

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880003858.6

[51] Int. Cl.

C07H 19/23 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 12 月 23 日

[11] 公开号 CN 101611046A

[22] 申请日 2008.1.11

[21] 申请号 200880003858.6

[30] 优先权

[32] 2007.1.12 [33] US [31] 60/880,278

[86] 国际申请 PCT/US2008/050929 2008.1.11

[87] 国际公布 WO2008/089105 英 2008.7.24

[85] 进入国家阶段日期 2009.8.3

[71] 申请人 拜奥克里斯特制药公司

地址 美国阿拉巴马州

[72] 发明人 Y·S·巴布 P·钱德

V·S·库马 P·L·科蒂安

吴明万

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 付磊

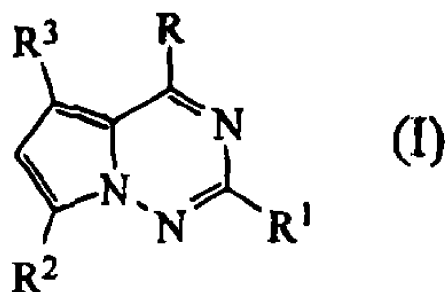
权利要求书 17 页 说明书 74 页

[54] 发明名称

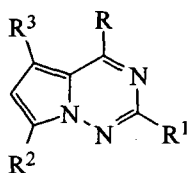
抗病毒的核苷类似物

[57] 摘要

本发明提供如本文所述的式(I)化合物, 以及包含此化合物的药物组合物, 和用于制备此化合物的合成方法和中间体。式(I)化合物用作抗病毒剂和/或抗癌药物。



1. 一种式 I 化合物或其可药用盐或前药:



(I)

其中:

R 是 OR_a 、 SR_a 、 NR_aR_b 、 $\text{NR}_a\text{NR}_b\text{R}_c$ 、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、芳基、取代芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{-CH}(\text{NHR}_a)\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S-烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S-芳基}$ 、Cl、F、Br、I、CN、 COOR_a 、 CONR_aR_b 、 $\text{NHC}(=\text{NR}_a)\text{NHR}_b$ 、 NR_aOR_b 、 NR_aNO 、 NHCONHR_a 、 $\text{NR}_a\text{N}=\text{NR}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{N}=\text{CHR}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{S})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $\text{CH}=\text{N-OR}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(=\text{NH})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_b\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{O-C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{-OR}_a$ 、 $\text{ONH-C}(\text{O})\text{O-烷基}$ 、 $\text{ONHC}(\text{O})\text{O-芳基}$ 、 ONR_aR_b 、 SNR_aR_b 、 $\text{S-ONR}_a\text{R}_b$ 、CHO、 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、硝基、 $\text{C}(=\text{NR}_a)\text{OR}_b$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$; 并且 R^3 是 H、CN、 NO_2 、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、 $\text{CH}=\text{CF}_2$ 、 $\text{CH}(=\text{NR}_a)\text{OR}_b$ 、CHO、 $\text{CH}=\text{CH-OCH}_3$ 、 NHCONH_2 、 NHCSNH_2 、 CONR_aR_b 、 CSNR_aR_b 、 CO_2R_a 、烷氧基、 NH_2 、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、(1,3-噁唑-2-基)、(1,3-噁唑-5-基)、(1,3-噻唑-2-基)、(咪唑-2-基)、(2-氧[1,3]二硫-4-基)、(呋喃-2-基)、(2H[1,2,3]三唑-4-基)、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ 、酰基、取代酰基、 OR_a 、 $\text{C}(=\text{NR}_a)\text{R}_b$ 、 $\text{CH}=\text{NNR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{CH}=\text{NOR}_a$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_a)_2$ 、 $\text{B}(\text{OR}_a)_2$ 、 $\text{C}\equiv\text{C-C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S-烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S-芳基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S}(\text{O})\text{-烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S}(\text{O})\text{-芳基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S}(\text{O}_2)\text{-烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S}(\text{O}_2)\text{-芳基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{-OR}_a$; 或者 R 和 R^3 与其连接的原子一起可形成环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂环烷基、取代杂环烷基、杂芳基或取代杂芳基;

n 是 0-5;

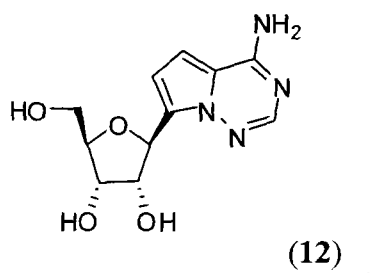
R^1 是 H、 NR_aR_b 、Cl、F、 OR_a 、 SR_a 、 NHCOR_a 、 NHSO_2R_a 、 NHCONHR_a 、CN、烷基、芳基、 ONR_aR_b 或 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$;

R^2 是核苷糖基;

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自 H、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、环烷基、杂环基、芳基、取代芳基、酰基、取代酰基、 SO_2 -烷基、氨基、取代氨基和 NO; 或者 R_a 和 R_b 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉基环; 或者 R_b 和 R_c 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉基环; 以及

R_c 和 R_d 独立地选自 H、烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代杂芳基; 或者 R_c 和 R_d 与其连接的 N 原子一起可形成杂环烷基、取代杂环烷基、杂芳基或取代杂芳基;

条件是所述式(I)化合物不是式(12)化合物

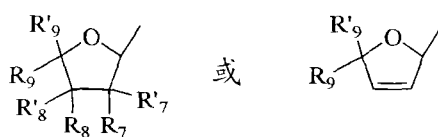


2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是 OR_a 、Cl、 SR_a 、 NR_aR_b 或 $NR_aNR_bR_c$ 。

3. 权利要求 1-2 任一项的化合物, 其中 R 是羟基、氯、甲氧基、巯基、氨基、甲氨基、异丙氨基、丙氨基、乙氨基、二甲氨基、环丙基氨基、2-氨基乙氨基、1-(2-羟乙基)胍基、胍基、1-甲基胍基、吡丁啶基或吡咯烷基。

4. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 R^1 是 H 或 NR_aR_b 。

5. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 是:

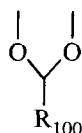


其中:

R_7 是 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F; 且 R'_7 是 H、F、OH、O-烷基、烷基、

取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基或取代炔基；或者 R_7 和 R'_7 可一起是 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_7 和 R'_7 不都是 OH；并且当 R_7 和 R'_7 之一是 NH_2 时，则另一个不是 OH；且当 R_7 和 R'_7 之一是 N_3 时，则另一个不是 OH；

R_8 是 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F；且 R'_8 是 H、F、OH、O-烷基、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基或取代炔基；或者 R_8 和 R'_8 可一起是 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_8 和 R'_8 不都是 OH；且当 R_8 和 R'_8 之一是 NH_2 时，则另一个不是 OH；且当 R_8 和 R'_8 之一是 N_3 时，则另一个不是 OH；或者 R_7 和 R_8 一起可形成

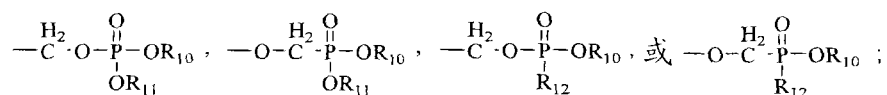


其中： R_{100} 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基或杂芳基；其中 R_{100} 的任何 C_{1-12} 烷基和 C_{3-8} 环烷基是未取代或被 1-3 个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基和 C_{1-4} 烷氧基；并且其 R_{100} 的任何芳基或杂芳基是未取代或被 1-5 个独立地选自 R_{101} 的取代基取代；

各 R_{101} 独立地是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基(alkylsulfoyl)、氰基、硝基、氨基、苯基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基；

R_9 是 H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ；

R'_9 是 CH_2OR_{14} 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 $CHFOH$ 、 CF_2OH 、 CH_2 -二磷酸基团、 CH_2 -三磷酸基团，



R_{10} 和 R_{11} 各自独立地是 H、烷基、芳基、取代芳基、酰氧基烷基或 $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$ ；

R_{12} 是 N-连接的氨基酸残基(例如 $-NH-CH(CH_3)CO_2$ 烷基或 $-NH-CH(\text{异丙基})-CO_2$ 烷基)；

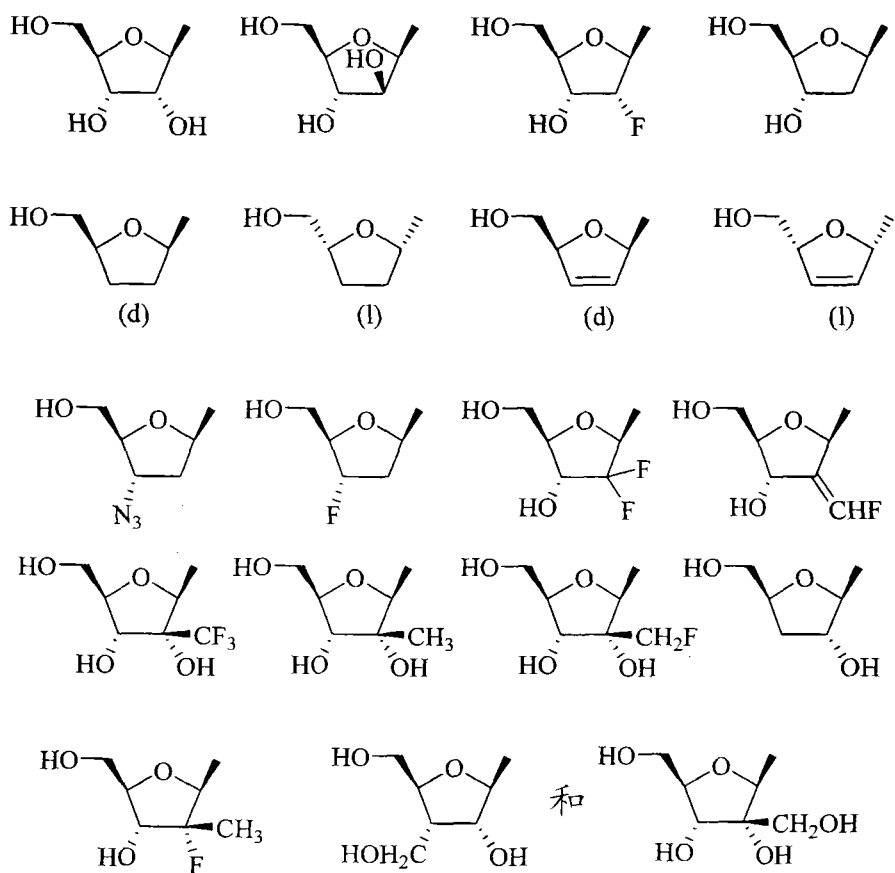
R_{13} 是 H、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2F 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2N_3 、 $CH_2CH_2N_3$ 、 CH_2NH_2 或 $CH_2CH_2NH_2$;

R_{14} 是 H;

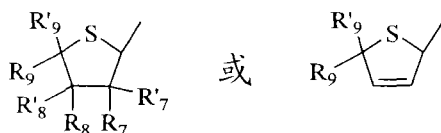
n 是 2-5; 并且

m 是 10-20。

6. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 选自:



7. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 是:

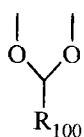


其中:

R_7 是 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F; 且 R'_7 是 H、F、OH、O-烷基、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基或取代炔基; 或者 R_7 和 R'_7 可一

起是=CH₂、=CHF; 其中 R₇ 和 R'₇ 不都是 OH; 并且当 R₇ 和 R'₇ 之一是 NH₂ 时, 则另一个不是 OH; 且当 R₇ 和 R'₇ 之一是 N₃ 时, 则另一个不是 OH;

R₈ 是 H、OR₁₄、N₃、NH₂ 或 F; 且 R'₈ 是 H、F、OH、O-烷基、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基或取代炔基; 或者 R₈ 和 R'₈ 可一起是=CH₂、=CHF; 其中 R₈ 和 R'₈ 不都是 OH; 且当 R₈ 和 R'₈ 之一是 NH₂ 时, 则另一个不是 OH; 且当 R₈ 和 R'₈ 之一是 N₃ 时, 则另一个不是 OH; 或者 R₇ 和 R₈ 一起可形成

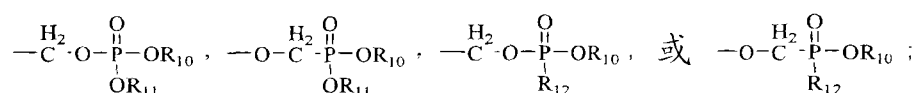


其中: R₁₀₀ 是 C₁₋₁₂ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、芳基或杂芳基; 其中 R₁₀₀ 的任何 C₁₋₁₂ 烷基和 C₃₋₈ 环烷基是未取代或被 1-3 个选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、羧基和 C₁₋₄ 烷氧基; 并且其 R₁₀₀ 的任何芳基或杂芳基是未取代或被 1-5 个独立地选自 R₁₀₁ 的取代基取代;

各 R₁₀₁ 独立地是卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基磺酰基(alkylsulfoyl)、氰基、硝基、氨基、苯基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基、C₁₋₄ 烷酰基、C₁₋₄ 烷酰氧基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基;

R₉ 是 H、CH₃、C₂H₅ 或 N₃;

R'₉ 是 CH₂OR₁₄、CH₂F、CH₂SH、CHFOH、CF₂OH、CH₂-二磷酸基团、CH₂-三磷酸基团,



R₁₀ 和 R₁₁ 各自独立地是 H、烷基、芳基、取代芳基、酰氧基烷基或 (CH₂)_n-O-(CH₂)_mCH₃;

R₁₂ 是 N-连接的氨基酸残基(例如 -NH-CH(CH₃)CO₂ 烷基或 -NH-CH(异丙基)-CO₂ 烷基);

R₁₃ 是 H、CH₃、C₂H₅、CH₂F、CH₂OH、CH₂CH₂F、CH₂CH₂OH、CH₂N₃、

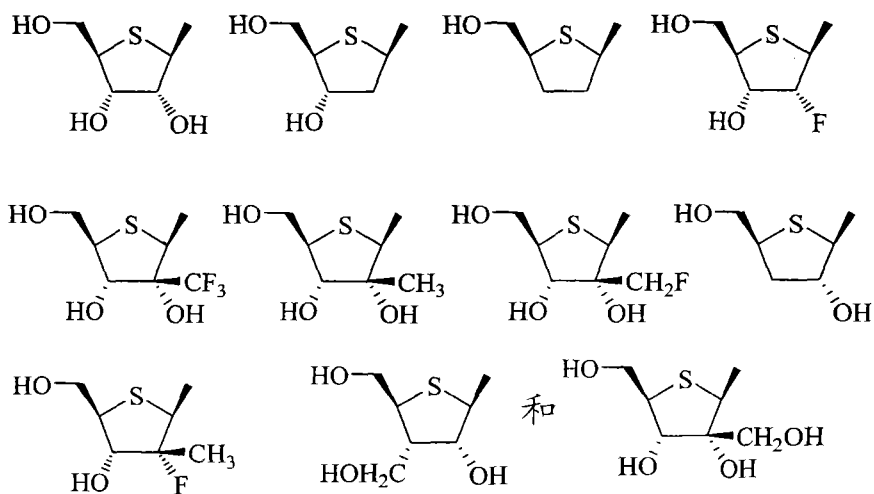
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 CH_2NH_2 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;

R_{14} 是 H;

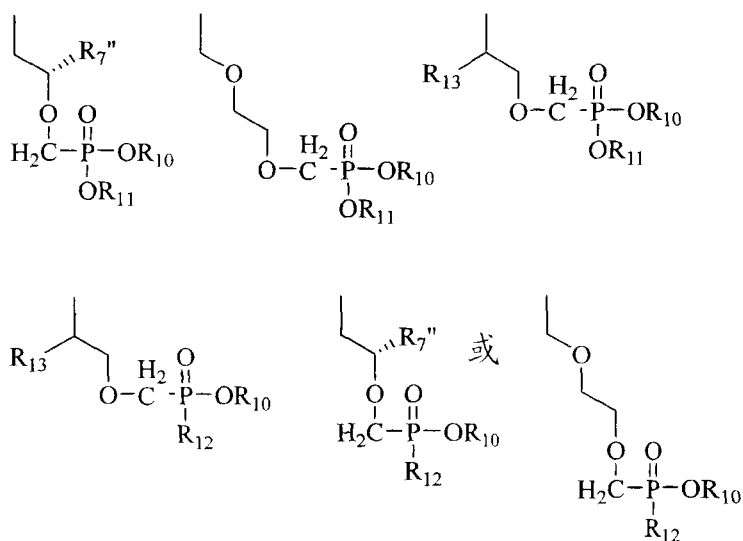
n 是 2-5; 并且

m 是 10-20。

8. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 选自:



9. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 是:



其中

R_7'' 是烷基或取代烷基;

R_{10} 和 R_{11} 各自独立地是 H、烷基、芳基、取代芳基、酰氧基烷基或

$(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_m\text{CH}_3$;

R_{12} 是 N-连接的氨基酸残基(例如 $\text{-NH-CH(CH}_3\text{)CO}_2$ 烷基或 -NH-CH(异丙基)-CO_2 烷基);

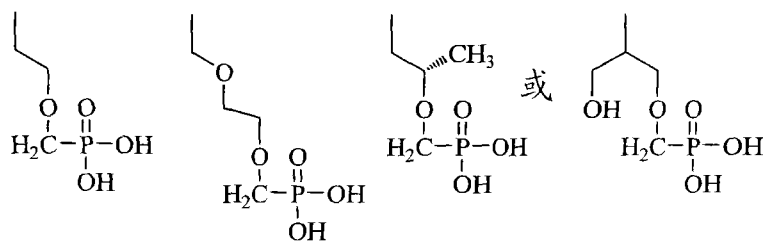
R_{13} 是 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2F 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CH_2N_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 CH_2NH_2 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;

R_{14} 是 H ;

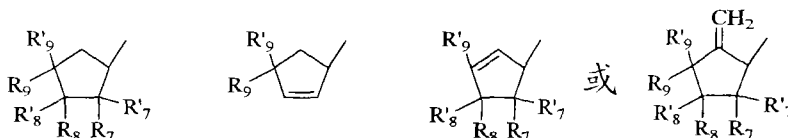
n 是 2-5; 以及

m 是 10-20。

10. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R 是:



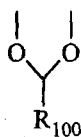
11. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 是:



其中:

R_7 是 H 、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F ; 且 R'_7 是 H 、 F 、 OH 、 O-烷基 、 烷基 、 取代烷基 、 链烯基 、 取代链烯基 、 炔基 或 取代炔基 ; 或者 R_7 和 R'_7 可一起是 =CH_2 、 =CHF ; 其中 R_7 和 R'_7 不都是 OH ; 并且当 R_7 和 R'_7 之一是 NH_2 时, 则另一个不是 OH ; 且当 R_7 和 R'_7 之一是 N_3 时, 则另一个不是 OH ;

R_8 是 H 、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F ; 且 R'_8 是 H 、 F 、 OH 、 O-烷基 、 烷基 、 取代烷基 、 链烯基 、 取代链烯基 、 炔基 或 取代炔基 ; 或者 R_8 和 R'_8 可一起是 =CH_2 、 =CHF ; 其中 R_8 和 R'_8 不都是 OH ; 且当 R_8 和 R'_8 之一是 NH_2 时, 则另一个不是 OH ; 且当 R_8 和 R'_8 之一是 N_3 时, 则另一个不是 OH ; 或者 R_7 和 R_8 一起可形成

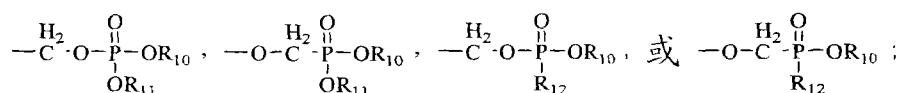


其中： R_{100} 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基或杂芳基；其中 R_{100} 的任何 C_{1-12} 烷基和 C_{3-8} 环烷基是未取代或被 1-3 个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基和 C_{1-4} 烷氧基；并且其 R_{100} 的任何芳基或杂芳基是未取代或被 1-5 个独立地选自 R_{101} 的取代基取代；

各 R_{101} 独立地是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基(alkylsulfoyl)、氰基、硝基、氨基、苯基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基；

R_9 是 H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ；

R'_9 是 CH_2OR_{14} 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 $CHFOH$ 、 CF_2OH 、 CH_2 -二磷酸基团、 CH_2 -三磷酸基团，



R_{10} 和 R_{11} 各自独立地是 H、烷基、芳基、取代芳基、酰氧基烷基或 $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$ ；

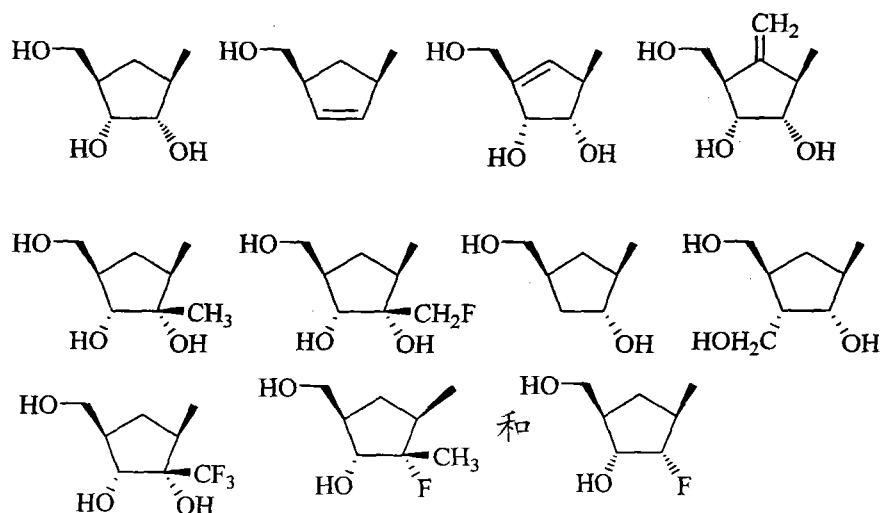
R_{12} 是 N-连接的氨基酸残基(例如 $-NH-CH(CH_3)CO_2$ 烷基或 $-NH-CH(\text{异丙基})-CO_2$ 烷基)；

R_{14} 是 H；

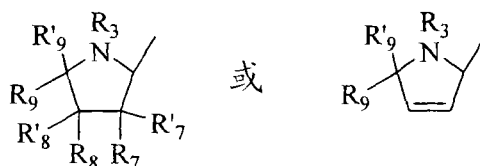
n 是 2-5；且

m 是 10-20。

12. 权利要求 1-4 任一项的化合物，其中 R^2 选自：



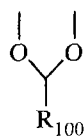
13. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 是:



其中:

R_7 是 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F; 且 R'_7 是 H、F、OH、O-烷基、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基或取代炔基; 或者 R_7 和 R'_7 可一起是 $=CH_2$ 、 $=CHF$; 其中 R_7 和 R'_7 不都是 OH; 并且当 R_7 和 R'_7 之一是 NH_2 时, 则另一个不是 OH; 且当 R_7 和 R'_7 之一是 N_3 时, 则另一个不是 OH;

R_8 是 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F; 且 R'_8 是 H、F、OH、O-烷基、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基或取代炔基; 或者 R_8 和 R'_8 可一起是 $=CH_2$ 、 $=CHF$; 其中 R_8 和 R'_8 不都是 OH; 且当 R_8 和 R'_8 之一是 NH_2 时, 则另一个不是 OH; 且当 R_8 和 R'_8 之一是 N_3 时, 则另一个不是 OH; 或者 R_7 和 R_8 一起可形成

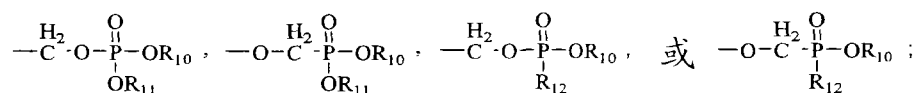


其中: R_{100} 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基或杂芳基; 其中 R_{100} 的任何 C_{1-12} 烷基和 C_{3-8} 环烷基是未取代或被 1-3 个选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、羧基和 C_{1-4} 烷氧基; 并且其 R_{100} 的任何芳基或杂芳基是未取代或被 1-5 个独立地选自 R_{101} 的取代基取代;

各 R_{101} 独立地是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基(alkylsulfoyl)、氰基、硝基、氨基、苯基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基;

R_9 是 H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ;

R'_9 是 CH_2OR_{14} 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 $CHFOH$ 、 CF_2OH 、 CH_2 -二磷酸基团、 CH_2 -三磷酸基团,



R_{10} 和 R_{11} 各自独立地是 H、烷基、芳基、取代芳基、酰氧基烷基或 $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$;

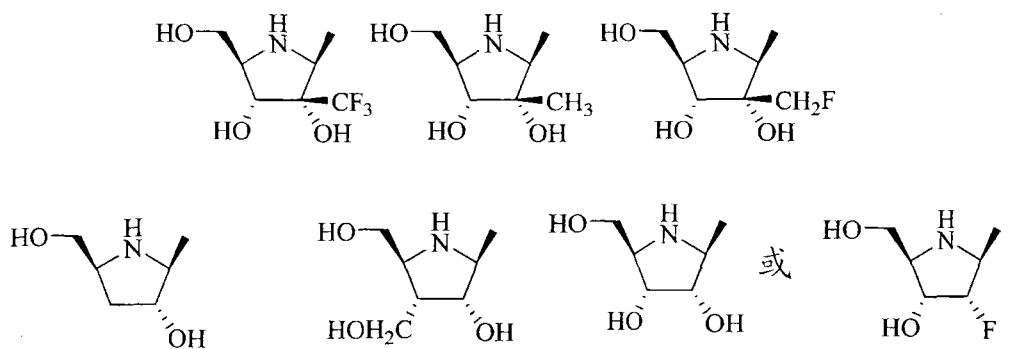
R_{12} 是 N-连接的氨基酸残基(例如 $-NH-CH(CH_3)CO_2$ 烷基或 $-NH-CH(\text{异丙基})-CO_2$ 烷基); 以及

R_{14} 是 H;

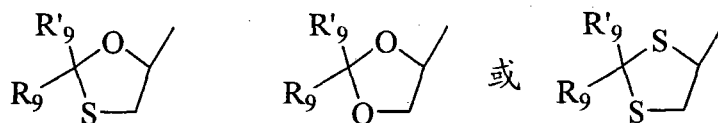
n 是 2-5; 且

m 是 10-20.

14. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 是:



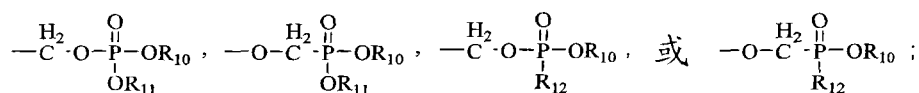
15. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R 是:



其中

R_9 是 H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ;

R'_9 是 CH_2OR_{14} 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 $CHFOH$ 、 CF_2OH 、 CH_2 -二磷酸基团、 CH_2 -三磷酸基团,



R_{10} 和 R_{11} 各自独立地是 H、烷基、芳基、取代芳基、酰氧基烷基或 $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$;

R_{12} 是 N-连接的氨基酸残基(例如 $-NH-CH(CH_3)CO_2$ 烷基或 $-NH-CH(\text{异丙基})-CO_2$ 烷基);

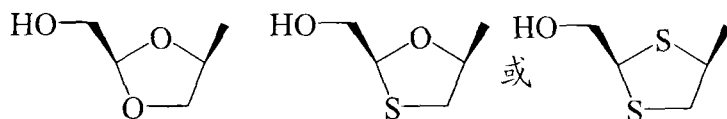
R_{13} 是 H、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2F 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2N_3 、 $CH_2CH_2N_3$ 、 CH_2NH_2 或 $CH_2CH_2NH_2$;

R_{14} 是 H;

n 是 2-5; 以及

m 是 10-20。

16. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 是:



17. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R 是核糖, 2-甲基核糖, 2-脱氧核糖; 2-脱氧-2-氟核糖; 阿拉伯糖; 2-脱氧-2-氟阿拉伯糖; 2,3-二脱氧核糖; 2,3-二脱氧-2-氟阿拉伯糖; 2,3-二脱氧-3-氟核糖; 2,3-二脱氧-2,3-二脱氢核糖; 2,3-二脱氧-3-叠氮基核糖; 2,3-二脱氧-3-硫杂核糖或 2,3-二脱氧-3-氧杂核糖; 或其可药用盐或前药。

18. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 是硫代核糖, 2-脱氧硫代核糖; 2-脱氧-2-氟硫代核糖; 硫代阿拉伯糖; 2-脱氧-2-氟硫代阿拉伯糖; 2,3-二脱氧硫代核糖; 2,3-二脱氧-2-氟硫代阿拉伯糖; 2,3-二脱氧-3-氟硫代核糖; 2,3-二脱氧-2,3-二脱氢硫代核糖或 2,3-二脱氧-3-叠氮基硫代核糖; 或其可药用盐或前药。

19. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 是 4-羟甲基-环戊-2-烯; 2,3-二羟基-4-羟甲基环戊-4-烯; 3-羟基-4-羟甲基环戊烷; 2-羟基-4-羟甲基环戊烯; 2-氟-3-羟基-4-羟甲基环戊烷; 2,3-二羟基-4-羟甲基-5-亚甲基环戊烷; 4-羟甲基环戊烷, 2,3-二羟基-4-羟甲基环戊烷或 2,3-二羟甲基环丁烷; 或其可药用盐或前药。

20. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R^2 是 4-羟甲基-吡咯烷; 2,3-二羟基-4-羟甲基吡咯烷; 2/3-羟基-4-羟甲基吡咯烷; 2-氟-3-羟基-4-羟甲基吡咯烷或 3-氟-2-羟基-4-羟甲基-吡咯烷; 或其可药用盐或前药。

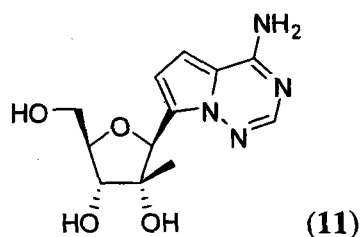
21. 权利要求 1-20 任一项的化合物, 其中 R^3 是 CN、 NO_2 、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、 $\text{CH}=\text{CF}_2$ 、 $\text{CH}(=\text{NR}_a)\text{OR}_b$ 、 CHO 、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{OCH}_3$ 、 NHCONH_2 、 NHCSNH_2 、 CONR_aR_b 、 CSNR_aR_b 、 CO_2R_a 、烷氧基、 NH_2 、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、(1,3-噁唑-2-基)、(1,3-噁唑-5-基)、(1,3-噻唑-2-基)、(咪唑-2-基)、(2-氧[1,3]二硫-4-基)、(呋喃-2-基)、(2H[1,2,3]三唑-4-基)、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ 、酰基、取代酰基、 OR_a 、 $\text{C}(=\text{NR}_a)\text{R}_b$ 、 $\text{CH}=\text{NNR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{CH}=\text{NOR}_a$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_a)_2$ 、 $\text{B}(\text{OR}_a)_2$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ -S-烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ -S-芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -S(O)-烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ -S(O)-芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ -S(O₂)-烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ -S(O₂)-芳基, 或 $(\text{CH}_2)_n$ -SO₂NR_aR_b、 $(\text{CH}_2)_n$ -OR_a。

22. 权利要求 1-20 任一项的化合物, 其中 R^3 是 CN、取代烷基、链烯基、 CONR_aR_b 、 CO_2R_a 、卤素或 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 。

23. 权利要求 1-20 任一项的化合物, 其中 R^3 是 CN、羟甲基、1,2-二羟基乙基、乙烯基、氨基羰基、甲氧基羰基、羧基、氟、溴或 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 。

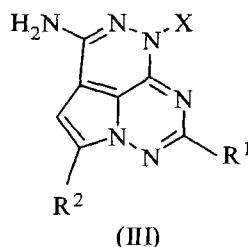
24. 权利要求 1-22 任一项的化合物, 其中 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自 H、烷基和取代烷基; 或者 R_a 和 R_b 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉基环; 或者 R_b 和 R_c 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉基环。

25. 权利要求 1 的化合物, 其是下式(11)的化合物:



或其可药用盐或前药。

26. 权利要求 1 的化合物, 其是下式(III)的化合物:



或其可药用盐或前药; 其中 X 是 H 或烷基。

27. 权利要求 1-26 任一项的化合物, 其是前药。

28. 权利要求 1-27 任一项的化合物, 其包含一个或多个一-、二-或三-磷酸基团。

29. 权利要求 1-27 任一项的化合物, 其包含一个或多个一-磷酸基团。

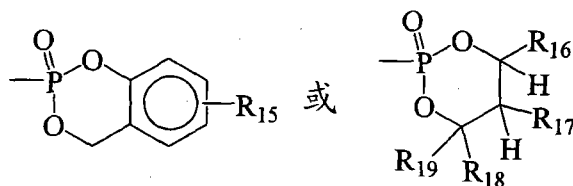
30. 权利要求 28 的化合物, 其中一-、二-或三-磷酸基团上的一个或多个侧羟基已被转化为烷氧基、取代烷氧基、芳氧基或取代芳氧基基团。

31. 权利要求 28 的化合物, 其中一-、二-或三磷酸基团上的一个或多个侧羟基已被转化为 R_y -O-基团; 其中各 R_y 独立地是 1-20 个碳原子的支链或直链、饱和或不饱和链, 其中所述一个或多个碳原子任选被-O-或-S-置换, 且其中一个或多个碳原子任选被氧代(=O)或硫代(=S)取代。

32. 权利要求 28 的化合物, 其中一-、二-或三-磷酸基团上的一个或多个侧羟基已被转化为 R_z -N-基团; 其中各 R_z 是氨基酸残基。

33. 权利要求 32 的化合物, 其中所述氨基酸是天然氨基酸。

34. 权利要求 1-23 任一项的化合物, 其是包含一或多个下式基团的前药:



其中:

R_{15} 是 H、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、环烷基、取代环烷基、杂芳基、取代杂芳基、杂环、取代杂环或氨基酸;

R_{16} 是 H, 任选取代的单环芳基或任选取代的单环杂芳基; 并且 R_{17} 是 H、卤素、CN、 $-\text{CO}-R_{20}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{O}-\text{COR}_{20}$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SCOR}_{20}$ 、 $-\text{S}-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{NHCOR}_{21}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}_{21}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}_{22}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}_{22}$; 或者 R_{16} 和 R_{17} 通过另外 3-5 个原子连接形成任选包含一个杂原子的环基, 其在与磷相连的 O 的 β 和 γ 位与芳基稠合; 或者 R_{17} 和 R_{18} 如下所述相连;

或者 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是 H、烷基、芳基、杂环烷基、芳烷基、任选取代的单环芳基或任选取代的单环杂芳基; 或者 R_{18} 和 R_{19} 与另外 2-5 个原子连接形成任选包含 0-2 个杂原子的环基; 或 R_{17} 和 R_{18} 通过另外 3-5 个原子连接形成任选包含一个杂原子的环基, 且 R_{19} 为 H、烷基、芳基、杂环烷基、芳烷基、任选取代的单环芳基或任选取代的单环杂芳基;

R_{20} 是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

R_{21} 是 H、烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

R_{22} 是 H 或低级酰基;

n 是 2-5 的整数;

m 是 10-20 的整数; 并且

p 是 2-3 的整数。

35. 以下化合物:

(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇;

(2S,3R,4R,5R)-2-(4-(二甲氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇;

(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-5-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇;

(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-5-乙烯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇;

7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮;

4-氨基-7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-甲酰胺;

(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-5-(羟甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇;

(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-5-氟吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇;

4-氨基-7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-腈;

4-氨基-7-((2S,3R,4R,5R))-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-甲脒;

((2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基四氢三磷酸盐;

4-氨基-7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸甲酯;

4-氨基-7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸; 或

(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-5-(1,2-二羟基乙基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇;

或其可药用盐或前药。

36. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1-35 任一项所述的化合物和药学可接受载体。

37. 权利要求 36 的组合物, 其进一步包含一或多种另外的抗病毒剂。

38. 权利要求 37 的组合物, 其中所述一或多种抗病毒剂选自利巴

韦林、左旋韦林、三氮唑核苷、胸腺肽 α -1、丝氨酸蛋白酶抑制剂、肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂、干扰素- α 和聚乙二醇化干扰素- α (聚乙二醇干扰素- α)。

39. 权利要求 36-38 任一项的组合物，其进一步包含一或多种另外的 HCV 聚合酶抑制剂。

40. 权利要求 36-39 任一项的组合物，其进一步包含一或多种蛋白酶抑制剂。

41. 权利要求 36-40 任一项的组合物，其进一步包含利巴韦林。

42. 权利要求 36-41 任一项的组合物，其进一步包含干扰素- α 或聚乙二醇化干扰素- α (聚乙二醇干扰素- α)。

43. 权利要求 36 的组合物，其进一步包含一或多种抗癌药。

44. 权利要求 43 的组合物，其中所述一或多种抗癌药选自烷基化剂、抗代谢物、天然产物和激素药物。

45. 一种治疗动物体内病毒感染的方法，所述方法包含给予所述动物有效量的权利要求 1-35 任一项所述化合物或权利要求 36-42 任一项所述的组合物。

46. 权利要求 45 的方法，其中所述病毒感染选自：乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 A 和 B、鼻病毒、艾柯病毒、天花病毒、依波拉病毒和西尼罗病毒。

47. 权利要求 45 的方法，其中所述病毒感染是 HCV。

48. 权利要求 45-47 任一项的方法，其进一步包含给予所述动物一或多种另外的 HCV 聚合酶抑制剂。

49. 权利要求 45-48 任一项的方法，其进一步包含给予所述动物一或多种蛋白酶抑制剂。

50. 权利要求 45-49 任一项的方法，其进一步包含给予所述动物利巴韦林。

51. 权利要求 45-50 任一项的方法，其进一步包含给予所述动物干扰素- α 或聚乙二醇化干扰素- α (聚乙二醇干扰素- α)。

52. 一种治疗动物癌症的方法，所述方法包含给予所述动物有效量的权利要求 1-35 任一项所述化合物或权利要求 36 和 43-44 任一项所述的组合物。

53. 权利要求 52 的方法，其中给予一或多个其它抗癌化合物。

54. 权利要求 45-53 任一项的方法，其中所述动物是人。

55. 一种抑制病毒 RNA 或 DNA 聚合酶的方法，所述方法包含在体外或体内使聚合酶与有效抑制量的权利要求 1-35 任一项所述化合物接触。

56. 权利要求 55 的方法，其中所述病毒聚合酶是 RdRp。

57. 权利要求 1-35 任一项所述化合物，用于医学治疗。

58. 权利要求 1-35 任一项所述化合物在制备用于治疗动物病毒感染的药物中的用途。

59. 权利要求 1-35 任一项所述化合物在制备用于治疗动物癌症的药物中的用途。

抗病毒的核苷类似物

发明优先权

本申请要求 2007 年 1 月 12 日提交的美国临时申请 60/880278 的优先权。

发明背景

病毒疾病是全球引起死亡和经济损失的主要原因。

病毒的黄病毒科包括三个属：黄病毒属(包括登革热、西尼罗和黄热病病毒)，肝炎病毒属(HCV)和瘟病病毒(包括牛病毒性腹泻病毒、BVDV)。由该科成员引发的疾病状态和病症包括黄热病、登革热、日本脑炎、St. Louis 脑炎、乙型肝炎和丙型肝炎、西尼罗病和 AIDS。目前，人免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染是世界范围内最大量病毒相关性死亡的主要原因。尽管一些药物可用于治疗 HIV，但仅有很少的药物可用于治疗 HBV，没有药物可广泛用于治疗 HCV。

利巴韦林(1- β -D 呋喃核糖基-1-1,2,4-三唑-3-甲酰胺)为合成的、非干扰素诱导的广谱抗病毒核苷。利巴韦林结构上与鸟嘌呤核苷类似，具有体外抗几种 DNA 和 RNA 病毒的活性，所述病毒包括黄病毒科(Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2000)。利巴韦林在 40%的患者中可降低血清氨基转移酶水平，但其不能降低 HCV-RNA 的血清水平(Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2000)。因此，单用利巴韦林不能有效降低病毒 RNA 水平。另外，利巴韦林具有明显的毒性，已知可诱发贫血。

干扰素(IFN)为可购买得到的已用于治疗慢性肝炎近十年的化合物。IFN 为应答病毒感染时由免疫细胞产生的糖蛋白。IFN 抑制多种病毒包括 HCV 的病毒复制。当单独用于治疗丙型肝炎病毒感染时，IFN 抑制血清 HCV-RNA 至无法检测的水平。另外，IFN 可使血清氨基转移酶水平正常化。但很遗憾，IFN 的效果是暂时的，仅在 8%-9%慢性感染 HCV 的患者中可出现持续的效应(Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2000)。

HCV 为具有明确特征的 RNA-依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)和明确特

征的疾病进展有义链 ssRNA 病毒。据估计全世界范围内 HCV 已感染了 1.7 亿人，疾病的结果导致重要的健康危机。实际上，在接下来的几年内 HCV-相关的肝病和肝细胞癌所导致的死亡可能会超过由 AIDS 引起的死亡。埃及为世界上受其影响最严重的国家，据估计约 23% 的人带有该病毒；而在美国最近确定的慢性感染发病率为约 1.87% (270 万人)。HCV 感染在约 50% 的情况下变为慢性的。在这 50% 中，约 20% 发展为肝硬化，其可导致肝衰竭，包括肝细胞癌。

HCV 的 NS5B 区编码被认为是负责病毒基因组复制的 65 KDa RdRp。RdRp 充当所有有义链病毒复制所需的病毒复制酶催化亚单元。NS5B 蛋白已被精确鉴定，显示具有 RdRp 的保守 GDD 基序，并且已报道过其体外测定系统。细胞定位研究揭示，象 NS5A 一样，NS5B 在内质网中为膜相关的，这表明这两种蛋白在蛋白酶解加工过程后仍旧具有相关性。另外的证据表明 NS3、NS4A 和 NS5B 之间相互作用形成复合物从而作为 HCV 复制机制一部分来发挥作用。

NS5B 酶蛋白的 X-射线晶体结构已被确定，三个最近的出版物描述了该分子的罕见的形状。这种聚合酶的类扁平球体状的独一无二的形状，有助于增大指结构和指状突(fingers and thumb)亚区域之间的相互作用，使其活性位点可完全环绕，形成 15 Å 宽(across)和 20 Å 深的孔。模型研究显示 NS5B 酶蛋白可容纳模板引物而无需亚区域的大的移动，这表明该结构在聚合反应期间得以保留。来自黄病毒科和其它病毒科的各种成员的 RdRp 多肽已显示为保守的(J. A. Bruenn, *Nucleic Acids Research*, Vol. 19, No. 2 p. 217, 1991)。

目前，市场上没有针对 HCV 聚合酶安全有效的治疗药物。目前需要有效用于治疗病毒感染如 HCV、HIV 和 HBV 感染的治疗药物和治疗方法。

此外，目前还需要可有效用于治疗癌症的治疗药物和治疗方法。尽管在癌症的治疗上已出现了显著的成果，但其仍然是主要的健康问题。据报道在美国癌症导致的死亡率已高至 1:4。虽然在治疗癌症和其它疾病方面已取得一些进展，但仍然需要有效治疗癌症的新型药物。

发明概述

本发明提供了为病毒 RNA 和 DNA 聚合酶抑制剂的化合物(如来自

乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 A 和 B、鼻病毒、艾柯病毒、天花病毒、依波拉病毒和西尼罗病毒的聚合酶), 可用于治疗 HCV 及其它病毒感染(如黄病毒感染)和癌症。

因此, 本发明提供了如下所述的新型式 I 化合物或其可药用盐或前药。

本发明还提供了包含式 I 化合物或其可药用盐或前药和药学可接受载体的药物组合物。所述组合物可任选包含一种或多种另外的抗病毒剂或抗癌药物。

本发明还提供了一种治疗动物中病毒感染的方法, 其包含给予动物有效量的式 I 化合物或其可药用盐或前药。

本发明还提供了抑制病毒 RNA 或 DNA 聚合酶的方法, 其包含使所述聚合酶与有效抑制量的式 I 化合物或其可药用盐或前药接触(体外或体内)。

本发明还提供了治疗动物中癌症的方法, 其包含给予所述动物有效量的式 I 化合物或其可药用盐或前药。

本发明还提供了用于医学治疗(如用于治疗病毒感染或用于治疗癌症)的式 I 化合物或其可药用盐或前药。

本发明还提供了式 I 化合物或其可药用盐或前药在制备用于治疗动物(如人类)病毒感染的药物中的用途。

本发明还提供了式 I 化合物或其可药用盐或前药在制备用于治疗动物(如人类)癌症的药物中的用途。

本发明还提供了本文公开的用于制备式 I 化合物的新型合成中间体和合成方法。一些式 I 化合物可用做制备其它式 I 化合物的合成中间体。

发明详述

定义

如本文使用的, 术语“可药用盐”是指衍生自药学可接受碱、无机或有机酸的本公开的化合物。合适的酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、羧乙酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、三氟乙酸和苯磺酸。衍生自合适的碱的盐

包括但不限于与碱如钠和氨水形成的盐。

如本文使用的，术语“治疗”、“治疗”和“治疗”包括在疾病状态/病症的临床症状出现前给予化合物以预防任何症状，以及在疾病状态/病症的临床症状出现后给予化合物以减轻或消除疾病状态/病症的任何症状、外观(aspect)或特征。这种治疗不必绝对有用。

如本文使用的，术语“动物”是指包括哺乳动物的任何动物，如但不限于小鼠、大鼠、其它啮齿类、兔子、狗、猫、猪、牛、羊、马和灵长类。在本发明一个特定的实施方案中，所述动物为人。

提到治疗疾病状态/病症时所用的术语“治疗有效量”是指当单次剂量或多次剂量给药时，对疾病状态/病症的任何症状、外观或特征可具有可检测、阳性效果的单独化合物的量或包含在药物组合物中的化合物的量。该效果不需要绝对有益。

如本文使用的，“烷基”是指具有 1-6 个碳原子的烷基。该术语由以下基团举例说明，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等。在特定的实施方案中，烷基基团具有 1-4 个碳原子，并且是指低级烷基。

如本文使用的，术语“取代烷基”是指具有 1-3 个取代基的烷基，所述取代基选自烷氧基、烷氧基烷基、三(C₁-C₄烷基)甲硅烷基、取代烷氧基、酰基、取代酰基、酰氨基、酰氧基、氧基酰基、氨基、取代氨基、氨基酰基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、N₃、羧基、羧酸酯、巯基、硫代烷基、取代硫代烷基、硫代芳基、取代硫代芳基、硫代杂芳基、取代硫代杂芳基、硫代环烷基、取代硫代环烷基、硫代杂环基、取代硫代杂环基、环烷基、取代环烷基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基和取代杂环基。在本发明的一个特定实施方案中，术语“取代烷基”是指被 1-3 个取代基取代的烷基基团，所述取代基选自烷氧基、烷氧基烷基、三(C₁-C₄烷基)甲硅烷基、酰基、酰氨基、酰氧基、氧基酰基、氨基、氨基酰基、芳基、芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、N₃、羧基、羧酸酯、巯基、硫代烷基、硫代芳基、硫代杂芳基、硫代环烷基、硫代杂环基、环烷基、杂芳基和杂环基。

如本文使用的，术语“链烯基”或“烯烃”是指具有 2-10 个碳原子并具有至少 1 处不饱和烯键的链烯基。这类基团由以下基团举例说明：乙烯基(乙烯-1-基)、烯丙基、丁-3-烯-1-基等。

如本文使用的,术语“取代链烯基”是指具有 1-3 个取代基的链烯基,所述取代基选自上文取代烷基中描述的取代基。

如本文使用的,术语“炔基”或“炔烃”是指具有 2-10 个碳原子并具有至少一处不饱和炔键的炔基。这类基团由以下基团举例说明,但不限于乙炔-1-基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、1-甲基丙-2-炔-1-基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、丁炔-3-基等。

如本文使用的,术语“取代炔基”是指具有 1-3 个取代基的炔基基团,所述取代基选自上文取代烷基中描述的取代基。

术语“烷氧基”是指烷基-O-。

如本文使用的,术语“取代烷氧基”是指取代的烷基-O-。

如本文使用的,术语“酰基”是指以下基团:烷基-C(O)-、链烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、环烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、杂芳基-C(O)-和杂环基-C(O)。

如本文使用的,术语“取代酰基”是指以下基团:取代的烷基-C(O)-、取代的链烯基-C(O)-、取代的炔基-C(O)-、取代的环烷基-C(O)-、取代的芳基-C(O)-、取代的杂芳基-C(O)和取代的杂环基-C(O)-。

如本文使用的,术语“酰氨基”是指-C(O)NZ₁Z₂基团,其中各 Z₁和 Z₂独立地选自氢、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基和取代炔基,并且所述取代基如上文取代烷基的定义中描述。

如本文使用的,术语“酰氧基”是指以下基团:烷基-C(O)O-、取代的烷基-C(O)O-、链烯基-C(O)O-、取代的链烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、取代的炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、取代的芳基-C(O)O-、环烷基-C(O)O-、取代的环烷基-C(O)O-、杂芳基-C(O)O-、取代的杂芳基-C(O)O-、杂环基-C(O)O-和取代的杂环基-C(O)O-。

