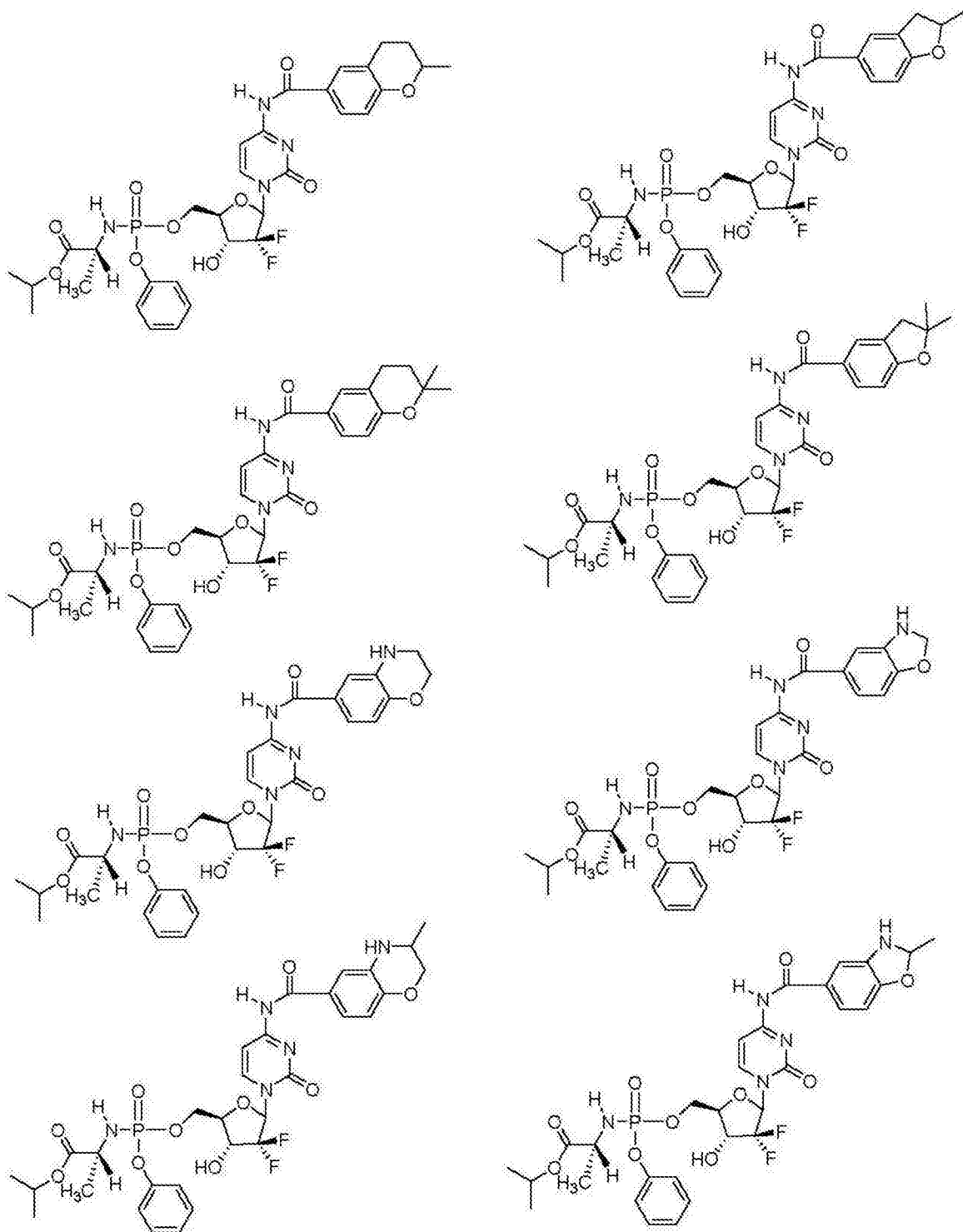
16. 权利要求1或2的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物，所述化合物具有选自下列的结构：

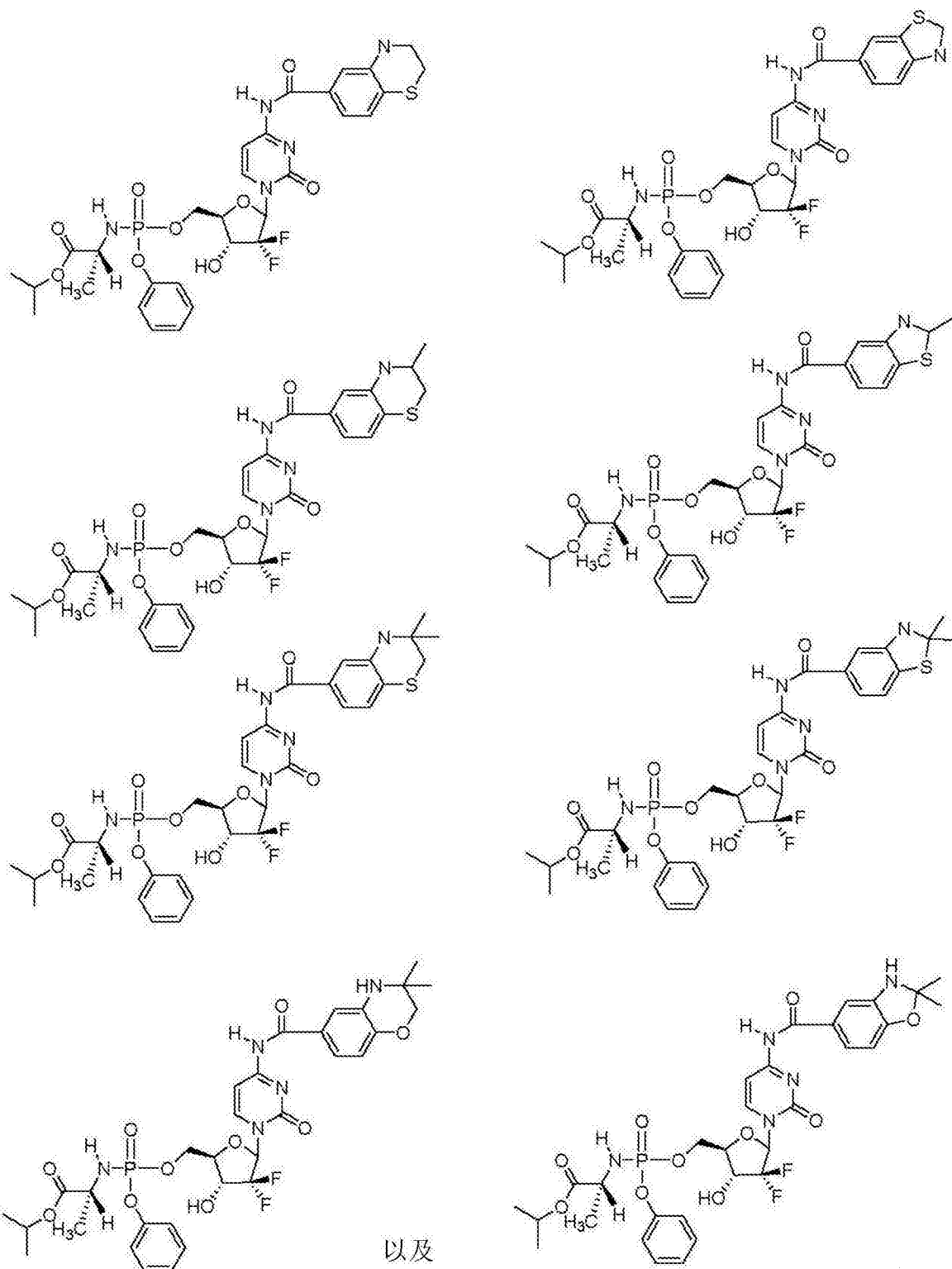




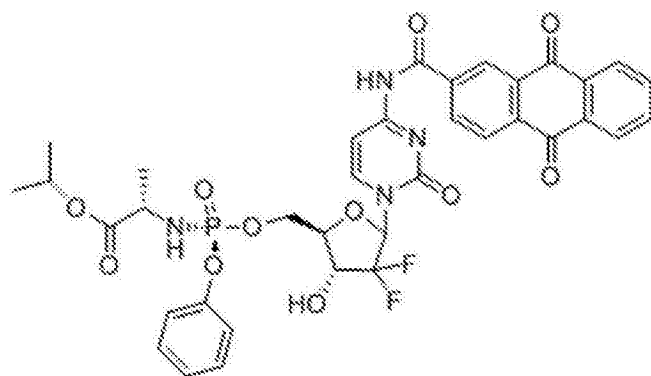




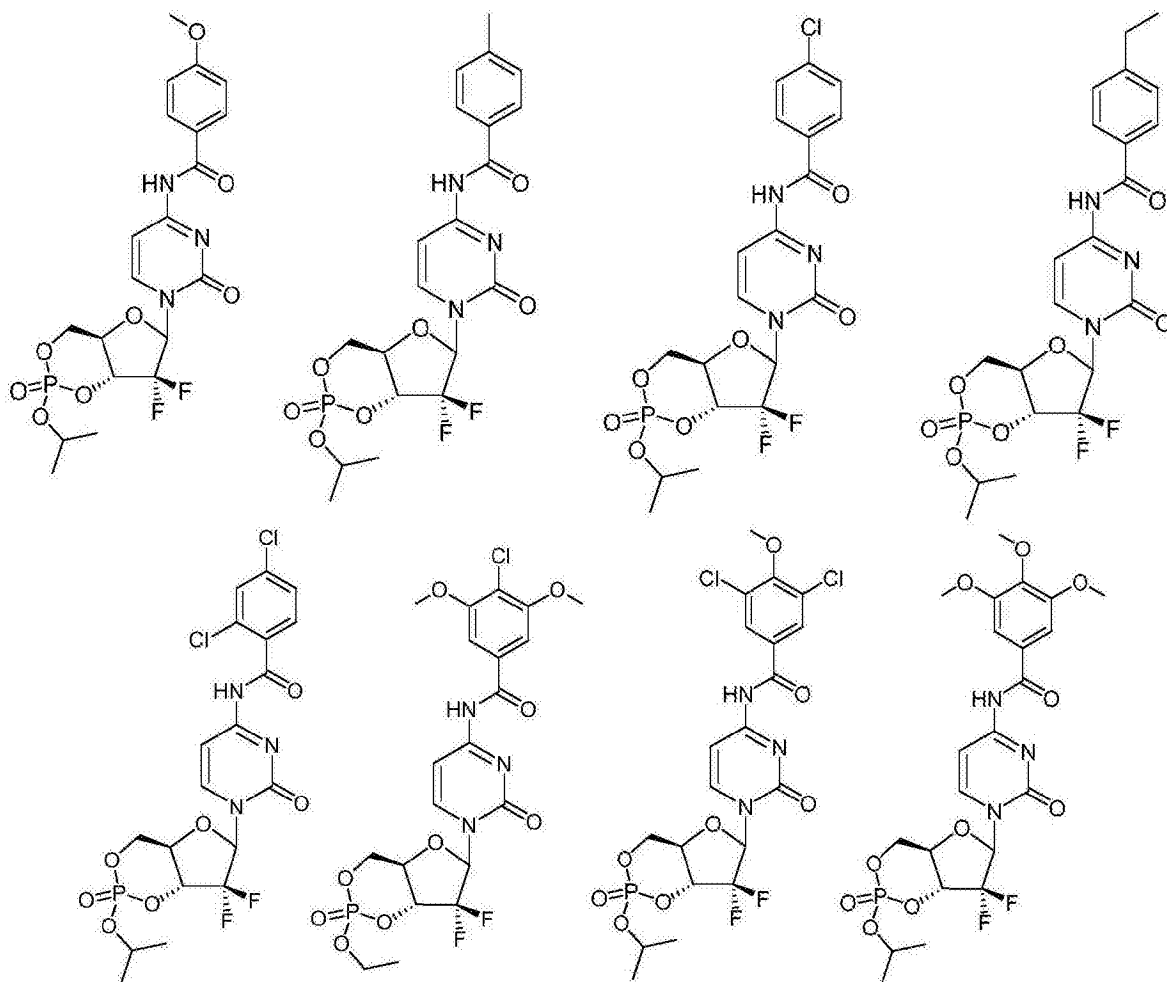


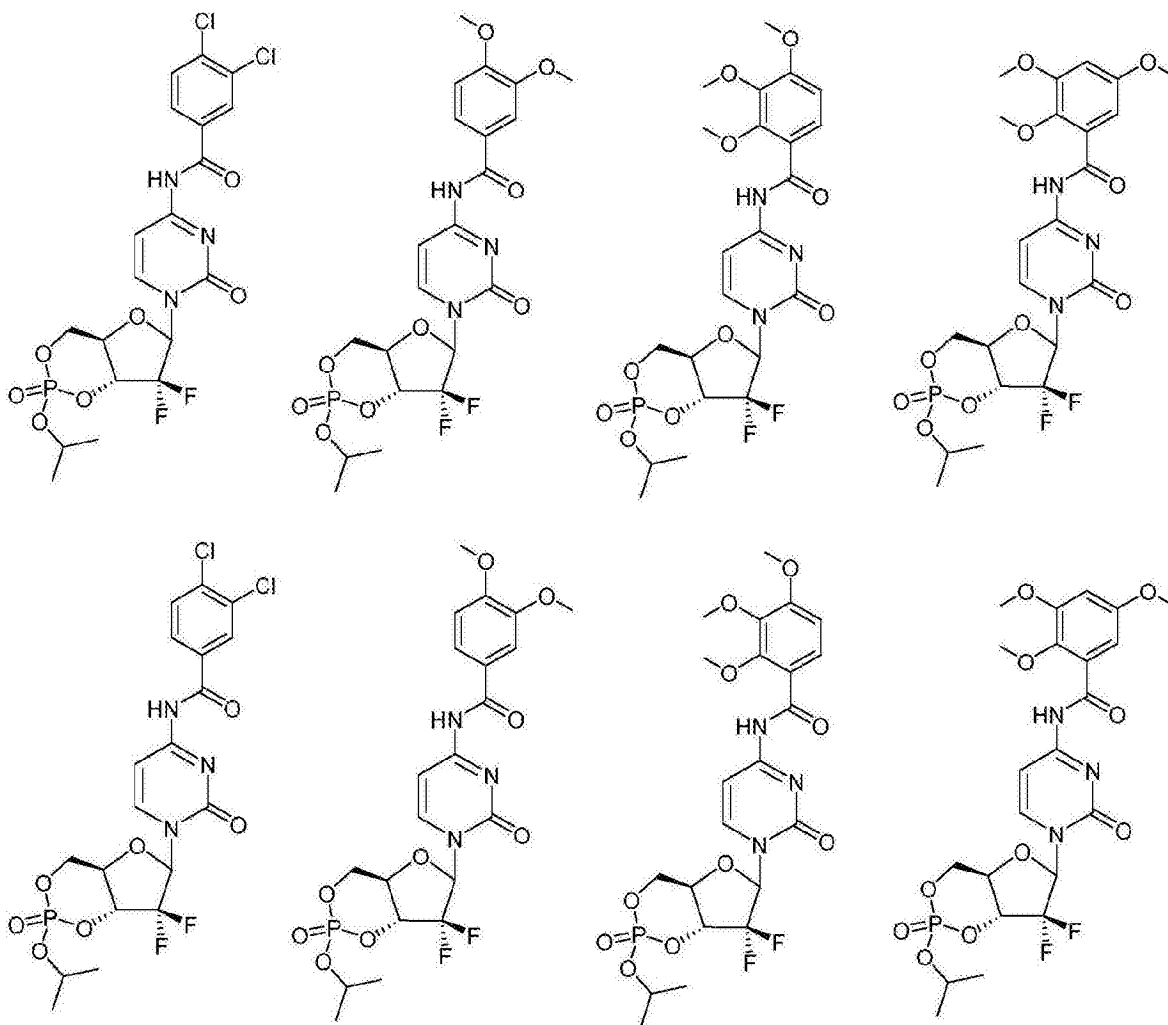


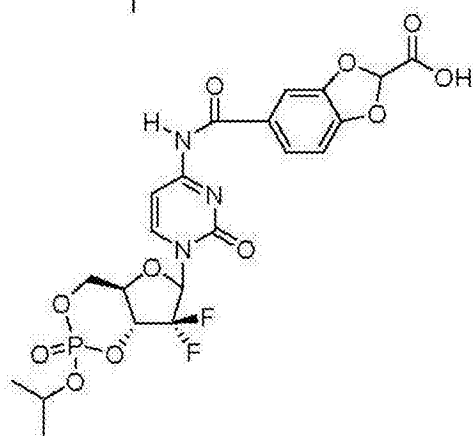
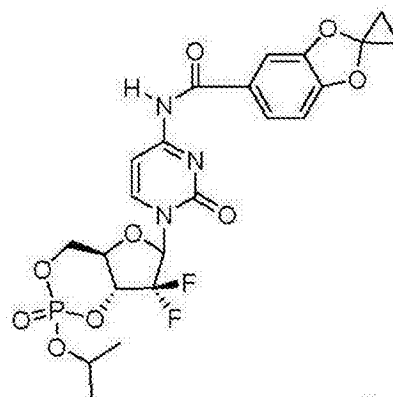
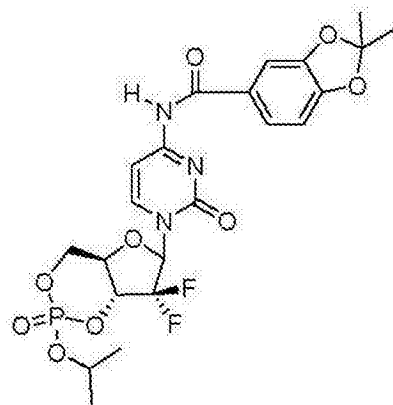
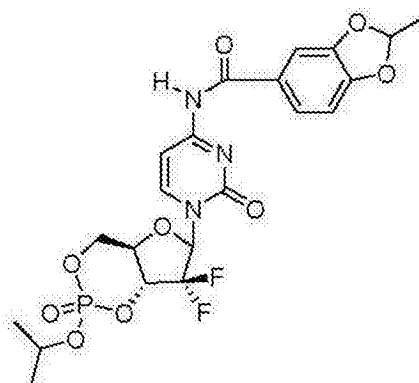
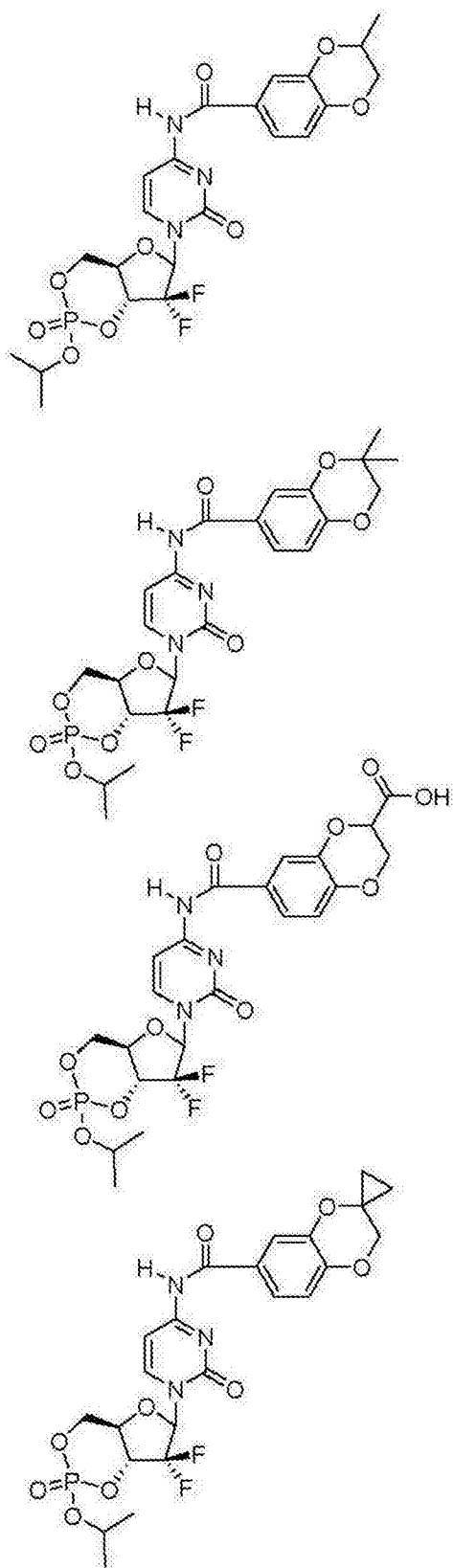
17. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物,所述化合物具有以下结构:

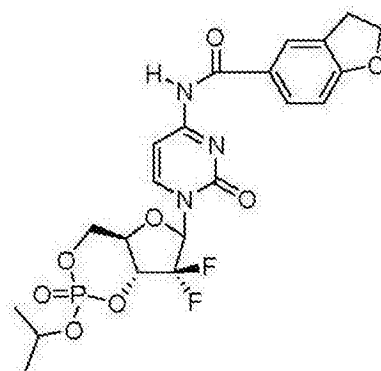
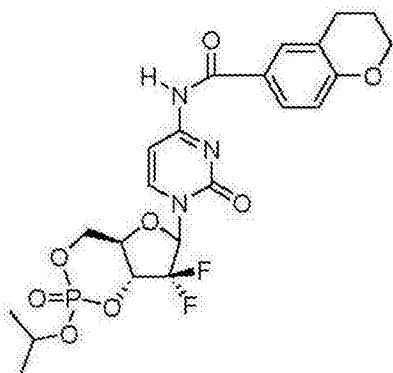
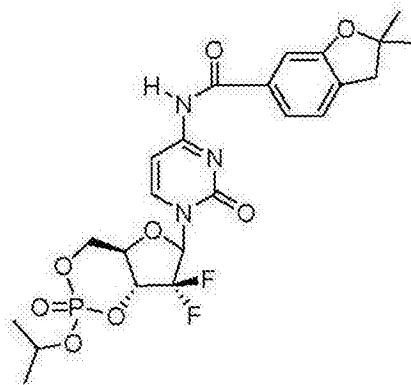
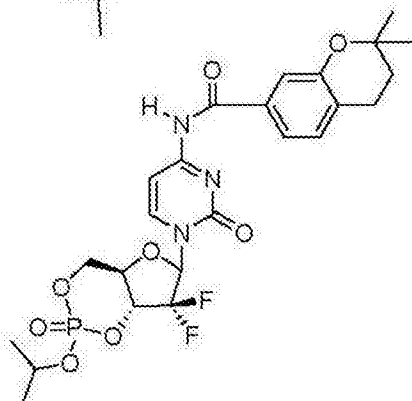
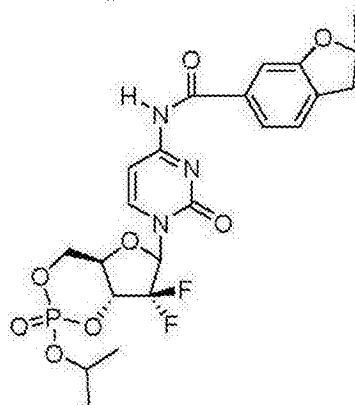
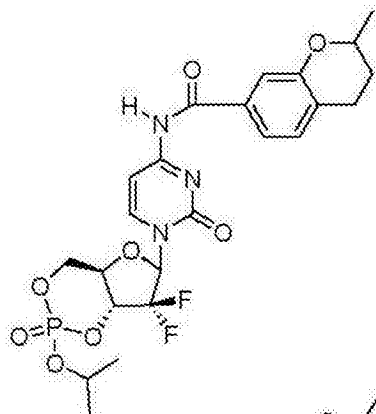
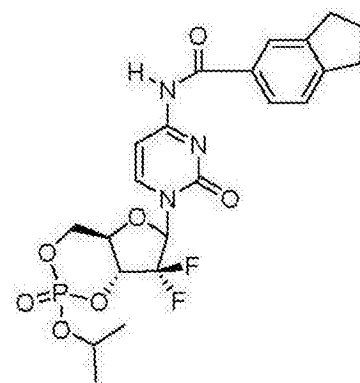
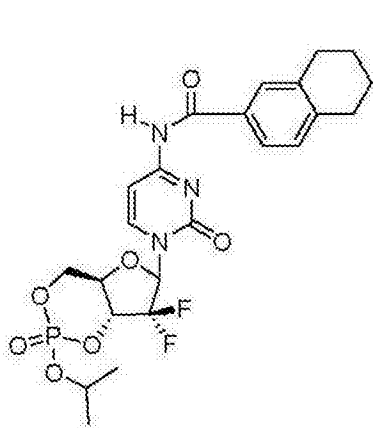


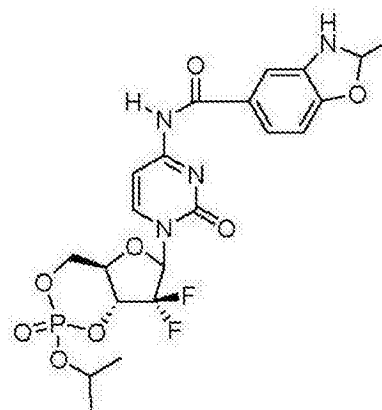
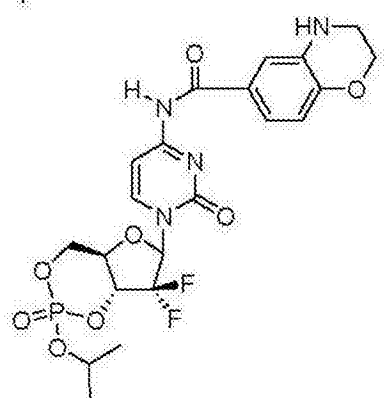
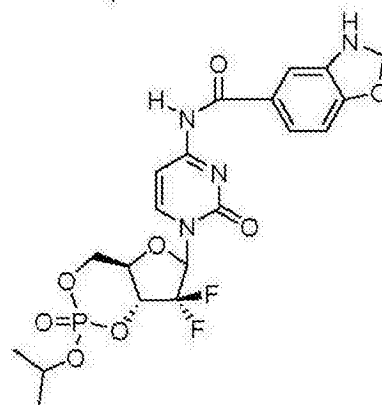
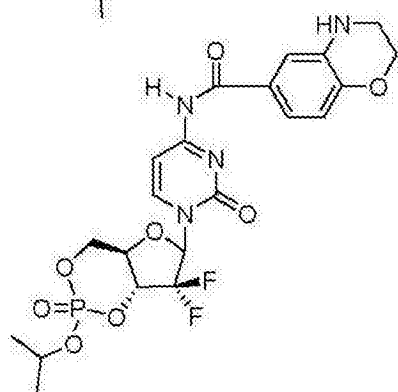
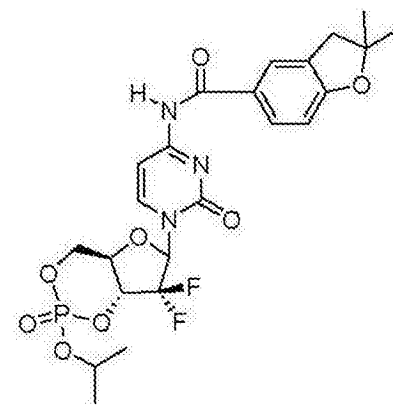
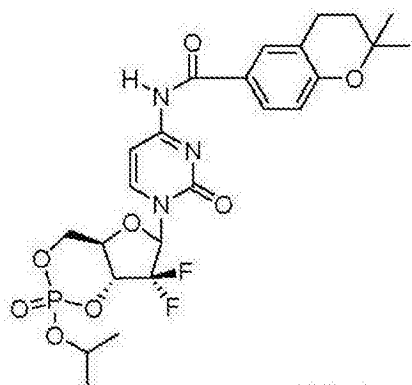
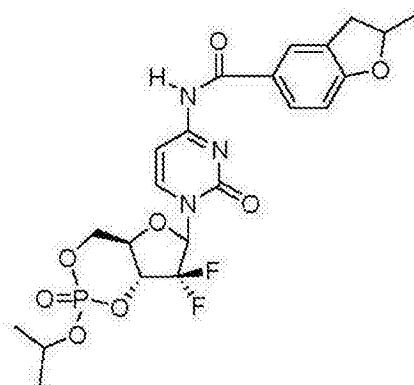
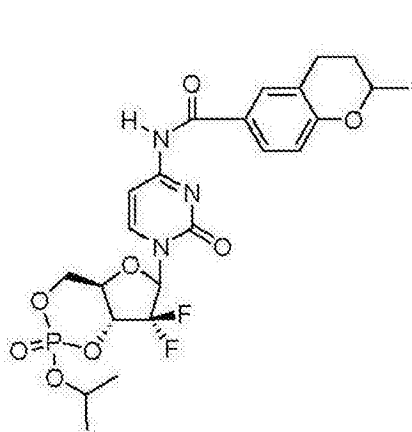
18. 权利要求1或2的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物,所述化合物具有选自下列的结构:

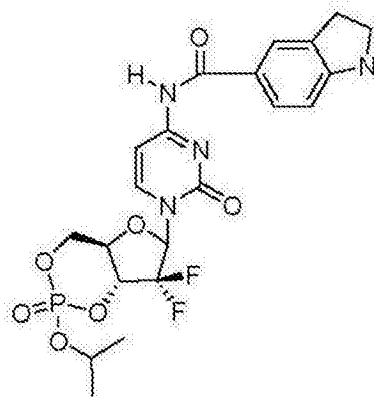
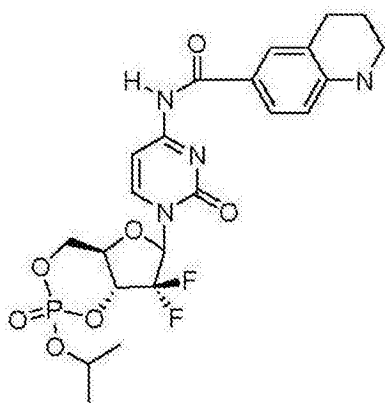
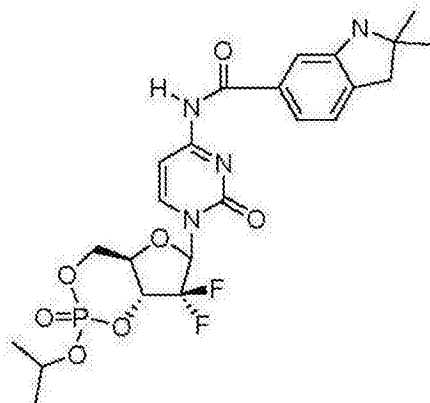
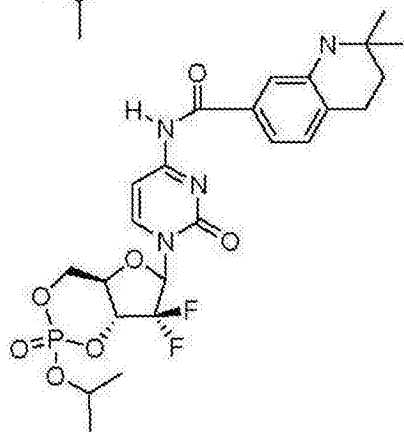
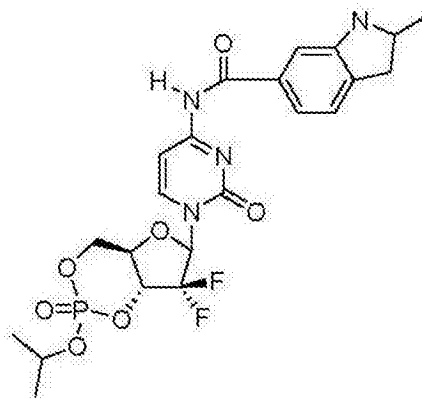
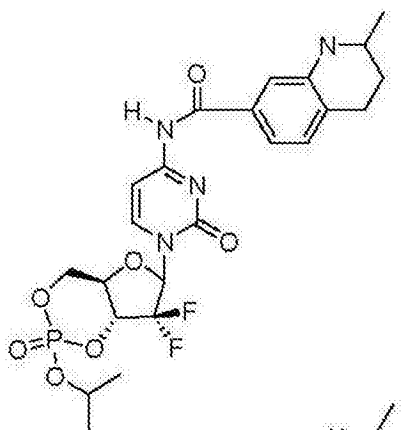
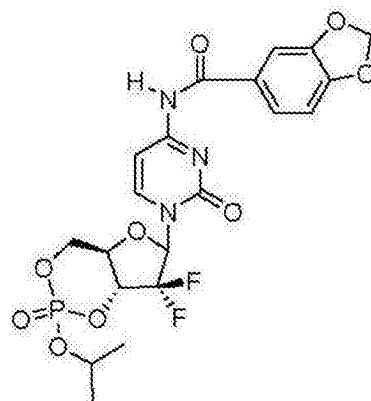
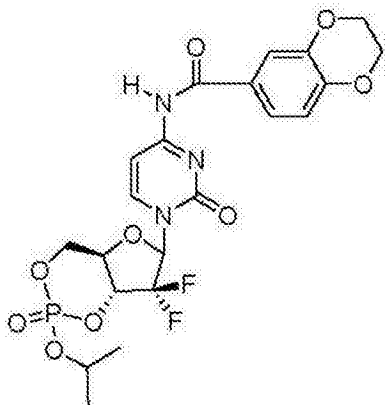


