(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103052631 B
(45)授权公告日 2015.11.25

(21)申请号 201180035776.1

(22)申请日 2011.07.22

(30)优先权数据
61/366,609 2010.07.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.01.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2011/045102 2011.07.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/012776 EN 2012.01.26

(73)专利权人 吉里德科学公司
地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 R·L·麦克曼 J·P·帕里什 A·S·雷 D·A·西奥多

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 刘晓东

(51)Int.Cl.
C07D 309/10(2006.01)
C07H 19/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 101611046 A ,2009.12.23, 全文.
WO 2008141079 A1 ,2008.11.20, 全文.
WO 2009132135 A1 ,2009.10.29, 权利要求18.
WO 2010002877 A2 ,2010.01.07, 全文.
Natsu Nishimura,等.Synthesis of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine C-nucleosides. Isosteres of sangivamycin, tubercidin, and toyocamycin.《Carbohydrate Research》.2001, 第331卷(第1期),77-82.
Stephen W. Mason, 等.Polyadenylation-dependent screening assay for respiratory syncytial virus RNA transcriptase activity and identification of an inhibitor.《Nucleic Acids Research》.2004, 第32卷(第16期),4758-4767.

审查员 王伟

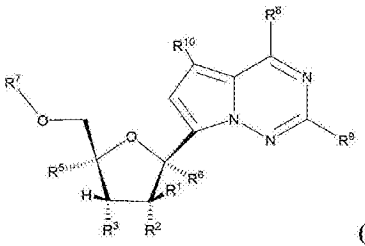
权利要求书6页 说明书90页

(54)发明名称

用于治疗副黏病毒科病毒感染的方法和化合物

(57)摘要

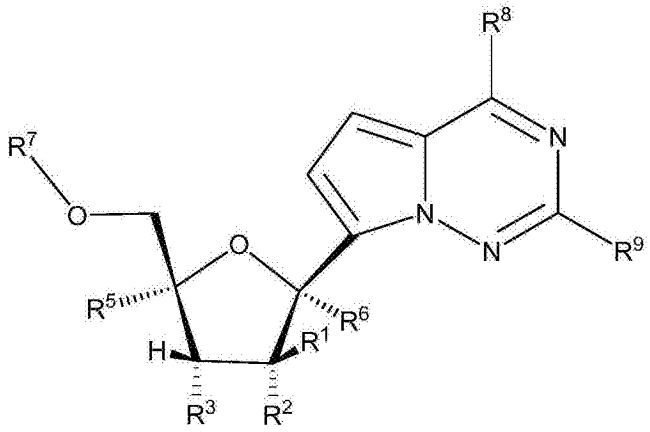
提供了用于通过施用式(I)的核苷、其核苷磷酸盐或酯和前药来治疗副黏病毒科病毒感染的方法:其中核苷糖的1'位被取代。所提供的化合物、组合物和方法特别地可用于治疗人副流感病毒和人呼吸道合胞病毒感染。



(I)

CN 103052631 B

1. 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗副黏病毒科病毒感染，其中所述化合物由式 II 表示：



式 II

其中：

R^1是 H；

R^2是 OR^a；

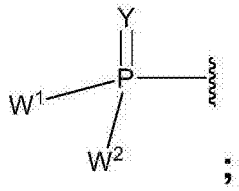
R^3是 H 或 OR^a；

R^5是 H；

R^6是 CN、(C_1-C_8) 烷基、或 (C_2-C_8) 炔基；

每个 R^a是 H；

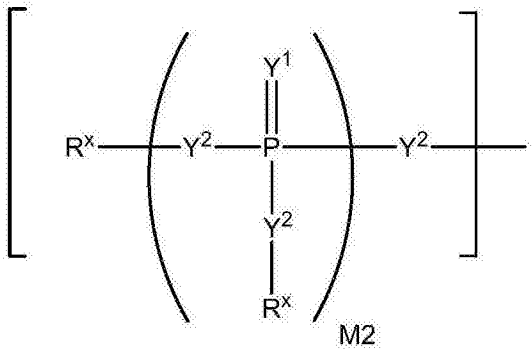
R^7是 H 或



；

每个 Y 或 Y^1独立地是 O；

W^1和 W^2各自独立地是式 Ia 的基团：



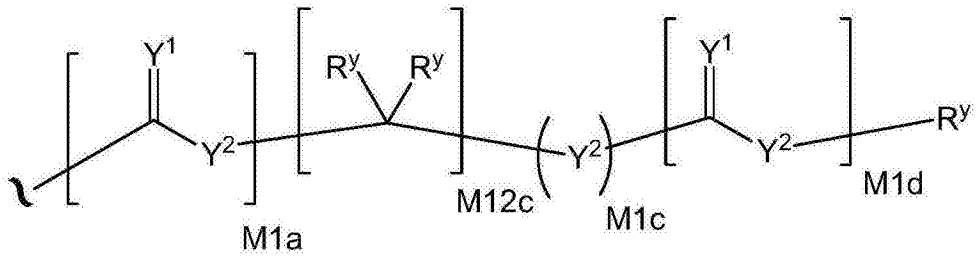
式 Ia

其中：

每个 Y^2独立地是键、O 或 NR；

M2 是 0、1 或 2；

每个 R^x独立地是 R^y或下式：



其中：

每个 M1a、M1c 和 M1d 独立地是 0 或 1；

M12c 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；

每个 R^y独立地是 H、R、-C(=Y^1)OR 或 -SC(=Y^1)R；

每个 R 独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基或 C_6-C_{20}芳基；

R^8是 $NR^{11}R^{12}$；

R^9是 H；并且

每个 R^{11}或 R^{12}独立地是 H；

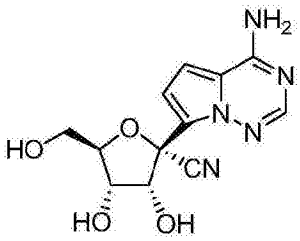
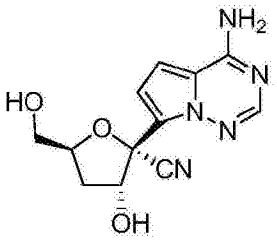
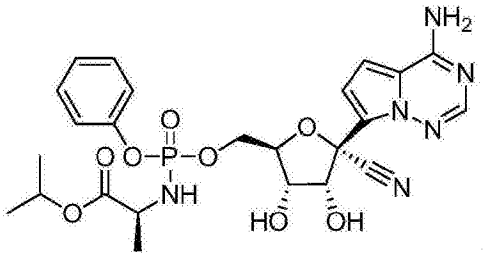
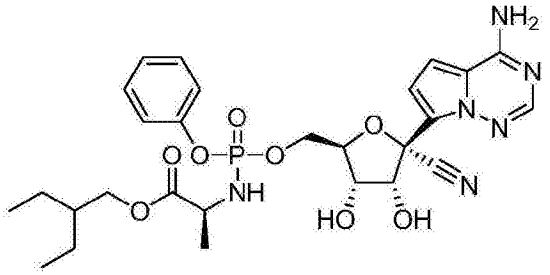
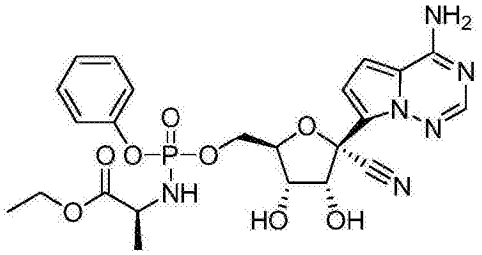
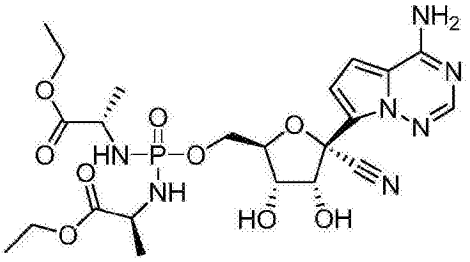
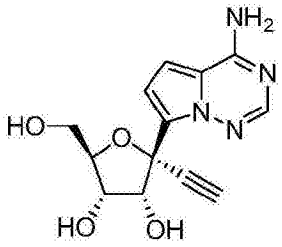
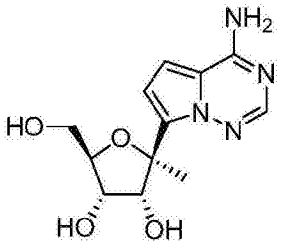
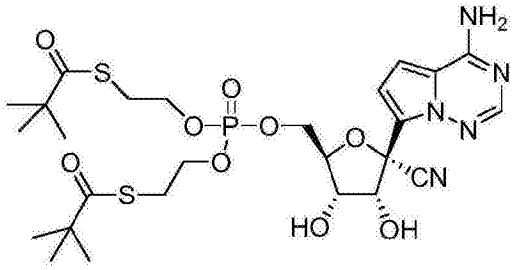
其中 R^6中的每个 (C_1-C_8) 烷基、或 (C_2-C_8) 炔基独立地任选地被一个或多个卤代、羟基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或 OR^a取代；且其中每个所述 (C_1-C_8) 烷基的非末端碳原子中的一个或多个可以任选地被 -O-、-S- 或 $-NR^a-$ 代替。

2. 根据权利要求 1 所述用途，其中 R^3是 OR^a。

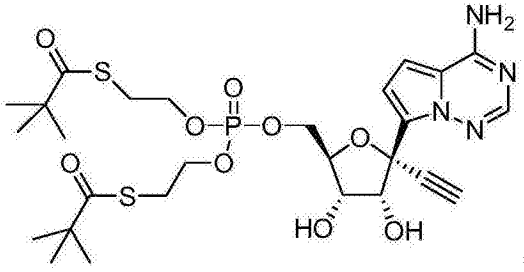
3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的用途，其中 R^6是 CN、甲基或乙炔基。

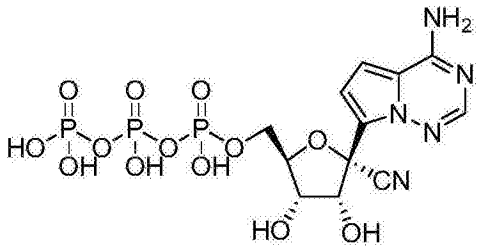
4. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的用途，其中 R^7是 H。

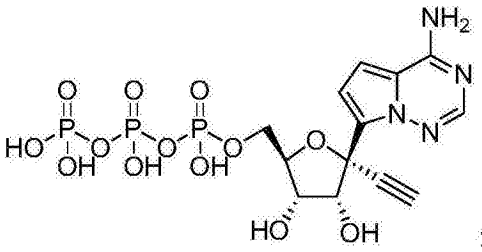
5. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述式 II 的化合物选自由以下组成的组：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

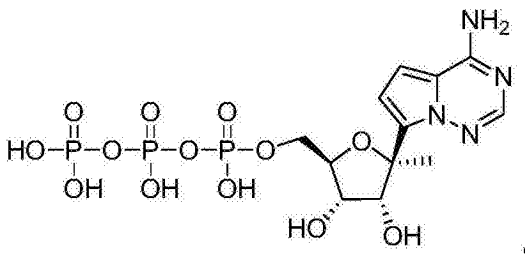
4







和



。

6. 根据权利要求 1-2 或 5 中任一项所述的用途，其中，所述药物还包括药学上可接受的载体或赋形剂。

7. 根据权利要求 1-2 或 5 中任一项所述的用途，所述药物还包括选自由以下组成的组的至少一种其它治疗剂或其组合物：皮质类固醇、抗炎信号转导调节剂、β2- 肾上腺素受体激动剂支气管扩张药、抗胆碱能药、黏液溶解药、高渗盐水和用于治疗副黏病毒科病毒感染的其它药物；或其混合物。

8. 根据权利要求 7 所述的用途，其中所述至少一种其它治疗剂是利巴韦林、帕利珠单抗、莫维珠单抗、RSV-IGIV、MEDI-557、A-60444、MDT-637 或 BMS-433771 或其混合物。

9. 根据权利要求 7 所述的用途，其中所述至少一种其它治疗剂是 **RespiGam®**。

10. 根据权利要求 1-2 或 5 中任一项所述的用途，其中至少一种治疗剂或其混合物通过吸入来施用。

11. 根据权利要求 1-2 或 5 中任一项所述的用途，其中至少一种治疗剂或其混合物通过喷雾来施用。

12. 根据权利要求 1-2 或 5 中任一项所述的用途，其中所述副黏病毒科病毒感染由副黏病毒亚科病毒引起。

13. 根据权利要求 1-2 或 5 中任一项所述的用途，其中所述副黏病毒科病毒感染由呼吸道病毒属病毒引起。

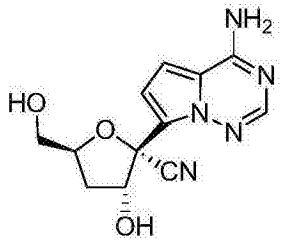
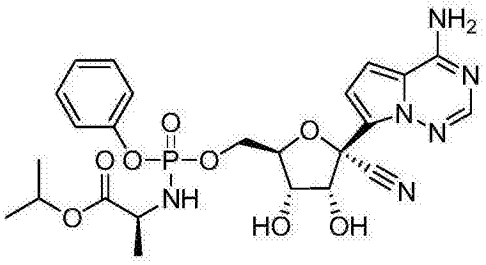
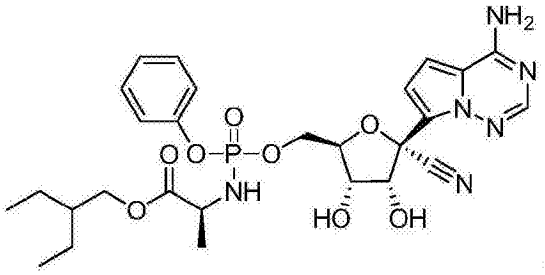
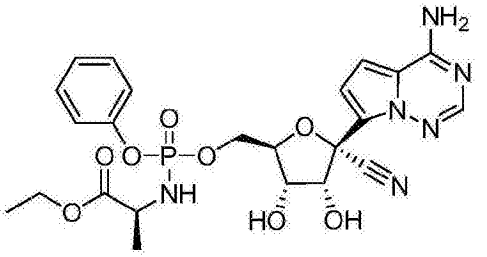
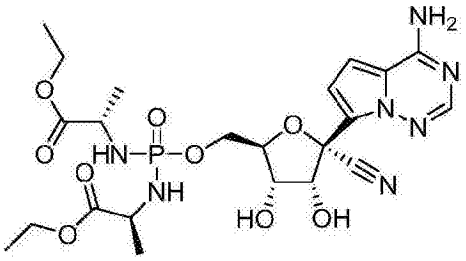
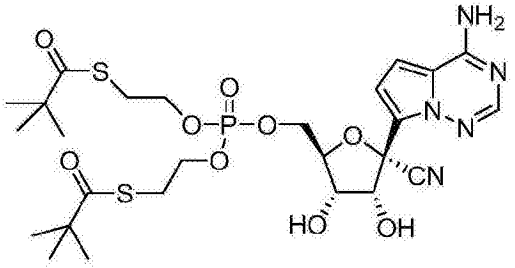
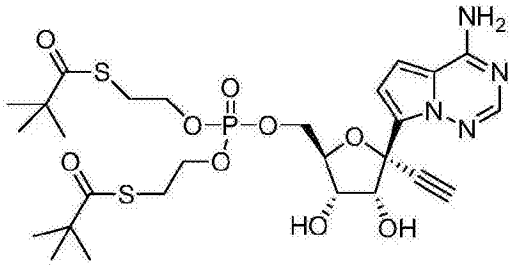
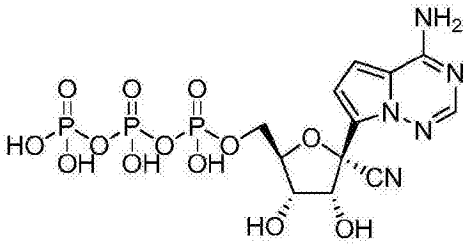
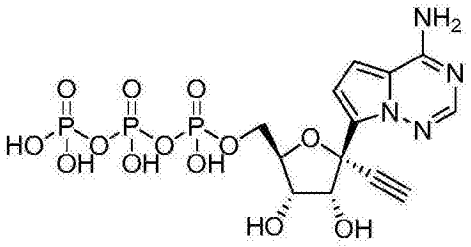
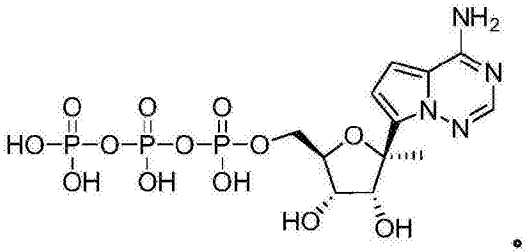
14. 根据权利要求 1-2 或 5 中任一项所述的用途，其中所述副黏病毒科病毒感染由 1 型或 3 型人副流感病毒引起。

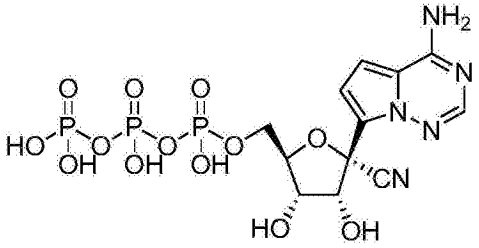
15. 根据权利要求 1-2 或 5 中任一项所述的用途，其中所述副黏病毒科病毒感染由肺病毒亚科病毒引起。

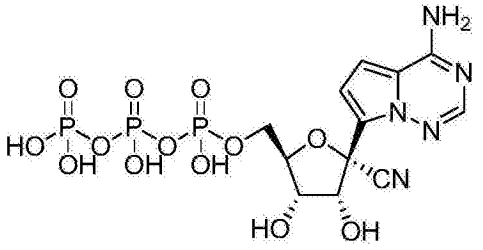
16. 根据权利要求 1-2 或 5 中任一项所述的用途，其中所述副黏病毒科病毒感染由人呼吸道合胞病毒引起。

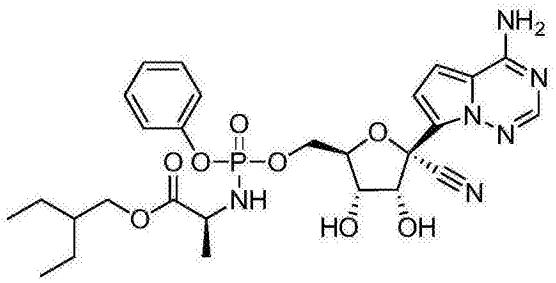
17. 根据权利要求 1-2 或 5 中任一项所述的用途，其中副黏病毒科聚合酶被抑制。

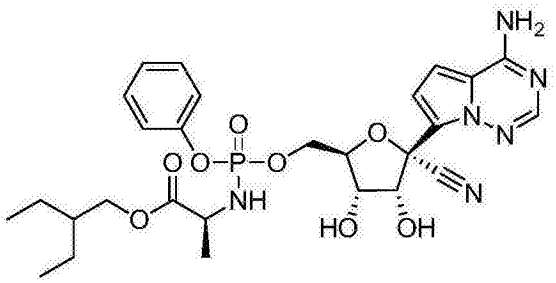
18. 化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物为：


、

、

、

、

、

、

、

、

或

。

19. 权利要求 18 的化合物，所述化合物为： 或其药学上可接受的盐。

20. 权利要求 18 的化合物，所述化合物为：。

21. 权利要求 18 的化合物，所述化合物为： 或其药学上可接受的盐。

22. 权利要求 18 的化合物，所述化合物为：。

23. 药物组合物，包含治疗有效量的权利要求 18-22 中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

24. 根据权利要求 23 所述的组合物，还包括治疗有效量的选自由以下组成的组的至少一种其它治疗剂或其组合物：皮质类固醇、抗炎信号转导调节剂、β2- 肾上腺素受体激动剂支气管扩张药、抗胆碱能药、黏液溶解药、高渗盐水和用于治疗副黏病毒科病毒感染的其它药物；或其混合物。

25. 根据权利要求 24 所述的组合物，其中所述至少一种其它治疗剂是利巴韦林、帕利珠单抗、莫维珠单抗、RSV-IGIV、MEDI-557、A-60444、MDT-637 或 BMS-433771 或其混合物。

26. 根据权利要求 24 所述的组合物，其中所述至少一种其它治疗剂是 **RespiGam®**。

用于治疗副黏病毒科病毒感染的方法和化合物

发明领域

[0001] 本发明通常涉及用于治疗副黏病毒科 (Paramyxoviridae) 病毒感染的方法和化合物,特别地涉及用于治疗呼吸道合胞病毒感染和副流感病毒感染的方法和核苷。

[0002] 发明背景

[0003] 副黏病毒科家族的副黏病毒属是造成许多流行性人和动物疾病的阴性、单链 RNA 病毒。这些病毒包括至少两个主要亚科,即副黏病毒亚科和肺病毒亚科。亚科副黏病毒亚科包括人副流感病毒 (HPIV)、麻疹病毒和腮腺炎病毒。虽然,疫苗可用于防止麻疹和腮腺炎感染,但在 2001 年这些感染造成 745,00 人死亡,所以对于易感人群,将期望另外的治疗。HPIV 是较年轻的孩子中的下呼吸道感染的第二最普遍的原因且总共造成约 75% 的义膜性喉炎 (Croup) 病例 (http ://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/hpivfeat.htm)。HPIV 可以在整个生命中造成重复感染,包括上呼吸道疾病和甚至严重的下呼吸道疾病 (例如,肺炎、支气管炎和细支气管炎),后者在老年人中和在免疫系统受损的患者中是尤其值得关注的 (Sable, Infect. Dis. Clin. North Am. 1995, 9, 987-1003)。目前,不能得到防止 HPIV 感染的疫苗。因此,对抗副黏病毒亚科疗法存在需求。

[0004] 亚科肺病毒亚科包括人呼吸道合胞病毒 (HRSV)。几乎所有的孩子在他们第二岁时将患上 HRSV 感染。HRSV 是婴儿期和童年期中下呼吸道感染的主要原因,且被感染的那些人中的 0.5% 至 2% 需要住院治疗。患有慢性心脏病、肺病的老年人和成年人或被免疫抑制的那些人还具有发展严重的 HRSV 疾病的高风险 (http ://www.cdc.gov/rsv/index.html)。目前不能得到防止 HRSV 感染的疫苗。单克隆抗体帕利珠单抗可用于处于高风险的婴儿,例如,早产儿或患有心脏病或肺病的那些,但一般使用的成本常常令人不敢问津。利巴韦林还已经用于治疗 HRSV 感染但具有有限的效力。因此,通常对抗肺病毒亚科疗法和抗副黏病毒科疗法存在需求。

[0005] 核碱吡咯并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪、咪唑并 [1,5-f][1,2,4] 三嗪、咪唑并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪和 [1,2,4] 三唑并 [4,3-f][1,2,4] 三嗪的核苷已经被公开在 Carbohydrate Research2001, 331(1), 77-82 ;Nucleosides & Nucleotides(1996), 15(1-3), 793-807 ; Tetrahedron Letters(1994), 35(30), 5339-42 ;Heterocycles(1992), 34(3), 569-74 ; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1985, 3, 621-30 ;J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1984, 2, 229-38 ;WO2000056734 ;Organic Letters(2001), 3(6), 839-842 ;J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1999, 20, 2929-2936 ; 和 J. Med. Chem. 1986, 29(11), 2231-5 中。 具有抗病毒、抗 HCV 和抗 RdRp 活性的吡咯并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪核碱的核苷已经被 Babu(WO2008/089105 和 WO2008/141079) 和 Francom(WO2010/002877) 公开。

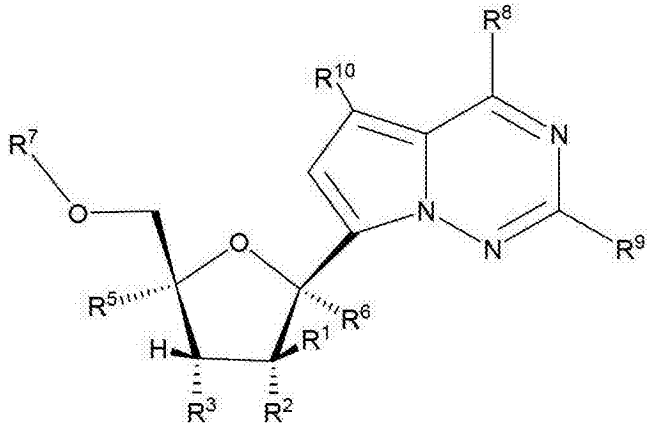
[0006] Butler 等人 WO2009132135 公开了具有抗 HCV 和抗 RdRp 活性的包含吡咯并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪核碱的 1'取代的核苷和前药。然而,没有公开使用这些化合物治疗副黏病毒科感染的方法。

[0007] 发明概述

[0008] 提供了用于治疗由副黏病毒科病毒家族引起的感染的方法和化合物。

[0009] 提供了一种用于治疗有需要的哺乳动物中的副黏病毒科感染的方法，该方法包括施用治疗有效量的式 I 的化合物：

[0010]



[0011] 式 I

[0012] 或其药学上可接受的盐或酯；

[0013] 其中：

[0014] 每个 R^1 是 H 或卤素；

[0015] 每个 R^2、R^3 或 R^5 独立地是 H、OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基；

[0016] 或邻近碳原子上的任何两个 R^2、R^3 或 R^5 当合在一起时是 -O(CO)O- 或当与它们连接的环碳原子合在一起时形成双键；

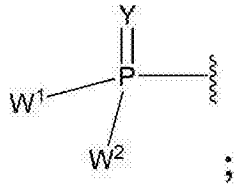
[0017] R^6 是 OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_2-C_8) 取代的炔基或芳基 (C_1-C_8) 烷基；

[0018] 每个 n 独立地是 0、1 或 2；

[0019] 每个 R^a 独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$ 或 $-SO_2NR^{11}R^{12}$；

[0020] R^7 是 H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$ 或

[0021]

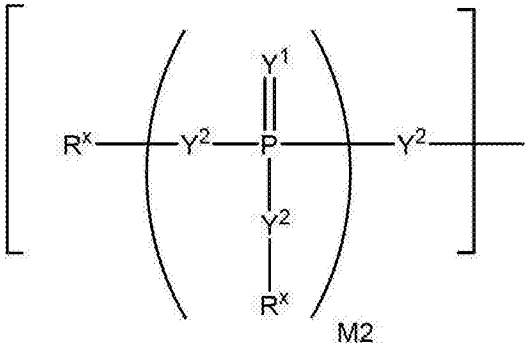


；

[0022] 每个 Y 或 Y^1 独立地是 O、S、NR、$^+N(O)(R)$、$N(OR)$、$^+N(O)(OR)$ 或 $N-NR_2$；

[0023] W^1 和 W^2 当合在一起时是 $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$；或 W^1 或 W^2 中的一个与 R^3 或 R^4 合在一起是 $-Y^3-$，且 W^1 或 W^2 中的另一个是式 Ia；或 W^1 和 W^2 各自独立地是式 Ia 的基团：

[0024]



M2

[0025] 式 Ia

[0026] 其中：

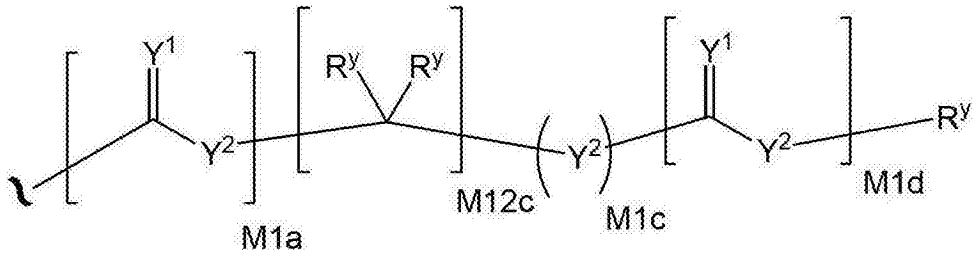
[0027] 每个 Y^2独立地是键、O、CR_2、NR、$^+N(O)(R)$、$N(OR)$、$^+N(O)(OR)$、$N-NR_2$、S、S-S、S(O)或 $S(O)_2$；

[0028] 每个 Y^3独立地是 O、S 或 NR；

[0029] M2 是 0、1 或 2；

[0030] 每个 R^x独立地是 R^y或下式：

[0031]



M1a M12c M1c M1d

[0032] 其中：

[0033] 每个 M1a、M1c 和 M1d 独立地是 0 或 1；

[0034] M12c 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；

[0035] 每个 R^y独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、R、$-C(=Y^1)R$、$-C(=Y^1)OR$、$-C(=Y^1)N(R)_2$、$-N(R)_2$、$-^+N(R)_3$、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-S(O)(OR)$、$-S(O)_2(OR)$、$-OC(=Y^1)R$、$-OC(=Y^1)OR$、$-OC(=Y^1)(N(R)_2)$、$-SC(=Y^1)R$、$-SC(=Y^1)OR$、$-SC(=Y^1)(N(R)_2)$、$-N(R)C(=Y^1)R$、$-N(R)C(=Y^1)OR$、$-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$、$-SO_2NR_2$、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、-OR 或 W^3；或当合在一起时，相同碳原子上的两个 R^y形成 3 至 7 个碳原子的碳环；

[0036] 每个 R 独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_2-C_8) 取代的炔基、C_6-C_{20}芳基、C_6-C_{20}取代的芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}取代的杂环基、芳基烷基或取代的芳基烷基；

[0037] W^3是 W^4或 W^5；W^4是 R、$-C(Y^1)R^y$、$-C(Y^1)W^5$、$-SO_2R^y$或 $-SO_2W^5$；且 W^5是碳环或杂环，其中 W^5独立地被 0 至 3 个 R^y基团取代；

[0038] 每个 R^8是卤素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、$-CH(=NR^{11})$、$-CH=NNHR^{11}$、$-CH=N(OR^{11})$、$-CH(OR^{11})_2$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)OR^{11}$、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、$-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基、$-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、OR^{11}或 SR^{11}；

[0039] 每个 R^9 或 R^{10} 独立地是 H、卤素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、$-CH(=NR^{11})$、$-CH=NHNR^{11}$、$-CH=N(OR^{11})$、$-CH(OR^{11})_2$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)OR^{11}$、R^{11}、OR^{11} 或 SR^{11}；

[0040] 每个 R^{11} 或 R^{12} 独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、$-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基、$-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基或芳基 (C_1-C_8) 烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 与它们均连接的氮合在一起形成 3 至 7 元杂环，其中所述杂环的任何一个碳原子可以任选地被 -O-、-S- 或 $-NR^a$ 代替 -；且

[0041] 其中每个 R^2、R^3、R^5、R^6、R^{11} 或 R^{12} 的每个 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基或芳基 (C_1-C_8) 烷基独立地任选地被一个或多个卤代、羟基、CN、N_3、$N(R^a)_2$ 或 OR^a 取代；且其中每个所述 (C_1-C_8) 烷基的非末端碳原子中的一个或多个可以任选地被 -O-、-S- 或 $-NR^a-$ 代替。

[0042] 在另一个实施方案中，该方法包括向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯的外消旋物、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、多晶型物、假多晶型物、无定形形式、水合物或溶剂化物。

[0043] 在另一个实施方案中，该方法包括通过施用治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯治疗有需要的哺乳动物中的副黏病毒亚科感染。

[0044] 在另一个实施方案中，该方法包括通过施用治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯治疗有需要的哺乳动物中的副流感病毒、麻疹或腮腺炎病毒感染。

[0045] 在另一个实施方案中，该方法包括通过施用治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯治疗有需要的哺乳动物中的副流感病毒感染。

[0046] 在另一个实施方案中，该方法包括通过施用治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯治疗有需要的哺乳动物中的肺病毒亚科感染。

[0047] 在另一个实施方案中，该方法包括通过施用治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯治疗有需要的哺乳动物中的呼吸道合胞病毒感染。

[0048] 在另一个实施方案中，该方法包括施用治疗有效量的药物组合物，该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体组合的有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0049] 在另一个实施方案中，该方法包括施用治疗有效量的药物组合物，该药物组合物包含与至少一种另外的治疗剂组合的有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0050] 在另一个实施方案中，该方法包括施用治疗有效量的组合药物药剂，该组合药物药剂包含：

[0051] a) 第一药物组合物，其包含式 I 的化合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或酯；和

[0052] b) 第二药物组合物，其包含对抗传染性的副黏病毒科病毒有活性的至少一种另外的治疗剂。

[0053] 在另一个实施方案中，本申请提供了一种抑制副黏病毒科 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的方法，该方法包括使被副黏病毒科病毒感染的细胞与有效量的式 I 的化合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯接触。

[0054] 在另一个实施方案中，提供了式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 /

或酯治疗由副黏病毒科病毒引起的病毒感染的用途。

[0055] 在另一个方面，本发明还提供本文公开的可用于制备本发明的式 I 化合物的方法和新颖中间体。

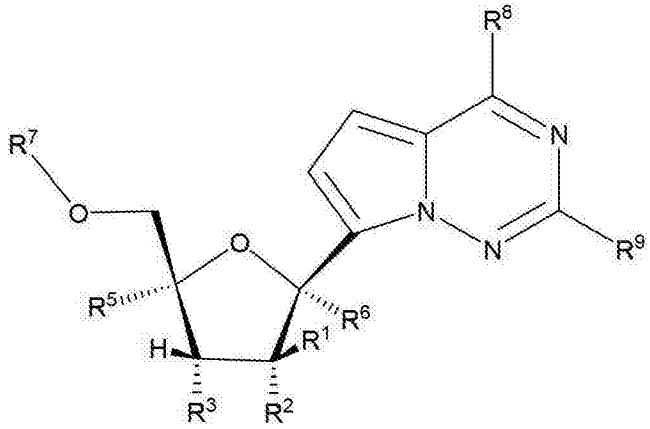
[0056] 在其它方面，提供了用于合成、分析、分离、离析、纯化、表征和测试本发明的化合物的新颖方法。

[0057] 示例性实施方案的详细描述

[0058] 现在将详细参考本发明的某些实施方案，其实例在伴随的描述、结构和式中阐明。尽管将结合所列举的实施方案来描述本发明，但应理解，它们不意图将本发明限于那些实施方案。相反，本发明意图覆盖可以被包括在本发明的范围内的所有替代方案、修改和等效物。

[0059] 在另一个实施方案中，提供了一种治疗有需要的哺乳动物中的副黏病毒科感染的方法，该方法包括施用治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯，式 I 的化合物由式 II 表示：

[0060]



[0061] 式 II

[0062] 其中：

[0063] 每个 R^1 是 H 或卤素；

[0064] 每个 R^2 是 OR^a 或卤素；

[0065] 每个 R^3 或 R^5 独立地是 H、OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基；

[0066] 或邻近碳原子上的任何两个 R^2、R^3 或 R^5 当合在一起时是 -O(CO)O- 或当与它们连接的环碳原子合在一起时形成双键；

[0067] R^6 是 OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、$S(O)_nR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基；

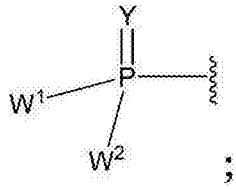
[0068] 每个 n 独立地是 0、1 或 2；

[0069] 每个 R^a 独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、-S(O)

R^{11}、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$ 或 $-SO_2NR^{11}R^{12}$；

[0070] R^7是 H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$或

[0071]

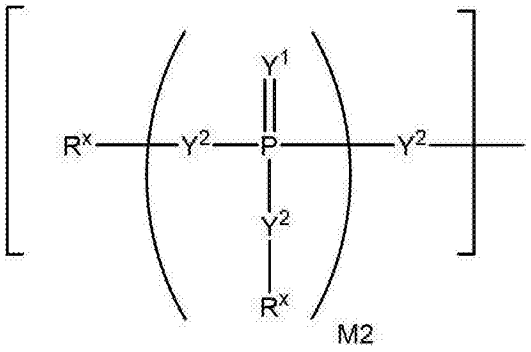


；

[0072] 每个 Y 或 Y^1独立地是 O、S、NR、$^+N(O)(R)$、$N(OR)$、$^+N(O)(OR)$ 或 $N-NR_2$；

[0073] W^1和 W^2当合在一起时是 $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$；或 W^1或 W^2中的一个与 R^3或 R^4合在一起是 $-Y^3-$，且 W^1或 W^2中的另一个是式 Ia；或 W^1和 W^2各自独立地是式 Ia 的基团：

[0074]



[0075] 式 Ia

[0076] 其中：

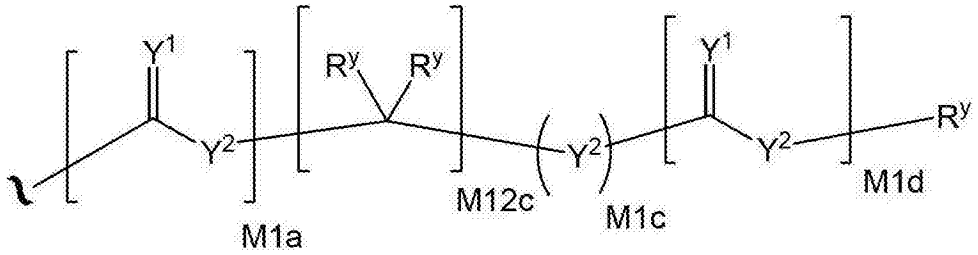
[0077] 每个 Y^2独立地是键、O、CR_2、NR、$^+N(O)(R)$、$N(OR)$、$^+N(O)(OR)$、$N-NR_2$、S、S-S、S(O) 或 $S(O)_2$；

[0078] 每个 Y^3独立地是 O、S 或 NR；

[0079] M2 是 0、1 或 2；

[0080] 每个 R^x独立地是 R^y或下式：

[0081]



[0082] 其中：

[0083] 每个 M1a、M1c 和 M1d 独立地是 0 或 1；

[0084] M12c 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；

[0085] 每个 R^y独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、R、$-C(=Y^1)R$、$-C(=Y^1)OR$、$-C(=Y^1)N(R)_2$、$-N(R)_2$、$-^+N(R)_3$、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-S(O)(OR)$、$-S(O)_2(OR)$、$-OC(=Y^1)R$、$-OC(=Y^1)OR$、$-OC(=Y^1)(N(R)_2)$、$-SC(=Y^1)R$、$-SC(=Y^1)OR$、$-SC(=Y^1)(N(R)_2)$、$-N(R)C(=Y^1)R$、$-N(R)C(=Y^1)$

OR、-N(R)C(=Y^1)N(R)$_2$、-SO_2NR_2、-CN、-N_3、-NO_2、-OR 或 W^3;或当合在一起时,相同碳原子上的两个 R^y形成 3 至 7 个碳原子的碳环 ;

[0086] 每个 R 独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_2-C_8) 取代的炔基、C_6-C_{20}芳基、C_6-C_{20}取代的芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}取代的杂环基、芳基烷基或取代的芳基烷基 ;

[0087] W^3是 W^4或 W^5;W^4是 R、-C(Y^1)R^y、-C(Y^1)W^5、-SO_2R^y或 -SO_2W^5;且 W^5是碳环或杂环,其中 W^5独立地被 0 至 3 个 R^y基团取代 ;

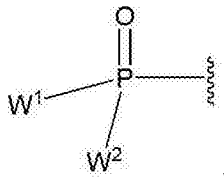
[0088] 每个 R^8是卤素、$NR^{11}R^{12}$、N(R^{11})OR^{11}、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、-CH(=NR^{11})、-CH=NNHR^{11}、-CH=N(OR^{11})、-CH(OR^{11})$_2$、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=S)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)OR^{11}、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、-C(=O)(C_1-C_8) 烷基、-S(O)$_n$(C_1-C_8) 烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、OR^{11}或 SR^{11};

[0089] 每个 R^9独立地是 H、卤素、$NR^{11}R^{12}$、N(R^{11})OR^{11}、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、-CH(=NR^{11})、-CH=NHNR^{11}、-CH=N(OR^{11})、-CH(OR^{11})$_2$、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=S)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)OR^{11}、R^{11}、OR^{11}或 SR^{11};

[0090] 每个 R^{11}或 R^{12}独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、-C(=O)(C_1-C_8) 烷基、-S(O)$_n$(C_1-C_8) 烷基或芳基 (C_1-C_8) 烷基 ;或 R^{11}和 R^{12}与它们均连接的氮合在一起形成 3 至 7 元杂环,其中所述杂环的任何一个碳原子可以任选地被 -O-、-S- 或 -NR^a- 代替 ;且

[0091] 其中每个 R^3、R^5、R^6、R^{11}或 R^{12}的每个 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基或芳基 (C_1-C_8) 烷基独立地任选地被一个或多个卤代、羟基、CN、N_3、N(R^a)$_2$或 OR^a取代 ;且其中每个所述 (C_1-C_8) 烷基的非末端碳原子中的一个或多个可以任选地被 -O-、-S- 或 -NR^a- 代替。

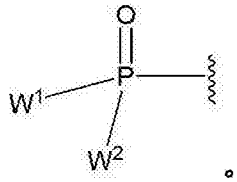
[0092] 在通过施用式 II 的化合物治疗副黏病毒科感染的方法的一个实施方案中,式 II 的 R^1是 H。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^6是 N_3、CN、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^6是 CN、甲基、乙烯基或乙炔基。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^6是 CN。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^6是甲基。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^5是 H。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^2是 OR^a。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^2是 OH。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^2是 F。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^3是 OR^a。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^3是 OH、-OC(=O)R^{11}或 -OC(=O)OR^{11}。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^3是 OH。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^8是 $NR^{11}R^{12}$。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^8是 NH_2。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^8是 OR^{11}。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^8是 OH。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^9是 H。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^9是 $NR^{11}R^{12}$。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^9是 NH_2。在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^7是 H、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}或