如本文使用的,术语“氧基酰基”是指以下基团:烷基-OC(O)-、取代的烷基-OC(O)-、链烯基-OC(O)-、取代的链烯基-OC(O)-、炔基-OC(O)-、取代的炔基-OC(O)-、芳基-OC(O)-、取代的芳基-OC(O)-、环烷基-OC(O)-、取代的环烷基-OC(O)-、杂芳基-OC(O)-、取代的杂芳基-OC(O)-、杂环基-OC(O)-和取代的杂环基-OC(O)-。

如本文使用的,术语“氨基”是指-NH₂。

如本文使用的,术语“取代氨基”是指-NZ₁Z₂,其中 Z₁和 Z₂如上文酰氨基定义中所描述的,条件是 Z₁和 Z₂不都是氢。

如本文使用的,术语“氨酰基”是指以下基团: $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 取代烷基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 环烷基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 取代环烷基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 链烯基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 取代链烯基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 炔基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 取代炔基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 取代芳基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 杂芳基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 取代杂芳基、 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 杂环基和 $-\text{NZ}_3\text{C}(\text{O})$ 取代杂芳基,其中 Z_3 是氢或烷基。

如本文使用的,术语“芳基”是指具有单环(如苯基)或多稠合环(如萘基或蒽基)的 6-14 个碳原子的一价芳环基,其中所稠合的环可为芳香性的,也可不为芳香性的。示例性芳基包括但不限于苯基和萘基。

如本文使用的,术语“取代芳基”是指被 1-3 个取代基取代的芳基基团,所述取代基选自烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基和取代炔基,以及在上文取代烷基的定义中描述的取代基。

如本文使用的,术语“芳氧基”是指芳基-O-,其实例包括但不限于苯氧基、萘氧基等。

如本文使用的,术语“取代芳氧基”是指取代的芳基-O-基团。

如本文使用的,术语“羧基”是指 $-\text{COOH}$ 或其盐。

如本文使用的,术语“羧酸酯”是指以下基团: $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代芳基。

如本文使用的,术语“环烷基”是指饱和或不饱和环烃环系,如包含 1-3 个环且每个环包含 3-7 个碳原子的环系。示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和金刚烷基。

如本文使用的,术语“取代环烷基”是指具有 1-5 个取代基的环烷基,所述取代基选自氧代($=\text{O}$)、硫代($=\text{S}$)、烷基、取代烷基,以及在取代烷基的定义中描述的取代基。

如本文使用的,术语“环烷氧基”是指-O-环烷基基团。

如本文使用的,术语“取代环烷氧基”是指-O-取代的环烷基基团。

如本文使用的,术语“甲酰基”是指 $\text{HC}(\text{O})-$ 。

如本文使用的,术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

如本文使用的,术语“杂芳基”是指具有 1-10 个碳原子且环上具有 1-4 个选自氧、氮、硫的杂原子的芳香基团。所述硫和氮原子还可以其氧化形式存在。这类杂芳基团可为单环(如吡啶基或呋喃基)或多稠合环(如喹啉基或苯并噻吩基),其中所述稠合环可以是或不是芳香性的和/或包含杂原子。示例性杂芳基包括但不限于包括吡啶基、吡咯基、噻吩

基、吲哚基、噻吩基和呋喃基的杂芳基。

如本文使用的，术语“取代杂芳基”是指被 1-3 个取代基取代的杂芳基，所述取代基选自与取代芳基定义取代基相同的取代基。

如本文使用的，术语“杂芳氧基”是指-O-杂芳基。

如本文使用的，术语“取代杂芳氧基”是指-O-取代杂芳基。

术语“杂环”或“杂环的”或“杂环烷基”是指具有单环或多稠合环的具有 1-10 个碳原子且环上具有 1-4 个选自氮、氧、硫的杂原子的饱和或不饱和基团(但不是杂芳基)，在稠合环系中，一个或多个环可为环烷基、芳基或杂芳基，条件是连接点是通过杂环基。所述硫和氮杂原子还可以其氧化形式存在。

术语“取代杂环”或“取代杂环的”或“取代杂环烷基”是指被 1-3 个与取代芳基定义相同的取代基取代的杂环基团。

杂环和杂芳基的实例包括但不限于吡啶、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、异吲哚、吲哚、二氢吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、茶基吡啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、卟啉、卟啉、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻嗪、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、酞酰亚胺、1,2,3,4-四氢异喹啉、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑烷、噻吩、苯并[b]噻吩、吗啉基、硫代吗啉基(也指硫吗啉基(thiamorpholinyl))、哌啶基、吡咯烷、四氢呋喃基等。

如本文使用的，术语“杂环氧基”是指-O-杂环。

如本文使用的，术语“取代杂环氧基”是指-O-取代杂环。

如本文使用的，术语“磷酸基团(phosphate)”是指以下基团：
-OP(O)(OH)₂ (一磷酸基团或磷酰)、-OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂ (二磷酸基团或二磷酰)和-OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂ (三磷酸基团或三磷酰)或其盐包括其偏盐(partial salts)。应当理解，单-、二-和三磷酸基团的开始的氧原子可包括糖的氧原子。

如本文使用的，术语“磷酸酯”是指其中一个或多个羟基被烷氧基置换的一-、二-和三磷酸基团。

术语“磷酸酯”是指-OP(O)(Z₄)(OH)或-OP(O)(Z₄)(OZ₄)或其盐包括其偏盐，其中各 Z₄ 自独立地选自氢、烷基、取代烷基、羧酸和羧酸酯。应当理解，磷酸酯的开始的氧原子可包括糖的氧原子。

如本文使用的, 术语“巯基”是指-SH基团。

术语“硫代烷基”或“烷基硫醚”或“硫代烷氧基”是指-S-烷基。

术语“取代的硫代烷基”或“取代的烷基硫醚”或“取代的硫代烷氧基”是指-S-取代烷基。

如本文使用的, 术语“硫代环烷基”是指-S-环烷基基团。

如本文使用的, 术语“取代的硫代环烷基”是指-S-取代环烷基。

如本文使用的, 术语“硫代芳基”是指-S-芳基。

如本文使用的, 术语“取代的硫代芳基”是指-S-取代芳基。

如本文使用的, 术语“硫代杂芳基”是指-S-杂芳基。

如本文使用的, 术语“取代的硫代杂芳基”是指-S-取代杂芳基。

如本文使用的, 术语“硫代杂环基”是指-S-杂环。

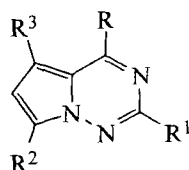
如本文使用的, 术语“取代的硫代杂环基”是指-S-取代杂环。

术语“氨基酸侧链”是指式 $Z_6\text{NHCH}(Z_7)\text{COOH}$ 的 α -氨基酸的 Z_7 取代基, 其中 Z_7 选自氢、烷基、取代烷基和芳基, 且 Z_6 是氢或者与 Z_7 和连接它们的氮和碳原子一起分别形成杂环基环。在一个实施方案中, α -氨基酸侧链为二十个天然生成的 L 氨基酸之一的侧链。

本文描述的糖可以是 D 或 L 构型。

式 I 化合物

本发明的化合物包括式 I 化合物:



(I)

其中:

R 是 OR_a 、 SR_a 、 NR_aR_b 、 $\text{NR}_a\text{NR}_b\text{R}_c$ 、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、芳基、取代芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{-CH}(\text{NHR}_a)\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S-烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S-芳基}$ 、Cl、F、Br、I、CN、 COOR_a 、 CONR_aR_b 、 $\text{NHC}(=\text{NR}_a)\text{NHR}_b$ 、 NR_aOR_b 、 NR_aNO 、 NHCONHR_a 、 $\text{NR}_a\text{N}=\text{NR}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{N}=\text{CHR}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{S})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $\text{CH}=\text{N-OR}_a$ 、

$\text{NR}_a\text{C}(=\text{NH})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_b\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})-\text{OR}_a$ 、 $\text{ONH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $\text{ONHC}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 ONR_aR_b 、 SNR_aR_b 、 $\text{S}-\text{ONR}_a\text{R}_b$ 、 CHO 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、硝基、 $\text{CH}(\text{NR}_a)\text{OR}_b$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ ；并且 R^3 是 H、CN、 NO_2 、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、 $\text{CH}=\text{CF}_2$ 、 $\text{CH}(=\text{NR}_a)\text{OR}_b$ 、 CHO 、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{OCH}_3$ 、 NHCONH_2 、 NHCSNH_2 、 CONR_aR_b 、 CSNR_aR_b 、 CO_2R_a 、烷氧基、 NH_2 、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、(1,3-噁唑-2-基)、(1,3-噁唑-5-基)、(1,3-噻唑-2-基)、(咪唑-2-基)、(2-氧[1,3]二硫-4-基)、(呋喃-2-基)、(2H[1,2,3]三唑-4-基)、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ 、酰基、取代酰基、 OR_a 、 $\text{C}(=\text{NR}_a)\text{R}_b$ 、 $\text{CH}=\text{NNR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{CH}=\text{NOR}_a$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_a)_2$ 、 $\text{B}(\text{OR}_a)_2$ 、 $\text{C}=\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_n-\text{S}-$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n-\text{S}-$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_n-\text{S}(\text{O})-$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n-\text{S}(\text{O})-$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_n-\text{S}(\text{O}_2)-$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n-\text{S}(\text{O}_2)-$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 或 $(\text{CH}_2)_n-\text{OR}_a$ ；或者 R 和 R^3 与其连接的原子一起可形成环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂环烷基、取代杂环烷基、杂芳基或取代杂芳基；

n 是 0-5；

R^1 是 H、 NR_aR_b 、Cl、F、 OR_a 、 SR_a 、 NHCOR_a 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 NHCONHR_a 、CN、烷基、芳基、 ONR_aR_b 或 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ；

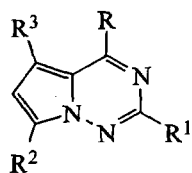
R^2 是核苷糖基；

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自 H、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、环烷基、杂环基、芳基、取代芳基、酰基、取代酰基、 SO_2 -烷基、氨基、取代氨基和 NO；或者 R_a 和 R_b 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉基环；或者 R_b 和 R_c 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉基环；以及

R_c 和 R_d 独立地选自 H、烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代杂芳基；或者 R_c 和 R_d 与其连接的 N 原子一起可形成杂环烷基、取代杂环烷基、杂芳基或取代杂芳基；

或其可药用盐或前药。

在本发明的一个实施方案中，本发明的化合物包括式 I 化合物：



(I)

其中:

R 是 OR_a 、 SR_a 、 NR_aR_b 、 $\text{NR}_a\text{NR}_b\text{R}_c$ 、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、芳基、取代芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{-CH}(\text{NHR}_a)\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S-烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S-芳基}$ 、Cl、F、Br、I、CN、 COOR_a 、 CONR_aR_b 、 $\text{NHC}(=\text{NR}_a)\text{NHR}_b$ 、 NR_aOR_b 、 NR_aNO 、 NHCONHR_a 、 $\text{NR}_a\text{N}=\text{NR}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{N}=\text{CHR}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{S})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $\text{CH}=\text{N-OR}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(=\text{NH})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_b\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{O-C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{-OR}_a$ 、 $\text{ONH-C}(\text{O})\text{O-烷基}$ 、 $\text{ONHC}(\text{O})\text{O-芳基}$ 、 ONR_aR_b 、 SNR_aR_b 、 $\text{S-ONR}_a\text{R}_b$ 、CHO、 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、硝基、 $\text{CH}(\text{NR}_a)\text{OR}_b$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$; 并且 R^3 是 H、CN、 NO_2 、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、 $\text{CH}=\text{CF}_2$ 、 $\text{CH}(=\text{NR}_a)\text{OR}_b$ 、CHO、 $\text{CH}=\text{CH-OCH}_3$ 、 NHCONH_2 、 NHCSNH_2 、 CONR_aR_b 、 CSNR_aR_b 、 CO_2R_a 、烷氧基、 NH_2 、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、(1,3-噁唑-2-基)、(1,3-噁唑-5-基)、(1,3-噻唑-2-基)、(咪唑-2-基)、(2-氧[1,3]二硫-4-基)、(呋喃-2-基)、(2H[1,2,3]三唑-4-基)、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ 、酰基、取代酰基、 OR_a 、 $\text{C}(=\text{NR}_a)\text{R}_b$ 、 $\text{CH}=\text{NNR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{CH}=\text{NOR}_a$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_a)_2$ 、 $\text{B}(\text{OR}_a)_2$ 、 $\text{C}\equiv\text{C-C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 或 $\text{N}(=\text{NHNH}_2)\text{NHNH}_2$; 或者 R 和 R^3 与其连接的原子一起可形成环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂环烷基、取代杂环烷基、杂芳基或取代杂芳基;

n 是 0-5;

R^1 是 H、 NR_aR_b 、Cl、F、 OR_a 、 SR_a 、 NHCOR_a 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 NHCONHR_a 、CN、烷基、芳基、 ONR_aR_b 或 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$;

R^2 是核苷糖基;

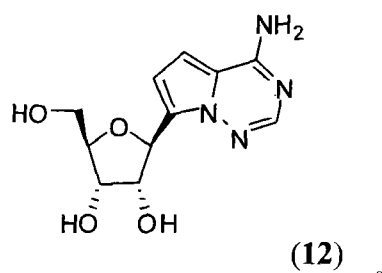
R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自 H、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、环烷基、杂环、芳基、取代芳基、酰基、取代酰基、 $\text{SO}_2\text{-烷基}$ 、氨基、取代氨基和 NO; 或者 R_a 和 R_b 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉

基环；或者 R_b 和 R_c 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉基环；以及

R_c 和 R_d 独立地选自 H、烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代杂芳基；或者 R_c 和 R_d 与其连接的 N 原子一起可形成杂环烷基、取代杂环烷基、杂芳基或取代杂芳基；

或其可药用盐或前药。

在本发明的一个实施方案中，式(I)化合物不是式(12)化合物：



在一个实施方案中，本发明提供如上所述的式 I 化合物，其中 R 是 OR_a 、Cl、 SR_a 、 NR_aR_b 或 $NR_aNR_bR_c$ ；或其可药用盐或前药。

在一个实施方案中，本发明提供如上所述的式 I 化合物，其中 R 是 NR_aR_b ； R_a 选自 H、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、环烷基、杂环、芳基、取代芳基、酰基、取代酰基、 SO_2 -烷基和 NO；且 R_b 选自 H、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、环烷基、杂环、芳基、取代芳基、酰基、取代酰基、 SO_2 -烷基和 NO；或者 R_a 和 R_b 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉基环。

在一个实施方案中，本发明提供如上所述的式 I 化合物，其中 R 是 $NR_aNR_bR_c$ 、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、芳基、取代芳基、 $(CH_2)_n-CH(NHR_a)CO_2R_b$ 、Cl、F、Br、I、CN、 $COOR_a$ 、 $CONR_aR_b$ 、 $NHC(=NR_a)NHR_b$ 、 NR_aOR_b 、 NR_aNO 、 $NHCONHR_a$ 、 $NR_aN=NR_b$ 、 $NR_aN=CHR_b$ 、 $NR_aC(O)NR_bR_c$ 、 $NR_aC(S)NR_bR_c$ 、 $NR_aC(O)OR_b$ 、 $CH=N-OR_a$ 、 $NR_aC(=NH)NR_bR_c$ 、 $NR_aC(O)NR_bNR_cR_d$ 、 $O-C(O)R_a$ 、 $OC(O)-OR_a$ 、 $ONH-C(O)O$ -烷基、 $ONHC(O)O$ -芳基、 ONR_aR_b 、 SNR_aR_b 、 $S-ONR_aR_b$ 或 $SO_2NR_aR_b$ 。

在一个实施方案中，本发明提供如上所述的式 I 化合物，其中 R^1

是 H 或 NR_aR_b ; 或其可药用盐或前药。

在一个实施方案中, 本发明提供如上所述的式 I 化合物, 其中 R^2 是下文所述基团 A、B、C、D、E 或 F 的核苷糖基; 或其可药用盐或前药。

在另一个实施方案中, 本发明提供如上所述的式 I 化合物, 其中 R^2 是核糖, 2-甲基核糖, 2-脱氧核糖; 2-脱氧-2-氟核糖; 阿拉伯糖; 2-脱氧-2-氟阿拉伯糖; 2,3-二脱氧核糖; 2,3-二脱氧-2-氟阿拉伯糖; 2,3-二脱氧-3-氟核糖; 2,3-二脱氧-2,3-二脱氢核糖; 2,3-二脱氧-3-叠氮基核糖; 2,3-二脱氧-3-硫杂核糖; 或 2,3-二脱氧-3-氧杂核糖; 或其可药用盐或前药。

在另一个实施方案中, 本发明提供如上所述的式 I 化合物, 其中 R^2 是硫代核糖, 2-脱氧硫代核糖; 2-脱氧-2-氟硫代核糖; 硫代阿拉伯糖; 2-脱氧-2-氟硫代阿拉伯糖; 2,3-二脱氧硫代核糖; 2,3-二脱氧-2-氟硫代阿拉伯糖; 2,3-二脱氧-3-氟硫代核糖; 2,3-二脱氧-2,3-二脱氢硫代核糖; 或 2,3-二脱氧-3-叠氮基硫代核糖; 或其可药用盐或前药。

在另一个实施方案中, 本发明提供如上所述的式 I 化合物, 其中 R^2 是 4-羟甲基环戊-2-烯; 2,3-二羟基-4-羟甲基环戊-4-烯; 3-羟基-4-羟甲基环戊烷; 2-羟基-4-羟甲基环戊烯; 2-氟-3-羟基-4-羟甲基环戊烷; 2,3-二羟基-4-羟甲基-5-亚甲基环戊烷; 4-羟甲基环戊烷, 2,3-二羟基-4-羟甲基环戊烷; 或 2,3-二羟甲基环丁烷; 或其可药用盐或前药。

在另一个实施方式中, 本发明提供如上所述的式 I 化合物, 其中 R^2 是 4-羟甲基吡咯烷; 2,3-二羟基-4-羟甲基吡咯烷; 2/3-羟基-4-羟甲基吡咯烷; 2-氟-3-羟基-4-羟甲基吡咯烷; 或 3-氟-2-羟基-4-羟甲基-吡咯烷; 或其可药用盐或前药。

在另一个实施方案中, 本发明提供如上所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是 CN 、 NO_2 、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基、取代炔基、 $\text{CH}=\text{CF}_2$ 、 $\text{CH}(=\text{NR}_a)\text{OR}_b$ 、 CHO 、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{OCH}_3$ 、 NHCONH_2 、 NHCSNH_2 、 CONR_aR_b 、 CSNR_aR_b 、 CO_2R_a 、烷氧基、 NH_2 、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、(1,3-噁唑-2-基)、(1,3-噁唑-5-基)、(1,3-噻唑-2-基)、(咪唑-2-基)、(2-氧[1,3]二硫-4-基)、(呋喃-2-基)、(2H[1,2,3]三唑-4-基)、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ 、酰基、取代酰基、 OR_a 、 $\text{C}(=\text{NR}_a)\text{R}_b$ 、 $\text{CH}=\text{NNR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{CH}=\text{NOR}_a$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_a)_2$ 、 $\text{B}(\text{OR}_a)_2$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S-烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S-芳基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)-烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)-芳基}$ 、

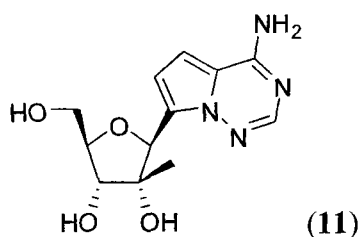
$(\text{CH}_2)_n\text{-S}(\text{O}_2)\text{-烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-S}(\text{O}_2)\text{-芳基}$ ，或 $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-OR}_a$ 。

在另一个实施方案中，本发明提供如上所述的式 I 化合物，其中 R^3 是 CN、取代烷基、链烯基、 CONR_aR_b 、 CO_2R_a 、卤素或 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 。

在另一个实施方案中，本发明提供如上所述的式 I 化合物，其中 R^3 是 CN、羟甲基、1,2-二羟基乙基、乙烯基、氨基羰基、甲氧基羰基、羧基、氟、溴或 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 。

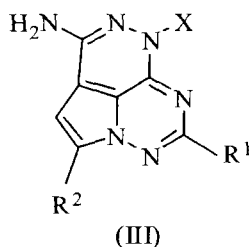
在另一个实施方案中，本发明提供如上所述的式 I 化合物，其中 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自 H、烷基和取代烷基；或者 R_a 和 R_b 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉基环；或者 R_b 和 R_c 与其连接的氮一起可形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡丁啶基、吗啉基或硫代吗啉基环。

在另一个实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其是下式(11)的化合物；



或其可药用盐或前药。

在另一个实施方案中，本发明提供式 I 化合物，其是下式(III)的化合物；



或其可药用盐或前药；其中 X 是 H 或烷基。

在本发明的一个实施方案中，“卤素”是 Br、Cl 或 F。

前药

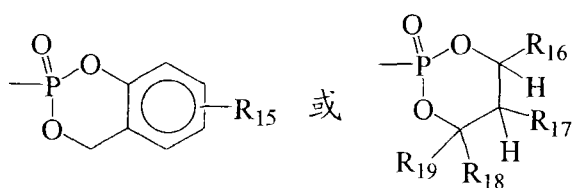
如本文使用的, 术语“前药”是指可在体内代谢得到式 I 化合物的化合物。这样的前药包括通过修饰式 I 化合物上的一个或多个官能团以得到在体内可被代谢得到式 I 化合物的相应的化合物而制备的化合物。这种修饰在本领域是公知的。例如, 式 I 化合物上的一个或多个羟基或胺基可被烷基-C(=O)-基团或氨基酸残基酰化而得到前药。或者, 式 I 化合物的一、二或三磷酸官能团上的一个或多个侧羟基可被转化为烷氧基、取代烷氧基、芳氧基或取代芳氧基基团。

在一个实施方案中, 术语前药包括其中核苷糖基上的一个或多个羟基(如 2'、3'或 5'羟基)被转化为在体内可被代谢而提供式 I 化合物的基团的化合物。例如, 本发明提供了其中核苷糖基上的一个或多个羟基(如 2'、3'或 5'羟基)被转化为酰氧基、酰氨基或 R-O 基团的化合物, 其中 R 为羧基连接的氨基酸。

在一个实施方案中, 术语前药包括其中式 I 化合物的一、二或三磷酸官能团上的一个或多个侧羟基被转化为 R_y -O-基团的化合物; 其中各 R_y 独立地是 1-20 个碳原子的支链或直链、饱和或不饱和链, 其中所述一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)碳原子任选被-O-或-S-置换, 且其中一个或多个碳原子任选被氧代(=O)或硫代(=S)取代(参见 Lefebvre et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 3941-50)。

在另一个实施方案中, 术语前药包括其中式 I 化合物的一、二或三磷酸官能团上的一个或多个侧羟基被转化为 R_z -N-基团的化合物; 其中各 R_z 为氨基酸残基。因此, 在本发明的治疗方法中, 术语“给药”包括给予式 I 化合物和给予在体内可转化为式 I 化合物或其盐的前药。在“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; 和在国际专利公开 WO 2005/084192 中描述了选择和制备前药衍生物的常规方法。在国际专利申请 PCT US2004/013063, 其国际公开号为 WO 2004/096286 中也描述了多种前药。

在另一个实施方案中, 所述前药包含下式众多基团中的一个:



其中:

R_{15} 是 H、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、环烷基、取代环烷基、杂芳基、取代杂芳基、杂环、取代杂环和氨基酸;

R_{16} 是 H, 任选取代的单环芳基或任选取代的单环杂芳基; 并且 R_{17} 是 H、卤素、CN、 $-\text{CO}-R_{20}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{O}-\text{COR}_{20}$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SCOR}_{20}$ 、 $-\text{S}-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{NHCOR}_{21}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}_{21}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}_{22}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}_{22}$; 或者 R_{16} 和 R_{17} 通过另外 3-5 个原子连接形成任选包含一个杂原子的环基, 其在与磷相连的 O 的 β 和 γ 位与芳基稠合; 或者 R_{17} 和 R_{18} 如下所述相连;

或者 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是 H、烷基、芳基、杂环烷基、芳烷基、任选取代的单环芳基或任选取代的单环杂芳基; 或者 R_{18} 和 R_{19} 与另外 2-5 个原子连接形成任选包含 0-2 个杂原子的环基; 或 R_{17} 和 R_{18} 通过另外 3-5 个原子连接形成任选包含一个杂原子的环基, 且 R_{19} 为 H、烷基、芳基、杂环烷基、芳烷基、任选取代的单环芳基或任选取代的单环杂芳基; 以及