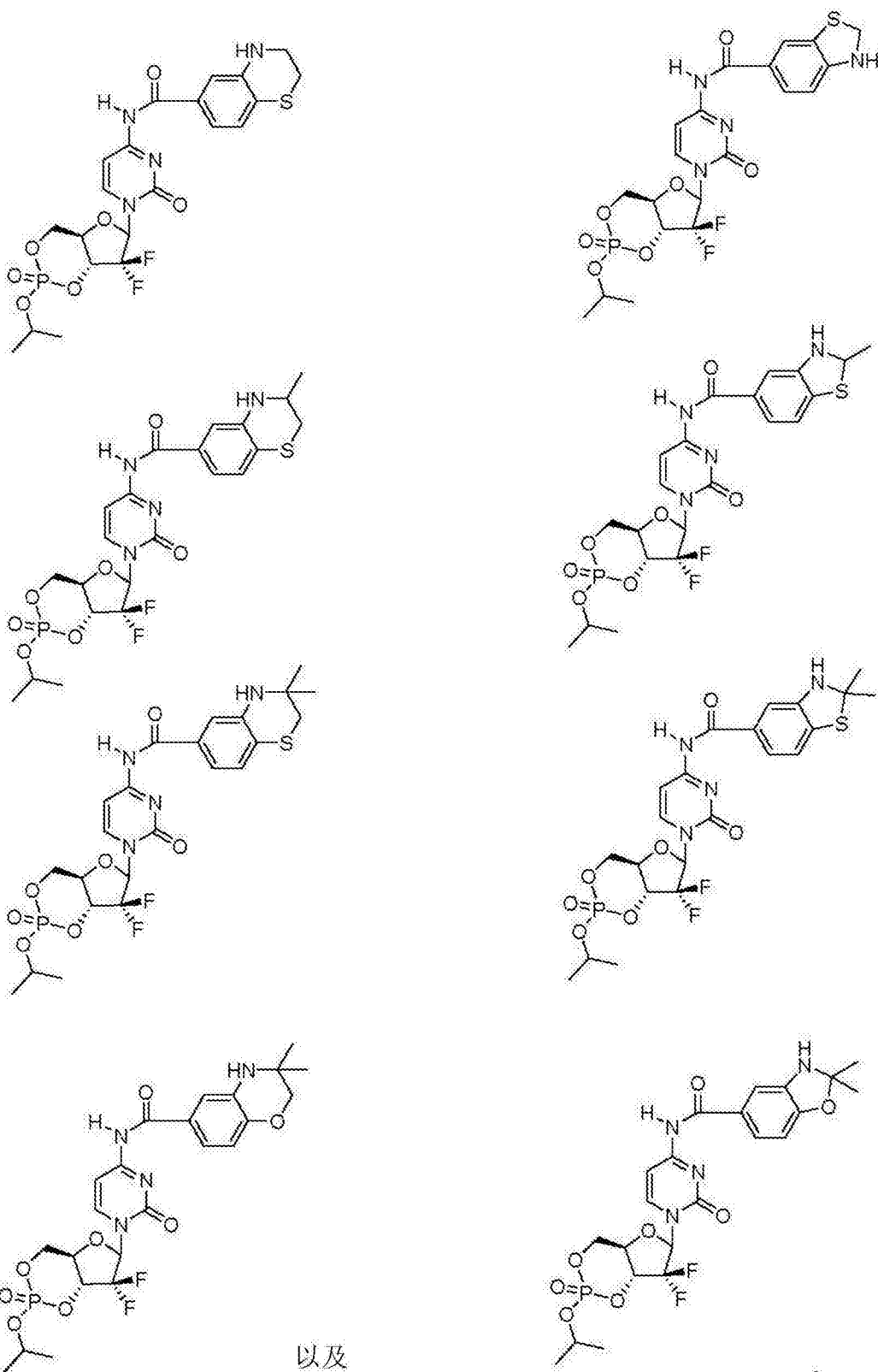




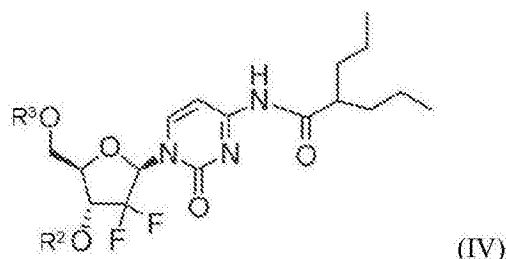




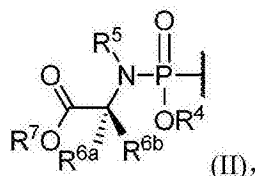




19. 式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物：



其中 (i) R^2 选自氢和羟基保护基, 并且 R^3 为具有式 (II) 所示结构的基团:



其中 R^4 选自 C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基、C1-C6 多卤代烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、C2-C8 杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基)、-(C1-C6 烷基)-(C2-C8 杂环烷基) 和 -(C1-C6 烷基)- Ar^2 ;

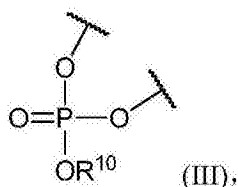
其中 R^5 选自氢、C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基、C1-C6 多卤代烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、C2-C8 杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基)、-(C1-C6 烷基)-(C2-C8 杂环烷基) 和 -(C1-C6 烷基)- Ar^2 ;

其中 R^{6a} 和 R^{6b} 各自选自氢、C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基、C1-C6 多卤代烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、C2-C8 杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基)、-(C1-C6 烷基)-(C2-C8 杂环烷基) 和 -(C1-C6 烷基)- Ar^2 , 条件是各 R^{6a} 和 R^{6b} 不相同; 并且

其中 R^7 选自 C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基、C1-C6 多卤代烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、C2-C8 杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基)、-(C1-C6 烷基)-(C2-C8 杂环烷基) 和 -(C1-C6 烷基)- Ar^2 ;

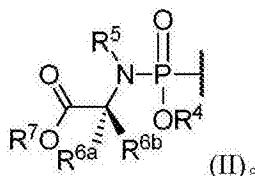
其中 Ar^2 为任选被取代的苯基、萘、单环杂芳基、双环杂芳基或多环杂芳基; 或者

(ii) R^2 和 R^3 一起构成具有式 (III) 所示结构的二价基团:



其中 R^{10} 选自氢、C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基、C1-C6 多卤代烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、C2-C8 杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基)、-(C1-C6 烷基)-(C2-C8 杂环烷基)、-(C1-C6 烷基)- Ar^2 , 其中 Ar^2 如上述所定义。

20. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^2 选自氢和羟基保护基, 并且 R^3 为具有式 (II) 所示结构的基团:



21. 权利要求 20 的化合物, 其中

R^4 选自任选被取代的苯基、C1-C6烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)和-(C1-C6烷基)- Ar^2 ;

R^5 为氢;

R^{6a} 为C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基或C1-C6多卤代烷基;

R^{6b} 为氢,并且

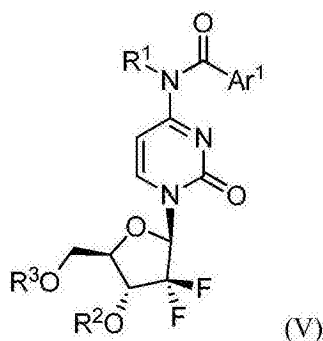
R^7 为C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基或C1-C6多卤代烷基。

22. 权利要求20或21的化合物,其中 R^4 为苯基。

23. 权利要求20-22中任一项的化合物,其中 R^{6a} 为C1-C6烷基,并且 R^7 为C1-C6烷基。

24. 权利要求23的化合物,其中 R^4 为苯基, R^5 为氢, R^{6a} 为 CH_3 , R^{6b} 为氢,并且 R^7 为异丙基。

25. 式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物:



(a) 其中 Ar^3 为萘基或者为双环或多环稠合环系,其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基的芳基环,或者稠合至4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环,其中所述环烷基或杂环烷基稠合至另一芳基环,

其中所述双环或多环稠合环系的芳基环各自独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基;

其中所述萘基或者所述双环或多环稠合环系的芳基环各自任选地被1、2或3个独立地选自下列的基团取代:卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基和C1-C6二烷基氨基;

其中所述双环或多环稠合环系的环烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代:卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、氧代、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、-(C=O)OR⁸和-(C=O)NR^{9a}R^{9b},其中各个R⁸独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基,并且R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自氢、C1-C4烷基和胺保护基;

(b) 其中 R^{13} 选自氢、C1-C4烷基和胺保护基;并且

(c) 其中 R^{14} 选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基,并且 R^{15} 选自氢和羟基保护基。

26. 权利要求25的化合物,其中 Ar^3 为萘基或者为双环或多环稠合环系,其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基的芳基环,

其中所述双环或多环稠合环系的芳基环选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基;

其中所述萘基或者所述双环或多环稠合环系的芳基环任选地被1、2或3个独立地选自下列的基团取代:卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基和C1-C6二烷基氨基;并且

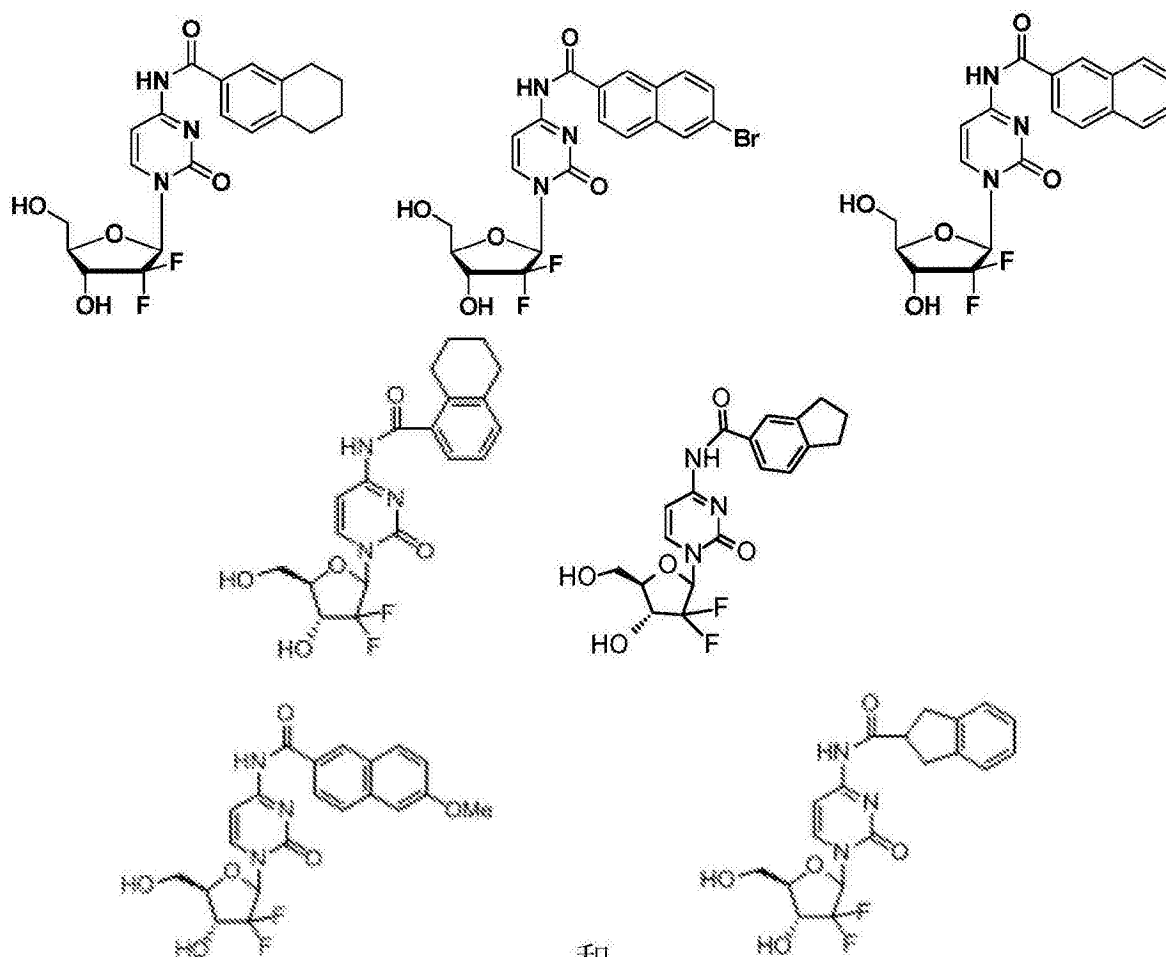
其中所述双环或多环稠合环系的环烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代：卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、氧代、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、-(C=O)OR⁸和-(C=O)NR^{9a}R^{9b}，其中各个R⁸独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基，并且R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自氢、C1-C4烷基和胺保护基。

27. 权利要求25或26的化合物，其中Ar³为萘基，其任选地被1、2或3个独立地选自下列的基团取代：卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基和C1-C6二烷基氨基。

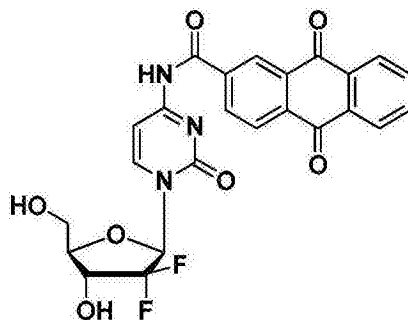
28. 权利要求25-27中任一项的化合物，其中所述萘基或者所述双环或多环稠合环系的芳基环被1、2或3个选自氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基和丁氧基的基团取代。

29. 权利要求25-28中任一项的化合物，其中R¹⁴和R¹⁵各自为氢。

30. 权利要求25或26的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物，所述化合物具有选自下列的结构：



31. 权利要求25的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物，所述化合物具有以下结构：



32. 药物组合物,其包含权利要求1-31中任一项的化合物和药学上可接受的载体。

33. 权利要求32的组合物,其还包含下列中的一种或多种:

- (a) 已知用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的药物;和
- (b) 已知增加不受控制的细胞增殖的风险的物质。

34. 权利要求33的组合物,其还包含下列中的一种或多种:

- (a) 抗病毒剂;和
- (b) 已知增加病毒感染风险的物质。

35. 权利要求33的组合物,其还包含用于治疗癌症的治疗剂。

36. 药盒,其包含权利要求1-31中任一项的化合物或权利要求32的药物组合物,以及

(a) 抗病毒剂或已知增加病毒感染风险的物质,以及任选存在地,用于治疗病毒感染的说明;或者

(b) 已知用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的药物,或者已知增加不受控制的细胞增殖的风险的物质,以及任选存在地,用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的说明。

37. 治疗个体中病毒感染的方法,所述方法包括向需要其的个体给药治疗或预防有效量的权利要求1-31中任一项的化合物或者权利要求32或34的药物组合物的步骤。

38. 权利要求37的方法,其中所述病毒感染为病毒性肝炎。

39. 权利要求37的方法,其中所述病毒感染为登革热病毒、人免疫缺陷病毒、甲型肝炎、乙型肝炎或丙型肝炎。

40. 权利要求37的方法,其中所述病毒感染为单纯疱疹、巨细胞病毒、Epstein-Barr病毒或黄热病。

41. 治疗不受控制的细胞增殖的病症的方法,所述方法包括向需要其的个体给药治疗或预防有效量的权利要求1-31中任一项的化合物或者权利要求32、33或35中任一项的药物组合物。

42. 权利要求41的方法,其中所述病症为癌症。

43. 权利要求41的方法,其中所述病症为癌。

44. 权利要求41的方法,其中所述病症选自非小细胞肺癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、食管癌或淋巴瘤。

45. 权利要求37-44中任一项的方法,其中将所述化合物或组合物口服给药。

46. 权利要求37-45中任一项的方法,其中所述个体表现出对用吉西他滨治疗的耐药性。

47. 抑制至少一种细胞内的病毒复制的方法,所述方法包括以下步骤:向所述细胞以有效抑制所述至少一种细胞内的病毒复制的量给药的权利要求1-31中任一项的化合物或权

利要求32或34的药物组合物。

48. 阻滞肿瘤生长的方法, 所述方法包括向至少一种肿瘤细胞以有效阻滞所述至少一种细胞的生长的量给药权利要求1-31中任一项的化合物或权利要求32、33或35中任一项的药物组合物。

49. 权利要求48的方法, 其种所述至少一种肿瘤细胞选自非小细胞肺癌细胞、胰腺癌细胞、膀胱癌细胞、乳腺癌细胞、食管癌细胞或淋巴瘤细胞。

50. 权利要求47-49中任一项的方法, 其中所述细胞表现出对用吉西他滨治疗的耐药性。

吉西他滨类似物

发明领域

[0001] 本发明属于化学和医药领域。本发明特别涉及吉西他滨类似物及其药物组合物和用途。

[0002] 发明背景

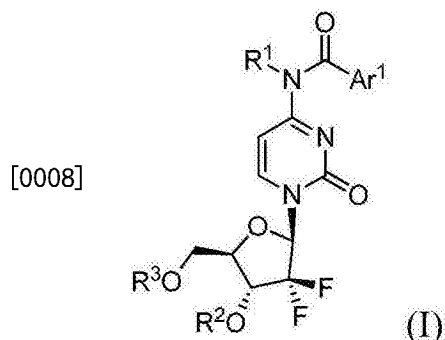
[0003] 吉西他滨HCl (2', 2'-二氟脱氧胞苷HCl, dFdC) (以 **Gemzar®** 销售) 是临床批准的抗癌药物, 其用于治疗多种癌症, 包括胰腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、膀胱癌、头和颈癌、间皮瘤、宫颈癌和卵巢癌。吉西他滨是极性脱氧胞苷类似物, 并且需要核苷转运蛋白以用于通过细胞膜的转移。已知吉西他滨进入细胞主要通过平衡型核苷转运蛋白1 (ENT1)。吉西他滨首先需要通过脱氧胞苷激酶 (dCK) 磷酸化为吉西他滨单磷酸酯 (dFdCMP), 然后dFdCMP随后通过核苷酸激酶磷酸化为二和三磷酸化吉西他滨 (分别为dFdCDP和dFdCTP), 它们是吉西他滨的活性代谢产物。不幸地是, 肿瘤细胞经常在吉西他滨治疗期间或之后获得吉西他滨耐药性。

[0004] 例如, 为了改善体外性能和/或扩大治疗用途, 已研发多种吉西他滨衍生物。一些这样的衍生物已表明在治疗病毒 (包括HCV) 感染中的用途。全世界估计有1.7亿人感染有HCV。70%以上的这些个体生命中保持慢性感染, 其中15-20%最终发展为肝硬化和肝细胞癌。目前用于HCV感染的疗法是利巴韦林、干扰素 α (IFN- α) 以及近期批准的HCV抑制剂 (如波普瑞韦 (以 **Victrelis®** 销售) 和替拉瑞韦 (以 **Incivek®** 销售)) 的组合。不幸地是, 除了在一些情况下严重的副作用外, 这样的疗法的持续响应率低于期望并且可能是基因型依赖性的。因此, 本领域需要有效的并为多种应用提供改善的新型吉西他滨类似物。

[0005] 发明概述

[0006] 因此, 本发明的一个目的是提供新型吉西他滨类似物和应用这样的类似物的组合物、药盒和治疗方法。

[0007] 在具体的实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物:



[0009] (a) 其中Ar¹为:

[0010] (a) (i) 苯基或萘基,

[0011] 其中所述苯基或萘基被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代: 卤代、氰基、硝基、羟基、巯基、-NR^{9a}R^{9b}、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷氧基、C1-C6多卤代烷氧基、C1-C6羟基烷基、C1-C6烷硫基、任选被取代的苯

基、任选被取代的苄基和任选被取代的苯氧基、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NHR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 和 $-NHC(O)OR^{12}$ ，其中 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、C1-C4烷基和胺保护基，并且 R^{12} 为C1-C6烷基；或者

[0012] (a) (ii) 双环或多环稠合环系，其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环，或者稠合至4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环，所述环烷基或杂环烷基稠合至另一芳基环，

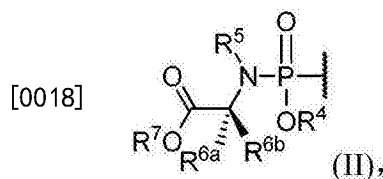
[0013] 其中所述双环或多环稠合环系的芳基环各自独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基和三嗪基；

[0014] 其中所述双环或多环稠合环系的芳基环各自任选地被1、2或3个独立地选自下列的基团取代：卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、巯基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基和C1-C6二烷基氨基；

[0015] 其中所述双环或多环稠合环系的环烷基或杂环烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代：卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、巯基、氧代、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、 $-(C=O)OR^8$ 和 $-(C=O)NR^{9a}R^{9b}$ ，其中各个 R^8 独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基，并且 R^{9a} 和 R^{9b} 各自如上述所定义；

[0016] (b) 其中 R^1 选自氢、C1-C4烷基和胺保护基；并且

[0017] (c) (i) 其中 R^2 选自氢和羟基保护基，并且 R^3 为具有式(II)所示结构的基团：



[0019] 其中 R^4 选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、 $-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)$ 、 $-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)$ 和 $-(C1-C6烷基)-Ar^2$ ；

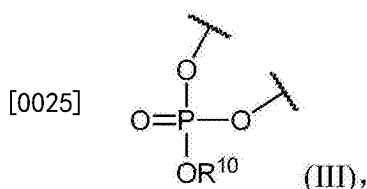
[0020] 其中 R^5 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、 $-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)$ 、 $-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)$ 和 $-(C1-C6烷基)-Ar^2$ ；

[0021] 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 各自选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、 $-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)$ 、 $-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)$ 和 $-(C1-C6烷基)-Ar^2$ ，条件是各 R^{6a} 和 R^{6b} 不相同；并且

[0022] 其中 R^7 选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、 $-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)$ 、 $-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)$ 和 $-(C1-C6烷基)-Ar^2$ ；

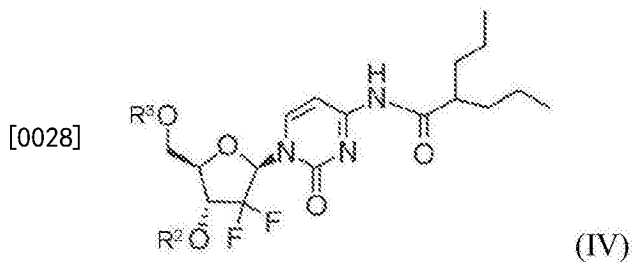
[0023] 其中 Ar^2 为任选被取代的苯基、萘、单环杂芳基、双环杂芳基或多环杂芳基；或者

[0024] (c) (ii) 其中 R^2 和 R^3 一起构成具有式(III)所示结构的二价基团：

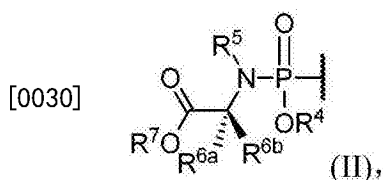


[0026] 其中R¹⁰选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、Ar²、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)、-(C1-C6烷基)-Ar²,其中Ar²如上述所定义。

[0027] 在另一实施方案中,本发明涉及式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物:



[0029] 其中(i) R²选自氢和羟基保护基,并且R³为具有式(II)所示结构的基团:



[0031] 其中R⁴选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、Ar²、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)-Ar²;

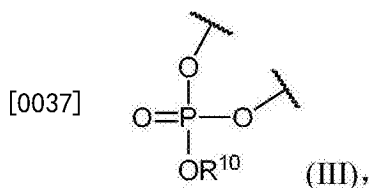
[0032] 其中R⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、Ar²、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)-Ar²;

[0033] 其中R^{6ᵃ}和R^{6ᵇ}各自选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、Ar²、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)-Ar²,条件是各R^{6ᵃ}和R^{6ᵇ}不相同;并且

[0034] 其中R⁷选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、Ar²、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)-Ar²;

[0035] 其中Ar²为任选被取代的苯基、萘、单环杂芳基、双环杂芳基或多环杂芳基;或者

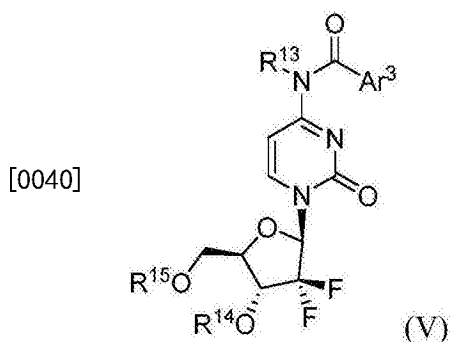
[0036] (ii) R²和R³一起构成具有式(III)所示结构的二价基团:



[0038] 其中R¹⁰选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-

C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)、-(C1-C6烷基)- Ar^2 ，其中 Ar^2 如上述所定义。

[0039] 在另一实施方案中，本发明涉及式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物：



[0041] (a) 其中 Ar^3 为萘基或者为双环或多环稠合环系，其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基的芳基环，或者稠合至4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环，其中所述环烷基或杂环烷基稠合至另一芳基环，

[0042] 其中所述双环或多环稠合环系的芳基环各自独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基；

[0043] 其中所述萘基或者所述双环或多环稠合环系的芳基环各自任选地被1、2或3个独立地选自下列的基团取代：卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基和C1-C6二烷基氨基；

[0044] 其中所述双环或多环稠合环系的环烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代：卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、氧代、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、-(C=O)OR⁸和-(C=O)NR^{9a}R^{9b}，其中各R⁸独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基，并且R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自氢、C1-C4烷基和胺保护基；

[0045] (b) 其中R¹³选自氢、C1-C4烷基和胺保护基；并且

[0046] (c) 其中R¹⁴选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基，并且R¹⁵选自氢和羟基保护基。

[0047] 在其它实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含式(I)、式(IV)或式(V)的化合物和药学上可接受的载体。

[0048] 在其它实施方案中，本发明涉及药盒，其包含式(I)、式(IV)或式(V)的化合物；(a) 抗病毒剂或已知增加病毒感染风险的物质，以及任选地用于治疗病毒感染的说明，或者(b) 已知用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的药物或已知增加不受控制的细胞增殖的风险的物质，以及任选地用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的说明。

[0049] 本发明还涉及用于治疗个体病毒感染的方法，所述方法包括向所述个体给药治疗或预防有效量的式(I)、式(IV)或式(V)的化合物，或包含这样的化合物的药物组合物的步骤。

[0050] 本发明还涉及治疗不受控制的细胞增殖的病症的方法，所述方法包括向患有这样的病症的个体给药治疗或预防有效量的式(I)、式(IV)或式(V)的化合物，或包含这样的化合物的药物组合物的步骤。

[0051] 在其它实施方案中，本发明涉及在至少一种细胞中抑制病毒复制的方法，所述方

法包括向所述细胞以在至少一种细胞中有效抑制病毒复制的量给药式(I)、式(IV)或式(V)的化合物,或包含这样的化合物的药物组合物的步骤。

[0052] 在其它实施方案中,本发明涉及阻滞肿瘤生长的方法,所述方法包括向至少一种肿瘤细胞以有效阻滞肿瘤生长的量给药式(I)、式(IV)或式(V)的化合物,或包含这样的化合物的药物组合物的步骤。

[0053] 在任意这样的方法的其它实施方案中,所述个体或细胞对吉西他滨具有耐药性。

[0054] 本发明的化合物具有多种改善,并且进而提供改善的组合物、药盒和方法,特别是用于预防和/或治疗性疗法。如会在下文中详细讨论,本发明的单磷酸化化合物一个重要特征是在体内,它们绕过了由dCK催化的吉西他滨激活的最初磷酸化步骤,因此所述化合物在由于dCK缺乏而产生吉西他滨耐药性的细胞中有效。此外,本发明的单磷酸化化合物不需要hENT1转运蛋白用于细胞进入,而是通过被动扩散进入细胞。因此,失去ENT1转运蛋白活性的细胞不会对本发明的化合物耐药。因此,本发明的化合物在已对吉西他滨治疗产生耐药的细胞中有效。根据以下详细说明,本发明的多种实施方案的其它益处会是更充分明显的。

[0055] 附图简述

[0056] 附图阐明数个方面,并与说明书一起用于进一步解释本发明的某些实施方案的多个方面。

[0057] 图1公开吉西他滨的细胞内激活的反应路线;和自增强途径。

[0058] 图2公开如实施例6中所述的时间进程研究的结果,其中将Huh7细胞用单独的培养基、吉西他滨(50 μ M)或指明的吉西他滨类似物(50 μ M)处理。多次处理后,将细胞通过使用CellTiter 96试剂盒(Promega)测定细胞增殖。将各个条件下各个时间点的活细胞的相对数目以模拟处理细胞的相对数目的百分比的形式作图。

[0059] 图3公开化合物1和BSM-790052的IC₅₀等辐射分析的代表数据。

[0060] 发明详述

[0061] 本文中所述的一些实施方案涉及吉西他滨的类似物及其药物组合物和使用方法。尽管不希望受任何特定理论的约束,对吉西他滨的获得性耐药的一个来源是dCK缺乏。吉西他滨的无效率的细胞内单磷酸化可大幅地降低吉西他滨的效果。吉西他滨耐药性也可由人ENT1活性丧失导致。因此,一些实施方案包括吉西他滨的单磷酸化类似物。

[0062] A. 定义

[0063] 如本文中所使用,对于化合物(包括有机化合物)的命名可使用通用名、IUPAC、IUBMB或CAS推荐的命名法来给出。当存在一个或多个立体化学特征时,可应用立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则来表示立体化学优先级,E/Z规格等。如果通过使用命名约定的化合物结构的系统性减小(systemic reduction)或通过市售软件例如CHEMDRAW™(美国Cambridgesoft Corporation)给出名称,本领域技术人员可容易地确定化合物的结构。

[0064] 如说明书和所附权利要求书中所使用,除非上下文另外清楚指明,否则单数形式“a”、“an”和“the”也包括复数的指代物。因此,例如提及“官能团”、“烷基”或“基团”,其包括两种或更多种这样的官能团、烷基或基团等的混合物。

[0065] 本文中的范围可表示为从“约”一个特定值和/或至“约”另一个特定值。当这样表达范围时,另一个方面包括从一个特定值和/或至另一个特定值。类似地,当将值通过使用前缀“约”表示为近似值时,应理解具体值形成了另一个方面。还应理解各个范围的端点相

对于另一个端点以及独立于另一个端点都是有意义的。还应理解,本文公开了多个数值,各个数值除其值自身之外,本文中也公开了“约”该特定值。例如,如果公开了值“10”,则也公开了“约10”。还应理解两个特定单位之间的各个单位也被公开。例如,如果公开了10和15,则也公开了11、12、13和14。

[0066] 说明书及所附的权利要求书提及组合物中特定要素或组分的重量份表示组合物或制品中某要素或组分与任意其它要素或组分之间的重量关系,其用重量份来表示。因此,在包含2重量份组分X和5重量份组分Y的化合物中,X和Y的重量比为2:5,并且无论所述化合物中是否包含其它组分,X和Y都以这样的比率存在。

[0067] 除非具体指出有相反含义,否则组分的重量百分比(重量%)是基于包含所述组分的制剂或组合物的总重量

[0068] 如本文中所使用,术语“任选”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的情形及其没有发生的情形。

[0069] 如本文中所使用,术语“个体”可以是脊椎动物,例如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。因此,本文所公开方法的个体可以是人、非人灵长类、马、猪、兔、犬、绵羊、山羊、母牛、猫、豚鼠或啮齿类动物。该术语不表示特定的年龄或性别。因此,意图涵盖不论是雄性的还是雌性的成年和新生个体以及胎儿。在一个方面中,所述个体是哺乳动物。患者是指患有疾病或病症的个体。术语“患者”包括人和兽医的个体。在所公开的方法的一些方面中,在给药步骤前,个体已被诊断需要治疗。在另一些方面中,所公开的方法还包括鉴定需要治疗病症的个体的步骤。在一个方面中,如本文别处所讨论,个体可用本文中所公开的化合物或组合物进行预防性治疗。

[0070] 如本文中所使用,术语“治疗”是指为了治愈、改善、稳定或预防疾病、病理病况或病症的目的对患者的医学管理。该术语包括积极治疗,即特别针对改善疾病、病理病况或病症的治疗,并且还包括病因治疗,即针对移除相关疾病、病理病况或病症的病因的治疗。此外,该术语包括:姑息治疗,即设计用于缓解症状而非治愈疾病、病理病况或病症的治疗;预防治疗,即针对最小化或者部分或完全抑制相关疾病、病理病况或病症的进展的治疗;以及支持性治疗,即针对改善相关疾病、病理病况或病症用于补充另一特定疗法的治疗。在各个方面中,术语涵盖对包括哺乳动物(例如人)的个体的任何治疗,并包括:(i)在可能易患疾病但尚未被诊断患有所述疾病的个体中防止疾病的发生;(ii)抑制疾病,即阻止其进展;或(iii)减轻疾病,即导致疾病消退。在一个方面中,所述个体是哺乳动物,例如灵长类动物,并且在另一个方面中,所述个体是人。术语“个体”还包括驯养动物(例如猫、犬等)、家畜(例如牛、马、猪、绵羊、山羊等)和实验动物(例如小鼠、兔、大鼠、豚鼠、果蝇等)。

[0071] 如本文中所使用,术语“预防”或“防止”是指特别地通过预先行为来排除、阻止、避免、阻碍、停止或妨碍某事的发生。应理解,除非另外特别指出,否则如本文中使用降低、抑制或防止时,还明确公开使用另外两个词语。

[0072] 如本文中所使用,术语“诊断”意指由技术人员(例如医师)对个体进行体格检查,并且发现患有可通过本文中公开的化合物、组合物或方法诊断或治疗的病况。

[0073] 如本文中所使用,短语“被鉴定为需要治疗病症”等是指基于对于病症治疗的需求选择的个体。例如,可根据技术人员之前的诊断鉴定个体为需要治疗病症,并此后对其进行病症治疗。在一个方面中,可设想鉴定可通过不同于作出诊断的人进行。在另一个方面中,