[0093] 

在该实施方案的另一个方面,式 II 的 R^7是 H。在该实施方案的另

一个方面，式 II 的 R^7 是

[0094]

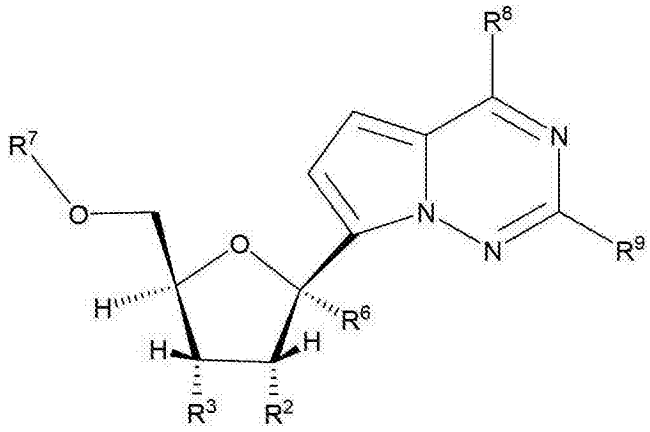


[0095] 在包括施用式 II 的化合物的治疗副黏病毒科感染的方法的另一个实施方案中，副黏病毒科感染由副黏病毒亚科病毒 (Paramyxovirina virus) 引起。在该实施方案的另一个方面，副黏病毒亚科病毒是副流感病毒、麻疹或腮腺炎病毒。在该实施方案的另一个方面，副黏病毒亚科病毒是呼吸道病毒属病毒 (Respirovirus virus)。在该实施方案的另一个方面，副黏病毒亚科病毒是 1 型或 3 型副流感病毒。

[0096] 在包括施用式 II 的化合物的治疗副黏病毒科感染的方法的另一个实施方案中，副黏病毒科感染由肺病毒亚科病毒 (Pneumovirinae virus) 引起。在该实施方案的另一个方面，肺病毒亚科病毒是呼吸道合胞病毒。在该实施方案的另一个方面，肺病毒亚科病毒是人呼吸道合胞病毒。

[0097] 在另一个实施方案中，提供了治疗有需要的哺乳动物中的副黏病毒科感染的方法，该方法包括施用治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯，式 I 的化合物由式 III 表示：

[0098]



[0099] 式 III

[0100] 其中：

[0101] 每个 R^2 是 OR^a 或 F；

[0102] 每个 R^3 是 OR^a；

[0103] R^6 是 OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、$S(O)_nR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基；

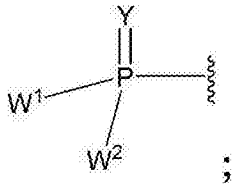
[0104] 每个 n 独立地是 0、1 或 2；

[0105] 每个 R^a 独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)$

R^{11}、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$ 或 $-SO_2NR^{11}R^{12}$；

[0106] R^7是 H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$或

[0107]

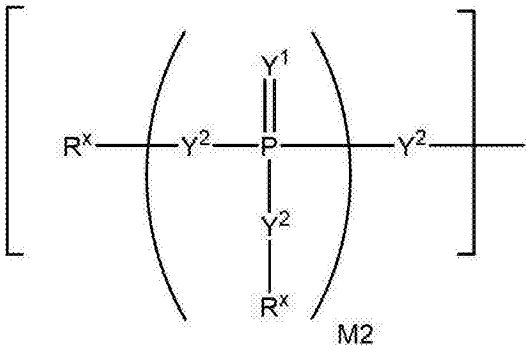


；

[0108] 每个 Y 或 Y^1独立地是 O、S、NR、$^+N(O)(R)$、$N(OR)$、$^+N(O)(OR)$ 或 $N-NR_2$；

[0109] W^1和 W^2当合在一起时是 $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$；或 W^1或 W^2中的一个与 R^3或 R^4合在一起是 $-Y^3-$，且 W^1或 W^2中的另一个是式 Ia；或 W^1和 W^2各自独立地是式 Ia 的基团：

[0110]



[0111] 式 Ia

[0112] 其中：

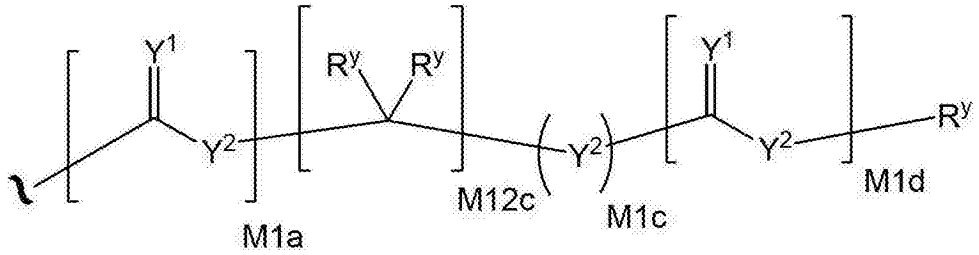
[0113] 每个 Y^2独立地是键、O、CR_2、NR、$^+N(O)(R)$、$N(OR)$、$^+N(O)(OR)$、$N-NR_2$、S、S-S、S(O) 或 $S(O)_2$；

[0114] 每个 Y^3独立地是 O、S 或 NR；

[0115] M2 是 0、1 或 2；

[0116] 每个 R^x独立地是 R^y或下式：

[0117]



[0118] 其中：

[0119] 每个 M1a、M1c 和 M1d 独立地是 0 或 1；

[0120] M12c 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；

[0121] 每个 R^y独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、R、$-C(=Y^1)R$、$-C(=Y^1)OR$、$-C(=Y^1)N(R)_2$、$-N(R)_2$、$-^+N(R)_3$、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-S(O)(OR)$、$-S(O)_2(OR)$、$-OC(=Y^1)R$、$-OC(=Y^1)OR$、$-OC(=Y^1)(N(R)_2)$、$-SC(=Y^1)R$、$-SC(=Y^1)OR$、$-SC(=Y^1)(N(R)_2)$、$-N(R)C(=Y^1)R$、$-N(R)C(=Y^1)$

OR、-N(R)C(=Y^1)N(R)$_2$、-SO_2NR_2、-CN、-N_3、-NO_2、-OR 或 W^3;或当合在一起时,相同碳原子上的两个 R^y形成 3 至 7 个碳原子的碳环 ;

[0122] 每个 R 独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_2-C_8) 取代的炔基、C_6-C_{20}芳基、C_6-C_{20}取代的芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}取代的杂环基、芳基烷基或取代的芳基烷基 ;

[0123] W^3是 W^4或 W^5;W^4是 R、-C(Y^1)R^y、-C(Y^1)W^5、-SO_2R^y或 -SO_2W^5;且 W^5是碳环或杂环,其中 W^5独立地被 0 至 3 个 R^y基团取代 ;

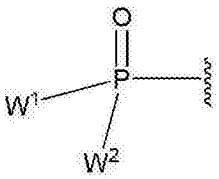
[0124] 每个 R^8是卤素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、-CH(=NR^{11})、-CH=NNHR^{11}、-CH=N(OR^{11})、-CH(OR^{11})$_2$、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=S)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)OR^{11}、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、-C(=O)(C_1-C_8) 烷基、-S(O)$_n$(C_1-C_8) 烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、OR^{11}或 SR^{11};

[0125] 每个 R^9独立地是 H、卤素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、-CH(=NR^{11})、-CH=NHNR^{11}、-CH=N(OR^{11})、-CH(OR^{11})$_2$、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=S)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)OR^{11}、R^{11}、OR^{11}或 SR^{11};且

[0126] 每个 R^{11}或 R^{12}独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、-C(=O)(C_1-C_8) 烷基、-S(O)$_n$(C_1-C_8) 烷基或芳基 (C_1-C_8) 烷基 ;或 R^{11}和 R^{12}与它们均连接的氮合在一起形成 3 至 7 元杂环,其中所述杂环的任何一个碳原子可以任选地被 -O-、-S- 或 -NR^a- 代替 ;且

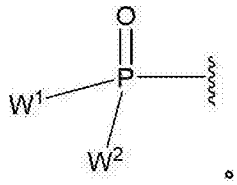
[0127] 其中每个 R^6、R^{11}或 R^{12}的每个 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基或芳基 (C_1-C_8) 烷基独立地任选地被一个或多个卤代、羟基、CN、N_3、N(R^a)$_2$或 OR^a取代 ;且其中每个所述 (C_1-C_8) 烷基的非末端碳原子中的一个或多个可以任选地被 -O-、-S- 或 -NR^a- 代替。

[0128] 在包括施用式 III 的化合物的治疗副黏病毒科感染的方法的一个实施方案中,式 III 的 R^6是 N_3、CN、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^6是 CN、甲基、乙烯基或乙炔基。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^6是 CN。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^6是甲基。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^2是 OR^a。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^2是 OH。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^2是 F。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^3是 OH、-OC(=O)R^{11}或 -OC(=O)OR^{11}。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^3是 OH。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^8是 $NR^{11}R^{12}$。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^8是 NH_2。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^8是 OR^{11}。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^8是 OH。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^9是 H。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^9是 $NR^{11}R^{12}$。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^9是 NH_2。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^7是 H、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}或

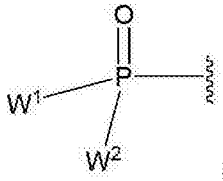
[0129] 

在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^7是 H。在该实施方案的另一个方面,式 III 的 R^7是

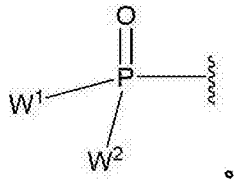
[0130]



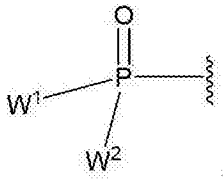
[0131] 在包括施用式 III 的化合物的治疗副黏病毒科感染的方法的另一个实施方案中，式 III 的 R^6 是 N_3、CN、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基，且 R^8 是 NH_2。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^6 是 CN、甲基、乙烯基或乙炔基。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^6 是 CN。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^6 是甲基。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^2 是 OR^a。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^2 是 OH、$-OC(=O)R^{11}$ 或 $-OC(=O)OR^{11}$。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^2 是 OH。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^2 是 F。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^3 是 OH、$-OC(=O)R^{11}$ 或 $-OC(=O)OR^{11}$。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^3 是 OH。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^9 是 H。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^9 是 $NR^{11}R^{12}$。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^9 是 NH_2。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^7 是 H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$ 或

[0132]  在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^7 是 H。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^7 是

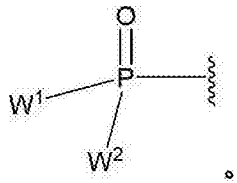
[0133]



[0134] 在包括施用式 III 的化合物的治疗副黏病毒科感染的方法的另一个实施方案中，式 III 的 R^6 是 CN、甲基、乙烯基或乙炔基，R^8 是 NH_2，且 R^9 是 H。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^6 是 CN。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^6 是甲基。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^2 是 OR^a。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^2 是 OH、$-OC(=O)R^{11}$ 或 $-OC(=O)OR^{11}$。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^2 是 OH。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^2 是 F。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^3 是 OH、$-OC(=O)R^{11}$ 或 $-OC(=O)OR^{11}$。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^3 是 OH。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^7 是 H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$ 或

[0135]  在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^7 是 H。在该实施方案的另一个方面，式 III 的 R^7 是

[0136]

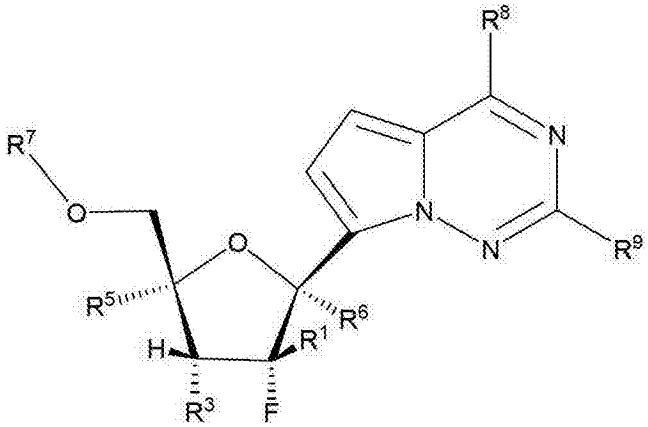


[0137] 在包括施用式 III 的化合物的治疗副黏病毒科感染的方法的另一个实施方案中，副黏病毒科感染由副黏病毒亚科病毒引起。在该实施方案的另一个方面，副黏病毒亚科病毒是副流感病毒、麻疹或腮腺炎病毒。在该实施方案的另一个方面，副黏病毒亚科病毒是呼吸道病毒属病毒。在该实施方案的另一个方面，副黏病毒亚科病毒是 1 型或 3 型副流感病毒。

[0138] 在包括施用式 III 的化合物的治疗副黏病毒科感染的方法的另一个实施方案中，副黏病毒科感染由肺病毒亚科病毒引起。在该实施方案的另一个方面，肺病毒亚科病毒是呼吸道合胞病毒。在该实施方案的另一个方面，肺病毒亚科病毒是人呼吸道合胞病毒。

[0139] 在一个实施方案中，提供了式 IV 的化合物：

[0140]



[0141] 式 IV

[0142] 或其药学上可接受的盐或酯；

[0143] 其中：

[0144] 每个 R^1 是 H 或卤素；

[0145] 每个 R^3 或 R^5 独立地是 H、OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基；

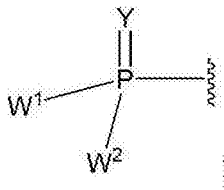
[0146] R^6 是 OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、$S(O)_nR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基；

[0147] 每个 n 独立地是 0、1 或 2；

[0148] 每个 R^a 独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$ 或 $-SO_2NR^{11}R^{12}$；

[0149] R^7是 H、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)SR^{11}、-S(O)R^{11}、-S(O)$_2R^{11}$、-S(O)(OR^{11})、-S(O)$_2$(OR^{11})、-$SO_2NR^{11}R^{12}$或

[0150]

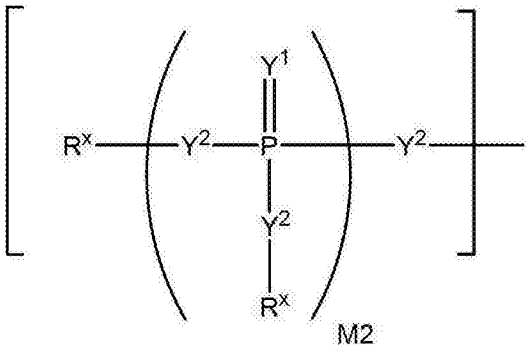


;

[0151] 每个 Y 或 Y^1独立地是 O、S、NR、$^+$N(O)(R)、N(OR)、$^+$N(O)(OR)或 N-NR_2;

[0152] W^1和 W^2当合在一起时是 -Y^3(C(R^y)$_2$)$_3Y^3$-;或 W^1或 W^2中的一个与 R^3或 R^4合在一起是 -Y^3-,且 W^1或 W^2中的另一个是式 Ia;或 W^1和 W^2各自独立地是式 Ia 的基团:

[0153]



[0154] 式 Ia

[0155] 其中:

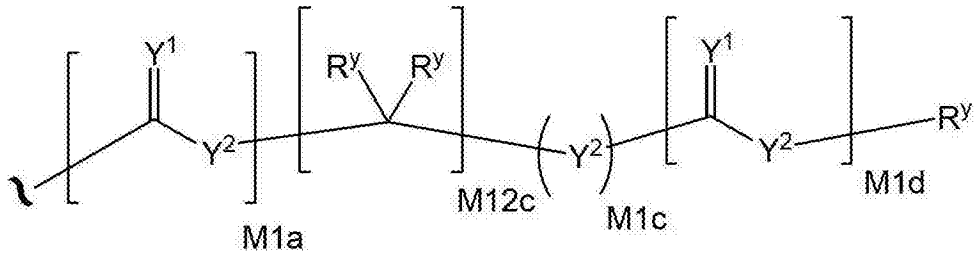
[0156] 每个 Y^2独立地是键、O、CR_2、NR、$^+$N(O)(R)、N(OR)、$^+$N(O)(OR)、N-NR_2、S、S-S、S(O)或 S(O)$_2$;

[0157] 每个 Y^3独立地是 O、S 或 NR;

[0158] M2 是 0、1 或 2;

[0159] 每个 R^x独立地是 R^y或下式:

[0160]



[0161] 其中:

[0162] 每个 M1a、M1c 和 M1d 独立地是 0 或 1;

[0163] M12c 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12;

[0164] 每个 R^y独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、R、-C(=Y^1)R、-C(=Y^1)OR、-C(=Y^1)N(R)$_2$、-N(R)$_2$、-$^+$N(R)$_3$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)(OR)、-S(O)$_2$(OR)、-OC(=Y^1)R、-OC(=Y^1)OR、-OC(=Y^1)(N(R)$_2$)、-SC(=Y^1)R、-SC(=Y^1)OR、-SC(=Y^1)(N(R)$_2$)、-N(R)C(=Y^1)R、-N(R)C(=Y^1)OR、-N(R)C(=Y^1)N(R)$_2$、-SO_2NR_2、-CN、-N_3、-NO_2、-OR 或 W^3;或当合在一起时,相同碳原子上的

两个 R^y形成 3 至 7 个碳原子的碳环；

[0165] 每个 R 独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_2-C_8) 取代的炔基、C_6-C_{20}芳基、C_6-C_{20}取代的芳基、C_2-C_{20}杂环基、C_2-C_{20}取代的杂环基、芳基烷基或取代的芳基烷基；

[0166] W^3是 W^4或 W^5；W^4是 R、$-C(Y^1)R^y$、$-C(Y^1)W^5$、$-SO_2R^y$或 $-SO_2W^5$；且 W^5是碳环或杂环，其中 W^5独立地被 0 至 3 个 R^y基团取代；

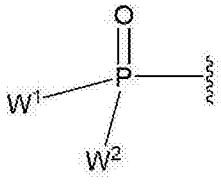
[0167] 每个 R^8是卤素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、$-CH(=NR^{11})$、$-CH=NNHR^{11}$、$-CH=N(OR^{11})$、$-CH(OR^{11})_2$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)OR^{11}$、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、$-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基、$-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、OR^{11}或 SR^{11}；

[0168] 每个 R^9独立地是 H、卤素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、$-CH(=NR^{11})$、$-CH=NHNR^{11}$、$-CH=N(OR^{11})$、$-CH(OR^{11})_2$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)OR^{11}$、R^{11}、OR^{11}或 SR^{11}；

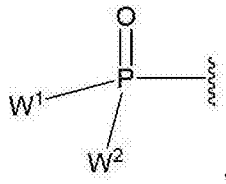
[0169] 每个 R^{11}或 R^{12}独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、$-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基、$-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基或芳基 (C_1-C_8) 烷基；或 R^{11}和 R^{12}与它们均连接的氮合在一起形成 3 至 7 元杂环，其中所述杂环的任何一个碳原子可以任选地被 -O-、-S- 或 $-NR^a-$ 代替；且

[0170] 其中每个 R^3、R^5、R^6、R^{11}或 R^{12}的每个 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基或芳基 (C_1-C_8) 烷基独立地任选地被一个或多个卤代、羟基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或 OR^a取代；且其中每个所述 (C_1-C_8) 烷基的非末端碳原子中的一个或多个可以任选地被 -O-、-S- 或 $-NR^a-$ 代替。

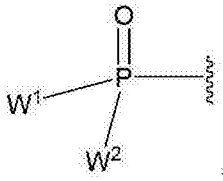
[0171] 在式 IV 的化合物的一个实施方案中，R^6是 N_3、CN、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基。在该实施方案的另一个方面，R^6是 CN、甲基、乙烯基或乙炔基。在该实施方案的另一个方面，R^6是 CN。在该实施方案的另一个方面，R^6是甲基。在该实施方案的另一个方面，R^1是 H。在该实施方案的另一个方面，R^3是 OH、$-OC(=O)R^{11}$或 $-OC(=O)OR^{11}$。在该实施方案的另一个方面，R^3是 OH。在该实施方案的另一个方面，R^8是 $NR^{11}R^{12}$。在该实施方案的另一个方面，R^8是 NH_2。在该实施方案的另一个方面，R^8是 OR^{11}。在该实施方案的另一个方面，R^8是 OH。在该实施方案的另一个方面，R^9是 H。在该实施方案的另一个方面，R^9是 $NR^{11}R^{12}$。在该实施方案的另一个方面，R^9是 NH_2。在该实施方案的另一个方面，R^7是 H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$或

[0172] 

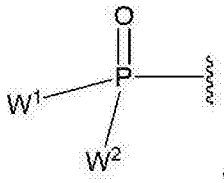
在该实施方案的另一个方面，R^7是 H。在该实施方案的另一个方面，R^7是

[0173] 

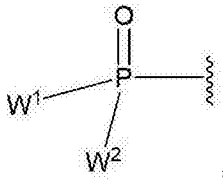
[0174] 在式 IV 的化合物的另一个实施方案中，R^6是 N_3、CN、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基，且 R^8是 NH_2。在该实施方案的另一个方面，R^6是 CN、甲基、乙烯基或乙炔基。在该实施方案的另一个方面，R^6是 CN。在该实施方案的另一个方面，R^6是甲基。在该实施方案的另一个方面，R^1是 H。在该实施方案的另一个方面，R^3是 OH、$-OC(=O)R^{11}$或 $-OC(=O)OR^{11}$。在该实施方案的另一个方面，R^3是 OH。在该实施方案的另一个方面，R^9是 H。在该实施方案的另一个方面，R^9是 $NR^{11}R^{12}$。在该实施方案的另一个方面，R^9是 NH_2。在该实施方案的另一个方面，R^7是 H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$或

[0175]  在该实施方案的另一个方面，R^7是 H。在该实施方案的另一个方面，R^7是

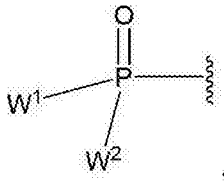
[0176]



[0177] 在式 IV 的化合物的另一个实施方案中，R^6是 CN、甲基、乙烯基或乙炔基，R^8是 NH_2，且 R^9是 H。在该实施方案的另一个方面，R^1是 H。在该实施方案的另一个方面，R^6是 CN。在该实施方案的另一个方面，R^6是甲基。在该实施方案的另一个方面，R^3是 OH、$-OC(=O)R^{11}$或 $-OC(=O)OR^{11}$。在该实施方案的另一个方面，R^3是 OH。在该实施方案的另一个方面，R^7是 H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$或

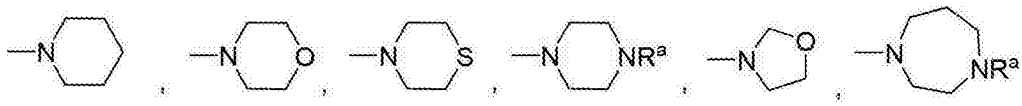
[0178]  在该实施方案的另一个方面，R^7是 H。在该实施方案的另一个方面，R^7是

[0179]



[0180] 在另一个实施方案中，提供了治疗有需要的哺乳动物中的副黏病毒科感染的方法，该方法包括施用治疗有效量的式 I-IV 的化合物，其中 R^{11}或 R^{12}独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_4-C_8) 碳环基烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、$-C(=O)(C_1-C_8)$ 烷基、$-S(O)_n(C_1-C_8)$ 烷基或芳基 (C_1-C_8) 烷基。在另一个实施方案中，R^{11}和 R^{12}与它们均连接的氮合在一起形成 3 至 7 元杂环，其中所述杂环的任何一个碳原子可以任选地被 -O-、-S- 或 $-NR^a-$ 代替。因此，作为实例且不作为限制，$-NR^{11}R^{12}$部分可以由以下

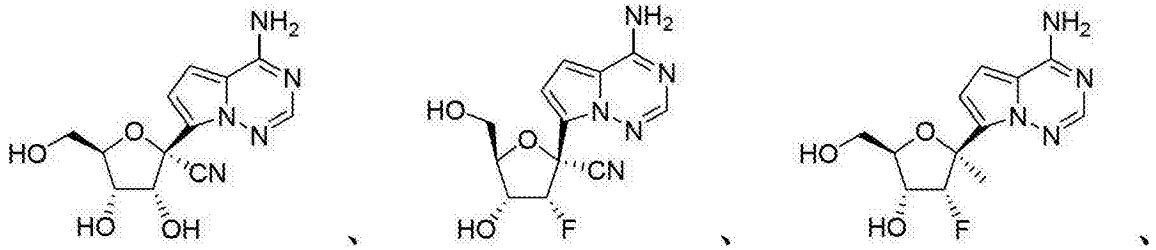
杂环表示：

[0181] 以及类似物。

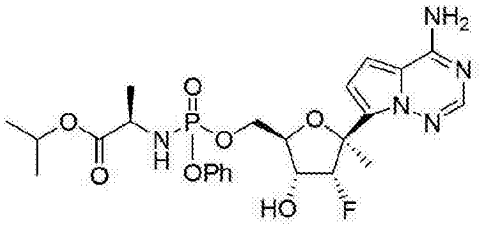
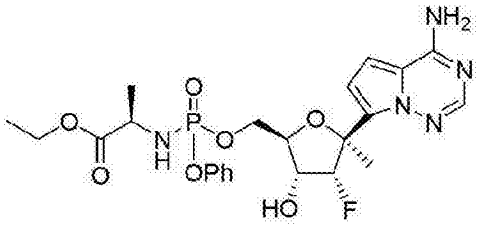
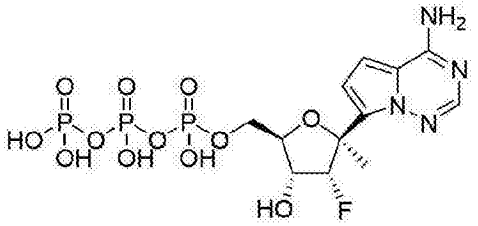
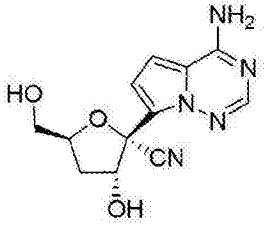
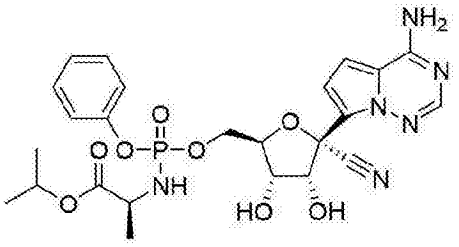
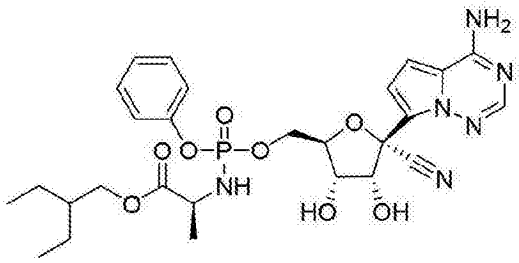
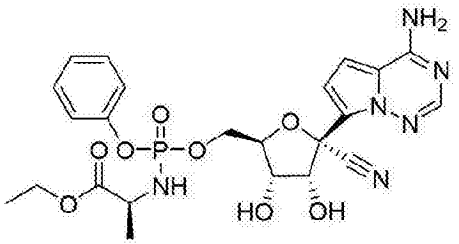
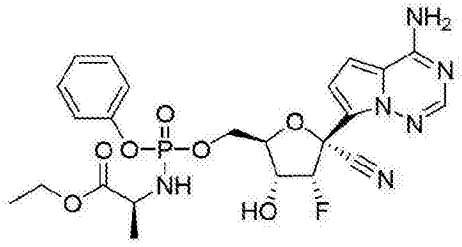
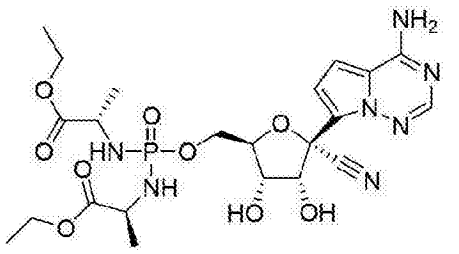
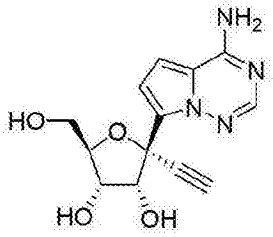
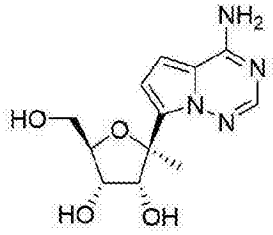
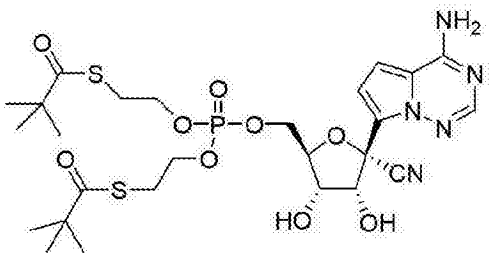
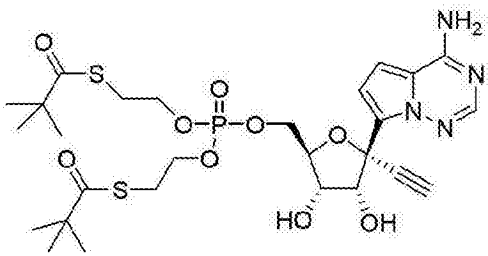
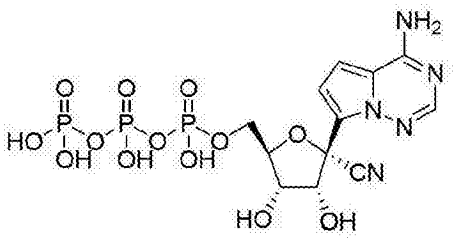
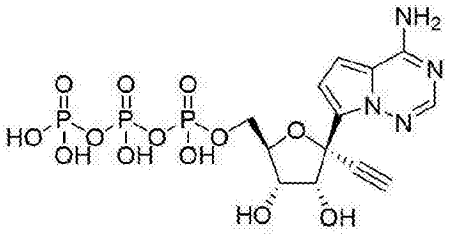
[0182] 在另一个实施方案中，提供了治疗有需要的哺乳动物中的副黏病毒科感染的方法，该方法包括施用治疗有效量的式 I-IV 的化合物，其中每个 R^3、R^4、R^5、R^6、R^{11}或 R^{12}独立地是 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基或芳基 (C_1-C_8) 烷基，其中所述 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基或芳基 (C_1-C_8) 烷基独立地任选地被一个或多个卤代、羟基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或 OR^a取代。因此，作为实例且不作为限制，R^3、R^4、R^5、R^6、R^{11}或 R^{12}应表示部分例如 $-CH(NH_2)CH_3$、$-CH(OH)CH2CH3$、$-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$、$-CH_2CF_3$、$-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$、$-(CH_2)_6NH_2$以及类似部分。

[0183] 在另一个实施方案中，提供了治疗有需要的哺乳动物中的副黏病毒科感染的方法，该方法包括施用治疗有效量的式 I-IV 的化合物，其中 R^3、R^4、R^5、R^6、R^{11}或 R^{12}是 (C_1-C_8) 烷基，其中每个所述 (C_1-C_8) 烷基的非末端碳原子中的一个或多个可以任选地被 -O-、-S- 或 $-NR^a-$ 代替。因此，作为实例且不作为限制，R^3、R^4、R^5、R^6、R^{11}或 R^{12}应表示部分例如 $-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-CH_2OCH(CH_3)_2$、$-CH_2SCH_3$、$-(CH_2)_6OCH_3$、$-(CH_2)_6N(CH_3)_2$以及类似部分。

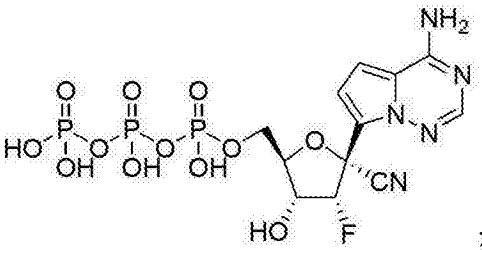
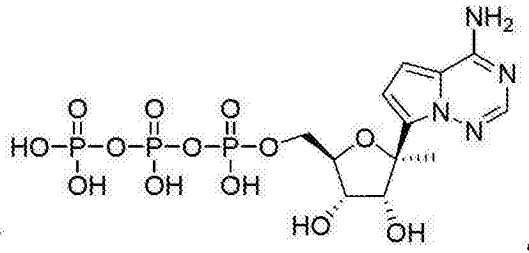
[0184] 在另一个实施方案中，提供了治疗样品中的副黏病毒科感染的方法，该方法包括施用有效量的选自由以下组成的组的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯：

[0185] 

[0186]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

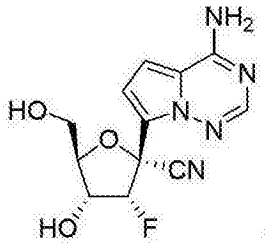
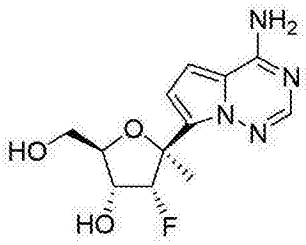
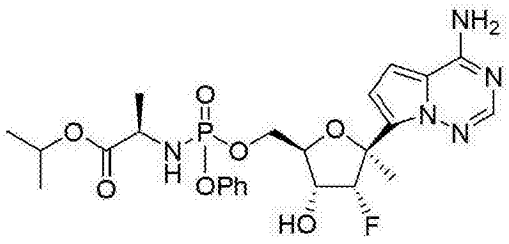
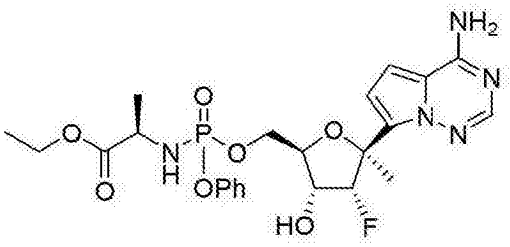
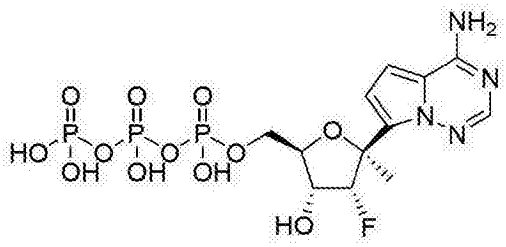
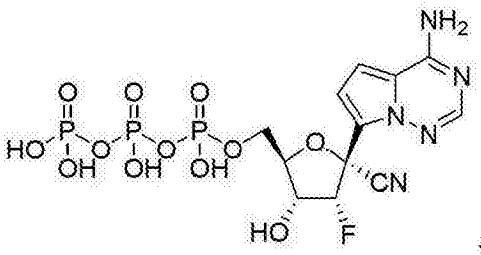
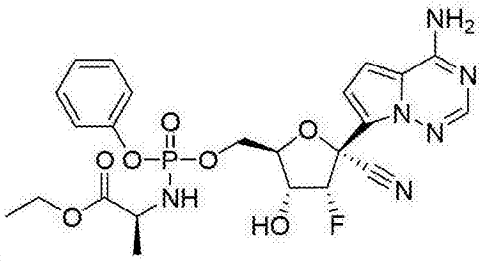
[0187]

和。

[0188] 在另一个实施方案中，提供了式 IV 的化合物或其药学上可接受的盐或酯，该式 IV 的化合物为

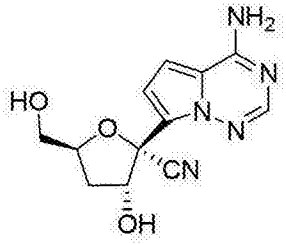
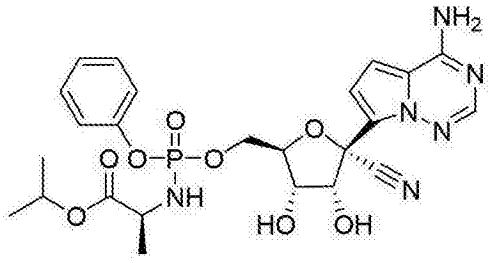
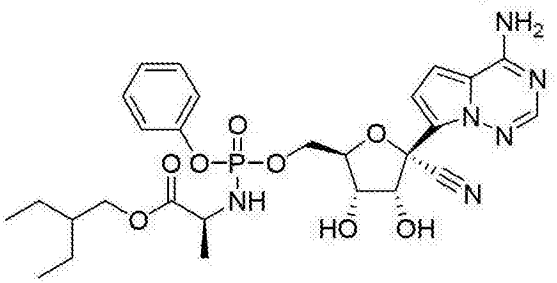
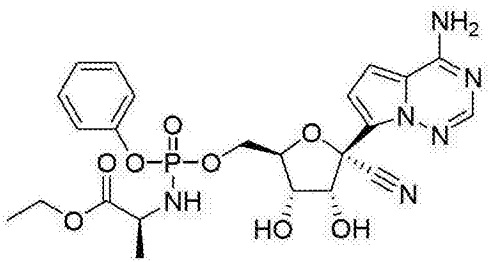
[0189]

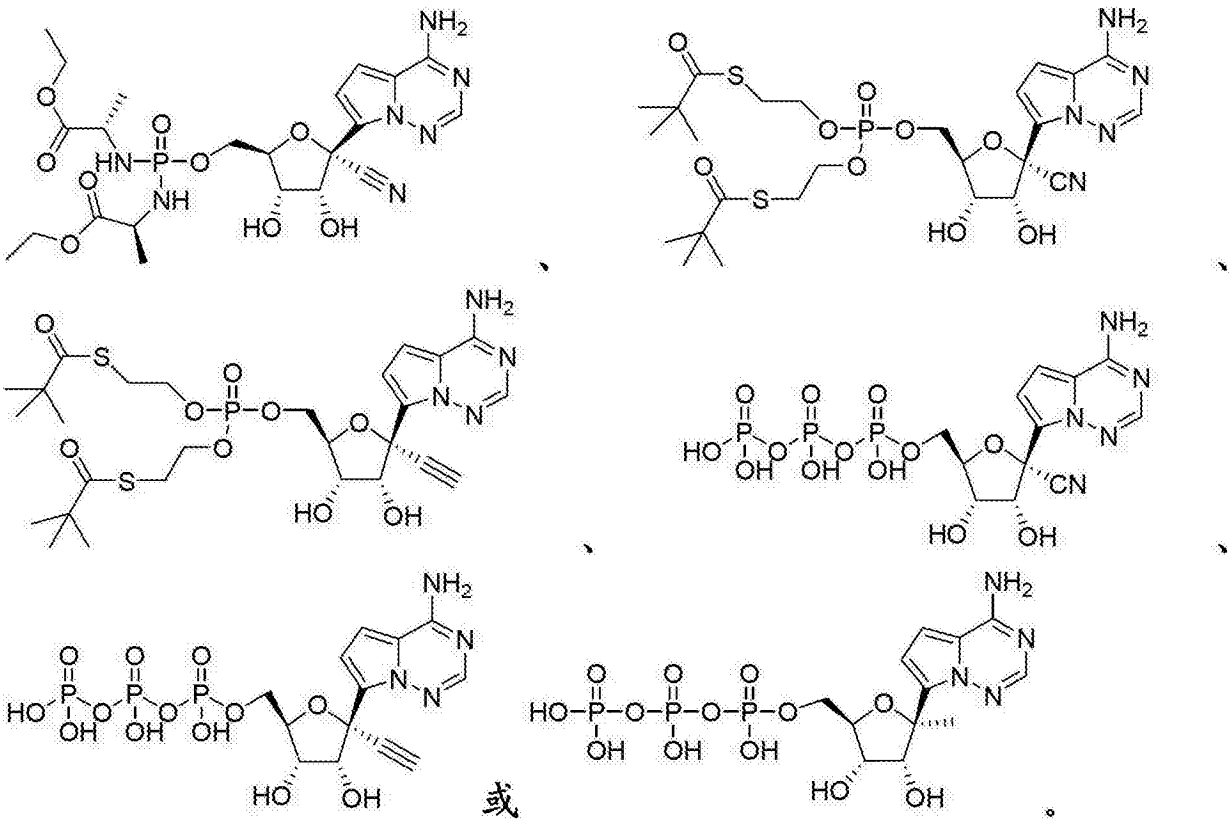
或。

[0190] 在另一个实施方案中，提供了式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯，该式 I 的化合物为

[0191]

[0192]



[0193] 定义

[0194] 除非另外说明，否则如本文使用的以下术语和短语意图具有以下含义：

[0195] 当在本文使用商品名称时，申请人意图独立地包括商品名称产品以及商品名称产品的活性药物成分。

[0196] 如本文使用的，“本发明的化合物”或“式 I 的化合物”意指式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。同样地，涉及可分离的中间体时，短语“式（编号）的化合物”意指该式的化合物和其药学上可接受的盐。

[0197] “烷基”是包含正碳原子、仲碳原子、叔碳原子或环碳原子的烃。例如，烷基可以具有 1 至 20 个碳原子（即，C_1-C_{20}烷基）、1 至 8 个碳原子（即，C_1-C_8烷基）或 1 至 6 个碳原子（即，C_1-C_6烷基）。合适的烷基的实例包括但不限于，甲基 (Me、-CH_3)、乙基 (Et、-CH_2CH_3)、1- 丙基(**n-Pr**、**n-**丙基、-$CH_2CH_2CH_3$)、2- 丙基(**i-Pr**、**i-**丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1- 丁基(**n-Bu**、**n-**丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2- 甲基 -1- 丙基(**i-Bu**、**i-**丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2- 丁基(**s-Bu**、**s-**丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2- 甲基 -2- 丙基(**t-Bu**、**t-**丁基、-$C(CH_3)_3$)、1- 戊基(**n-**戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2- 戊基 (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3- 戊基 (-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2- 甲基 -2- 丁基 (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3- 甲基 -2- 丁基 (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3- 甲基 -1- 丁基 (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2- 甲基 -1- 丁基 (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1- 己基 (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2- 己基 (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3- 己基 (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2- 甲基 -2- 戊基 (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3- 甲基 -2- 戊基 (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4- 甲基 -2- 戊基 (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3- 甲基 -3- 戊基 (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2- 甲基 -3- 戊基 (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3- 二甲基 -2- 丁基 (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3- 二甲基 -2- 丁基 (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$和辛基