R_{20} 是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

R_{21} 是 H、烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

R_{22} 是 H 或低级酰基;

n 是 2-5 的整数;

m 是 10-20 的整数; 并且

p 是 2-3 的整数。

带有各种氮官能团(氨基、羟氨基、酰胺等)的化合物的前药形式可包括下面类型的衍生物, 其中 R_p 基团可各自为较早定义的氢、取代或未取代烷基、芳基、链烯基、炔基、杂环、烷基芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基或环烯基基团。

(a) 甲酰胺, 由 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_p$ 表示

(b) 氨基甲酸酯, 由 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_p$ 表示

(c) (酰氧基)烷基氨基甲酸酯, 由 $\text{NHC}(\text{O})\text{OROC}(\text{O})\text{R}_p$ 表示

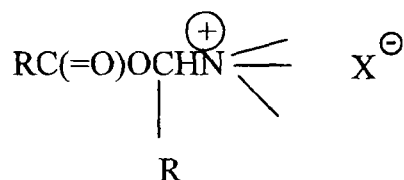
(d) 烯胺, 由 $-\text{NHCR}(=\text{CHCO}_2\text{R}_p)$ 或 $-\text{NHCR}(=\text{CHCONR}_p\text{R}_p)$ 表示

(e) 席夫碱, 由 $-\text{N}=\text{CR}_p\text{R}_p$ 表示

(f) 曼尼希碱(得自甲酰亚胺化合物), 由 $\text{RCONHCH}_2\text{NR}_p\text{R}_p$ 表示
在许多文献(例如: Alexander *et al.*, J. Med. Chem. 1988, 31, 318;

Aligas-Martin *et al.*, PCT WO0041531, p.30)中都讨论了这类前药衍生物。

带有羧基的化合物的前药形式包括酯($-\text{CO}_2\text{R}_m$), 其中 R_m 基团表示任何其在机体内通过酶解或水解过程的释放为在药学可接受水平的醇。另一衍生自本公开羧酸形式的前药可以是 Bodor *et al.*, J. Med. Chem. 1980, 23, 469 中描述的结构季铵盐类型。



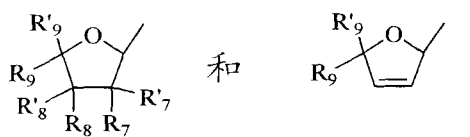
核苷糖基

如本文使用的, 术语“核苷糖基”包括可包含式 I 的核苷类似物的糖部分的环状和非环状基团。这类基团的许多实例在核苷化学领域中是已知的(参见如由 Ashgate Publishing Ltd.出版的 John S. Driscoll 的 Antiviral Drugs (2002))。

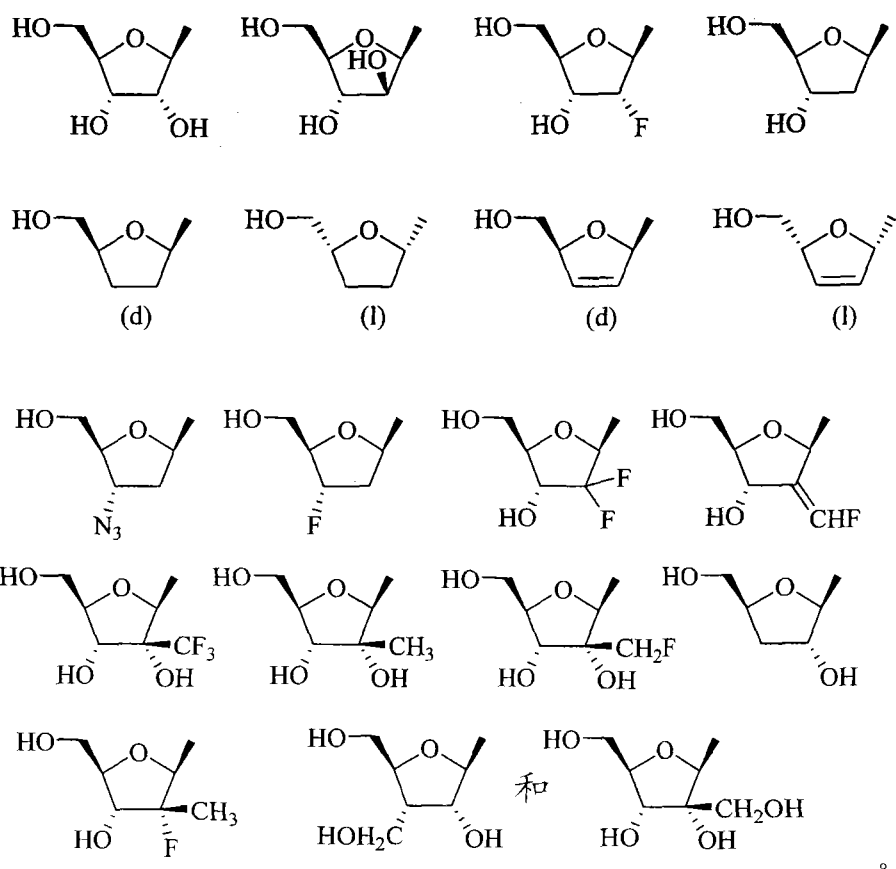
术语核苷糖基包括: 包括下面基团(A)中列出的化合物的取代和未取代的四氢呋喃基和二氢呋喃基化合物; 包括下面基团(B)中列出的化合物的取代和未取代的四氢噻吩和二氢噻吩化合物; 包括下面基团(C)中列出的化合物的取代和未取代烷基化合物; 包括下面基团(D)中列出的化合物的取代和未取代环烷基和环烯基化合物; 包括下面基团(E)中列出的化合物的取代和未取代二氢吡咯烷基和四氢吡咯烷基化合物; 和包括下面基团(F)中列出的化合物的取代和未取代二氧戊环、取代和未取代氧硫戊环(thioxolane)及取代和未取代二硫杂环戊烷化合物。

基团 A

取代四氢和二氢呋喃化合物的实例包括由下面通用结构表示的化合物:

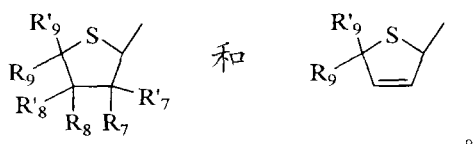


特定的实例包括但不限于以下的化合物:

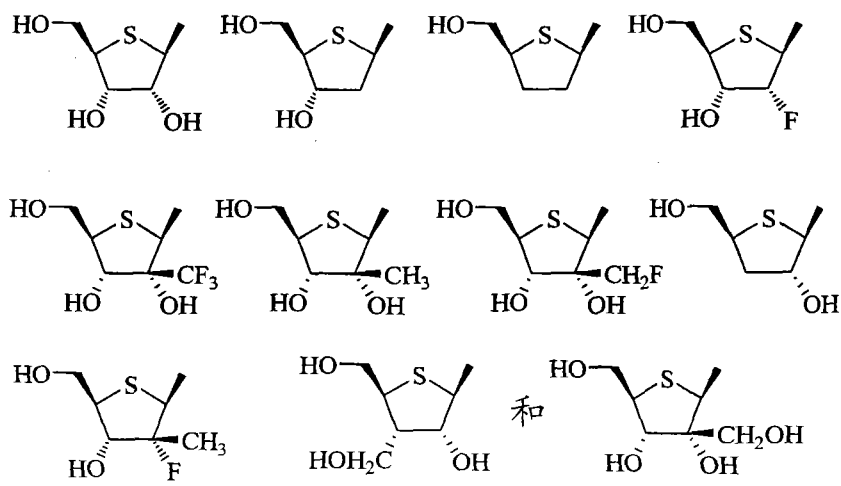


基团 B

四氢噻吩和二氢噻吩化合物的实例包括由下面的通用结构表示的化合物:

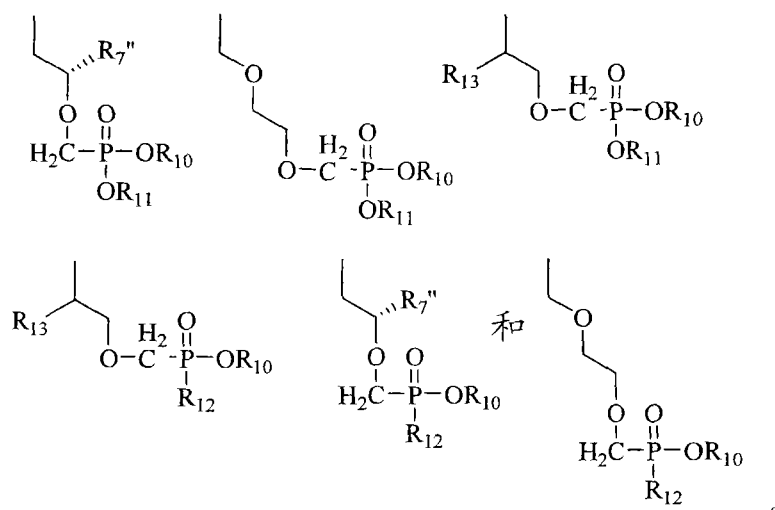


特定的实例包括但不限于下面的化合物:

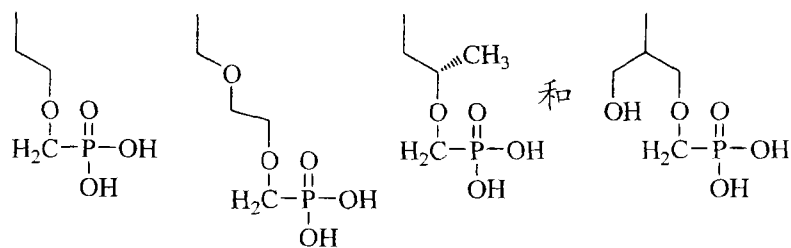


基团 C

取代烷基化合物的实例包括由下式表示的化合物:



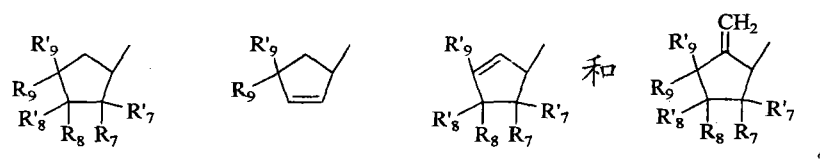
特定的实例包括但不限于下面的化合物:



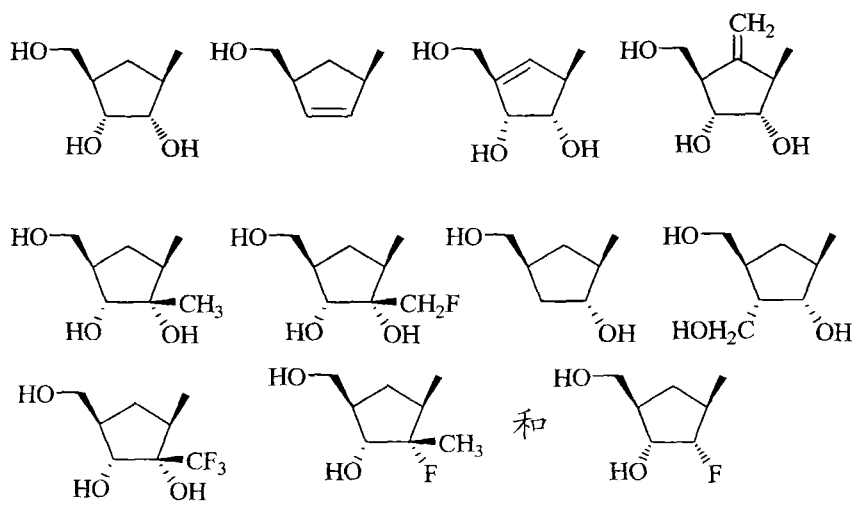
基团 D

取代环烷基和环烯基化合物的实例包括由下面的通用结构表示的

化合物:

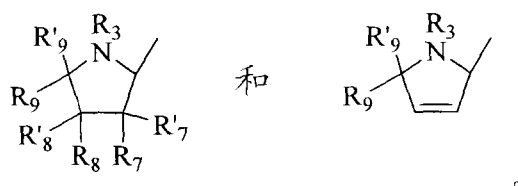


特定的实例包括但不限于下面的化合物:

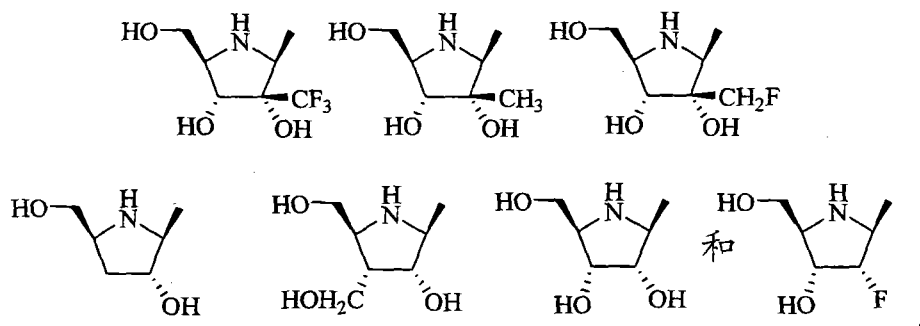


基团 E

取代二氢吡咯烷基和四氢吡咯烷基化合物的实例包括由下面的通用结构表示的化合物:

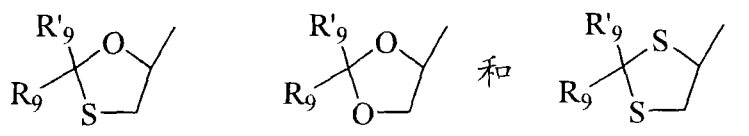


特定的实例包括但不限于下面的化合物:

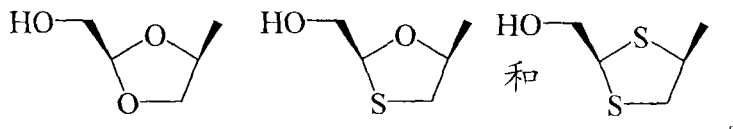


基团 F

取代二氧戊环、取代氧硫戊环和取代二硫杂环戊烷化合物的实例包括由下面的通用结构表示的化合物：



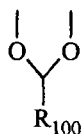
特定的实例包括但不限于下面的化合物：



对于基团 A-F 中的结构，提供了下面的定义：

R_7 是 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F；且 R'_7 是 H、F、OH、O-烷基、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基或取代炔基；或者 R_7 和 R'_7 可一起是 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_7 和 R'_7 不都是 OH；并且当 R_7 和 R'_7 之一是 NH_2 时，则另一个不是 OH；且当 R_7 和 R'_7 之一是 N_3 时，则另一个不是 OH；

R_8 是 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F；且 R'_8 是 H、F、OH、O-烷基、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基或取代炔基；或者 R_8 和 R'_8 可一起是 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_8 和 R'_8 不都是 OH；且当 R_8 和 R'_8 之一是 NH_2 时，则另一个不是 OH；且当 R_8 和 R'_8 之一是 N_3 时，则另一个不是 OH；或者 R_7 和 R_8 一起可形成

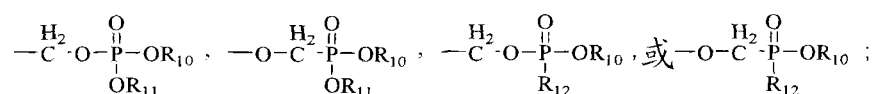


其中： R_{100} 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基或杂芳基；其中 R_{100} 的任何 C_{1-12} 烷基和 C_{3-8} 环烷基是未取代或被 1-3 个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基和 C_{1-4} 烷氧基；并且其 R_{100} 的任何芳基或杂芳基是未取代或被 1-5 个独立地选自 R_{101} 的取代基取代；

各 R_{101} 独立地是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基(alkylsulfoyl)、氰基、硝基、氨基、苯基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基；

R_9 是 H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ；

R'_9 是 $\text{CH}_2\text{OR}_{14}$ 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 CHFOH 、 CF_2OH 、 CH_2 -二磷酸基团、 CH_2 -三磷酸基团，



R_{10} 和 R_{11} 各自独立地是 H、烷基、芳基、取代芳基、酰氧基烷基或 $(\text{CH}_2)_n\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ ；

R_{12} 是 N-连接的氨基酸残基(例如 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ 烷基或 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{异丙基})-\text{CO}_2$ 烷基)；以及

R_{14} 是 H；

n 是 2-5；且

m 是 10-20。

在本发明的一个具体实施方案中，对于基团 A-F 中的结构：

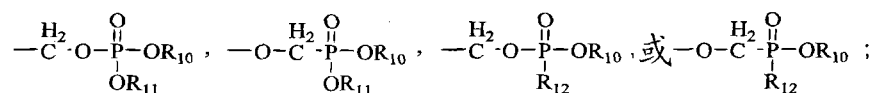
R_7 是 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F；且 R'_7 是 H、F、OH、O-烷基、烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基或取代炔基；或者 R_7 和 R'_7 可一起是 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CHF}$ ；其中 R_7 和 R'_7 不都是 OH；且当 R_7 和 R'_7 之一是 NH_2 时，则另一个不是 OH；且当 R_7 和 R'_7 之一是 N_3 时，则另一个不是 OH； R_7'' 是烷基或取代烷基。

R_8 是 H、 OR_{14} 、 N_3 、 NH_2 或 F；且 R'_8 是 H、F、OH、O-烷基、烷基、

取代烷基、链烯基、取代链烯基、炔基或取代炔基；或者 R_8 和 R'_8 可一起是 $=CH_2$ 、 $=CHF$ ；其中 R_8 和 R'_8 不都是 OH；且当 R_8 和 R'_8 之一是 NH_2 时，则另一个不是 OH；且当 R_8 和 R'_8 之一是 N_3 时，则另一个不是 OH；

R_9 是 H、 CH_3 、 C_2H_5 或 N_3 ；

R'_9 是 CH_2OR_{14} 、 CH_2F 、 CH_2SH 、 $CHFOH$ 、 CF_2OH ，



R_{10} 和 R_{11} 各自独立地是 H、烷基、芳基、取代芳基、酰氧基烷基或 $(CH_2)_n-O-(CH_2)_mCH_3$ ；

R_{12} 是 N-连接的氨基酸残基(例如 $-NH-CH(CH_3)CO_2$ 烷基或 $-NH-CH(\text{异丙基})-CO_2$ 烷基)；

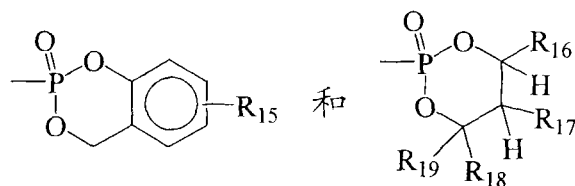
R_{13} 是 H、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2F 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2N_3 、 $CH_2CH_2N_3$ 、 CH_2NH_2 或 $CH_2CH_2NH_2$ ；

R_{14} 是 H；

n 是 2-5；并且

m 是 10-20。

在一个实施方案中，对于式 I 化合物， R_{14} 被置换形成可药用前药，例如，选自下述基团的前药：酰基、氧基酰基、膦酸基、磷酸基、磷酸酯基、氨基膦酸基(phosphoramidate)、二氨基磷酸基(phosphorodiamidate)、氨基磷酸单酯基、环状氨基磷酸基(cyclic phosphoramidate)、环状二氨基磷酸基(cyclic phosphorodiamidate)、氨基磷酸二酯基、 $C(O)CHR_{15}NH_2$ ，



其中：

R_{15} 是 H、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、环烷基、取代环烷

基、杂芳基、取代杂芳基、杂环、取代杂环或氨基酸；

R_{16} 是 H，任选取代的单环芳基或任选取代的单环杂芳基；且 R_{17} 是 H、卤素、CN、 $-\text{CO}-R_{20}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $-\text{O}-\text{COR}_{20}$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{SCOR}_{20}$ 、 $-\text{S}-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{NHCOR}_{21}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}_{21}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}_{22}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}_{22}$ ；或者 R_{16} 或 R_{17} 通过另外 3-5 个原子连接形成任选包含一个杂原子的环基，其在与磷相连的 O 的 β 和 γ 位与芳基稠合；或者 R_{17} 和 R_{18} 如下面所述相连；

R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是 H、烷基、芳基、杂环烷基、芳烷基、任选取代的单环芳基或任选取代的单环杂芳基；或者 R_{18} 和 R_{19} 通过另外 2-5 个原子连接形成任选包含 0-2 个杂原子的环基；或者 R_{17} 和 R_{18} 通过另外 3-5 个原子连接形成任选包含一个杂原子的环基，且 R_{19} 是 H、烷基、芳基、杂环烷基、芳烷基、任选取代的单环芳基或任选取代的单环杂芳基；以及

R_{20} 是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基；

R_{21} 是 H、烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基；

R_{22} 是 H 或低级酰基；并且

p 是 2-3 的整数。

合成方法

在本发明另外的实施方案中提供了制备式 I 化合物或其可药用盐或前药的方法以及制备可用于制备式 I 化合物或其可药用盐或前药的中间体化合物的方法。例如，在一个实施方案中，本发明提供制备式 I 化合物的可药用盐的方法，所述方法包括将相应的式 I 化合物转化为盐。

在另一个实施方案中，本发明提供制备式 I 化合物的前药的方法，所述方法包括将相应的式 I 化合物转化为前药。

在另一个实施方案中，本发明提供制备式 I 化合物的方法，所述方法包括对包含一个或多个保护基团的式 I 化合物进行脱保护以得到式 I 化合物。

合成中间体

本发明还提供可用于制备式 I 化合物或其盐或前药的中间体。例如，本发明提供如在本文实施例中描述的新型合成中间体。

异构体和物理形式

本领域技术人员应当了解，具有手性中心的本发明化合物可以旋光活性和外消旋形式存在并分离。一些化合物可展现出多晶型。应当理解，本发明包括具有本文描述的有益特性的本发明化合物(如式 I 化合物)的任何外消旋、旋光活性、多晶型、互变异构或立体异构形式或其混合物，本领域中已公知如何制备旋光活性形式(如，通过重结晶技术对外消旋形式进行拆分，从旋光活性起始原料合成，手性合成或用手性固定相进行色谱分离)以及如何用本文描述的标准试验或用其它本领域中公知的类似的试验来测定抗病毒或抗癌活性。尽管本发明包括本文所述的化合物的所有异构体形式，但是本发明的一个实施方案提供了在下文的实施例中描述的具有绝对立体化学的化合物。

药物组合物、给药方式 and 治疗方法

本公开提供了上文详述的为 DNA 和/或 RNA 病毒聚合酶抑制剂和抗癌药的通式 I 化合物。所公开化合物可抑制各种形式的 DNA 和 RNA 病毒聚合酶，如但不限于病毒 RdRp。因此，本公开的化合物可用于治疗和/或预防宿主病毒感染以及治疗和/或预防各种由这些病毒感染引起的或与这些病毒感染相关的疾病状态和/或病症。在一个实施方案中，所述化合物可通过抑制病毒 RNA 和 DNA 聚合酶而有效用于上述治疗和/或预防中。这类病毒剂包括但不限于乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 A 和 B、鼻病毒、艾柯病毒、天花病毒、依波拉病毒和西尼罗病毒。在特定的实施方案中，所述病毒感染的病原体为黄病毒。

本公开提供了通式 I 的化合物和包含药学有效量的至少一种本文所述的通式 I 的化合物的药物组合物。这些化合物和/或药物组合物可用于制备用于治疗和/或预防需要抑制病毒 RNA 和 DNA 聚合酶的疾病或病症的药物。这类药物组合物还可包含药学可接受载体和其它本领域中已知的成分，或者可只包含通式 I 化合物。

本文所述的药学可接受载体包括但不限于本领域技术人员公知的载体、辅剂、赋形剂或稀释剂。通常，所述药学可接受载体对活性化合物是化学惰性的，在使用条件下没有有害的副作用或毒性。所述药学可

接受载体可包括聚合物和聚合物基质。

可通过任何可有效用于与药物联合的常规方法，可以单独治疗药物或与其它治疗药物联用来给予本公开所描述的化合物。

以药学有效量给予所述化合物。当然，根据已知因素如特定药物的药效学特征及其给药方式和途径；受者的年龄、健康和体重；所述疾病状态或病症的严重性和阶段；合并治疗的种类；治疗的频率；和所需的效果，所述化合物的药学有效量和所给予药物组合物的剂量将会有所不同。

活性成分的日剂量可预计为约 0.001 ~ 1000 mg/kg 体重/天。在一个实施方案中，总量为约 0.1 mg/kg ~ 约 100 mg/kg 体重/天；在另外的实施方案中，为约 1.1 mg/kg ~ 约 50 mg/kg 体重/天之间；在又另外的实施方案中，为约 0.1 mg/kg ~ 约 30 mg/kg 体重/天。如果需要，上述量可在一段时间内以一系列较小的剂量给药。可根据所递送的母体化合物的重量来计算药学有效量。如果所用的盐或前药本身具有活性，可用所述盐或前药的重量如上估计药学有效量，或用本领域技术人员已知的其它手段。如果需要，可不必每日给予活性成分的剂量。