还可设想给药可通过随后实施给药的人来进行。

[0074] 如本文中所使用,术语“给药”(administering和administration)是指向个体提供药物制剂的任何方法。这样的方法对于本领域技术人员而言是公知的,并且包括但不限于口服给药、经皮给药、吸入给药、鼻腔粘膜给药、局部给药、阴道内给药、眼部给药、耳内给药、脑内给药、直肠给药、舌下给药、含服给药和非消化道给药,包括注射例如静脉内给药、动脉内给药、肌肉内给药和皮下给药。给药可以是连续的或间歇的。在各个方面中,制剂可治疗性地给药;即用于治疗现有疾病或病况的给药。在其它各方面中,制剂可预防性地给药;即用于预防疾病或病况的给药。

[0075] 如本文中所使用,术语“接触”是指以可使化合物直接地(即与靶自身相互作用)或间接地(即与靶活性所依赖的另一个分子、辅助因子、因子或蛋白质相互作用)影响靶活性的方式将所公开的化合物与细胞、靶受体或其它生物实体放在一起。

[0076] 如本文中所使用,术语“有效量”和“有效的量”是指足以获得期望的结果或对不期望的病况有效果的量。例如,“治疗有效量”是指足以获得期望的治疗结果或对不期望的症状有效果但是通常不足以引起不良副作用的量。任意特定患者的特定治疗有效剂量水平会取决于多种因素,包括待治疗的病症和病症的严重性;使用的具体组合物;患者的年龄、体重、健康状况、性别以及饮食;给药时间;给药途径;所用的特定化合物的排出速率;治疗持续时间;与所用的特定化合物联合或共同使用的药物以及医学领域中已知的类似因素。例如,本领域技术人员已知以低于实现期望的治疗效果所需水平的化合物的剂量开始,并逐渐增加剂量直至实现期望的效果。如果需要,可将有效日剂量分成多次剂量用于给药。因此,单一剂量组合物可含有这样的量或其约数以凑成日剂量。在有任意禁忌症时,剂量可由个体的医生调节。剂量可以变化,并且可以每天一次或多次剂量给药进行给药,持续一天或数天。可在文献中找到给定类别药品的合适剂量的指导。在其它各方面中,制剂可以以“预防有效量”(即有效预防疾病或病况的量)给药。

[0077] 如本文中所使用,“药盒”意指构成药盒的至少两种组分的集合。各组分一起构成用于给定目的功能单位。在物理形式上,可将各成员组分包装在一起或者分开地包装。例如,包含用于使用药盒的说明的药盒在物理形式上可以或不包含与其它单独的成员组分一起的说明。或者,说明可以作为分开的成员组分来提供,其为纸的形式或者为可在计算机可读存储设备上提供的或可从互联网站点下载的电子形式,或者为音像展示(recorded presentation)。

[0078] 如本文中所使用,“一个或多个说明”是指描述属于药盒的相关材料或方法的文件。这些材料可以包括以下的任何组合:背景信息、组分列表及其可得性信息(购买信息等)、使用所述药盒的简单或详细方案、问题解答、参考资料、技术支持和任何其它相关文件。说明可以与药盒一起提供,或者作为独立的成员组分提供,其为纸的形式或者为可在计算机可读存储设备上提供的或可从互联网站点下载的电子形式,或者为音像展示。说明可以包含一个或多个文件,并且意欲包括未来的最新资料。

[0079] 如本文中所使用,术语“治疗剂”包括当向生物体(人或非人动物)给药时通过局部和/或全身的作用诱导期望的药理学、致免疫性的和/或生理学作用的任何合成或天然的生物学活性化合物或物质的组合物。因此,该术语涵盖传统认为是药物、疫苗和生物药剂(包括诸如蛋白质、肽、激素、核酸、基因构建体等的分子)的那些化合物或化学品。在公知参考

文献中对治疗剂的实例进行描述,如Merck索引(第14版)、the Physicians' Desk Reference(第64版)和The Pharmacological Basis of Therapeutics(第12版),并且它们包括但不限于药物;维生素;矿物补充剂;用于治疗、预防、诊断、治愈或缓解疾病或病痛的物质;影响身体的结构或功能的物质,或前药(将其置于生理环境中后变成生物活性的或更有活性的)。例如,术语“治疗剂”包括用于所有主要治疗领域的化合物或组合物,其包括但不限于佐剂;抗感染药例如抗生素和抗病毒剂;镇痛药和镇痛药组合、减食欲剂、抗炎药、抗癫痫药、局部和全身麻醉药、催眠药、镇静药、抗精神病药、精神安定药、抗抑郁药、抗焦虑药、拮抗药、神经元阻断剂、抗胆碱能药和拟胆碱能药、抗毒蕈碱药及毒蕈碱药、抗肾上腺素药、抗心律失常药、抗高血压药、激素和营养素、抗关节炎药、止喘药、抗惊厥药、抗阻胺药、止恶心药、抗肿瘤药、止痒药、解热药;解痉药、心血管制剂(包括钙通道阻滞药、 β 阻断剂、 β 激动剂和抗心律失常药)、抗高血压药、利尿药、血管扩张药;中枢神经系统兴奋剂;咳嗽和感冒制剂;解充血药;诊断剂;激素;骨生长刺激剂和骨再吸收抑制剂;免疫抑制剂;肌肉松弛药;精神兴奋药;镇静药;安定药;蛋白质、肽及其片段(无论是天然的、化学合成的或重组的);和核酸分子(两个或更多个核苷酸的聚合形式,包括双链和单链分子的核糖核苷酸(RNA)或脱氧核糖核苷酸(DNA)、基因构建物、表达载体、反义分子等)、小分子(例如多柔比星)以及其它生物活性大分子例如蛋白质和酶。所述药剂可以是用于医学(包括兽医学)应用和农业(如植物)以及其它领域中的生物学活性剂。术语治疗剂还包括但不限于药物;维生素;矿物补充剂;用于治疗、预防、诊断、治愈或缓解疾病或病痛的物质;影响身体的结构或功能的物质;前药(将其置于预定的生理环境中后变成生物活性的或更有活性的)。

[0080] 如本文中所使用,“ IC_{50} ”意指抑制生物过程或过程组分的50%所需的物质(例如化合物或药物)浓度。例如, IC_{50} 是指如在合适的测定法中测定的物质的半数最大(50%)抑制浓度(IC)。

[0081] 如本文中所使用,“ TC_{50} ”意指将细胞种群减少50%所需的物质(例如化合物或药物)的毒性浓度。例如, TC_{50} 可在合适的测定法(例如本文中公开的测定法)中测定。

[0082] 术语“药学上可接受的”描述不是生物学上或其它方面不期望(即不会引起不可接受水平的不期望的生物效应或以有害的方式相互作用)的材料。术语“药学上可接受的载体”是指无菌水溶液或非水溶液、分散液、悬浮液或乳剂,以及用于在临用前重新配成无菌注射用溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射有机酯如油酸乙酯。可例如通过使用包衣材料(如卵磷脂),通过维持所需粒度(在分散液的情况下)以及通过使用表面活性剂来维持合适的流动性。这些组合物也可包含佐剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可通过包含多种抗菌剂和抗真菌剂(例如对羟苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等)来确保防止微生物的作用。包含等渗剂,例如糖、氯化钠等也可能是期望的。可注射药物剂型的延长吸收可通过包含延缓吸收的物质(例如单硬脂酸铝和明胶)来实现。通过在生物可降解的聚合物(例如聚乳酸-聚乙醇酸交酯、聚(原酸酯)和聚(酸酐))中形成药物的微胶囊化基体来制备可注射药库(depot)形式。可根据药物与聚合物的比率和所用特定聚合物的特性来控制药物的释放速率。还通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备可注射用药库制剂。可例如通过截留细菌的滤器过滤,或者通过在无菌固体组合物形式(可将其在临用前溶解

或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中)中掺入灭菌剂来对可注射制剂进行灭菌。合适的惰性载体可包括糖,例如乳糖。理想的情况是至少95重量%的活性成份颗粒的有效粒度为0.01微米至10微米。

[0083] 如本文中所使用,术语“衍生物”是指具有衍生自母体化合物(例如本文中所公开的化合物)的结构并且其结构与本文中公开的结构足够相似,并且基于该相似性,本领域技术人员会预料到其表现出与所请求保护的化合物相同或相似的活性和用途,或者其作为前体诱导与所请求保护的化合物相同或相似的活性和用途的化合物。示例性衍生物包括母体化合物的盐、酯、酰胺、酯或酰胺的盐和N-氧化物。

[0084] 如本文中所使用,术语“取代的”被认为包括有机化合物的所有允许的取代基。在广泛的方面,允许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支化或非支化的、碳环和杂环以及芳族和非芳族取代基。示例性的取代基包括如下所述的取代基。对于合适的有机化合物,允许的取代基可为一个或多个,并且可以相同或不同。就本公开的目的而言,杂原子(如氮)可具有氢取代基和/或符合杂原子的化合价的本文中所述有机化合物的任何允许的取代基。除明确说明,本公开不意在以任何方式受限于有机化合物的允许的取代基。此外,术语“取代”或“被取代”包括隐含的限定条件,即这样的取代符合被取代的原子和取代基的允许的化合价,并且所述取代生成稳定的化合物,例如,不例如通过重排、环化、消除等自发地进行转化的化合物。还可预期在某些方面中,除非明确相反说明,否则单独的取代基可进一步任选地被取代(即进一步被取代或未被取代)。

[0085] 如本文中所使用,术语“稳定”是指当经受允许其制备、检测,以及在某些方面中,它们的回收、纯化的条件以及用于本文中公开的一种或多种目的时,基本上不变化的化合物。

[0086] 如本文中所使用,术语“脂族”或“脂族基团”表示可为直链(即非支化的)、支化或环状(包括稠合、桥接和螺稠合的多环),并且可完全饱和或可包含一个或多个不饱和单元(但其为非芳族)的烃基。除非另有指明,否则脂族基团包含1至20个碳原子。脂族基团包括但不限于线性或支化的烷基、烯基和炔基及其杂合体,例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0087] 如本文中所使用,术语“烷基”是支化或非支化的1至24个碳原子的饱和烃基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四基等。烷基可以是环状或非环状的。烷基可以是支化或非支化的。烷基也可以是取代的或未取代的。例如烷基可以被一个或多个包括但不限于如本文中所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、硅烷基、磺基-氧代或巯基的基团取代。“低级烷基”是包含1至6个(例如1至4个)碳原子的烷基。术语烷基也可以是C1烷基、C1-C2烷基、C1-C3烷基、C1-C4烷基、C1-C5烷基、C1-C6烷基、C1-C7烷基、C1-C8烷基、C1-C9烷基、C1-C10烷基等,直至并包括C1-C24烷基。

[0088] 贯穿本说明书,通常“烷基”用来指未取代的烷基和取代的烷基;然而,本文中还可以通过标识烷基上的一个或多个具体的取代基来具体指代取代的烷基。例如,术语“卤代(halogenated)烷基”或“卤代(halo)烷基”具体是指被一个或多个卤化物(例如氟、氯、溴或碘)取代的烷基。或者,术语“单卤代烷基”具体是指被单个卤化物(例如氟、氯、溴或碘)取代

的烷基。术语“多卤代烷基”具体是指被两个或更多个卤化物独立取代的烷基,即各卤化物取代基不需要是与另一卤化物取代基相同的卤化物,或者卤化物取代基的多个实例也不需要是在同一个碳上。术语“烷氧基烷基”具体是指被一个或多个如以下所述的烷氧基取代的烷基。术语“氨基烷基”具体是指被一个或多个氨基取代的烷基。术语“羟基烷基”具体是指被一个或多个羟基取代的烷基。当“烷基”用于一个实例且具体术语如“羟基烷基”用于另一个实例时,其并不意味术语“烷基”也不是指所述具体术语例如“羟基烷基”等。

[0089] 该实践也用于本文中所述的其它基团。即,当术语例如“环烷基”指未取代的和取代的环烷基基团二者时,取代的基团可另外在本文中具体标识;例如,特定取代的环烷基可指例如“烷基环烷基”。类似地,取代的烷氧基可具体指例如“卤代烷氧基”,特定取代的烯基可以为例例如“烯基醇”等。此外,使用通用术语例如“环烷基”和具体术语例如“烷基环烷基”的实践并不意味着通用术语也不包括具体术语。

[0090] 如本文中所使用,术语“环烷基”是包含至少三个碳原子的非芳族碳系环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基(norbornyl)等。术语“杂环烷基”是如上定义环烷基,其中环的至少一个碳原子被杂原子(例如但不限于氮、氧、硫或磷)代替。环烷基和杂环烷基可以是单环的或多环的,并且可以是取代的或未取代的。环烷基和杂环烷基可以被一个或多个包括但不限于如本文中所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、硅烷基、磺基-氧代或巯基的基团取代。

[0091] 如本文中所使用,术语“烷氧”和“烷氧基”是指通过醚键连接的烷基或环烷基;即“烷氧基”可定义为一 OA^1 ,其中 A^1 是如上定义的烷基或环烷基。“烷氧基”还包括如上刚刚所述的烷氧基的聚合物;即烷氧基可以是聚醚,如一 $\text{OA}^1\text{—OA}^2$ 或一 $\text{OA}^1\text{—(OA}^2)_a\text{—OA}^3$,其中“a”是1至200的整数,并且 A^1 、 A^2 和 A^3 是烷基和/或环烷基。

[0092] 如本文中所使用,术语“烯基”是2至24个碳原子的烃基,其结构式包含至少一个碳-碳双键。不对称结构例如 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ 意在包括E和Z异构体二者。这可从其中存在不对称烯烃的本文中的结构式推断出,或者其可通过 $\text{C}=\text{C}$ 键符号明确指出。烯基可以被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于如本文中所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮基、硝基、硅烷基、磺基-氧代或巯基。

[0093] 如本文中所使用,术语“炔基”是2至24个碳原子的烃基,其结构式包含至少一个碳-碳三键。炔基可以是未取代的或被一个或多个包括但不限于如本文中所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮基、硝基、硅烷基、磺基-氧代或巯基的基团取代。

[0094] 如本文中所使用,术语“芳族基团”是指在分子平面上方和下方具有离域 π 电子的环状云的环结构,其中 π 云包含 $(4n+2)$ 个 π 电子。芳香性的进一步讨论参见Morrison和Boyd, Organic Chemistry (第5版,1987),第13章,标题为“Aromaticity”,第477-497页,其通过援引加入本文。术语“芳族基团”包括芳基和杂芳基二者。如本文中所使用,术语“芳基”是包含任何碳系芳族基团的基团,其包括但不限于苯、萘、苯基、联苯、蒽等。芳基可以是取代的或未取代的。芳基可以被一个或多个包括但不限于如本文中所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、 —NH_2 、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮基、硝基、硅烷基、磺基-氧代或巯基的基团取代。术语“联芳基”是芳基的具体种类,并且包括在

“芳基”的定义内。此外,芳基可以是单环结构或包含多环结构,所述多环结构是稠合的环结构或通过一个或多个桥连基团(例如碳碳键)连接。例如联芳基的两个芳基通过稠合的环结构键连在一起(如在萘中),或者通过一个或多个碳碳键相连接(如在联苯中)。

[0095] 如本文中所使用,术语“醛”通过式 —C(O)H 表示。贯穿本说明书,“C(O)”是羰基(即 C=O)的简写符号。

[0096] 如本文中所使用,术语“胺”或“氨基”由式 $\text{—NA}^1\text{A}^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为氢或如本文中所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。氨基的具体实例为 —NH_2 。

[0097] 如本文中所使用,术语“烷基氨基”由式 —NH(—烷基) 表示,其中烷基如本文中所所述。代表性实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、(仲丁基)氨基、(叔丁基)氨基、戊基氨基、异戊基氨基、(叔戊基)氨基、己基氨基等。

[0098] 如本文中所使用,术语“二烷基氨基”由式 —N(—烷基)_2 表示,其中烷基如本文中所所述。代表性的实例包括但不限于二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二丁基氨基、二异丁基氨基、二(仲丁基)氨基、二(叔丁基)氨基、二戊基氨基、二异戊基氨基、二(叔戊基)氨基、二己基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-丙基氨基、N-乙基-N-丙基氨基等。

[0099] 如本文中所使用,术语“羧酸”由式 —C(O)OH 表示。

[0100] 如本文中所使用,术语“酯”由式 —OC(O)A^1 或 —C(O)OA^1 表示,其中 A^1 可以是如本文中所所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文中所使用,术语“聚酯”由式 $\text{—(A}^1\text{O(O)C—A}^2\text{—C(O)O)}_a\text{—}$ 或 $\text{—(A}^1\text{O(O)C—A}^2\text{—OC(O))}_a\text{—}$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为如本文中所所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基,并且“a”是1至500的整数。“聚酯”如描述通过使具有至少两个羧酸基团的化合物与具有至少两个羟基的化合物反应产生的基团的术语来使用。

[0101] 如本文中所使用,术语“醚”由式 A^1OA^2 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为如本文中所所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文中所使用,术语“聚醚”由 $\text{—(A}^1\text{O—A}^2\text{O)}_a\text{—}$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为如本文中所所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基,并且“a”是1至500的整数。聚醚基的实例包括聚氧化乙烯、聚氧化丙烯和聚氧化丁烯。

[0102] 如本文中所使用,术语“卤代”、“卤素”或“卤化物”可互换地使用并且是指F、Cl、Br或I。

[0103] 如本文中所使用,术语“拟卤化物(pseudohalide)”、“拟卤素”或“拟卤代(pseudohalo)”可互换地使用,并且是指表现基本上类似于卤化物的官能团。这样的官能团包括例如氰基、氰硫基、叠氮基、三氟甲基、三氟甲氧基、全氟烷基和全氟烷氧基。

[0104] 如本文中所使用,术语“杂烷基”是指包含至少一个杂原子的烷基。合适的杂原子包括但不限于O、N、Si、P和S,其中氮、磷和硫原子任选地被氧化,并且氮杂原子任选地被季铵化。杂烷基可如上述对于烷基所定义地被取代。

[0105] 如本文中所使用,术语“杂芳基”是指具有至少一个掺入芳族基团环内的杂原子的芳族基团。杂原子的实例包括但不限于氮、氧、硫和磷,其中N-氧化物、硫氧化物和二氧化物是允许的杂原子取代基。杂芳基可以是取代的或未取代的。杂芳基可以被一个或多个包括

但不限于如本文中所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、硅烷基、磺基-氧代或巯基的基团取代。杂芳基可以为单环,或者可为稠合的环系。杂芳基包括但不限于呋喃基、咪唑基、嘧啶基、四唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-甲基吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、哒嗪基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基和吡唑并嘧啶基。杂芳基的其它非限制性实例包括但不限于吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、吲唑基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基和吡啶并[2,3-b]吡嗪基。

[0106] 如本文中所使用,术语“杂环”或“杂环基”可互换地使用并且指单环或多环芳族或非芳族环系,其中至少一个环成员不是碳。因此,所述术语包括但不限于“杂环烷基”、“杂芳基”、“双环杂环”和“多环杂环”。杂环包括吡啶、嘧啶、呋喃、噻吩、吡咯、异噁唑、异噻唑、吡唑、噁唑、噻唑、咪唑、噁唑(包括1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑和1,3,4-噁二唑)、噻二唑(包括1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑和1,3,4-噻二唑)、三唑(包括1,2,3-三唑、1,3,4-三唑)、四唑(包括1,2,3,4-四唑和1,2,4,5-四唑)、哒嗪、吡嗪、三嗪(包括1,2,4-三嗪和1,3,5-三嗪)、四嗪(包括1,2,4,5-四嗪)、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、氮杂环丁烷、四氢吡喃、四氢呋喃、二噁烷等。术语杂环基和可为C2杂环基、C2-C3杂环基、C2-C4杂环基、C2-C5杂环基、C2-C6杂环基、C2-C7杂环基、C2-C8杂环基、C2-C9杂环基、C2-C10杂环基、C2-C11杂环基等,直至并包括C2-C18杂环基。例如,C2杂环基包括具有两个碳原子和至少一个杂原子的基团,其包括但不限于氮丙啶基、二氮杂环丁烷基、二氢diazetyl、环氧乙烷基、硫杂丙环基(thiiranyl)等。或者,例如C5杂环基包括具有五个碳原子和至少一个杂原子的基团,其包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、二氮杂环庚烷基、吡啶基等。应理解杂环基可通过环中的杂原子(化学上可能的)或包含在杂环中的一个碳键连。

[0107] 如本文中所使用,术语“双环杂环”或“双环杂环基”是指其中至少一个环成员不是碳的环系。双环杂环基涵盖这样的环系,其中芳族环与另一芳族环稠合,或者其中芳族环与非芳族环稠合。双环杂环基涵盖这样的环系,其中苯环与包含1,2或3个环杂原子的5-、6-、7-或8-元环稠合,或者其中吡啶环与包含1,2或3个环杂原子的5-、6-、7-或8-元环稠合。双环杂环基包括但不限于吲哚基、吲唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、苯并呋喃基、喹啉基、喹喔啉基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并吡喃基、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基;1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基;以及1H-吡唑并[3,2-b]吡啶-3-基。

[0108] 如本文中所使用,术语“杂环烷基”是指脂族、部分不饱和或完全饱和的3-至14-元环系,其包括3至8个原子的单环和双环及三环环系。杂环烷基环系包含1至4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子,其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被取代。代表性的杂环烷基包括但不限于吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基。

[0109] 如本文中所使用,术语“多环”是指三个或更多个环系,即三环、四环、五环或其它稠合环系。多环环系可以是脂族部分不饱和的或完全饱和的,其可任选地包含一个到四个独立地选自氧、氮和硫的杂原子,其中氮和硫杂原子可任选地被氧化,并且氮杂原子可任选

地被取代。

[0110] 如本文中所使用,术语“羟基”或“羟”由式-OH表示。

[0111] 如本文中所使用,术语“酮”由式 $A^1C(O)A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为如本文中所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0112] 如本文中所使用,术语“叠氮化物”或“叠氮基”由式 $-N_3$ 表示。

[0113] 如本文中所使用,术语“硝基”由式 $-NO_2$ 表示。

[0114] 如本文中所使用,术语“腈”或“氰基”由式-CN表示。

[0115] 如本文中所使用,术语“磺基-氧代”由式 $-S(O)A^1$ 、 $-S(O)_2A^1$ 、 $-OS(O)_2A^1$ 或 $-OS(O)_2OA^1$ 表示,其中 A^1 可以为氢或如本文中所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。贯穿本说明书,“S(O)”为 $S=O$ 的简写符号。如本文中所使用的术语“磺酰基”是指由式 $-S(O)_2A^1$ 表示的磺基-氧代基团,其中 A^1 可以为氢或如本文中所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文中所使用,术语“砷”由式 $A^1S(O)_2A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为如本文中所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文中所使用,术语“亚砷”由式 $A^1S(O)A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为如本文中所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0116] 如本文中所使用,术语“巯基”由式-SH表示。

[0117] 如本文中所使用,“ R^1 ”、“ R^2 ”、“ R^3 ”、“ R^n ”(其中n为整数)可以独立地具有一个或多个以上所列基团。例如,如果 R^1 是直链烷基,则烷基的一个氢原子可任选地被羟基、烷氧基、烷基、卤化物等代替。根据所选择的基团,第一基团可掺入第二基团中,或者第一基团可以是第二基团的侧基(即连接的)。例如,就短语“包含氨基的烷基”而言,氨基可掺入烷基的主链中。或者,氨基可连接至烷基的主链上。所选择的一个或多个基团的性质会确定是否将第一基团嵌入或连接至第二基团。

[0118] 如本文中所述,本发明的化合物可包含“任选(地)被取代的”基团。通常,不管之前是否有术语“任选地”,术语“取代的”均意指指定基团的一个或多个氢被合适的取代基代替。除非另有指明,否则“任选地被取代的”基团可在基团的各个可取代位置具有合适的取代基,并且当可以用多于一个选自指定基团的取代基取代任何给定结构中的多于一个位置时,各个位置上的取代基可以相同或不同。本发明预期的取代基组合优选导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。除非明确相反地说明,还预期在某些方面中各取代基可进一步被任选地取代(即进一步被取代或未取代)。

[0119] 本文中所述的化合物可包含一个或多个双键,因此可能产生顺式/反式(E/Z)异构体以及其它构象异构体。除非相反地说明,否则本发明包括所有这样可能的异构体以及这样的异构体的混合物。

[0120] 除非相反地说明,否则化学键仅如实线而非如楔形线或虚线所示的式涵盖各个可能的异构体,例如各个对映异构体和非对映异构体以及异构体的混合物,例如外消旋或非外消旋(scalemic)混合物。本文中所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,因此可能产生非对映异构体和旋光异构体。除非相反地说明,否则本发明包括所有这样可能的非对映异构体及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分对映异构体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。立体异构体的混合物以及分离的特定立体异构体也包括在内。在用于制备这样的化合物的合成过程期间,或者在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异

构化的过程中,这样的过程的产物可以是立体异构体的混合物。

[0121] 许多有机化合物以具有使平面偏振光的平面旋转的能力的旋光形式存在。在旋光化合物的描述中,前缀D和L或R和S用于表示分子的一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用来表示化合物旋转平面偏振光的符号,(-)或l是指化合物是左旋的。带有前缀(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些被称作立体异构体的化合物除了它们是彼此不能重叠的镜像之外都相同。特定的立体异构体也可以称为对映异构体,并且这样的异构体的混合物也常称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称作外消旋混合物。本文中所述的许多化合物可能具有一个或多个手性中心,并因此可以不同的对映异构体形式存在。如果需要,手性碳可用星号(*)指明。当在本公开的式中与手性碳的键被描绘为直线时,应理解在所述式内涵盖手性碳的(R)和(S)构型,以及因此也涵盖对映异构体及其混合物。如在本领域中所使用,当期望确定手性碳周围的绝对构型时,与手性碳连接的一个键可描绘为楔形线(与原子连接的键在平面上方)并且另一个可描绘为一系列短平行线或短平行线的楔形(与原子连接的键在平面下方)。Cahn-Ingold-Prelog体系可用于指定手性碳的(R)或(S)构型。

[0122] 本文中所述化合物包含为其天然同位素丰度和非天然丰度的原子。所公开的化合物可以是同位素标记或同位素取代的化合物,其与所述化合物相同,但一个或多个原子被原子质量或质量数与通常存在于自然界的原子质量或质量数不同的原子所代替。可掺入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、硫、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素还包括其前药的化合物以及所述化合物或所述前药的药学上可接受的盐,其在本发明的范围内。某些同位素标记的本发明的化合物,例如其中掺入放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些可用于药物和/或底物组织分布的测定。氘化的(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素由于其容易制备和可检测性而是特别优选的。此外,具有较重同位素(诸如氘,即 ^2H)的取代由于较大的代谢稳定性而可以提供某些治疗益处,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求,因此在某些情况下可以是优选的。本发明的同位素标记的化合物及其前药通常可通过进行下述方法,通过用易于得到的同位素标记试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0123] 本发明中所述化合物可以溶剂合物形式存在。在一些情况中,用于制备溶剂合物的溶剂是水溶液,则通常将所述溶剂合物称为水合物。化合物可以水合物的形式存在,其可例如通过由溶剂或水溶液结晶来获得。就此而言,可使1、2、3个或任何任意数目的溶剂或水分子与本发明的化合物结合来形成溶剂合物和水合物。除非相反地说明,本发明包括所有这样可能的溶剂合物。

[0124] 术语“共晶”意指两个或更多个分子的物理结合,这归因于其通过非共价相互作用的稳定性该分子络合物的一个或多个组分在晶格中提供稳定的骨架。在某些情况下,包嵌分子以无水物或溶剂合物的形式掺入晶格中,参见例如“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?” Almarasson, O. 等人, The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004。共晶的实例包括对甲苯磺酸和苯磺酸。

[0125] 应理解本文中所述的某些化合物可以平衡的互变异构体存在。例如,酮与 α -氢可以平衡的酮式和烯醇式存在。同样,酰胺与N-氢可以平衡的酰胺形式和亚胺酸形式存在。作

为另一实例,吡唑可以两个互变异构形式存在。除非相反地说明,本发明包括所有这样可能的互变异构体。

[0126] 已知化学物质形成以不同次序状态存在的固体,将其称为多晶型形式或变形(modification)。多晶型物质的不同变形可在其物理性质上有很大不同。本发明的化合物可以不同的多晶型形式存在,其中特定变形可能是亚稳的。除非相反地说明,本发明包括所有这样可能的多晶型形式。在某些实施方案中,多晶型物从选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丙酮乙腈、乙酸乙酯、己烷及其两种或更多种的混合物的溶剂结晶。另外,所述多晶型物可从这样的溶剂,利用加热、冷却和真空干燥中一种或多种,在使用或不使用种晶下结晶。

[0127] 本文中所公开的某些材料、化合物、组合物和组分可商购获得或使用本领域技术人员公知的技术容易地合成。例如,用于制备所公开的化合物和组合物的原料和试剂从商业供应商(例如Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.)、Acros Organics (Morris Plains, N.J.)、Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.)或Sigma (St. Louis, Mo.))获得,或者通过本领域技术人员已知的方法按参考文献给出的方法制备,例如Fieser和Fieser的Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley and Sons, 1991); Rodd的Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991); March的Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 第4版); 和Larock的Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

[0128] 除非另外明确说明,决不意图将本文中所示出的任何方解释为需要将其步骤以特定的顺序实施。因此,当方法权利要求没有真正记载其步骤遵循顺序,或在权利要求书和说明书中并没有另外具体说明这些步骤限于具体顺序时,决不意在以任何方面推断顺序。这对于任何可能的用于解释的非表达基础均成立,包括关于步骤或操作流程的安排的逻辑问题;得自语法组织或标点的明确含义;以及在说明书中描述的实施方案的数目或类型。

[0129] 公开用于制备本发明的组合物的组分以及在本文中公开的方法中使用的组合物本身。本文中公开这些和其它材料,应当理解当公开这些材料的组合、子集、相互关系、组等,而不能够明确地公开这些化合物的各个不同单独和集合的组合与排列时,本文中具体涵盖和描述每一个。例如,如果公开并讨论了特定化合物,并且讨论了对许多分子(包括所述化合物)可以进行许多修饰,除非另外相反地说明,则具体涵盖了化合物的各个和每个组合和排列以及可能的修饰。因此,如果公开了一类分子A、B与C以及一类分子D、E和F,并且公开了组合分子的实例A-D,那么即使如果并未单独地记载每一个,它们单独地以及共同地被认为都是所指的组合,认为已公开A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E和C-F。类似地,还公开了这些的任何子集或组合。因此,应认为已公开例如A-E、B-F和C-E的亚组。该概念适用于本申请的所有方面,包括但不限于制备和使用本发明的组合物的方法的步骤。因此,如果存在可以实施的许多额外步骤,应当理解这些额外步骤中的每一个可以用本发明的方法的任何具体实施方案或实施方案的组合来实施。

[0130] 应理解本文中公开的组合物具有某些功能。本文中公开了实现所公开的功能的某些结构要求,应理解存在可实现相同功能(与公开结构相关)的多种结构,并且这些结构通常会取得相同的结果。

[0131] B. 化合物

[0132] 本文中公开的化合物包含手性碳。当在所公开的式中手性碳显示为直线时,应当理解所述手性碳的(R)和(S)构型以及由此的单独的对映异构体及其混合物均涵盖在所述式中。如本领域中所使用,当期望具体说明关于手性碳的绝对构型时,连接至所述手性碳的一个键可以描述为楔形(平面上的原子的键),并且另一个键可以描述为一系列或楔形的短平行线(平面下的原子的键)。在式中对一个手性碳构型的描述对这样的式中任何其它手性碳的构型是非限制性的。

[0133] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物,其为单磷酸化吉西他滨类似物(在本文中也称为核苷类似物、核苷类似物前药和/或吉西他滨衍生物或前药)。

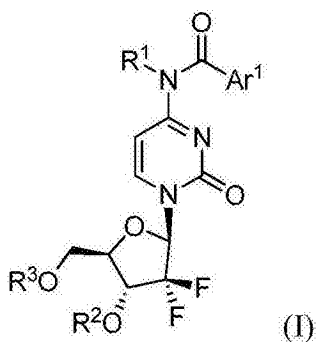
[0134] 不希望被理论束缚,相信吉西他滨(dFdC)的细胞内激活的限速步骤预测为通过dCK催化的dFdC的磷酸化,以生成dFdCMP(参见图1)。为绕过该限速步骤,我们提供本文中所述的单磷酸化化合物。

[0135] 更具体地,吉西他滨首先通过平衡核苷转运蛋白1(ENT1),并且较低程度地通过浓缩核苷转运蛋白1(CNT1)和浓缩核苷转运蛋白3(CNT3)的作用被运输入细胞。一旦在细胞内,吉西他滨通过多种机制发挥抗增殖活性。首先,吉西他滨必须通过在限速步骤中由dCK细胞内磷酸化以生成吉西他滨单磷酸酯(dFdCMP)。该单磷酸酯形式随后通过核苷酸激酶磷酸化以产生活性代谢产物吉西他滨二磷酸酯(dFdCDP)和吉西他滨三磷酸酯(dFdCTP)。所述三磷酸酯形式当被掺入DNA或RNA中时作为掩蔽性的链终止子起作用。吉西他滨被称作“掩蔽性的链终止子”是由于以下事实:一旦dFdCTP被掺入到新合成的DNA链后,DNA聚合酶能够在复制被阻滞之前掺入一个额外的核苷酸。因此,在停止的复制叉处,掺入的吉西他滨不受复制型DNA聚合酶的外切核酸酶活性的影响。除了作为掩蔽性的链终止子起作用,吉西他滨还抑制嘧啶生物合成途径中的多个步骤。dFdCDP抑制核糖核苷酸还原酶,而dFdCTP抑制CTP合成酶和脱氧胞苷一磷酸脱氨基酶(图1)。这些酶的抑制导致细胞CTP和dCTP库减少,并最终增加细胞内吉西他滨与天然核苷酸的摩尔比率。吉西他滨降低竞争性天然嘧啶的细胞水平并从而增加dFdCTP掺入DNA和RNA链的可能性的能力被称作“自增强”。对其活性有所损害,吉西他滨在细胞内和血浆中通过胞苷脱氨酶迅速脱氨以得到无活性代谢物2',2'-二氟脱氧尿苷(dFdU)。此外,dFdCMP通过脱氧胞苷酸脱氨酶细胞内脱氨以形成无活性代谢物dFdUMP。本发明的化合物保护胞嘧啶碱基的胺基团免于脱氨基作用