(-$(CH_2)_7CH_3$)。

[0198] “烷氧基”意指具有式 -O- 烷基的基团，其中如上所定义的烷基经由氧原子连接至母体分子。烷氧基的烷基部分可以具有 1 至 20 个碳原子（即，C_1-C_{20}烷氧基）、1 至 12 个碳原子（即，C_1-C_{12}烷氧基）或 1 至 6 个碳原子（即，C_1-C_6烷氧基）。合适的烷氧基的实例包括但不限于，甲氧基 (-O-CH_3或 -OMe)、乙氧基 (-OCH_2CH_3或 -OEt)、叔丁氧基 (-O-$C(CH_3)_3$或 -OtBu) 以及类似物。

[0199] “卤代烷基”是其中如上所定义的烷基的一个或多个氢原子被卤素原子代替的烷基。卤代烷基的烷基部分可以具有 1 至 20 个碳原子（即，C_1-C_{20}卤代烷基）、1 至 12 个碳原子（即，C_1-C_{12}卤代烷基）或 1 至 6 个碳原子（即，C_1-C_6烷基）。合适的卤代烷基的实例包括但不限于，$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CFH_2$、$-CH_2CF_3$以及类似物。

[0200] “烯基”是包含具有至少一个不饱和部位，即，碳 - 碳 sp^2双键的正碳原子、仲碳原子、叔碳原子或环碳原子的烃。例如，烯基可以具有 2 至 20 个碳原子（即，C_2-C_{20}烯基）、2 至 8 个碳原子（即，C_2-C_8烯基）或 2 至 6 个碳原子（即，C_2-C_6烯基）。合适的烯基的实例包括但不限于，乙烯或乙烯基 (-CH=CH_2)、烯丙基 (-CH_2CH=CH_2)、环戊烯基 (-C_5H_7) 和 5- 己烯基 (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2)。

[0201] “炔基”是包含具有至少一个不饱和部位，即，碳 - 碳 sp 三键的正碳原子、仲碳原子、叔碳原子或环碳原子的烃。例如，炔基可以具有 2 至 20 个碳原子（即，C_2-C_{20}炔基）、2 至 8 个碳原子（即，C_2-C_8炔烃）或 2 至 6 个碳原子（即，C_2-C_6炔基）。合适的炔基的实例包括但不限于，乙炔基 (-C ≡ CH)、炔丙基 (-CH_2C ≡ CH) 以及类似物。

[0202] “亚烷基”是指具有通过从母体烷烃的相同的或两个不同的碳原子除去两个氢原子衍生的两个单价基团中心的饱和的、支链的或直链的或环状的烃基。例如，亚烷基可以具有 1 至 20 个碳原子、1 至 10 个碳原子或 1 至 6 个碳原子。典型的亚烷基包括但不限于，亚甲基 (-CH_2-)、1,1- 乙基 (-CH(CH_3)-)、1,2- 乙基 (-CH_2CH_2-)、1,1- 丙基 (-CH(CH_2CH_3)-)、1,2- 丙基 (-CH_2CH(CH_3)-)、1,3- 丙基 (-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4- 丁基 (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-) 以及类似物。

[0203] “亚烯基”是指具有通过从母体烯烃的相同的或两个不同的碳原子除去两个氢原子衍生的两个单价基团中心的不饱和的、支链的或直链的或环状的烃基。例如，亚烯基可以具有 1 至 20 个碳原子、1 至 10 个碳原子或 1 至 6 个碳原子。典型的亚烯基包括但不限于，1,2- 乙烯基 (-CH=CH-)。

[0204] “亚炔基”是指具有通过从母体炔烃的相同的或两个不同的碳原子除去两个氢原子得到的两个单价基团中心的不饱和的、支链的或直链的或环状的烃基。例如，亚炔基可以具有 1 至 20 个碳原子、1 至 10 个碳原子或 1 至 6 个碳原子。典型的亚炔基包括但不限于，亚乙炔基 (-C ≡ C-)、炔丙基 (-CH_2C ≡ C-) 和 4- 戊炔基 (-$CH_2CH_2CH_2$C ≡ C-)。

[0205] “氨基”通常是指可以被认为是氨的衍生物，具有式 -N$(X)_2$的氮基团，其中每个“X”独立地是 H、取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的碳环基、取代的或未被取代的杂环基等。氮的杂化是近似 sp^3。氨基的非限制性类型包括 $-NH_2$、-N（烷基）$_2$、-NH（烷基）、-N（碳环基）$_2$、-NH（碳环基）、-N（杂环基）$_2$、-NH（杂环基）、-N（芳基）$_2$、-NH（芳基）、-N（烷基）（芳基）、-N（烷基）（杂环基）、-N（碳环基）（杂环基）、-N（芳基）（杂芳基）、-N（烷基）（杂芳基）等。术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基取代的氨基。氨基的

非限制性实例包括 $-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-NH(CH_2CH_3)$、$-N(CH_2CH_3)_2$、-NH(苯基)、-N(苯基)$_2$、-NH(苄基)、-N(苄基)$_2$等。取代的烷基氨基通常是指其中至少一个如本文所定义的取代烷基连接至氨基氮原子的如上所定义的烷基氨基。取代的烷基氨基的非限制性实例包括 -NH(亚烷基 -C(O)-OH)、-NH(亚烷基 -C(O)-O- 烷基)、-N(亚烷基 -C(O)-OH)$_2$、-N(亚烷基 -C(O)-O- 烷基)$_2$等。

[0206] “芳基”意指通过从母体芳环系统的单个碳原子除去一个氢原子衍生的芳族烃基。例如,芳基可以具有 6 至 20 个碳原子、6 至 14 个碳原子或 6 至 10 个碳原子。典型的芳基包括但不限于,从苯 (例如,苯基)、取代的苯、萘、蒽、联苯等衍生的基团以及类似基团。

[0207] “芳基烷基”是指其中键合至碳原子(通常是末端或 sp^3碳原子)的氢原子中的一个被芳基代替的无环烷基。典型的芳基烷基包括但不限于,苄基、2- 苯基乙 -1- 基、萘基甲基、2- 萘基乙 -1- 基、萘并苄基、2- 萘并苯基乙 -1- 基以及类似物。芳基烷基可以包括 7 至 20 个碳原子,例如,烷基部分是 1 至 6 个碳原子,且芳基部分是 6 至 14 个碳原子。

[0208] “芳基烯基”是指其中键合至碳原子(通常是末端或 sp^3碳原子,还有 sp^2碳原子)的氢原子中的一个被芳基代替的无环烯基。芳基烯基的芳基部分可以包括,例如本文公开的芳基中的任一个,且芳基烯基的烯基部分可以包括,例如本文公开的烯基中的任一个。芳基烯基可以包括 8 至 20 个碳原子,例如,烯基部分是 2 至 6 个碳原子,且芳基部分是 6 至 14 个碳原子。

[0209] “芳基炔基”是指其中键合至碳原子(通常是末端或 sp^3碳原子,还有 sp 碳原子)的氢原子中的一个被芳基代替的无环炔基。芳基炔基的芳基部分可以包括,例如本文公开的芳基中的任一个,且芳基炔基的炔基部分可以包括,例如本文公开的炔基中的任一个。芳基炔基可以包括 8 至 20 个碳原子,例如,炔基部分是 2 至 6 个碳原子,且芳基部分是 6 至 14 个碳原子。

[0210] 涉及烷基、亚烷基、芳基、芳基烷基、烷氧基、杂环基、杂芳基、碳环基等的术语“取代的”例如“取代的烷基”、“取代的亚烷基”、“取代的芳基”、“取代的芳基烷基”、“取代的杂环基”和“取代的碳环基”分别意指其中一个或多个氢原子各自独立地被非氢取代基代替的烷基、亚烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、碳环基。典型的取代基包括但不限于,-X、$-R^b$、-O 、=O、$-OR^b$、$-SR^b$、-S 、$-NR^b_2$、$-N^+R^b_3$、$=NR^b$、$-CX_3$、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、$-NO_2$、$=N_2$、$-N_3$、$-NHC(=O)R^b$、$-OC(=O)R^b$、$-NHC(=O)NR^b_2$、$-S(=O)_2-$、$-S(=O)_2OH$、$-S(=O)_2R^b$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^b_2$、$-S(=O)R^b$、$-OP(=O)(OR^b)_2$、$-P(=O)(OR^b)_2$、$-P(=O)(O)_2$、$-P(=O)(OH)_2$、$-P(O)(OR^b)(O)$、$-C(=O)R^b$、-C(=O)X、$-C(S)R^b$、$-C(O)OR^b$、-C(O)O 、$-C(S)OR^b$、$-C(O)SR^b$、$-C(S)SR^b$、$-C(O)NR^b_2$、$-C(S)NR^b_2$、$-C(=NR^b)NR^b_2$,其中每个 X 独立地是卤素 :F、Cl、Br 或 I ;且每个 R^b独立地是 H、烷基、芳基、芳基烷基、杂环或保护基或前药部分。亚烷基、亚烯基和亚炔基还可以被类似地取代。除非另外表明,否则当术语“取代的”与具有能够取代的两个或更多个部分的基团例如芳基烷基结合使用时,取代基可以连接至芳基部分、烷基部分或两者。

[0211] 如本文使用的术语“前药”是指当被施用至生物体系时由于自发化学反应、酶催化的化学反应、光解和 / 或代谢化学反应而产生药物,即,活性成分的任何化合物。前药因此是治疗活性化合物的共价改性的类似物或潜在形式。

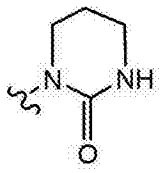
[0212] 本领域技术人员将认识到,式 I-IV 的化合物的取代基和其它部分应被选择为提供这样的化合物,其足够稳定以提供可以被配制成可接受的稳定的药物组合物的药学上有

用的化合物。具有这样的稳定性的式 I-IV 的化合物预期落在本发明的范围内。

[0213] “杂烷基”是指其中一个或多个碳原子已经被杂原子例如 O、N 或 S 代替的烷基。例如，如果连接至母体分子的烷基的碳原子被杂原子（例如，O、N 或 S）代替，则所得到的杂烷基分别是烷氧基（例如，$-OCH_3$等）、胺（例如，$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$等）或硫代烷基（例如，$-SCH_3$）。如果没有连接至母体分子的烷基的非末端碳原子被杂原子（例如，O、N 或 S）代替，则所得到的杂烷基分别是烷基醚（例如，$-CH_2CH_2-O-CH_3$等）、烷基胺（例如，$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$等）或硫代烷基醚（例如、$-CH_2-S-CH_3$）。如果烷基的末端碳原子被杂原子（例如，O、N 或 S）代替，则所得到的杂烷基分别是羟基烷基（例如，$-CH_2CH_2-OH$）、氨基烷基（例如，$-CH_2NH_2$）或烷基巯基基团（例如，$-CH_2CH_2-SH$）。杂烷基可以具有，例如，1 至 20 个碳原子、1 至 10 个碳原子或 1 至 6 个碳原子。C_1-C_6杂烷基意指具有 1 至 6 个碳原子的杂烷基。

[0214] 如本文使用的“杂环”或“杂环基”包括作为实例且不限于在以下中描述的那些杂环：Paquette, Leo A. ;Principles of Modern Heterocyclic Chemistry(W. A. Benjamin, New York, 1968)，特别是第 1、3、4、6、7 和 9 章；The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs”(John Wiley&Sons, New York, 1950 至现在)，特别是第 13、14、16、19 和 28 卷；和 J. Am. Chem. Soc. (1960)82 :5566。在本发明的一个具体的实施方案中，“杂环”包括如本文所定义的“碳环”，其中一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）碳原子已经被杂原子（例如 O、N 或 S）代替。术语“杂环”或“杂环基”包括饱和环、部分不饱和环和芳族环（即，杂芳族环）。取代的杂环基包括，例如，被本文公开的包括羰基的任何取代基取代的杂环。羰基取代的杂环基的非限制性实例是：

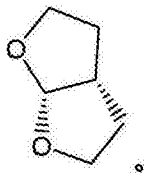
[0215]



。

[0216] 杂环的实例包括作为实例且不作为限制，吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基（哌啶基）、噻唑基、四氢噻吩基、硫氧化的四氢噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫杂萘基 (thianaphthalenyl)、吲哚基、吲哚烯基 (indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4- 哌啶酮基、吡咯烷基、2- 吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢呋喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、吖辛因(氮杂环辛烷) 基 (azocinyl)、三嗪基、6H-1, 2, 5- 噻二嗪基、2H, 6H-1, 5, 2- 二噻嗪基、噻吩基、噻蒽基、吡喃基、异苯并呋喃基、色烯基、呫吨基、酚黄素基 (phenoxathinyl)、2H- 吡咯基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、吲嗪基、异吲哚基、3H- 吲哚基、1H- 吲唑基、嘌呤基、4H- 喹嗪基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、4aH- 咔唑基、咔唑基、β - 咔啉基、菲啶基、吖啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋咱基、吩噁嗪基、异色满基、色满基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚啉基、奎宁环基、吗啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吲哚基、苯并噁唑啉基、靛红酰基 (isatinoyl) 和双 - 四氢呋喃基：

[0217]



[0218] 作为实例且不作为限制，碳键合的杂环键合在吡啶的 2、3、4、5 或 6 位，哒嗪的 3、4、5 或 6 位，嘧啶的 2、4、5 或 6 位，吡嗪的 2、3、5 或 6 位，呋喃、四氢呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的 2、3、4 或 5 位，噁唑、咪唑或噻唑的 2、4 或 5 位，异噁唑、吡唑或异噻唑的 3、4 或 5 位，氮丙啶的 2 或 3 位，氮杂环丁烷的 2、3 或 4 位，喹啉的 2、3、4、5、6、7 或 8 位或异喹啉的 1、3、4、5、6、7 或 8 位。更典型地，碳键合的杂环包括 2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、5- 吡啶基、6- 吡啶基、3- 哒嗪基、4- 哒嗪基、5- 哒嗪基、6- 哒嗪基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、5- 嘧啶基、6- 嘧啶基、2- 吡嗪基、3- 吡嗪基、5- 吡嗪基、6- 吡嗪基、2- 噻唑基、4- 噻唑基或 5- 噻唑基。

[0219] 作为实例且不作为限制，氮键合的杂环键合在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2- 吡咯啉、3- 吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2- 咪唑啉、3- 咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2- 吡唑啉、3- 吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、二氢吲哚、1H- 吲唑的 1 位，异吲哚或异二氢吲哚的 2 位，吗啉的 4 位和咔唑或 β - 咔啉的 9 位。更典型地，氮键合的杂环包括 1- 氮丙啶基 (1-aziridyl)、1- 氮杂环丁烷基 (azetedyl)、1- 吡咯基、1- 咪唑基、1- 吡唑基和 1- 哌啶基。

[0220] “杂环基烷基”是指其中与碳原子(通常为末端或 sp^3 碳原子)键合的氢原子中的一个被杂环基代替的无环烷基 (即，杂环基 - 亚烷基 - 部分)。典型的杂环基烷基包括但不限于，杂环基 $-CH_2-$、2-(杂环基) 乙 -1- 基以及类似物，其中“杂环基”部分包括上述任意的杂环基、包括描述在 Principles of Modern Heterocyclic Chemistry 中的那些。本领域技术人员还可以理解，杂环基可以通过碳 - 碳键或碳 - 杂原子键与杂环基烷基的烷基部分连接，条件是所得基团为化学稳定的。杂环基烷基包含 3-20 个碳原子，例如，芳烷基的烷基部分为 1-6 个碳原子，且杂环基部分为 2-14 个碳原子。杂环基烷基的实例包括，作为实例且不作为限制，5- 元含硫、氧和 / 或氮的杂环，诸如噻唑基甲基、2- 噻唑基乙 -1- 基、咪唑基甲基、噁唑基甲基、噻二唑基甲基等、6- 元含硫、氧和 / 或氮的杂环，诸如哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基甲基、吡啶基甲基、哒嗪基甲基 (pyridizylmethyl)、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基等。

[0221] “杂环基烯基”是指其中与碳原子(通常为末端或 sp^3 碳原子，还有 sp^2 碳原子)键合的氢原子中的一个被杂环基代替的无环烯基 (即，杂环基 - 亚烯基 - 部分)。杂环基烯基的杂环基部分包括本文所述的任意杂环基、包括描述在 Principles of Modern Heterocyclic Chemistry 中的那些；杂环基烯基的烯基部分包括本文公开的任意烯基。本领域技术人员还可以理解，杂环基可以通过碳 - 碳键或碳 - 杂原子键与杂环基烯基的烯基部分连接，条件是所得基团为化学稳定的。杂环基烯基包含 4-20 个碳原子，例如杂环基烯基的烯基部分为 2-6 个碳原子，且杂环基部分为 2-14 个碳原子。

[0222] “杂环基炔基”是指其中与碳原子(通常为末端或 sp^3 碳原子，还有 sp 碳原子) 键合的氢原子中的一个被代替的无环炔基 (即，杂环基 - 亚炔基 - 部分)。杂环基炔基的杂环基部分包括本文所述的任意杂环基、包括描述在 Principles of Modern Heterocyclic Chemistry 中的那些，且杂环基炔基的炔基部分包括本文公开的任意炔基。本领域技术人员

还可以理解，杂环基可以通过碳－碳键或碳－杂原子键与杂环基炔基的炔基部分连接，条件是所得基团为化学稳定的。杂环基炔基包含 4-20 个碳原子，例如杂环基炔基的炔基部分为 2-6 个碳原子，且杂环基部分为 2-14 个碳原子。

[0223] “杂芳基”是指在环中具有至少一个杂原子的芳族杂环基。可以在芳族环上包含的合适杂原子的非限制性实例包括氧、硫和氮。杂芳基环的非限制性实例包括在“杂环基”定义中所列的所有那些芳香环，包括吡啶基、吡咯基、噁唑基、吲哚基、异吲哚基、嘌呤基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、咔唑基、咪唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基等。

[0224] “碳环”或“碳环基”是指饱和的（即环烷基）、部分不饱和的（例如环烯基，环烷二烯基等）或芳族环，其中具有 3-7 个碳原子的作为单环，具有 7-12 个碳原子的作为双环，和具有高达约 20 个碳原子的作为多环。单环碳环具有 3-7 个环原子，更典型的是 5 或 6 个环原子。双环碳环具有 7-12 个环原子，例如排列为双环 [4,5]、[5,5]、[5,6] 或 [6,6] 系统；或 9 或 10 个环原子，排列为双环 [5,6] 或 [6,6] 系统或螺－稠合环。单环碳环的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1- 环戊 -1- 烯基、1- 环戊 -2- 烯基、1- 环戊 -3- 烯基、环己基、1- 环己 -1- 烯基、1- 环己 -2- 烯基、1- 环己 -3- 烯基和苯基。双环碳环的非限制性实例包括萘基、四氢萘和十氢萘。

[0225] “碳环基烷基”是指其中与碳原子键合的氢原子中的一个被本文所述的碳环基代替的无环烷基。碳环基烷基的典型的、但非限制性的实例包括环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基和环己基甲基。

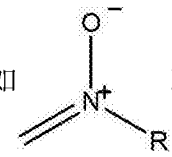
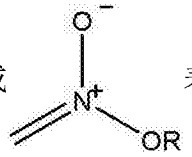
[0226] “芳基杂烷基”是指如本文定义的杂烷基，其中氢原子（其可以与碳原子或杂原子连接）已经被如本文定义的芳基代替。芳基可以与杂烷基的碳原子或杂烷基的杂原子键合，条件是所得芳基杂烷基提供化学上稳定的部分。例如，芳基杂烷基可以具有通式－亚烷基 -O- 芳基、－亚烷基 -O- 亚烷基－芳基、－亚烷基 -NH- 芳基、－亚烷基 -NH- 亚烷基－芳基、－亚烷基 -S- 芳基、－亚烷基 -S- 亚烷基－芳基等。此外，上述通式中的任意亚烷基部分可以进一步被本文定义或例举的任意取代基取代。

[0227] “杂芳基烷基”是指如本文所定义的烷基，其中氢原子已经被如本文所定义的杂芳基代替。杂芳基烷基的非限制性实例包括 $-CH_2-$ 吡啶基、$-CH_2-$ 吡咯基、$-CH_2-$ 噁唑基、$-CH_2-$ 吲哚基、$-CH_2-$ 异吲哚基、$-CH_2-$ 嘌呤基、$-CH_2-$ 呋喃基、$-CH_2-$ 噻吩基、$-CH_2-$ 苯并呋喃基、$-CH_2-$ 苯并噻吩基、$-CH_2-$ 咔唑基、$-CH_2-$ 咪唑基、$-CH_2-$ 噻唑基、$-CH_2-$ 异噁唑基、$-CH_2-$ 吡唑基、$-CH_2-$ 异噻唑基、$-CH_2-$ 喹啉基、$-CH_2-$ 异喹啉基、$-CH_2-$ 哒嗪基、$-CH_2-$ 嘧啶基、$-CH_2-$ 吡嗪基、$-CH(CH_3)-$ 吡啶基、$-CH(CH_3)-$ 吡咯基、$-CH(CH_3)-$ 噁唑基、$-CH(CH_3)-$ 吲哚基、$-CH(CH_3)-$ 异吲哚基、$-CH(CH_3)-$ 嘌呤基、$-CH(CH_3)-$ 呋喃基、$-CH(CH_3)-$ 噻吩基、$-CH(CH_3)-$ 苯并呋喃基、$-CH(CH_3)-$ 苯并噻吩基、$-CH(CH_3)-$ 咔唑基、$-CH(CH_3)-$ 咪唑基、$-CH(CH_3)-$ 噻唑基、$-CH(CH_3)-$ 异噁唑基、$-CH(CH_3)-$ 吡唑基、$-CH(CH_3)-$ 异噻唑基、$-CH(CH_3)-$ 喹啉基、$-CH(CH_3)-$ 异喹啉基、$-CH(CH_3)-$ 哒嗪基、$-CH(CH_3)-$ 嘧啶基、$-CH(CH_3)-$ 吡嗪基 (pyrazyl) 等。

[0228] 涉及式 I-III 化合物的具体部分的术语“任选地取代的”（例如任选地取代的芳基）是指这样的部分，其中所有取代基是氢，或其中该部分的一个或多个氢可以被取代基（例如在“取代的”定义下列出的那些）代替。

[0229] 涉及式 I-III 化合物的具体部分的术语“任选地被代替的”(例如,所述 (C_1-C_8) 烷基的碳原子可以任选地被 -O-、-S- 或 -NR^a- 代替) 意指 (C_1-C_8) 烷基的亚甲基中的一个或多个可以被 0、1、2 个或更多个指定的基团 (例如,-O-、-S- 或 -NR^a-) 代替。

[0230] 涉及烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基部分的术语“非末端碳原子”是指所述部分的这样的碳原子,其插入所述部分的第一个碳原子和所述部分的最后一个碳原子之间。因此,作为实例且不作为限制,在烷基部分 -CH_2(C^*)H_2(C^*)H_2CH_3或亚烷基部分 -CH_2(C^*)H_2(C^*)H_2CH_2- 中,C^*原子将被视为非末端碳原子。

[0231] 某些 Y 和 Y^1供选方案是氮氧化物,例如 $^+$N(O)(R) 或 $^+$N(O)(OR)。这些氮氧化物,如这里所示的,连接碳原子,还可以分别由电荷分离基团例如  或  表示,且就描述本发明目的而言,意在与前述表示等效。

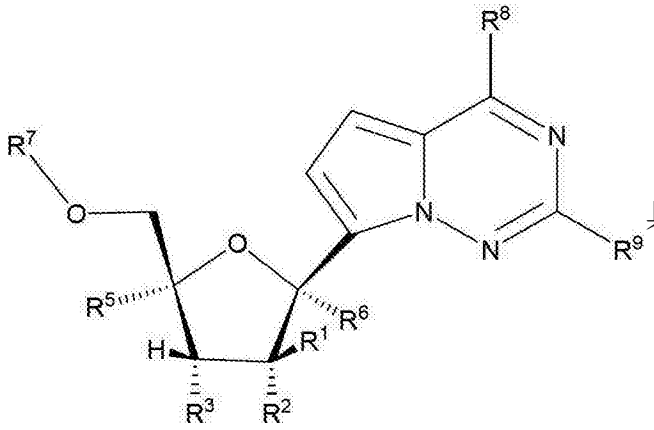
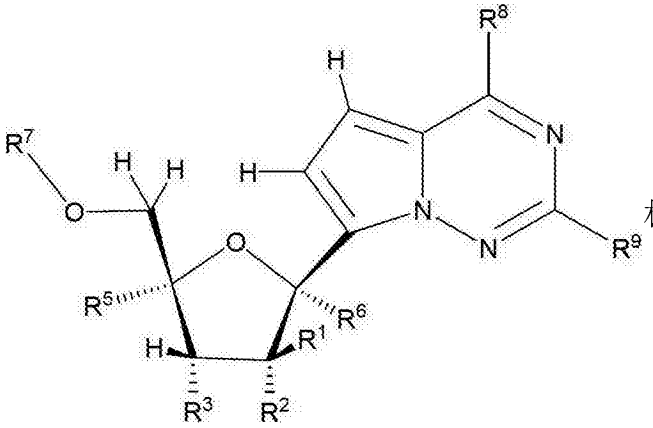
[0232] “连接物 (linker)”或“连接基 (link)”是指包含共价键或原子链的化学部分。连接物包括烷氧基 (例如,聚亚乙基氧基,PEG,聚亚甲基氧基) 和烷氨基 (例如,聚亚乙基氨基,Jeffamine™) 的重复单位 ;和二酸酯和酰胺 (包括琥珀酸酯、琥珀酰胺、二羟乙酸酯、丙二酸酯和己酰胺。

[0233] 术语例如“氧 - 连接的”、“氮 - 连接的”、“碳 - 连接的”、“硫 - 连接的”或“磷 - 连接的”是指,如果通过使用一个部分中的超过一类的原子可以形成 2 个部分之间的键,则在所述部分之间形成的键通过指定的原子。例如,氮 - 连接的氨基酸通过氨基酸的氮原子键合,而不是通过氨基酸的氧或碳原子。

[0234] 在式 I-IV 化合物的一些实施方案中,W^1或 W^2中的一个或多个独立地是氮 - 连接的天然存在的 α - 氨基酸酯的基团。天然存在的氨基酸的实例包括异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸、丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、硒代半胱氨酸、丝氨酸、酪氨酸,精氨酸、组氨酸、鸟氨酸和牛磺酸。这些氨基酸的酯包括对于取代基 R 所描述的那些中的任一种,特别地是其中 R 是任选地取代的 (C_1-C_8) 烷基的那些。

[0235] 术语“嘌呤”或“嘧啶”碱基包括但不限于,腺嘌呤、N^6- 烷基嘌呤、N^6- 酰基嘌呤 (其中酰基是 C(O)(烷基、芳基、烷基芳基或芳基烷基)、N^6- 苄基嘌呤、N^6- 卤代嘌呤、N^6- 乙烯基嘌呤、N^6- 乙炔基嘌呤、N^6- 酰基嘌呤、N^6- 羟基烷基嘌呤、N^6- 烯丙基氨基嘌呤、N^6- 硫代烯丙基嘌呤、N^2- 烷基嘌呤、N^2- 烷基 -6- 硫代嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、5- 氟胞嘧啶、5- 甲基胞嘧啶、6- 氮杂嘧啶(包括 6- 氮杂胞嘧啶)、2- 巯基嘧啶和 / 或 4- 巯基嘧啶、尿嘧啶、5- 卤代尿嘧啶(包括 5- 氟尿嘧啶)、C^5- 烷基嘧啶、C^5- 苄基嘧啶、C^5- 卤代嘧啶、C^5- 乙烯基嘧啶、C^5- 乙炔基嘧啶、C^5- 酰基嘧啶、C^5- 羟基烷基嘌呤、C^5- 酰氨基嘧啶、C^5- 氰基嘧啶、C^5-5- 碘嘧啶、C^6- 碘 - 嘧啶、C^5-Br- 乙烯基嘧啶、C^6-Br- 乙烯基嘧啶、C^5- 硝基嘧啶、C^5- 氨基 - 嘧啶、N^2- 烷基嘌呤、N^2- 烷基 -6- 硫代嘌呤、5- 氮杂胞嘧啶基、5- 氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡咯并嘧啶基和吡唑并嘧啶基。嘌呤碱基包括但不限于,鸟嘌呤、腺嘌呤、次黄嘌呤、2,6- 二氨基嘌呤和 6- 氯嘌呤。式 I-III 的嘌呤和嘧啶碱基通过碱基的氮原子连接至核糖或其类似物。碱基上的官能氧和氮基团可以根据需要或期望而被保护。合适的保护基是本领域技术人员熟知的,且包括三甲基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲

硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯甲基、烷基和酰基例如乙酰基和丙酰基、甲磺酰基和对甲苯磺酰基。

[0236] 除非另有说明，否则式 I-IV 化合物的碳原子意在具有化合价 4。在某些其中碳原子不具有足够数目的结合变量来生成化合价 4 的化学结构表示中，提供化合价 4 所需要的剩余碳取代基应当假定为氢。例如，具有与相同的意思。

[0237] “保护基”是指掩蔽或改变官能团的性质或化合物整体的性质的化合物部分。保护基的化学子结构相差很大。保护基的一个功能是，用作合成母体药物物质的中间体。化学保护基和保护／去受保护的策略是本领域熟知的。参见：“Protective Groups in Organic Chemistry”，Theodora W.Greene(John Wiley&Sons、Inc.，New York，1991。保护基经常用于掩蔽某些官能团的反应性，辅助希望的化学反应的功效，例如以有序的和有计划的方式产生和断裂化学键。除了受保护的官能团的反应性以外，化合物官能团的保护会改变其它物理性质，例如极性、亲脂性（疏水性）和通过普通分析工具可以测量的其它性质。化学上受保护的中间体本身可以是生物学上有活性的或无活性的。

[0238] 受保护的化合物也可以表现出改变的，且在有些情况下优化的体外和体内性质，例如穿过细胞膜，和对酶降解或扣留的抗性。在该作用中，具有预期疗效的受保护的化合物可以称作前药。保护基的另一个功能是，将母体药物转化成前药，由此前药在体内转化后释放出母体药物。因为有活性的前药可以比母体药物更有效地被吸收，前药可以具有比母体药物更大的体内效力。在体外（在化学中间体的情况下）或在体内（在前药的情况下）去除保护基。利用化学中间体，在去保护后得到的产物（例如醇）是生理上可接受的并不特别重要，尽管通常更希望产物是药理学上无害的。

[0239] “前药部分”是指，在代谢过程中，全身地，在细胞内，通过水解、酶切割，或通过一些其它过程，从有活性的抑制性化合物分离出的不稳定的官能团 (Bundgaard，Hans，

Textbook of Drug Design and Development(1991)中的“Design and Application of Prodrugs”,P.Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard,Eds.Harwood Academic Publishers,113-191页)。能对本发明的膦酸酯前药化合物产生酶激活机制的酶包括,但不限于,酰胺酶、酯酶、微生物酶、磷脂酶、胆碱酯酶和磷酸酶(phosphases)。前药部分可以用于增强溶解度、吸收和亲脂性,以优化药物递送、生物利用度和功效。

[0240] 前药部分可以包括有活性的代谢物或药物本身。

[0241] 示例性的前药部分包括水解敏感的或不稳定的酰氧基甲基酯$-CH_2OC(=O)R^{30}$和酰氧基甲基碳酸酯$-CH_2OC(=O)OR^{30}$,其中R^{30}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6取代的烷基、C_6-C_{20}芳基或C_6-C_{20}取代的芳基。酰氧基烷基酯用作羧酸的前药策略,然后应用于磷酸酯和膦酸酯,参见Farquhar等人(1983)J.Pharm.Sci.72:324;和美国专利No.4816570、4968788、5663159和5792756。在本发明的某些化合物中,前药部分是磷酸酯基的一部分。酰氧基烷基酯可以用于递送磷酸穿过细胞膜,和增强口服生物利用度。酰氧基烷基酯的一种相近变体是烷氧基羰基氧基烷基酯(碳酸酯),它也可以作为本发明组合的化合物中的前药部分增强口服生物利用度。一种示例性的酰氧基甲基酯是特戊酰基氧基甲氧基(POM)$-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$。一种示例性的碳酸酰氧基甲酯前药部分是碳酸特戊酰氧基甲酯(POC)$-CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$。

[0242] 磷酸酯基团可以是磷酸酯前药部分。前药部分可以对水解敏感,例如,但不限于,包含碳酸特戊酰氧基甲酯(POC)或POM基团的那些。或者,前药部分可以对酶促可能切割敏感,例如乳酸酯或膦酰胺酯(phosphonamidate)-酯基团。

[0243] 据报道,含磷基团的芳基酯,尤其是苯基酯会增强口服生物利用度(DeLambert等人(1994)J.Med.Chem.37:498)。也已经描述了含有在磷酸酯邻位的羧酸酯的苯基酯(Khamnei和Torrence,(1996)J.Med.Chem.39:4109-4115)。据报道,苄基酯会产生母体膦酸。在有些情况下,在邻位或对位的取代基可以加速水解。通过诸如酯酶、氧化酶等酶的作用,具有酰化的苯酚或烷基化的苯酚的苄基类似物可以产生酚类化合物,其又经历在苄基的C-O键处的切割,产生磷酸和醌甲基化物中间体。这类前药的实例描述在:Mitchell等人(1992)J.Chem.Soc.Perkin Trans.I2345;Brook等人WO91/19721。已经描述了其它苄基前药,其含有与苄基的亚甲基相连的含羧酸酯的基团(Glazier等人WO91/19721)。据报道,含硫的前药可以用于膦酸酯药物的细胞内递送。这些前酯(proester)含有乙硫基,其中巯基要么被酰基酯化,要么与另一个巯基组合,形成二硫键。去酯化或二硫键的还原,产生游离的含巯中间体,其随后分解成磷酸和环硫化物(Puech等人(1993)Antiviral Res.,22:155-174;Benzaria等人(1996)J.Med.Chem.39:4958)。环状膦酸酯也已经被描述为含磷化合物的前药(Erion等人,美国专利No.6312662)。

[0244] 应当指出,本发明包括,在式I-IV范围内的化合物和其药学上可接受的盐的所有对映异构体、非对映异构体和外消旋混合物、互变异构体、多晶型物、假多晶型物。这些对映异构体和非对映异构体的所有混合物都在本发明的范围内。

[0245] 式I-IV化合物和它的药学上可接受的盐可以作为不同的多晶型物或假多晶型物存在。本文使用的晶体多晶型现象是指晶体化合物以不同晶体结构存在的能力。晶体多晶型现象可以源自晶体堆积中的差异(堆积多晶型现象)或相同分子的不同构象异构体之间的堆积差异(构象多晶型现象)。本文使用的晶体假多晶型现象是指化合物的水合物或溶剂化物以不同晶体结构存在的能力。本发明的假多晶型物可以由于晶体堆积中的差异(堆

积假多晶型现象）或由于相同分子的不同构象异构体之间的堆积差异（构象假多晶型现象）而存在。本发明包含式 I-III 化合物和它们的药学上可接受的盐的所有多晶型物和假多晶型物。

[0246] 式 I-IV 化合物和其药学上可接受的盐还可以作为无定形固体存在。本文使用的无定形固体是这样的固体，其中所述固体中的原子的位置不存在长程有序。当晶体大小是 2 纳米或更小时，该定义也适用。可以使用包括溶剂在内的添加剂，建立本发明的无定形形式。本发明包含式 I-IV 化合物和它们的药学上可接受的盐的所有无定形形式。

[0247] 包含选择的取代基的式 I-IV 化合物具有递归度。在该上下文中，“递归取代基”是指，取代基可再引用其本身的另一实例。由于这些取代基的递归性质，理论上，在任何指定的实施方案中可存在大量化合物。例如，R^x包括 R^y取代基。R^y可以是 R。R 可以是 W^3。W^3可以是 W^4，且 W^4可以是 R 或包含含有 R^y的取代基。药物化学领域的普通技术人员懂得，这些取代基的总数要受预期化合物的所需性质的合理限制。这些性质包括，作为实例且不作为限制，物理性质例如分子量、溶解度或 log P，应用性质例如针对预期目标的活性，和实践性质例如易于合成。

[0248] 作为实例且不作为限制，W^3和 R^y在某些实施方案中是递归取代基。典型地，每个递归取代基可以在给定的实施方案中独立地出现 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1 或 0 次。更典型地，在给定的实施方案中，每个递归取代基可以独立地出现 12 或更少次。甚至更典型地，在给定的实施方案中，每个递归取代基可以独立地出现 3 或更少次。例如，在给定的实施方案中，W^3将出现 0-8 次，R^y将出现 0-6 次。甚至更典型地，在给定的实施方案中，W^3将出现 0-6 次，且 R^y将出现 0-4 次。

[0249] 递归取代基是本发明的预期方面。药物化学领域的普通技术人员理解这样的取代基的多样性。关于递归取代基在本发明的实施方案中的存在程度，如上所述确定总数。

[0250] 与数量结合使用的修饰词“约”包含所述的值，且具有上下文指示的含义（例如，包括与特定数量的测量有关的误差程度）。

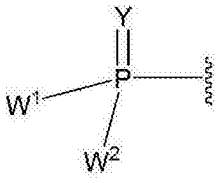
[0251] 如本文使用的术语“治疗（treating）”，除非另外表明，否则意指逆转、减轻该术语所适用的病症或疾患或这样的病症或疾患的一个或多个症状、抑制所述病症或疾患或其一个或多个症状的进展或防止所述病症或疾患或其一个或多个症状。如本文使用的术语“治疗”是指治疗行为，如“治疗”在上文刚定义的。

[0252] 如本文使用的术语“治疗有效量”是在本文描述的组合物中存在的、当这样的组合物通过所选择的施用途径被施用时在气道和肺的分泌物和组织中或可选择地在待治疗的受试者的血流中提供所需的药物水平以产生预期的生理响应或所需的生物效用所需要的式 I-IV 化合物的量。精确量将取决于许多因素，例如特定的式 I-IV 化合物、组合物的具体活性、采用的递送装置、组合物的物理特征、其预期用途以及患者因素例如疾病状态的严重性、患者合作等，且可以容易地由本领域技术人员基于本文提供的信息来确定。

[0253] 术语“生理盐水”意指包含 0.9%(w/v)NaCl 的水溶液。

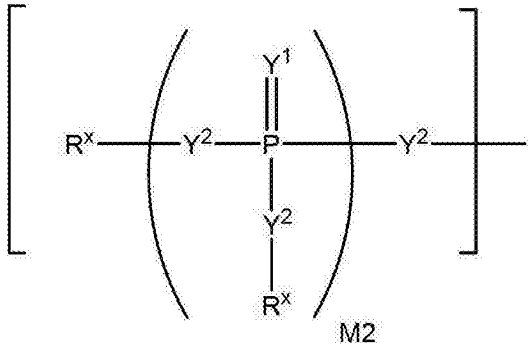
[0254] 术语“高渗盐水”意指包含大于 0.9%(w/v)NaCl 的水溶液。例如，3% 高渗盐水将包含 3%(w/v)NaCl。

[0255] 式 I-IV 的化合物可以包括作为 R^7的磷酸酯基团，其可以是前药部分



，其中每个 Y 或 Y^1独立地是 O、S、NR、$^+N(O)(R)$、$N(OR)$、$^+N(O)(OR)$ 或 $N-NR_2$；W^1和 W^2当合在一起时是 $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3--$；或 W^1或 W^2中的一个与 R^3或 R^4合在一起是 $-Y^3-$，且 W^1或 W^2中的另一个是式 Ia；或 W^1和 W^2各自独立地是下式 Ia 的基团：

[0256]



M2

[0257] 其中：

[0258] 每个 Y^2独立地是键、O、CR_2、NR、$^+N(O)(R)$、$N(OR)$、$^+N(O)(OR)$、$N-NR_2$、S、S-S、S(O) 或 $S(O)_2$；

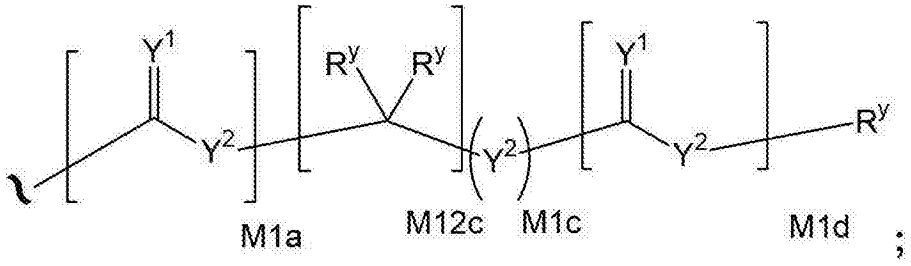
[0259] 每个 Y^3独立地是 O、S 或 NR；

[0260] M2 是 0、1 或 2；

[0261] 每个 R^y独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、R、$-C(=Y^1)R$、$-C(=Y^1)OR$、$-C(=Y^1)N(R)_2$、$-N(R)_2$、$-^+N(R)_3$、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-S(O)(OR)$、$-S(O)_2(OR)$、$-OC(=Y^1)R$、$-OC(=Y^1)OR$、$-OC(=Y^1)(N(R)_2)$、$-SC(=Y^1)R$、$-SC(=Y^1)OR$、$-SC(=Y^1)(N(R)_2)$、$-N(R)C(=Y^1)R$、$-N(R)C(=Y^1)OR$ 或 $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$、$-SO_2NR_2$、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、-OR、保护基或 W^3；或当合在一起时，相同碳原子上的两个 R^y形成 3 至 7 个碳原子的碳环；