所给予化合物的总量还取决于由给药途径、周期和频率以及伴随化合物的给药和所需生理效果的任何不良副作用的存在、性质和程度。本领域技术人员应了解各种病症或疾病状态，特别是慢性病症或疾病状态可能需要延长治疗，包括多次给药。

本文描述的药物组合物的剂型(适于给药的药物组合物的形式)包含约 0.1 mg ~ 约 3000 mg 的活性成分(即所公开的化合物)/单位。在这些药物组合物中，活性成分的量将是或通常以所述组合物总重量的约 0.5-95%重量计的量存在。可给予多种剂型作为单个治疗的一部分。可给予活性成分以达到活性成分的血浆峰浓度为约 0.2 ~ 70 μ M 或约 1.0 ~ 10 μ M。

可以固体剂型如胶囊、片剂和散剂或以液体剂型如酏剂、糖浆剂和混悬剂口服给予活性成分。还可以无菌液体剂型胃肠外给药。所述活性成分还可经鼻(鼻滴剂)给药或通过肺系吸入给药如通过推进剂为基础的压力定量气雾剂或干粉吸入装置。其它可能的剂型如通过贴剂机制或软膏经皮给药。

适于口服给药的制剂可包括(a)液体溶液，如将药学有效量的化合物

溶解于稀释剂如水、盐水或橙汁中；(b)胶囊、囊剂、片剂、锭剂和含片，各自包含预定药学有效量的固体或颗粒状的活性成分；(c)散剂；(d)在适当液体中的混悬剂；和(e)合适的乳剂。液体制剂可包括稀释剂如水和醇如乙醇、苯甲醇、丙二醇、甘油和聚乙烯醇，加入或不加入药学可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。胶囊形式可为包含如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉的普通硬-或软壳明胶类型。片剂形式可包括一种或多种以下物质：乳糖、蔗糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、瓜尔胶、胶体二氧化硅、交联甲基纤维素钠、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、崩解剂、湿润剂、防腐剂、调味剂和药学可配伍载体。锭剂形式可包含在通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍树胶的调味剂中的活性成分，以及软锭剂(pastilles)包含在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分，凝胶剂除活性成分外还包含本领域已知的载体。

适于胃肠外给药的制剂包括可包含抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和使所述制剂与患者血液等渗的溶质的水和非水等渗无菌注射溶液以及可包括助悬剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂的水和非水无菌混悬液。

所述化合物可在药学可接受载体中的生理学可接受稀释剂中给药，如无菌液体或液体混合物，包括水、盐水、葡萄糖和相关糖的水溶液；醇如乙醇、异丙醇或十六醇；乙二醇类如丙二醇；或聚乙二醇如聚(乙二醇)400；甘油缩酮如2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇；醚；油；脂肪酸；脂肪酸酯或甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯，加入或不加入药学可接受表面活性剂如肥皂和去污剂；助悬剂如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素；或乳化剂和其它药用辅料。

可用于胃肠外制剂的油包括石油、动物、植物或合成油。油的具体实例包括花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林油和矿物油。用于胃肠外制剂的合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸。合适的脂肪酸酯的实例为油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。用于胃肠外制剂的合适的肥皂包括碱金属、铵和三乙醇胺脂肪酸盐，合适的去污剂包括(a)阳离子去污剂如二甲基二烷基卤化铵和烷基吡啶卤化物；(b)阴离子去污剂如烷基、芳基和烯烃磺酸酯；烷基、烯烃、醚和单酸甘油酯硫酸盐；(c)非离子去污剂如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺和聚氧乙

烯聚丙烯共聚物；(d)两性去污剂如 β -氨基丙酸烷基酯和2-烷基咪唑啉季铵盐；和(e)其混合物。

所述胃肠外制剂通常在溶液中包含约0.5%~约25%重量的活性成分。合适的防腐剂和缓冲液可用于这种制剂，为了减少或消除注射部位的刺激性，这些组合物可包含一种或多种亲水亲脂平衡值为约12~约17的非离子表面活性剂。这种制剂中的表面活性剂的量为约5%~约15%重量。合适的表面活性剂包括聚乙烯去水山梨糖醇脂肪酸酯如去水山梨糖醇单油酸酯和由环氧丙烷与丙二醇缩合而形成的环氧乙烷与疏水性碱的高分子量加合物。

药学可接受赋形剂对本领域技术人员来说也是公知的。赋形剂的选择部分取决于特定的化合物以及用于给予组合物的特定方法。因此，本发明的药物组合物具有许多合适的制剂。下面的方法和赋形剂仅仅是为了举例说明而绝非限制。所述药学可接受载体优选不干扰活性成分的作用，并不引起副作用。合适的载体和赋形剂包括溶剂如水、醇和丙二醇、固体吸收剂(solid absorbants)和稀释剂、表面活性剂、助悬剂、片剂粘合剂、润滑剂、调味剂和着色剂。

无论是单独使用或与其它合适的成分合用，本发明化合物可被制成气雾剂通过吸入给药。这些气雾剂可被置于增压可接受推进剂中，如二氯二氟甲烷、丙烷和氮气中。这些气雾剂可通过计量吸入器给药。它们还可被制成非压力制剂药物，如在喷雾器或雾化器中。

所述制剂可被置入单位剂量或多剂量密封容器中，如安瓿和管形瓶，并可被储存在冷冻干燥(冻干)条件下，在使用前仅需加入无菌液体注射用赋形剂如水。临时注射溶液和混悬液可从无菌粉末、颗粒和片剂制备。注射用组合物所需的有效药学可接受载体为本领域普通技术人员公知的。参见 *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers, Eds., 238-250 (1982)和 *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., 622-630 (1986)。

适于局部给药的制剂包括包含在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分的软锭剂，以及除活性成分外还包含本领域中已知的载体的乳膏、乳剂和凝胶剂。此外，可用本领域已知的方法制备透皮贴剂。

此外，适于直肠给药的制剂可通过混合各种基质如乳化基质或水溶

性基质被制成栓剂。适于阴道给药的制剂可以阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂存在，其除活性成分外，还包含本领域中已知的适当载体。

本领域技术人员应当理解，本发明化合物给予患者的合适的方法是有效的，且尽管可用多于一种途径给予特定的化合物，但是特定的途径比其它途径可提供更快速和更有效的反应。

根据本发明，所述化合物给药剂型的有效实施方案可举例如下。

大多数硬胶囊通过用 100 mg 粉状活性成分、150 mg 乳糖、50 mg 纤维素和 6 mg 硬脂酸镁填充标准两部分硬明胶胶囊而制备。

制备活性成分在可消化油如芝麻油、棉籽油或橄榄油中的混合物并通过正电压排出泵将其注入熔化的明胶中以形成包含 100 mg 活性成分的软明胶胶囊。洗涤胶囊并干燥。可将活性成分溶解于聚乙二醇、甘油和山梨醇的混合物中以制备水可混溶的药用混合物。

大部分的片剂通过常规程序制备，以便剂量单位为 100 mg 活性成分、0.2 mg 胶体二氧化硅、5 mg 硬脂酸镁、275 mg 微晶纤维素、11 mg 淀粉和 98.8 mg 乳糖。可应用适当的水性和非水性涂层以增加可口性、改善外观和稳定性或延迟吸收。

立即释放片剂/胶囊是由常规和新型方法制备的固体口服剂型。这些单位口服时无需水即可立即将药物溶出并递送。将活性成分在包含如糖、明胶、果胶和甜味剂的液体中混合。将这些液体通过冻干和固态萃取技术固化到固体片剂或胶囊中。可将药物化合物与粘弹性和热弹性的糖和聚合物或泡腾成分一起压制以产生无需水即可立即释放的多孔基质。

此外，本发明化合物可以鼻滴剂或剂量滴剂和鼻或口腔吸入器形式给药。化合物从细雾状滴鼻溶液或从气雾状粉末递药。

在一个实施方案中，本公开的教导提供了所述药物组合物和药物在治疗病毒感染或治疗由所述病毒感染引起或与之相关的疾病状态和/或病症的方法中的用途。在一个实施方案中，所述治疗为抑制病毒 RNA 或 DNA 聚合酶如但不限于 RdRp 的结果。所述治疗或抑制无需完全有益。所述治疗方法包括以下步骤：(i)确定患者需要所述治疗；(ii)提供包含至少一种本发明化合物的药物组合物；和(iii)给予治疗有效量的所述药物组合物以治疗需要所述治疗的患者的病毒感染或抑制需要所述治

疗的患者的病毒 RNA 或 DNA 聚合酶的活性。

在一个实施方案中，本公开的教导提供了所述药物组合物和药物在预防或遏制病毒感染或预防或遏制由所述病毒感染引起或与之相关的疾病状态和/或病症的方法中的用途。在一个实施方案中，所述预防或遏制是抑制病毒 RNA 或 DNA 聚合酶如但不限于 RdRp 的结果。所述预防、遏制或抑制无需完全有益。所述预防或遏制方法任选包括以下步骤：(i) 确定患者需要所述预防；(ii) 提供包含至少一种通式 I 化合物的药物组合物；和(iii) 给予治疗有效量的所述药物组合物以预防或遏制需要所述治疗的患者的病毒感染或抑制需要所述治疗的患者的病毒 RNA 和 DNA 聚合酶的活性。

治疗和预防病毒感染或由所述病毒感染引起或与之相关的疾病状态和/或病症的方法可进一步包括将治疗有效量的本发明化合物与治疗有效量的另外的抗病毒药物特别是抗 HCV 活性的抗病毒药物联合给药。抗 HCV 活性的药物包括但不限于利巴韦林、左旋韦林(levovirin)、三氮唑核苷(viramidine)、胸腺肽 α -1、HCV NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂、肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂、干扰素- α 、聚乙二醇化干扰素- α (聚乙二醇干扰素- α)、干扰素- α 和利巴韦林组合、聚乙二醇干扰素- α 和利巴韦林组合、干扰素- α 和左旋韦林组合及聚乙二醇干扰素- α 和左旋韦林组合。干扰素- α 包括但不限于重组干扰素- α 2a、干扰素- α 2b、复合干扰素和纯化干扰素- α 产品。

本公开的化合物和药物组合物可给予患者以预防和/或治疗许多癌症。癌症包括但不限于白血病和淋巴瘤如急性淋巴细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤和多发性骨髓瘤；儿童实体瘤如脑肿瘤、成神经细胞瘤、视网膜成神经细胞瘤、肾母细胞瘤、骨癌和软组织肉瘤；成人普通实体瘤如肺癌、结肠和直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、泌尿系统癌症、子宫癌、口腔癌、胰腺癌、黑素瘤以及其它皮肤癌、胃癌、卵巢癌、脑肿瘤、肝癌、喉癌、甲状腺癌食管癌和睾丸癌。所述癌症可能与病毒感染或病毒 DNA 或 RNA 聚合酶活性有关。

治疗和预防癌症的方法还可包括进一步将化疗药物与本公开的任何化合物或药物组合物联合给药。任何合适的化疗药物都可用于该目的。所述化疗药物通常选自烷基化剂、抗代谢物、天然产物、激素药物

以及各种药物。

烷基化化疗药物的实例包括卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、洛莫司汀、环磷酰胺、美法仑、氮芥、丙卡巴肼、塞替派、乌拉莫司汀、曲他胺、白消安、哌泊溴烷、链佐星、异环磷酰胺、达卡巴嗪、卡铂和六甲密胺。

抗代谢物类化疗药物的实例包括阿糖胞苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、偶氮丝氨酸、硫鸟嘌呤、氟尿苷、氟达拉滨、克拉屈滨和 L-门冬酰胺酶。

天然产物类化疗药物的实例包括放线菌素 D、博来霉素、喜树碱、柔红霉素、多柔比星、依托泊苷、丝裂霉素 C、TAXOL™ (紫杉醇)、泰索帝、替尼泊苷、长春新碱、长春瑞滨、普卡霉素、伊达比星、MITHRACIN™ (普卡霉素)和喷司他丁。

激素化疗药物的实例包括他莫昔芬。前述各种化疗药物的实例包括米托坦、米托蒽醌、长春碱和左旋咪唑。

可用已知测定法来评价化合物抑制病毒聚合酶的能力。可用下面的测定法来评价化合物抑制 HCV NS5B 聚合酶的能力。

HCV NS5B 聚合酶测定法

在由转染人肝母细胞瘤细胞系 Huh7 衍生的稳定 HCV RNA-复制细胞系 AVA5 (Blight et al., Sci. 2000, 290, 1972)中测定试验化合物的抗病毒活性(Okuse et al., Antiviral Res. 2005, 65, 23-34)。将化合物加入到分开的培养基中，每天一次，共持续三天。随着化合物的每次加入培养基发生变化。培养通常在 30-50 % 融合时开始测定，在处理的最后一天达到融合。在最后给予化合物后 24 小时评价细胞内 HCV RNA 水平和细胞毒性。

使用 HCV RNA 水平(在 48-孔和 96-孔板上)和细胞毒性(在 96-孔板上)的一式三份培养物。共计六份未处理的对照培养物，用 α -干扰素和利巴韦林处理的一式三份培养物作为阳性抗病毒和毒性对照。

用其中在每个个体培养物中 HCV RNA 水平被标准化为 B-肌动蛋白 RNA 水平的常规印迹杂交法来测定细胞内的 HCV RNA 水平(Okuse et al., Antivir. Res. 2005, 65, 23-34)。用中性红染料吸收测定法来测定细胞毒性(Korba and Gerin, Antivir. Res. 1992, 19, 55)。在被处理培养物中的

HCV RNA 水平用在未处理培养基中测定的RNA的平均水平的百分比表示。

在该测定中，证实代表性式 I 化合物具显著活性。

化合物合成

式 I 化合物可用已知的合成中间体和合成方法制备，或可用本文所述例如以下方案中所述的合成中间体和合成方法制备。

本文用了下面的缩写：

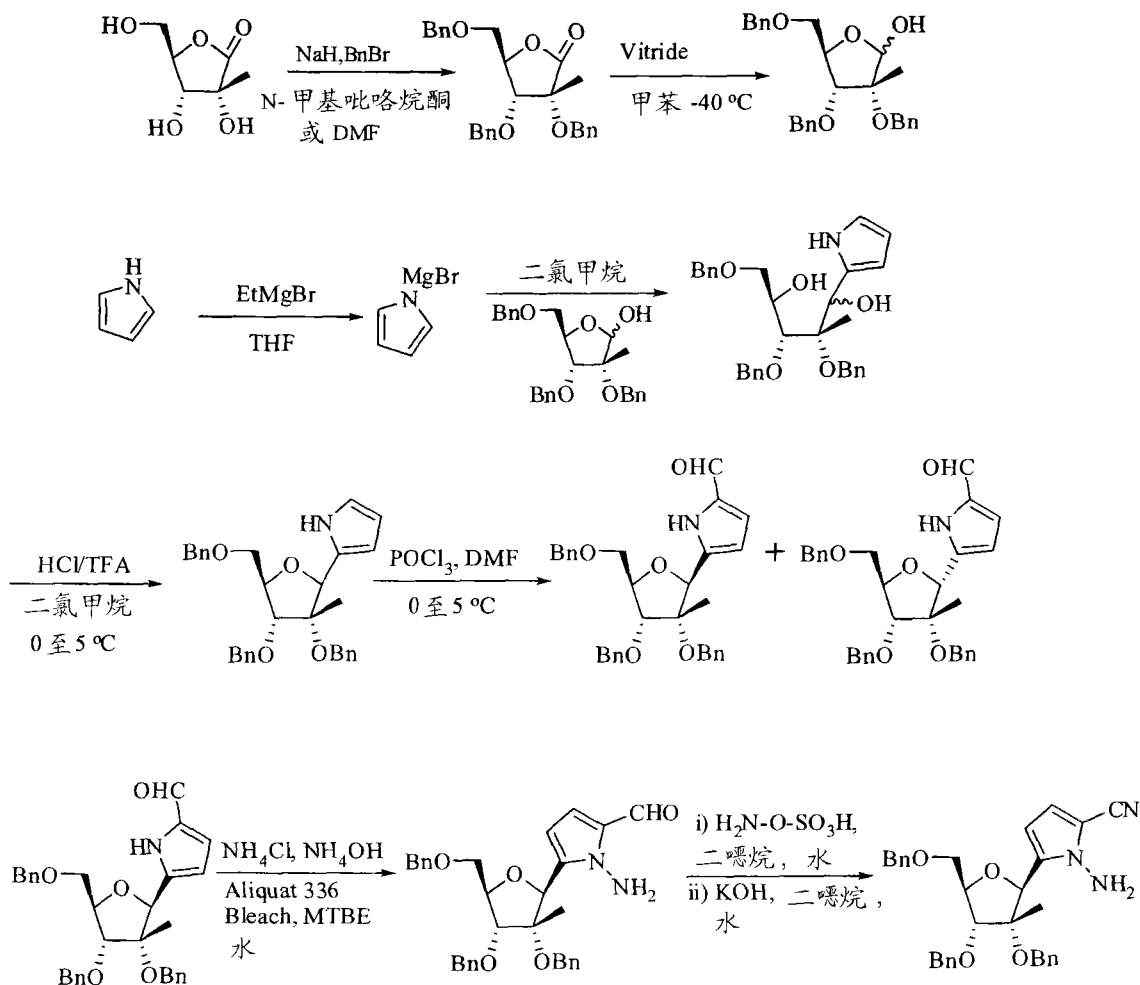
Tr:	三苯甲基
Bn:	苄基
TBDPS:	叔丁基二苯基甲硅烷基
m-CPBA:	3-氯过氧苯甲酸
TFA:	三氟乙酸
TBDMSCl:	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
DMF:	二甲基甲酰胺
THF:	四氢呋喃
LDA:	二异丙基胺锂
TEAB:	三乙基铵碳酸氢盐
MmTrCl:	一甲氧基三苯甲基氯
MMTrCl:	一甲氧基三苯甲基氯
DMAP:	二甲基氨基吡啶
DEAE:	二乙基氨基乙基-琼脂糖
CMA-80:	氯仿 80:MeOH 18:NH ₄ OH:2
CMA-50:	氯仿 50:MeOH 40:NH ₄ OH:10
Bz:	苯甲酰基
BnBr:	溴化苄
LiHMDS:	六甲基二硅氮烷锂
TBDPSCl:	叔丁基二苯基甲硅烷基氯
DMSO:	二甲亚砜
RMgBr:	烷基溴化镁
DIBAL:	二异丁基氢化铝
DBN:	1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯

DBU: 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯

MeMgBr: 甲基溴化镁

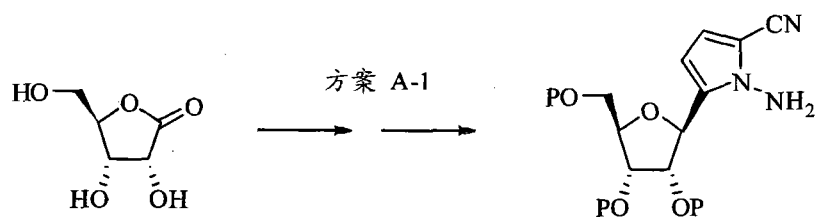
P: 表示适当的保护基团

方案 A-1



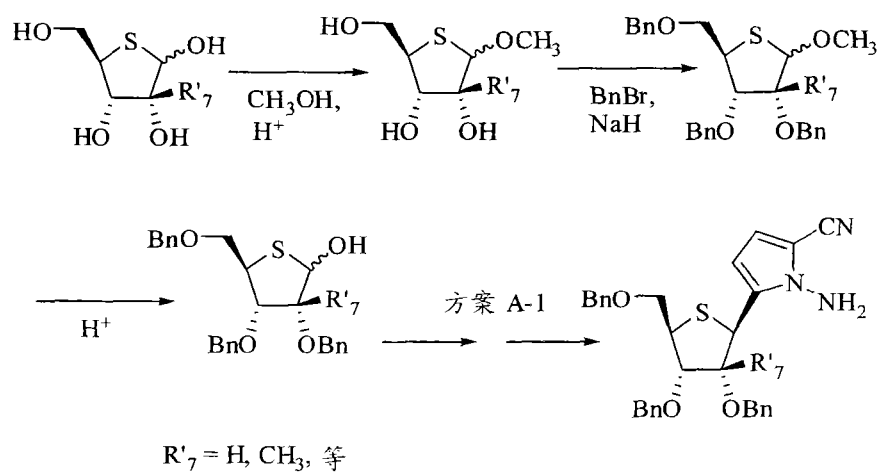
方案 A-2

不含 2'-C-甲基的化合物以与方案 A-1 所示相同的方法从核糖内酯或核糖开始, 经较小的修改而制备。



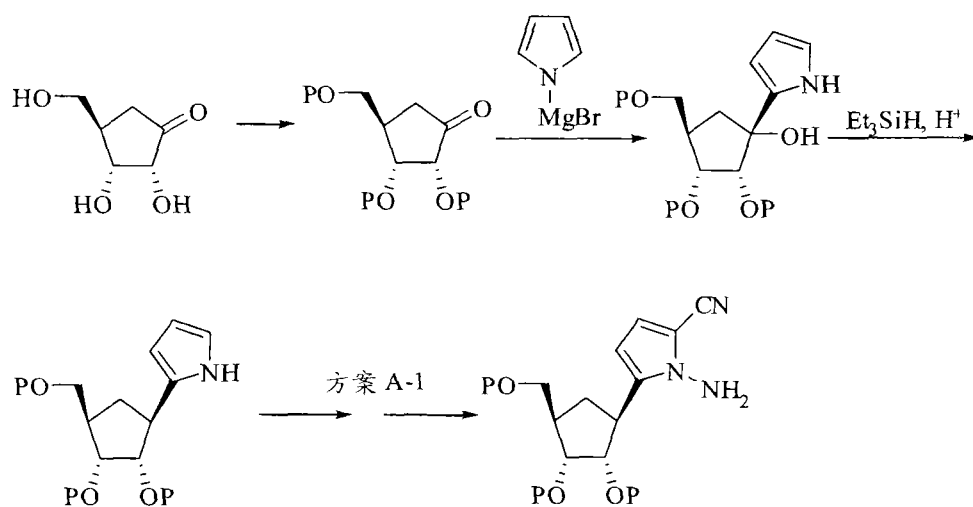
方案 A-3

在环中含有 S 及含/不含 2'-CH₃ 的化合物以与方案 A-1 所示相同的方法经较小的修改而制备。

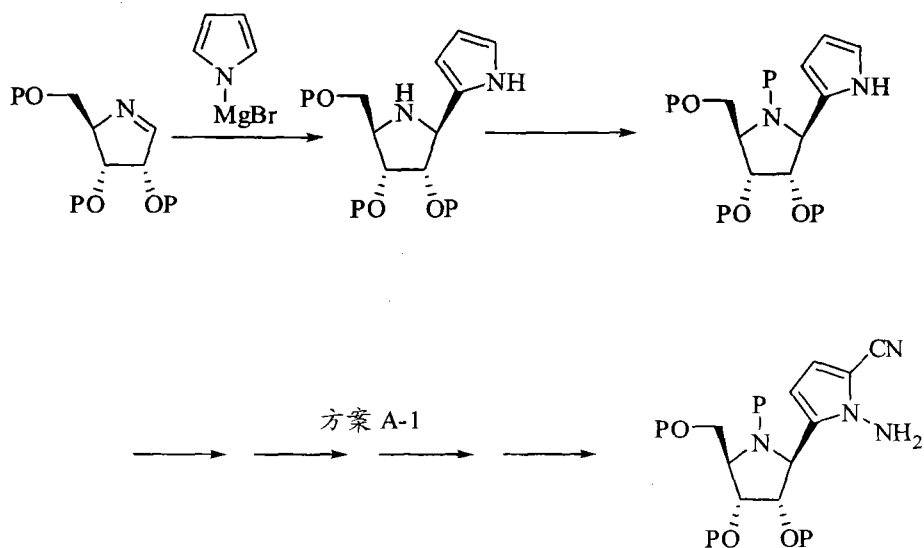


方案 A-4

含环戊烷环的化合物由适当保护的环戊酮衍生物开始制备。



方案 A-5

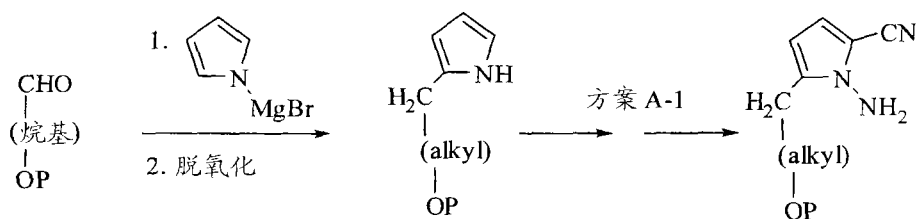


含吡咯烷环系的化合物通过以下途径制备。

可使用文献中描述的标准操作制备亚胺。

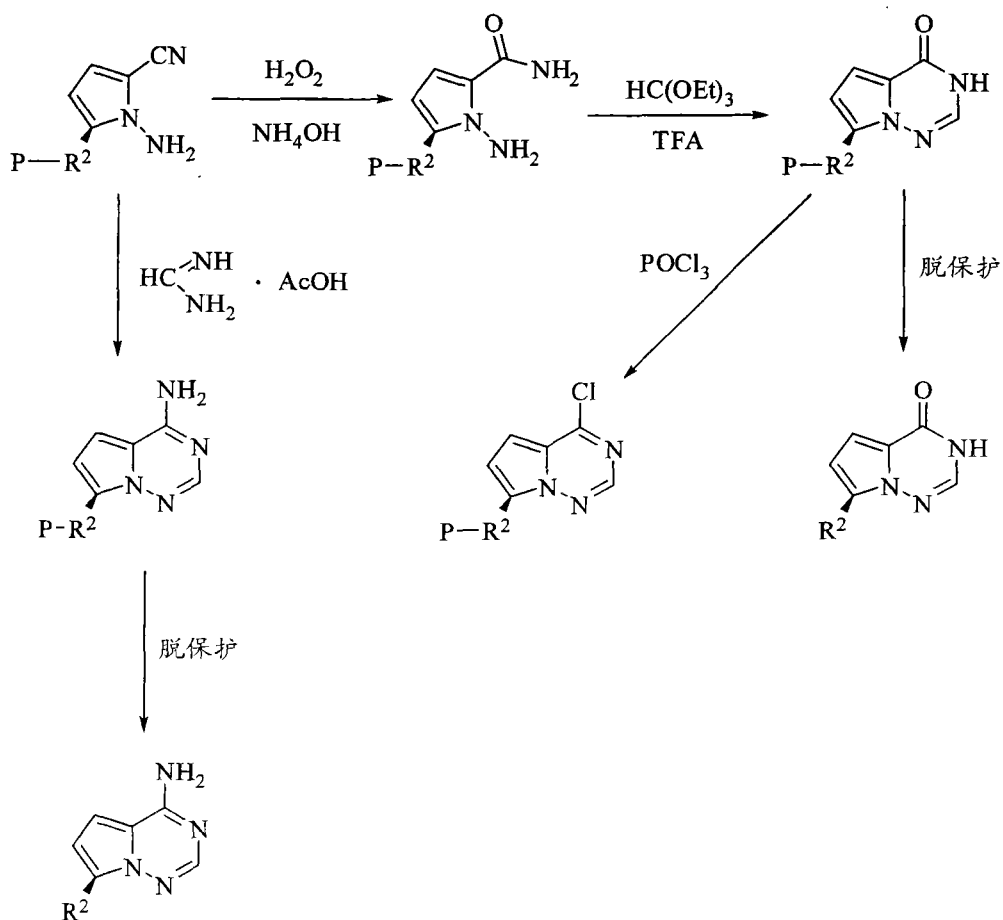
方案 A-6

含烷基侧链的化合物也以与方案 A-1 所示相同的方法从相应的醛开始制备。



含修饰的核糖(如 2-脱氧核糖、2-氟-2-脱氧核糖、阿拉伯糖、2,2'-二氟-2-脱氧核糖、3-脱氧核糖、2,3-二脱氧核糖、2,3-二脱氧二脱氢核糖、4-叠氮基核糖等), 硫杂核糖, 吡咯烷, 环戊烷环系的化合物由文献中公知的操作制备, 并根据方案 A-1 将其转化为在吡咯环中含氨基和氰基基团的期望化合物。