[0136] 重要地是,最初对吉西他滨疗法敏感的许多类型的癌症随时间产生吉西他滨耐药性。癌症细胞产生吉西他滨耐药性的已知机制为1) 损失对于细胞内吉西他滨激活的最初磷酸化步骤所需的dCK活性;2) 核糖核苷酸还原酶的过表达,其增加dCTP的细胞库,这与吉西他滨竞争性掺入DNA中;3) 损失核苷转运蛋白功能,其显著减少吉西他滨的细胞摄取;以及4) 增强的胞苷脱氨酶催化的吉西他滨向dFdU的转化。为了绕过这些获得性吉西他滨耐药性的机制,本发明的单磷酸化化合物绕过对dCK磷酸化的需求,并快速转化为dFdCDP,以更有效地抑制核糖核苷酸还原酶。此外,本发明的单磷酸化化合物似乎不需要hENT1转运蛋白用于细胞进入,相反其通过被动扩散进入细胞。因此,具有损失的ENT1转运蛋白活性的细胞不会对本发明的化合物耐药。因此,本发明的化合物在已产生对于用吉西他滨治疗耐药的细胞中有效。

[0137] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物:

[0138]

[0139] (a) 其中Ar¹为:

[0140] (a) (i) 苯基或萘基,

[0141] 其中所述苯基或萘基被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代: 卤代、氰基、硝基、羟基、巯基、-NR^{9a}R^{9b}、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷氧基、C1-C6多卤代烷氧基、C1-C6羟基烷基、C1-C6烷硫基、任选被取代的苯基、任选被取代的苄基和任选被取代的苯氧基、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)NHR¹²、-OC(O)R¹²、-NHC(O)R¹²和-NHC(O)OR¹², 其中R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自氢、C1-C4烷基和胺保护基, 并且R¹²为C1-C6烷基; 或者

[0142] (a) (ii) 双环或多环稠合环系, 其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环, 或者稠合至4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环, 所述环烷基或杂环烷基稠合至另一芳基环,

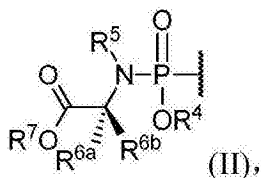
[0143] 其中所述双环或多环稠合环系的芳基环各自选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基;

[0144] 其中所述双环或多环稠合环系的芳基环任选地被1、2或3个独立地选自下列的基团取代: 卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基和C1-C6二烷基氨基;

[0145] 其中所述双环或多环稠合环系的环烷基或杂环烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代: 卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、氧代、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、-(C=O)OR⁸和-(C=O)NR^{9a}R^{9b}, 其中各个R⁸独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基, 并且R^{9a}和R^{9b}各自如上述所定义;

[0146] (b) 其中R¹选自氢、C1-C4烷基和胺保护基; 并且[0147] (c) (i) 其中R²选自氢和羟基保护基, 并且R³为具有式(II)所示结构的基团:

[0148]



[0149] 其中R⁴选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、Ar²、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)-Ar²;

[0150] 其中R⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-

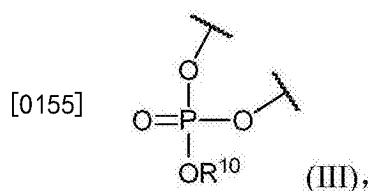
C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)- Ar^2 ;

[0151] 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 各自选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)- Ar^2 ,条件是各 R^{6a} 和 R^{6b} 不相同;并且

[0152] 其中 R^7 选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)和-(C1-C6烷基)- Ar^2 ;

[0153] 其中 Ar^2 为任选被取代的苯基、萘、单环杂芳基、双环杂芳基或多环杂芳基;或者

[0154] (c) (ii) 其中 R^2 和 R^3 一起构成具有式(III)所示结构的二价基团:



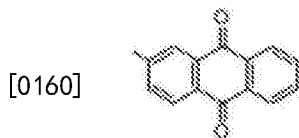
[0156] 其中 R^{10} 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、C2-C8杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6烷基)-(C3-C8环烷基)、-(C1-C6烷基)-(C2-C8杂环烷基)、-(C1-C6烷基)- Ar^2 ,其中 Ar^2 如上述所定义。

[0157] 在一个具体实施方案中, Ar^1 为(a) (ii) 双环或多环稠合环系,其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基的芳基环。在更具体的实施方案中, Ar^1 为(a) (ii) 双环稠合环系,其包括稠合至5-、6-、7-或8-元环烷基或杂环烷基,或者更具体地,5-、6-、7-或8-元杂环烷基的芳基环。在某些实施方案中,所述杂环烷基可为螺构型,例如螺(2,4)庚烷,其中一个或多个环原子为杂原子。在这样的化合物的更具体的实施方案中,所述芳基环为苯基或者包含1或2个选自O、S和N的杂原子的杂环烷基。在另一实施方案中,所述杂环烷基为包含一个或两个氧原子作为杂原子、一个或两个氮原子作为杂原子、一个或两个硫原子作为杂原子、一个氧和一个氮作为杂原子或者一个氮和一个硫作为杂原子的5-、6-、7-或8-元杂环烷基。

[0158] 在这样的化合物的另一具体实施方案中,所述杂环烷基未被取代或者具有1、2或3个独立地选自卤素、C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基和-(C=O)OR⁸的取代基,其中各个 R^8 独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基。羟基保护基是本领域公知的,特别是为了获得化学选择性,并且包括但不限于甲氧基甲基醚(MOM)、四氢吡喃基(THP)、叔丁基醚、烯丙基醚、苄基、四异丙基二亚硅烷基(TIPDS)、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷基(TBDPS)、乙酰基、特戊酸酯、丙酮化合物、苯甲酰基和亚苄基缩醛。在更具体的实施方案中,所述杂环烷基未被取代或者具有1、2或3个独立地选自氟、氯、溴、碘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、丙基、丁基、-(C=O)OH和-(C=O)OCH₃的取代基。

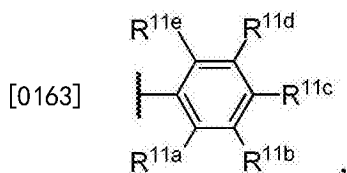
[0159] 在其它具体实施方案中, Ar^1 为多环稠合环系,其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基的芳基环,其中所述芳基环和环烷基结构中的一个或多个任选地被一个或多个选自-OH、-CN、-NH₂、氧代、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、-(C=O)OR⁸和-(C=O)NR^{9a}R^{9b}的基团取代,其中各个 R^8 独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基,并且 R^{9a}

和 R^{9b} 各自如上述所定义。在更具体的实施方案中, Ar^1 为下式的多环稠合环系:



[0161] 在其它实施方案中, Ar^1 为萘基、取代的萘基或取代的苯基。在更具体的实施方案中,所述萘基或苯基被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代:卤代、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C1-C4烷基)、 $-NH$ (C1-C4烷基)₂、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基、C1-C4多卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4单卤代烷氧基、C1-C4多卤代烷氧基、任选被取代的苯基、任选被取代的苄基和任选被取代的苯氧基、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NHR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 和 $-NHC(O)OR^{12}$,其中各个 R^{12} 为C1-C6烷基和胺保护基。适合的胺保护基是本领域已知的,并且包括但不限于Fmoc、BOC、Cbz、乙酰基、三氟乙酰胺、邻苯二甲酰亚胺、苄基、三苯基甲基胺、亚苄基胺和对甲苯磺酰胺。

[0162] 在更具体的实施方案中, Ar^1 为具有由下式所示的结构基团:



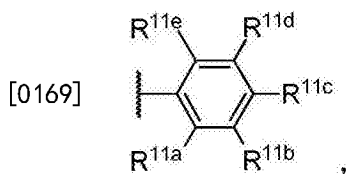
[0164] 其中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 和 R^{11e} 中的至少一个不为氢;

[0165] 其中 R^{11a} 和 R^{11e} 独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基、丁氧基、氰基、羟基、巯基、烷硫基、任选被取代的苄基、任选被取代的苯氧基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C1-C4烷基)和 $-N$ (C1-C4烷基)₂;

[0166] 其中 R^{11b} 和 R^{11d} 独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基、丁氧基、氰基、羟基、巯基、烷硫基、任选被取代的苯基、任选被取代的苄基、任选被取代的苯氧基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-NHC1-C4$ 烷基和 $-N$ (C1-C4烷基)₂;并且

[0167] 其中 R^{11c} 选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、 NH (C1-C4烷基) 三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基、丁氧基、氰基、羟基、巯基、烷硫基、任选被取代的苯基、任选被取代的苄基、任选被取代的苯氧基、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NHR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 和 $-NHC(O)OR^{12}$,其中 R^{12} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

[0168] 在其它实施方案中,其中 Ar^1 为具有由下式所示的结构基团:

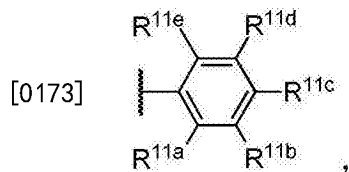


[0170] 其中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 和 R^{11e} 中的至少两个不为氢;并且

[0171] 其中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 和 R^{11e} 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、

丁基、丁氧基、氰基、羟基、巯基、烷硫基、任选被取代的苯基、任选被取代的苄基、任选被取代的苯氧基、硝基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (C1-C4烷基) 和 $-\text{N}$ (C1-C4烷基)₂、 $-\text{C}$ (O) R^{12} 、 $-\text{C}$ (O) OR^{12} 、 $-\text{C}$ (O) NHR^{12} 、 $-\text{OC}$ (O) R^{12} 、 $-\text{NHC}$ (O) R^{12} 和 $-\text{NHC}$ (O) OR^{12} ，其中 R^{12} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

[0172] 在其它实施方案中， Ar^1 为具有由下式所示的结构基团：

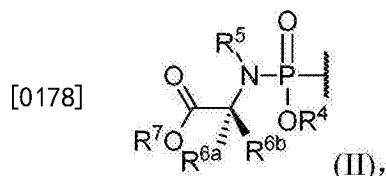


[0174] 其中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 和 R^{11e} 中的至少三个不为氢；并且

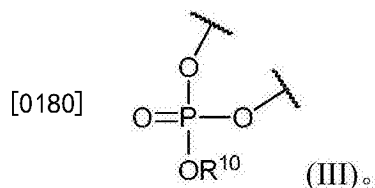
[0175] 其中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 和 R^{11e} 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基、丁氧基、氰基、羟基、巯基、烷硫基、任选被取代的苯基、任选被取代的苄基、任选被取代的苯氧基、硝基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (C1-C4烷基) 和 $-\text{N}$ (C1-C4烷基)₂、 $-\text{C}$ (O) R^{12} 、 $-\text{C}$ (O) OR^{12} 、 $-\text{C}$ (O) NHR^{12} 、 $-\text{OC}$ (O) R^{12} 、 $-\text{NHC}$ (O) R^{12} 和 $-\text{NHC}$ (O) OR^{12} ，其中 R^{12} 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

[0176] 在更具体的实施方案中， Ar^1 为萘基或苯基，其被氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基和丁氧基中的一个或多个取代。在其它实施方案中， Ar^1 为萘基或苯基，其被氯、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基及其组合中的一个或多个取代。

[0177] 所述化合物为单亚磷酰胺，其中 (c) (i) R^2 选自氢和羟基保护基，并且 R^3 为具有式 (II) 所示结构的基团：



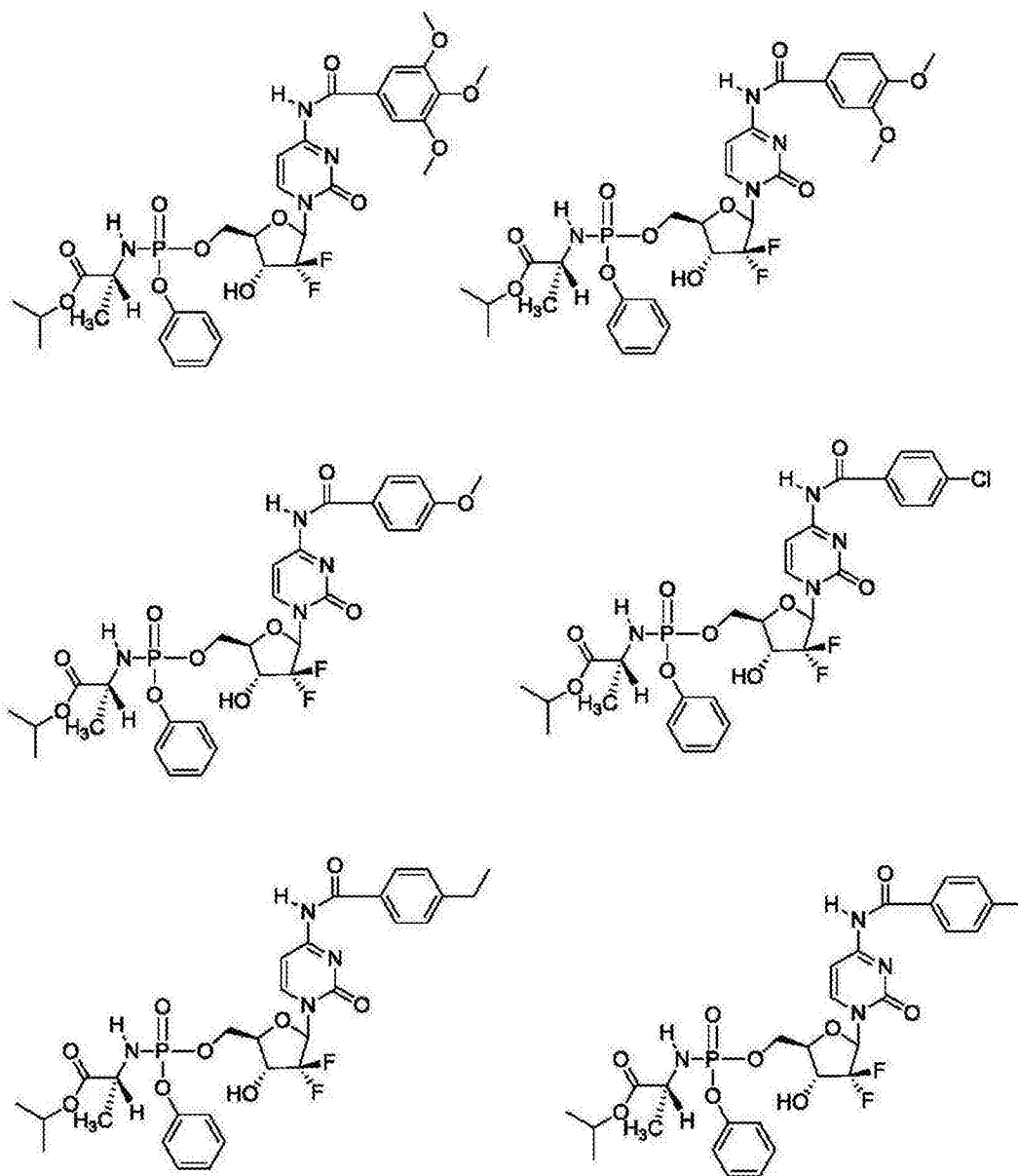
[0179] 或者为单-环状磷酸三酯，其中 R^2 和 R^3 一起构成具有式 (III) 所示结构的二价基团：



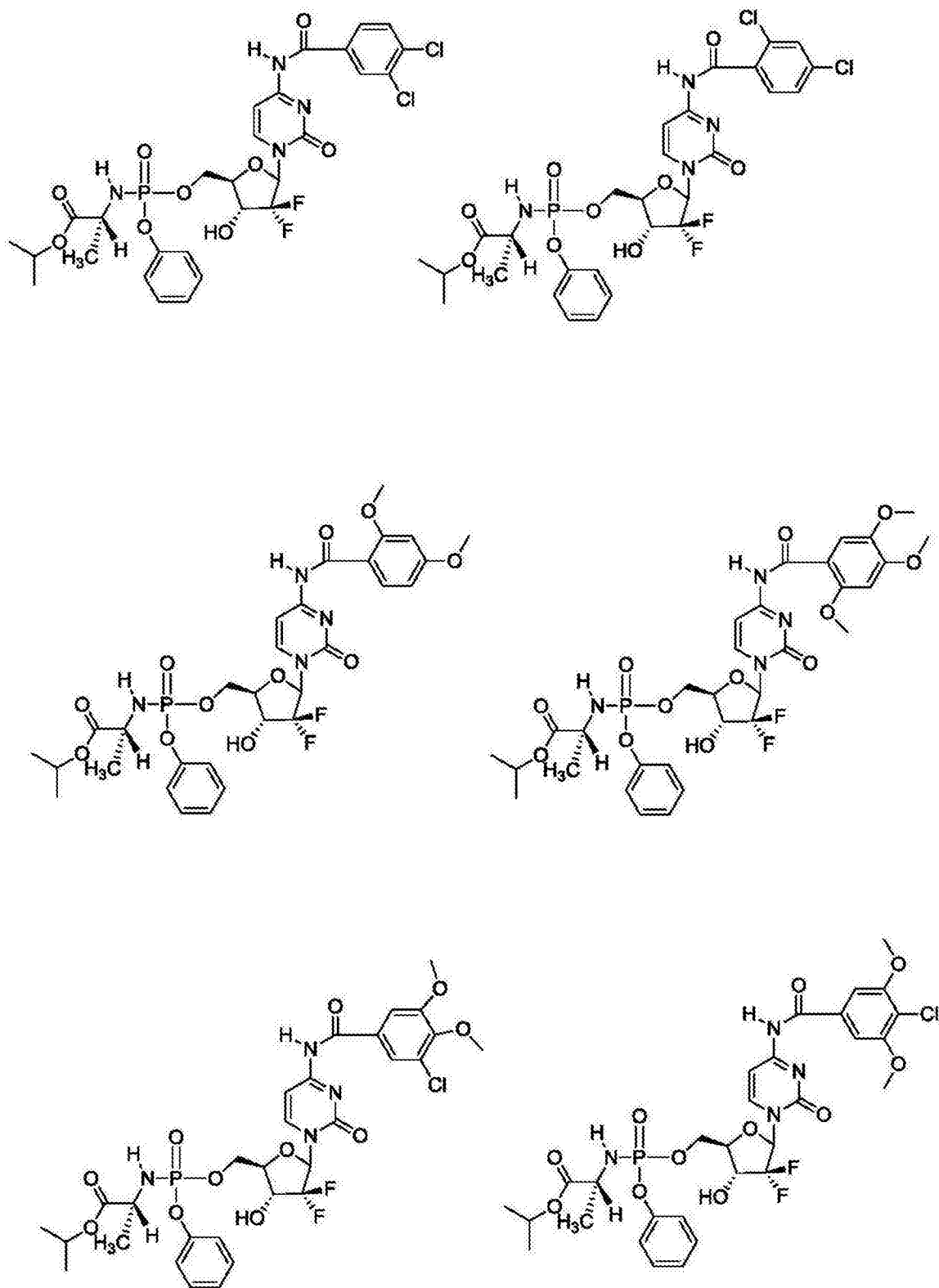
[0181] 在具体实施方案中，所述化合物为单亚磷酰胺，其中 (c) (i) R^2 选自氢和羟基保护基，并且 R^3 为具有由式 (II) 所示的结构基团。在其更具体的实施方案中， R^2 为氢， R^4 为任选被取代的苯基、C1-C6烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、 $-(\text{C1-C6烷基})-(\text{C3-C8环烷基})$ 和 $-(\text{C1-C6烷基})-\text{Ar}^2$ ，更具体地，苯基或烷基苯基， R^5 为氢， R^{6a} 为 C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基或 C1-C6多卤代烷基， R^{6b} 为氢，并且 R^7 为 C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基或 C1-C6多卤代烷基。在其另一更具体的实施方案中， R^{6a} 为 C1-C6烷基，并且 R^7 为 C1-C6烷基。

[0182] 本发明的所述化合物的具体实例包括但不限于具有选自以下结构的那些或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物：

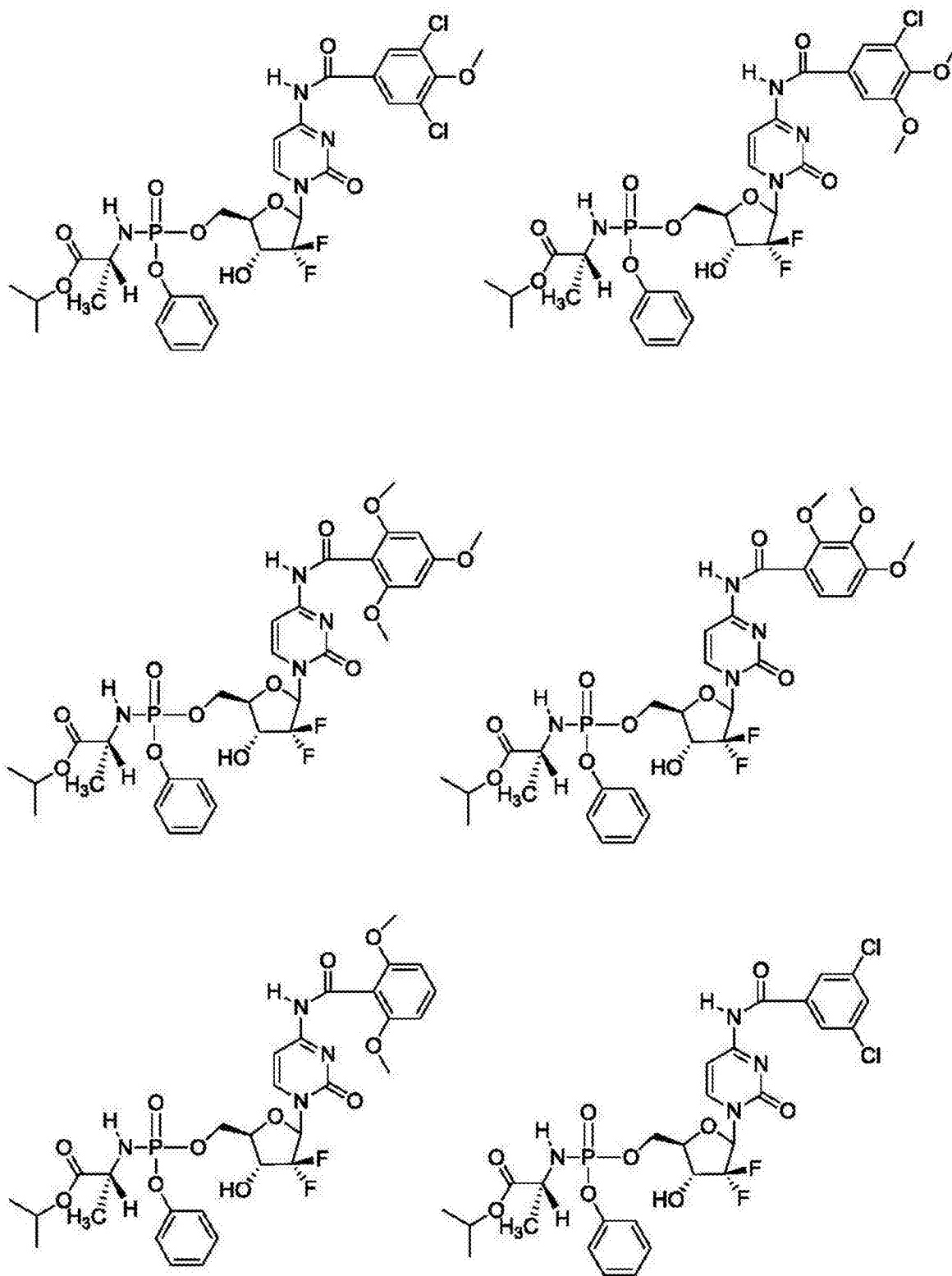
[0183]



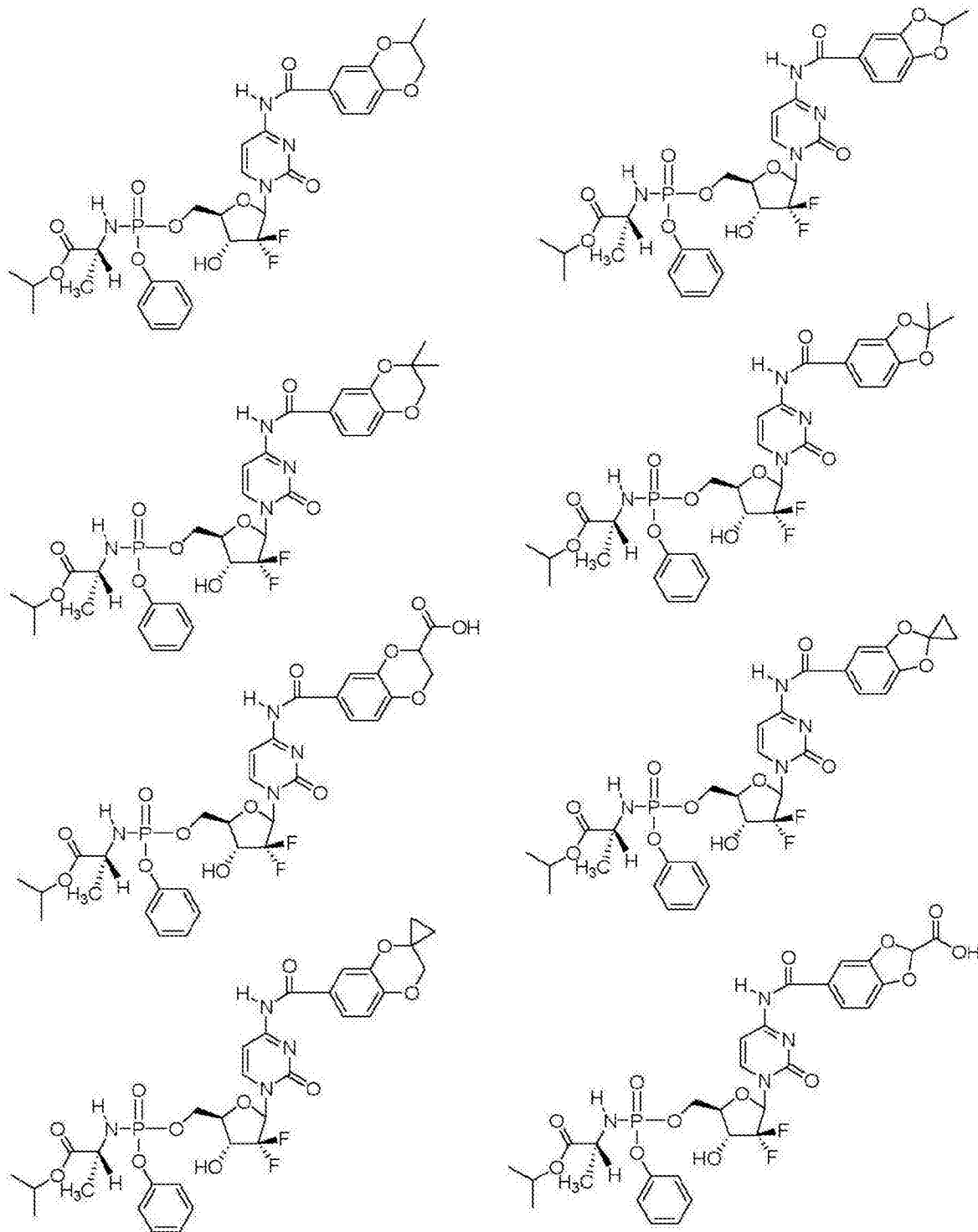
[0184]



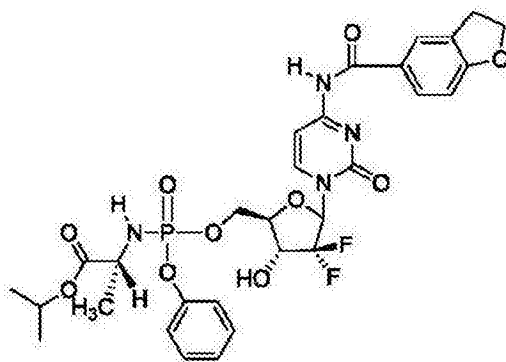
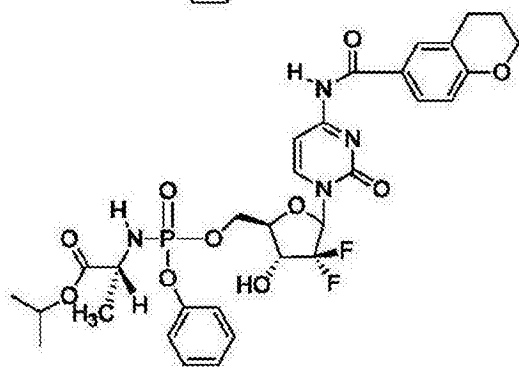
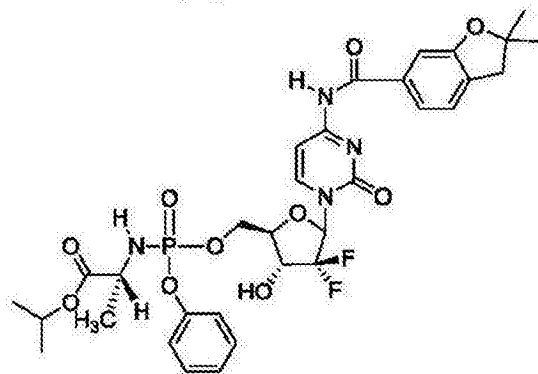
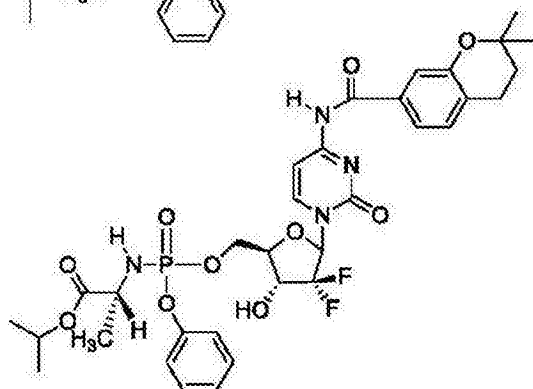
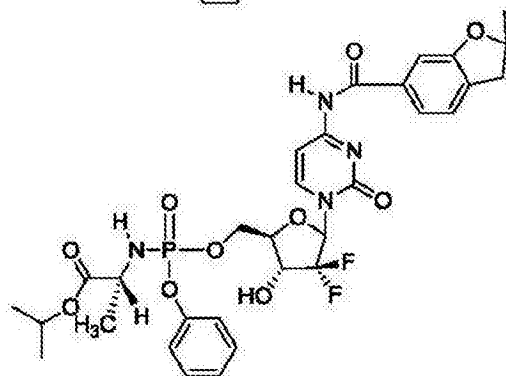
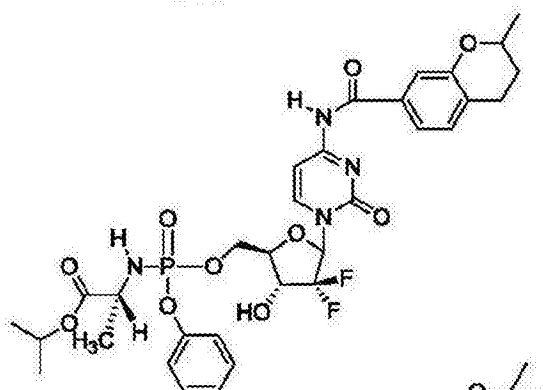
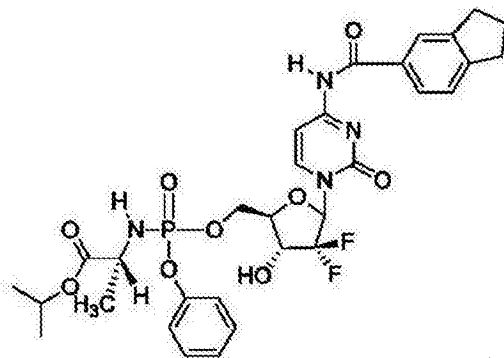
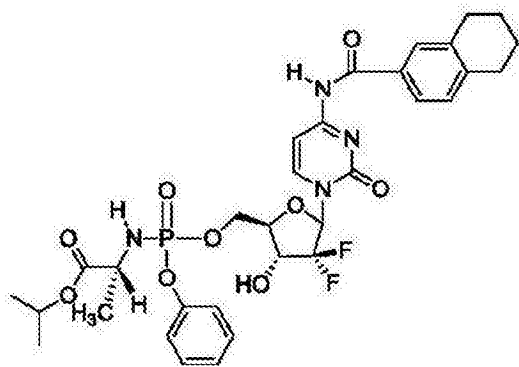
[0185]