[0262] 每个 R^x独立地是 R^y、保护基或下式：

[0263]



M1a M12c M1c M1d ；

[0264] 其中：

[0265] M1a、M1c 和 M1d 独立地是 0 或 1；

[0266] M12c 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；

[0267] 每个 R 是 H、卤素、(C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基、(C_2-C_8) 取代的炔基、C_6-C_{20}芳基、C_6-C_{20}取代的芳基、C_2-C_{20}杂环、C_2-C_{20}取代的杂环基、芳基烷基、取代的芳基烷基或保护基；

[0268] W^3是 W^4或 W^5；W^4是 R、$-C(Y^1)R^y$、$-C(Y^1)W^5$、$-SO_2R^y$或 $-SO_2W^5$；且 W^5是碳环或杂环，其

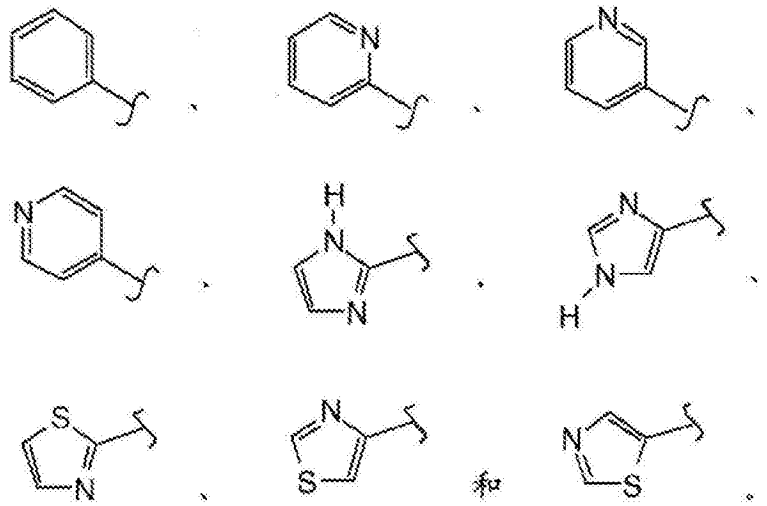
中 W^5 独立地被 0 至 3 个 R^y 基团取代。

[0269] W^5 碳环和 W^5 杂环可以独立地被 0 至 3 个 R^y 基团取代。W^5 可以是包括单环或双环的碳环或杂环的饱和环、不饱和环或芳环。W^5 可以具有 3 至 10 个环原子，例如 3 至 7 个环原子。W^5 环当包含 3 个环原子时是饱和的，当包含 4 个环原子时是饱和的或单不饱和的，当包含 5 个环原子时是饱和的或单不饱和或双不饱和的，且当包含 6 个环原子时是饱和的、单不饱和或双不饱和的或芳族的。

[0270] W^5 杂环可以是具有 3 至 7 个环成员（2 至 6 个碳原子和选自 N、O、P 和 S 的 1 至 3 个杂原子）的单环或具有 7 至 10 个环成员（4 至 9 个碳原子和选自 N、O、P 和 S 的 1 至 3 个杂原子）的双环。W^5 杂环单环可以具有 3 至 6 个环原子（2 至 5 个碳原子和选自 N、O 和 S 的 1 至 2 个杂原子）；或 5 或 6 个环原子（3 至 5 个碳原子和选自 N 和 S 的 1 至 2 个杂原子）。W^5 杂环双环具有排列成双环 [4,5]、[5,5]、[5,6] 或 [6,6] 系统的 7 至 10 个环原子（6 至 9 个碳原子和选自 N、O 和 S 的 1 至 2 个杂原子）；或排列成双环 [5,6] 或 [6,6] 系统的 9 至 10 个环原子（8 至 9 个碳原子和选自 N 和 S 的 1 至 2 个杂原子）。W^5 杂环可以经由碳、氮、硫或其它原子通过稳定的共价键键合至 Y^2。

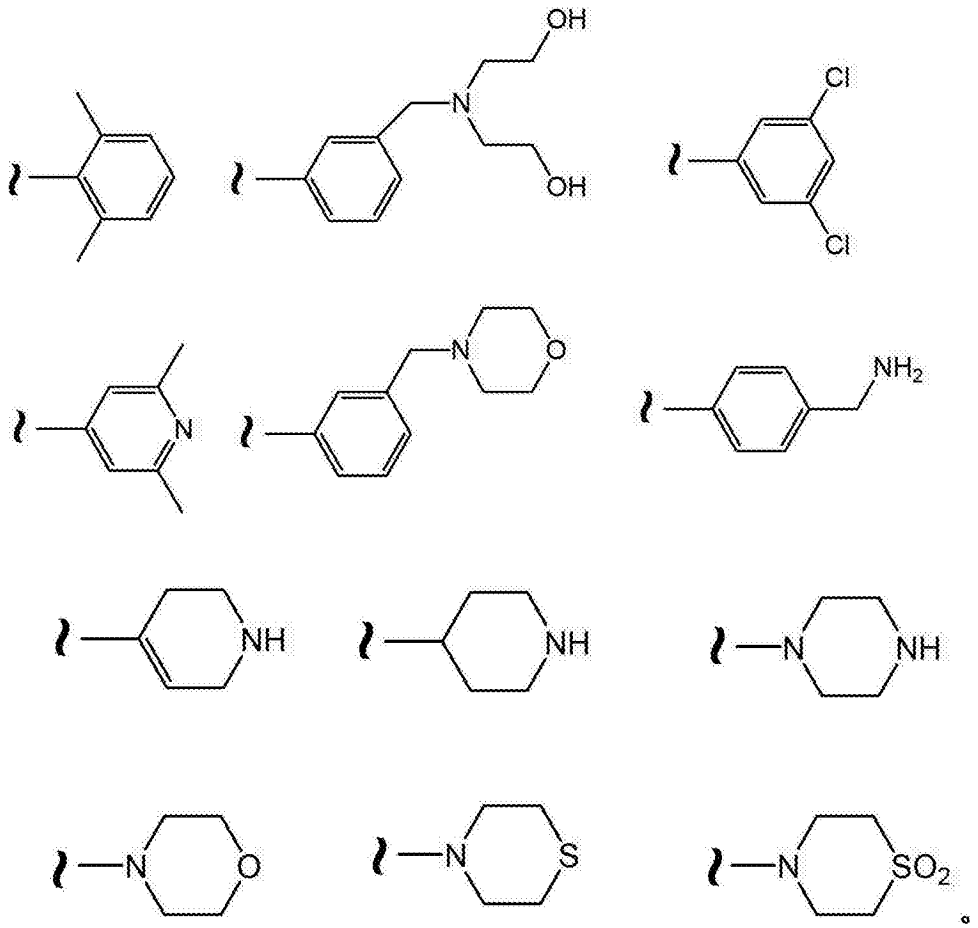
[0271] W^5 杂环包括例如，吡啶基、二氢吡啶基异构体、哌啶、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、s- 三嗪基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、呋喃基、硫代呋喃基、噻吩基和吡咯基。W^5 还包括但不限于，诸如以下的实例：

[0272]



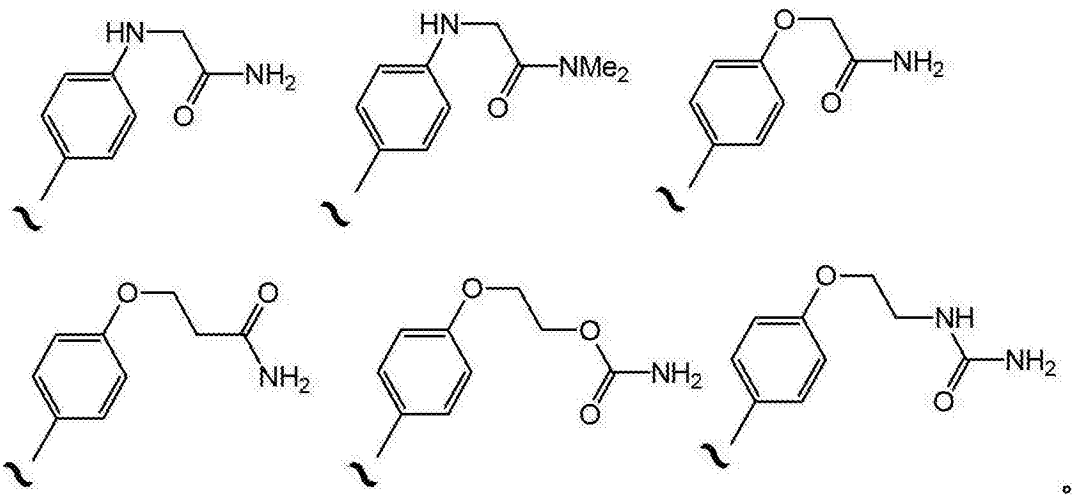
[0273] W^5 碳环和杂环可以独立地被 0 至 3 个如上所定义的 R 基团取代。例如，取代的 W^5 碳环包括：

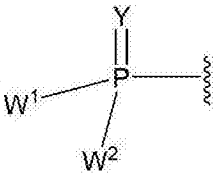
[0274]



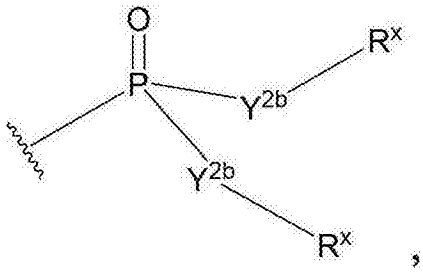
[0275] 取代的苯基碳环的实例包括：

[0276]



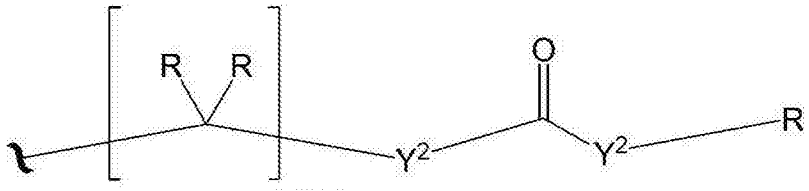
[0277] 式 I-IV 化合物的的实施方案包括子结构，例如：

[0278]



[0279] 其中每个 Y^{2b} 独立地是 O 或 N(R)。在该实施方案的另一个方面，每个 Y^{2b} 是 O，且每个 R^x 独立地是：

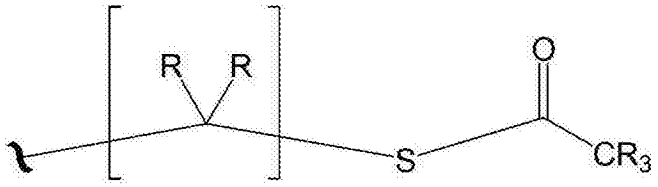
[0280]



M12c

[0281] 其中 M12c 是 1、2 或 3，且每个 Y^2 独立地是键、O、CR_2 或 S。在该实施方案的另一个方面，一个 Y^{2b}-R^x 是 NH(R)，且另一个 Y^{2b}-R^x 是 O-R^x，其中 R^x 是：

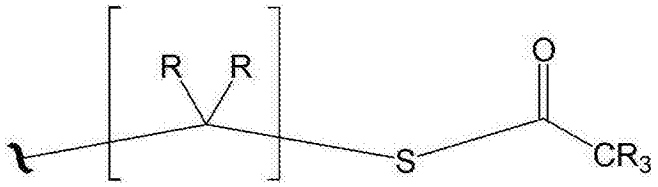
[0282]



M12c

[0283] 其中 M12c 是 2。在该实施方案的另一个方面，每个 Y^{2b} 是 O，且每个 R^x 独立地是：

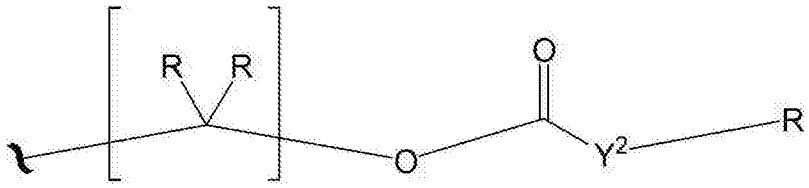
[0284]



M12c

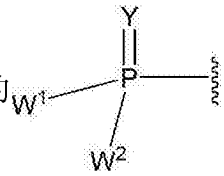
[0285] 其中 M12c 是 2。在该实施方案的另一个方面，每个 Y^{2b} 是 O，且每个 R^x 独立地是：

[0286]

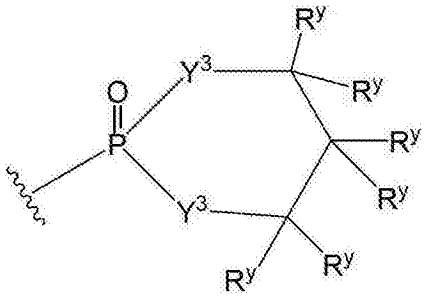


M12c

[0287] 其中 M12c 是 1，且 Y^2 是键、O 或 CR_2。

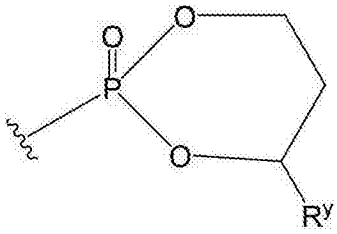
[0288] 式 I-IV 化合物的的其它实施方案包括子结构，例如：

[0289]

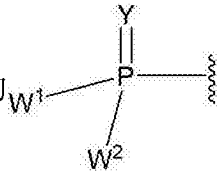


[0290] 其中每个 Y^3 独立地是 O 或 N(R)。在该实施方案的另一个方面，每个 Y^3 是 O。在该实施方案的另一个方面，子结构是：

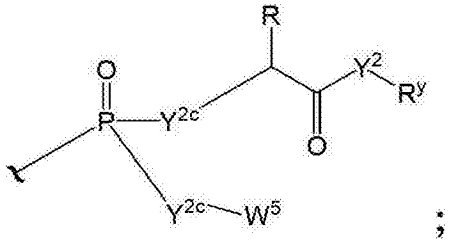
[0291]



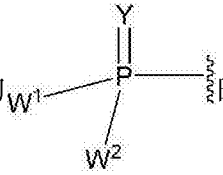
[0292] 其中 R^y 是如本文所定义的 W^5。

[0293] 式 I-IV 的的另一个实施方案包括子结构：

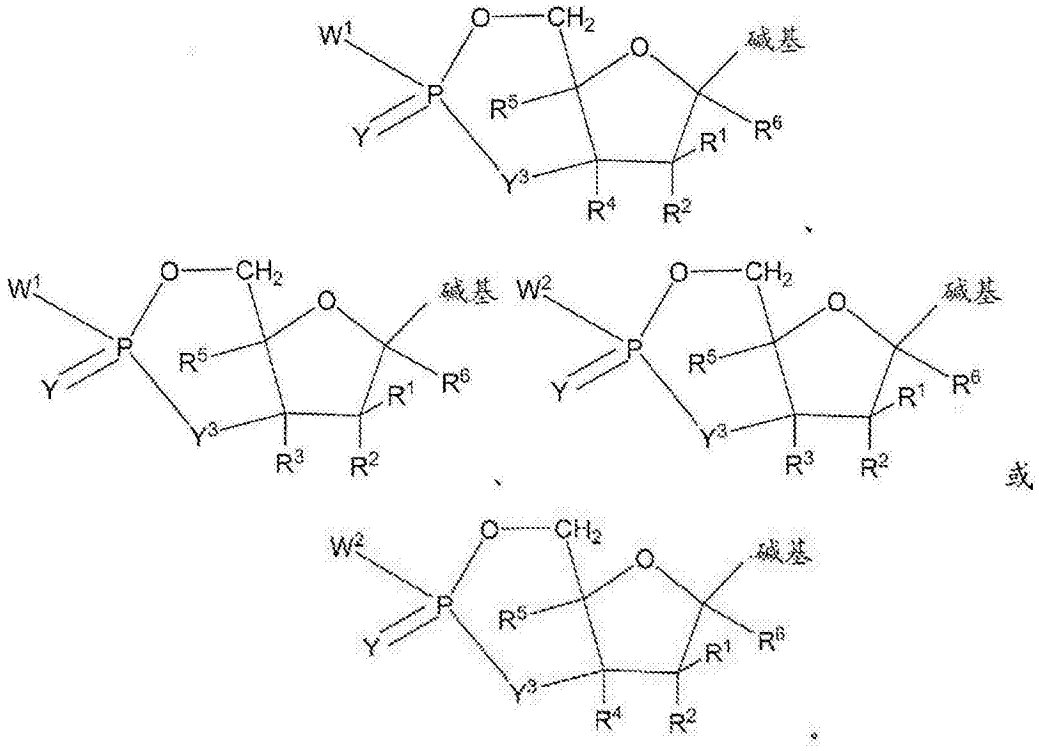
[0294]



[0295] 其中每个 Y^{2c} 独立地是 O、N(R^y) 或 S。

[0296] 式 I-IV 化合物的的另一个实施方案包括子结构，其中 W^1 或 W^2 中的一个与 R^3 或 R^4 合在一起是 $-Y^3-$，且 W^1 或 W^2 中的另一个是式 Ia。这样的实施方案由选自以下的式 Ib 的化合物表示：

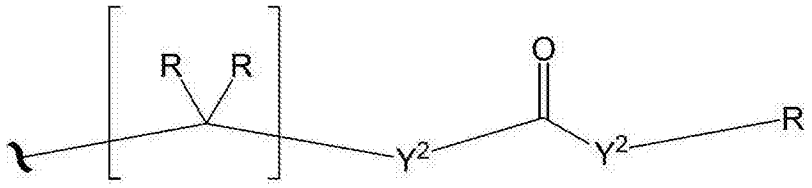
[0297]



式Ib

[0298] 在式 Ib 的实施方案的另一个方面，每个 Y 和 Y^3是 O。在式 Ib 的实施方案的另一个方面，W^1或 W^2是 Y^{2b}-R^x；每个 Y、Y^3和 Y^{2b}是 O，且 R^x是：

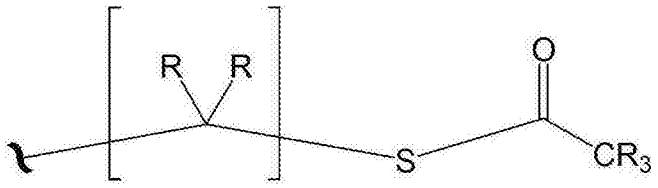
[0299]



M12c

[0300] 其中 M12c 是 1、2 或 3，且每个 Y^2独立地是键、O、CR_2或 S。在式 Ib 的实施方案的另一个方面，W^1或 W^2是 Y^{2b}-R^x；每个 Y、Y^3和 Y^{2b}是 O，且 R^x是：

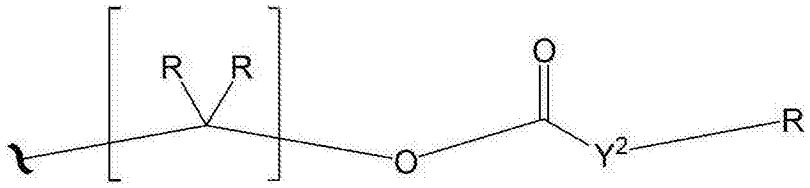
[0301]



M12c

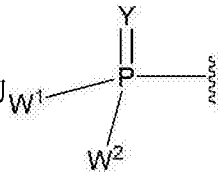
[0302] 其中 M12c 是 2。在式 Ib 的实施方案的另一个方面，W^1或 W^2是 Y^{2b}-R^x；每个 Y、Y^3和 Y^{2b}是 O，且 R^x是：

[0303]



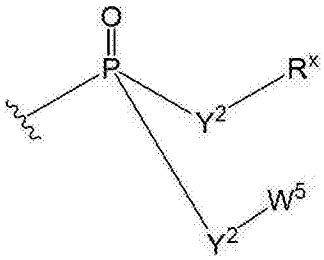
M12c

[0304] 其中 M12c 是 1，且 Y^2 是键、O 或 CR_2。

[0305] 式 I-IV 化合物的 

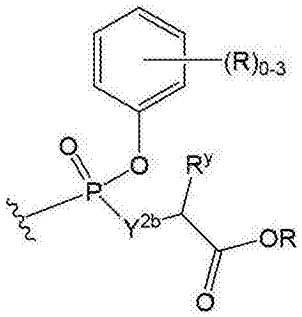
的另一个实施方案包括子结构：

[0306]



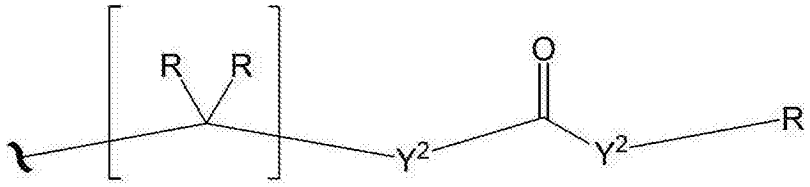
[0307] 其中 W^5 是碳环例如苯基或取代的苯基。在该实施方案的另一个方面，子结构是：

[0308]



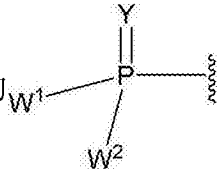
[0309] 其中 Y^{2b} 是 O 或 N(R)，且苯基碳环被 0 至 3 个 R 基团取代。在子结构的该实施方案的另一个方面，R^x 是：

[0310]



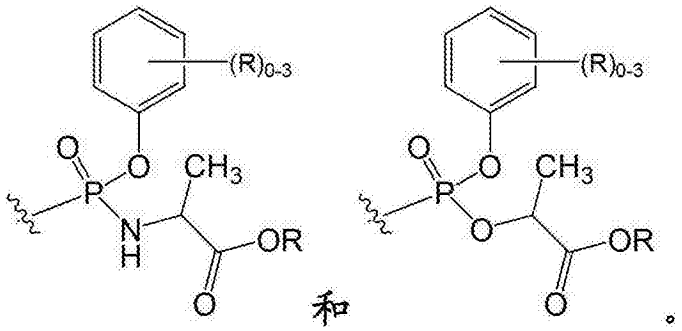
M12c

[0311] 其中 M12c 是 1、2 或 3，且每个 Y^2 独立地是键、O、CR_2 或 S。

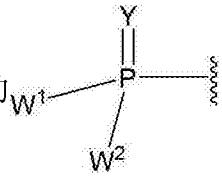
[0312] 式 I-IV 的 

的另一个实施方案包括子结构：

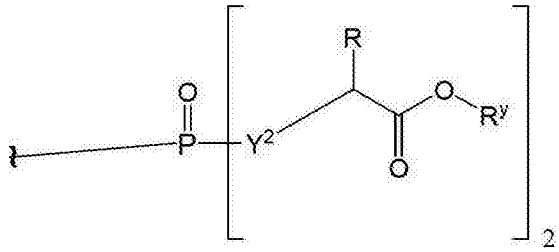
[0313]



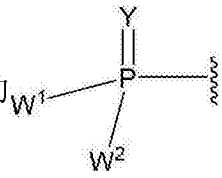
[0314] 氨基酸和乳酸酯部分的手性碳可以是 R 或 S 构型或外消旋混合物。

[0315] 式 I-IV 的的另一个实施方案是子结构

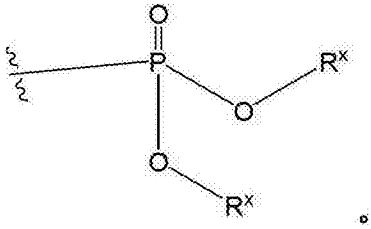
[0316]



[0317] 其中每个 Y^2独立地是 -O- 或 -NH-。在该实施方案的另一个方面，R^y是 (C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基。在该实施方案的另一个方面，R^y是 (C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基；且 R 是 CH_3。在该实施方案的另一个方面，R^y是 (C_1-C_8) 烷基、(C_1-C_8) 取代的烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 取代的烯基、(C_2-C_8) 炔基或 (C_2-C_8) 取代的炔基；R 是 CH_3；且每个 Y^2是 -NH-。在该实施方案的另一个方面，W^1和 W^2独立地是氮连接的、天然存在的氨基酸或天然存在的氨基酸酯。在该实施方案的另一个方面，W^1和 W^2独立地是天然存在的 2- 羟基羧酸或天然存在的 2- 羟基羧酸酯，其中酸或酯通过 2- 羟基连接至 P。

[0318] 式 I-IV 的的另一个实施方案是子结构：

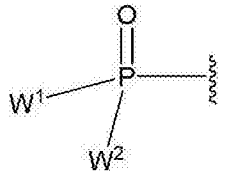
[0319]



[0320] 在该实施方案的一个方面，每个 R^x独立地是 (C_1-C_8) 烷基。在该实施方案的另一个方面，每个 R^x独立地是 C_6-C_{20}芳基或 C_6-C_{20}取代的芳基。

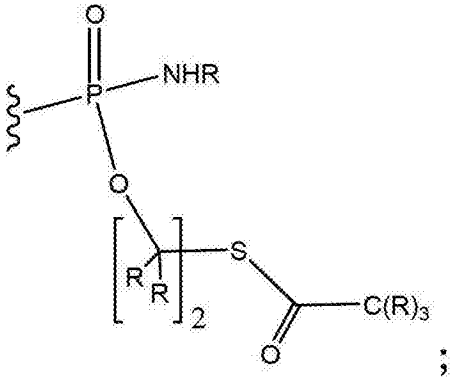
[0321] 在一个优选的实施方案中，

[0322]

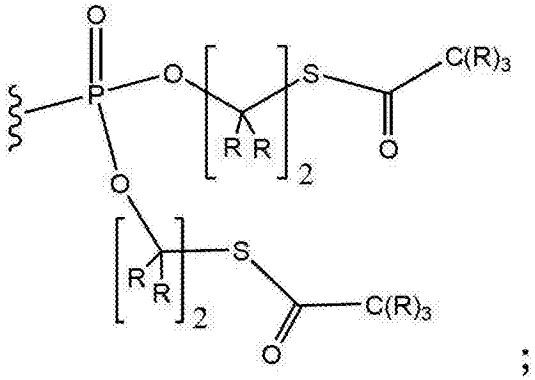


[0323] 选自

[0324]

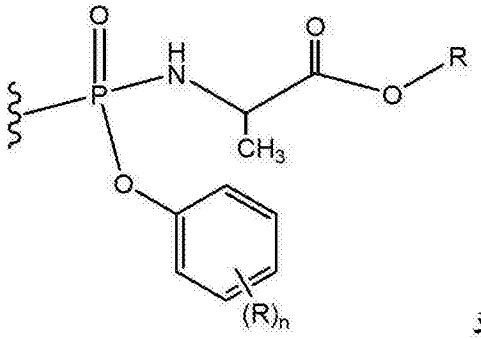


；

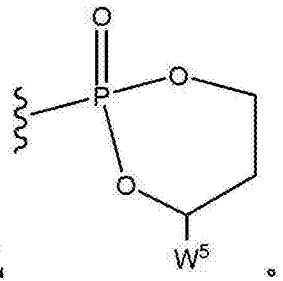


；

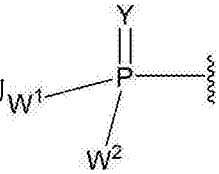
[0325]



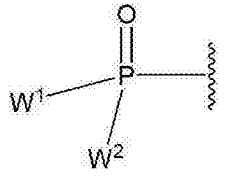
或



。

[0326] 式 I-IV 的的另一个实施方案是子结构

[0327]



[0328] 其中 W^1和 W^2独立地选自以下表 20.1-20.37 和表 30.1 中的式中的一个。除非另外表明，否则表 20.1-20.37 中使用的变量（例如，W^{23}、R^{21}等）仅关于于表 20.1-20.37。

[0329] 表 20.1-20.37 中使用的变量具有以下定义：

[0330] 每个 R^{21}独立地是 H 或 (C_1-C_8) 烷基；

[0331] 每个 R^{22}独立地是 H、R^{21}、R^{23}或 R^{24}，其中每个 R^{24}独立地被 0 至 3 个 R^{23}取代；

[0332] 每个 R^{23}独立地是 R^{23a}、R^{23b}、R^{23c}或 R^{23d}，条件是当 R^{23}结合至杂原子时，则 R^{23}是 R^{23c}或 R^{23d}；

[0333] 每个 R^{23a}独立地是 F、Cl、Br、I、-CN、N_3或 $-NO_2$；

[0334] 每个 R^{23b}独立地是 Y^{21}；

[0335] 每个 R^{23c}独立地是 $-R^{2x}$、$-N(R^{2x})(R^{2x})$、$-SR^{2x}$、$-S(O)R^{2x}$、$-S(O)_2R^{2x}$、$-S(O)(OR^{2x})$、$-S(O)_2(OR^{2x})$、$-OC(=Y^{21})R^{2x}$、$-OC(=Y^{21})OR^{2x}$、$-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$、$-SC(=Y^{21})R^{2x}$、$-SC(=Y^{21})OR^{2x}$、$-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$、$-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$、$-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$或 $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$；

[0336] 每个 R^{23d}独立地是 $-C(=Y^{21})R^{2x}$、$-C(=Y^{21})OR^{2x}$或 $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$；

[0337] 每个 R^{2x}独立地是 H、(C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基、(C_2-C_8) 炔基、芳基、杂芳基；或两个 R^{2x}与它们均连接的氮合在一起形成 3 至 7 元杂环，其中所述杂环的任何一个碳原子可以任选地被 -O-、-S- 或 $-NR^{21}-$ 代替；且其中每个所述 (C_1-C_8) 烷基的非末端碳原子中的一个或多个可以任选地被 -O-、-S- 或 $-NR^{21}-$ 代替；

[0338] 每个 R^{24}独立地是 (C_1-C_8) 烷基、(C_2-C_8) 烯基或 (C_2-C_8) 炔基；

[0339] 每个 R^{25}独立地是 R^{24}，其中每个 R^{24}被 0 至 3 个 R^{23}基团取代；

[0340] 每个 R^{25a}独立地是 (C_1-C_8) 亚烷基、(C_2-C_8) 亚烯基或 (C_2-C_8) 亚炔基，所述 (C_1-C_8) 亚烷基、(C_2-C_8) 亚烯基或 (C_2-C_8) 亚炔基中的任何一个被 0-3 个 R^{23}基团取代；

[0341] 每个 W^{23}独立地是 W^{24}或 W^{25}；

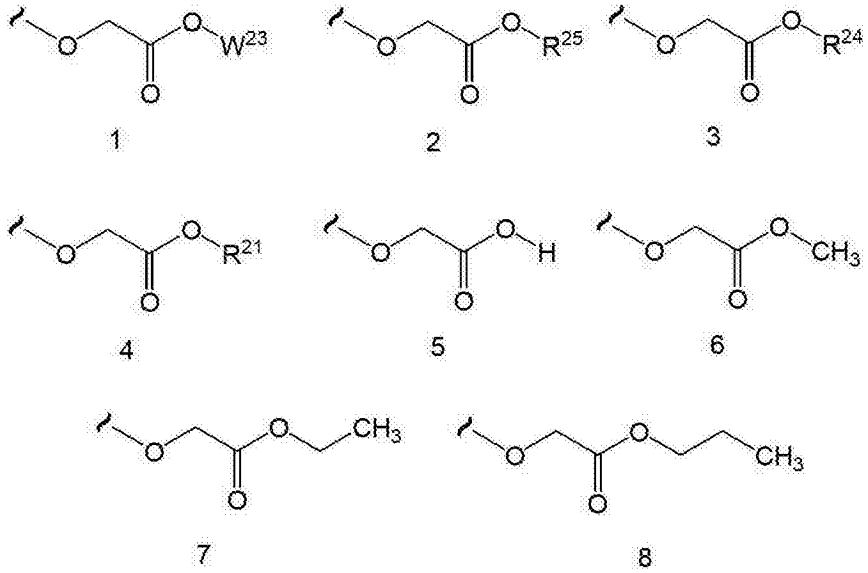
[0342] 每个 W^{24}独立地是 R^{25}、$-C(=Y^{21})R^{25}$、$-C(=Y^{21})W^{25}$、$-SO_2R^{25}$或 $-SO_2W^{25}$；

[0343] 每个 W^{25}独立地是碳环或杂环，其中 W^{25}独立地被 0 至 3 个 R^{22}基团取代；且

[0344] 每个 Y^{21}独立地是 O 或 S。

[0345] 表 20.1

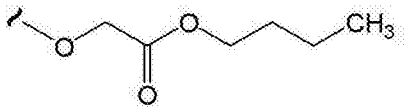
[0346]



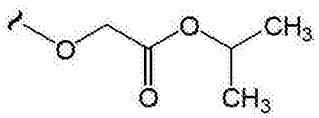
1 2 3 4 5 6 7 8

[0347] 表 20.2

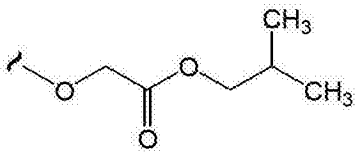
[0348]



9



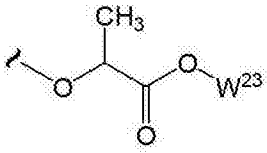
10



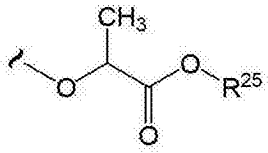
11

[0349] 表 20.3

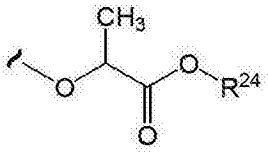
[0350]



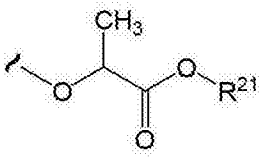
12



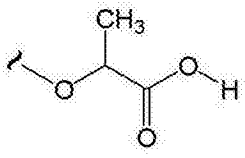
13



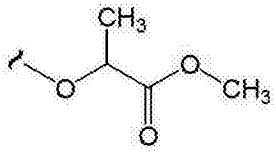
14



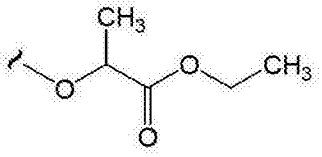
15



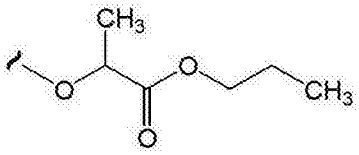
16



17



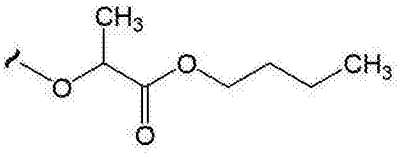
18



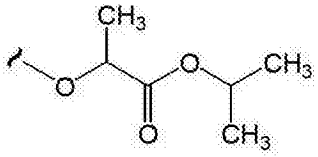
19

[0351] 表 20.4

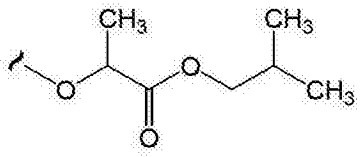
[0352]



20



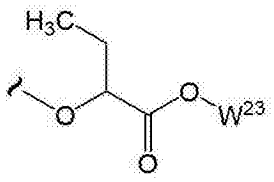
21



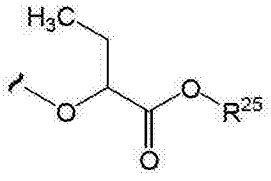
22

[0353] 表 20.5

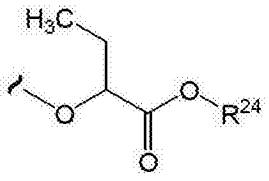
[0354]



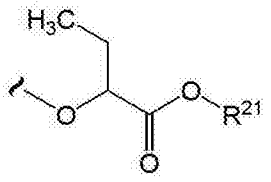
23



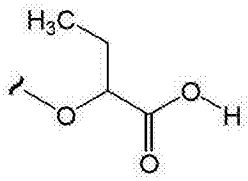
24



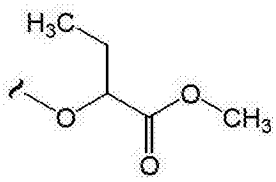
25



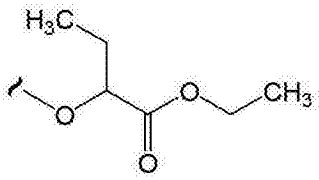
26



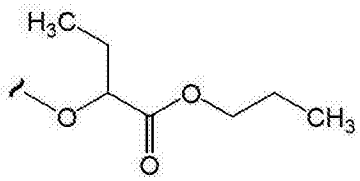
27



28



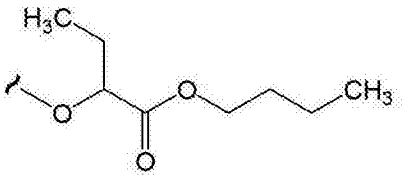
29



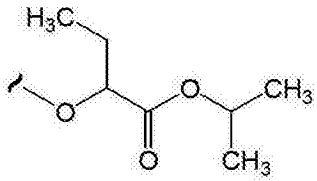
30

[0355] 表 20.6

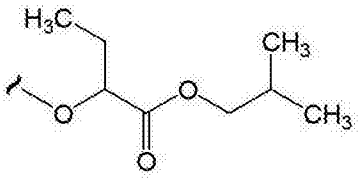
[0356]



31



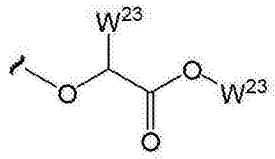
32



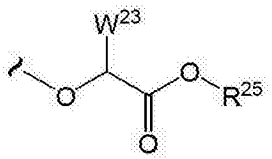
33

[0357] 表 20.7

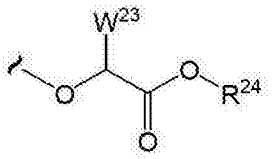
[0358]



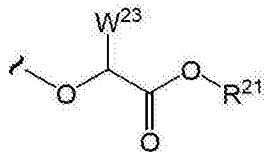
34



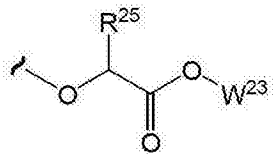
35



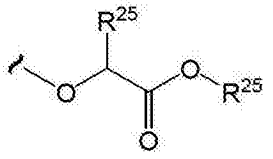
36



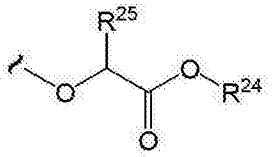
37



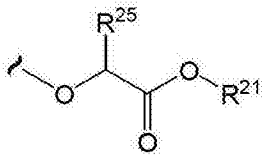
38



39



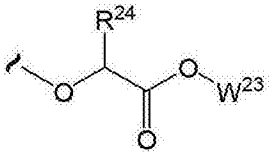
40



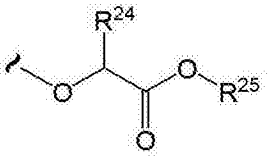
41

[0359] 表 20.8

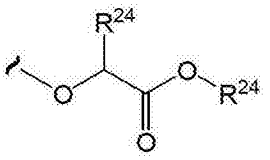
[0360]



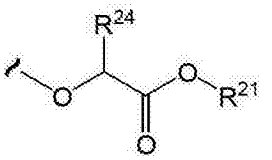
42



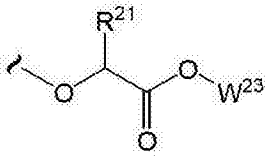
43



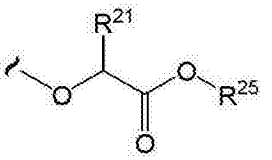
44



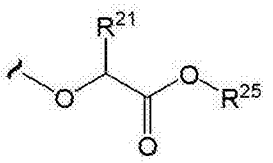
45



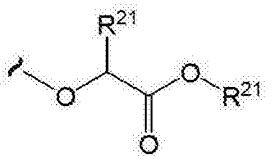
46



47



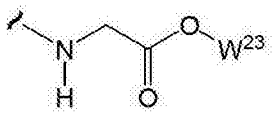
48



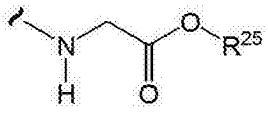
49

[0361] 表 20.9

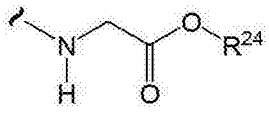
[0362]



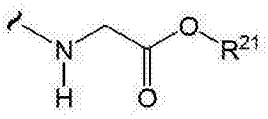
50



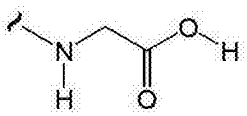
51



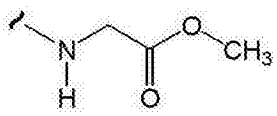
52



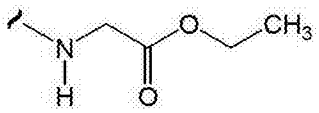
53



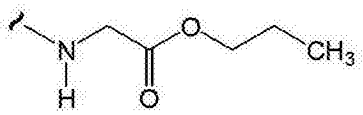
54



55



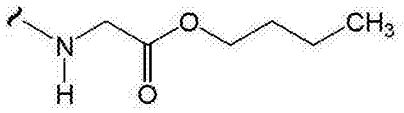
56



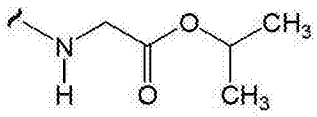
57

[0363] 表 20.10

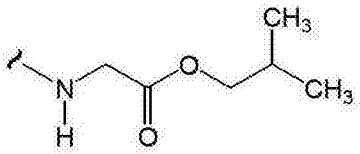
[0364]