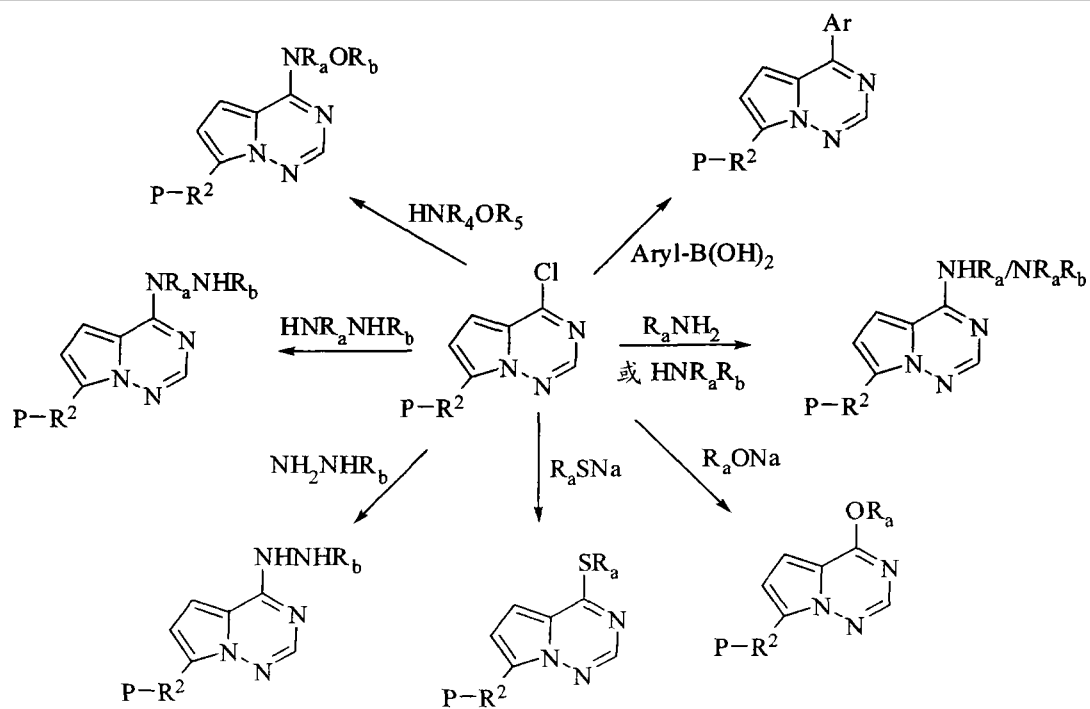
方案 B-1



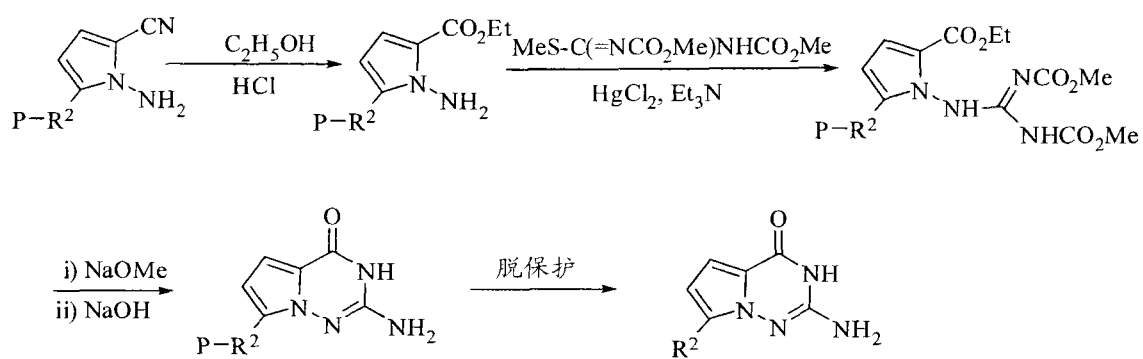
保护基团(P)可以是可在正常条件下脱保护而不影响分子中其它基团或分子本身的任何适当的基团。

方案 B-2

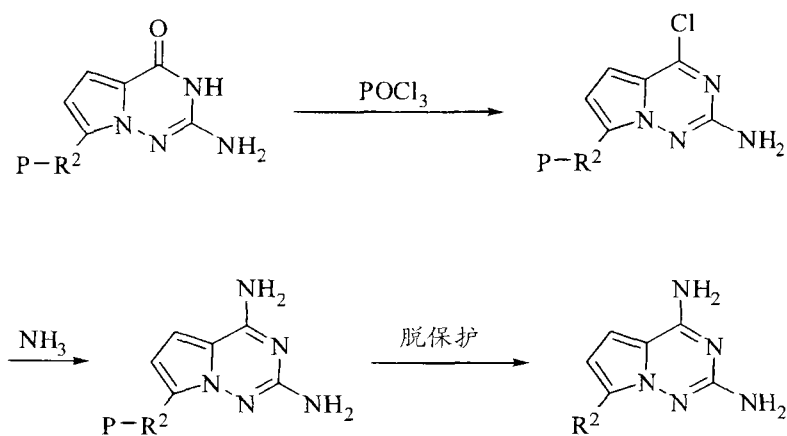
在结构(I)中含R取代基的化合物通过以下方案制备。所述基团的一些实例在此方案中给出。