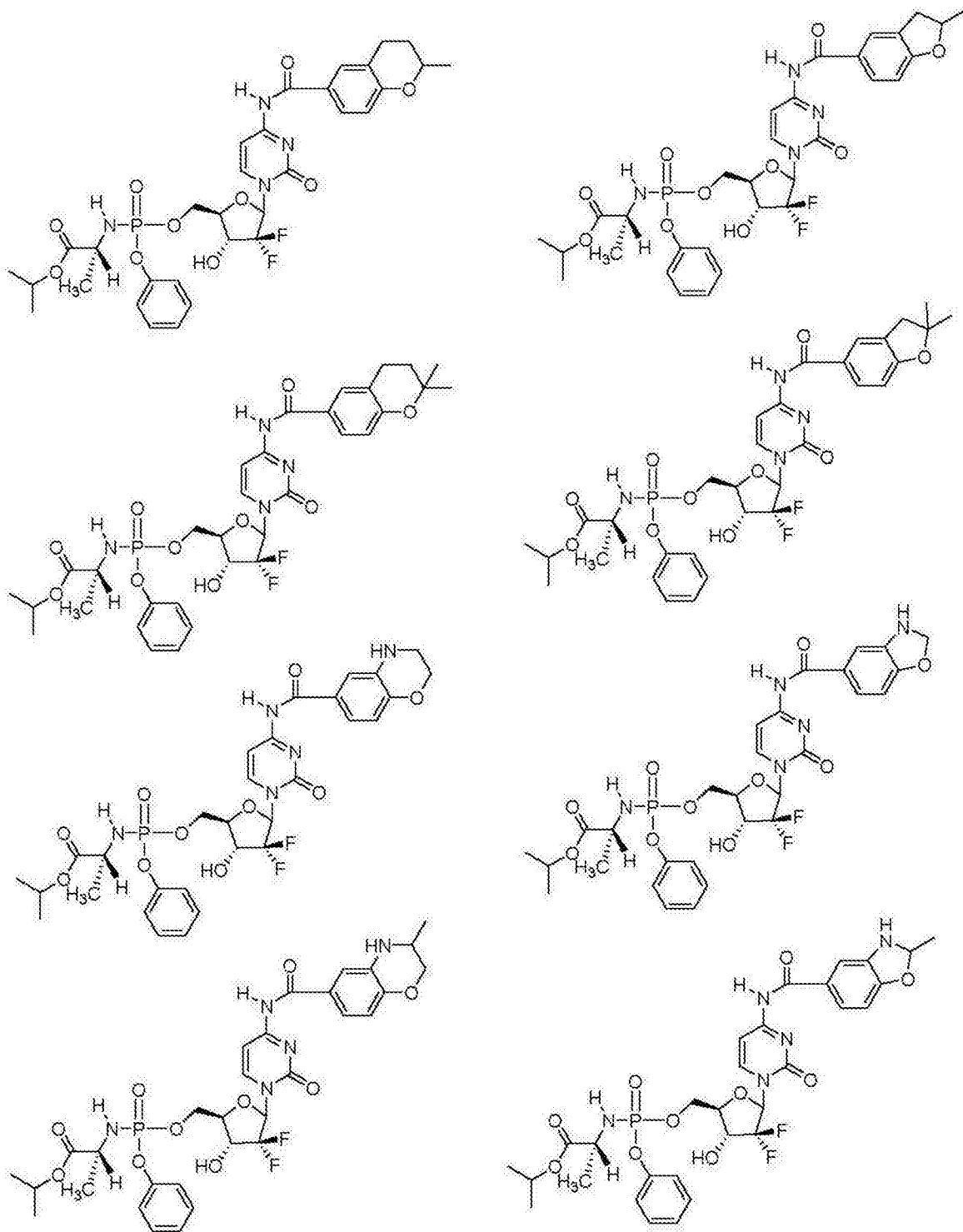
[0186]



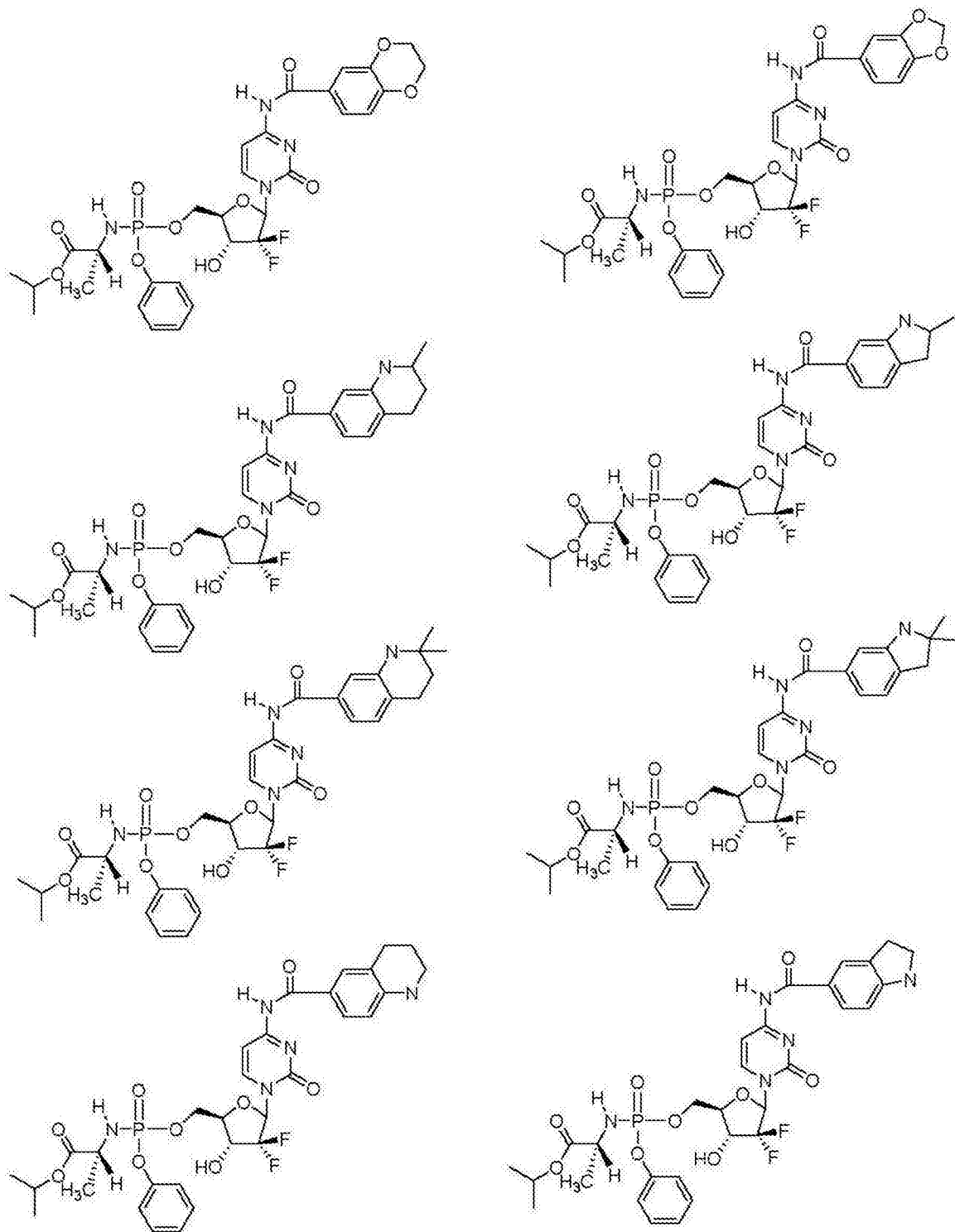
[0187]



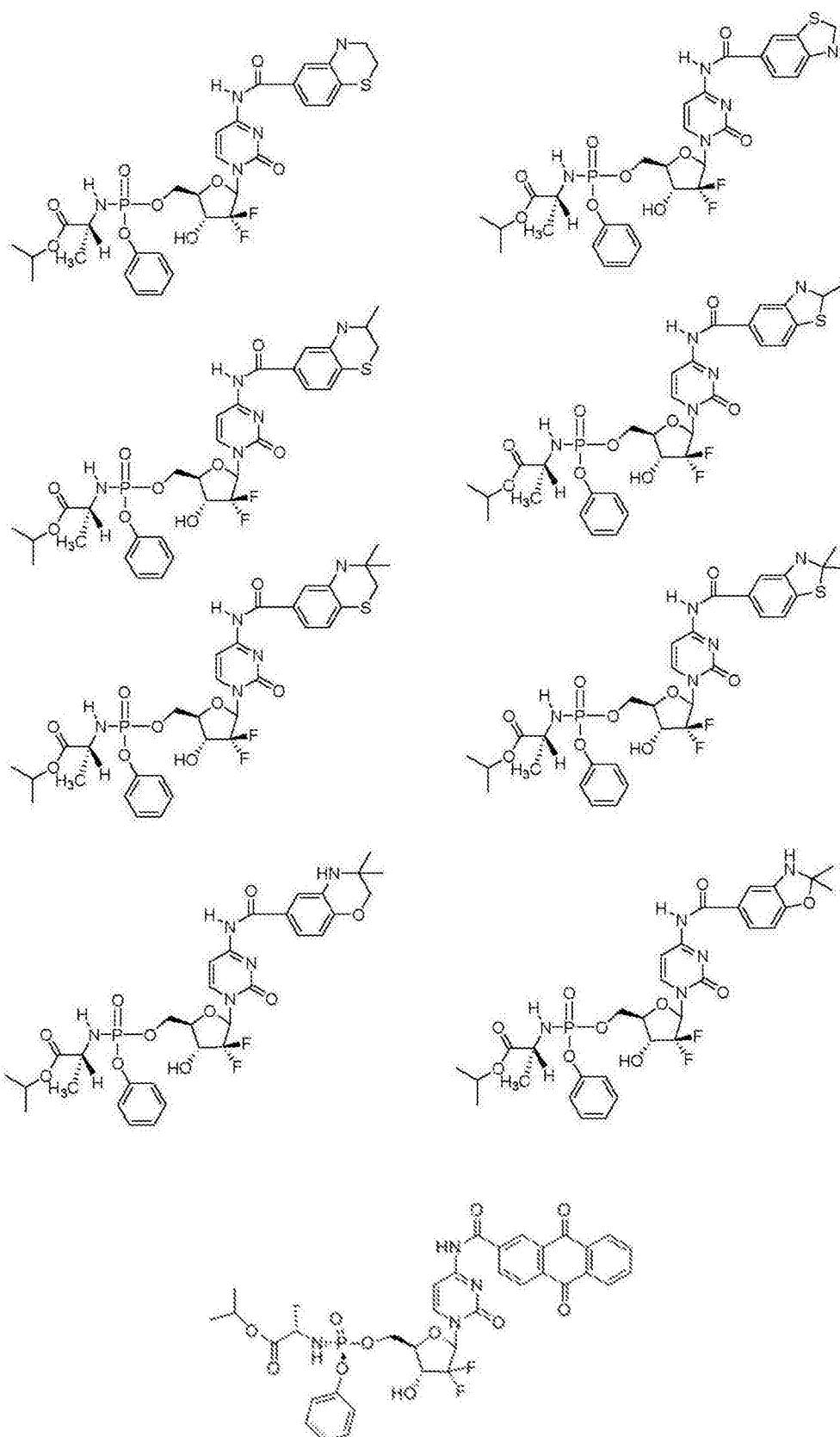
[0188]



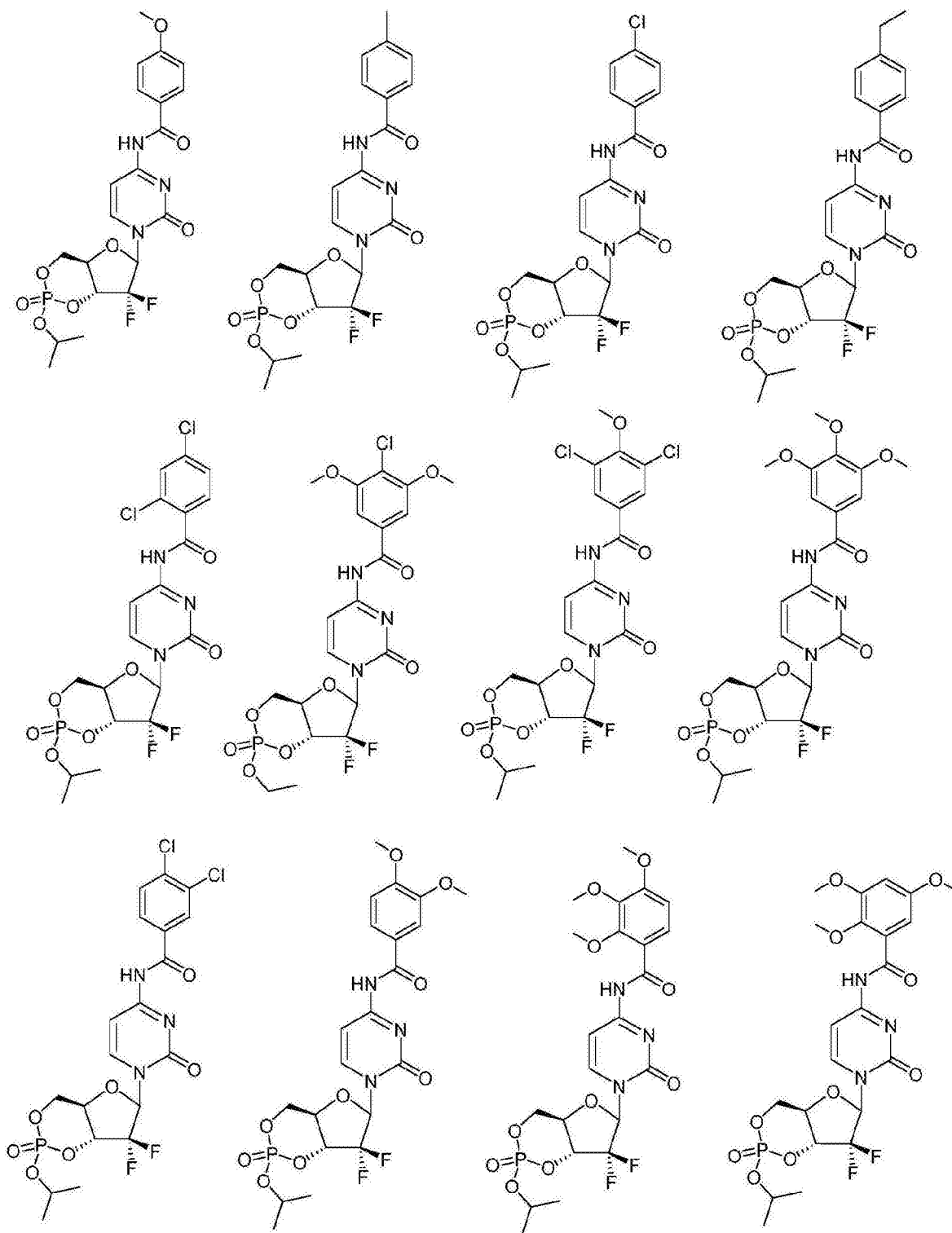
[0189]



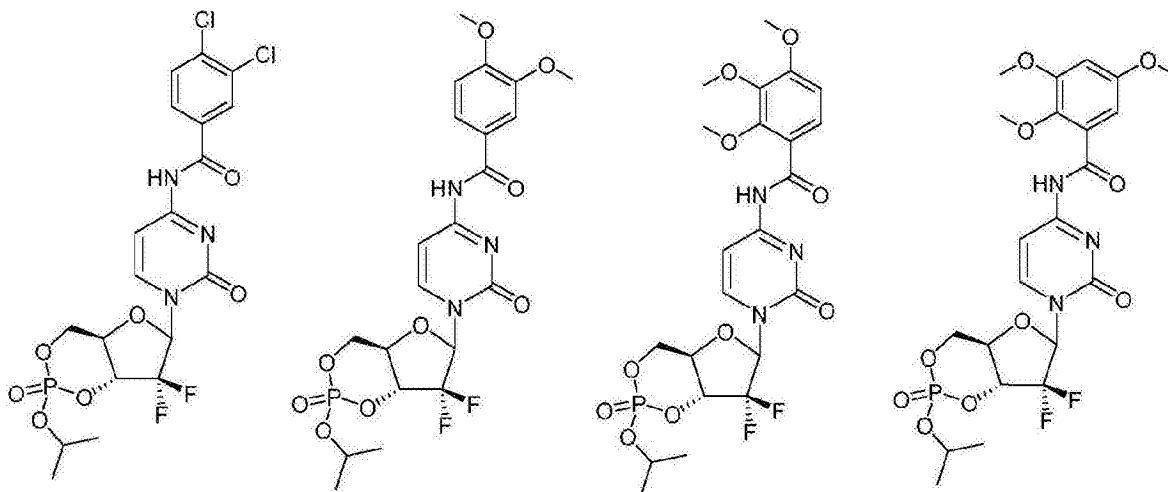
[0190]



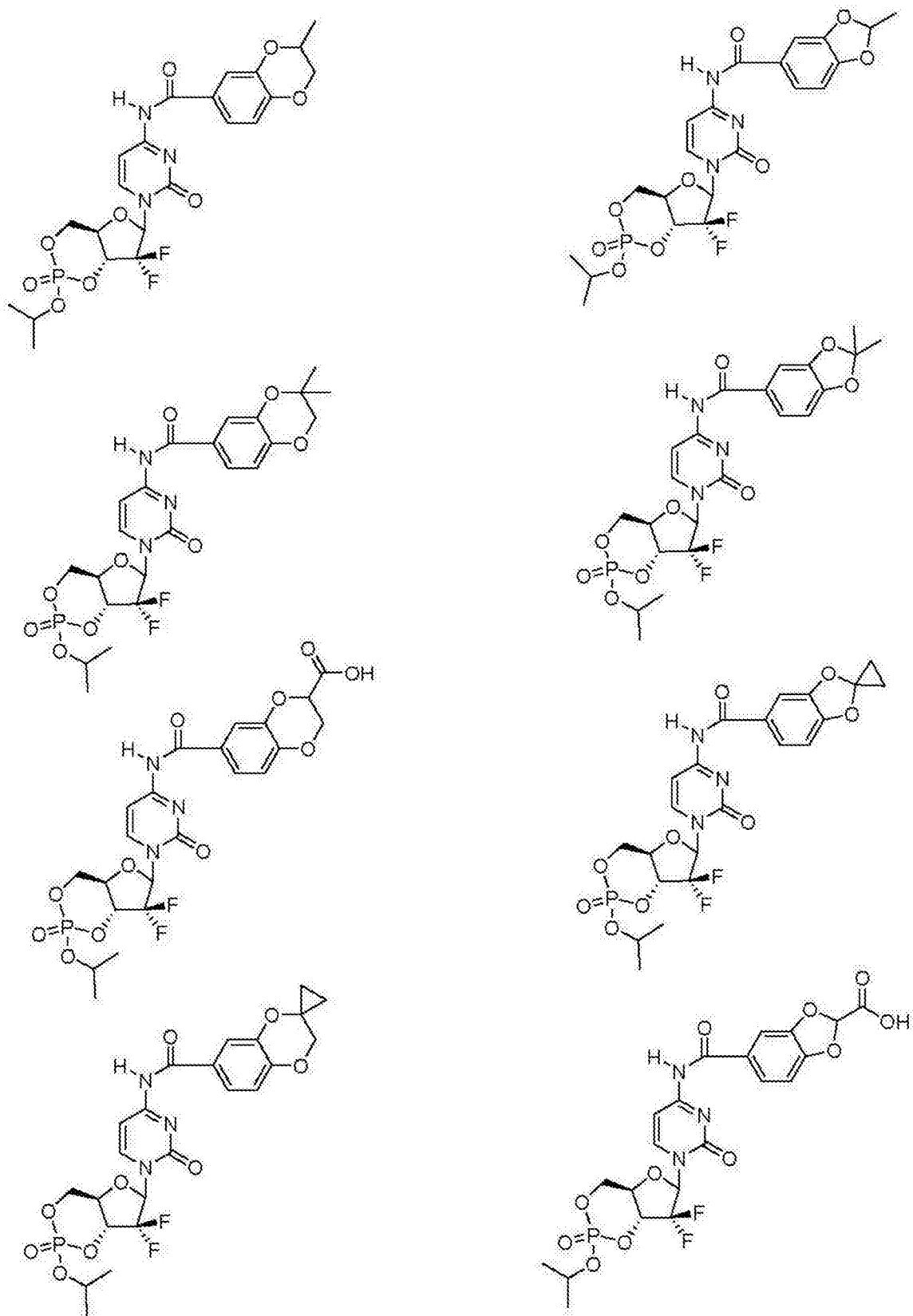
[0191]



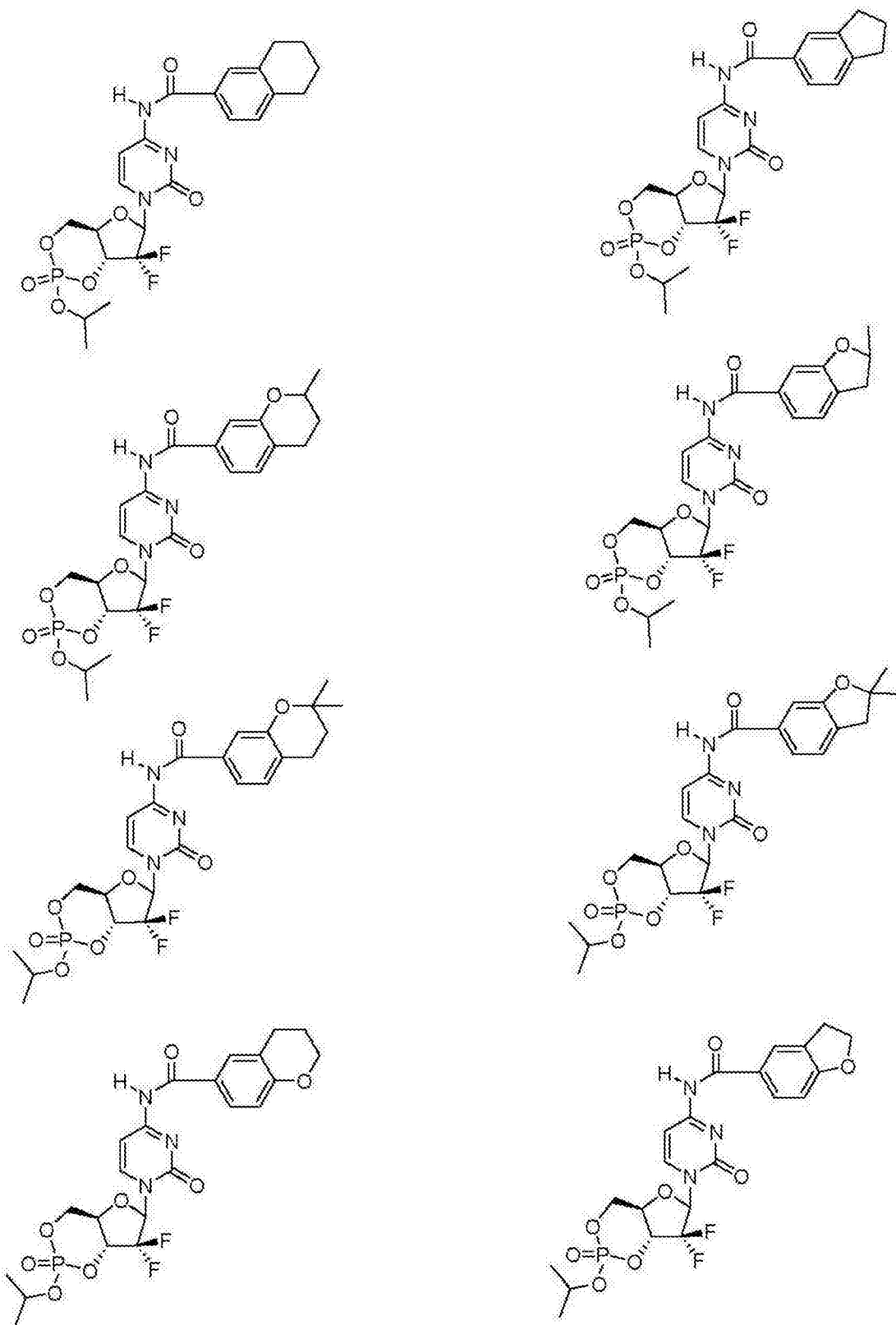
[0192]

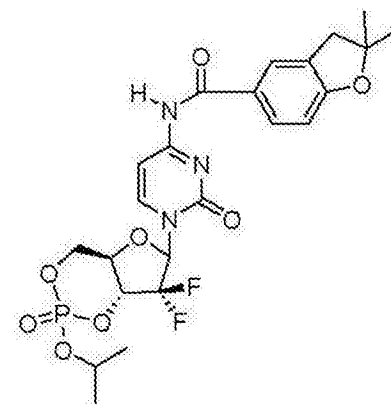
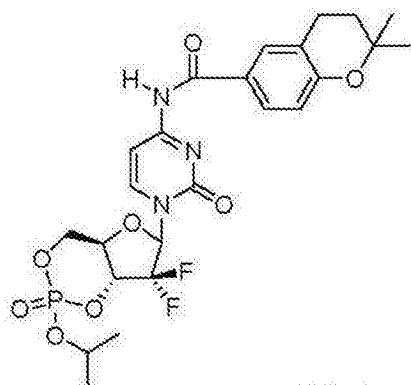
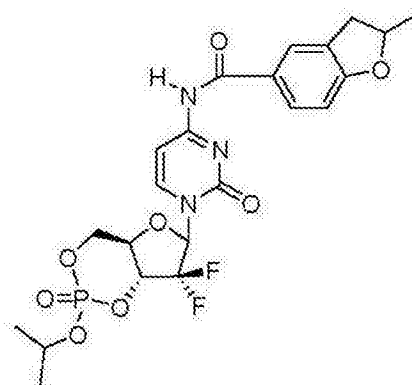
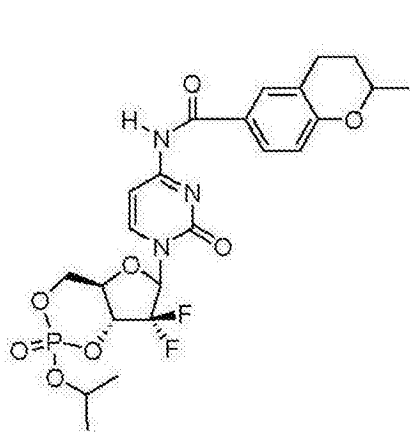


[0193]

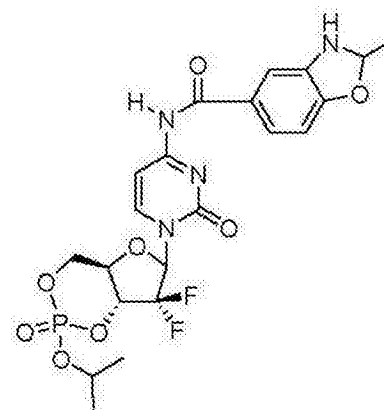
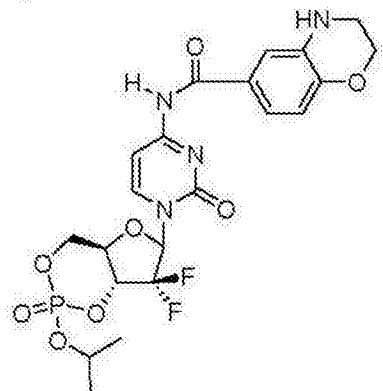
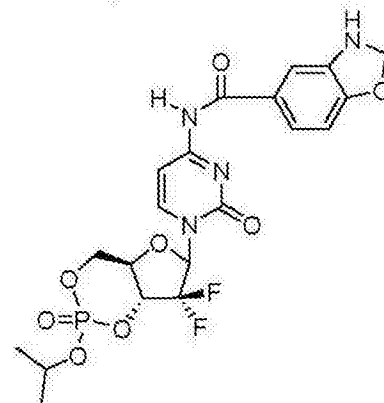
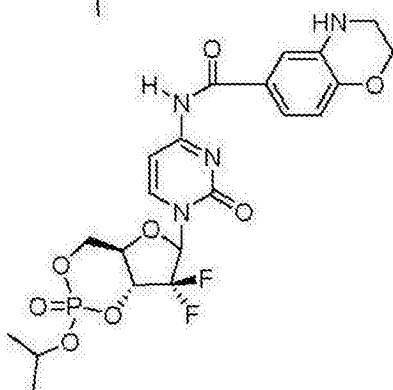


[0194]

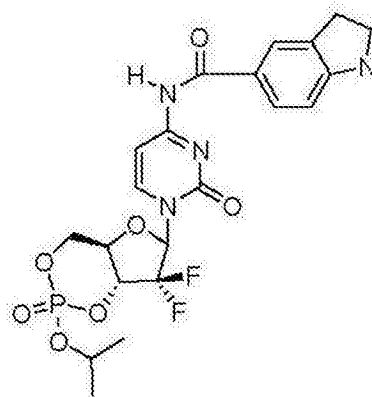
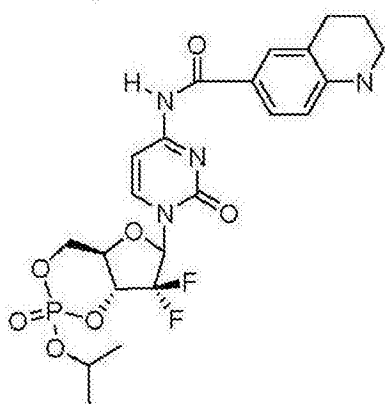
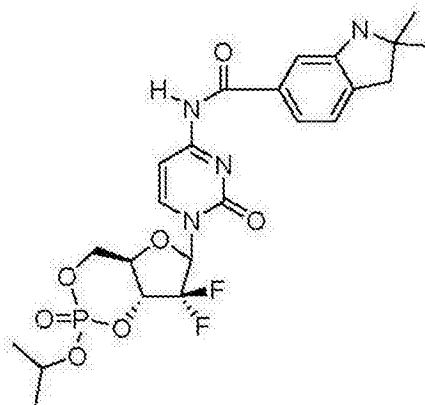
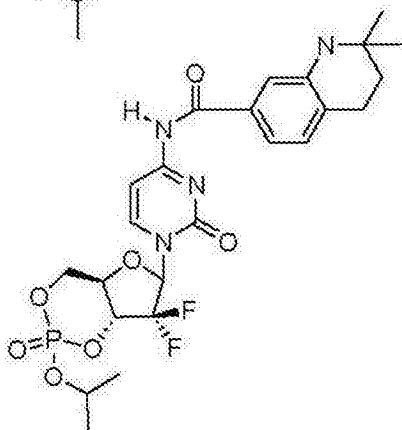
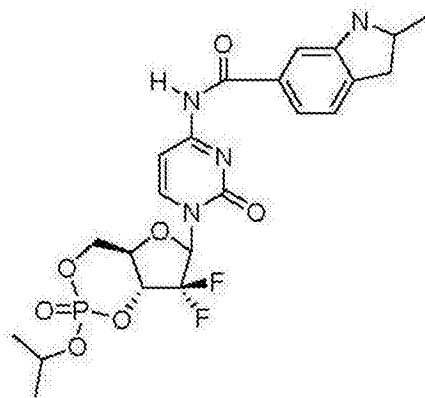
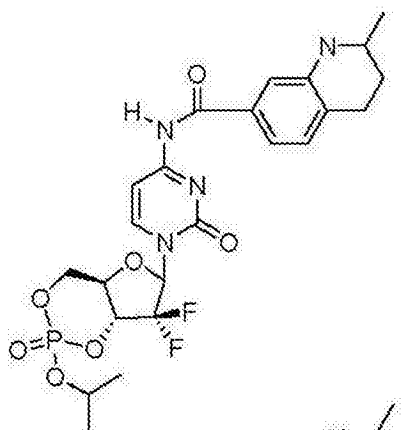
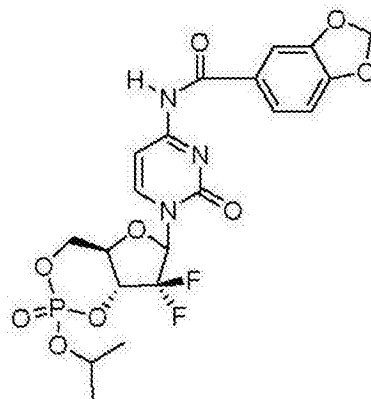
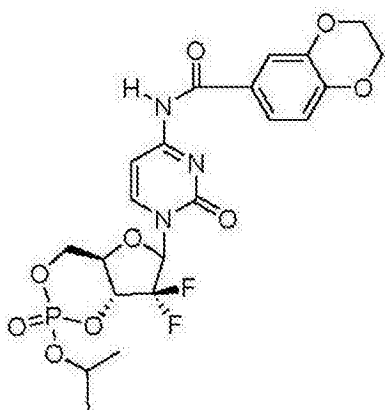