58



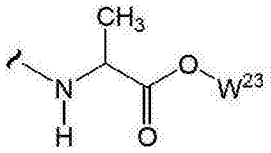
59



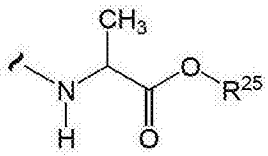
60

[0365] 表 20.11

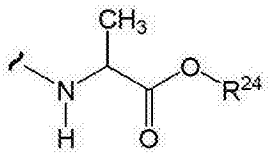
[0366]



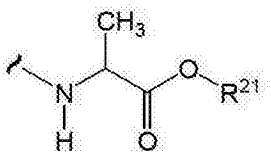
61



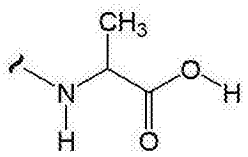
62



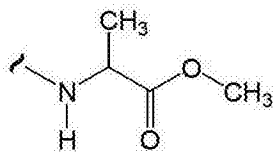
63



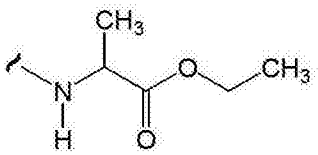
64



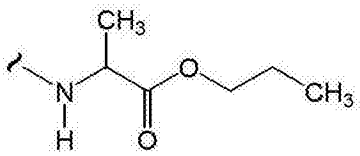
65



66



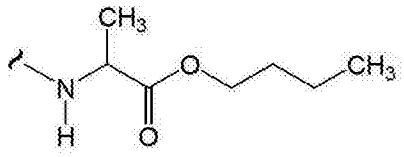
67



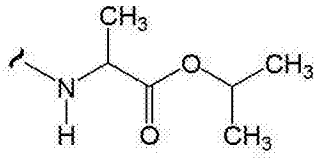
68

[0367] 表 20.12

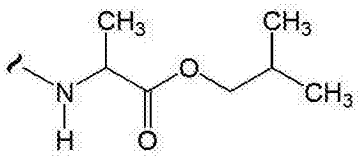
[0368]



69



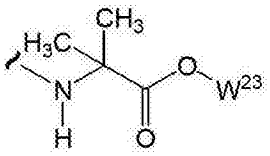
70



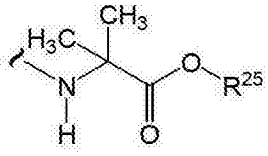
71

[0369] 表 20.13

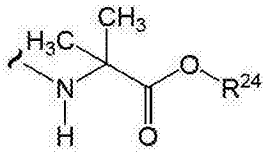
[0370]



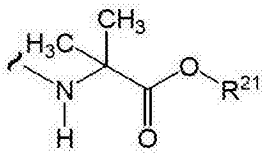
72



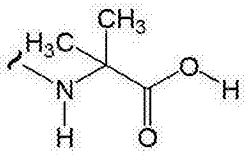
73



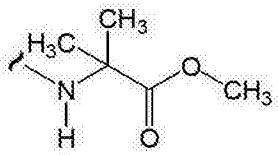
74



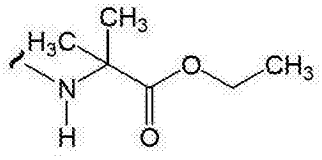
75



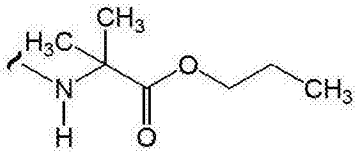
76



77



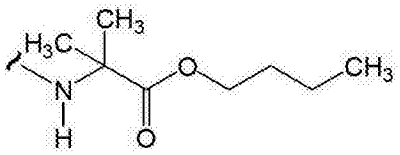
78



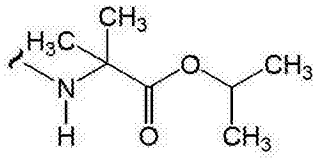
79

[0371] 表 20.14

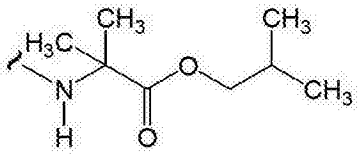
[0372]



80



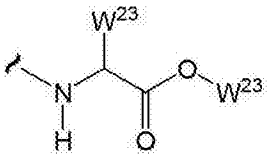
81



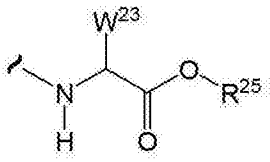
82

[0373] 表 20.15

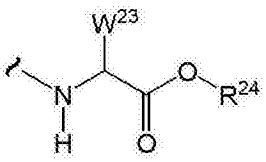
[0374]



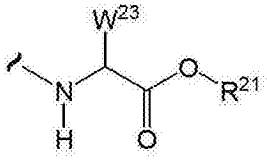
83



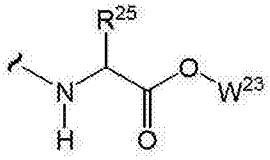
84



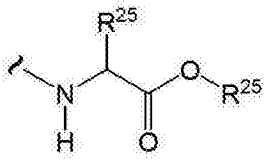
85



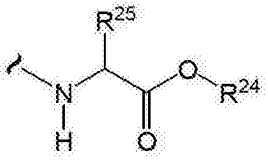
86



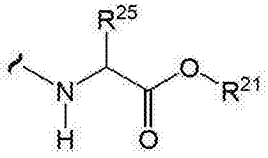
87



88



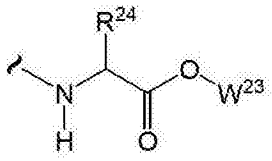
89

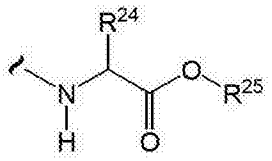


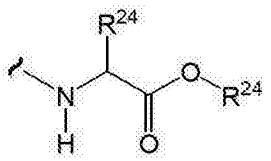
90

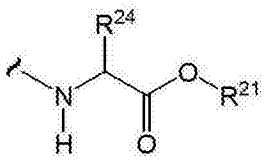
[0375] 表 20.16

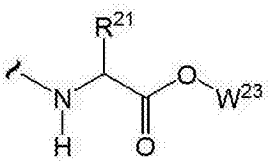
[0376]

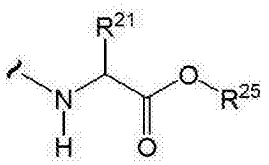

91

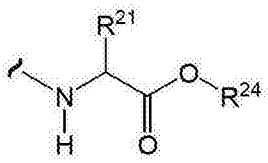

92

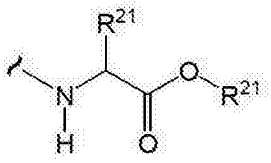

93


94


95

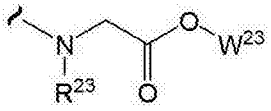

96

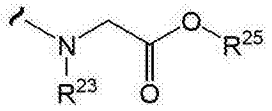

97

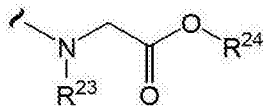

98

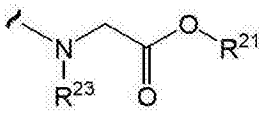
[0377] 表 20.17

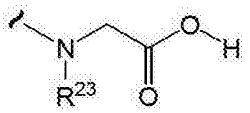
[0378]

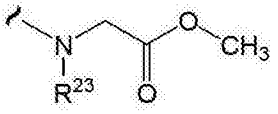

99

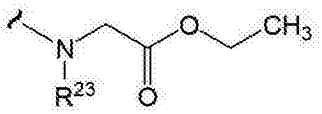

100

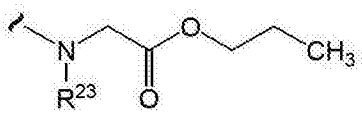

101


102


103

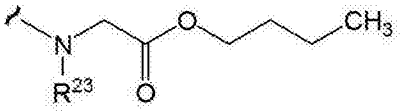

104

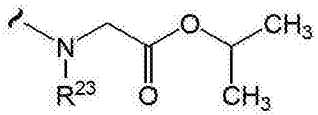

105

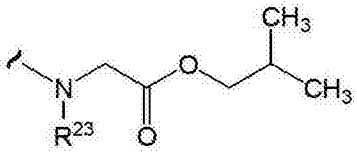

106

[0379] 表 20.18

[0380]

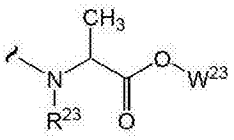

107

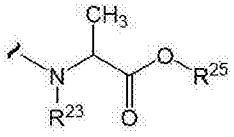

108

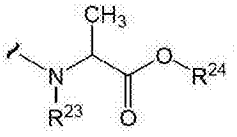

109

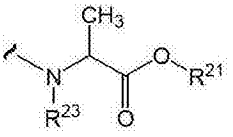
[0381] 表 20.19

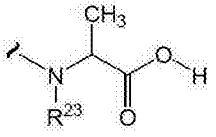
[0382]

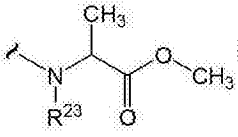

110

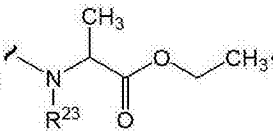

111

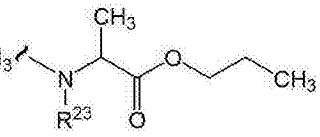

112


113


114

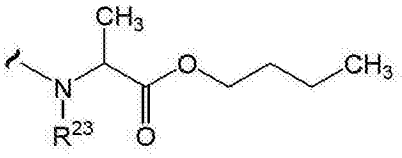

115

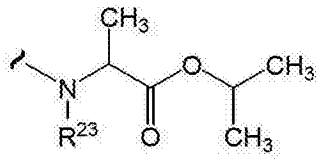

116

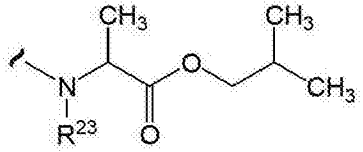

117

[0383] 表 20.20

[0384]

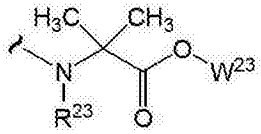

118

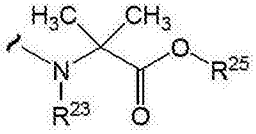

119

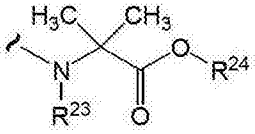

120

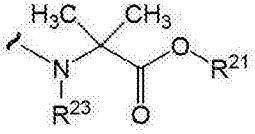
[0385] 表 20.21

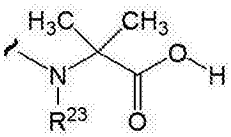
[0386]

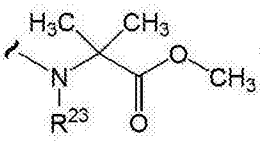

121

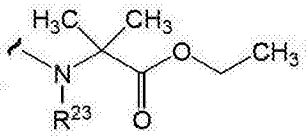

122

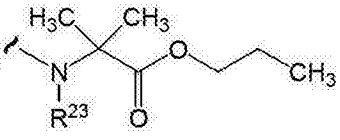

123


124


125

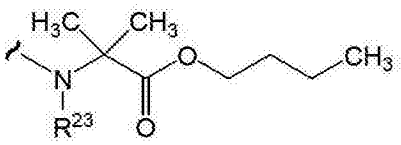

126

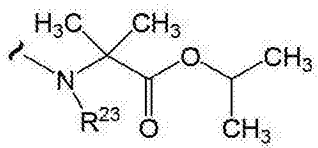

127

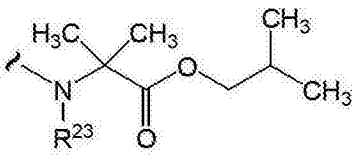

128

[0387] 表 20.22

[0388]

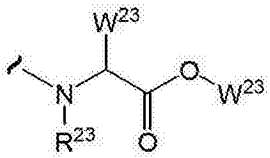

129

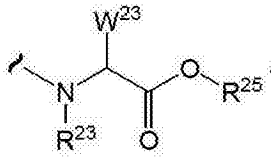

130

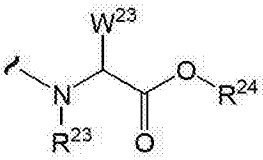

131

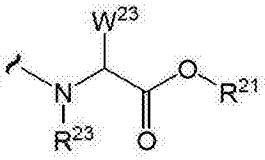
[0389] 表 20.23

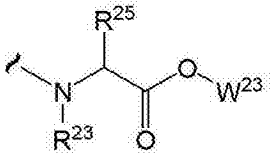
[0390]

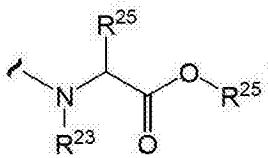

132

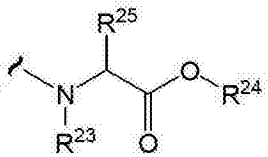

133

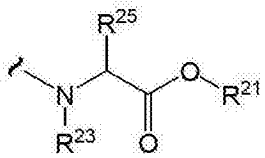

134


135


136

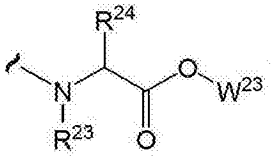

137

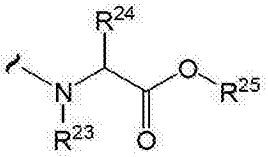

138

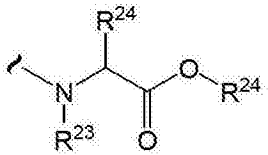

139

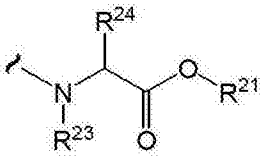
[0391] 表 20.24

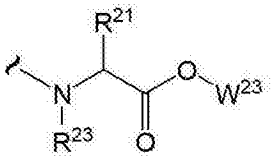
[0392]

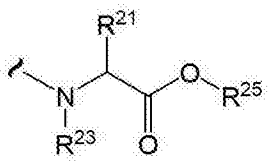

140

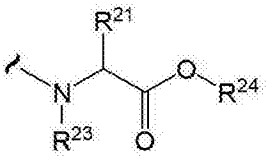

141

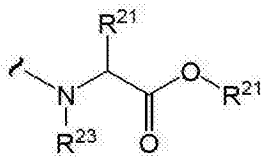

142


143


144

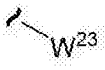

145


146

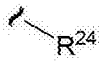

147

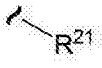
[0393] 表 20.25

[0394]

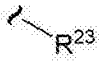

148

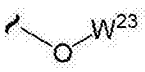

149

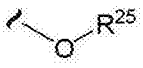

150

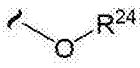

151

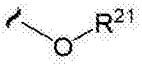

152

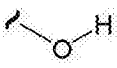

153

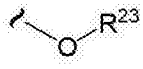

154


155


156

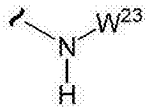

157

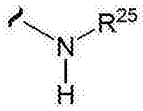

158

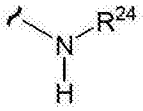

159

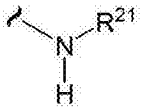
[0395] 表 20.26

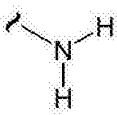
[0396]

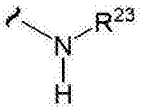

160

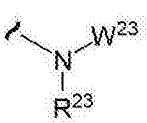

161

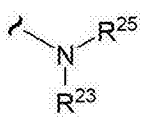

162

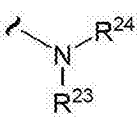

163

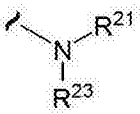

164

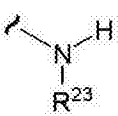

165

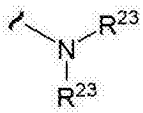

166


167


168

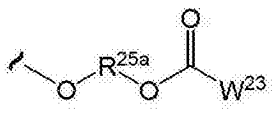

169


170

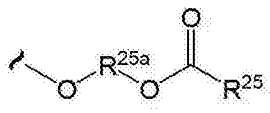

171

[0397] 表 20.27

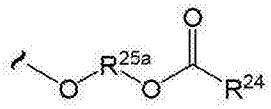
[0398]



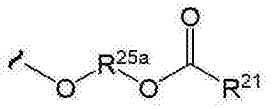
172



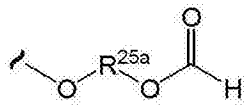
173



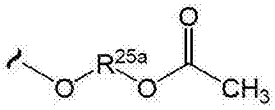
174



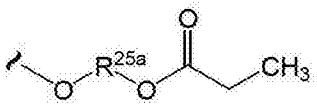
175



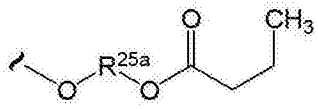
176



177



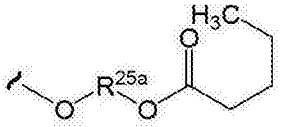
178



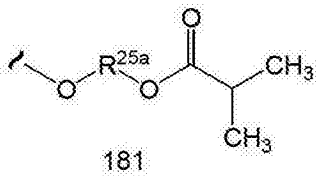
179

[0399] 表 20.28

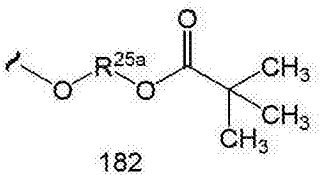
[0400]



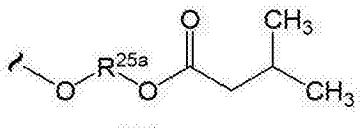
180



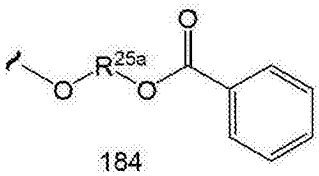
181



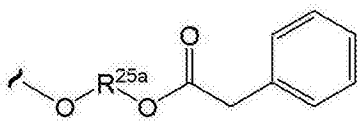
182



183



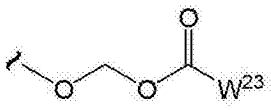
184



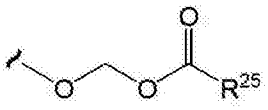
185

[0401] 表 20.29

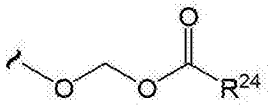
[0402]



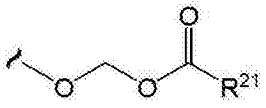
186



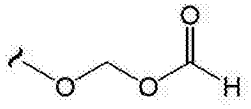
187



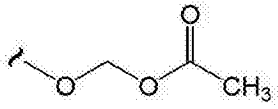
188



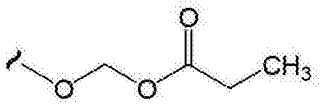
189



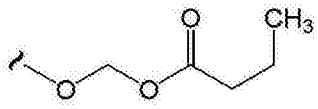
190



191



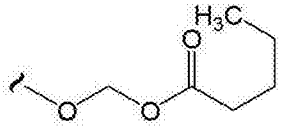
192



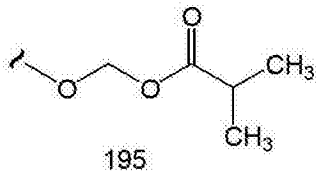
193

[0403] 表 20.30

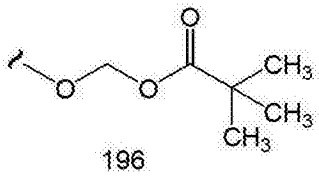
[0404]



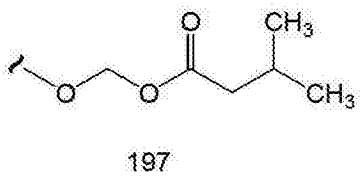
194



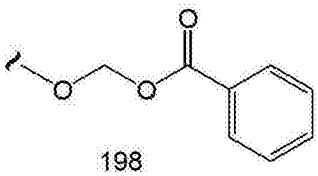
195



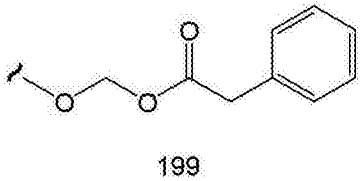
196



197



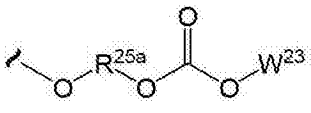
198



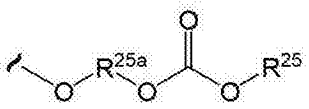
199

[0405] 表 20.31

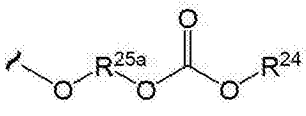
[0406]



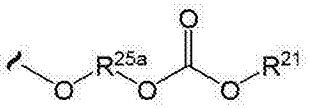
200



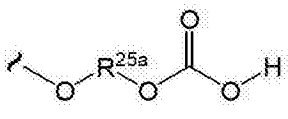
201



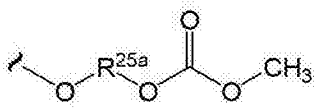
202



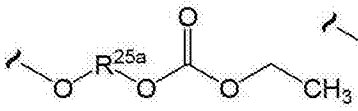
203



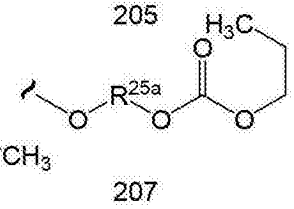
204



205



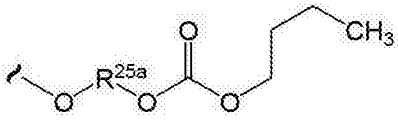
206



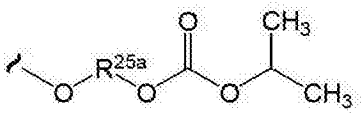
207

[0407] 表 20.32

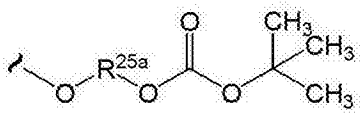
[0408]



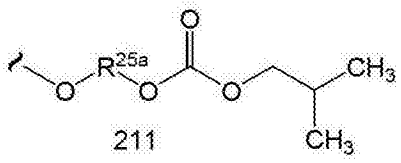
208



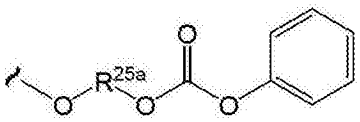
209



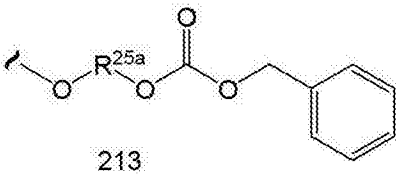
210



211



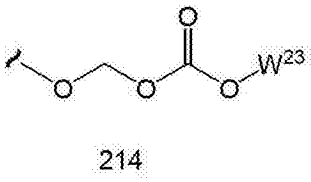
212



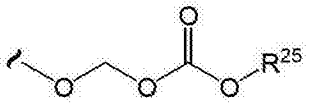
213

[0409] 表 20.33

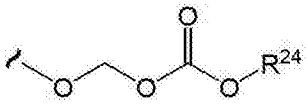
[0410]



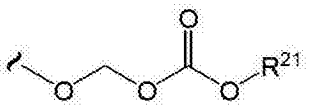
214



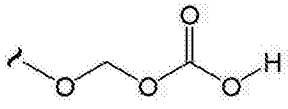
215



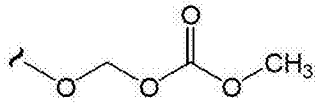
216



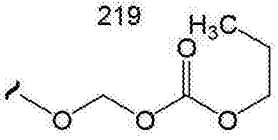
217



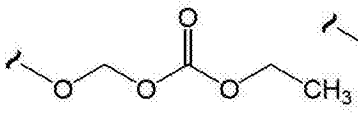
218



219



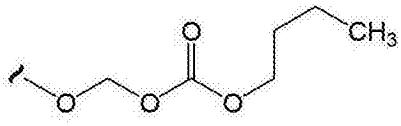
221



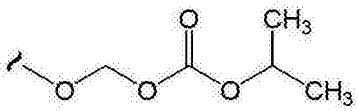
220

[0411] 表 20.34

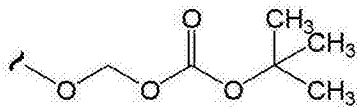
[0412]



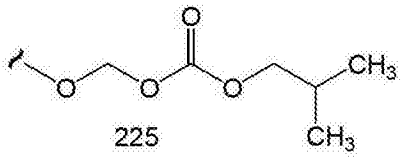
222



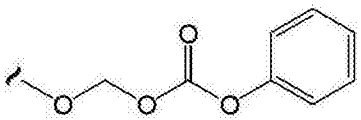
223



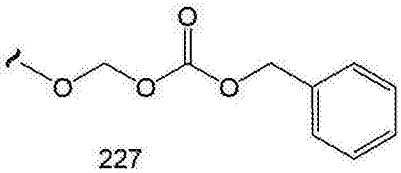
224



225



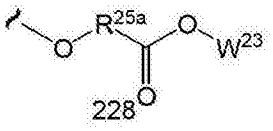
226

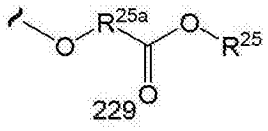


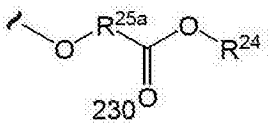
227

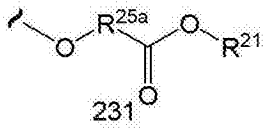
[0413] 表 20.35

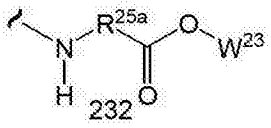
[0414]

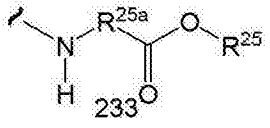

228

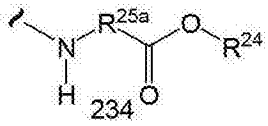

229

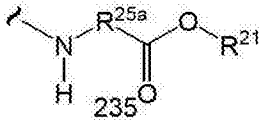

230


231


232

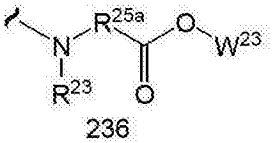

233

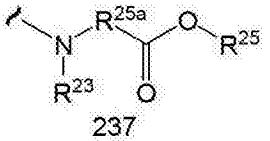

234

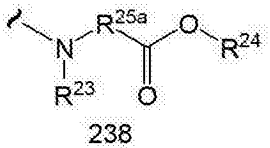

235

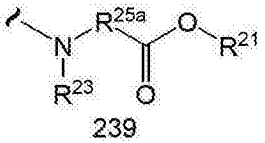
[0415] 表 20.36

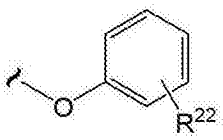
[0416]

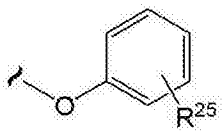

236

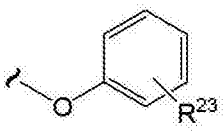

237

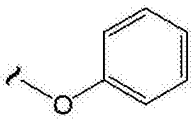

238


239


240

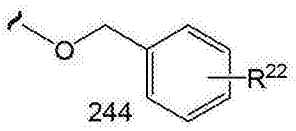

241


242

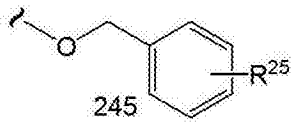

243

[0417] 表 20.37

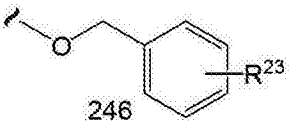
[0418]



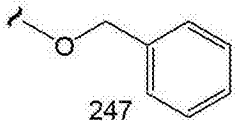
244



245



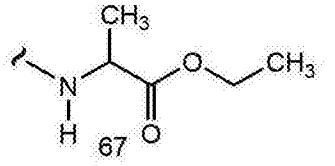
246

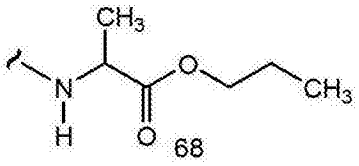


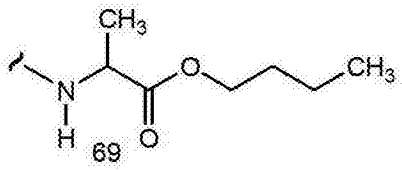
247

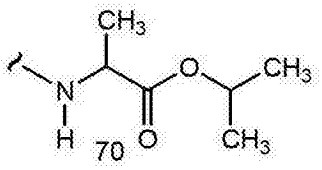
[0419] 表 30.1

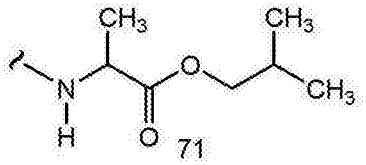
[0420]

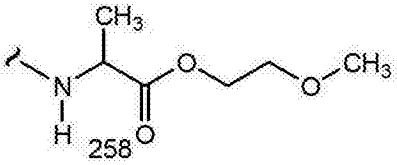

67

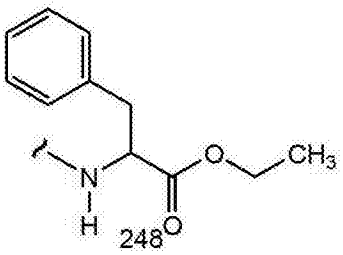

68

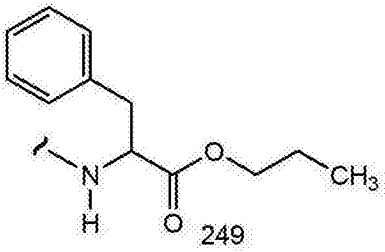

69

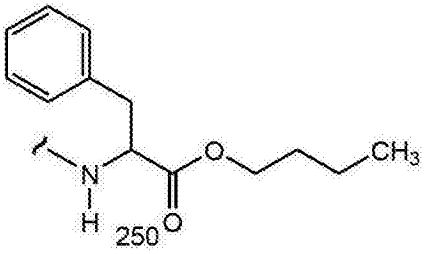

70

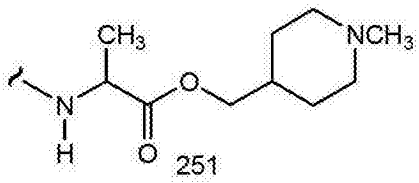

71

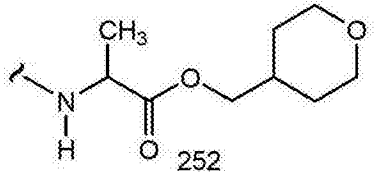

258

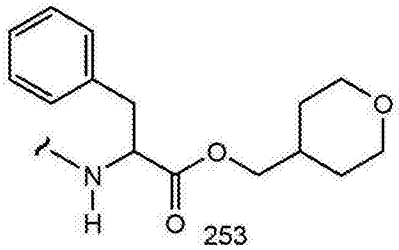

248

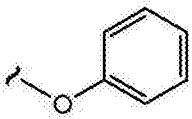

249


250

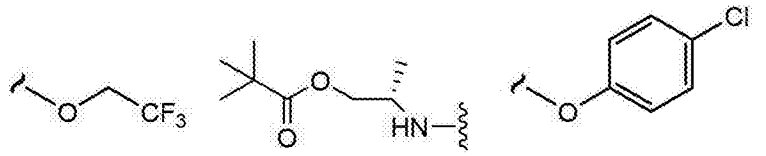

251


252


253


254

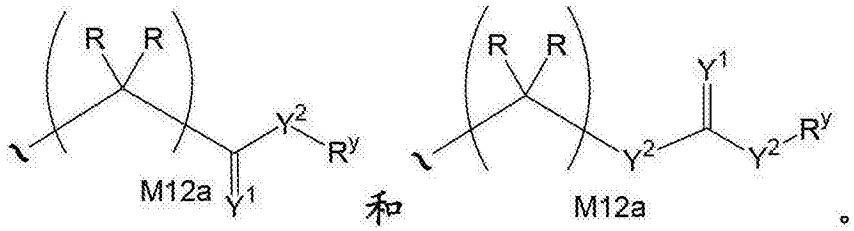
[0421]



255 256 257

[0422] R^x的实施方案包括酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、硫代酸酯、酰胺、硫代酰胺和脲基团：

[0423]



M12a 和 M12a

[0424] 任意提及本文所述的本发明的化合物也包括提及其生理上可接受的盐。本发明的化合物的生理上可接受的盐的实例包括衍生自适当碱的盐，所述碱例如碱金属或碱土金属（例如，Na^+、Li^+、K^+、Ca^{+2}和 Mg^{+2}）、铵和 NR_4^+（其中 R 如本文所定义）。氮原子或氨基的生理上可接受的盐包括：(a) 与无机酸形成的酸加成盐，所述无机酸例如，氢氯酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等；(b) 与有机酸形成的盐，所述有机酸例如，醋酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、延胡索酸、葡糖酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、羟乙磺酸、乳糖酸、鞣酸、棕榈酸、海藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、聚半乳糖醛酸、丙二酸、磺基水杨酸、羟乙酸、2- 羟基 -3- 萘甲酸盐、双羟萘酸盐、水杨酸、硬脂酸、苯二甲酸、苦杏仁酸、乳酸、乙磺酸、赖氨酸、精氨酸、谷氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸等；和 (c) 与元素阴离子形成的盐，所述元素阴离子例如，氯、溴和碘。羟基化合物的生理上可接受的盐包括所述化合物的阴离子与诸如 Na^+和 NR_4^+的适当阳离子的组合。

[0425] 对于治疗用途，本发明化合物的活性成分的盐是生理上可接受的，即它们是源自生理上可接受的酸或碱的盐。但是，也可以将不是生理上可接受的酸或碱的盐用于，例如，制备或纯化生理上可接受的化合物。所有盐，无论是否衍生自生理上可接受的酸或碱，都在本发明的范围内。

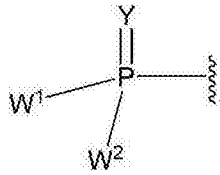
[0426] 最后，应当理解，本文的组合物包含处于它们的未离子化以及两性离子形式的本发明化合物，和本发明化合物与化学计量的水的组合，如水合物的形式。

[0427] 由式 I-IV 例证的本发明的化合物可以具有手性中心，例如手性碳或磷原子。本发明化合物因此包括所有立体异构体的外消旋混合物，包括对映异构体、非对映异构体和阻转异构体。另外，本发明的化合物包括在任何或所有的不对称的手性原子处富集或拆分的旋光异构体。换句话说，与描述近似的手性中心以手性异构体或外消旋的混合物形式提供。外消旋的和非对映异构体的混合物，以及分离或合成的、基本上不含其对映异构体或非对映异构体配偶体的单独的旋光异构体，都在本发明的范围之内。通过公知技术将外消旋混合物分离为它们的单独的、基本上旋光纯的异构体，所述公知技术例如，分离与旋光活性助剂（例如酸或碱）形成的非对映异构体的盐，之后将其转变回旋光活性物质。在多数情况下，从所需原料的适当的立体异构体开始，通过立体特异性反应，合成所需的旋光异构体。

[0428] 术语“手性的”是指具有镜像配偶体的不可重叠性质的分子，而术语“非手性的”是

指可以在其镜像配偶体上可重叠的分子。

[0429] 术语“立体异构体”指具有同一化学构成，但是原子或基团在空间的排列不同的化合物。

[0430] “非对映异构体”指具有两个或更多个手性中心并且其分子互相不是镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，例如熔点、沸点、光谱性质、反应性和生物性质。例如，当 R^7 是  且 W^1 和 W^2 不同时，式 I-IV 化合物可以具有手性磷原子。

当 W^1 或 W^2 中的至少一个还具有手性中心，例如 W^1 或 W^2 是氮连接的、手性、天然存在的 α-氨基酸酯时，则式 I-IV 化合物将以非对映异构体形式存在，因为分子中存在两个手性中心。本发明包括本文描述的所有这样的非对映异构体和它们的用途。采用高分辨率的分析方法例如电泳、结晶和/或色谱法，可以分离非对映异构体的混合物。非对映异构体可以具有不同的物理属性，例如但不限于，溶解度、化学稳定性和结晶度，且还可以具有不同的生物学性质，例如但不限于，酶促稳定性、吸收和代谢稳定性。

[0431] “对映异构体”指为互相非可重叠镜像的化合物的两种立体异构体。

[0432] 本文应用的立体化学的定义和惯例一般遵循 S.P.Parker 编，McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company，New York；和 Eliel，E. 和 Wilen，S.，Stereochemistry of Organic Compounds(1994)John Wiley&Sons，Inc.，New York。许多有机化合物以光学活性形式存在，即它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物中，字首 D 和 L 或 R 和 S 被用于指代有关分子手性中心的分子绝对构型。字首的 d 和 l、D 和 L 或 (+) 和 (-) 被用于指示平面偏振光被化合物旋转的标志，S、(-) 或 l 表示化合物是左旋的，而字首带 R、(+) 或 d 的化合物是右旋的。对于给定的化学构造来说，除了它们是互为镜像之外，这些立体异构体是相同的。一种特殊的立体异构体也被称为对映异构体，并且这类异构体的混合物常被称作对映异构体混合物。对映异构体的 50 ： 50 混合物被称为外消旋混合物或外消旋物，当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时，它可以产生。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种对映异构体物质的等摩尔混合物，缺乏旋光性。

[0433] 每当本文描述的化合物被多于一个相同的指定基团（例如，“R”或“R^1”）取代时，应当理解，这些基团可相同或不同，即，各个基团被独立选择。波浪线 表示与相邻的子结构、基团、部分或原子连接的共价键部位。

[0434] 在某些情况下，本发明的化合物也可以以互变异构体的形式存在。尽管只可描述一种离域的共振结构，但所有这些形式都在本发明的范围之内。例如，噁唑、嘧啶、咪唑、胍、脒和四唑系统可以存在烯-胺互变异构体，它们所有可能的互变异构形式都在本发明的范围之内。

[0435] 抑制副黏病毒科聚合酶的方法

[0436] 本发明的另一方面涉及抑制副黏病毒科聚合酶活性的方法，包括使用本发明的组合物处理怀疑含有副黏病毒科的样品的步骤。

[0437] 本发明的组合物可用作副黏病毒科聚合酶抑制剂、用作这类抑制剂的中间体或具

有如下所述的其它用途。所述抑制剂会结合到具有对副黏病毒科聚合酶独有的几何形状的副黏病毒科聚合酶的表面上或腔中的位置。结合副黏病毒科聚合酶的组合物可以不同的可逆程度结合。那些基本上不可逆结合的化合物是用于本发明这种方法的理想候选物。一旦被标记，那些基本上不可逆结合的组合物可以用作检测副黏病毒科聚合酶的探针。因此，本发明涉及检测疑似包含副黏病毒科聚合酶的样品中的副黏病毒科聚合酶的方法，其包括以下步骤：用包含与标记物结合的本发明化合物的组合物处理疑似含有副黏病毒科聚合酶的样品；并观察样品对标记物活性的影响。适宜的标记物是诊断学领域公知的，并包括稳定的自由基、荧光团、放射性同位素、酶、化学发光基团和色原。使用官能团（例如羟基、羧基、巯基或氨基），以常规方式标记本文的化合物。

[0438] 在本发明上下文中，疑似含有副黏病毒科聚合酶的样品包括天然或人造的材料，例如活生物；组织或细胞培养物；生物样品，例如生物材料样品（血、血清、尿、脑脊液、泪、痰、唾液、组织样品等）；实验室样品；食物、水或空气样品；生物制品样品，例如细胞提取物，特别是合成所需糖蛋白的重组细胞提取物等。典型而言，所述样品将被怀疑包含生产副黏病毒科聚合酶的生物，经常是病原生物，例如副黏病毒科。样品可被包含在任何介质中，包括水和有机溶剂 / 水混合物。样品包括活生物，例如人和人造的材料，例如细胞培养物。

[0439] 本发明的处理步骤包括向所述样品中添加本发明的组合物，或它包括向所述样品中添加所述组合物的前体。添加步骤包括上面描述的任意施用方法。

[0440] 如果需要，通过任何方法，包括直接和间接的检测副黏病毒科聚合酶活性的方法，可以观察在施用组合物后的副黏病毒科聚合酶活性。检测副黏病毒科聚合酶活性的定量的、定性的和半定量方法全部被构思。典型地，应用上述筛选方法之一，然而，也可应用任何其它方法，例如观测活生物的生理性能。

[0441] 含有副黏病毒科聚合酶的生物包括副黏病毒科病毒。本发明的化合物适用于治疗或预防动物或人中的副黏病毒科感染。

[0442] 然而，在筛选能够抑制人副黏病毒科病毒的化合物的过程中，应牢记，酶测定的结果可能与细胞培养测定不相关。因此，基于细胞的测定应为主要的筛选工具。

[0443] 副黏病毒科聚合酶抑制剂的筛选

[0444] 通过评价酶活性的任意常规技术，针对副黏病毒科聚合酶的抑制活性筛选本发明组合物。在本发明的上下文中，典型地，首先筛选组合物的副黏病毒科聚合酶体外抑制活性，然后筛选表现出抑制活性的组合物的体内活性。具有小于约 5×10^{-6}M 且优选小于约 1×10^{-7}M 的体外 Ki（抑制常数）的组合物优选在体内使用。