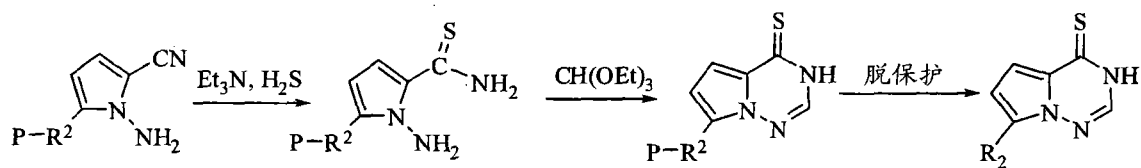
方案 B-3



方案 B-4

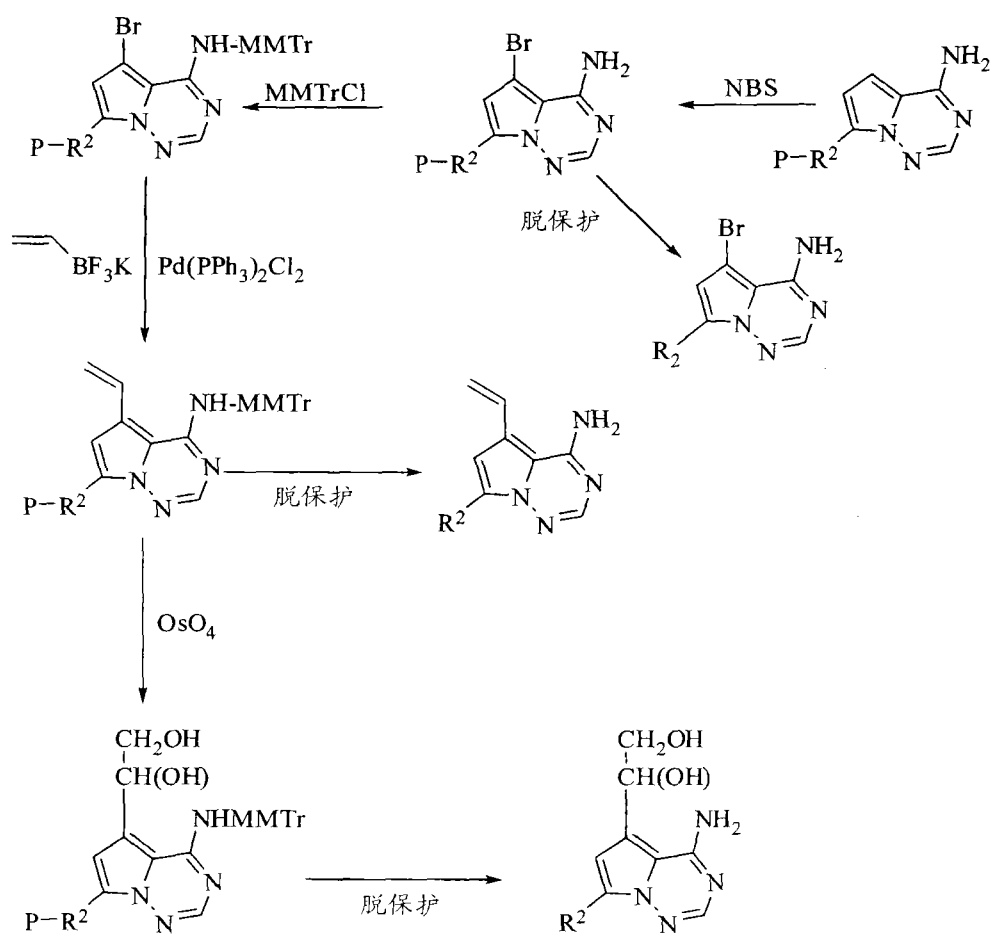


方案 B-5

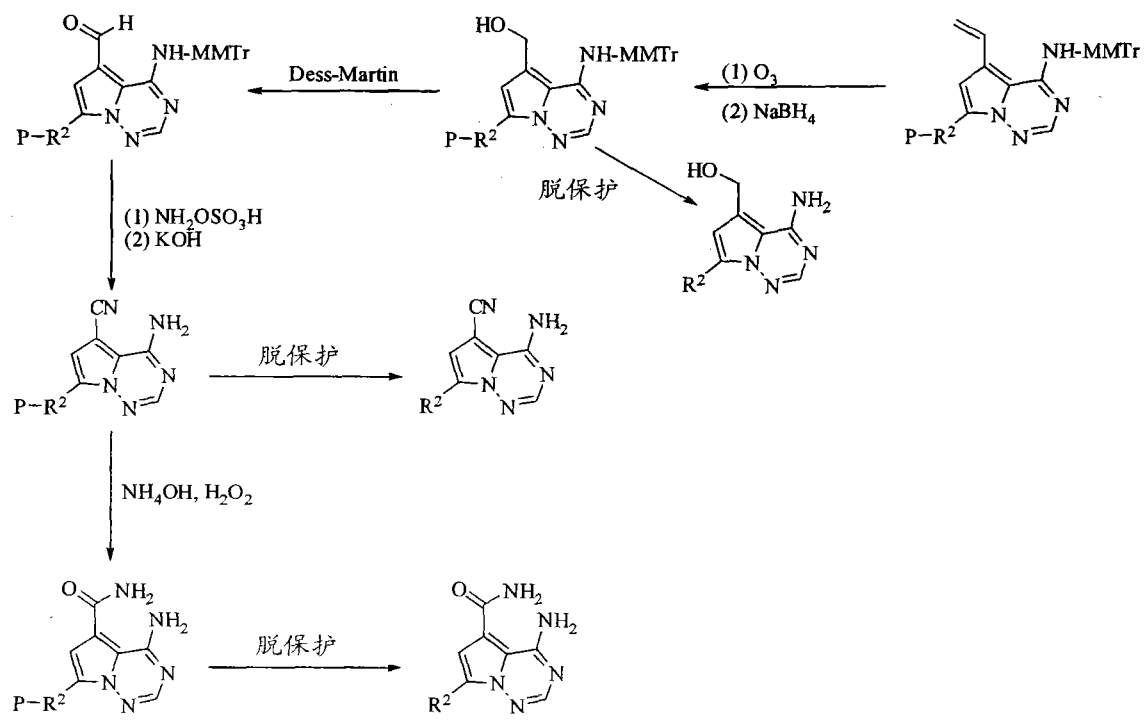


方案 B-6

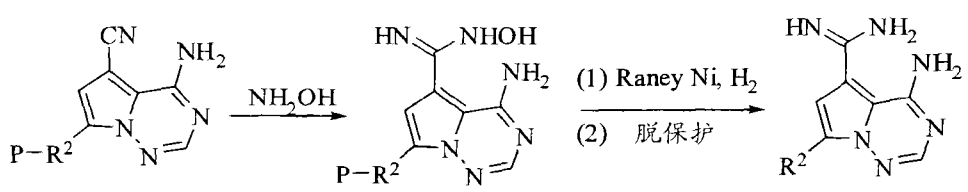
在结构(I)中含 R^3 取代基的化合物通过以下方案制备。



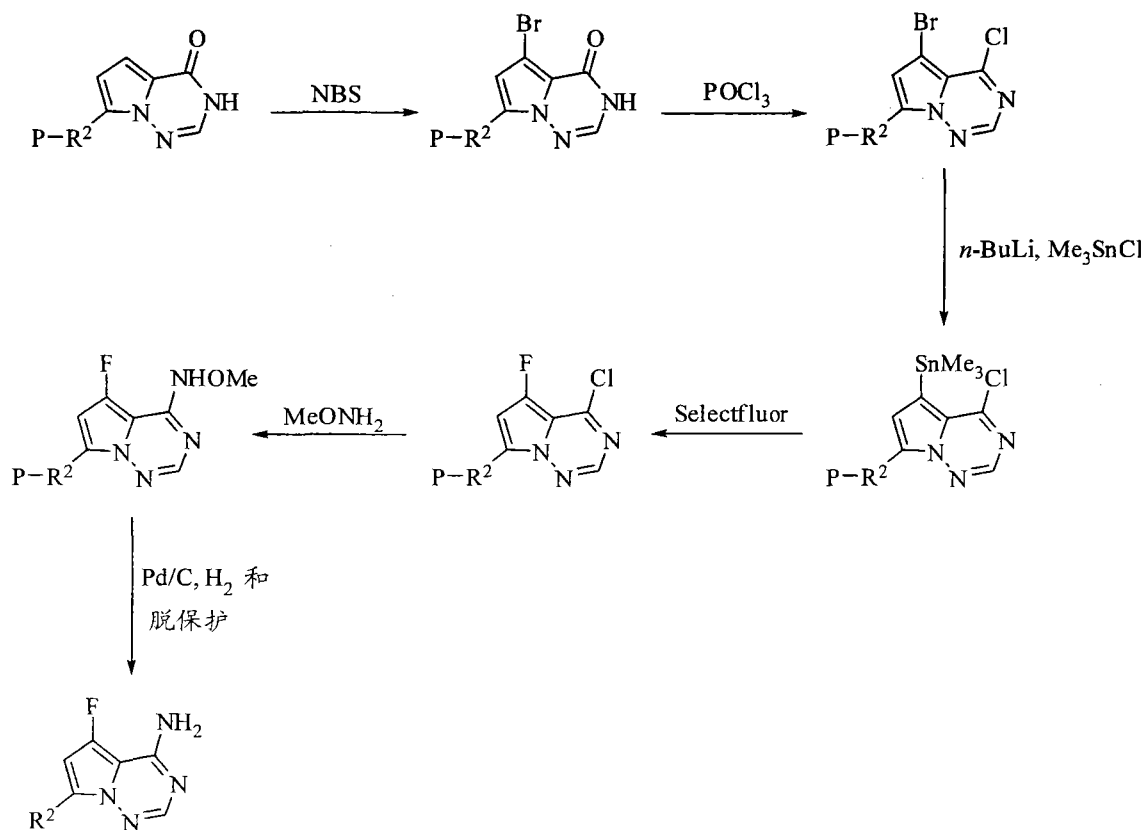
方案 B-7



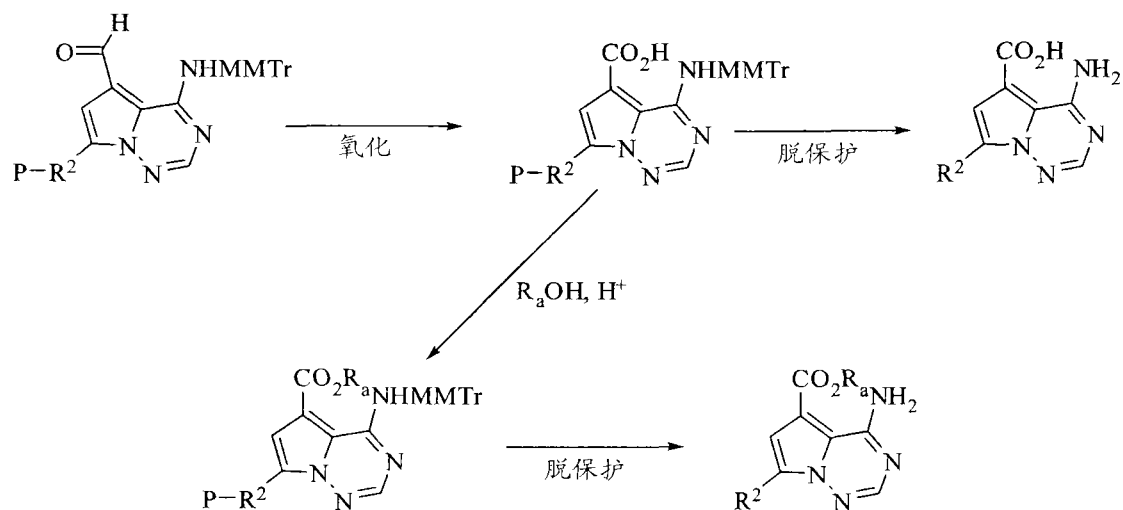
方案 B-8



方案 B-9

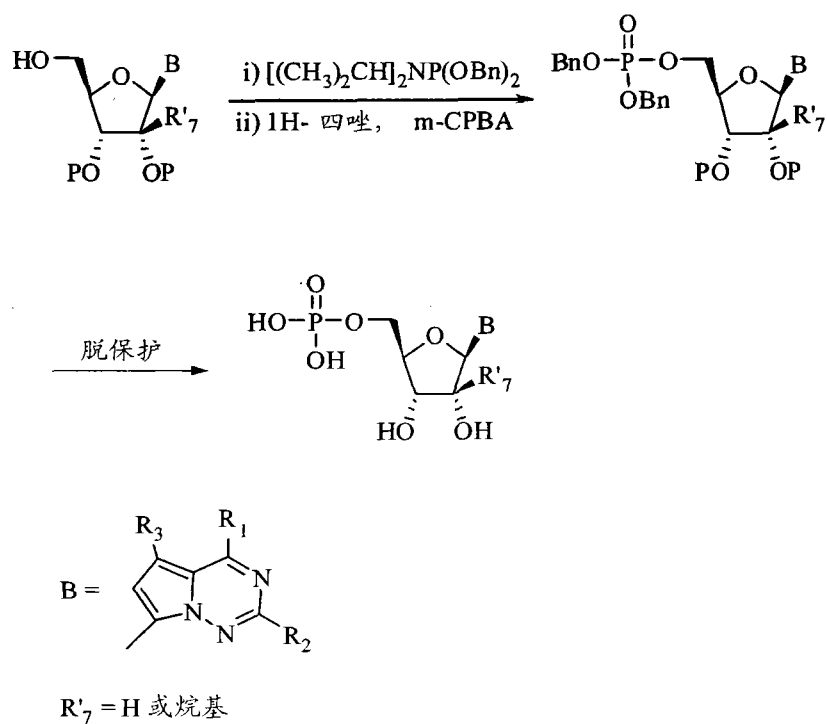


方案 B-10

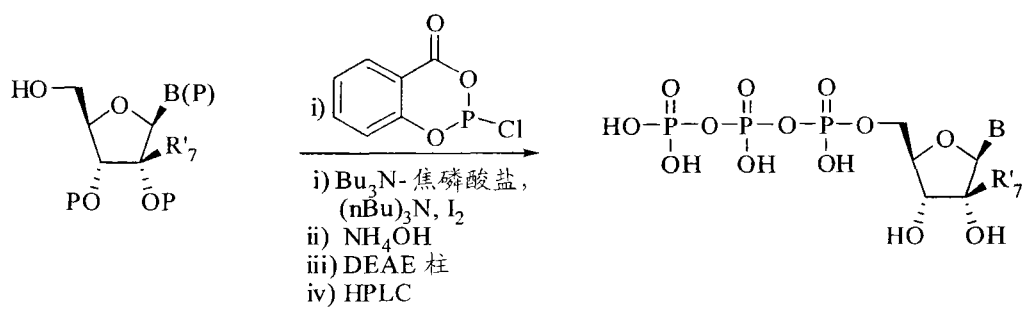


方案 C-1

磷酸酯、膦酸酯和三磷酸酯的制备。

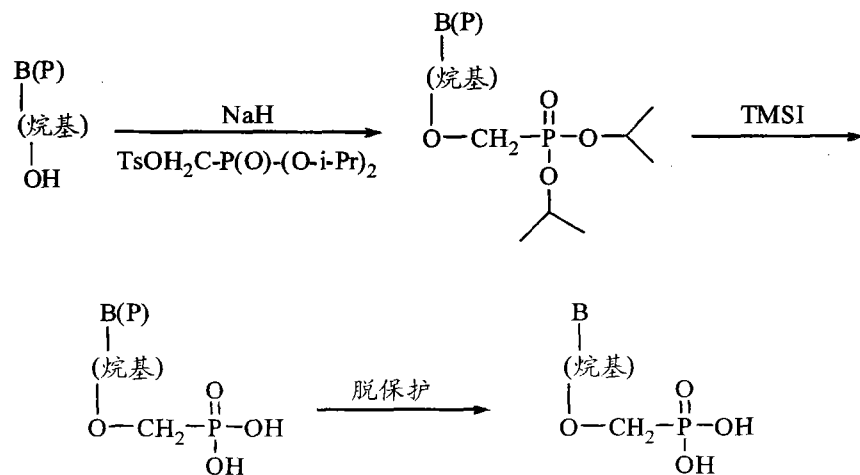


方案 C-2



B 和 R'₇ 与方案 C-1 中的相同

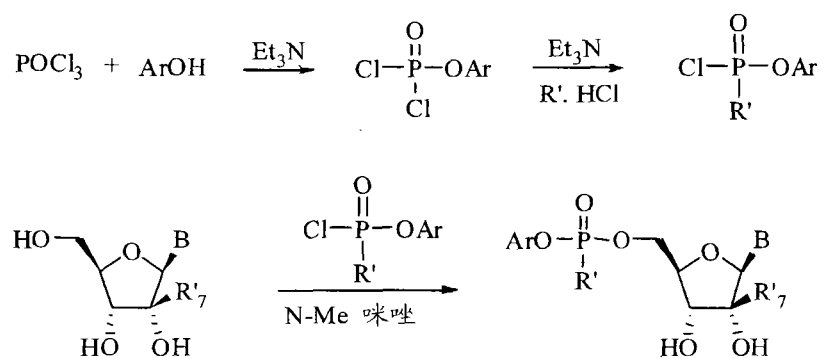
方案 C-3



这类磷酸酯的前药可通过文献的操作制备。

方案 D-1 和 D-2 说明了本发明前药的制备。

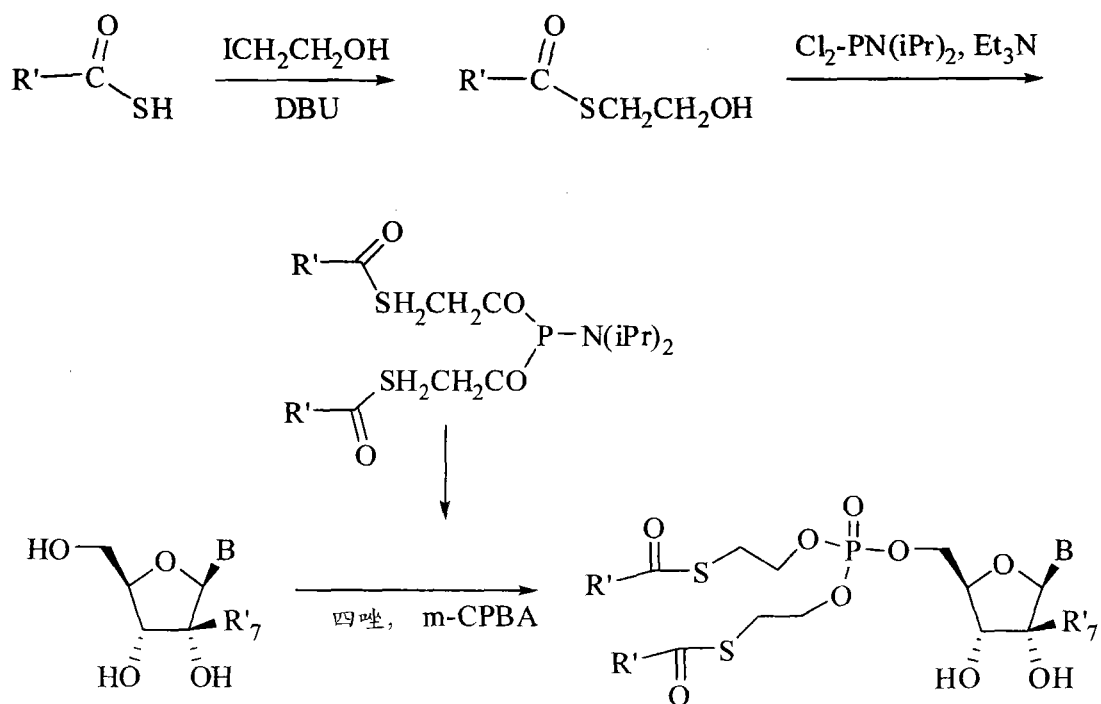
方案 D-1



B 和 R'₇ 与方案 C-1 相同

R'=氨基酸酯

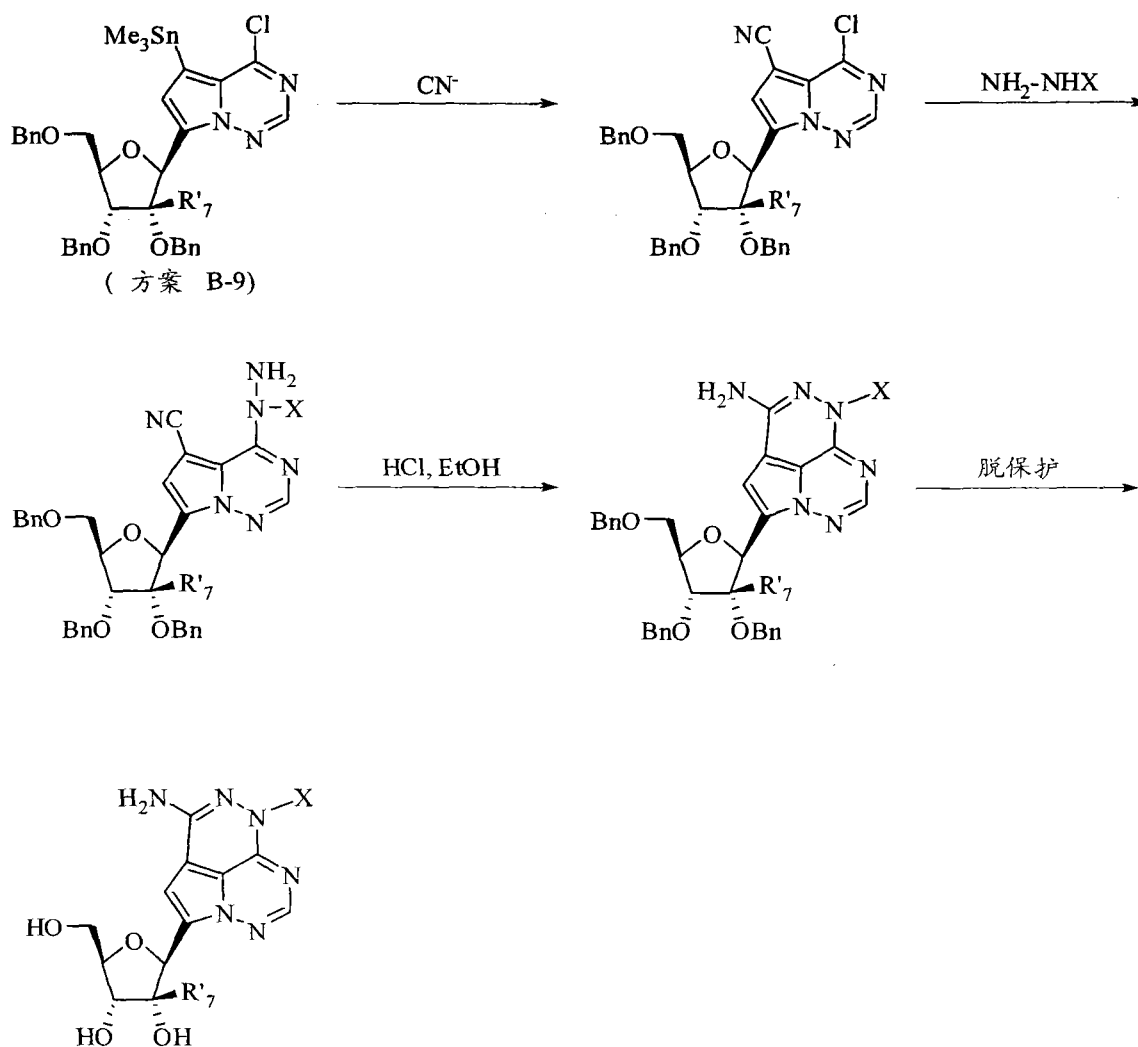
方案 D-2



B 和 R'₇ 与方案 C-1 相同

R' = CH₃, C(CH₃)₃

方案 E-1

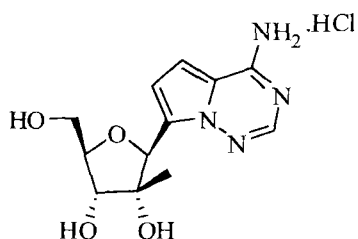


$\text{R}'_7 = \text{H}, \text{CH}_3$

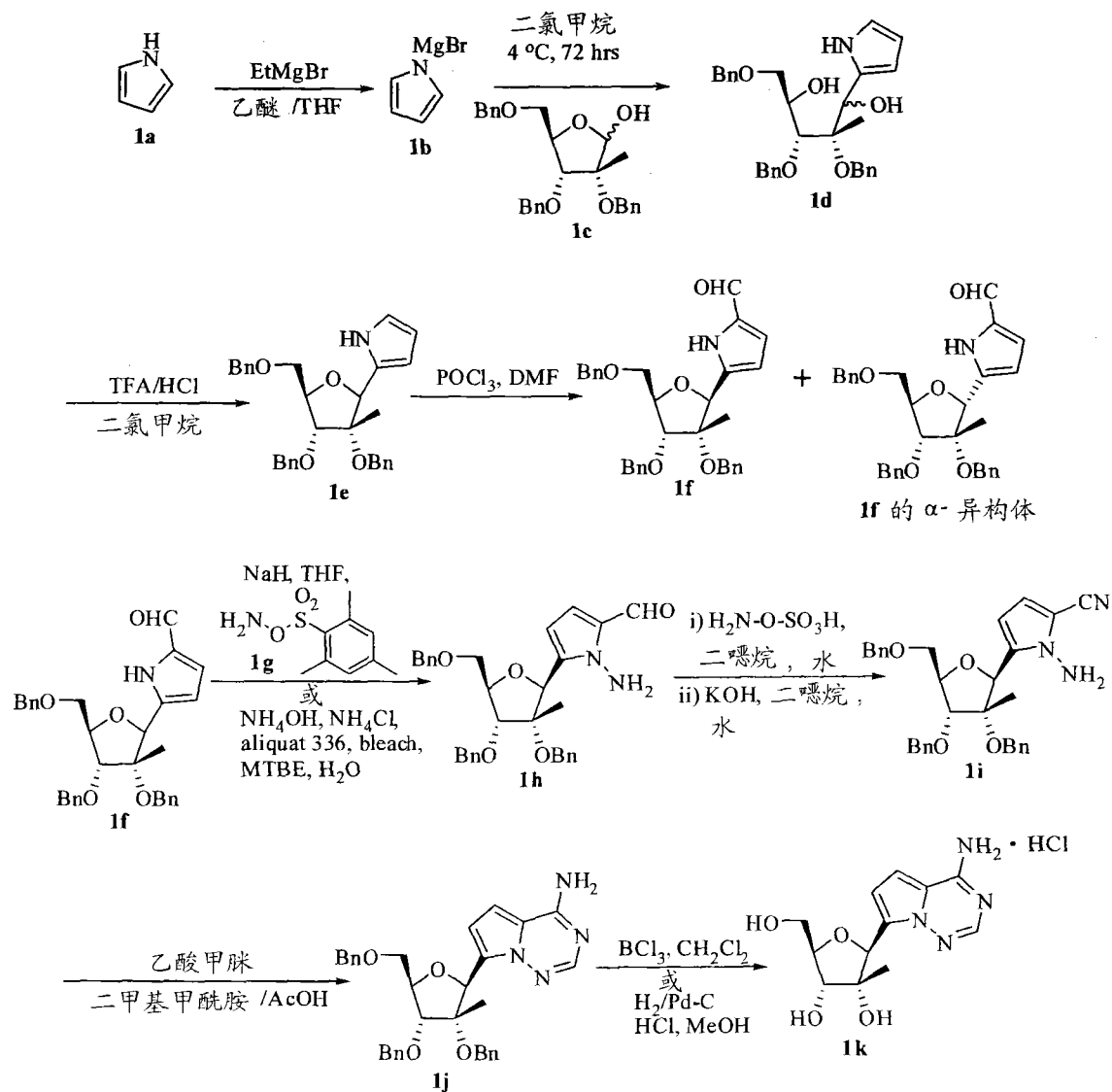
$\text{X} = \text{H}, \text{CH}_3$

现将通过以下的非线性实施例例证本发明。

实施例 1



(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇盐酸盐(1k)



a. 向新鲜蒸馏的吡咯(6.79 g, 100.89 mmol)/乙醚(100 mL)的搅拌溶液中于 20℃缓慢添加乙基溴化镁(33.6 mL, 100.89 mmol, 3M 醚溶液)。反应混合物于 20℃进一步搅拌 1 h, 并在真空下除去溶剂得到 1b。于 0℃向 1b 的二氯甲烷(500 mL)中加入(3R,4R,5R)-3,4-二(苯甲氧基)-5-(苯甲氧基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-醇(1c, WO 2006/050161, 10.96 g, 25.22 mmol)/二氯甲烷(100 mL)溶液, 并于 4℃再搅拌 72 h。反应混合物通过加入氯化铵饱和溶液(200 mL)猝灭, 并分离有机层。水层用二氯甲烷(2 x 200 mL)进一步萃取。合并的有机提取物用水(2 x 50 mL)和盐水(1 x 50 mL)洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤后, 含有 1d 的滤液用三氟乙酸(4.14 g, 36.34 mmol)

于 20℃处理,并搅拌 14 h。反应混合物用水(2 x 100 mL)和盐水(1 x 50 mL)洗涤,并干燥(MgSO₄)。过滤后,将滤液浓缩得到 12.5g 的粗品 1e。

注释: THF 也用于制备格氏试剂,而不是乙醚。THF 通过蒸馏除去,并且痕量经与甲苯共沸除去。

b. 将氧氯化磷(19.33 g, 126.1 mmol)于 0℃添加到 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)中,并搅拌 30 min。于 0℃向此溶液中缓慢加入 1e (12.1 g, 25.22 mmol)/二氯甲烷(50 mL),历经 15 min,并继续搅拌 1h。反应混合物通过添加乙酸钠饱和溶液(100 mL)猝灭,并搅拌 30 min。将反应混合物浓缩除去二氯甲烷,并且残余物用乙酸乙酯(200 mL)稀释。将有机层分离,并用水(2 x 100 mL)和盐水(1 x 50 mL)洗涤,并干燥(MgSO₄)。过滤后,浓缩滤液,残余物使用乙酸乙酯/己烷(0 ~ 12%)经快速色谱法纯化,得到 2.92g (22.6%, 由 1c)的 1f, 为深褐色浆液。MS (ES⁻): 510.2 (M - H)⁻。

注释: 只有 DMF 还可用作溶剂;不必需二氯甲烷。对于操作, 2N NaOH 用于代替乙酸钠。

c. 向上述得到的 1f (2.5 g, 4.88 mmol)/四氢呋喃(50 mL)的搅拌溶液中于 0℃添加氢化钠(0.39 g, 9.77 mmol, 60%分散于矿物油中)。0℃搅拌 30 min 后, 于 0℃添加 O-(苄基磺酰基)羟胺(1g, 1.15 g, 5.37 mmol, 通过 Krause, J.G. Synthesis, 1972, 140 的方法制备), 并再搅拌 2h。反应混合物通过加入水(20 mL)猝灭,并用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。合并的有机提取物用水(2 x 25 mL)和盐水(1 x 25 mL)洗涤,并干燥(MgSO₄)。过滤后,浓缩滤液得到 2.75 g 的 1h, 为黑色浆液。MS (ES⁺): 527.43 (M + H)⁺。

化合物 1h 也可如下制备:

d. 将醛 1f (5.2 Kg, 10.16 mol)溶解于甲基叔丁基醚(72.8 L)中, 并装入干净的 SS 反应器(600 L)中。将 Aliquot 336 (0.25 Kg, 0.61 mole)和氯化铵(6.53 Kg, 122.07 mol)添加到反应器中, 并将反应混合物冷却至 0-5℃。于 0-5℃加入氢氧化铵(19.08 L, 137 mol, 28%的水溶液), 随后在相同的

温度下添加冷的(0-5℃)氢氧化钠溶液(16.59 Kg, 在 66 L 水中, 414.75 mol), 历经 3 h。次氯酸钠(251 L, 222.58 mol, 6%溶液)的添加于 0℃开始, 添加期间, 允许温度升至 15℃。反应混合物室温再搅拌 2 h。TLC 显示反应完成。将乙酸乙酯(104 L)添加到反应混合物中, 并分离各层。水层用乙酸乙酯(2 X 104 L)反萃取。合并的有机层用水(52 L)、硫代硫酸钠(2 X 156 L, 10%溶液)、水(52 L)和盐水(70 L)洗涤, 并经硫酸钠(10.4 Kg)干燥。过滤后, 滤液在真空下低于 40℃浓缩得到, 得到粗品化合物 1h (4.4 kg), 为黑色浆液。

e. 向 1h (2.56 g, 4.88 mmol)/二噁烷(50 mL)的搅拌溶液中添加水(15 mL), 并冷却至 0℃。向此冷却的溶液于 0℃添加羟胺-O-磺酸(1.93g, 17.10 mmol)。搅拌 1h 后, 加入氢氧化钾(2.19 g, 39.0 mmol)/水/二噁烷(20 mL + 20 mL)的冷溶液, 并且于 0℃再搅拌 1h。反应混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 将有机层分离, 用水(2 x 50 mL)和盐水(1 x 50 mL)洗涤, 并干燥(MgSO₄)。过滤后, 浓缩滤液, 得到 2.6 g 的 1i, 其直接用于下一步骤中。

f. 向 1i (2.55 g, 4.88 mmol)/N,N-二甲基甲酰胺(70 mL)的搅拌溶液中添加乙酸甲脒(5.08 g, 48.88 mmol), 反应混合物于 140℃搅拌 3h。在真空下除去大多数 N,N-二甲基甲酰胺, 残余物混悬于水(100 mL)中, 其用乙酸乙酯(2 x 250 mL)萃取。合并的有机提取物用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤, 并干燥(MgSO₄)。过滤后, 浓缩滤液, 且残余物使用乙酸乙酯和甲醇(9:1)在己烷(0-30%)中的混合物经快速色谱法纯化, 得到不纯的化合物(1.25 g)。经色谱法在硅胶上进一步纯化得到 0.48g (17.8%, 由 1f)的 1j, 7-((2S,3S,4R,5R)-3,4-二(苯甲氧基)-5-(苯甲氧基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺, 为浅棕色固体。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H), 7.43-7.21 (m, 15H), 6.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.36 (b, 2H, D₂O 可交换的), 4.83 (dd, J = 31.8, 12.2 Hz, 2H), 4.68-4.52 (m, 4H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H). MS (ES⁺): 551.40 (M + H)⁺.

注释: 乙酸和 n-BuOH 也可用作溶剂, 代替二甲基乙酰胺。

g. 向 1j (0.27 g, 0.484 mmol)/二氯甲烷(25 mL)的搅拌溶液中于-40℃添加三氯化硼(4.84 mL, 4.84 mmol, 1M 二氯甲烷溶液), 混合物于-40℃进一步搅拌 30 min, 在约 30 min 内缓慢升至 0℃, 并于 0℃搅拌 20 min。反应通过加入乙醇(50 mL)猝灭, 并在减压下浓缩。再次加入乙醇(50 mL)并浓缩。此操作重复 4 遍。浓缩后, 将残余物溶解于异丙醇和甲醇(20 和 2 mL)的混合物中, 经在真空下浓缩除去甲醇。分离出固体, 其通过过滤收集, 真空下于 60℃干燥, 得到 39mg (25%) 的 1k, (2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇, 为无色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.71

(bs, 1H, D₂O 可交换的), 8.99 (bs, 1H, D₂O 可交换的), 8.16 (s, 1H), 7.41

(d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.8-4.0 (m, 3H, D₂O

可交换的), 3.81-3.56 (m, 4H), 0.79 (s, 3H). MS (ES⁺): 281.6 (M + H)⁺.

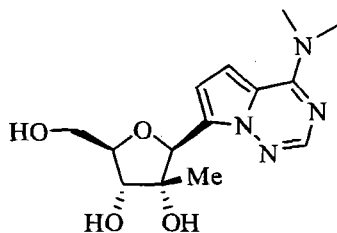
元素分析计算值 C₁₂H₁₆N₄O₄·HCl: C, 45.50; H, 5.40; N, 17.68; Cl, 11.19;

实测值: C, 45.53; H, 5.54; N, 17.93; Cl, 11.17.

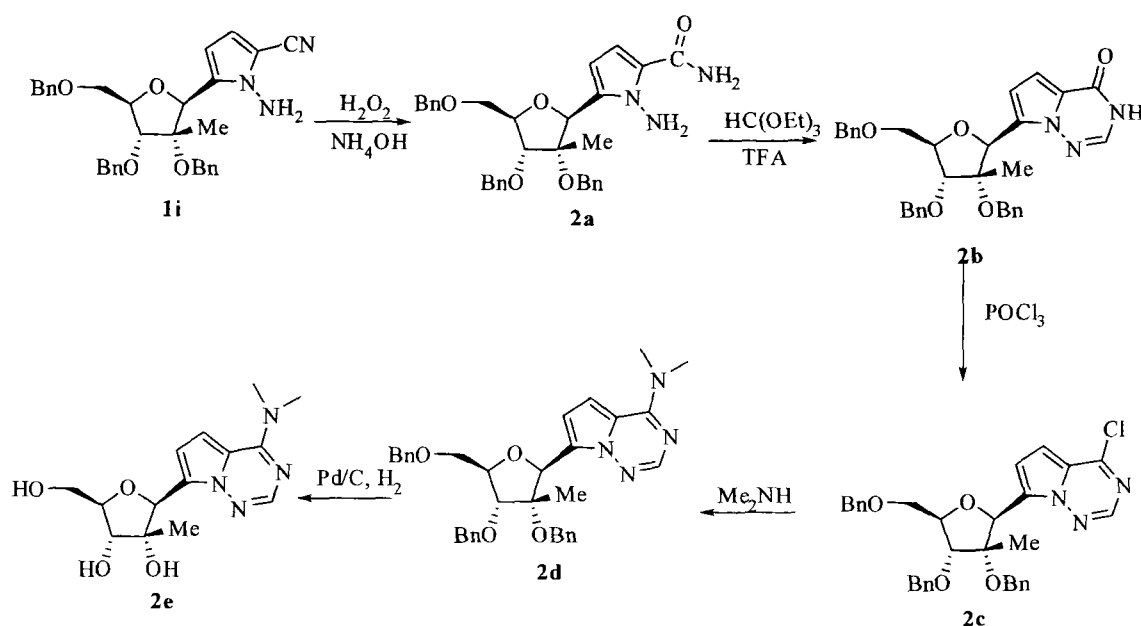
化合物 1k 也可如下制备。

h. 向化合物 1j (128 g)/甲醇(1.4 L)的溶液中, 添加浓 HCl (130 mL), 随后加入 10% Pd/C (12 g), 混合物于 70 psi 氢化 10 h。由于化合物从溶液沉淀出来, 向混合物中加入水(500 mL), 并于 60℃加热约 1 h, 经硅藻土垫过滤。含钯的硅藻土垫再混悬于水(400 mL)和甲醇(400 mL)的混合物中, 并于 60℃加热约 1 h, 通过硅藻土再次过滤。重复此操作直至没有留下不溶化合物。合并的滤液在真空下浓缩, 并从水和乙醇(1:20)重结晶, 得到 32.5 g 的期望产物 1k, 为浅黄色晶体。将母液浓缩并再次重结晶得到另一个产物 5.6 g。

实施例 2



(2S,3R,4R,5R)-2-(4-(二甲氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇(2e)



a. 1i (500 mg, 0.95 mmol, 根据实施例 1 制备)/EtOH (25 mL)的溶液用浓 NH_4OH (28-30%, 9.5 mL)和过氧化氢(30%, 在水中, 0.3 mL)处理, 随后于室温搅拌 20 h。加入另外的过氧化氢(30%, 在水中, 0.1 mL), 并继续搅拌 4 h。反应混合物浓缩至干燥。残余物用氯仿(50 mL)处理, 并用水(50 mL)洗涤。水相用氯仿(50 mL)再次萃取。合并的提取物用盐水(50 mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到黄色浆液(2a, 0.51 g)。MS (ES^-): 540.1 (M-H^-)。粗品 2a (0.48 g)溶解于原甲酸三乙酯(10 mL)中, 并用 TFA (0.07 mL, 0.91 mmol)处理, 随后于 80°C 搅拌 45 min, 并浓缩至干燥。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 1:1)纯化, 得到 2b (375 mg, 76%, 2 步骤, $R_f = 0.33$, 己烷/EtOAc = 1:0), 为浅褐色浆液。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.70 (bs, 1H), 7.90 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43-7.20 (m, 15H), 6.84 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.77-4.53 (m, 6H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ES $^-$): 550.6 (M-H) $^-$.