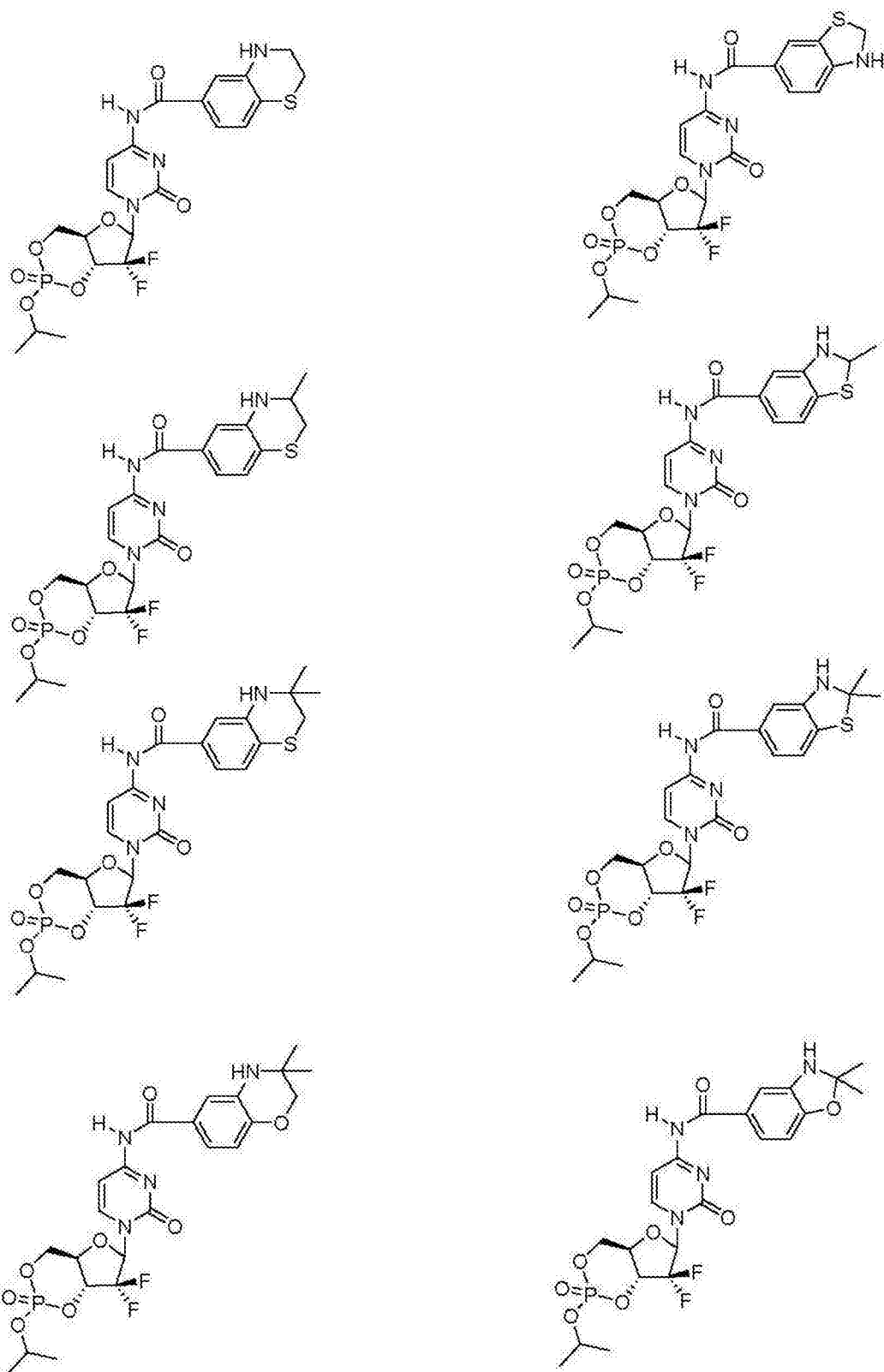
[0195]



[0196]

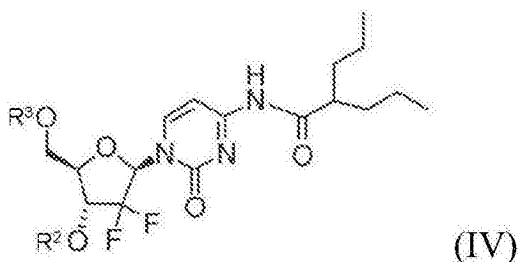


[0197]



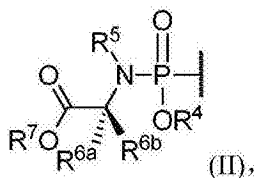
[0198] 在另一实施方案中,本发明涉及式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物:

[0199]



[0200] 其中 (i) R^2 选自氢和羟基保护基, 并且 R^3 为具有式 (II) 所示结构的基团:

[0201]



[0202] 其中 R^4 选自 C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基、C1-C6 多卤代烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、C2-C8 杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基)、-(C1-C6 烷基)-(C2-C8 杂环烷基) 和 -(C1-C6 烷基)- Ar^2 ;

[0203] 其中 R^5 选自氢、C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基、C1-C6 多卤代烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、C2-C8 杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基)、-(C1-C6 烷基)-(C2-C8 杂环烷基) 和 -(C1-C6 烷基)- Ar^2 ;

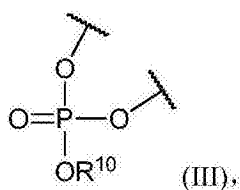
[0204] 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 各自选自氢、C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基、C1-C6 多卤代烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、C2-C8 杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基)、-(C1-C6 烷基)-(C2-C8 杂环烷基) 和 -(C1-C6 烷基)- Ar^2 , 条件是各 R^{6a} 和 R^{6b} 不相同; 并且

[0205] 其中 R^7 选自 C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基、C1-C6 多卤代烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、C2-C8 杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基)、-(C1-C6 烷基)-(C2-C8 杂环烷基) 和 -(C1-C6 烷基)- Ar^2 ;

[0206] 其中 Ar^2 为任选被取代的苯基、萘、单环杂芳基、双环杂芳基或多环杂芳基; 或者

[0207] (ii) R^2 和 R^3 一起构成具有式 (III) 所示结构的二价基团:

[0208]



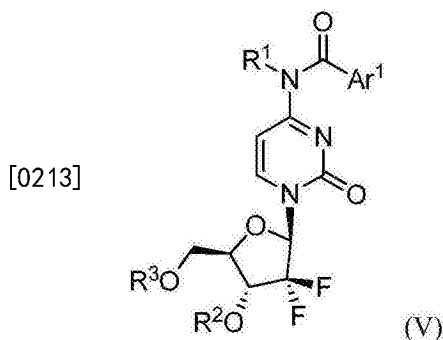
[0209] 其中 R^{10} 选自氢、C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基、C1-C6 多卤代烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、C2-C8 杂环烷基、 Ar^2 、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基)、-(C1-C6 烷基)-(C2-C8 杂环烷基)、-(C1-C6 烷基)- Ar^2 , 其中 Ar^2 如上述所定义。

[0210] 在具体实施方案中, 所述化合物为单亚磷酰胺, 其中 (c) (i) R^2 选自氢和羟基保护基, 并且 R^3 为具有由式 (II) 所示的结构基团。在其更具体的实施方案中, R^2 为氢, R^4 为任选被取代的苯基、C1-C6 烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C3-C8 环烷基、-(C1-C6 烷基)-(C3-C8 环烷基) 和 -(C1-C6 烷基)- Ar^2 , 更具体地, 苯基或烷基苯基, R^5 为氢, R^{6a} 为 C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基或 C1-C6 多卤代烷基, R^{6b} 为氢, 并且 R^7 为 C1-C6 烷基、C1-C6 单卤代烷基或 C1-C6 多卤代烷基。在其另一更具体的实施方案中, R^{6a} 为 C1-C6 烷基, 并且 R^7 为 C1-C6 烷基。

[0211] 在具体实例中, 所述化合物为式 (IV) 的化合物, 其中 R^4 为苯基或烷基苯基, R^5 为氢,

R^{6a} 为 CH_3 , R^{6b} 为氢, 并且 R^7 为异丙基, 或者为其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物。

[0212] 在另一实施方案中, 本发明涉及式(V)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物:



[0214] (a) 其中 Ar^1 为萘基或者为双环或多环稠合环系, 其包括稠合至一个或多个4-、5-、6-、7-或8-元环烷基的芳基环,

[0215] 其中所述双环或多环稠合环系的芳基环选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基;

[0216] 其中所述萘基或者所述双环或多环稠合环系的芳基环任选地被1、2或3个独立地选自下列的基团取代: 卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基和C1-C6二烷基氨基;

[0217] 其中所述双环或多环稠合环系的环烷基任选地被1、2、3、4或5个独立地选自下列的基团取代: 卤素、-OH、-CN、-NH₂、巯基、氧代、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、-(C=O)OR⁸和-(C=O)NR^{9a}R^{9b}, 其中各个R⁸独立地选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基, 并且R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自氢、C1-C4烷基和胺保护基;

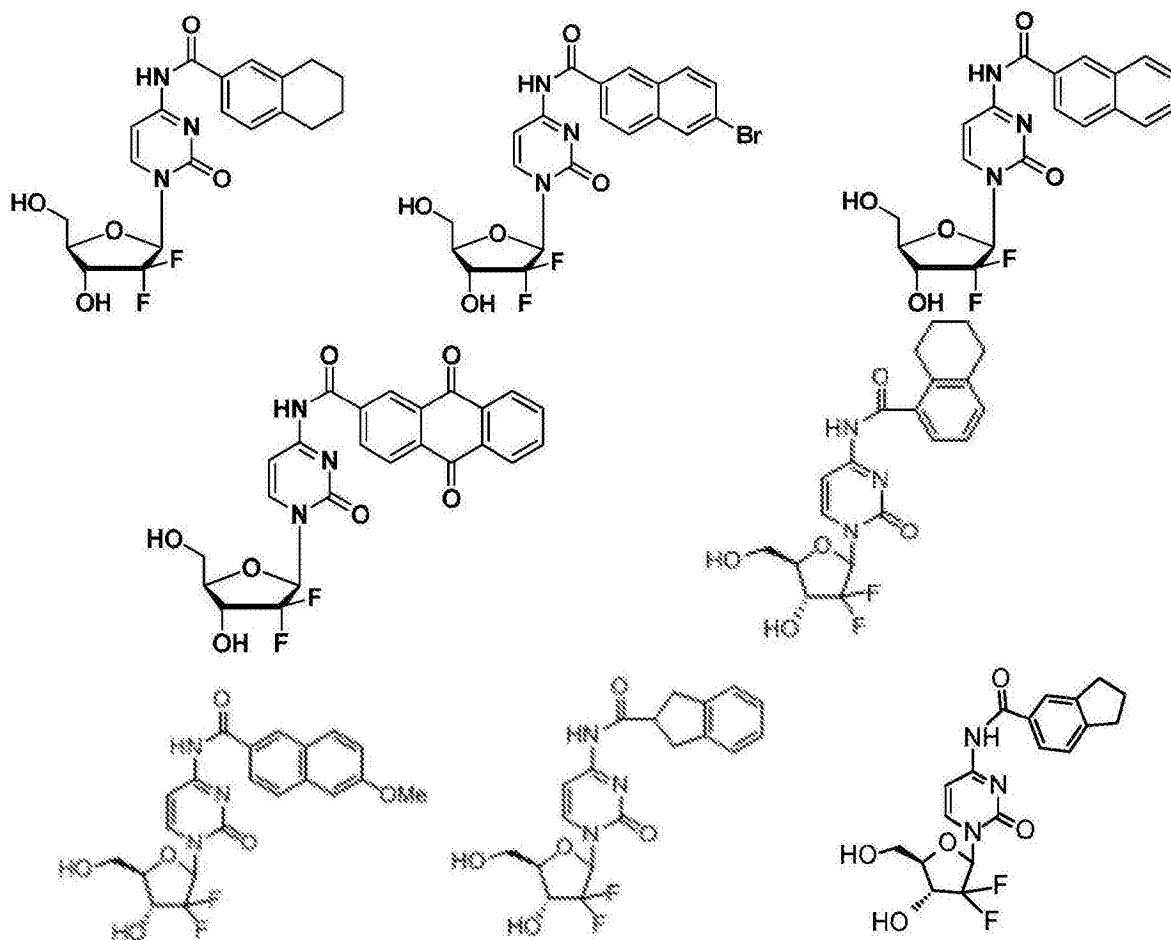
[0218] (b) 其中R¹选自氢、C1-C4烷基和胺保护基; 并且

[0219] (c) 其中R²选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基, 并且R³选自氢和羟基保护基。

[0220] 在式(V)的化合物的具体实施方案中, 所述萘基或者所述双环或多环稠合环系的芳基环任选地被1、2或3个选自氯、溴、碘、甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、丁基和丁氧基的基团取代。在另一实施方案中, 所述萘基或者所述双环或多环稠合环系的芳基环被氯、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基及其组合中的一个或多个取代。

[0221] 式(V)的示例性化合物包括但不限于下列化合物:

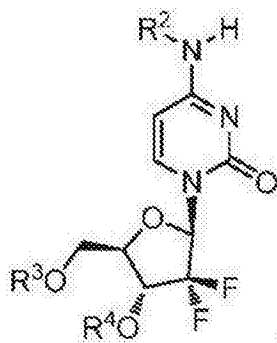
[0222]



[0223] 除了文献中已知、在实验部分中举例说明的或者对于本领域技术人员而言是清楚的其它标准操作之外,本发明的吉西他滨类似物和单磷酸化化合物还可通过应用如所公开的路线中所示的反应来制备。提供以下实施例以可更充分地理解本发明,这些实施例仅用于说明,不应解释为限制性的。为了清楚起见,可在本文中所公开定义中允许多个取代基的情况中示出具有数个取代基的实例。预期各公开的方法可进一步包括额外的步骤、操作和/或组分。还预期可任选地省略任何一个或多个步骤、操作和/或组分。应理解所公开方法可用于提供所公开的化合物。还应理解所公开的方法的产物可用于所公开的组合物、药盒和用途。

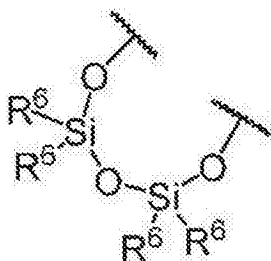
[0224] 通常,根据一个方法,本发明的吉西他滨类似化合物通过将吉西他滨的胺基团酰胺化来制备,并且所述单磷酸化化合物通过将所得的酰胺化合物磷酸化来制备。因此,根据一个实施方案,制备本发明的化合物的方法包括提供具有由下式所示的结构的第一化合物:

[0225]



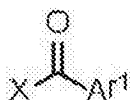
[0226] 其中R²选自氢、C1-C4烷基和胺保护基；其中R³选自氢和羟基保护基；并且其中R⁴选自氢、C1-C6烷基和羟基保护基，或者其中R³和R⁴一起构成具有由下式所示的结构二价基团：

[0227]



[0228] 其中各个R⁶独立地选自甲基、乙基、丙基和丁基；以及 (b) 与具有由下式所示的结构另一化合物反应：

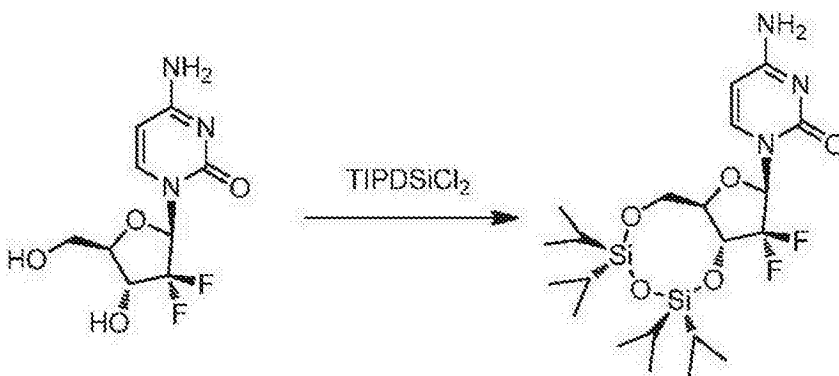
[0229]



[0230] 其中X为卤素或拟卤素，并且Ar¹如上述定义，从而形成酰胺键。

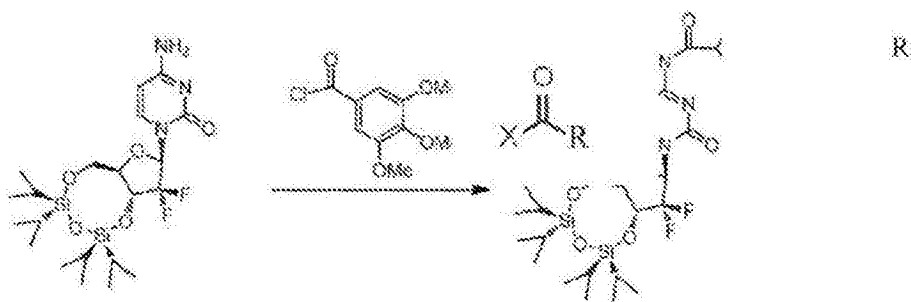
[0231] 更具体地，可将吉西他滨用干燥的吡啶中的1,3-二氯-1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷 (TIPDSiCl₂) 处理以提供4-氨基-1-((6aR,8R,9aR)-9,9-二氟-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛(trioxadisilocin)-8-基)嘧啶-2(1H)-酮：

[0232]



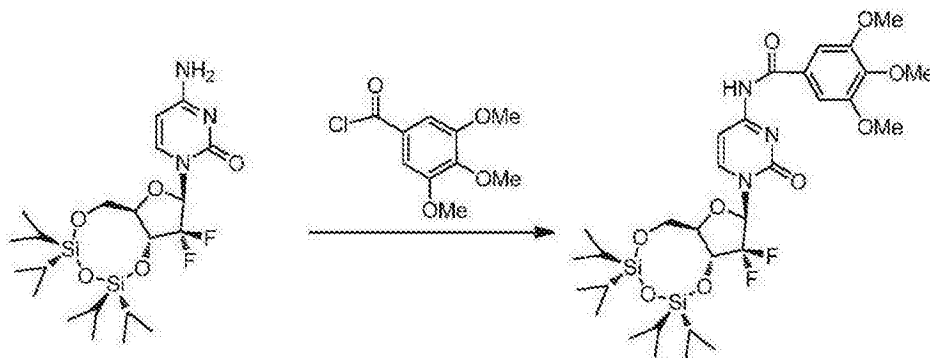
[0233] 进而将保护的吉西他滨用适合的羧基卤化物处理，以形成与R的酰胺键：

[0234]

[0235] 其中R为Ar¹或Ar³。

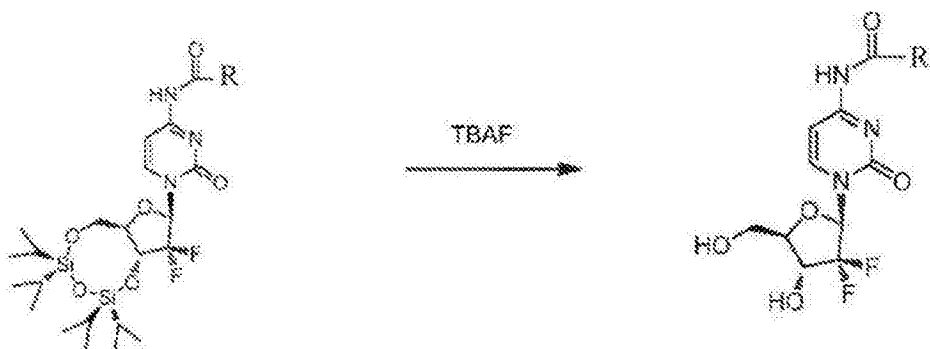
[0236] 在一个具体实例中,3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯提供N-(1-((6aR,8R,9aR)-9,9-二氟-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-咪喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛-8-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺:

[0237]



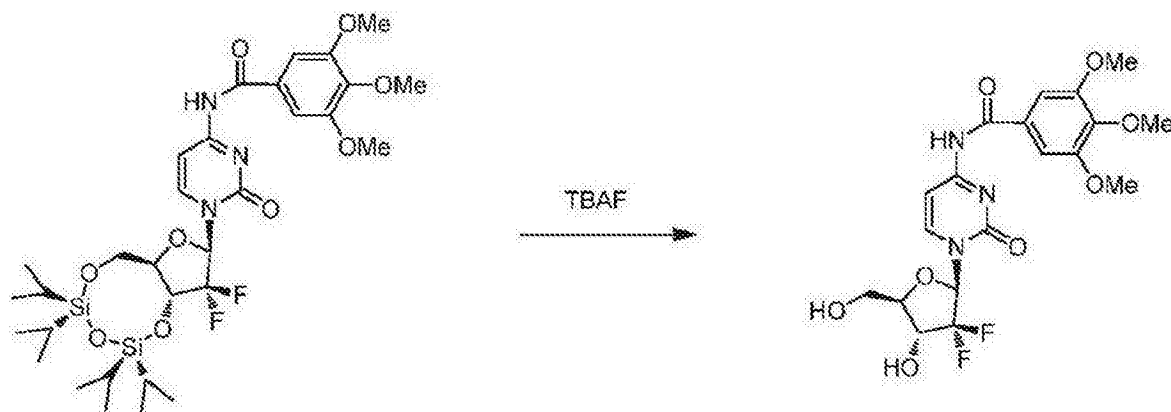
[0238] 然后可将保护的吉西他滨酰胺类似物用氟化四丁基铵 (TBAF) 处理以释放羟基基团。脱保护提供相应的脱保护吉西他滨酰胺类似物:

[0239]

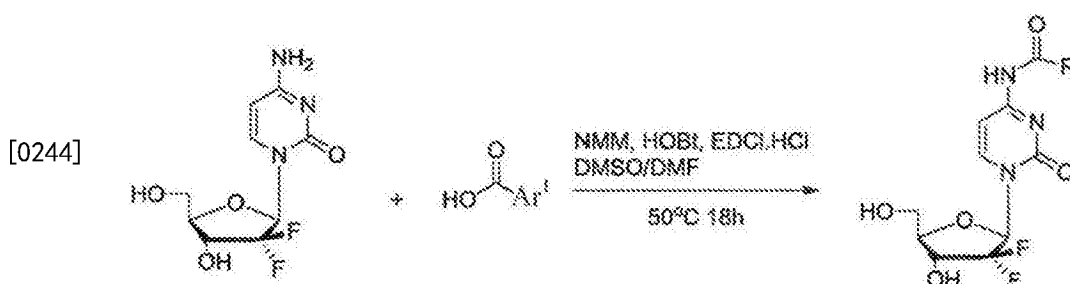
[0240] 其中R为Ar¹或Ar³。由此可获得式(V)的化合物。

[0241] 在一个具体的实例中,N-(1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的脱保护提供N-(1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺:

[0242]



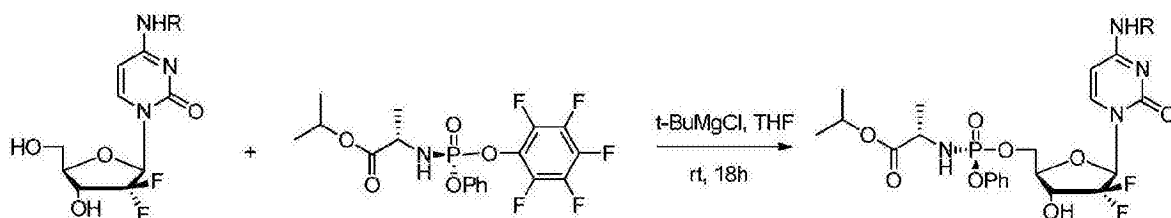
[0243] 作为另外的选择,吉西他滨的胺基团可通过与羧酸化合物在一种或多种适合的溶剂中反应来酰胺化,例如根据以下一般合成路线:



[0245] 其中R为Ar¹或Ar³。

[0246] 通过4-酰胺基类似物与适合的磷酸化化合物反应可制备式(I)的单磷酸化化合物。例如,在一个实施方案中,所述方法可根据以下反应路线:

[0247]



[0248] 其中R为Ar¹,并且所述4-酰胺基类似物与(S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)-苯氧基磷酸基氨基]丙酸异丙酯(23.06mmol)在THF中的溶液并且在叔丁基氯化镁的存在下反应。该反应进一步在实施例中描述。

[0249] 所公开的制备方法可提供可含有一个或多个不对称中心的化合物,并因此可能产生对映异构体和非对映异构体。除非相反地说明,由所公开的方法制备的化合物包括所有这样可能的非对映异构体及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分的对映异构体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。还包括立体异构体的混合物以及分离的具体立体异构体。

[0250] 在一个方面中,所公开的制备方法可提供使用手性相色谱法或本领域技术人员已知的其它合适方法拆分为纯的或基本上纯的对映异构体的外消旋混合物和非外消旋混合物。如本领域技术人员已知,多种具体的柱和/或流动相可影响对映异构体的期望拆分,并且具体选择可由本领域技术人员确定。如本领域技术人员已知,手性色谱法可以多种形式

(例如SFC、HPLC和SMB)实施,并且可使用其它形式来获得类似的结果。此外,用于从外消旋或非外消旋混合物中分离或分出单个对映异构体的本领域技术人员已知的其它合适方法可用于分离所需具体的对映异构体。

[0251] C. 药物组合物

[0252] 在另一实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含所公开的化合物。即,可提供包含有效量的至少一种所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或多晶型物以及药学上可接受的载体的药物组合物。在另一个方面中,所述有效量是治疗有效量。在又一个方面中,所述有效量是预防有效量。在一个方面中,本发明涉及药物,其包含一种或多种所公开的化合物;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物。

[0253] 所述药物组合物包含所述化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或多晶型物作为活性成分,以及药学上可接受的载体。所述组合物可任选地包含一种或多种另外的治疗成分或佐剂。本发明的组合物包括适用于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌肉内和静脉内)给药的那些,但是在任何给定情况下,最合适的途径会取决于具体的宿主、病况(针对其给药活性成分)的性质和严重性。在一具体的实施方案中,所述组合物适合用于口服给药。所述药物组合物可以方便地以单位剂型存在,并且通过药学领域公知的任何方法制备。

[0254] 如本文中所使用,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸制备的盐。当本发明的化合物为酸性时,其相应的盐可方便地由药学上可接受的无毒碱(包括无机碱和有机碱)制备。得自这样的无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐(二价和一价)、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐(三价和二价)、钾盐、钠盐、锌盐等盐。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。得自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺,以及环胺和被取代的胺,如天然存在和合成的被取代的胺的盐。其它可形成盐的药学上可接受的有机无毒碱包括离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0255] 如本文中所使用,术语“药学上可接受的无毒酸”包括:无机酸、有机酸及由其制备的盐,例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。在具体实施方案中,盐由柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸或酒石酸形成。

[0256] 实践中,可根据常规药物混合技术将本发明的化合物或本发明的其药学上可接受的盐作为活性成分与药物载体以紧密的混合物形式合并。载体可以采取多种形式,取决于给药(如口服、肠胃外(包括静脉内)、吸入等)所需的制剂形式。因此,本发明的药物组合物可以适于口服给药的、各自含有预定量的活性成分的分开的单位(如胶囊剂、扁囊剂或片剂)的形式存在。此外,组合物可以散剂、颗粒剂、溶液剂、水性液体中的混悬剂、非水性液体剂、水包油乳剂或油包水乳剂的形式存在。除了以上列出的常规剂型外,本发明的化合物和/或一种或多种其药学上可接受的盐还可通过受控的缓释方式和/或递送装置给药。所述组合物可以任何药学方法制备。通常,这样的方法包括将活性成分与包括一种或多种必需

成分的载体结合的步骤。通常,通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或二者均匀地和充分地掺合来制备所述的组合物。然后可将产物方便地塑造为期望的呈现。

[0257] 所述药物组合物可以对于期望的治疗效果有效的量包含本发明的化合物。在具体实施方案中,所述药物组合物为单位剂型,并且其包含约1至约1000mg每单位剂型。在另一实施方案中,所述药物组合物包含约1至约500mg每单位剂型,或者约500至1000mg每单位剂型。这样的剂型可为固体、半固体或液体,或者适于通过气雾剂等递送用于吸入给药。

[0258] 所用的药物载体可以是例如固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、白土、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例为糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。

[0259] 可将适于肠胃外给药的本发明的药物组合物制备为活性化合物在水中的溶液剂或混悬剂。可以包含合适的表面活性剂,如羟丙基纤维素。也可在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散剂。此外,可以含有防腐剂以防止微生物的有害生长。

[0260] 适于注射用途的本发明的药物组合物包括无菌水溶液剂或分散剂。此外,所述组合物可为用于临时制备这样的无菌可注射溶液或分散剂的无菌粉末的形式。在所有情况下,最终的可注射形式必须是无菌的并且必须是有效的流体以方便注射。所述药物组合物在制备和贮存条件下必须是稳定的;因此优选应在免受微生物(如细菌和真菌)的污染作用下保藏。载体可以是溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)、植物油及其合适的混合物。

[0261] 除上述载体成分外,如果适合,以上所述药物制剂可包含一种或多种另外的载体成分,如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。此外,可以包含其它佐剂来使得所述制剂与目的受体的血液等渗。包含本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐的组合物还可以制备为散剂或液体浓缩物形式。

[0262] 应理解对于任何特定患者的具体剂量水平会取决于多种因素。这样的因素包括患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食。其它因素包括给药时间与途径、排泄速率、药物组合以及所治疗特定疾病的类型和严重性。

[0263] 因此,在一个方面中,本发明涉及包含药学上可接受的载体和有效量的所公开的化合物的药物组合物。在另一实施方案中,所述组合物还包含以下的一种或多种:(a)已知用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的药物;(b)已知增加不受控制的细胞增殖的风险的物质;(c)抗病毒剂;以及(d)已知增加病毒感染风险的物质。在更具体的实施方案中,所述组合物包含药学上可接受的载体和有效量的所公开的化合物,并且还包含下列中的一种或多种(a)已知用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的药物,和(b)已知增加不受控制的细胞增殖的风险的物质。在另一更具体的实施方案中,所述组合物包含药学上可接受的载体和有效量的所公开的化合物,并且还包含下列中的一种或多种:(a)抗病毒剂;和(b)已知增加病毒感染风险的物质。在另一个方面中,所述组合物还包含卡铂。

[0264] D. 药盒

[0265] 在一个方面中,本发明涉及药盒,其包含至少一种所公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物,或者至少一种所公开的药物组合物,以及下列中的一种或多种:(a)抗病毒剂,或者已知增加病毒感染风险的物质,以及任选存在地,用于治疗病毒感染的说明;或者(d)已知用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的药物,或者已知增

加不受控制的细胞增殖的风险的物质,以及任选存在地,用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的说明。在更具体的实施方案中,已知用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的药物是卡铂。

[0266] 在具体的实施方案中,将至少一种所公开的化合物与所述药剂或物质共同配制。在另一实施方案中,将至少一种化合物与至少一种所述药剂或物质共同包装。所述药盒还可包含与其它组分共同包装、共同配制和/或共同递送的化合物和/或产物。例如,药物制造商、药物分销商、医师、调剂车间或药师可提供包含用于向患者递送的所公开的化合物和/或产物和另一种组分的药盒。

[0267] E. 治疗方法

[0268] 在另一实施方案中,本发明涉及使用所公开的化合物或组合物的治疗方法。在具体实施方案中,本发明的化合物或组合物可用作单一药剂,或者作为另外的选择,与一种或多种其它药物联合用于本文中所述疾病、病症或病况的治疗、预防、控制、改善或风险的降低。所述联合可在当药物的联合比单独的任一药物都更安全或更有效时使用。可将一种或多种其它药物通过对于其常用的途径和量,与所公开的化合物同时或顺序给药。当将所公开的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,优选包含这样的药物和所公开的化合物的单位剂型的药物组合物。然而,联合疗法也可在交错疗程中给药。也想到一种或多种活性成分和所公开的化合物的组合可比任一单一药剂形式更有效。也涵盖当与一种或多种其它活性成分联合使用时,所公开的化合物和其它活性成分可以比当各自单独使用时更低的剂量使用。

[0269] 在一个方面中,所述化合物用于治疗如本文中定义的个体。在具体实施方案中,所述个体是哺乳动物。在另一实施方案中,所述哺乳动物是人。在另一个方面中,在给药步骤前,所述哺乳动物已被诊断为需要治疗病症。

[0270] 本文中所公开的化合物可用于治疗、预防、改善、控制多种病症或降低其风险,所述病症包括例如病毒病症(例如肝炎)和不受控制的细胞增殖的病症(例如癌症)。

[0271] 在一各方面中,本发明涉及治疗个体的病毒感染的方法。所述方法包括向所述个体给药治疗或预防有效量的所公开的化合物或药物组合物的步骤。在一个方面中,所述个体是哺乳动物。在另一方面中,所述哺乳动物是人。在另一个方面中,在给药步骤前,所述哺乳动物已被诊断为需要治疗感染。在另一个方面中,所述方法还包括鉴定需要治疗感染的哺乳动物的步骤。

[0272] 在一具体的实施方案中,所述病毒感染是病毒性肝炎。在更具体的实施方案中,所述病毒感染是甲型肝炎、乙型肝炎或丙型肝炎。在另一更具体的实施方案中,所述病毒感染是丙型肝炎(HCV)。在另一方面中,所述病毒感染是登革热病毒、人免疫缺陷病毒、单纯疱疹、巨细胞病毒、Epstein-Barr病毒或黄热病。

[0273] 在另一实施方案中,本发明涉及在至少一种细胞内抑制病毒复制的方法。所述方法包括向所述细胞以有效抑制所述至少一种细胞内的病毒复制的量给药所公开的化合物或药物组合物的步骤。在一个方面中,所述细胞是哺乳动物细胞。在另一个方面中,所述细胞是人细胞。在又一个方面中,向所述细胞的给药在体外进行。在再一个方面中,向所述细胞的给药在体内进行。在另一方面中,病毒性肝炎的复制被抑制。在另一方面中,甲型肝炎、乙型肝炎或丙型肝炎的复制被抑制。在另一方面中,登革热病毒、人免疫缺陷病毒、单纯疱

疹、巨细胞病毒、Epstein-Barr病毒或黄热病的复制被抑制。

[0274] 在其它实施方案中,本发明涉及用于治疗不受控制的细胞增殖的病症的方法。所述方法包括向个体给药治疗或预防有效量的所公开的化合物或药物组合物。在一个方面中,所述个体是哺乳动物。在另一方面中,所述哺乳动物是人。在另一个方面中,在给药步骤前,所述哺乳动物已被诊断为需要治疗病症。在另一个方面中,所述方法还包括鉴定需要治疗病症的哺乳动物的步骤。