[0445] 已经详细描述了有用的体外筛选，这里不再赘述。但是，实施例描述了合适的体外测定。

[0446] 药物制剂

[0447] 本发明的化合物用常规载体和赋形剂配制，它们将按照常规实践进行选择。片剂将包含赋形剂、助流剂、填充剂、粘合剂等。含水制剂以无菌的形式制备，并且当预期以口服施用以外形式递送时，它通常将是等渗的。所有制剂将任选包含赋形剂，例如“Handbook of Pharmaceutical Excipients”(1986) 中列举的那些。赋形剂包括抗坏血酸和其它抗氧化剂、螯合剂例如 EDTA、碳水化合物例如葡聚糖、羟基烷基纤维素、羟基烷基甲基纤维素、硬脂酸等。制剂的 pH 值范围从约 3 到约 11，通常是约 7 到 10。

[0448] 尽管能够将活性成分单独施用，但是优选将它们制成药物制剂。本发明的制剂，无论是用于兽类还是人类应用，均包含至少一种如上定义的活性成分与用于其的一种或多种可接受的载体，且任选包含其它治疗成分，尤其是如本文公开的那些另外的治疗成分。载体必须是“可接受的”，其含义是与制剂中的其它组分相容，并且在生理上对其接受者而言无害。

[0449] 制剂包括适合于上述施用途径的那些。可以将制剂便利地制成单位剂型，并且可以通过制药领域众所周知的任意方法制成制剂。技术和制剂一般可以在 Remington′ s Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.,Easton,PA.）中找到。这类方法包括将活性成分与构成一种或多种辅助组分的载体混合的步骤。一般而言，如下制备制剂：通过均匀和紧密混合活性成分与液体载体或细分散固体载体或它们两者，且然后如果需要，使产物成形。

[0450] 可以将适合于口服施用的本发明制剂制成分散单位，诸如各自包含预定量活性成分的胶囊、糯米纸囊剂或片剂；粉末或颗粒；在水性或非水性液体中的溶液或混悬剂；或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。还可以将活性成分作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0451] 通过任选使用一种或多种辅助组分压制或模制制备片剂。可以通过在合适的机器中压制自由流动形式（诸如粉末或颗粒）的任选地混合粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂的活性成分，制备压制片。可以通过在合适的机器中模制使用经惰性液体稀释剂湿润的粉状活性成分混合物制备模制片。可以任选给片剂包衣或刻痕，并且任选配制以使活性成分从中缓慢或受控释放。

[0452] 就眼或其它外部组织诸如口腔和皮肤感染而言，优选将制剂作为局部用软膏剂或霜剂施用，其含例如，0.075-20％ w/w 的用量的活性成分（包括的活性成分范围是 0.1％ -20％ w/w，以 0.1％ w/w 递增，诸如 0.6％ w/w，0.7％ w/w 等），优选 0.2-15％ w/w 且最优选 0.5-10％ w/w。当配制成软膏剂时，可以将活性成分与石蜡或与水混溶的软膏剂基质一起使用。或者，可以使用水包油型霜剂基质将活性成分配制成霜剂。

[0453] 如果需要，霜剂基质的水相可以包括，例如，至少 30％ w/w 的多元醇，即具有两个或多个羟基的醇，诸如丙二醇、1,3- 丁二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇（包括 PEG400）及其混合物。局部用制剂可以理想地包括促进活性成分通过皮肤或其它受侵害区域吸收或渗透的化合物。这类透皮促进剂的实例包括二甲亚砜和相关类似物。

[0454] 本发明乳剂的油相可以由已知组分按照已知方式构成。尽管该相可以仅包含乳化剂（也称作利泄剂），但是理想的是包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油的混合物。优选包括亲水性乳化剂与作为稳定剂起作用的亲脂性乳化剂。还优选包括油和脂肪。乳化剂与或不与稳定剂共同构成所谓的乳化蜡并且该蜡与油和脂肪共同构成所谓的乳化软膏剂基质，该基质形成霜剂的油分散相。

[0455] 适用于本发明制剂的利泄剂和乳剂稳定剂包括**Tween®60**、**Span® 80**、十六醇十八醇混合物、苄醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。

[0456] 用于制剂的合适的油或脂肪的选择基于实现所需的化妆品特性。霜剂应优选为具有合适的稠度的非油腻性的无染色和可洗涤的产品，以避免从管或其它容器中渗漏。可以使用直链或支链、一或二元烷基酯类，诸如二 - 异己二酸酯、硬脂酸异鲸蜡酯、椰子油脂肪酸丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸 2- 乙基己

酯或称作 Crodamol CAP 的支链酯类的掺合物，最后三种为优选的酯类。可以单独或以组合方式使用它们，这取决于所需的特性。或者，使用高熔点脂质，诸如白软石蜡和 / 或液体石蜡或其它矿物油。

[0457] 本发明的药物制剂包含根据本发明的组合与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂和任选的其它治疗剂。含有活性成分的药物制剂可以是适合于指定施用方法的任意形式。当用于口服应用时，例如，可以制备片剂、糖锭、锭剂、水或油混悬剂、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊、糖浆剂或酏剂。可以按照制备药物组合物领域公知的任意方法制备指定用于口服应用的组合物，并且这类组合物可以包含一种或多种试剂，包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂，以便提供适口的制剂。包含活性成分与适合于制备片剂的无毒性药学上可接受赋形剂的片剂为可接受的。这些赋形剂可以为，例如，惰性稀释剂，诸如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；制粒剂和崩解剂，诸如玉米淀粉或藻酸；粘合剂，诸如淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。可以给片剂不包衣或通过公知技术（包括微囊化）包衣以便延缓在胃肠道中崩解和吸收且由此在延长时间期限内提供持续作用。例如，可以使用延时材料，诸如单独或含蜡的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0458] 还可以将口服使用的制剂制成硬胶囊，其中将活性成分与惰性固体稀释剂（例如磷酸钙或高岭土）混合，或软胶囊，其中将活性成分与水或油（诸如花生油、液体石蜡或橄榄油）介质混合。

[0459] 本发明的含水混悬剂包含活性物质与适合于制备含水混悬剂的赋形剂的混合物。这类赋形剂包括悬浮剂，诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶和分散或湿润剂，诸如天然存在的磷脂（例如卵磷脂）、环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯）、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物（例如十七乙烯氧基鲸蜡醇 (heptadecaethyleneoxycetanol)）、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物（例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯）。含水混悬剂还可以包含一种或多种防腐剂，诸如对 - 羟基 - 苯甲酸乙酯或对 - 羟基 - 苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂，诸如蔗糖或糖精。

[0460] 可以通过将活性成分悬浮于植物油（诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（诸如液体石蜡）中配制油混悬剂。口服混悬剂可以包含增稠剂，诸如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂，诸如上面所述的那些和调味剂以便提供适口的口服制剂。可以通过添加抗氧化剂，诸如抗坏血酸对这些组合物防腐。

[0461] 适合于通过添加水制备含水混悬剂的本发明的可分散粉末和颗粒提供了活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。通过以上公开的那些举例说明合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂。还可以存在其它赋形剂，例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0462] 本发明的药物组合物还可以为水包油型乳剂的形式。油相可以为植物油，诸如橄榄油或花生油、矿物油，诸如液体石蜡或它们的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶，诸如阿拉伯树胶和黄蓍胶，天然存在的磷脂类，诸如大豆卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯类或偏酯类，诸如失水山梨糖醇单油酸酯和这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物，诸如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。该乳剂还可以包含甜味剂和调味剂。可以使用甜味剂，

诸如甘油、山梨醇或蔗糖配制糖浆剂和酏剂。这类制剂还可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0463] 本发明的药物组合物可以为无菌可注射制剂形式，诸如无菌可注射的水或油混悬剂。可以按照公知技术，使用上面所述的合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬剂。无菌可注射制剂还可以为在无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮剂，诸如在 1,3- 丁 - 二醇中的溶液或制备成冻干粉末。在可以使用的可接受的媒介物和溶剂中有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定油常用作溶剂或悬浮介质。为了这一目的，可以使用任意温和的固定油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸，诸如油酸同样可以用于制备可注射制剂。

[0464] 可以与载体物质合并产生单一剂型的活性成分的量根据所治疗宿主和特定施用方式的不同而改变。例如，指定用于对人体口服施用的定时释放制剂可以包含混合有适当和适宜用量的载体物质的约 1-1000mg 活性成分，所述适当和适宜用量的的载体物质可以从总组成的约 5 至约 95％（重量 :重量）变化。可以制备该药物组合物以便提供可易于测定的施用用量。例如，指定用于静脉内输注的水溶液可以包含约 3-500μg 活性成分 / 毫升溶液，以便可以约 30mL/hr 的速率输注适当的体积。

[0465] 适合于对眼局部施用的制剂也包括滴眼剂，其中将活性成分溶于或悬浮于合适的载体，尤其是用于活性成分的含水溶剂中。活性成分优选以 0.5-20％，有利的是 0.5-10％，特别是约 1.5％ w/w 的浓度存在于这类制剂中。

[0466] 适合于在口腔中局部施用的制剂包括包含在矫味基质（通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶）中的活性成分的锭剂 ;包括在惰性基质（诸如明胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯胶）中的活性成分的软锭剂 ;和包括在合适的液体载体中的活性成分的漱口药。

[0467] 可以将用于直肠施用的制剂制成含合适的基质的栓剂，所述的合适的基质例如为可可脂或水杨酸酯。

[0468] 适合于肺内或鼻部施用的制剂具有例如 0.1-500 微米的粒度，例如 0.5、1、30、35 微米等，通过经鼻道快速吸入或通过经口腔吸入施用，以便达到肺泡囊。合适的制剂包括活性成分的水或油溶液。可以按照常规方法制备适合于气雾剂或干粉施用的制剂并且可以使其与其它治疗剂诸如如下所述的迄今用于治疗或预防副黏病毒科感染的化合物一起递送。

[0469] 在另一个方面，本发明是新颖的、有效的、安全的、无刺激性的和生理学可相容的可吸入组合物，其包含式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐，适合于治疗副黏病毒科感染和潜在相关联的细支气管炎。优选的药学上可接受的盐是无机酸盐，包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐或磷酸盐，因为它们可以对肺造成较少刺激。优选地，可吸入制剂以包含具有在约 1 和约 5μm 之间的质量中值空气动力直径 (mass median aerodynamic diameter) (MMAD) 的颗粒的气溶胶形式被递送至支气管内空间。优选地，式 I-IV 化合物被配制成使用喷雾器、气压式定量吸入器 (pMDI) 或干粉吸入器 (DPI) 来递送气溶胶。

[0470] 喷雾器的非限制性实例包括雾化、喷射、超声、加压、振动多孔板或包括利用适应气溶胶递送技术的那些喷雾器的等效喷雾器 (Denyer, J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery2010, 23 增刊 1, S1-S10)。喷射喷雾器利用空气压力来使液体溶液破裂成气溶胶液滴。超声喷雾器通过将液体剪切成小的气溶胶液滴的压电晶体来起作用。加压喷雾系统促使溶液在压力下通过小孔以产生气溶胶液滴。振动多孔板装置利用迅速振动来将液

体流剪切成适当的液滴尺寸。

[0471] 在优选的实施方案中，使用能够将式 I-IV 化合物的制剂雾化成具有需要的 MMAD 的颗粒的喷雾器，将用于喷雾的制剂以包含主要地在约 1 μm 和约 5 μm 之间的 MMAD 的颗粒的气溶胶递送至支气管内空间。为了是最佳治疗有效的和为了避免上呼吸道和全身副作用，大部分雾化颗粒不应具有大于约 5 μm 的 MMAD。如果气溶胶包含大量具有大于 5 μm 的 MMAD 的颗粒，则颗粒被沉积在上气道中，降低了递送至下呼吸道的炎症和支气管狭窄 (bronchoconstriction) 部位的药物量。如果气溶胶的 MMAD 小于约 1 μm，则颗粒具有保持悬浮在吸入空气中的倾向且随后在呼出期间被呼出。

[0472] 当根据本发明的方法配制和递送时，用于喷雾的气溶胶制剂将足以治疗副黏病毒科感染的治疗有效剂量的式 I-IV 化合物递送至副黏病毒科感染部位。所施用的药物量必须被调节以反映治疗上有效剂量的式 I-IV 化合物的递送效力。在优选的实施方案中，水性气溶胶制剂与雾化、喷射、加压、振动多孔板或超声喷雾器的组合允许将施用剂量的式 I-IV 化合物的至少约 20% 至约 90%，通常约 70% 递送到气道中 (取决于喷雾器)。在优选的实施方案中，递送活性化合物的至少约 30% 至约 50%。更优选地，递送活性化合物的约 70% 至约 90%。

[0473] 在本发明的另一个实施方案中，式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐以干燥可吸入粉末形式被递送。使用干粉或定量吸入器将本发明化合物以干粉制剂形式施用至支气管内，以将细的化合物颗粒有效递送至支气管内空间。对于通过 DPI 递送，通过研磨喷雾干燥、临界流体处理或从溶液沉淀，将式 I-IV 化合物处理成具有主要在约 1 μm 和约 5 μm 之间的 MMAD 的颗粒。能够产生具有在约 1 μm 和约 5 μm 之间的 MMAD 的粒度的介质研磨、喷射研磨和喷雾干燥装置和程序是本领域熟知的。在一个实施方案中，赋形剂在处理成所需尺寸的颗粒之前被加入到式 I-IV 化合物中。在另一个实施方案中，赋形剂与所需尺寸的颗粒共混以有助于药物颗粒的分散，例如通过使用乳糖作为赋形剂。

[0474] 使用本领熟知的装置来进行粒度测定。例如多级 Anderson 级联撞击器 (cascade impactor) 或其它合适的方法，例如特别地在美国药典 (US Pharmacopoeia) 第 601 章内作为用于在计量和干粉吸入器内的气溶胶的特征装置引用的那些。

[0475] 在另一个优选的实施方案中，使用装置诸如干粉吸入器或其它干粉分散体装置来递送干粉形式的式 I-IV 化合物。干粉吸入器和装置的非限制性实例包括在以下中公开的那 些 :US5,458,135 ;US5,740,794 ;US5775320 ;US5,785,049 ;US3,906,950 ;US4,013,075 ;US4,069,819 ;US4,995,385 ;US5,522,385 ;US4,668,218 ;US4,667,668 ;US4,805,811 和 US5,388,572。存在两个主要的干粉吸入器设计。一个设计是计量装置，其中药物储器放在装置内，且患者将药物药剂量加入到吸入室中。第二设计是工厂计量装置，其中每个单个剂量已经在单独容器中被制造。两个系统取决于将药物配制成具有 1 μm 和约 5 μm 的 MMAD 的小颗粒，且常常涉及与较大的赋形剂颗粒 (例如但不限于乳糖) 共配制。将药物粉末放在吸入室中 (通过装置计量或通过破裂工厂计量剂量)，且患者的吸气流加速使粉末离开装置并进入口腔。粉末路径的非层流特征使赋形剂 - 药物聚集体分解，且大赋形剂颗粒的质量使它们碰撞在咽喉背面，而较小的药物颗粒深深地沉积在肺中。在优选的实施方案中，使用如本文描述的任一类型的干粉吸入器来递送干粉形式的式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐，其中不包括任何赋形剂的干粉的 MMAD 主要在 1 μm 至约 5 μm 的范围内。

[0476] 在另一个优选的实施方案中，使用定量吸入器递送干粉形式的式 I-IV 化合物。定量吸入器和装置的非限制性实例包括在以下中公开的那些：US5,261,538；US5,544,647；US5,622,163；US4,955,371；US3,565,070；US3,361306 和 US6,116,234。在优选的实施方案中，使用定量吸入器来递送干粉形式的式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐，其中不包括任何赋形剂的干粉的 MMAD 主要在约 1-5μm 的范围内。

[0477] 可以将适合于阴道施用的制剂制成阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂，其除包含活性成分外还包含诸如本领域公知的合适的这类载体。

[0478] 适合于肠胃外施用的制剂包括：水性和非水性的无菌注射溶液，其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和赋予制剂与指定接受者血液等渗的溶质；和可以包括悬浮剂和增稠剂的水和非水的无菌混悬剂。

[0479] 将制剂提供在单位剂量或多剂量容器例如密封安瓿和小瓶中，并且可以将其储存在冷冻干燥（冻干）条件下，这仅需要在使用前即刻添加无菌液体载体，例如注射用水。由上述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备临时注射溶液和混悬剂。优选的单位剂量制剂为包含如上文所述活性成分的每日剂量或单位每日亚剂量或其适当部分的那些制剂。

[0480] 应理解，除上面具体提到的组分外，本发明的制剂可以包括本领域中常规的有关所讨论制剂类型的其它试剂，例如适合于口服施用的那些可以包括调味剂。

[0481] 本发明进一步提供了兽用组合物，其包含至少一种如上定义的活性成分与用于此的兽用载体。

[0482] 兽用载体为用于施用组合物目的的物质并且可以为固体、液体或气态物质，另外其为惰性的或兽药领域中可接受的且与活性成分相容。可以通过口服、肠胃外或通过任意其它所需途径施用这些兽用组合物。

[0483] 本发明的化合物用于提供控释药物制剂，其含有作为活性成分的一种或多种本发明化合物（“控释制剂”），其中活性成分的释放受到控制和调节，以实现更低频率剂量给药或改善给定活性成分的药代动力学或毒性性质。

[0484] 活性成分的有效剂量至少取决于要治疗病症的性质、毒性（不管化合物是预防使用（更低剂量）还是抵抗活性病毒感染）、递送的方法和药物制剂，且将通过临床医生使用常规剂量递增研究而决定。可以预期剂量为每天约 0.0001 到约 100mg/kg 体重；典型地，每天约 0.01 到约 10mg/kg 体重；更典型地，每天约 .01 到约 5mg/kg 体重；最典型地，每天约 .05 到约 0.5mg/kg 体重。例如，对于约 70kg 体重的成年人来说，每日候选剂量将在 1mg 到 1000mg 的范围内，优选为 5mg 到 500mg，且可采取单剂量或多剂量的形式。

[0485] 施用途径

[0486] 本发明的一种或多种化合物（本文称为活性成分）通过适合于受治疗的病况的任何途径施用。合适的途径包括口服、直肠、鼻、肺、局部（包括口腔和舌下）、阴道和胃肠外（包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外）等。应当理解，优选的途径可随着例如接受者的病况而变化。本发明化合物的益处是：它们是口服生物可利用的且可以口服施用。

[0487] 组合治疗

[0488] 本发明的组合物也可以与其它活性成分组合使用。对于治疗副黏病毒科病毒感染，优选地，另外活性治疗剂对副黏病毒科病毒感染，特别是呼吸道合胞病毒感染和 / 或副流感病毒感染是有活性的。这些另外活性治疗剂的非限制性实例是利巴韦林、帕利珠单抗、

莫维珠单抗、**RSV-IGIV(RespiGam®)**、MEDI-557、A-60444、MDT-637、BMS-433771 和其混合物。

[0489] 许多副黏病毒科病毒感染是呼吸道感染。因此，用于治疗呼吸症状和感染后遗症的另外活性治疗剂可以与式 I-IV 化合物组合使用。其它药剂优选地口服或通过直接吸入来施用。例如，与式 I-IV 化合物组合用于治疗病毒性呼吸道感染的其它优选的另外治疗剂包括但不限于，支气管扩张药和皮质类固醇。

[0490] 糖皮质激素类，最初在 1950 年作为哮喘疗法被介绍 (Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950)，对该疾病保持是最有效的且一贯有效的疗法，但还未完全理解它们的作用机制 (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75(1Pt)1-13, 1985)。不幸地，口服糖皮质激素疗法与深远的不期望副作用相关联，副作用例如向心性肥胖症、高血压、青光眼、葡萄糖耐受不良、白内障形成加速、骨密度损失 (bone mineral loss) 和心理影响，所有这些限制它们用作长期治疗剂 (Goodman 和 Gilman, 第 10 版，2001)。对全身副作用的解决方案是将类固醇药物直接递送至炎症部位。已经开发被吸入的皮质类固醇 (ICS) 来减轻口服类固醇的严重副作用。可以与式 I-IV 化合物组合使用的皮质类固醇的非限制性实例是地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟米龙、醋酸氟米龙、氯替泼诺、依碳酸氯替泼诺、氢化可的松、泼尼松龙、氟氢可的松、曲安西龙、曲安奈德、倍他米松、双丙酸倍氯美松、甲泼尼龙、氟轻松、氟西奈德、氟尼缩松、氟可丁 -21- 丁酯 (fluocortin-21-butylate)、氟米松、新戊酸氟米松、布地奈德、丙酸卤贝他索、糠酸莫米他松、丙酸氟替卡松、环索奈德；或其药学上可接受的盐。

[0491] 通过抗炎级联机制起作用的其它抗炎剂还可用作与式 I-IV 化合物组合用于治疗病毒性呼吸道感染的另外的治疗剂。应用“抗炎信号转导调节剂”(在本文中被称为 AISTM) 比如磷酸二酯酶抑制剂 (例如 PDE-4、PDE-5 或 PDE-7 特异的)、转录因子抑制剂 (例如通过 IKK 抑制阻断 NF κ B) 或激酶抑制剂 (例如阻断 P38MAP、JNK、PI3K、EGFR 或 Syk)，是切断炎症的合乎逻辑的方法，因为这些小分子的目标是有限数量的常见细胞内路径 - 是抗炎治疗干预的关键点的那些信号转导路径 (参见，由 P. J. Barnes, 2006 综述的)。这些非限制性的另外的治疗剂包括：5-(2, 4- 二氟 - 苯氧基)-1- 异丁基 -1H- 吲唑 -6- 甲酸 (2- 二甲基氨基 - 乙基)- 酰胺 (P38Map 激酶抑制剂 ARRY-797)；3- 环丙基甲氧基 -N-(3, 5- 二氯 - 吡啶 -4- 基)-4- 二氟甲氧基 - 苯甲酰胺 (PDE-4 抑制剂罗氟司特)；4-[2-(3- 环戊氧基 -4- 甲氧基苯基)-2- 苯基 - 乙基]- 吡啶 (PDE-4 抑制剂 CDP-840)；N-(3, 5- 二氯 -4- 吡啶基)-4-(二氟甲氧基)-8-[(甲基磺酰基) 氨基]-1- 二苯并呋喃甲酰胺 (PDE-4 抑制剂奥米斯特)；N-(3, 5- 二氯 - 吡啶 -4- 基)-2-[1-(4- 氟苄基)-5- 羟基 -1H- 吲哚 -3- 基]-2- 氧代 - 乙酰胺 (PDE-4 抑制剂 AWD12-281)；8- 甲氧基 -2- 三氟甲基 - 喹啉 -5- 甲酸 (3, 5- 二氯 -1- 氧基 - 吡啶 -4- 基)- 酰胺 (PDE-4 抑制剂 Sch351591)；4-[5-(4- 氟苯基)-2-(4- 甲亚磺酰基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 基]- 吡啶 (P38 抑制剂 SB-203850)；4-[4-(4- 氟 - 苯基)-1-(3- 苯基 - 丙基)-5- 吡啶 -4- 基 -1H- 咪唑 -2- 基]- 丁 -3- 炔 -1- 醇 (P38 抑制剂 RWJ-67657)；4- 氰基 -4-(3- 环戊氧基 -4- 甲氧基 - 苯基)- 环己烷甲酸 2- 二乙基氨基 - 乙酯 (西洛司特的 2- 二乙基 - 乙酯前药、PDE-4 抑制剂)；(3- 氯 -4- 氟苯基)-[7- 甲氧基 -6-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 喹唑啉 -4- 基]- 胺 (吉非替尼，EGFR 抑制剂)；和 4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基)-N-[4- 甲基 -3-(4- 吡啶 -3- 基 - 嘧啶 -2- 基氨基)- 苯

基]-苯甲酰胺（伊马替尼，EGFR 抑制剂）。

[0492] 包括吸入的 β2-肾上腺素受体激动剂支气管扩张药例如福莫特罗、沙丁胺醇或沙美特罗和式 I-IV 化合物的组合还是可用于治疗呼吸道病毒性感染的合适的但非限制性的组合。

[0493] 吸入的 β2-肾上腺素受体激动剂支气管扩张药例如福莫特罗或沙美特罗与 ICS 的组合还用于治疗支气管狭窄和炎症两者（分别为**Symbicort®**和**Advair®**）。包括这些 ICS 和 β2-肾上腺素受体激动剂组合连同式 I-IV 化合物的组合还是可用于治疗呼吸道病毒性感染的合适的但非限制性的组合。

[0494] 对于治疗或预防肺支气管狭窄，抗胆碱能药具有潜在的用途且因此可用作与式 I-IV 化合物组合用于治疗病毒性呼吸道感染的另外的治疗剂。这些抗胆碱能药包括但不限于，已经在人中对于 COPD 中的胆碱能特性的控制显示出治疗功效的毒蕈碱性受体（特别是 M3 亚型）拮抗剂 (Witek, 1999)；1-{4-羟基-1-[3,3,3-三-(4-氟-苯基)-丙酰基]-吡咯烷-2-羰基}-吡咯烷-2-甲酸 (1-甲基-哌啶-4-基甲基)-酰胺；3-[3-(2-二乙基氨基-乙酰氧基)-2-苯基-丙酰氧基]-8-异丙基-8-甲基-8-氮阳离子 (azonia)-双环 [3.2.1] 辛烷（异丙托品-N,N-二乙基甘氨酸酯或盐）；1-环己基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸 1-氮杂-双环 [2.2.2] 辛-3-基酯（索利那新）；2-羟基甲基-4-甲亚磺酰基-2-苯基-丁酸 1-氮杂-双环 [2.2.2] 辛-3-基酯（瑞伐托酯）；2-{1-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯烷-3-基}-2,2-二苯基-乙酰胺（达非那新）；4-氮杂环庚烷-1-基-2,2-二苯基-丁酰胺（甲碘布卓 (Buzepide)）；7-[3-(2-二乙基氨基-乙酰氧基)-2-苯基-丙酰氧基]-9-乙基-9-甲基-3-氧杂-9-氮阳离子-三环 [3.3.1.02,4] 壬烷（氧托品-N,N-二乙基甘氨酸酯或盐）；7-[2-(2-二乙基氨基-乙酰氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙酰氧基]-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮阳离子-三环 [3.3.1.02,4] 壬烷（噻托溴铵-N,N-二乙基甘氨酸酯或盐）；二甲基氨基-乙酸 2-(3-二异丙基氨基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯基酯（托特罗定-N,N-二甲基甘氨酸酯或盐）；3-[4,4-双-(4-氟-苯基)-2-氧代-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-氧代-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯烷鎓；1-[1-(3-氟-苄基)-哌啶-4-基]-4,4-双-(4-氟-苯基)-咪唑烷-2-酮；1-环辛基-3-(3-甲氧基-1-氮杂-双环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-苯基-丙-2-炔-1-醇；3-[2-(2-二乙基氨基-乙酰氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙酰氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮阳离子-双环 [2.2.2] 辛烷（阿地溴铵-N,N-二乙基甘氨酸酯或盐）；或 (2-二乙基氨基-乙酰氧基)-二-噻吩-2-基-乙酸 1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基酯。

[0495] 式 I-IV 化合物还可以与黏液溶解药组合治疗感染和呼吸道感染症状两者。黏液溶解药的非限制性实例是氨溴索。同样地，式 I-IV 化合物可以与祛痰药组合治疗感染和呼吸道感染症状两者。祛痰药的非限制性实例是愈创甘油醚。

[0496] 雾化高渗盐水用于改进肺病患者中的小气道的即时和长期清除 (Kuzik, J. Pediatrics2007, 266)。式 I-IV 化合物还可以与雾化高渗盐水组合，特别是当副黏病毒科病毒感染并发细支气管炎时。式 I-IV 化合物与高渗盐水的组合还可以包括上面所讨论的任意另外的药剂。在优选的方面，使用约 3% 雾化高渗盐水。

[0497] 还可能使本发明的任意化合物与一种或多种另外活性治疗剂相组合在单位剂型中，用于同时或依次施用给患者。组合治疗可以作为同时或依次方案来施用。当依次施用

时，可以在两次或更多次施用中施用该组合。

[0498] 本发明化合物与一种或多种另外活性治疗剂的共同施用一般是指，同时或依次施用本发明的化合物与一种或多种另外活性治疗剂，使得治疗有效量的本发明化合物和一种或多种另外活性治疗剂均存在于患者体内。

[0499] 共同施用包括在施用单位剂量的一种或多种另外活性治疗剂之前或之后施用单位剂量的本发明的化合物，例如，在施用一种或多种另外活性治疗剂的数秒、数分钟或数小时内，施用本发明的化合物。例如，可以首先施用单位剂量的本发明的化合物，随后在数秒或数分钟内，施用单位剂量的一种或多种另外活性治疗剂。或者，可以首先施用单位剂量的一种或多种其它治疗剂，随后在数秒或数分钟内，施用单位剂量的本发明的化合物。在有些情况下，可能需要首先施用单位剂量的本发明的化合物，在数小时时期（例如 1-12 小时）后，施用单位剂量的一种或多种另外活性治疗剂。在其它情况下，可能需要首先施用单位剂量的一种或多种另外活性治疗剂，在数小时时期（例如 1-12 小时）后，施用单位剂量的本发明的化合物。

[0500] 组合治疗可提供“增效作用”和“协同作用”，即，当活性成分一起使用时获得的效果大于分开使用化合物所得效果之和。当活性成分：(1) 被共同配制并以组合制剂形式同时施用或递送；(2) 作为单独的制剂交替施用或平行递送；或 (3) 通过一些其它施用方案递送时，可获得协同作用。当以交替治疗递送时，当化合物依次施用或递送时，例如以单独的片剂、丸剂或胶囊剂，或通过单独注射器的不同注射，可获得协同作用。通常，在交替治疗期间，有效剂量的每种活性成分被依次施用，即连续地施用，而在组合治疗中，有效剂量的两种或多种活性成分被一起施用。协同的抗病毒作用表示，大于所述组合中的单个化合物的预测的纯累加效应的抗病毒作用。

[0501] 在又一个实施方案中，本申请提供了抑制细胞中的副黏病毒科聚合酶的方法，其包括使受到 HCV 感染的细胞接触有效量的式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯，由此抑制副黏病毒科聚合酶。

[0502] 在又一个实施方案中，本申请提供了抑制细胞中的副黏病毒科聚合酶的方法，其包括使受到 HCV 感染的细胞接触有效量的式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯，和至少一种另外活性治疗剂，由此抑制副黏病毒科聚合酶。

[0503] 在又一个实施方案中，本申请提供了抑制细胞中的副黏病毒科聚合酶的方法，其包括使受到副黏病毒科病毒感染的细胞接触有效量的式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯，和选择的至少一种另外活性治疗剂。

[0504] 在又一个实施方案中，本申请提供了治疗患者中的副黏病毒科病毒感染的方法，其包括对所述患者施用治疗有效量的式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯。

[0505] 在又一个实施方案中，本申请提供了治疗患者中的副黏病毒科病毒感染的方法，其包括对所述患者施用治疗有效量的式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯，和至少一种另外活性治疗剂，由此抑制副黏病毒科聚合酶。

[0506] 在又一个实施方案中，本申请提供了治疗患者中的副黏病毒科病毒感染的方法，其包括对所述患者施用治疗有效量的式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯，和至少一种另外活性治疗剂。

[0507] 本发明化合物的代谢产物

[0508] 本文所述化合物的体内代谢产物也落在本发明的范围之内，其程度是，这样的产物相对于现有技术是新颖的且非显而易见的。这些产物可产生自，例如，施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等，主要是由于酶过程。因此，本发明包括通过以下方法生产的新颖的且非显而易见的化合物，该方法包括，使本发明化合物与哺乳动物接触足够产生其代谢产物的一段时间。此类产物典型如下鉴定：制备放射标记（例如，^{14}C 或 ^{3}H）的本发明化合物，将它以可检测的剂量（例如大于约 0.5mg/kg）肠胃外地施用给动物，例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人，允许发生代谢的足够时间（典型地，约 30 秒到 30 小时），并从尿、血或其它生物样品中分离它的转化产物。由于它们被标记，这些产物很容易分离（其它是使用能结合残留在代谢产物中的表位的抗体来分离）。代谢产物的结构以常规方式测定，例如用 MS 或 NMR 分析。一般而言，代谢产物的分析以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方法进行。转化产物，条件是它们不以其它方式在体内被发现，即使它们自身不具有 HCV 聚合酶抑制活性，也可用于本发明化合物的治疗给药的诊断测定。

[0509] 用于测定化合物在替代胃肠分泌物中的稳定性的配方和方法是已知的。在本文中将化合物定义为在胃肠道中是稳定的，其中在 37℃温育 1 小时后，少于约 50 摩尔百分比的受保护基团在肠或胃液的替代物中脱保护。不能仅仅因为化合物对胃肠道是稳定的，就认为它们在体内不会水解。本发明的前药典型地在消化系统中是稳定的，但是它们通常在消化腔、肝脏或其它代谢器官中或在细胞内基本上水解为母体药物。

实施例

[0510] 在描述实验细节时，使用了某些缩写和缩略词。尽管它们中的大多数能被本领域技术人员所理解，但表 1 包含了这些缩写和缩略词的列表。

[0511] 表 1. 缩写和缩略词的列表。

[0512]

缩写	含义
Ac_2O	乙酸酐
AIBN	2,2’-偶氮二(2-甲基丙腈)
Bn	苄基
BnBr	苄基溴
BSA	双（三甲基甲硅烷基）乙酰胺
BzCl	苯甲酰氯
CDI	碳酰二咪唑
DABCO	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷

DBN	1,5- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬 -5- 烯
DDQ	2,3- 二氯 -5,6- 二氰基 -1,4- 苯醌
DBU	1,5- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -5- 烯
DCA	二氯乙酰胺
DCC	二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
DMAP	4- 二甲氨基吡啶
DME	1,2- 二甲氧基乙烷
DMTCl	二甲氧基三苯甲基氯
DMSO	二甲亚砜
DMTr	4,4'- 二甲氧基三苯甲基
DMF	二甲基甲酰胺

[0513]

EtOAc	乙酸乙酯
ESI	电喷射离子化
HMDS	六甲基二硅氮烷
HPLC	高压液相色谱法
LDA	二异丙氨基锂
LRMS	低分辨率质谱
MCPBA	间氯过苯甲酸
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MMTC	单甲氧基三苯甲基氯
m/z 或 m/e	质荷比

MH^+	质量 +1
MH	质量 -1
MsOH	甲磺酸
MS 或 ms	质谱
NBS	N- 溴琥珀酰亚胺
Ph	苯基
rt 或 r.t.	室温
TBAF	氟化四丁铵
TMSCl	氯代三甲基硅烷
TMSBr	溴代三甲基硅烷
TMSI	碘代三甲基硅烷
TMSOTf	（三甲基甲硅烷基）三氟甲基磺酸酯
TEA	三乙胺
TBA	三丁胺
TBAP	三丁基焦磷酸铵
TBSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
TEAB	三乙基碳酸氢铵
TFA	三氟乙酸

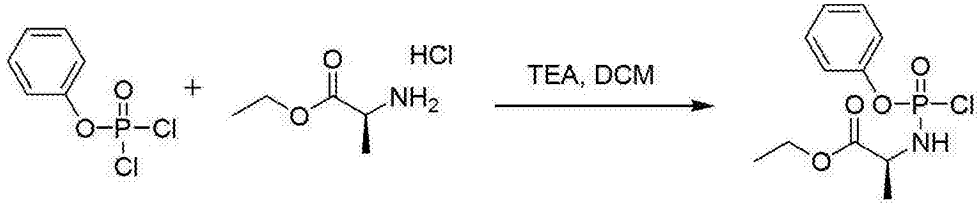
[0514]

TLC 或 tlc	薄层色谱法
Tr	三苯基甲基
Tol	4- 甲基苯甲酰基
Turbo Grignard	异丙基氯化镁和氯化锂的 1 :1 混合物
δ	每百万份，离四甲基硅烷的低场

[0515] 化合物的制备

[0516] (2S)-2-(氯代(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸乙酯(氯化物A)

[0517]



A

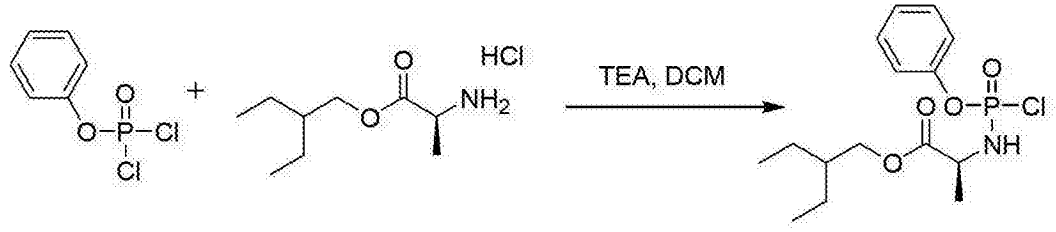
[0518] 将乙基丙氨酸酯盐酸盐(1.69g,11mmol)溶解在无水CH_2Cl_2(10mL)中并在N_2(g)下在搅拌下将混合物冷却至0℃。加入二氯磷酸苯基酯(1.49mL,10mmol),随后在10min内滴加Et_3N。然后将反应混合物缓慢地升温至RT并搅拌12h。加入无水Et_2O(50mL),并搅拌混合物30min。通过过滤除去形成的固体,并在减压下浓缩滤液。对残留物进行用已烷中的0-50%EtOAc洗脱的硅胶色谱法,以提供中间体A(1.13g,39%)。

[0519] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.27(m,5H),4.27(m,3H),1.52(m,3H),1.32(m,3H)。

[0520] ^{31}P NMR(121.4MHz,$CDCl_3$)δ8.2,7.8。

[0521] (2S)-2-(氯代(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸2-乙基丁酯(氯化物B)

[0522]

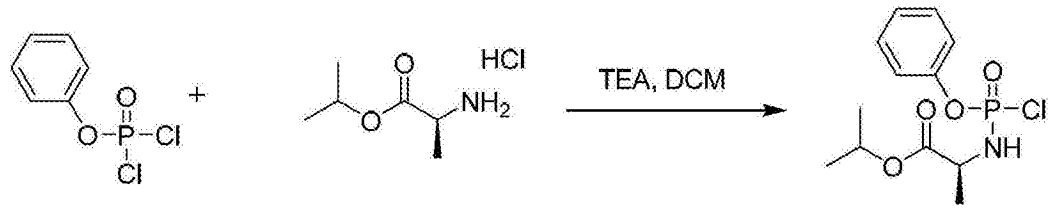


B

[0523] 除了用2-乙基丁基丙氨酸酯代替乙基丙氨酸酯之外,使用与氯化物A相同的程序来制备2-乙基丁基丙氨酸氯氨基磷酸酯B。将粗制材料用于下一个反应。用甲醇或乙醇处理形成具有需要的LCMS信号的替代产物。

[0524] (2S)-2-(氯代(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸异丙酯(氯化物C)

[0525]

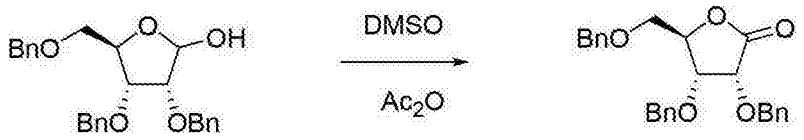


C

[0526] 除了用异丙基丙氨酸酯代替乙基丙氨酸酯之外,使用与氯化物A相同的程序来制备异丙基丙氨酸氯氨基磷酸酯C。将粗制材料用于下一个反应。用甲醇或乙醇处理形成具有需要的LCMS信号的替代产物。

[0527] (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(化合物1)

[0528]



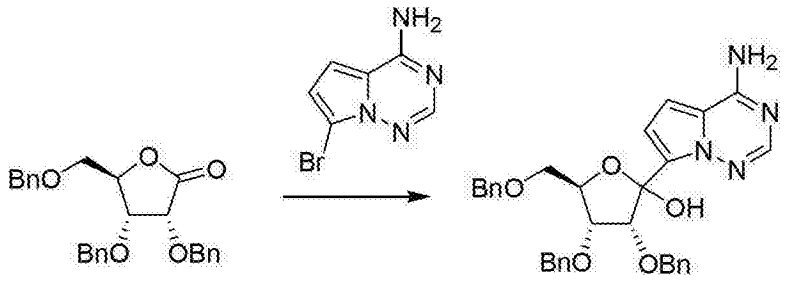
[0529] 在 N_2(g) 下将商购的乳醇 (10g,23.8mmol) 溶解在无水 DMSO(30mL) 中。加入 Ac_2O(20mL),并将所得到的反应混合物在 RT 下搅拌 48h。将反应混合物倒到冰 H_2O(500mL) 上,并搅拌混合物 20min。用 EtOAc(3x200mL) 萃取混合物,且然后用 H_2O(3x200mL) 洗涤合并的有机萃取物。将有机萃取物经无水 $MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物溶解在 CH_2Cl_2中,并对其进行用己烷中的 25%EtOAc 洗脱的硅胶色谱法,以提供内酯 (9.55g,96%)。

[0530] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.30-7.34(m,13H),7.19-7.21(m,2H),4.55-4.72(m,6H),4.47(s,2H),4.28(d,J=3.9Hz,1H),3.66(m,2H)。