[0275] 在另一个方面中,所述病症是癌症。在另一个方面中,所述病症是癌。在另一个方面中,所述病症选自非小细胞肺癌、胰腺癌、膀胱癌和乳腺癌。在另一个方面中,所述病症为食管癌。在另一个方面中,所述病症是淋巴瘤。

[0276] 在具体实施方案中,本发明涉及用于阻滞肿瘤生长的方法。所述方法包括向至少一种肿瘤细胞以有效阻滞肿瘤生长的量给药所公开的化合物或药物组合物。在一个方面中,所述细胞是哺乳动物。在另一个方面中,所述细胞是人。在又一个方面中,向所述细胞的给药在体外进行。在再一个方面中,向所述细胞的给药在体内进行。

[0277] 在另一个方面中,所述肿瘤选自非小细胞肺癌、胰腺癌、膀胱癌和乳腺癌。在另一个方面中,所述病症是食管癌。在另一个方面中,所述病症是淋巴瘤。

[0278] 在所述治疗方法的具体实施方案中,所述个体已被鉴定为表现出对用吉西他滨治疗的耐药性。

[0279] 本发明的另一方面是所公开的化合物和组合物在任意所述方法或在制备在任意所述方法中使用的药物中的用途。在一个方面中,本发明涉及至少一种所公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物的用途。

实施例

[0280] 给出下列实施例以向本领域技术人员提供如何制备和评价本文中请求保护的化合物、组合物和/或方法的完整公开和说明,这仅是旨在是本发明的示例,并不旨在限制发明人认为的其发明的范围。已经致力于确保数字(例如量、温度等)的准确性,但仍然应当考虑到一些误差和偏差。除非另外指出,否则份为重量份,温度以℃计或为环境温度,并且压力为大气压或接近大气压。

[0281] 在以下实施例中阐述制备本发明的化合物的数种方法。原料和必需的中间体在一些情形中是市售可得的,或者可根据文献方法或本文中的说明来制备。本文中提供的实施例是为了说明本发明,并且不应当解释为以任何方式限制本发明。通常以游离碱形式描述实施例。本文中提供的实施例是为了说明本发明,并且不应当解释为以任何方式限制本发明。

[0282] 所有溶剂用溶剂纯化系统(Innovative Technology, Inc)干燥。分析型TLC在E. Merck硅胶60F254铝底板上进行。制备型TLC在来自EMD Chemicals, Inc.的硅胶60F254板(20x 20cm, 1mm)上进行。230-400筛号的吸收剂用于所有的色谱纯化。在The Ohio State University Campus Chemical Instrumentation Center获得¹H NMR和高分辨质谱。

[0283] 实施例1, 式(I)的吉西他滨类似物的合成

[0284] 应用以下一般操作以形成本发明所示化合物。

[0285] A. 3', 5'-O-(1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷-1,3-二基)吉西他滨的制备

[0286] 向吉西他滨 (136.6mg, 0.52mmol) 在干燥的吡啶 (40mL) 中的溶液在搅拌下缓慢加入 1,3-二氯-1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷 (TIPDSiCl₂) (0.17mL)。将混合物在室温下搅拌 48 小时。然后将吡啶在减压下移除,并使残渣接受硅胶柱色谱法(用CH₂Cl₂中的甲醇(1-2.5%)的梯度),以得到白色泡沫形式的 3',5'-O-(1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷-1,3-二基)吉西他滨 (189.7mg, 72%)。

[0287] B. 酰胺衍生物的制备

[0288] 向 3',5'-O-(1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷-1,3-二基)吉西他滨 (0.054mmol) 干燥的吡啶 (7mL) 中的溶液在搅拌下缓慢加入适合的羧基氯化物 (1.5eq.)。将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂移除,并将残渣在未进一步纯化下用于下一反应。然后将 TBAF (THF 中 1M, 0.3mL) 加入至残渣的溶液中,并将所得的溶液在室温下搅拌 1.5 小时。在移除溶剂后,使残渣接受硅胶柱色谱法(用CH₂Cl₂中的甲醇(1-3%)的阶式梯度),以得到粗产物。将粗产物进一步通过高效液相色谱 (HPLC) (通过使用水/甲醇或者水/乙腈的梯度) 纯化。将包含纯吉西他滨酰胺衍生物的 HPLC 流分过夜冻干,以得到纯度 >99% 的干燥产物。

[0289] C. 磷酸化化合物的制备

[0290] 然后将所得的吉西他滨酰胺类似物通过下列一般操作之一进行磷酸化。

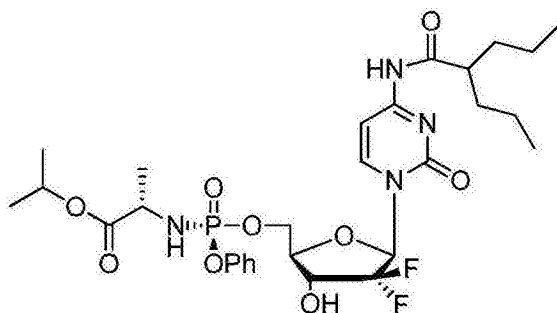
[0291] 用于亚磷酰胺类似物的一般操作:在 0℃ 下,于 30 分钟的时间内,向吉西他滨酰胺类似物 (19.1mmol, 在真空下于 50℃ 下干燥 20h) 在干燥的 THF (75mL) 中的搅拌的悬浮液中使用加料漏斗加入叔丁基氯化镁在 THF (40.35mmol) 中的 1.7M 溶液。将白色悬浮液温热至环境温度,在此温度下,将其搅拌另外 30 分钟。然后,在 30 分钟的时间内加入 (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)-苯氧基磷酰基氨基]丙酸异丙酯 (23.06mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物浓缩并在乙酸乙酯 (50mL) 中溶解。将有机层用水 (2×10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残渣通过快速色谱法(用MeOH中的DCM)纯化,然后进一步通过HPLC(使用水中的30%-100%CH₃CN作为洗脱溶剂)纯化。将包含纯磷酸化吉西他滨酰胺衍生物的HPLC流分过夜冻干,以得到纯度>99%的干燥产物。

[0292] 用于环状磷酸化类似物的操作:在室温下,向吉西他滨酰胺类似物 (12.8mmol, 在 50℃ 下真空干燥 20h) 在干燥的 DCM (100mL) 中的搅拌的悬浮液中加入三甲胺 (51.2mmol)。将反应混合物冷却至 -20℃,然后在 20 分钟的时间内加入二氯磷酸异丙酯 (16.6mmol)。将混合物在 -20℃ 下搅拌 15 分钟,然后在 15 分钟的时间内滴加 NMI (26.9mmol)。将混合物在该温度下搅拌 1h,然后在 20h 内缓慢温热至室温。将反应混合物浓缩,并在乙酸乙酯 (150mL) 中溶解。将有机层用水 (3×20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残渣通过快速色谱法(用MeOH中的DCM)纯化,然后进一步通过HPLC(使用水中的30%-100%CH₃CN作为洗脱溶剂)纯化。将包含纯磷酸化吉西他滨酰胺衍生物的HPLC流分过夜冻干,以得到纯度>99%的干燥产物。

[0293] 应用这些一般操作以形成如下的化合物 1、3、4 和 13。

[0294] 化合物 1: ((S)-异丙基 2-(((S)-(((2R,3R,5R)-4,4-二氟-3-羟基-5-(2-氧代-4-(2-丙基戊酰胺基)嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸酯)

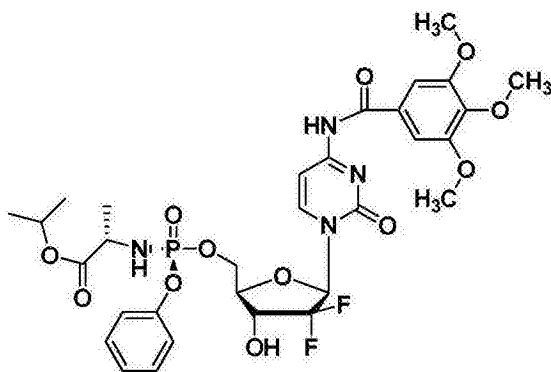
[0295]



[0296] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 0.85 (td, $J=7.2\text{Hz}$ 和 1.6Hz , 6H), 1.10–1.40 (m, 15H), 1.46–1.60 (m, 2H), 2.58–2.69 (m, 1H), 3.75–3.88 (m, 1H), 4.06–4.13 (m, 1H), 4.16–4.40 (m, 3H), 4.80–4.92 (m, 1H), 6.10–6.26 (m, 2H), 6.51 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.14–7.26 (m, 3H), 7.28–7.43 (m, 3H), 7.98 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 11.10 (s, 1H); MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_9\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 659.3, 实测值 659.5.

[0297] 化合物3: ((S)-异丙基2-(((S)-(((2R,3R,5R)-4,4-二氟-3-羟基-5-(2-氧代-4-((3,4,5-三甲氧基苄基)氨基)嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸酯)

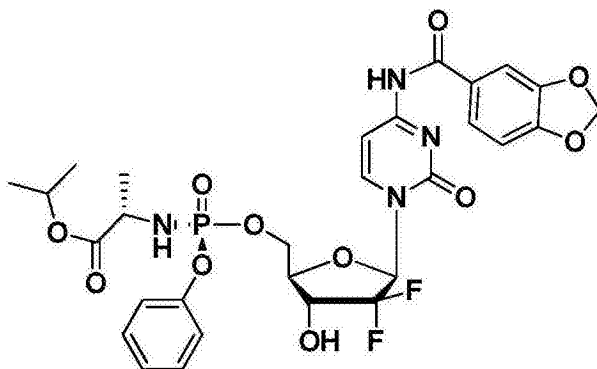
[0298]



[0299] ^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6): δ 1.13–1.17 (m, 6H), 1.24 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.75–3.85 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 4.08–4.14 (m, 1H), 4.22–4.38 (m, 3H), 4.80–4.92 (m, 1H), 6.11–6.28 (m, 2H), 6.52 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.16–7.26 (m, 3H), 7.36–7.42 (m, 5H), 7.98 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 11.42 (bs, 1H); MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{12}\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 727.2, 实测值 727.4.

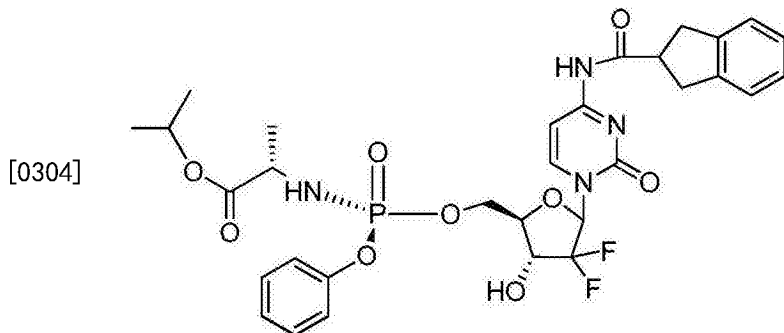
[0300] 化合物4: ((S)-异丙基2-(((S)-(((2R,3R,5R)-5-(4-((苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸酯)

[0301]



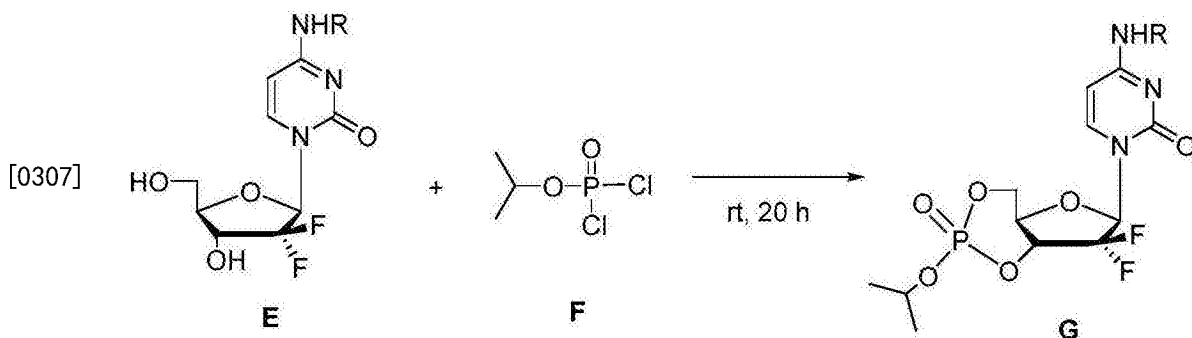
[0302] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 1.13-1.17 (m, 6H), 1.25 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 3.79-3.87 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.22-4.39 (m, 3H), 4.84-4.91 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.14-6.15 (m, 2H), 6.23-6.26 (m, 1H), 6.51 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.68 (m, 9H), 8.03 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 11.23 (s, 1H); MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{11}\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 681.2, 实测值 681.6.

[0303] 化合物13: (2S)-异丙基2-((R)-(((2R,3R)-5-(4-(2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基)氨基)-丙酸酯



[0305] MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_9\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 699.2, 实测值 699.2.

[0306] 吉西他滨环状磷酸化衍生物的合成的一般操作



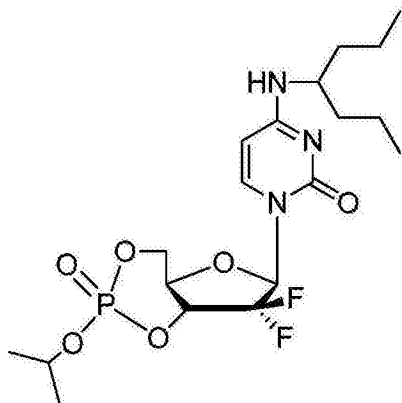
[0308] 路线4. 试剂和条件: (a) NEt_3 , NMI, DCM, -20°C 至室温。

[0309] 在室温下,向吉西他滨酰胺类似物E (12.8mmol, 在 50°C 下真空干燥20h) 在干燥的DCM (100mL) 中的搅拌的悬浮液中加入三甲胺 (51.2mmol)。将反应混合物冷却至 -20°C , 然后在20分钟的时间内加入二氯磷酸异丙酯F (16.6mmol)。将混合物在 -20°C 下搅拌15分钟, 然后在15分钟的时间内滴加NMI (26.9mmol)。将混合物在该温度下搅拌1h, 然后在20h内缓慢温热至室温。将反应混合物浓缩, 并在乙酸乙酯 (150mL) 中溶解。将有机层用水 ($3 \times 20\text{mL}$) 和盐水 (20mL) 洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残渣通过快速色谱法 (用MeOH中的DCM) 纯化, 然后进一步通过HPLC (使用水中的30%-100% CH_3CN 作为洗脱溶剂) 纯化。将包含纯磷酸化吉西他滨酰胺衍生物的HPLC流分过夜冻干, 以得到纯度 $>99\%$ 的干燥产物G。

[0310] 根据该一般操作制备化合物2:

[0311] 化合物2: (N-(1-((2S,4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-异丙氧基-2-氧化四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]-二氧杂磷杂苯(phosphinin)-6-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-丙基戊酰胺)

[0312]



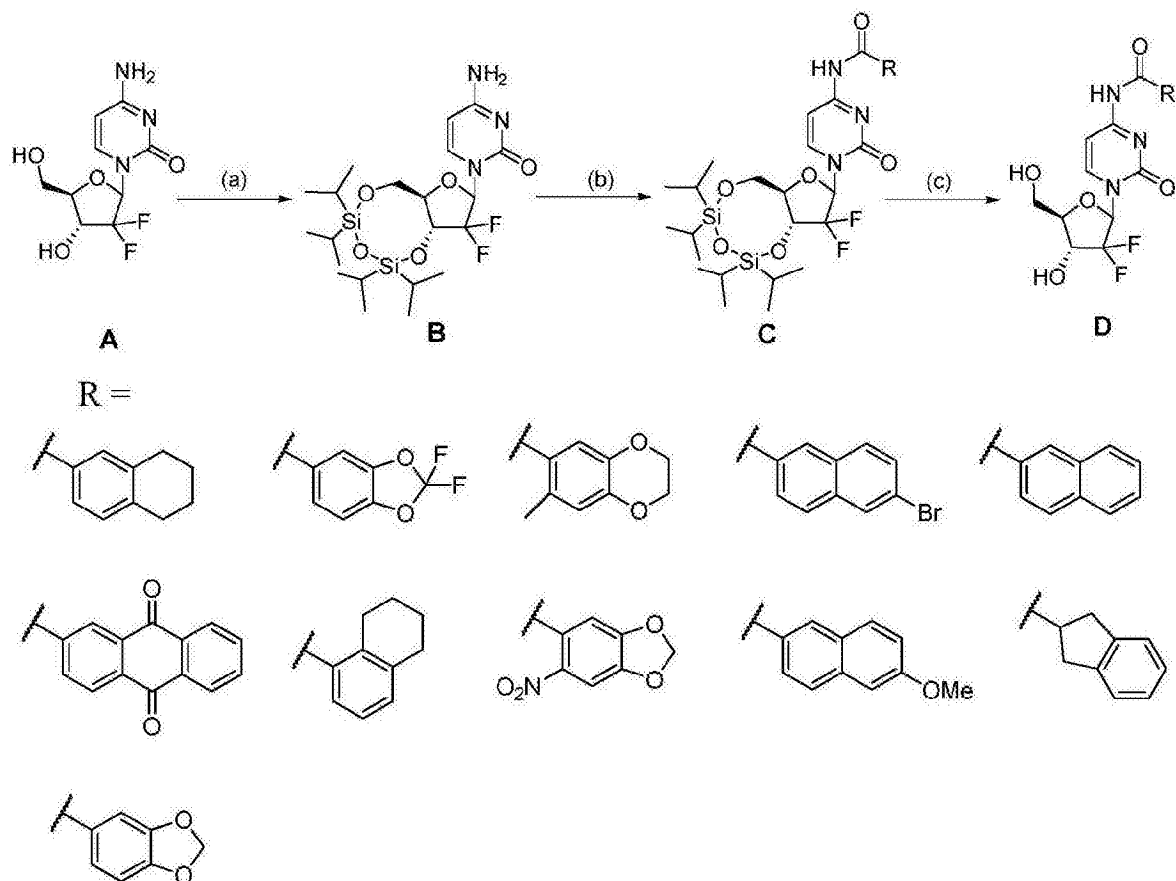
[0313] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) : δ 0.86 (td, $J=7.8\text{Hz}$ 和 3.6Hz , 6H), 1.19–1.28 (m, 4H), 1.31–1.38 (m, 8H), 1.49–1.57 (m, 2H), 2.62–2.67 (m, 1H), 4.42–4.46 (m, 1H), 4.66–4.78 (m, 3H), 4.16–4.40 (m, 3H), 5.32 (m, 1H), 6.45 (bs, 1H), 7.35 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 11.15 (s, 1H).

[0314] MS-ESI (m/z) : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494.2, 实测值 494.4.

[0315] 实施例2, 式(V)的吉西他滨类似物的合成

[0316] 将所有溶剂用溶剂纯化系统 (Innovative Technology, Inc) 干燥。分析型TLC在E. Merck硅胶60F254铝背板上进行。制备型TLC在来自EMD Chemicals, Inc.的硅胶60F254板 (20×20cm, 1mm) 上进行。对于所有色谱纯化, 使用230–400目大小的吸收剂。 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、ESI质谱在The Ohio State University Campus Chemical Instrumentation Center 获得。

[0317]



[0318] 路线1.各步骤中的试剂和条件:(a) TPDSCl₂,吡啶,室温;(b) RCOCl,吡啶,室温;(c) TBAF/THF,室温.

[0319] 3',5'-O-(1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷-1,3-二基)吉西他滨B的制备

[0320] 向吉西他滨A(136.6mg,0.52mmol)在干燥的吡啶(40mL)中的溶液在搅拌下缓慢加入1,3-二氯-1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷(TPDSCl₂)(0.17mL)。将混合物在室温下搅拌48小时。然后将吡啶在减压下移除,并使残渣接受硅胶柱色谱法(用CH₂Cl₂中的甲醇(1-2.5%)的梯度),以得到白色泡沫形式的B(189.7mg,72%)。

[0321] ¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆):δ 0.97-1.09(m,24H),3.93-4.0(m,2H),4.14-4.19(m,1H),4.23-4.45(m,1H),5.81(d,J=7.8Hz,1H),6.01-6.20(m,1H),7.41(s,1H),7.46-7.51(m,2H)。

[0322] ¹³C NMR(600MHz,DMSO-d₆):δ 12.1,12.2,12.5,12.8,16.7,16.8,16.9,17.2,17.3,17.4,0.4,70.4,78.1,83.9,95.1,122.5(t,J=255.0Hz),139.5,154.7,165.8。

[0323] MS-ESI(m/z):计算值C₂₁H₃₇F₂N₃O₅Si₂[M+Na]⁺+528.2,实测值528.2。

[0324] 合成式(V)的吉西他滨衍生物的一般操作

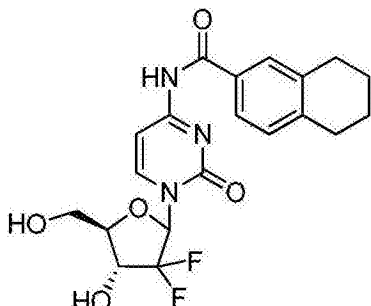
[0325] 向化合物B(0.054mmol)在干燥的吡啶(7mL)中的溶液在搅拌下缓慢加入羧基氯化物(1.5eq.)。将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂移除,并将残渣C在未进一步纯化下用于下一反应。然后将TBAF(THF中1M,0.3mL)加入至残渣的溶液中,并将所得的溶液在室温下搅拌1.5小时。在移除溶剂后,使残渣接受硅胶柱色谱法(用CH₂Cl₂中的甲醇(1-5%)的阶式梯度),以得到粗产物D。将粗产物进一步通过C-18反相制备型HPLC(乙腈/水的梯度)纯化。将

包含纯吉西他滨衍生物的HPLC流分过夜冻干,以60-80%的收率得到纯度>99%的干燥产物。

[0326] 应用这些一般操作以形成如下的化合物5-11:

[0327] 化合物5:N-(1-((4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酰胺

[0328]



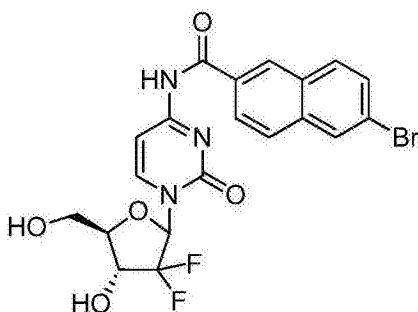
[0329] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 1.76, (s, 4H), 2.78 (s, 4H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 5.34 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.31 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 11.22 (brs, 1H).

[0330] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6): δ 22.6, 22.7, 28.9, 29.1, 59.0, 68.6 (t, $J=21.9\text{Hz}$), 81.2, 84.4 (t, $J=32.8\text{Hz}$), 96.8, 123.2 (t, $J=257.0\text{Hz}$), 125.7, 129.2, 129.5, 130.2, 137.0, 142.6, 144.8, 154.4, 163.9, 167.5.

[0331] MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 444.1, 实测值444.1.

[0332] 化合物6:6-溴-N-(1-((4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-萘甲酰胺

[0333]



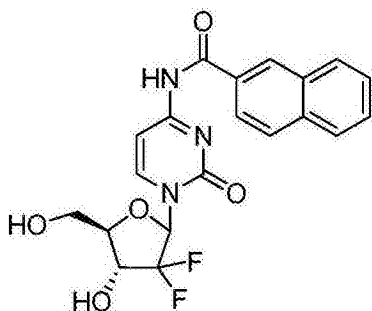
[0334] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 3.66-3.72 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 5.35 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.24 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.02-8.10 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.36 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.55 (brs, 1H).

[0335] ^{13}C NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 59.0, 68.6 (t, $J=22.5\text{Hz}$), 81.3, 84.4 (t, $J=33.2\text{Hz}$), 96.8, 122.2, 123.2 (t, $J=257.4\text{Hz}$), 125.9, 127.6, 129.9, 130.0, 130.3, 130.6, 131.0, 131.7, 136.1, 145.0, 154.4, 163.9, 167.4.

[0336] MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 518.0, 实测值518.0.

[0337] 化合物7:N-(1-((4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2-萘甲酰胺

[0338]



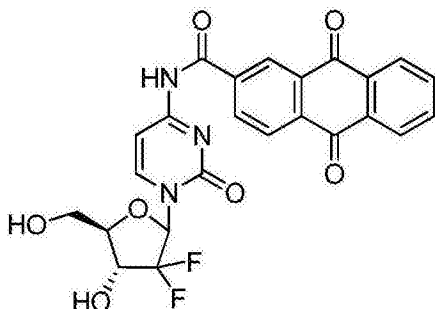
[0339] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 3.66-3.72 (m, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 5.41 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.64 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.68 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.99-8.09 (m, 4H), 8.35 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H), 11.49 (brs, 1H).

[0340] ^{13}C NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 59.0, 68.6 (t, $J=22.1\text{Hz}$), 81.3, 84.4 (t, $J=29.1\text{Hz}$), 97.0, 123.2 (t, $J=257.4\text{Hz}$), 124.9, 127.3, 127.9, 128.4, 128.8, 129.6, 130.0, 130.4, 132.1, 135.0, 144.9, 154.4, 163.9, 167.7.

[0341] MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 440.1, 实测值440.1.

[0342] 化合物8: N-(1-((4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-甲酰胺

[0343]



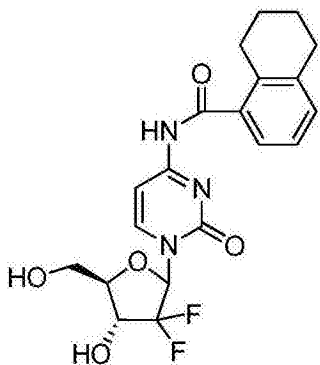
[0344] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 3.66-3.73 (m, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 5.42 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.90-7.94 (m, 2H), 8.16-8.21 (m, 2H), 8.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.31-8.35 (m, 1H), 8.36-8.39 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.79 (brs, 1H).

[0345] ^{13}C NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 59.0, 68.5 (t, $J=22.2\text{Hz}$), 81.3, 84.4 (t, $J=32.7\text{Hz}$), 97.0, 123.2 (t, $J=257.3\text{Hz}$), 127.1, 127.2, 127.3, 133.0, 133.2, 134.0, 135.0, 135.5, 138.1, 145.1, 154.2, 163.6, 166.5, 182.0, 182.2.

[0346] MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 520.1, 实测值520.1.

[0347] 化合物9: N-(1-((4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-1-甲酰胺

[0348]



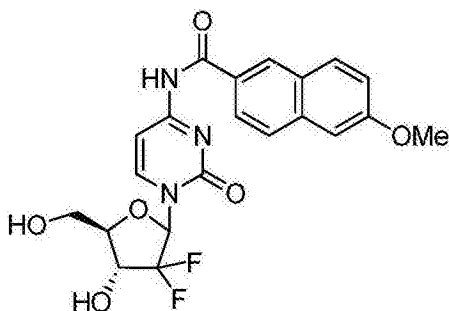
[0349] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 1.73 (s, 4H), 2.76-2.81 (m, 4H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 5.34 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.21 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.27 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 11.25 (brs, 1H).

[0350] ^{13}C NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 22.4, 22.7, 26.6, 29.4, 59.0, 68.6 (t, $J=22.1\text{Hz}$), 81.3, 84.4 (t, $J=30.9\text{Hz}$), 96.6, 123.2 (t, $J=257.1\text{Hz}$), 125.3, 131.6, 134.7, 135.6, 137.7, 145.0, 154.4, 163.5, 170.3.

[0351] MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 444.1, 实测值444.1.

[0352] 化合物10: N-(1-((4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-6-甲氧基-2-萘甲酰胺

[0353]



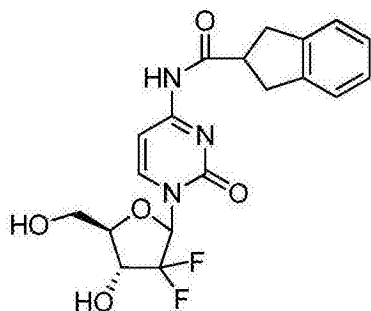
[0354] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 3.66-3.72 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 4H), 4.17-4.28 (m, 1H), 5.41 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.46 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.96-8.0 (m, 2H), 8.34 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.64 (s, 1H), 11.38 (brs, 1H).

[0355] ^{13}C NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 55.7, 59.0, 68.6 (t, $J=22.5\text{Hz}$), 81.2, 84.4 (t, $J=32.3\text{Hz}$), 97.0, 106.2, 119.9, 123.2 (t, $J=256.5\text{Hz}$), 125.3, 127.1, 127.4, 127.9, 129.9, 131.2, 136.9, 144.9, 154.5, 159.5, 164.0, 167.6.

[0356] MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 470.1, 实测值470.1.

[0357] 化合物11: N-(1-((4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺

[0358]



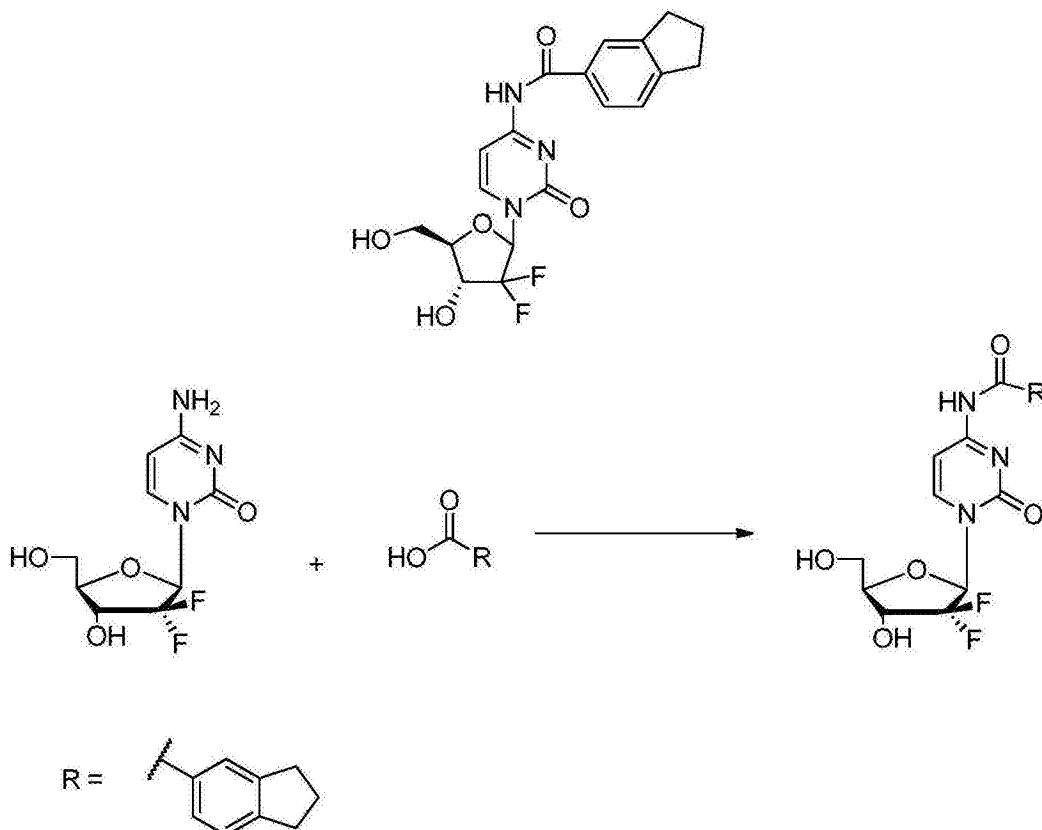
[0359] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 3.09–3.23 (m, 4H), 3.54 (quin, $J=16.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.64–3.70 (m, 1H), 3.79–3.85 (m, 1H), 3.88–3.93 (m, 1H), 4.16–4.25 (m, 1H), 5.31 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.20 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.12–7.17 (m, 2H), 7.19–7.24 (m, 2H), 7.32 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 11.20 (s, 1H).

[0360] ^{13}C NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 36.0, 36.1, 45.2, 55.1, 59.0, 68.6 (t, $J=22.1\text{Hz}$), 81.2, 84.4 (t, $J=33.2\text{Hz}$), 96.2, 123.2 (t, $J=257.1\text{Hz}$), 124.4, 126.7, 141.6, 141.7, 145.1, 154.4, 163.3, 176.0.

[0361] MS-ESI (m/z): 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 430.1, 实测值 430.1.

[0362] 化合物12: N-(1-((4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺

[0363]



[0364] 路线2. 试剂和条件: NMM (4-甲基吗啉), HOBT, EDCI.HCl, DMF/DMSO (3:1), 55°C , 24h.

[0365] 在室温下, 向吉西他滨 (0.22g, 0.84mmol) 在 DMF/DMSO (3:1) (4mL) 中的搅拌的溶液加入 NMM (85mg, 0.84mmol)、HOBT (114mg, 0.84mmol)、EDCI.HCl (0.21g, 1.09mmol) 和羧酸

(1.1eq.)，并在55℃下搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温，然后缓慢加入10mL H₂O。将混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥，过滤并在旋转蒸发仪上浓缩，以得到粗产物，将其用硅胶柱色谱法(DCM中的(1-10%) 甲醇)纯化，然后通过制备型HPLC(使用30-100%水/乙腈溶剂系统)纯化。

[0366] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) : δ 2.06 (quin, J=14.4, 7.2Hz, 2H), 2.92 (q, J=7.2, 6.0Hz, 4H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 5.34 (t, J=5.4Hz, 1H), 6.22 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.34 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.31 (d, J=7.2Hz, 1H), 11.24 (s, 1H) .