[0531] LCMS m/z436.1[M+H_2O],435.2[M+OH]-Tr=2.82min。

[0532] HPLC Tr=4.59[H2 中 2-98%ACN),在 5min 内以 2ml/min 流速。

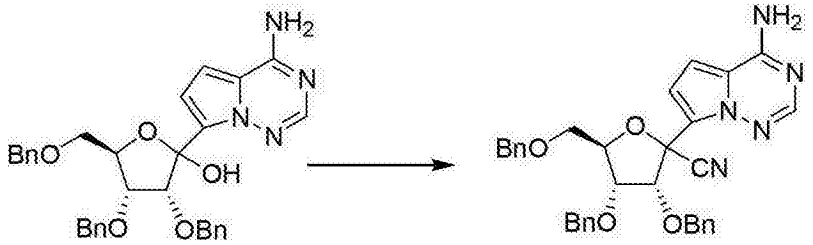
[0533]



[0534] 在 N_2(g) 下将溴吡唑 (根据 WO2009/132135 制备)(0.5g,2.4mmol) 悬浮在无水 THF(10mL) 中。搅拌悬浮液并加入 TMSCl(0.67mL,5.28mmol)。在 RT 下搅拌混合物 20min,且然后冷却至 -78℃,该时间之后缓慢地加入 n-BuLi 溶液 (6mL,1.6N 的己烷溶液,9.6mmol)。在 -78℃下搅拌反应混合物 10min 且然后经由注射器加入内酯 (1g,2.4mmol)。当如通过 LCMS 测量的,反应完成时,添加 AcOH 以猝灭反应。在减压下浓缩混合物并将残留物溶解在 CH_2Cl_2和 H_2O 的混合物 (100mL,1 :1) 中。将有机层分离并用 H_2O(50mL) 洗涤。然后将有机层经无水 $MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。对残留物进行用己烷中的 0-50%EtOAc 洗脱的硅胶色谱法,以提供端基异构体的 1 :1 混合物形式的产物 (345mg,26% 收率)。

[0535] LCMS m/z553[M+H]。

[0536]



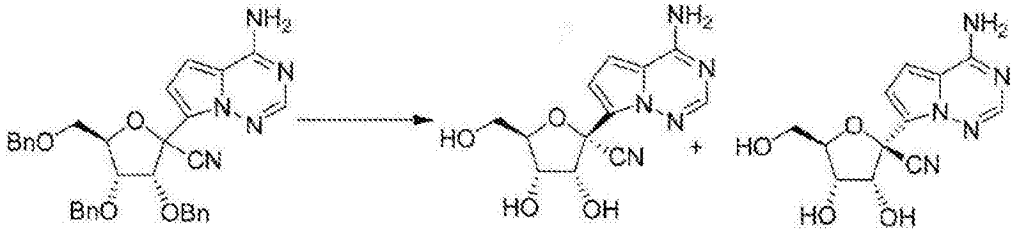
[0537] 将羟基核苷 (1.1g,2.0mmol) 溶解在无水 CH_2Cl_2(40mL) 中并在 N_2(g) 下在搅拌下将溶液冷却至 0℃。加入 TMSCN(0.931mL,7mmol),并搅拌混合物另外 10min。将 TMSOTf(1.63mL,9.0mmol) 缓慢地加入到反应,并搅拌混合物 1h。然后,反应混合物用 CH_2Cl_2(120mL) 稀释,并加入 $NaHCO_3$水溶液 (120mL) 以猝灭反应。将反应混合物搅拌另外

10min并分离有机层。水层用CH_2Cl_2(150mL)萃取并将合并的有机萃取物经无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。将残留物溶解在最少量的CH_2Cl_2中并对其进行用0-75%EtOAc和己烷的梯度洗脱的硅胶色谱法，以提供端基异构体混合物形式的三苄基氰基核苷。(0.9g,80%)。

[0538] ^1H NMR(300MHz,CD_3CN) δ 7.94(s,0.5H),7.88(s,0.5H),7.29-7.43(m,13H),7.11-7.19(m,1H),6.82-6.88(m,1H),6.70-6.76(m,1H),6.41(bs,2H),5.10(d,J=3.9Hz,0.5H),4.96(d,J=5.1Hz,0.5H),4.31-4.85(m,7H),4.09-4.18(m,2H),3.61-3.90(m,2H)。

[0539] LCMSm/z562[M+H]。

[0540]



β1

[0541] 在N_2(g)下将三苄基氰基核苷(70mg,0.124mmol)溶解在无水CH_2Cl_2(2mL)中并冷却至-78℃。加入BCl_3溶液(1N的CH_2Cl_2溶液,0.506mL,0.506mmol)，并在-78℃下将反应混合物搅拌1h。当依据LC/MS，反应完成时，加入MeOH以猝灭反应。使反应混合物升温至室温RT，并在减压下除去溶剂。对残留物进行C18反相HPLC，用H_2O(0.1%TFA)洗脱5min，随后是在35min内H_2O(0.1%TFA)中的0-70%MeCN的梯度，以洗脱α-端基异构体(20mg,37%)和β-端基异构体1(20mg,37%)。

[0542] (α-端基异构体)

[0543] ^1H NMR(300MHz,D_2O) δ 7.96(s,1H),7.20(d,J=4.8Hz,1H),6.91(d,J=4.8Hz,1H),4.97(d,J=4.4Hz,1H),4.56-4.62(m,1H),4.08-4.14(m,1H),3.90(dd,J=12.9,2.4Hz,1H),3.70(dd,J=13.2,4.5Hz,1H)。

[0544] (β-端基异构体)

[0545] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.91(s,1H),7.80-8.00(br s,2H),6.85-6.89(m,2H),6.07(d,J=6.0Hz,1H),5.17(br s,1H),4.90(br s,1H),4.63(t,J=3.9Hz,1H),4.02-4.06(m,1H),3.94(br s,1H),3.48-3.64(m,2H)。

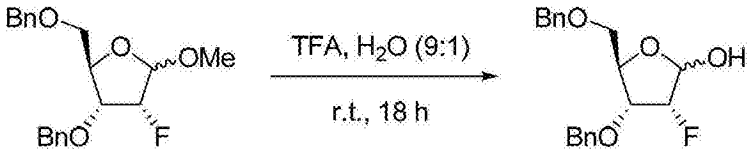
[0546] LCMS m/z292.2[M+H],290.0[M-H].Tr=0.35min。

[0547] 13C NMR(400MHZ,DMSO),156.0,148.3,124.3,117.8,117.0,111.2,101.3,85.8,79.0,74.7,70.5,61.4。

[0548] HPLC Tr=1.32min。

[0549] (2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(化合物2)

[0550]



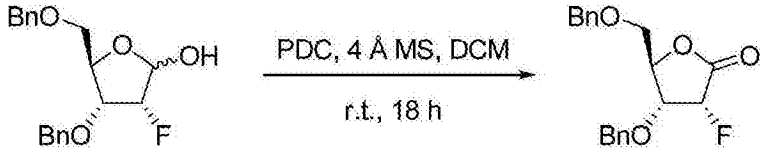
[0551] 2- 脱氧 -2- 氟 -4,5-O,O- 二苄基 -D- 阿拉伯糖。TFA(13.5mL) 中的 1'- 甲氧基 -2- 脱氧 -2- 氟 -4,5-O,O- 二苄基 -D- 阿拉伯糖 (1.0g,2.88mmol) 用 H_2O(1.5mL) 处理，并将所得到的混合物搅拌 5h。然后，混合物用 EtOAc(100mL) 稀释并用饱和 $NaHCO_3$(50mL) 处理。将有机层分离并用 NaCl(50mL) 洗涤，经无水 $MgSO_4$ 干燥，过滤并在减压下浓缩。对残留物进行用己烷中的 0-100%EtOAc 洗脱的硅胶色谱法 (80g SiO_2Combiflash HP Gold Column)，以提供白色固体状的 2- 脱氧 -2- 氟 -4,5-O,O- 二苄基 -D- 阿拉伯糖 (695mg,72%)：R_f=0.52(己烷中的 25%EtOAc)；

[0552] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 7.30(m,10H),5.35(m,1H),4.68-4.29(m,7H),3.70(d,J=10.5Hz,1H),3.50(d,J=10.5Hz,2H)。

[0553] ^{19}F NMR(282.2MHz,$CDCl_3$) δ -207(m),-211(m)。

[0554] LCMS m/z350[M+H_2O]。

[0555]



[0556] (3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3- 氟二氢呋喃 -2(3H)- 酮。将 2- 脱氧 -2- 氟 -4,5-O,O- 二苄基 -D- 阿拉伯糖 (4.3g,12.8mmol) 溶解在 CH_2Cl_2(85mL) 中，用 4 Å MS(10g) 和重铬酸吡啶鎓 (14.4g,38.3mmol) 处理。将所得到的混合物搅拌 24h 且然后通过 Celite (硅藻土) 垫过滤。在减压下浓缩洗脱液，并对残留物进行用己烷中的 0-100%EtOAc 洗脱的硅胶色谱法 (120g SiO_2HP Gold Combiflsh Column)，以提供澄清油状的 (3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3- 氟二氢呋喃 -2(3H)- 酮 (3.5g,83%)：R_f=0.25(己烷中的 25%EtOAc)。

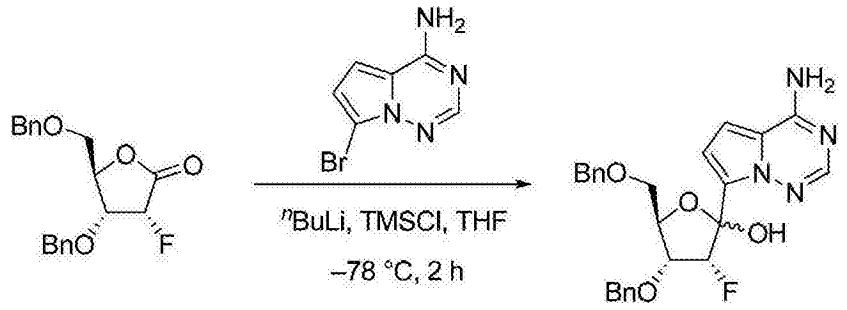
[0557] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 7.37(m,10H),5.45(dd,J=49,5.7,Hz,1H),4.85(d,J=11.7Hz,1H),4.52(m,4H),4.29(d,J=5.4Hz,1H),2.08(dd,J=15.3,10.2Hz,2H)。

[0558] ^{19}F NMR(282.2MHz,$CDCl_3$) δ -216。

[0559] LCMSm/z348[M+H_2O]。

[0560] HPLC(6-98%MeCN-H_2O 梯度，0.05%TFA 改性剂) t_R=5.29min。Phenomenex Synergi4m Hydro-RP80A,50×4.60mm,4 微米；2mL/min 流速。

[0561]



[0562] (3R,4R,5R)-2-(4- 氨基吡咯并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪 -7- 基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3- 氟四氢呋喃 -2- 醇 .THF(1.4mL) 中的 7- 溴吡咯并 [1,2-f][1,2,4]- 三嗪 -4- 胺 (68mg,0.319mmol) 用 TMSCl(89 μL,0.703mmol) 处理，并搅拌混合物 2h。然后

将混合物冷却至 -78℃并用 nBuLi(1.0M 的己烷溶液,1.09mL,1.09mmol) 处理。将溶液搅拌 30min 且然后用 THF(1.4mL) 中的 (3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3- 氟二氢呋喃 -2(3H)- 酮 (106mg,0.319mmol) 逐滴处理。将所得到的混合物搅拌 30min 且然后加入 THF(1.0mL) 中的 AcOH(83μL,1.44mmol) 以猝灭反应。将混合物升温至 RT 且然后在减压下浓缩。残留物用 EtOAc(100mL) 稀释并用饱和 NaCl 溶液 (50mL) 洗涤。将有机层经无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。对残留物进行用己烷中的 0-100%EtOAc、随后 EtOAc 中的 (EtOAc 中的 20%MeOH) 的 0-100% 梯度洗脱的硅胶色谱法 (40g SiO_2HP Gold Combiflash Column),以提供白色固体状的 (3R,4R,5R)-2-(4- 氨基吡咯并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪 -7- 基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3- 氟四氢呋喃 -2- 醇 (68mg,44%,α/β 异构体的 60/40 混合物)。R_f=0.32(EtOAc)。

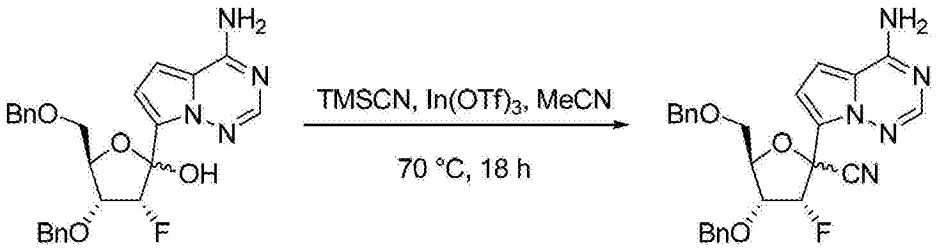
[0563] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 8.05(s,1H),7.86(s,1H),7.81(s,1H),7.64(s,1H),7.26(m,10H),6.95(m,1H),6.71(m,1H),6.08(m,1H),5.34(m,1H),4.65(m,6H),4.71(m,2H)。

[0564] ^{19}F NMR(282.2MHz,$CDCl_3$) δ -211(m)。

[0565] LCMSm/z465[M+H]。

[0566] HPLC(6-98%MeCN-H_2O 梯度,0.05%TFA 改性剂)t_R=4.37min(α- 异构体),4.54min(β- 异构体)。

[0567]



[0568] (3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3- 氟四氢呋喃 -2- 甲腈:将 (3R,4R,5R)-2-(4- 氨基吡咯并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪 -7- 基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3- 氟四氢呋喃 -2- 醇 (195mg,0.42mmol) 溶解在 MeCN(1.4mL) 中,用 TMSCN(336μL,2.52mmol) 和 $In(OTf)_3$(708mg,1.26mmol) 处理。将溶液在 70℃下搅拌 18h 且然后冷却至 0℃。将混合物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (20 滴) 处理,然后升温至 RT 并用 EtOAc(100mL) 和 H_2O(50mL) 稀释。将有机层分离并用饱和 NaCl 溶液 (50mL) 洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。对残留物进行用己烷中的 0-100%EtOAc 洗脱的硅胶色谱法 (40g SiO_2HP Gold Combiflash Column),以提供白色固体状的 (3R,4R,5R)-2-(4- 氨基吡咯并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪 -7- 基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3- 氟四氢呋喃 -2- 甲腈 (110mg,55%,α/β 异构体的 60/40 混合物)。两种异构体的数据:R_f=0.53(EtOAc)。

[0569] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 8.01(s,1H),7.94(s,1H),7.30(m,10H),7.00(d,J=4.5Hz,1H),6.93(d,J=4.8Hz,1H),6.87(d,J=5.4Hz,1H),6.70(d,J=4.8Hz,1H),5.85(dd,J=52,3.3Hz,1H),5.55(dd,J=53,4.5Hz,1H),4.71(m,7H),3.87(m,2H),3.72(m,2H)。

[0570] ^{19}F NMR(282.2MHz,$CDCl_3$) δ -196(m),-203(m)。

[0571] LCMS m/z474[M+H]。

[0572] HPLC(6-98%MeCN-H_2O 梯度,0.05%TFA 改性剂)t_R=4.98min。

[0573]



2

[0574] (2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(2)将(3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3-氟四氢呋喃-2-甲腈(110mg,0.23mmol)溶解在CH_2Cl_2(1.5mL)中并冷却至0℃。将反应混合物用BCl_3(1.0M的CH_2Cl_2溶液,766μL,0.77mmol)处理并搅拌2h。然后将混合物冷却至-78℃并用Et_3N(340μL,2.44mmol)处理,随后用MeOH(2mL)处理,然后使其升温至RT。在减压下浓缩反应且然后与MeOH(3×5mL)共蒸发。然后将残留物悬浮在H_2O(5mL)中并用$NaHCO_3$(1g)处理。搅拌溶液10min且然后在减压下浓缩。将残留物在烧结玻璃漏斗(粗的)上过滤并用MeOH(3×10mL)洗涤,并在减压下浓缩洗脱液。对残留物进行反相HPLC(具有0.05%TFA改性剂的在H_2O中的6-98%MeCN梯度),以提供白色固体状的(2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈2(16.8mg,25%)和α-异构体。

[0575] β-异构体的数据:R_f=0.13(EtOAc中10%MeOH)。

[0576] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.09(s,1H),7.28(d,J=5.1Hz,1H),7.17(d,J=5.1Hz,1H),5.42(dd,J=53,3.3Hz,1H),4.20(m,2H),3.99(d,J=3.6Hz,1H),3.77(d,J=3.6Hz,1H)。

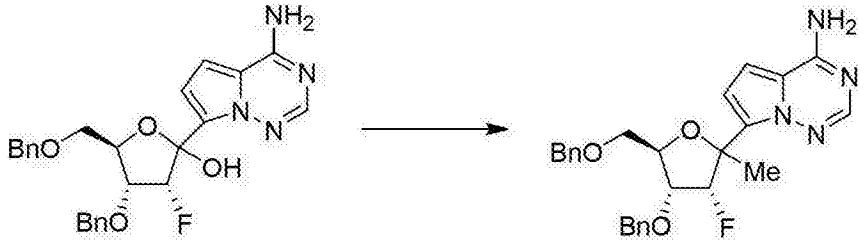
[0577] ^{19}F NMR(282.2MHz,$CDCl_3$)δ-197(m)。

[0578] LCMS m/z294[M+H]。

[0579] HPLC(2-98%MeCN-H_2O梯度,0.05%TFA改性剂)t_R=1.49min。

[0580] (2R,3R,4R,5S)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-醇(化合物3)

[0581]



[0582] 在搅拌下在N_2(g)下将起始核苷(如在化合物2的合成中所描述的制备)(0.355g,0.765mmol)溶解在无水THF(35mL)中并冷却至0℃。加入甲基氯化镁溶液(2mL,6mmol)(THF中3N),并将所得到的混合物搅拌过夜。加入乙酸(7mmol)以猝灭反应,且然后通过旋转器在减压下除去溶剂。将残留物再溶解在CH_2Cl_2中,并使溶液经历硅胶栓塞以分离为粗制混合物的产物(0.355g)。LC/MS(m/z:480,M^{+1})。将粗制材料溶解在无水CH_2Cl_2(20mL)中并放置在N_2(g)下。搅拌溶液并用甲磺酸(0.2mL,2.74mmol)处理。将反应

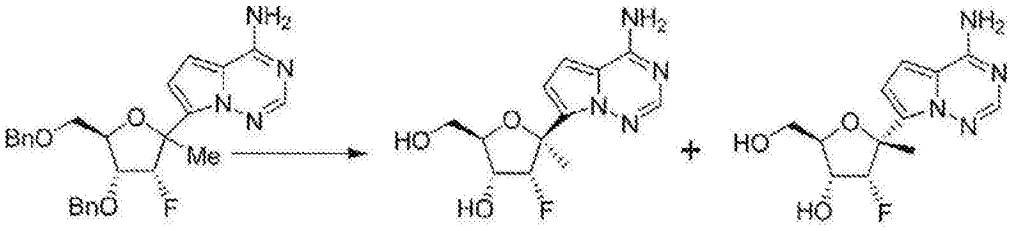
混合物在 RT 下搅拌 12h 且然后通过加入 Et_3N(3.5mmol) 猝灭。在减压下浓缩混合物，并对残留物进行硅胶色谱法以提供分别为 β-端基异构体和 α-端基异构体的 4:1 混合物形式的甲基取代的核苷 (0.174g, 0.377mmol, 44% 收率)。

[0583] ^1H NMR(300MHz, CD_3CN) 主要端基异构体 δ 7.87(s, 1H), 7.27-7.40(m, 10H), 6.77(d, J=4.5HZ, 1H), 6.70(d, J=4.5Hz, 1H), 6.23(br s, 2H), 5.53(dd, J=55, 3.3Hz, 1H), 4.42-4.75(m, 4H), 4.19-4.26(m, 1H), 3.65-4.00(m, 3H), 1.74(d, J=3.9Hz, 3H)。

[0584] ^{19}F NMR(282.2MHz, CD_3CN) 主要端基异构体 δ -207(m, 1F)。

[0585] LCMS m/z463[M+H]。

[0586]



β α

3

[0587] 将苄基化的核苷材料 (0.134g, 0.290mmol)、Degussa 催化剂 (0.268g) 和 AcOH(30mL) 混合在一起。反应气氛充满 H_2(g)，并搅拌反应 2h。通过过滤除去催化剂，并在减压下浓缩混合物。将残留物溶解在最少量的 H_2O 中并对其进行反相 HPLC(C^{18}hydro RP 柱) 以分离 β-端基异构体 3(0.086g, 0.217mmol, 57% 收率)。

[0588] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 7.87(s, 1H), 7.22(d, J=4.8Hz, 1H), 6.87(d, J=4.8Hz, 1H), 5.35(dd, J=54, 3.6Hz, 1H), 3.97-4.10(m, 2H), 3.81(dd, J=12.6, 2.1Hz, 1H), 3.64(dd, J=12.6, 4.8Hz, 1H), 1.65(d, J=4.2Hz, 3H)。

[0589] ^{19}F NMR(282.2MHz, CD_3CN) δ -207(m, 1F)。

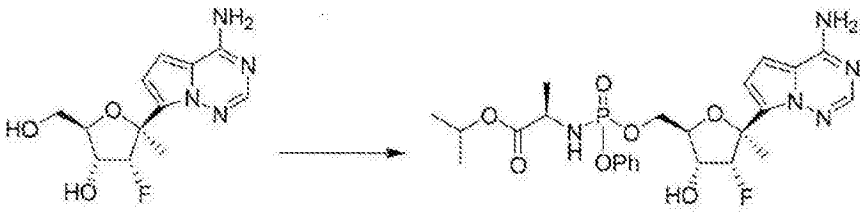
[0590] 少量 α 端基异构体被表征如下。

[0591] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 7.86(s, 1H), 7.26(d, J=4.8Hz, 1H), 6.85(d, J=4.8Hz, 1H), 5.31(dd, J=54, 3.9Hz, 1H), 4.39(ddd, J=26.1, 9.9, 3.6Hz, 2H), 4.00-4.05(m, 1H), 3.90(dd, J=12.3, 2.1Hz, 1H), 3.66(dd, J=12.6, 4.8, 1H), 1.56(s, 3H)。

[0592] ^{19}F NMR(282.2MHz, CD_3CN) δ -198(dd, J=54, 26Hz, 1F)。

[0593] (2R)-2-((((2R, 3R, 4R, 5S)-5-(4-氨基吡咯并[1, 2-f][1, 2, 4]三嗪-7-基)-4-氟-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸异丙酯(化合物 4)

[0594]



β 4

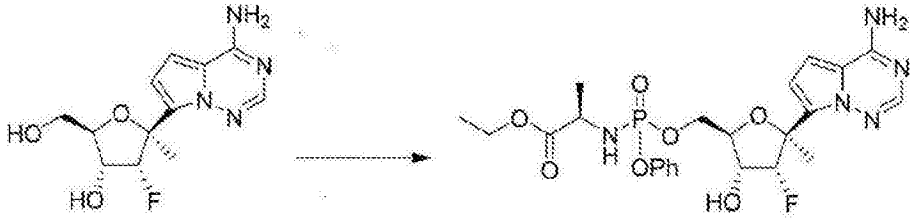
[0595] 将核苷3(0.011g,0.04mmol)溶解在磷酸三甲酯(2mL)中并冷却至0℃。在N_2(g)气氛下搅拌混合物,并加入1-甲基咪唑(0.320mL,5mmol),随后加入异丙酸基单异丙基单苯酚磷氯化物(alaninyl monoisopropyl,monophenol phosphorchloridate)C(0.240mL,4.4mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2h且然后使其缓慢地升温至RT。同时通过LC/MS监测。当LCMS指示完成时,反应混合物用H_2O(5mL)处理且然后在减压下浓缩。将残留物溶解在CH_2Cl_2中并对其进行用己烷中的0-100%EtOAc洗脱的硅胶色谱法。收集产物级分并浓缩。对残留物进行制备型HPLC,以产生异构体混合物形式的丙氨酸异丙基单酰胺酯化物前药4(4.7mg,0.003mmol,6%)。

[0596] ^{1}H NMR(300MHz,CD3CN)δ7.87(s,1H),7.17-7.44(m,5H),6.71-6.83(m,2H),6.14(br,s,2H),5.38(dd,J=56,3.3Hz,1H),4.92-5.01(m,1H),3.86-4.46(m,6H),3.58(m,1H),1.73(m,3H),1.18-1.34(m,9H)。

[0597] LCMS m/z552[M+H]。

[0598] (2R)-2-((((2R,3R,4R,5S)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-氟-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸乙酯(化合物5)

[0599]



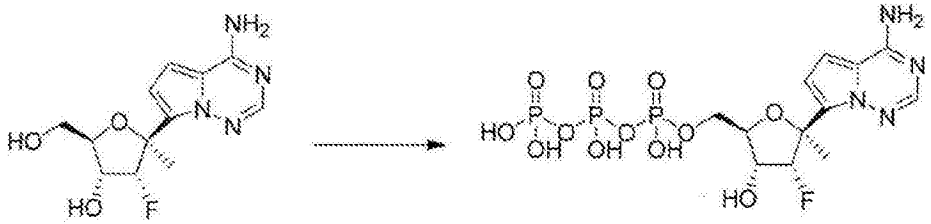
β 5

[0600] 将核苷3(0.026g,0.092mmol)溶解在磷酸三甲酯(2mL)中并冷却至0℃。在N_2(g)下搅拌混合物,并加入1-甲基咪唑(0.062mL,0.763mmol),随后加入氯化物A(0.160g,0.552mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2h,且然后使其缓慢地升温至RT。加入H_2O(5mL)以猝灭反应,且然后在减压下浓缩混合物。将残留物溶解在CH_2Cl_2中并对其进行用己烷中的0-100%EtOAc洗脱的硅胶色谱法。收集产物级分并浓缩。粗制产物使用己烷中的0-100%EtOAc洗脱。收集粗制产物并在减压下浓缩。对残留物进行制备型HPLC以产生5(2.0mg,4%收率)。

[0601] LCMS m/z538[M+H]。

[0602] ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-氟-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)甲基四氢三磷酸酯(化合物6)

[0603]



β 6

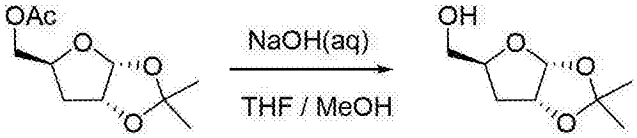
[0604] 将核苷 3(0.022g,0.056mmol) 溶解在磷酸三甲酯 (1mL) 中并在 N_2(g) 下搅拌。加入氧氯化磷 (Phosphorous oxychloride)(0.067mL,0.73mmol),并搅拌混合物 2h。通过分析离子交换柱监测确定 >80% 的单磷酸酯形成的时间。加入溶解在无水 DMF(1mL) 中的三丁胺 (0.44mL,1.85mmol) 和三乙基焦磷酸铵 (0.327g,0.72mmol) 溶液。将反应混合物搅拌 20min,且然后通过加入 1N 三乙基碳酸氢铵的 H_2O(5mL) 溶液来猝灭。在减压下浓缩混合物,并将残留物再溶解在 H_2O 中。对溶液进行离子交换色谱法以产生标题产物 6(1.7mg,6% 收率)。

[0605] LCMS m/z521[M-H]。Tr=0.41。

[0606] HPLC 离子交换 TR=9.40min。

[0607] (2R,3R,5S)-2-(4- 氨基吡咯并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪 -7- 基)-3- 羟基 -5-(羟基甲基)- 四氢呋喃 -2- 甲腈 (化合物 7)

[0608]

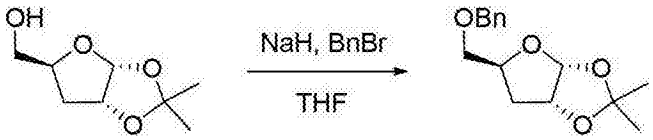


[0609] ((3αR,5S,6αR)-2,2- 二甲基 - 四氢呋喃并 [2,3-d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 甲醇

[0610] 将乙酸酯材料 (1.2g,5.5mmol)(J.Org.Chem.1985,50,3547,De Bernardo 等人) 溶解在 MeOH 和 THF 的 1 :1 混合物 (10mL) 中。加入 1N NaOH(aq)(10mL) 溶液,直到 pH 为 13。将反应混合物搅拌 2h,且然后通过加入 AcOH 中和至 pH8-9。混合物用 EtOAc(10x30mL) 萃取,并将合并的有机萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。对残留物进行用己烷中的 0-70%EtOAc 洗脱的硅胶色谱法,以产生所需的产物 (866mg,90%)。

[0611] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 5.84(d,J=3.6Hz,1H),4.78(t,J=4.5Hz,1H),4.38(m,1H),3.93-3.54(m,2H),2.04-1.84(m,2H),1.52(s,3H),1.33(s,3H)。

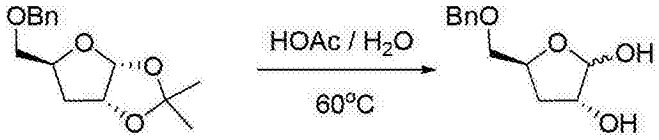
[0612]



[0613] (3αR,5S,6αR)-5-(苄氧基甲基)-2,2- 二甲基 - 四氢呋喃并 [2,3-d][1,3] 间二氧杂环戊烯 . 将氢化钠 (188mg,7.46mmol) 溶解在无水 THF(5mL) 中并在 N_2(g) 下在 RT 下搅拌。将醇 (866mg,4.97mmol) 溶解在无水 THF(3mL) 中,且然后在 5min 内分批加入氢化钠混合物中。将所得到的混合物搅拌 20min,且然后加入苄基溴 (892μL,7.46mmol)。将反应搅拌 2h 且然后倒到冰冷的 $NaHCO_3$ 和 EtOAc 水溶液混合物 (30mL) 上。分离有机层,且然后用 EtOAc(30mL) 再萃取水层。将合并的有机萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。对残留物进行用己烷中的 0-40%EtOAc 洗脱的硅胶色谱法,以产生苄基醚产物 (912mg,69%)。

[0614] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 7.35-7.27(m,5H),5.86(d,J=3.6Hz,1H),4.74(t,J=4.2Hz,1H),4.60(s,2H),4.42(m,1H),3.69-3.53(m,2H),2.10-2.04(m,1H),1.83-1.77(m,1H),1.52(s,3H),1.33(s,3H)。

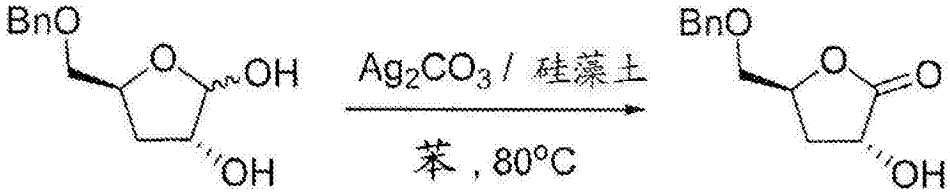
[0615]



[0616] (3R,5S)-5-(苄氧基甲基)-四氢呋喃-2,3-二醇。将苄基醚(910mg,3.44mmol)溶解在1:1AcOH和H_2O(20mL)混合物中并在60℃下搅拌7h。在减压下浓缩混合物,并对残留物进行用己烷中的0-70%EtOAc洗脱的硅胶色谱法,以产生二醇产物(705mg,91%)。

[0617] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 7.36-7.27(m,5H),5.40(d,J=3.9Hz,0.5H),5.17(s,0.5H),4.67-4.56(m,3H),4.33(m,0.5H),4.24(d,J=4.8Hz,0.5H),3.71-3.67(m,1H),3.56-3.42(m,2H),2.31-2.22(m,1H),2.08-1.89(m,2H)。

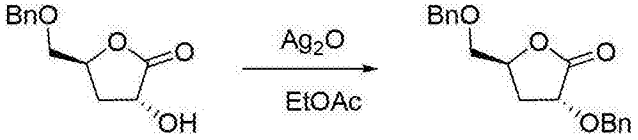
[0618]



[0619] (3R,5S)-5-(苄氧基甲基)-3-羟基-二氢呋喃-2(3H)-酮。将二醇(705mg,3.14mmol)溶解在苯(30mL)中并用碳酸银硅藻土混合物(3.46g,6.28mmol)处理。将所得到的混合物在80℃下在N_2(g)下搅拌2h。然后将混合物冷却至RT,过滤并在减压下浓缩。对残留物进行用己烷中的0-70%EtOAc洗脱的硅胶色谱法,以产生内酯产物(600mg,86%)。

[0620] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 7.39-7.27(m,5H),4.75-4.68(m,1H),4.60-4.49(m,2H),3.74-3.54(m,2H),2.61-2.35(m,2H),2.38-2.28(m,1H)。

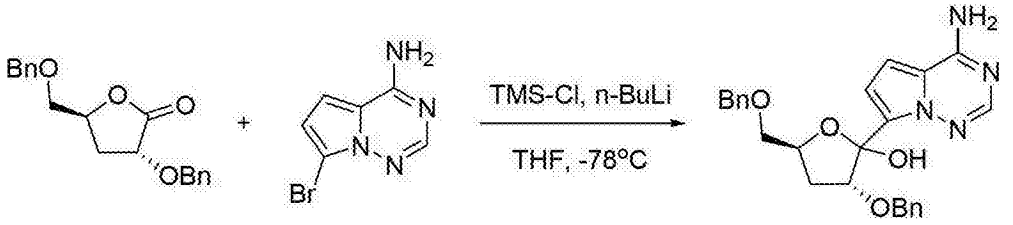
[0621]



[0622] (3R,5S)-3-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-二氢呋喃-2(3H)-酮。将内酯(600mg,2.7mmol)溶解在EtOAc(30mL)中并用氧化银(626mg,2.7mmol)处理,随后用苄基溴(387μL,3.24mmol)处理。然后将反应混合物在50℃下在N_2(g)下搅拌8h。然后加入另外的氧化银(300mg),并将所得到的混合物在50℃下搅拌16h。加入另外的苄基溴(50μL)和氧化银(150mg),并搅拌混合物另外的8h。将反应混合物冷却,过滤,且然后在减压下浓缩。对残留物进行用己烷中的0-20%EtOAc洗脱的硅胶色谱法,以产生标题产物(742mg,88%)。

[0623] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 7.39-7.27(m,10H),4.99(d,J=11.4Hz,1H),4.72(m,2H),4.56(m,2H),4.39(t,J=8.1Hz,1H),3.72-3.51(m,2H),2.42-2.25(m,2H)。

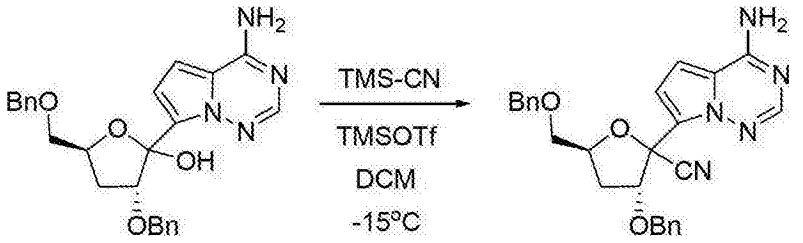
[0624]



[0625] (3R,5S)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-四氢呋喃-2-醇.将7-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺(607mg,2.85mmol)溶解在无水THF(10mL)中并在Ar(g)下在RT下搅拌。滴加TMSCl(1.1mL,8.55mmol),并搅拌混合物2h。在减压下浓缩反应,且然后在高真空下干燥。将残留物悬浮在THF(20mL)中并在Ar(g)下在-78℃下搅拌。在10min内滴加己烷中的2.5M n-BuLi溶液(2.28mL,5.7mmol),并将所得到的混合物搅拌60min。在20min内将溶解在无水THF(7mL)中的内酯(742mg,2.37mmol)加入到上述混合物中。将反应混合物搅拌2h,且然后用AcOH猝灭,直到pH为5-6。使混合物升温至RT,且然后用EtOAc稀释。将溶液用饱和$NaHCO_3$溶液、饱和NaCl洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。对残留物进行用己烷中的0-80%EtOAc洗脱的硅胶色谱法,以产生标题产物(250mg,24%)。

[0626] LCMS m/z447.2[M+H],445.1[M-H]。

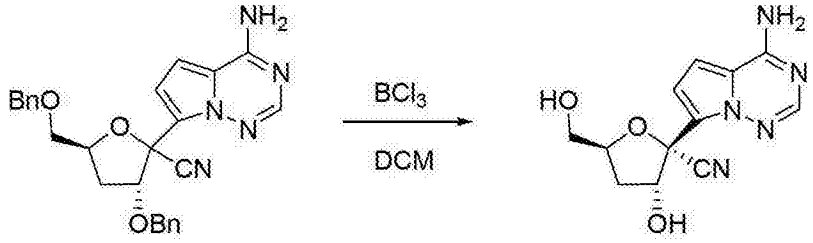
[0627]



[0628] (3R,5S)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-四氢呋喃-2-甲腈。将醇(250mg,0.56mmol)溶解在无水CH_2Cl_2(10mL)中并在Ar(g)下在-15℃下搅拌。滴加TMSCN(448μL,3.36mmol),并搅拌混合物10min。在10min内滴加TMSOTf(466μL,2.58mmol),并将所得到的混合物在-15℃下搅拌90min。加入另外的TMSCN(224μL,3当量)和TMSOTf(202μL,2当量)并继续搅拌5h。加入饱和$NaHCO_3$水溶液以猝灭反应,并搅拌混合物10min。将有机层分离并用饱和$NaHCO_3$水溶液、饱和NaCl溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。对残留物进行用己烷中的0-70%EtOAc洗脱的硅胶色谱法,以产生标题产物(150mg,59%)。

[0629] LCMS m/z456.3[M+H],454.1[M-H]。

[0630]



7

[0631] (2R,3R,5S)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-羟基-5-(羟基

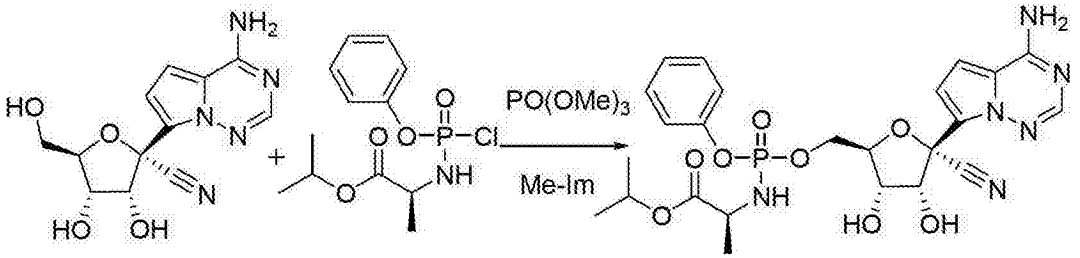
甲基)-四氢呋喃-2-甲腈(7).将苄基醚(150mg,0.329mmol)溶解在无水CH_2Cl_2(2mL)中,并在Ar(g)下在-20℃下搅拌混合物。滴加CH_2Cl_2(724μL,0.724mmol)中的1M BCl_3溶液,并将所得到的混合物搅拌2h。加入另外的在CH_2Cl_2(724μL,0.724mmol)中的1M BCl_3并继续搅拌2h。然后将混合物冷却至-78℃并用Et_3N和MeOH(3mL)的2:1混合物缓慢处理。将混合物搅拌10min,且然后用MeOH(10mL)处理。使反应升温至RT,且然后在减压下浓缩。将残留物溶解在MeOH中并在减压下浓缩。将残留物再次溶解在MeOH中并用固体$NaHCO_3$处理。将混合物搅拌5min,且然后通过过滤除去固体。将溶液在减压下浓缩并对其进行制备型HPLC以提供所需的产物7(10mg,11%)。

[0632] ^1H NMR(300MHz,D_2O)δ7.71(s,1H),6.75(d,J=4.5Hz,1H),6.65(d,J=4.8Hz,1H),4.91(t,J=6.3Hz,1H),4.57(m,1H),3.67-3.47(m,2H),2.18(m,2H)。

[0633] LCMS m/z276.1[M+H],274.0[M-H]。

[0634] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)-磷酰基氨基)丙酸异丙酯(化合物8)

[0635]



8

[0636] 将核苷1(45mg,0.15mmol)溶解在无水磷酸三甲酯(0.5mL)中并在N_2(g)下在0℃下搅拌溶液。将甲基咪唑(36μL,0.45mmol)加入溶液中。将氯氨基磷酸酯C(69mg,0.225mmol)溶解在无水THF(0.25mL)中并滴加到核苷混合物中。当LCMS指示反应完成时,将反应混合物用EtOAc稀释,并用饱和$NaHCO_3$水溶液,饱和NaCl洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。对残留物进行用CH_2Cl_2中的0-5%MeOH洗脱的硅胶色谱法,随后对其进行制备型HPLC以产生产物(20.9mg,25%)。

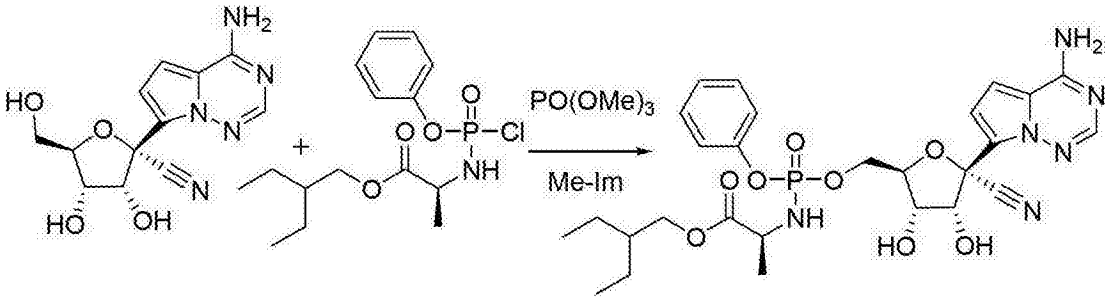
[0637] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.95(m,1H),7.31-6.97(m,7H),4.94(m,1H),4.78(m,1H),4.43(m,3H),4.20(m,1H),3.80(d,1H),1.30-1.18(m,9H);

[0638] ^{31}P NMR(121.4MHz,CD_3OD)δ3.8。

[0639] LCMS m/z561.0[M+H],559.0[M-H]。

[0640] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸2-乙基丁酯(化合物9)

[0641]



9

[0642] 根据与化合物 8 的制备方法相同的方法由化合物 1 和氯化物 B 制备。

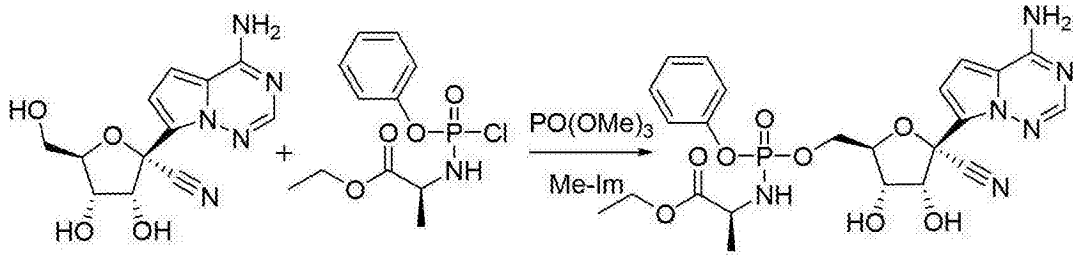
[0643] ^{1}H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.87(m, 1H), 7.31-7.16(m, 5H), 6.92-6.89(m, 2H), 4.78(m, 1H), 4.50-3.80(m, 7H), 1.45-1.24(m, 8H), 0.95-0.84(m, 6H)。

[0644] ^{31}P NMR(121.4MHz, CD_3OD) δ 3.7。

[0645] LCMSm/z603.1[M+H], 601.0[M-H]。

[0646] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4- 氨 基 吡 咯 并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪 -7- 基)-5- 氰基 -3,4- 二羟基四氢呋喃 -2- 基) 甲氧基)(苯氧基) 磷酰基氨基) 丙 酸乙酯 (化合物 10)

[0647]



10

[0648] 使用与化合物 8 的制备方法相同的方法由化合物 1 和氯化物 A 制备。

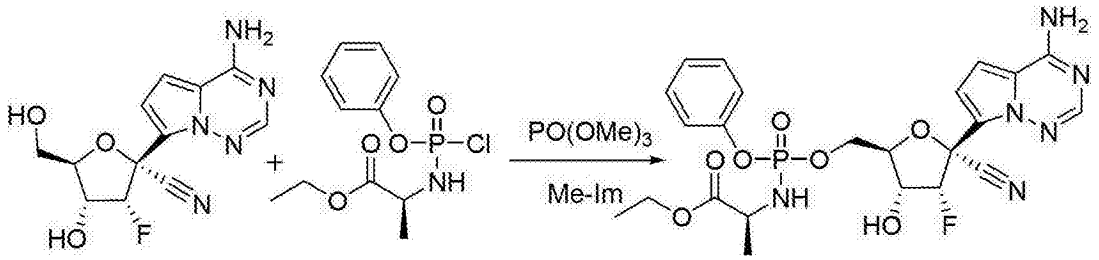
[0649] ^{1}H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.95(m, 1H), 7.32-6.97(m, 7H), 4.78(m, 1H), 4.43-4.08(m, 6H), 3.83(m, 1H), 1.31-1.18(m, 6H)。

[0650] ^{31}P NMR(121.4MHz, CD_3OD) δ 3.7。

[0651] LCMSm/z547.0[M+H], 545.0[M-H]。

[0652] (2S)-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(4- 氨 基 吡 咯 并 [1,2-f][1,2,4] 三嗪 -7- 基)-5- 氰基 -4- 氟 -3- 羟基四氢呋喃 -2- 基) 甲氧基)(苯氧基) 磷酰基氨基) 丙酸乙酯 (化合物 11)

[0653]



11

[0654] 使用与化合物 8 的制备方法相同的方法由化合物 2 和氯化物 A 制备化合物 11。

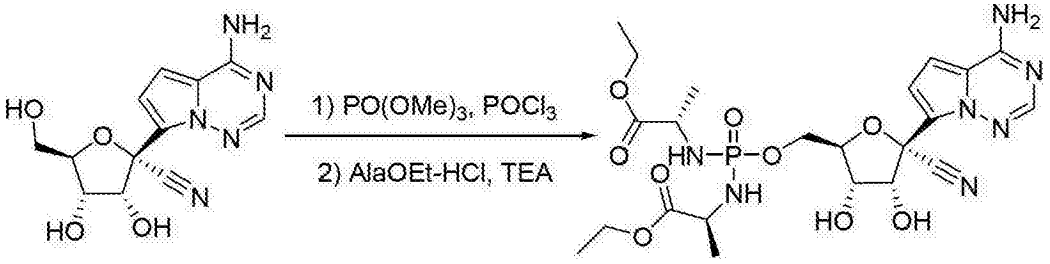
[0655] ^{1}H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.91(m, 1H), 7.33-7.16(m, 5H), 6.98-6.90(m, 2H), 5.59(m, 1H), 4.50-4.15(m, 4H), 4.12-3.90(m, 3H), 1.33-1.18(m, 6H)。

[0656] ^{31}P NMR(121.4MHz, CD_3OD) δ 3.8。

[0657] LCMS m/z549.0[M+H], 547.1[M-H]。

[0658] (2S,2'S)-2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)双(脲二基)二丙酸二乙酯(化合物 12)

[0659]



1 **12**

[0660] 将核苷 1(14.6mg, 0.05mmol) 溶解在无水磷酸三甲酯 (0.5mL) 中并在 N_2(g) 下在 RT 下搅拌。加入 $POCl_3$(9.2μL, 0.1mmol),并搅拌混合物 60min。加入丙氨酸乙酯盐酸盐(61mg, 0.4mmol),且然后加入 Et_3N(70μL, 0.5mmol)。将所得到的混合物搅拌 15min,且然后加入另外的 Et_3N(70μl, 0.5mmol) 以产生 pH9-10 的溶液。将混合物搅拌 2h,且然后用 EtOAc 稀释,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤,随后用饱和 NaCl 水溶液洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。对残留物进行制备型 HPLC(C_{18} 柱) 以产生产物 12(5.5mg, 16%)。

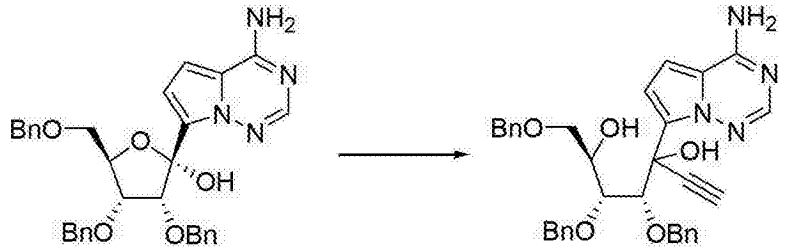
[0661] ^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.13(s, 1H), 7.41(d, J=4.8Hz, 1H), 7.18(d, J=4.8Hz, 1H), 4.78(d, J=5.6Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 4.25-4.08(m, 7H), 3.83(m, 2H), 1.33-1.23(m, 12H)。

[0662] ^{31}P NMR(121.4MHz, CD_3OD) δ 13.8。

[0663] LCMS m/z570.0[M+H], 568.0[M-H]。

[0664] (2S,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-乙炔基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(化合物 13)

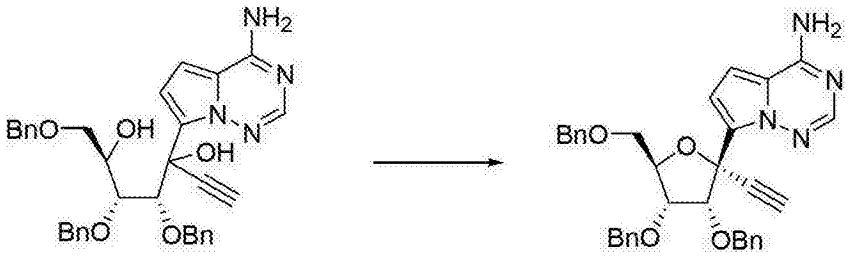
[0665]



[0666] 将核苷醇 (0.6g, 1.08mmol)(如化合物 1 合成中所描述的制备) 溶解在无水 THF(8mL) 中并放置在 N_2(g) 下。将反应混合物搅拌并冷却至 0℃,且然后用 0.5N 乙炔基溴化镁的 THF(17.2mL, 17.2mmol) 溶液处理。将反应混合物在 RT 下搅拌过夜。加入 AcOH(1.5mL) 以猝灭反应。在减压下浓缩混合物,并将残留物再溶解在 CH_2Cl_2 中。使溶液经历硅胶栓塞,用已烷中的 0-80%EtOAc 洗脱以提供粗制混合物形式的标题产物。

[0667] LCMS m/z579[M+H]。

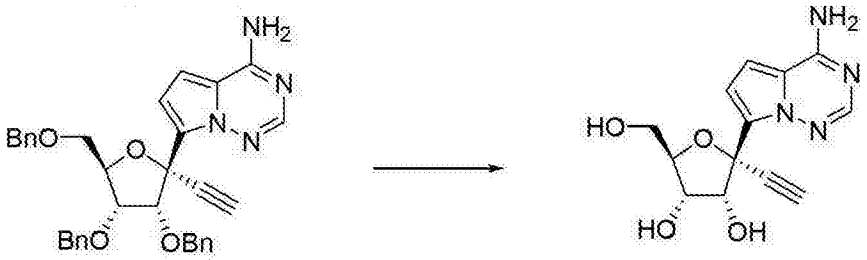
[0668]



[0669] 将粗制乙炔醇 (0.624g,1.08mmol) 溶解在无水 CH_2Cl_2(10mL) 中并放置在 N_2(g) 下。搅拌混合物并加入磺酸 (0.2mL,2.74mmol)。将反应混合物在 RT 下搅拌 12h。当 LCMS 指示完成时,加入 Et_3N(0.56mL) 以猝灭反应。在减压下浓缩反应,并对残留物进行用己烷中的 0-75%EtOAc 洗脱的硅胶色谱法,以产生端基异构体混合物形式的乙炔基核苷 (0.200g,33%,经过 2 步骤)。

[0670] LCMS m/z561[M+H]。

[0671]



13

[0672] 将三苄基核苷 (0.650g,1.16mmol) 溶解在无水 CH_2Cl_2(30mL) 中并在 N_2(g) 下冷却至 -78℃。加入三溴化硼溶液 (CH_2Cl_2中 1N,5.5mL),并将反应混合物在 -78℃下搅拌 1h。加入 MeOH(10mL) 和吡啶 (2mL) 溶液以猝灭反应,并使混合物升温至 RT。在减压下浓缩混合物并对其进行制备型 HPLC 以提供 α-端基异构体 (20mg) 和 β-端基异构体 13(110mg)。

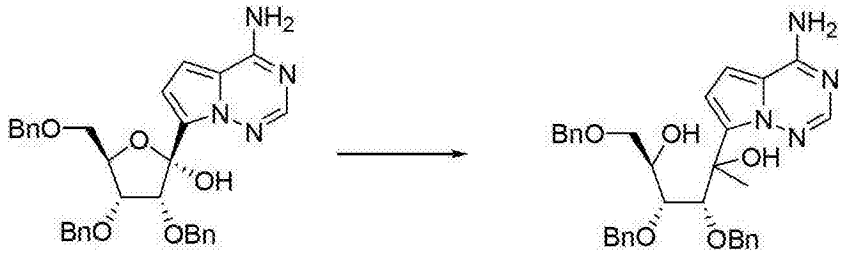
[0673] (β-端基异构体)^{1}H NMR(300MHz,DMSO) δ 7.81(s,1H),7.76(br s,2H),6.80-6.85(m,2H),5.11(d,J=7.2Hz,1H),4.90(d,J=6.0Hz,1H),4.82(dd,J=7.2,4.8Hz,1H),4.62(t,J=6.3Hz,1H),3.95-3.99(m,1H),3.85-3.91(dd,J=11.4,5.7Hz,1H),3.61-3.67(m,1H),3.47-3.55(m,1H),3.52(d,J=0.9Hz,1H)。

[0674] (α-端基异构体)^{1}H NMR(300MHz,DMSO) δ 7.80(s,1H),7.59(bs,2H),6.80(d,J=4.5Hz,1H),6.54(d,J=4.2Hz,1H),5.00(d,J=7.2Hz,1H),4.89(d,J=4.8Hz,1H),4.74(t,J=5.7Hz,1H),4.58(t,J=4.5Hz,1H),4.27(m,1H),3.88(m,1H),3.64-3.72(m,1H),3.51-3.59(m,1H),3.48(d,J=0.6Hz,1H)。

[0675] LCMSm/z291[M+H]。

[0676] (2R,3R,4R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1,3,4-三(苄氧基)己-2,5-二醇(化合物 14)

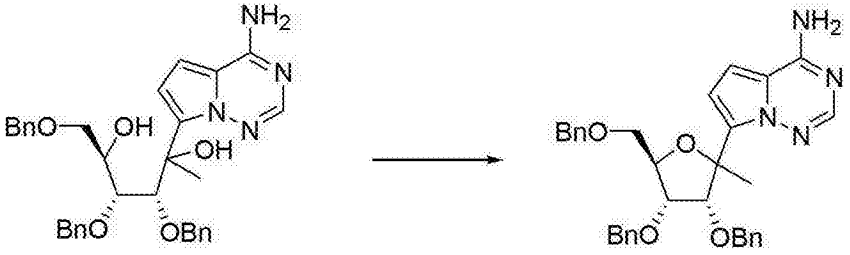
[0677]



[0678] 将来自化合物 1 合成的三苄醇 (0.250g,0.453mmol) 溶解在无水 THF(25mL) 中并在 N_2(g) 下搅拌。将反应混合物冷却至 0℃,且然后加入 3.0N 甲基氯化镁的 THF 溶液 (1.2mL,3.62mmol)。将反应混合物在 RT 下搅拌过夜。加入乙酸 (1.5mL) 以猝灭反应,且然后在减压下浓缩混合物。将残留物再溶解在 CH_2Cl_2中并使其经历硅胶栓塞,用己烷中的 0-80%EtOAc 洗脱。然后,粗制产物 (0.452g) 不经进一步纯化就用于下一反应。

[0679] LCMS m/z569[M+H]。

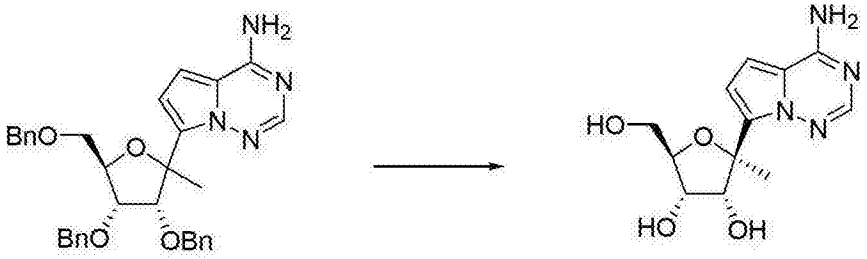
[0680]



[0681] 将粗制甲基核苷 (0.452g,0.796mmol) 溶解在无水 CH_2Cl_2(20mL) 中并在 N_2(g) 下搅拌。加入甲磺酸 (0.2mL,2.78mmol),并将反应在 RT 下搅拌 12 小时。加入 Et_3N(0.56mL) 以猝灭反应,且然后在减压下浓缩混合物。对残留物进行用己烷中的 0-75%EtOAc 洗脱的硅胶色谱法,以产生端基异构体混合物形式的产物 (0.20g,46%,经过 2 步骤)。

[0682] LCMS m/z551[M+H]。

[0683]



14

[0684] 将三苄基核苷 (0.20g,0.364mmol) 溶解在 AcOH(30mL) 中并装载上 Pd/C(Degussa) (400mg)。用 N_2(g) 对搅拌的混合物吹扫三次,且然后引入 H_2(g)。将反应在 H_2(g) 下搅拌 2h,且然后通过过滤除去催化剂。在减压下浓缩溶液,且然后将残留物再溶解在 H_2O 中。在中性条件下对溶液进行制备型 HPLC 以提供 α-端基异构体和 β-端基异构体 14,81% 收率。

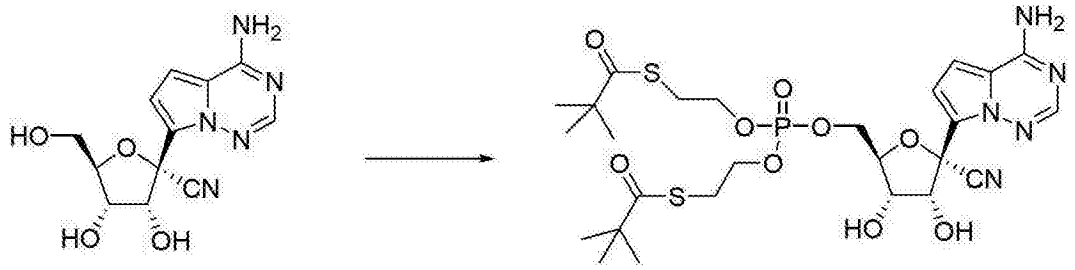
[0685] (α-端基异构体)^{1}H NMR(300MHz,D_2O) δ 7.81(s,1H),7.22(d,1H),6.75(d,1H),4.47(d,1H),4.25-4.31(m,1H),3.88-4.95(m,1H),3.58-3.86(dd,2H),1.50(s,3H)。

[0686] (β-端基异构体)^{1}H NMR(300MHz,D_2O) δ 7.91(s,1H),7.26(d,1H),6.90(d,1H),4.61(d,1H),4.00-4.09(m,2H),3.63-3.82(dd,2H),1.67(s,3H)。

[0687] LCMS m/z281[M+H]。

[0688] S,S'-2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)双(氧基)双(乙-2,1-二基)双(2,2-二甲基硫代丙酸酯)(化合物15)

[0689]



15

[0690] 将核苷1(0.028g,0.096mmol)溶解在磷酸三甲酯(1mL)中。在N_2(g)下搅拌反应,且然后用1H-四唑(0.021g,0.29mmol)处理。将反应混合物冷却至0℃,并加入磷烷(phosphane)(Nucleoside Nucleotides,Nucleic acids;14;3-5;1995;763-766。Lefebvre,Isabelle;Pompon,Alain;Perigaud,Christian;Girardet,Jean-Luc;Gosselin,Gilles;等人)(87mg,0.192mmol)。将反应搅拌2h,且然后用30%过氧化氢(0.120mL)猝灭。将混合物在RT下搅拌30min,且然后用饱和硫代硫酸钠水溶液(1mL)处理。将混合物搅拌10min,且然后在减压下浓缩。对残留物进行制备型HPLC以分离标题产物15。

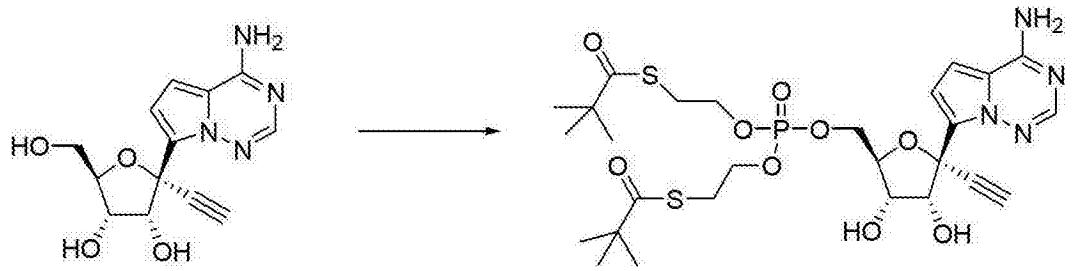
[0691] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3CN) δ 7.98(s,1H),6.92(d,1H),6.81(d,1H),6.44(bs,2H),4.82(m,2H),4.47(m,1H),4.24(m,2H),4.00(m,4H),3.80(bs,1H),3.11(m,4H),1.24(s,9H)。

[0692] ^{31}P NMR(121.4MHz,CD_3CN) δ -1.85(s)。

[0693] LCMS m/z661[M+H]。

[0694] S,S'-2,2'-((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-乙炔基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)双(氧基)双(乙-2,1-二基)双(2,2-二甲基硫代丙酸酯)(化合物16)

[0695]



16

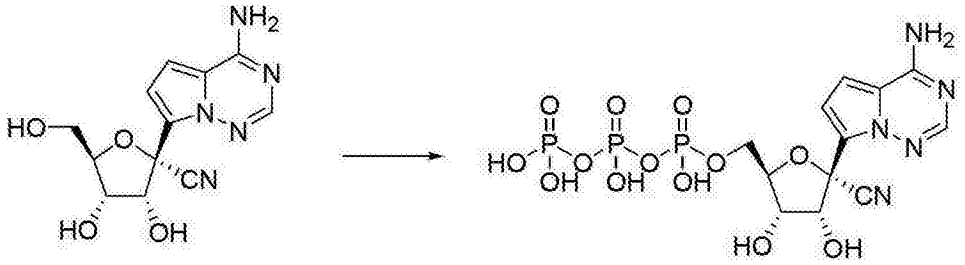
[0696] 除了用化合物13代替起始核苷之外,使用与化合物15相同的方法来制备化合物16。

[0697] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3CN) δ 7.91(s,1H),6.86(d,J=4,8Hz,1H),6.76(d,J=4.5Hz,1H),6.29(bs,2H),4.69(t,J=2.7Hz,1H),4.58(d,J=5.7Hz,1H),4.14-4.33(m,5H),3.99-4.07(m,4H),3.53(d,J=5.4Hz,1H),3.11(q,J=5.7Hz,4H),1.22(s,18H)。

[0698] LCMSm/z658.9[M+].Tr=2.31。

[0699] ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基四氢三磷酸酯(化合物17)

[0700]



17

[0701] 使用与化合物6的制备相似的程序由化合物1制备化合物17。产物被分离为钠盐。

[0702] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O) δ 7.76(s,1H),6.88(d,J=4.8Hz,1H),6.73(d,J=4.4Hz,1H),4.86(d,J=5.2Hz,1H),4.43(m,1H),4.39(m,1H),4.05(m,1H),3.94(m,1H)。

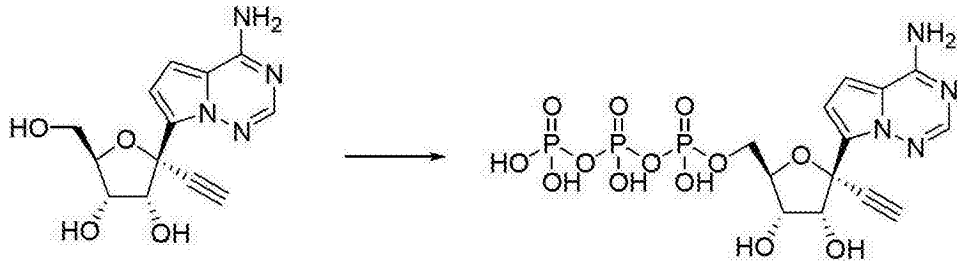
[0703] ^{31}P NMR(121.4MHz,D_2O) δ -5.4(d,1P),-10.8(d,1P),-21.1(t,1P)。

[0704] LCMSm/z530[M-H],531.9[M+H]Tr=0.22min。

[0705] HPLC离子交换Tr=9.95min。

[0706] ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-乙炔基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基四氢三磷酸酯(化合物18)

[0707]



[0708] 18

[0709] 使用与化合物6的制备相似的程序由化合物13制备化合物18。产物被分离为TEA盐。

[0710] ^{1}H NMR(300MHz,D_2O) δ 7.85(s,1H),7.09(d,J=4.6Hz,1H),6.95(d,J=4.7Hz,1H),4.23(m,2H),4.08(m,2H),3.06(q,J=7.4Hz,20H),1.14(t,J=7.3Hz,30H)。

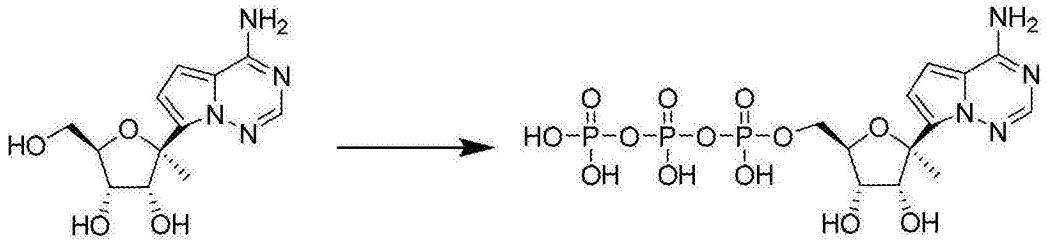
[0711] ^{31}P NMR(121.4MHz,D_2O) δ -10.8(d,1P),-11.2(d,1P),-23.2(t,1P)。

[0712] LCMSm/z530.8[M+H],Tr=0.46。

[0713] HPLC离子交换Tr=9.40min。

[0714] ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)甲基四氢三磷酸酯(化合物19)

[0715]



19

[0716] 使用与化合物 6 的制备相似的程序由化合物 14 制备化合物 19。

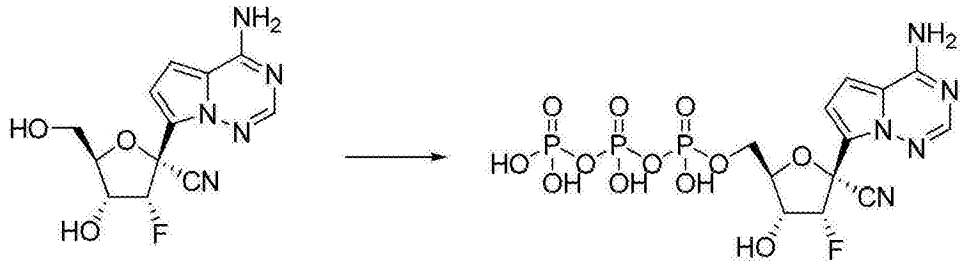
[0717] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O) δ 7.78(s,1H),6.98(m,1H),6.84(m,1H),4.45(m,1H),4.04(m,4H),1.54(s,3H)。

[0718] ^{31}P NMR(161MHz,D_2O) δ -10.6(m),-23.0(m)。

[0719] LCMSm/z521.0[M+H]。

[0720] ((2R,3R,4R,5R)-5-(4- 氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7- 基)-5- 氰基-4- 氟-3- 羟基四氢呋喃-2- 基)甲基四氢三磷酸酯(化合物 20)

[0721]



20

[0722] 使用与化合物 6 的制备相似的程序由化合物 2 制备化合物 20。

[0723] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O) δ 7.78(s,1H),6.93(d,J=4.4Hz,1H),6.78(d,J=4.8Hz,1H),5.45(dd,J=53,4.4Hz,1H),4.38-4.50(m,2H),4.13-4.20(m,2H)。

[0724] ^{31}P NMR(161MHz,D_2O) δ -5.7(d,1P),-11.0(d,1P),-21.5(t,1P)。

[0725] LCMS m/z533.9.0[M+H],532.0[M-H]Tr=1.25min。

[0726] HPLC 离子交换 Tr=11.0min。

[0727] 抗病毒活性

[0728] 本发明的另一个方面涉及抑制病毒感染的方法,其包括用本发明的组合物处理疑似需要这种抑制的样品或受试者的步骤。

[0729] 在本发明的上下文中,疑似含有病毒的样品包括天然的或人造的材料,例如活生物;组织或细胞培养物;生物样品,例如生物材料样品(血、血清、尿、脑脊液、泪、痰、唾液、组织样品等);实验室样品;食物、水或空气样品;生物制品样品,例如细胞提取物,特别是合成所需糖蛋白的重组细胞等。典型地,样品将被怀疑含有诱导病毒感染的生物体,经常是病原生物,例如肿瘤病毒。样品可被包含在任何介质中,所述介质包括水和有机溶剂/水混合物。样品包括活生物,例如人和人造的材料,例如细胞培养物。

[0730] 如果需要,通过任何方法(包括直接和间接的检测活性的方法),可以观察在施用组合物后本发明化合物的抗病毒活性。检测该活性的定量的、定性的和半定量方法全部被构思。典型地,应用上述筛选方法之一,然而,也可应用任何其它方法,例如观测活生物的生

理性能。

[0731] 使用已知的标准筛选规程，可以测量本发明化合物的抗病毒活性。例如，使用下述的一般规程，可以测量化合物的抗病毒活性。

[0732] 呼吸道合胞病毒 (RSV) 抗病毒活性和细胞毒性测定

[0733] 抗 RSV 活性

[0734] 针对 RSV 的抗病毒活性在 Hep2 细胞中使用体外细胞保护测定来确定。在该测定中，抑制病毒复制的化合物展示针对病毒诱发的细胞致死的细胞保护效应，其可以使用细胞生存力试剂来量化。所使用的方法与先前在公布的文献中所描述的方法相似 (Chapman 等人，Antimicrob Agents Chemother. 2007, 51(9) :3346-53)。

[0735] Hep2 细胞从 ATCC(Manassas, VI) 获得并被维持在补充有 10% 胎牛血清和青霉素 / 链霉素的 MEM 介质中。使细胞每周传代 2 次并保持在分汇合阶段。确定 RSV 菌株 A2(Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) 的商业储备液的效价，然后进行化合物测试以确定在 Hep2 细胞中产生期望的细胞病变效应的病毒储备液的适当稀释度。

[0736] 对于抗病毒测试，在测定之前 24 小时以 3,000 细胞 / 孔的密度将 Hep2 细胞接种入 96 孔板。在单独的 96 孔板上，将待测试的化合物在细胞培养基中逐次稀释。对于每种测试化合物，制备以 3- 倍连续稀释增量的八个浓度，且一式两份地将每个稀释以 100 μL/ 孔转移到具有接种的 Hep2 细胞的板上。随后，在细胞培养基中制备先前通过滴定确定的病毒储备液的适当稀释物，并将其以 100 μL/ 孔加入到包含细胞和逐次稀释的化合物的测试板中。每个板包括受感染的未经处理的细胞的三个孔和未受感染的细胞的三个孔，分别用作 0% 和 100% 病毒抑制对照。在受 RSV 感染之后，将测试板在组织培养培养箱中温育 4 天。在温育之后，RSV- 诱发的细胞病变效应使用 Cell TiterGlo 试剂 (Promega, Madison, WI)，随后读出发光来确定。计算相对于 0% 和 100% 抑制对照的每个测试浓度的抑制百分数，且每种化合物的 EC50 值通过非线性回归确定为抑制 RSV- 诱发的细胞病变效应 50% 的浓度。利巴韦林 (购自 Sigma, St. Louis, MO) 用作抗病毒活性的阳性对照。

[0737] 细胞毒性

[0738] 测试化合物的细胞毒性在未受感染的 Hep2 细胞中使用细胞生存力试剂以之前对于其它细胞类型所描述的相似方式与抗病毒活性平行确定 (Cihlar 等人，Antimicrob Agents Chemother. 2008, 52(2) :655-65)。与用于确定抗病毒活性的相同方案用于测量化合物细胞毒性，除了细胞没有受 RSV 感染之外。相反，将不含病毒的新鲜细胞培养基 (100 μL/ 孔) 加入到含细胞和预稀释化合物的测试板。然后温育细胞 4 天，随后使用 CellTiter Glo 试剂测试细胞生存力并读出发光。未经处理的细胞和用 50 μg/mL 嘌呤霉素 (Sigma, St. Louis, MO) 处理的细胞分别用作 100% 和 0% 细胞生存力对照。计算相对于 0% 和 100% 对照的每个测试化合物浓度的细胞生存力百分数，且 CC50 值通过非线性回归确定为减少细胞生存力 50% 的化合物浓度。

[0739]

化合物	EC50/ μM	CC50/ μM
1	0.48	>100

10	0.18	47
12	6.5	>100
13	34	>100
14	2.7	92
15	0.15	>100
16	3.3	>100

[0740] RSV RNP 制备

[0741] 按照从 Mason 等人 (1) 改良的方法制备 RSV 核糖核蛋白 (RNP) 复合物。将 HEp-2 细胞以 $7.1x10^4$ 个细胞 /cm^2 的密度铺在 MEM+10% 胎牛血清 (FBS) 中，且允许其在 37℃ (5%CO_2) 下附着过夜。在附着之后，用 35mL MEM+2%FBS 中的 RSV A2(MOI=5) 感染细胞。在感染后 20 小时，用补充有 2 μg/mL 放线菌素 D 的 MEM+2%FBS 代替培养基，并返回到 37℃，持续一个小时。然后用 PBS 洗涤细胞一次，并用 35mL 的 PBS+250 μg/mL 溶血卵磷脂处理一分钟，此后吸出所有的液体。通过将细胞刮入到 1.2mL 的缓冲液 A[50mM 乙酸 TRIS(pH8.0)、100mM 乙酸钾、1mM DTT 和 2 μg/mL 放线菌素 D] 中来收获细胞并通过重复经过 18 号注射针 (10 次) 溶解细胞。将细胞溶解产物放置在冰中 10 分钟，且然后在 4℃下以 2400g 离心 10 分钟。除去上清液 (S1)，且通过重复经过 18 号注射针 (10 次)，在补充有 1%Triton X-100 的 600 μL 的缓冲液 B[10mM 乙酸 TRIS(pH8.0)，10mM 乙酸钾和 1.5mM $MgCl_2$] 中破坏沉淀 (P1)。将经再悬浮的沉淀放置在冰中 10 分钟，且然后在 4℃下以 2400g 离心 10 分钟。除去上清液 (S2)，并在补充有 0.5% 脱氧胆酸和 0.1%Tween40 的 600 μL 的缓冲液 B 中破坏沉淀 (P2)。将经再悬浮的沉淀放置在冰中 10 分钟，且然后在 4℃下以 2400g 离心 10 分钟。收集包含富集的 RSV RNP 复合物的上清液 (S3) 部分，且通过 280nm 下的 UV 吸光度确定蛋白质浓度。在 -80℃下储存经等分的 RSV RNP S3 部分。

[0742] RSV RNP 测定

[0743] 转录反应包含在 30 μL 的反应缓冲液 [50mM TRIS- 乙酸酯 (pH8.0)、120mM 乙酸钾、5% 甘油、4.5mM $MgCl_2$、3mM DTT、2mM 乙二醇 - 双 (2- 氨基乙基醚) - 四乙酸 (EGTA)、50 μg/mL BSA、2.5U RNasin(Promega)、ATP、GTP、UTP、CTP 和 1.5uCi[α-^{32}P]NTP(3000Ci/mmol)] 中的 25 μg 的粗制 RSV RNP 复合物。用于转录测定的放射标记的核苷酸被选择为匹配正在评价其 RSV RNP 转录的抑制的核苷酸类似物。加入以其 K_m(ATP=20 μM，GTP=12.5 μM，UTP=6 μM 和 CTP=2 μM) 的一半的最终浓度的冷的竞争性的 NTP。以 100 μM 的最终浓度加入三种剩下的核苷酸。

[0744] 为了确定核苷酸类似物是否抑制 RSV RNP 转录，使用 5 倍增量的 6 步连续稀释加入化合物。在 30℃温育 90 分钟之后，用 350 μL 的 Qiagen RLT 溶菌缓冲液停止 RNP 反应，且使用 Qiagen RNeasy96 试剂盒纯化 RNA。将纯化的 RNA 在 RNA 样品装载缓冲液 (Sigma) 中在 65℃下变性 10 分钟，且在包含 2M 甲醛的 1.2% 琼脂糖 /MOPS 凝胶中运行。干燥琼脂糖凝胶，并将其暴露于 Storm 磷屏成像筛，且使用 Storm 磷屏成像 (phosphorimager)(GE

Healthcare) 显色。通过两个双份的非线性回归分析来计算将总放射标记转录物减少 50% 的化合物浓度 (IC_{50})。

[0745] 参考文献

[0746] Mason, S., Lawetz, C., Gaudette, Y., Do, F., Scouten, E., Lagace, L., Simoneau, B. and Liuzzi, M. (2004) Polyadenylation-dependent screening assay for respiratory syncytial virus RNA transcriptase activity and identification of an inhibitor. Nucleic Acids Research, 32, 4758-4767。

[0747]

化合物	IC50/μM
6	3.6
17	1.5
18	1.6
19	1.5
20	0.8

[0748] 副流感病毒细胞保护测定的描述

[0749] 副流感病毒细胞保护测定使用 Vero 细胞和副流感病毒 3 菌株 C243。简要地说，在测试化合物的存在下混合病毒和细胞，并温育 7 天。病毒被预滴定，使得对照孔呈现出由于病毒复制引起的 85% 至 95% 的细胞生存力损失。因此，当化合物防止病毒复制时，观察到抗病毒效果或细胞保护。每个测定板包含细胞对照孔（仅细胞）、病毒对照孔（细胞加病毒）、化合物毒性对照孔（仅细胞加化合物）、化合物比色对照孔（仅化合物）以及实验孔（化合物 + 细胞 + 病毒）。由 MTS (CellTiter®96 Reagent, Promega, Madison WI) 染料减少测定细胞保护和化合物细胞毒性。确定并报告病毒细胞病变影响 (CPE) 的减少 %；当在剂量响应中测试化合物时，IC_{50}（抑制 50% 病毒复制的浓度）、TC_{50}（导致 50% 细胞死亡的浓度）和计算的 TI（治疗指数 TC_{50}/IC_{50}）与抗病毒活性和化合物细胞毒性的图形表示一起提供。每个测定包括用作阳性对照的利巴韦林。

[0750] 细胞制备

[0751] 从美国典型培养物保藏中心 (ATCC, Rockville, Maryland) 获得 Vero 细胞（肾，非洲绿猴，Cercopithecus aethiops），并使其在补充有 10% 胎牛血清 (FBS)、2.0mM L- 谷氨酰胺、100 单位 /ml 青霉素和 100 μg/ml 链霉素（“生长介质”）的达尔伯克氏改良伊格尔培养基 (DMEM) 中生长。使用标准细胞培养物技术以 1 :10 的分流比一周两次地继代培养该细胞。使用血球计数仪和台盼蓝排除法进行总细胞数和生存力百分数测定。对于测定中使用的细胞，细胞生存力必须大于 95%。在测定前一天以 $1x10^4$ 个细胞 / 孔的浓度在 96 孔组织培养板中接种细胞。

[0752] 病毒制备

[0753] 用于本测定的病毒是副流感病毒 3 菌株 C243。从美国典型培养物保藏中心 (ATCC)

获得该病毒，并使其在 Vero 细胞中生长以便产生储备病毒池。对于每次测定，从冰箱（-80℃）移除病毒的预滴定等分部分，并允许在生物学安全柜中将其缓慢地解冻到室温。将病毒再悬浮并稀释到组织培养基中，使得加入到每个孔的病毒的量是被确定为产生感染后 6-7 天在 85% 到 95% 的细胞杀死之间的量。

[0754] 用于细胞生存力的 MTS 染色

[0755] 在测定终止时（感染后 7 天），用可溶的基于四唑鎓的染料 MTS(3-(4,5- 二甲基噻唑 -2- 基)-5-(3- 羧基甲氧基苯基)-2-(4- 磺苯基)-2H- 四唑鎓；**CellTiter®96** Reagent，Promega) 染色测定板以便确定细胞生存力并量化化合物毒性。由代谢活性细胞的线粒体酶代谢 MTS 以产生可溶的甲臜产物，允许迅速定量分析细胞生存力和化合物细胞毒性。该试剂是不需要在使用之前制备的稳定单一溶液。在测定终止时，将 20-25 μL 的 MTS 试剂加入每个孔，且然后在 37℃、5%CO_2 下温育微量滴定板 4-6 小时以评估细胞生存力。使用粘合剂板密封器代替盖子，经密封的板倒转若干次以混合可溶的甲臜产物，且在 490/650nm 下按分光光度法用分子装置 Vmax 或 SpectraMax Plus 板读数器对该板读数。

[0756] 数据分析

[0757] 使用内部计算机程序，计算细胞病变效应 (CPE) 减少 %、细胞生存力 %、IC_{25}、IC_{50}、IC_{95}、TC_{25}、TC_{50}和 TC_{95}和其它指标，且显示图形化结果概要。在打印输出中提供带有数据的图形表示的抗病毒活性和毒性两者的原始数据，总结了单独化合物活性。下表示出所选择的化合物对副流感病毒 3 病毒的活性。

[0758]

化合物	IC50/μM	TC50/μM
1	1.71	>30
14	5.23	>30

[0759] 根据且取决于所选择的特定的活性化合物或是否存在药物载体以及制剂的类型和所采用的施用模式，所描述的测定中观察到的具体的药理学和生物化学反应可以改变，且根据本发明的实践，涵盖这样的预期的结果中的变化或差异。

[0760] 在上文引用的所有出版物、专利和专利文件，都通过参考并入本文，如同单独地通过引用并入本文。

[0761] 已经参考不同的具体的和优选的实施方案和技术描述了本发明。但是，本领域技术人员会理解，当保持在本发明的精神和范围内时，可以作出许多变化和修改。