[0367] ¹³C NMR (600MHz, DMSO-d₆) : δ 25.2, 32.2, 32.6, 59.0, 68.6 (t, J=22.2Hz), 81.2, 84.4 (t, J=30.0Hz), 96.9, 123.2 (t, J=257.3Hz), 124.4, 124.7, 127.1, 131.3, 144.4, 144.8, 149.7, 154.4, 164.0, 167.8.

[0368] MS-ESI (m/z) : 计算值C₁₉H₁₉F₂N₃O₅ [M+Na]⁺ 430.1, 实测值430.1.

[0369] 实施例3, 抗病毒活性的IC₅₀和TC₅₀测定法

[0370] 以下操作用于测定多个所公开的化合物的抗病毒活性。

[0371] A. IC₅₀测定法的实验操作

[0372] 将含有HCV荧光素酶复制子的Huh7细胞在含有10%胎牛血清(FBS)和250μg/mL G418的Dulbecco's modified Eagle's培养基(DMEM)中,在37℃下,于5%CO₂的潮湿气氛中培养。为测定各化合物抑制HCV荧光素酶复制子的IC₅₀,将这些细胞首先以10,000个细胞每孔接种于96孔板中,并将所述板在37℃下孵育24小时,以使细胞贴壁。然后将所述细胞一式三份地用在含有2%FBS和0.5%二甲基亚砜(DMSO)的DMEM培养基中终浓度为500μM到0μM的各化合物处理。在37℃下处理48小时之后,移除各孔中的培养基,用磷酸盐缓冲盐水(PBS)轻轻地洗涤细胞一次,随后通过加入Glo裂解缓冲液(Promega)将其裂解。在室温下孵育15分钟使细胞完全裂解,向各孔中加入Bright-Glo荧光素酶试剂(Promega),并通过使用Glowmax 96微孔板光度计(Promega)测定各孔中相对荧光素酶活性。然后将各孔中检测到的相对荧光素酶活性以化合物浓度的函数的形式作图,然后通过使用Kaleidagraph (Synergy Software)将数据拟合至下面的4参数对数方程:

$$[0373] \quad y = \frac{\text{底部坪值} + (\text{顶部坪值} - \text{底部坪值})}{\left(1 + \left(\frac{x}{IC_{50}}\right)^{\text{斜率}}\right)}$$

[0374] 其中y是检测的相对荧光素酶活性,底部坪值是检测的最低相对荧光素酶活性,顶部坪值是未用化合物处理的细胞中的相对荧光素酶活性,x是化合物浓度,IC₅₀是荧光素酶活性降低50%时的化合物浓度,斜率是曲线的斜率。

[0375] 使用以上方法测定的Huh7细胞中HCV荧光素酶复制子抑制的IC₅₀值在表1中示出。

[0376] B. TC₅₀测定法的实验操作

[0377] 将Huh7细胞在含有10%FBS的DMEM中,在37℃下,于5%CO₂的潮湿气氛中培养。为测定各化合物的TC₅₀,首先将Huh7细胞以5,000个细胞每孔接种于96孔板中,并将所述板在37℃下孵育24小时以使细胞贴壁。然后将细胞一式三份地用在含有2%FBS和0.5%DMSO的无酚红的DMEM培养基中浓度为500μM-0μM的各化合物处理。在37℃下处理48小时后,通过使

用CellTiter 96系统(Promega)根据制造商说明测定各孔中活细胞的相对数目。将3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺酰苯基)-2H-四唑(MTS)和吩嗪甲硫酸盐(PMS)试剂加入到96孔板的各孔中,并将板在37℃下孵育大约2小时。然后通过使用Flexstation 3酶标仪(Molecular Dynamics)测定各孔中490nm和650nm下的吸光度。然后从在490nm下测定的吸光度中扣除在650nm下测定的吸光度,以校正光散射。然后将表示在各条件下活细胞的相对数目的校正的吸光度值以化合物浓度的函数的形式作图,然后通过使用Kaleidagraph将数据拟合至下面的反曲E_{max}方程:

$$[0378] \quad y = (E_{\max} * x^{\text{斜率}}) / (TC_{50}^{\text{斜率}} + x^{\text{斜率}})$$

[0379] 其中y是相对校正的吸光度值,E_{max}是最大相对抑制,x是化合物浓度,TC₅₀是总细胞种群减少50%时的化合物浓度,并且斜率是曲线斜率。

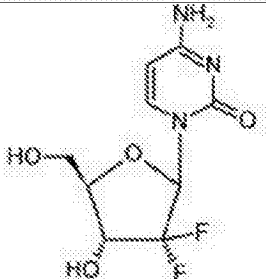
[0380] 使用上述方法测定的Huh7细胞中的TC₅₀值在表1中示出。

[0381] C. 代表性所公开的化合物的抗病毒IC₅₀和TC₅₀数据

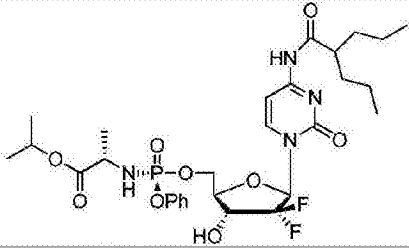
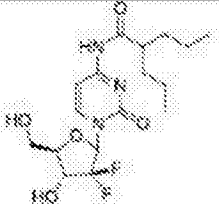
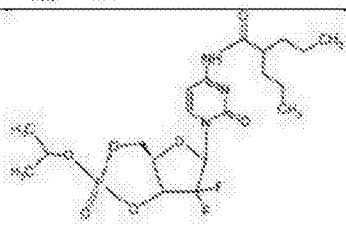
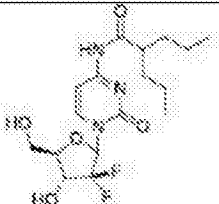
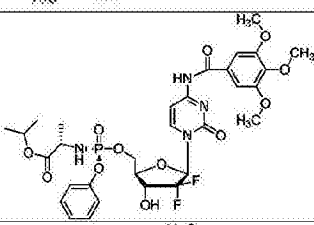
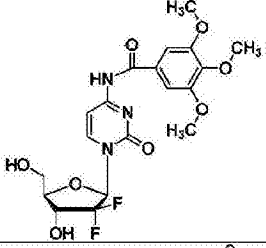
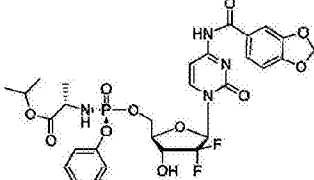
[0382] 对于化合物1-4、它们的非磷酸化类似物和吉西他滨,使用上述方法得到的IC₅₀和TC₅₀数据在下表1中总结。表1中的数据由暴露于药物48小时的细胞测定。IC₅₀是抑制HCV荧光素酶复制子的复制至50%所需的各化合物的浓度。所有化合物通过HPLC纯化。

[0383] 表1:吉西他滨和吉西他滨类似物的抗病毒活性

[0384]

化合物	结构	IC ₅₀ (nM)	TC ₅₀ (μM)	治疗指数 (TC ₅₀ /IC ₅₀)
吉西他滨		58 ± 6	35 ± 12	597

[0385]

化合物	结构	IC ₅₀ (nM)	TC ₅₀ (μM)	治疗指数 (TC ₅₀ /IC ₅₀)
化合物 1		88.4 ± 13.3	17.4 ± 3.4	198
化合物 1 的非磷酸化类似物		451 ± 79	383 ± 51	850
化合物 2		7,480 ± 1,060	175 ± 23	23.4
化合物 2 的非磷酸化类似物		451 ± 79	383 ± 51	850
化合物 3		274 ± 80	57.5 ± 11.6	210
化合物 3 的非磷酸化类似物		49.3 ± 8.8	495 ± 97	10040
化合物 4		309 ± 45	41.45 ± 5.6	134

[0386]

化合物	结构	IC ₅₀ (nM)	TC ₅₀ (μM)	治疗指数 (TC ₅₀ /IC ₅₀)
化合物 4 的 非磷酸化类 似物		59.8 ± 8.4	473 ± 74	7910
化合物 13		345 ± 142	236 ± 73	684

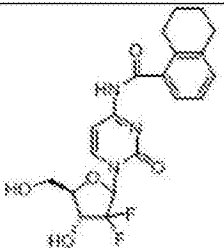
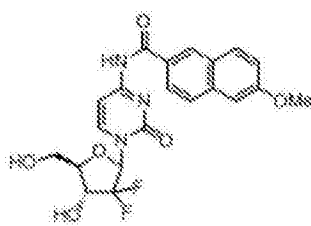
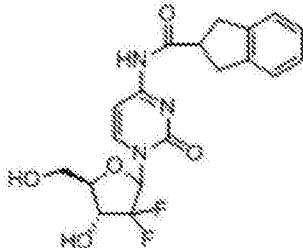
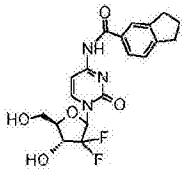
[0387] 使用上述方法获得的式 (V) 的其它吉西他滨类似化合物的 IC₅₀ 和 TC₅₀ 数据在下表 1A 中总结。

[0388] 表 1A: 吉西他滨类似物的抗病毒活性

[0389]

化合物	结构	IC ₅₀ (nM)	TC ₅₀ (μM)	治疗指数 (TC ₅₀ /IC ₅₀)
化合物 5		86.0 ±/ 26.5	132 ±/ 40	1,535
化合物 6		185 ±/ 15	74 ±/ 43	400
化合物 7		126 ±/ 16	125 ±/ 27	992
化合物 8		12.8 ±/ 0.7	249 ±/ 86	19,450

[0390]

化合物	结构	IC ₅₀ (nM)	TC ₅₀ (μM)	治疗指数 (TC ₅₀ /IC ₅₀)
化合物 9		161 +/- 46	92+/-39	571
化合物 10		93.5 +/- 18.2	168 +/- 31	1,796
化合物 11		10.0 +/- 0.9	>500	>50,000
化合物 12		58.6 +/- 24.5	378+/-119	6,451

[0391] 所有这些化合物是有效的抑制剂,并在HCV复制子测定法中令人惊讶地有效。

[0392] 实施例4,用人癌症细胞系的TC₅₀测定法

[0393] 将Huh7、HEPG2、HEK293、MCF-7和BxPC3细胞系在含有10%FBS的DMEM中,在37℃下,于5%CO₂的潮湿气氛中培养。为测定各化合物在这些细胞系中处理96小时后的TC₅₀,将这些细胞系首先以1,000个细胞每孔接种于96孔板中,并将所述板在37℃下孵育24小时以使细胞贴壁。然后将所述细胞一式三份地用在含有2%FBS和0.5%DMSO的无酚红DMEM培养基中浓度为500μM-0μM的各化合物处理。在37℃下处理96小时后,然后通过使用上述TC₅₀测定法操作测定各化合物的TC₅₀值。

[0394] 在上述测试药物处理96小时后通过本文中所述方法获得的数据在表2中总结。

[0395] 表2:吉西他滨及其类似物在人癌症细胞系中的毒性

[0396]

化合物	Huh7 (μM)	HEPG2 (μM)	HEK293 (μM)	MCF-7 (μM)	BxPC3 (μM)
吉西他滨	3.41 ± 1.36	0.311 ± 0.055	0.56 ± 0.13	0.067 ± 0.014	0.0029 ± 0.003
吉西他滨的磷酸化类似物	4.15 ± 0.88	0.89 ± 0.14	0.38 ± 0.06	0.115 ± 0.017	0.76 ± 0.50
化合物 1	3.28 ± 0.57	1.31 ± 0.21	4.10 ± 0.50	1.76 ± 0.67	7.01 ± 0.97
化合物 1 的非磷酸化类似物	3.89 ± 0.68	4.32 ± 0.34	15.1 ± 1.77	9.06 ± 1.95	1.02 ± 0.15
化合物 3	8.37 ± 0.90	1.57 ± 0.38	1.10 ± 0.09	0.683 ± 0.123	4.07 ± 1.03
化合物 3 的非磷酸化类似物	5.05 ± 1.22	1.67 ± 0.42	1.28 ± 0.26	0.566 ± 0.118	1.83 ± 0.43
化合物 4	5.50 ± 0.96	3.22 ± 0.60	2.70 ± 0.37	1.93 ± 0.31	4.05 ± 0.91
化合物 4 的非磷酸化类似物	7.04 ± 1.42	2.81 ± 0.53	4.09 ± 0.73	1.19 ± 0.33	0.72 ± 0.18

[0397] 实施例5,在吉西他滨耐药癌症细胞中的TC₅₀测定法

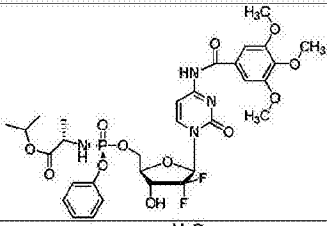
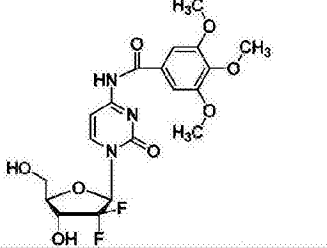
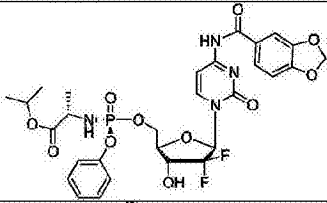
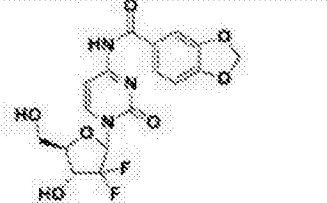
[0398] 将PK9和RPK9细胞在含有10%FBS的Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 培养基中,在37℃下,于5%CO₂的潮湿气氛中培养。为测定各化合物在这些细胞系中处理48小时后的TC₅₀,将这些细胞系首先以2,500个细胞每孔接种于96孔板中,并将所述板在37℃下孵育24小时以使细胞贴壁。然后将所述细胞一式三份地用在含有2%FBS和0.5%DMSO的无酚红RPMI培养基中浓度为500 μM –0 μM 的各化合物处理。在37℃下处理48小时后,通过使用上述TC₅₀测定法操作测定各化合物的TC₅₀值。RPK9细胞来自亲代PK9细胞系,由于dCK基因的部分缺失而缺乏dCK活性。在吉西他滨激活通路中dCK的磷酸化是必须步骤(图1)。不希望被特定理论束缚,我们预测dCK活性不会是化合物1或具有所公开的5' 亚磷酸基团的核苷类似物的激活所必须的。所得的数据在表3中示出:

[0399] 表3:在PK9和RPK9细胞中吉西他滨和吉西他滨类似物的细胞毒性

[0400]

化合物	结构	在 PK9 细胞 中 48 小时的 TC ₅₀ (μM)	在 RPK9 细胞 中 48 小时的 TC ₅₀ (μM)
吉西他滨		0.095 ± 0.035	>500
吉西他滨的 磷酸化类似物		11.2 +/- 1.5	21.0 +/- 4.6
化合物 1		25.2 ± 13.6	24.2 ± 6.4
化合物 1 的 非磷酸化类 似物		1.27 ± 0.09	> 500
化合物 2		716 ± 104	537 ± 55
化合物 2 的 非磷酸化类 似物		1.27 ± 0.09	> 500

[0401]

化合物	结构	在 PK9 细胞 中 48 小时的 TC ₅₀ (μM)	在 RPK9 细胞 中 48 小时的 TC ₅₀ (μM)
化合物 3		18.5 ± 11.9	24.2 ± 4.2
化合物 3 的 非磷酸化类 似物		1.69 ± 0.10	> 500
化合物 4		16.0 ± 4.8	20.3 ± 3.9
化合物 4 的 非磷酸化类 似物		1.63 ± 0.10	> 500

[0402] 实施例6, Huh7细胞的细胞毒性的时间过程

[0403] 为测定这些化合物随时间的细胞毒性作用, 首先将Huh7细胞以1,000个细胞每孔接种于96孔板中, 并将板在37℃下孵育24小时使细胞贴壁。在不同时间, 将细胞一式三份地通过将培养基用不包含药物(模拟)、包含50μM吉西他滨或50μM所示核苷类似物的培养基替换来处理。在处理第一组孔96小时后, 各孔中活细胞的数目通过使用上述CellTiter 96系统(Promega)测定。然后将各药物处理后剩余的活细胞相对于相应的模拟处理对照的百分比以总的药物处理时间的函数形式作图(图2)。

[0404] 将Huh7细胞模拟处理或用50μM吉西他滨、50μM化合物1或50μM化合物1的非磷酸化类似物处理。在96小时过程中的不同时间点, 测定活细胞相对于模拟处理的细胞的百分比。所得数据如图2中所示。

[0405] 实施例7, 细胞转运

[0406] 已知吉西他滨主要通过平衡型核苷转运蛋白1(ENT1)进入细胞。ENT1转运蛋白活性的缺失导致吉西他滨耐药性。为测定核苷类似物前药是否利用ENT1转运蛋白进入细胞, 在ENT1抑制剂S-(4-硝基苄基)-6-硫代肌苷(NBTI)存在下进行细胞毒性测定。为此, 将Huh7细胞或PK9细胞分别以5,000细胞每孔或2,500细胞每孔的密度接种于96孔板中, 并将所述板在37℃下孵育24小时, 以使细胞贴壁。然后从所述板中移除培养基, 并用含有2%FBS、

0.5%DMSO和10 μ M NBTI的培养基替换。然后将细胞在37℃下孵育1小时以使ENT1转运体被抑制。随后,将细胞一式三份地用在含有2%FBS、0.5%DMSO和10 μ M NBTI的培养基中终浓度为500 μ M-0 μ M的各化合物处理。在37℃下处理48小时后,通过使用上述TC₅₀测定法操作测定各核苷类似物的TC₅₀值。然后比较各化合物在ENT1抑制剂存在或不存在下的TC₅₀值。结果如表4中所示。

[0407] 表4:在10 μ M ENT1转运蛋白抑制剂NBTI存在下吉西他滨和吉西他滨类似物处理Huh7或PK9细胞48小时后的细胞毒性比较。

[0408]

	48 小时 Huh7 细胞中的 TC ₅₀ (μ M)		48 小时 PK9 细胞中的 TC ₅₀ (μ M)	
化合物	无 NBTI	有 NBTI	无 NBTI	有 NBTI
吉西他滨	35 +/- 12	> 500	0.095 +/- 0.035	1.92 +/- 0.78
化合物 1	17.4 +/- 3.4	16.4 +/- 3.5	25.2 +/- 13.6	16.9 +/- 6.8
化合物 1 的非磷酸化类似物	383 +/- 51	260 +/- 45	1.27 +/- 0.09	6.6 +/- 2.5

[0409] 不希望被特定理论束缚,我们推断化合物1、化合物1的非磷酸化类似物以及化合物1或化合物1的非磷酸化类似物相似的核苷类似物进入细胞不需要ENT1转运蛋白。因此,缺失ENT1转运蛋白活性的细胞不会对所公开的核苷类似物耐药。

[0410] 实施例8, pH稳定性

[0411] 为了使前药是口服生物可利用的,其必须在宽范围的pH值下稳定。为测定亚磷酸酰胺吉西他滨类似物的pH稳定性,将化合物1在pH值为1.0-8.0的缓冲溶液中稀释至200 μ M,并在40℃下孵育4小时。然后如下测定完整前药的相对量:首先通过使用反相高效液相色谱法(HPLC)从任意可能的降解产物中分离完整的前药,随后通过紫外分光光度法对残余前药的相对量进行定量。化合物1的结果在表5中示出。

[0412]

条件	化合物1剩余%
预处理	100
pH 1	58
pH 2	85
pH 4	92
pH 6	100
pH 8	47

[0413] 我们推断像化合物1的吉西他滨类似物在宽pH值范围下稳定。该宽范围的pH稳定性与吉西他滨类似物会是口服生物可利用的假设一致。

[0414] 实施例9, 所公开的化合物与其他抗病毒化合物的协同作用

[0415] 进行等效分析来评估代表性所公开的化合物与代表性抗病毒化合物的潜在的协同相互作用。如之前Chou和Talalay (参见Chou T.C.和Talalay P. "Analysis of combined drug effects: a new look at a very old problem." Trends Pharmacol Sci 1983;4: 450-4; 以及Chou T.C.和Talalay P. "Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors."

Adv Enzyme Regul 1984;22:27-55;二者均以其整体援引加入本文中)所描述进行等效分析。协同作用的定义为由Chou (参见Chou,T.C. (2006) Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacol Rev. 58 (3):621-81, 将其以其整体援引加入本文中)所描述的那些。

[0416] 在本文中描述的协同作用研究中,评价表6中所示抗病毒化合物与代表性所公开的化合物(化合物1)的组合。

[0417] 表6.在日本和欧洲被批准的抗HCV药物

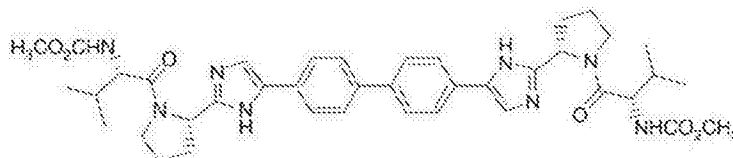
[0418]

描述

[0419]

描述

BMS-790052 其它名称: 达卡他韦(daclatasvir); 氨基甲酸, N,N'-[[1,1'-联苯]-4,4'-二基双[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-乙烷二基]]]双-, C,C'-二甲酯



结构:

[0420] 测试化合物的浓度和相应的组合指数(与相关的协同作用水平)如表7中所示。所得的等效分析如图3中所示。数据表明BMS-790052(NS5A抑制剂)似乎加强了化合物1的活性,即这两个化合物在HCV荧光素酶复制子的抑制中显示出协同作用。不希望被特定理论束缚,所公开的吉西他滨类似物的活性的增强可能由于与抑制不同的HCV蛋白(如NS5A),而不是所公开的吉西他滨类似物的靶点(即HCV RNA依赖性RNA聚合酶)的化合物共同处理。

[0421]

化合物1 (nM)	BMS-790052 (nM)	组合指数	
42.3	0	1.000	
14.2	0.004	0.535	协同
7.1	0.006	0.468	协同
0.4	0.008	0.410	协同
0.2	0.010	0.505	协同
0.0	0.020	1.000	

[0422] 实施例10,小鼠中体内毒理学评价

[0423] 所有体内毒理学测定在CD-1ICR小鼠(雌性,4-6周龄;20-30g体重)上进行。将化合物1(表1)首先在含有5%二甲基亚砜(DMSO)、20% solutol、20% PEG 400和55%磷酸钠(50mM, pH 6.0)的制剂I中溶解。向5只小鼠以20mg/kg口服灌服给药制剂I中的化合物1,而将另外2只小鼠仅用制剂I(无抑制剂)口服处理。在七天观察期中所有7只小鼠都没有表现出毒性迹象。7天后,处死这些小鼠,并显示出它们的内脏健康,没有异常。

[0424] 实施例11,向感染HCV的黑猩猩口服给药抑制剂

[0425] 通过口服灌服,两只感染HCV的黑猩猩I(雄性,56.49kg,11岁大;基因型1b HCV)和II(雄性,61.91kg,34岁大;基因型1a HCV)各自接受制剂I中的200mg的化合物1的单一剂量,而向感染HCV的黑猩猩III(雄性,56.19kg,18岁大,基因型1a HCV)给药以制剂I中的260mg化合物1的非磷酸化类似物(表1)的单一剂量。12小时后,黑猩猩I中的HCV病毒滴度从24,100降低至10,200IU/ml(或58%下降),黑猩猩II中从38,500降低至27,000IU/ml(或30%下降),黑猩猩III中从154,000降低至142,000IU/ml(或8%下降)。这些数据表明,对于在黑猩猩中抑制HCV,化合物1比其非磷酸化类似物更有效。需要注意,在安排给药和血液样品收集前,将动物用大约5-15mg/kg氯胺酮来镇静。所有动物在给药前禁食过夜,并且在安排血液样品收集前禁食至少2小时。使用用于定量分析的HCV TaqMan测定法(COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV测试,第2版,测试编号1220)对血浆样品进行病毒载量测定。单次口服剂量的化合物1(200mg)及其非磷酸化类似物(260mg)在感染丙型肝炎的黑猩猩中良好耐受。在研究期间3只黑猩猩中未见需要兽医干预的副作用、病患或痛苦。

[0426] 以下对于本领域技术人员而言是明显的:在不背离本发明的范围或精神下可对本发明进行多种修改和改变。在考虑说明书以及本文中所公开的发明实施下,本发明的其它方面对本领域的技术人员会是显而易见的。意在仅将说明书和实施例认为是示例性的,本发明的实际范围和精神由所附权利要求限定。

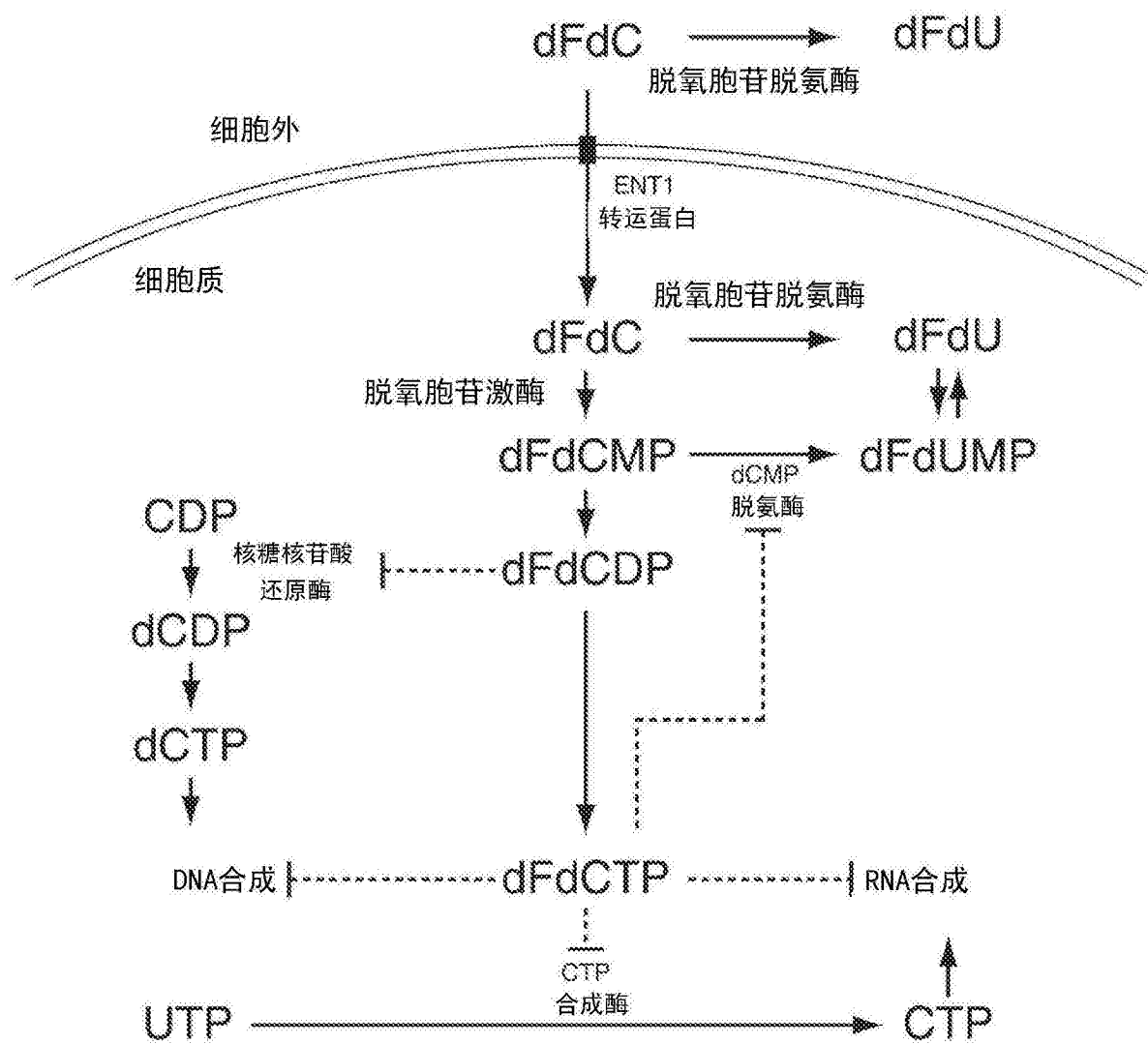


图1

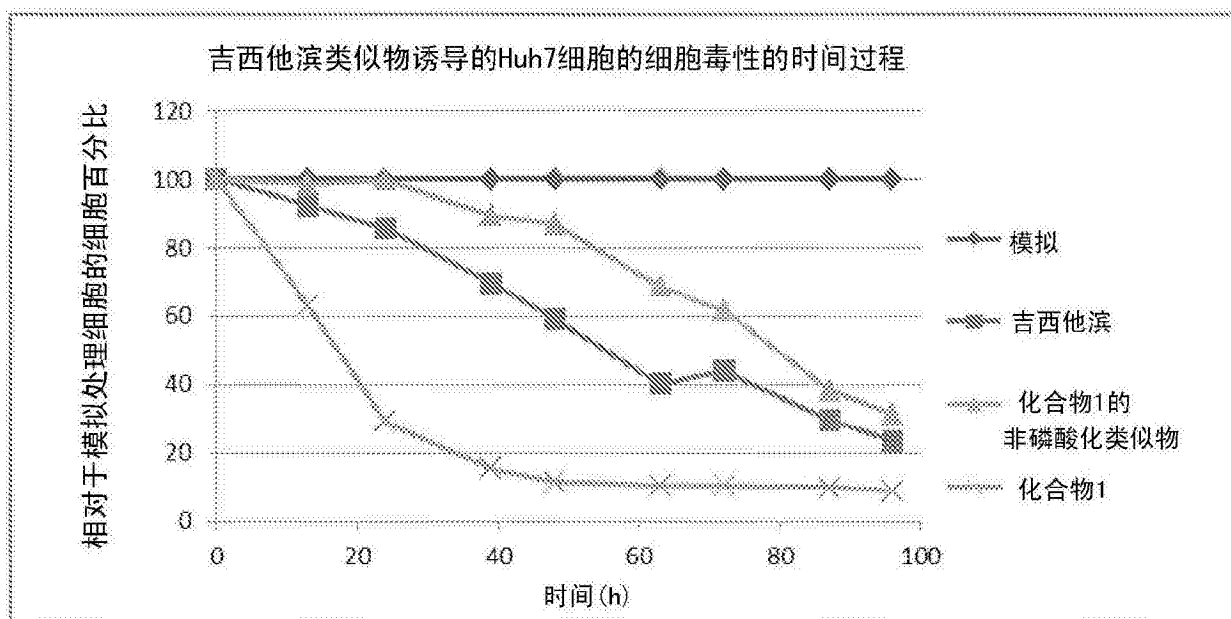


图2

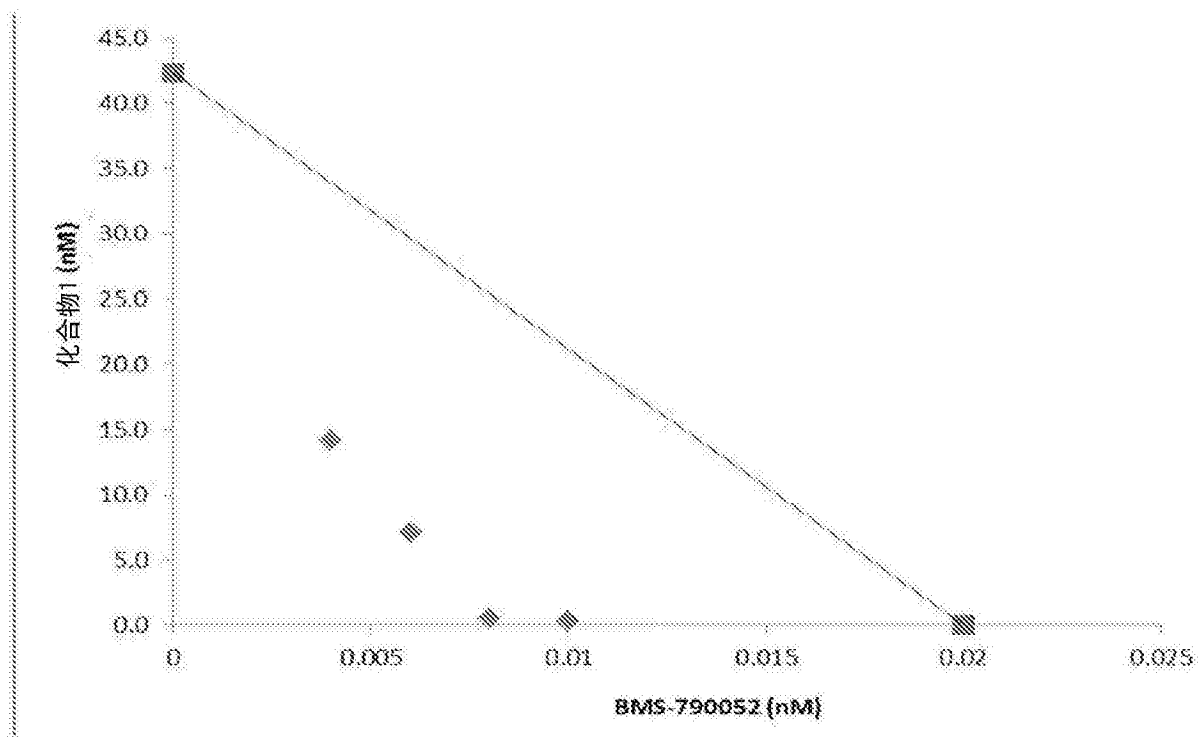


图3