b. 2b (3.413 g, 6.19 mmol)/乙腈(80 mL)溶液用苄基三乙基氯化铵(2.88 g, 98%, 12.39 mmol)和 N,N-二甲基苯胺(1.2 mL, 9.37 mmol)处理。将混合物加热至 80 $^\circ\text{C}$, 并用氧氯化磷(3.5 mL, 37.85 mol)处理, 随后于 80 $^\circ\text{C}$ 搅拌 45 min。加入另外的氧氯化磷(15 mL), 并于 80 $^\circ\text{C}$ 继续搅拌 2.5 h。加入第三份氧氯化磷(10 mL), 并于 80 $^\circ\text{C}$ 再继续搅拌 3 h。反应混合物浓缩至干燥。残余物溶解于氯仿(400 mL)中, 用 1M NaHCO $_3$ (200 mL)、水(200 mL)、盐水(100 mL)洗涤, 并经 MgSO $_4$ 干燥。过滤后, 浓缩滤液, 并经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 4:1)上纯化, 得到 2c (2.67 g, 76%, $R_f = 0.45$, 己烷/EtOAc = 4:1), 为黄色油状物。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.49 (s, 1H), 7.44-7.22 (m, 16H), 7.07 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.79-4.55 (m, 6H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.89-3.70 (m, 2H), 1.03 (s, 3H).

c. 2c (200 mg, 0.35 mmol)/EtOH (6 mL)/氯仿(1.5 mL)的溶液用三乙胺(0.92 mL, 6.6 mmol)处理, 然后用二甲胺(40%, 在水中, 0.44 mL, 3.51 mmol)处理, 随后于 50 $^\circ\text{C}$ 搅拌 12 h。将反应混合物浓缩, 并经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 1:1)上纯化, 得到 2d (189 mg, 93%, $R_f = 0.42$, 己烷/EtOAc = 1:1), 为浅黄色浆液。

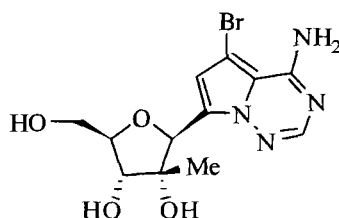
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.87 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 15H), 6.91 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.80-4.54 (m, 6H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.87-3.67 (m, 2H), 3.36 (s, 6H), 1.03 (s, 3H); MS (ES $^+$): 579.1(M+H) $^+$.

d. 2d (109 mg, 0.19 mmol)/MeOH (15 mL)的溶液用 1N HCl (aq. 0.69 mL)和 Pd/C (10%, 50 mg)处理, 随后氢化(60 psi) 20 h。将反应混合物过滤并浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶(氯仿/CMA 80, 1:0 to 1:1)上纯化, 得到期望的化合物, 2e (52 mg, 89%, $R_f = 0.60$, 氯仿/CMA 80 = 1:1), 为

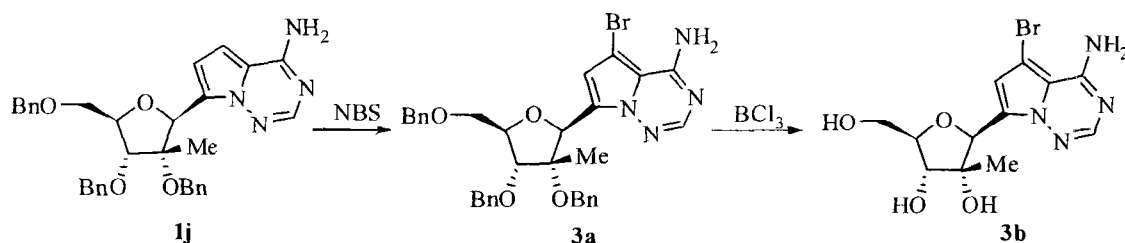
白色固体。

Mp: 181 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.83 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.80-3.54 (m, 4H), 3.35 (s, 6H), 0.77 (s, 3H); MS (ES^+): 309.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; IR (KBr): 3477, 3382, 2913, 1593, 1559, 1416, 1054 cm^{-1} .
元素分析计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 54.53; H, 6.54; N, 18.17. 实测值: C, 54.45; H, 6.72; N, 17.70.

实施例 3



(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-5-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇(3b)



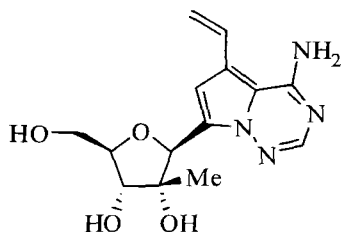
a. 1j (100 mg, 0.18 mmol, 根据实施例 1 制备)/ CH_2Cl_2 (9 mL)的溶液用冰/水浴冷却, 并用分为数份的 NBS (32 mg, 0.18 mmol)处理, 随后于室温搅拌 1 h. 将反应混合物浓缩, 并经柱色谱法在硅胶(氯仿/甲醇, 1:0 ~ 20:1)上纯化, 得到 3a (102 mg, 90%, R_f = 0.53, 氯仿/MeOH = 95:5), 为黄色固体。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.89 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 15H), 6.91 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.66-4.52 (m, 4H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ES^+): 631.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

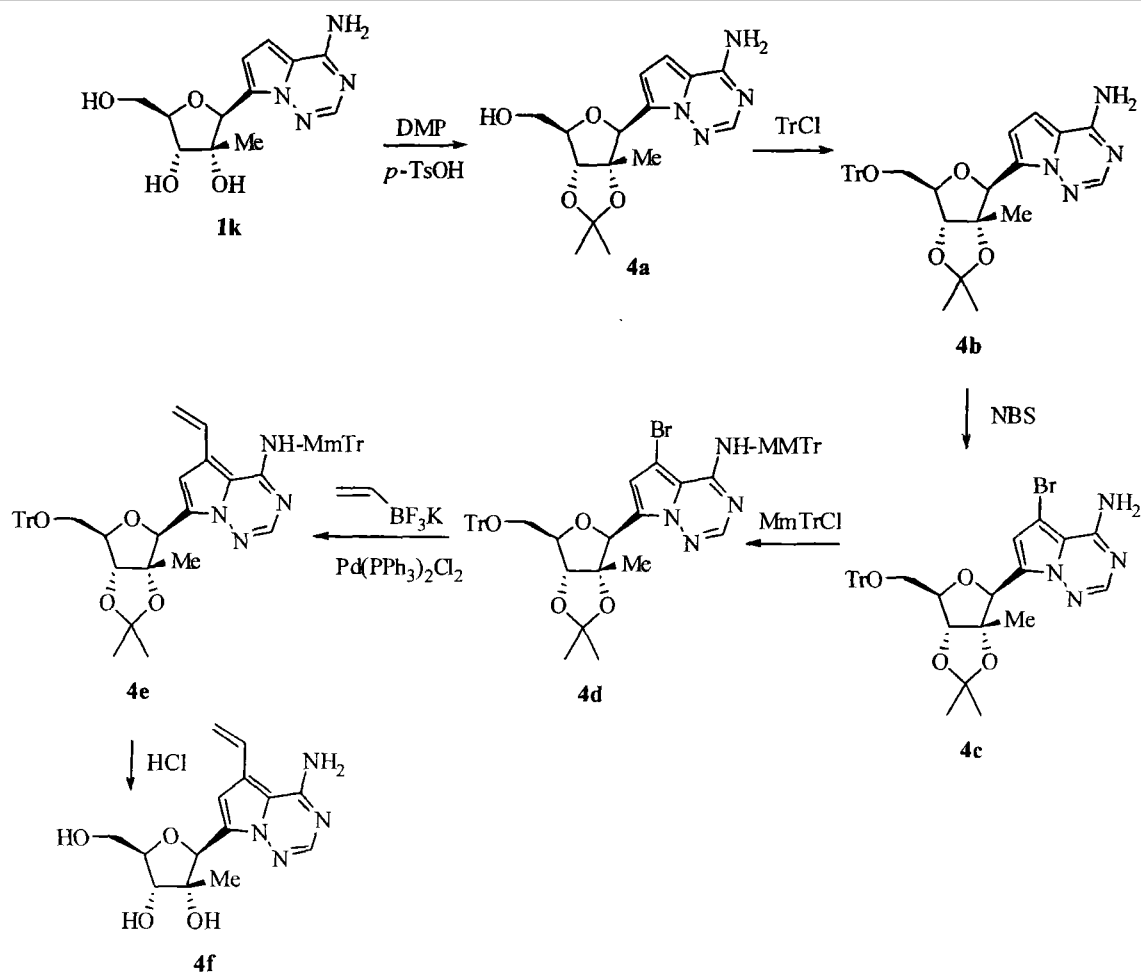
b. 将 3a (87 mg, 0.14 mmol)/二氯甲烷(2.5 mL)的溶液冷却至-78℃, 并逐滴加入 BCl₃ (1M, 二氯甲烷, 1.4 mL), 随后于-78℃搅拌 2 h, 并于-25℃搅拌 2.5 h。反应混合物用 CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 1.5 ml)处理, 并于-15℃搅拌 0.5 h。然后, 用浓 NH₄OH 于 0℃中和, 并于室温搅拌 15 min, 随后真空浓缩。残余物用 MeOH (25 mL)和 4M HCl/1,4-二噁烷(12.5 mL)处理, 并于室温搅拌 1 h, 随后浓缩。残余物使用氯仿: CMA 80 (1:0 ~ 1:1, R_f = 0.24, 氯仿: CMA 80 = 1:1)作为洗脱液在硅胶柱上纯化。经 HPLC (CH₃CN/H₂O, 0-40 min, 0-30% CH₃CN, 244 nm 监测)进一步纯化。将含期望产物 3b (tR = 30.5 min)的馏份浓缩, 得到白色固体(15.7 mg, 收率: 31%, 经 HPLC 纯度检验: 98.4%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, D₂O 交换): δ 7.85 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.78-3.50 (m, 4H), 0.79 (s, 3H); MS (ES⁻): 357.2 (M-H)⁻; IR (KBr): 3465, 1636, 1473, 1065 cm⁻¹.

实施例 4



(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-5-乙基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇(4f)



a. 1k HCl (504 mg, 1.59 mmol)/DMF (15 mL)/丙酮(15 mL)的混悬液用 2,2-二甲氧基丙烷(3.5 mL, 98%, 27.96 mmol)和 p-TsOH (440 mg, 98.5%, 2.28 mmol)处理, 随后于室温搅拌 5 h。反应混合物用 2N NaOH (aq.)中和, 随后浓缩至干燥。残余物将柱色谱法在硅胶(氯仿/甲醇, 1:0 ~ 95:5)上纯化, 得到 4a (504 mg, 99%, $R_f = 0.33$, 氯仿/甲醇 = 95:5), 为黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.83 (s, 1H), 7.68 (bs, 2H), 6.87 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.97 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); MS (ES^+): 321.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

b. 4a (467 mg, 1.46 mmol)/吡啶(14 mL)的溶液用 DMAP (46 mg, 99%, 0.37 mmol)和三苯甲基氯(630 mg, 2.21 mmol)处理, 随后于室温搅拌 16 h。加入另外的三苯甲基氯(900 mg, 3.16 mmol), 于室温继续搅拌 70 h。反应混合物用 EtOAc (200 mL)稀释, 并用水(2 x 100 mL)和盐水(100 mL)

洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩滤液。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc/MeOH, 1:1:0 ~ 1:1:0.1)上纯化, 得到 4b (682 mg, 83%, $R_f = 0.48$, 己烷/EtOAc/MeOH = 1:1:0.1), 为黄色油状物。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.83 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.50-7.24 (m, 15H), 6.89 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); MS (ES^+): 585.1 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

c. 4b (606 g, 1.08 mmol)/ CH_2Cl_2 (50 mL)的溶液用冰/水冷却, 并用分为数份的 NBS (627 mg, 3.49 mmol)处理, 随后室温搅拌 1 h。反应混合物浓缩, 并经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc/MeOH, 1:1:0 ~ 1:1:0.1)上纯化, 得到 4c (626 mg, 90%, $R_f = 0.62$, 己烷/EtOAc/MeOH = 1:1:0.1), 为白色固体。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.87 (s, 1H), 7.50-7.25 (m, 17H), 6.64 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); MS (ES^+): 663.1 ($\text{M} + \text{Na}$).

d. 4c (15.45 g, 24.08 mmol)/吡啶(260 mL)的溶液用 4-甲氧基三苯基甲基氯(38 g, 97%, 119.36 mmol)处理, 随后于 70 $^\circ\text{C}$ 搅拌 37 h。反应混合物用 EtOAc (800 mL)稀释, 用水(2 x 500 mL)和盐水(300 mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 8:1)上纯化, 得到 4d (31 g, 直接用于下一步骤, $R_f = 0.56$, 己烷/EtOAc = 4:1), 为浅黄色固体。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.94 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50-7.16 (m, 27H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); MS (ES^+): 937.3 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

e. 上述 4d (31g, 来自上一步骤)/DME (500 mL)的溶液用乙烯基三氟硼酸钾(7.8 g, 58.23 mmol)、 NaHCO_3 (5.9 g, 70.23 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.2 g, 98%, 1.68 mmol)和 H_2O (55 mL)处理, 随后回流 6 h。反应混合物用水(500 mL)处理, 并用 EtOAc (1.0 L 和 0.5 L)萃取。合并的提取物用盐水(500 mL)洗涤, 并经 MgSO_4 干燥, 过滤和浓缩。残余物经柱色谱法在

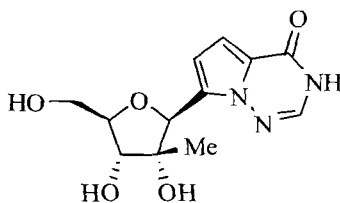
硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 8:1)上纯化, 得到 4e (11.32 g, 55%, 两步骤, $R_f = 0.22$, 己烷/EtOAc = 8:1), 为黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.54 (s, 1H), 7.48-7.20 (m, 28H), 7.13 (dd, $J = 17.4$, 11.0 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.55 (dd, $J = 17.4$, 1.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.29 (dd, $J = 11.0$, 1.4 Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

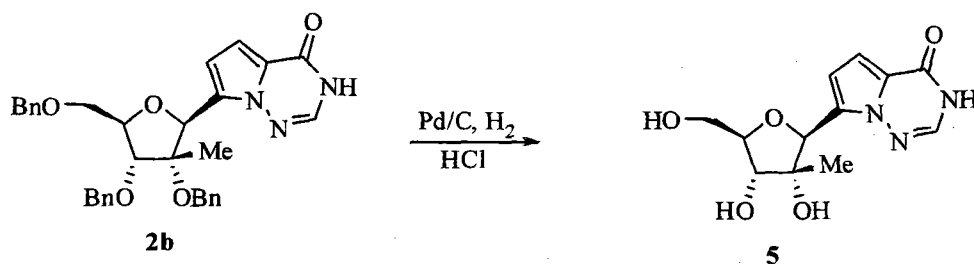
f. 4e (205 mg, 0.23 mmol)/乙腈(25 mL)的溶液用 1N HCl (aq. 2.5 mL) 处理, 随后室温搅拌 23 h。反应混合物浓缩至干燥并经柱色谱法在硅胶(氯仿/CMA 80, 1:0 ~ 1:1)上纯化, 得到 4f (36 mg, 51%, $R_f = 0.12$, 氯仿/CMA 80 = 1:1), 为黄色固体。

mp: 128-131 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.78 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (dd, $J = 16.9$, 10.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.58 (dd, $J = 16.9$, 1.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.8$, 1.5 Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.83 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.80-3.52 (m, 4H), 0.79 (s, 3H); MS (ES^+): 307.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; HPLC 纯度: 98.9% (270 nm, $t_R = 10.6$ min; 溶剂 A: 0.1 M 乙酸铵, 溶剂 B: 乙腈; 0-5 min, 0% B; 5-15 min, 0-45% B; 15-20 min, 45-90% B; 20-25 min, 90-0% B.); IR (纯净): 3323, 1621, 1592, 1377 cm^{-1} . 元素分析计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.5 \text{MeOH}$: C, 52.56; H, 6.39; N, 16.91. 实测值: C, 52.51; H, 6.00; N, 16.61.

实施例 5



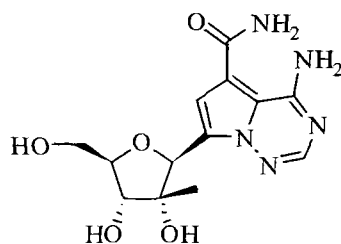
7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(5)



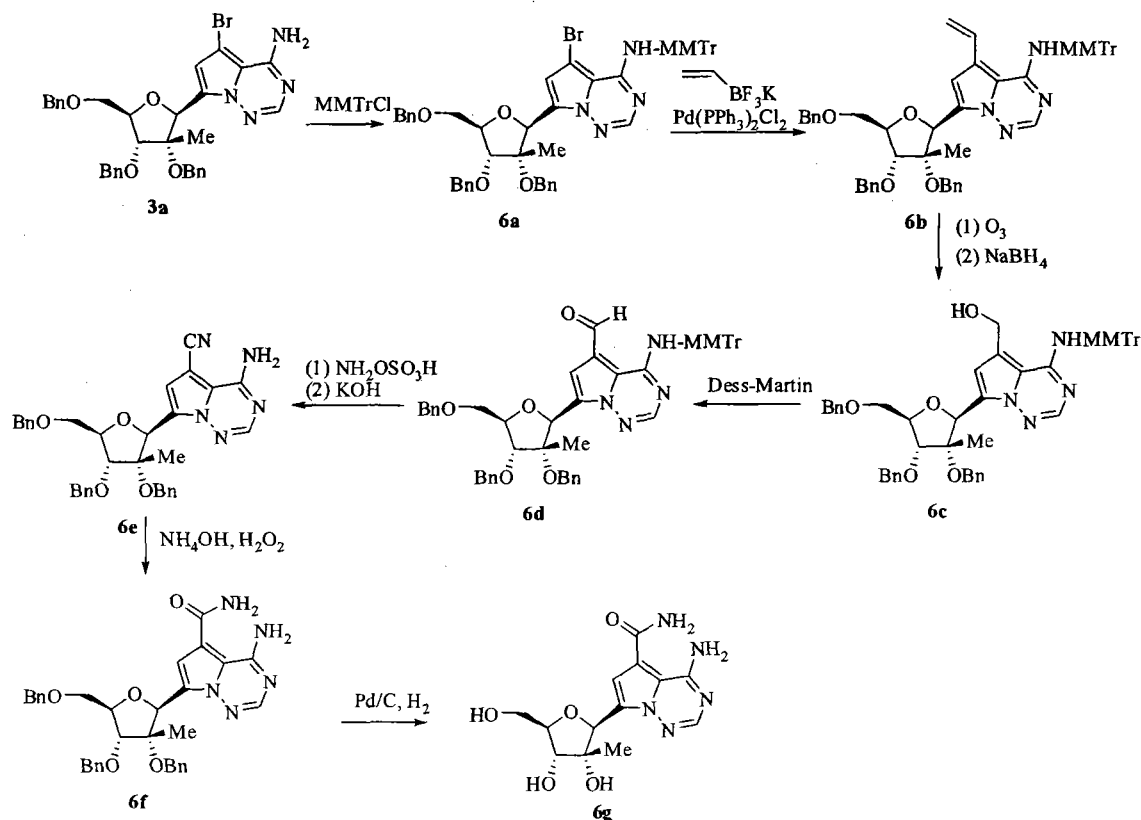
2b (300 mg, 0.54 mmol, 其制备描述于实施例 2 中)/MeOH (40 mL) 的溶液用 1N HCl (aq. 1.85 mL) 和 Pd/C (10%, 150 mg) 处理, 随后氢化 (60 psi) 18 h。反应混合物过滤并浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶 (氯仿/CMA 80, 1:0 ~ 1:1) 上纯化, 得到 5 (48 mg, 32%, $R_f = 0.66$, 氯仿/CMA 80 = 1:1), 为黄色固体 (两种非对映异构体的混合物, 比率 = 2:1)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.61 (bs, 1H), 7.84 (s) & 7.81 (s) (1H), 6.852 (d, $J = 4.3$ Hz) & 6.846 (d, $J = 4.3$ Hz) (1H), 6.65 (d, $J = 4.3$ Hz) & 6.63 (d, $J = 4.3$ Hz) (1H), 5.28 (s) & 5.23 (s) (1H), 4.96 (d, $J = 6.6$ Hz) & 4.93 (d, $J = 6.6$ Hz) (1H), 4.83-4.62 (m, 2H), 3.86-3.50 (m, 4H), 1.09 (s) & 0.79 (s) (3H); MS (ES $^+$): 280.4 (M-H) $^+$. 元素分析计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.75 \text{H}_2\text{O}$: C, 46.08; H, 5.96; N, 13.43; 实测值: C, 45.91; H, 5.54; N, 13.21.

实施例 6



4-氨基-7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-甲酰胺 (6g)



a. 3a (27.85 g, 44.23 mmol, 根据实施例 3 制备)/吡啶(400 mL)的溶液用 4-甲氧基三苯基甲基氯(56.74 g, 178.24 mmol)处理, 随后于 70℃ 搅拌 16 h。反应混合物用 EtOAc (1.5 L) 稀释, 并用水(2 x 700 mL)和盐水(500 mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩滤液。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 4:1)上纯化, 得到 6a (28.38 g, 71%, $R_f = 0.49$, 己烷/EtOAc 4:1), 为浅黄色固体。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45-7.12 (m, 27H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.74-4.50 (m, 6H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.87-3.64 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。

b. 6a (26.1 g, 28.94 mmol)/DME (500 mL)的溶液用乙烯基三氟硼酸钾(7.2 g, 53.75 mmol)、 NaHCO_3 (7.2 g, 85.70 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.4 g, 98%, 1.99 mmol)和 H_2O (65 mL)处理, 随后回流 6 h。反应混合物用水(500 mL)处理, 用 EtOAc (1.8 L 和 0.5 L)萃取。合并的提取物用盐水(500 mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩滤液。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 6:1)上纯化, 得到 6b (18.3 g, 74%, $R_f = 0.39$), 为浅黄色固体。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ

7.56 (s, 1H), 7.44-7.12 (m, 28H), 7.01 (dd, *J*=17.2, 11.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.31 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 5.16 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.76-4.52 (m, 6H), 4.22-4.13 (m, 1H), 4.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); MS (ES⁺): 849.5 (M+H)⁺

c. 将 6b (8 g, 9.42 mmol)/二氯甲烷(250 mL)/MeOH (40 mL)的溶液冷却至-78℃,并吹入 O₃ 直至蓝颜色出现。反应混合物于-78℃用 NaBH₄ (1.8 g, 46.63 mmol)处理,温热,并于室温搅拌 19 h。然后用 HOAc 中和,随后浓缩以除去多数溶剂。残余物用 EtOAc (500 mL)处理,用水(2 x 400 mL)洗涤。水层用 EtOAc (300 mL)再次萃取。合并的有机提取物用盐水(500 mL)洗涤,经 MgSO₄ 干燥,过滤和浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 3:1)上纯化,得到 6c (3.987g, 50%, R_f=0.46),为白色固体。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.77 (s, 1H),

7.49 (s, 1H), 7.40-7.12 (m, 27H), 6.81 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.27 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.74-4.50 (m, 8H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.86-3.66 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); MS (ES⁺): 853.2 (M+H)⁺

d. 6c (717 mg, 0.84 mmol)/二氯甲烷(40 mL)的溶液用 Dess-Martin 试剂(15%, w/w, 2.8 mL, 1.33 mmol)处理,随后于室温搅拌 4 h。反应混合物用 EtOAc (20 mL)稀释,用少量 MgSO₄ 处理,浓缩,并经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 3:1)上纯化,得到 6d (621 mg, 87%, R_f=0.48),为白色固体。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.89 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47

(s, 1H), 7.44-7.10 (m, 27H), 6.84 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.76-4.50 (m, 6H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.06 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

e. 6d (220 mg, 0.26 mmol)/1,4-二噁烷(3.4 mL)的溶液用水(1.0 mL)处理,然后用羟胺-O-硫酸(106 mg, 97%, 0.91 mmol)处理,随后于室温搅拌 45 min。加入另外的羟胺-O-硫酸(318 mg, 97%, 2.73 mmol),继续搅拌 2 h。反应混合物用冰/水冷却,并与 KOH (7.09 mmol)/水(2 mL)/1,4-二噁烷(2 mL)的冷混悬液反应,随后于室温搅拌 2 h。其用 EtOAc (100 mL)稀释,

并用水(60 mL)洗涤。水层用 EtOAc (80 mL)再次萃取。合并的提取物用水(60 mL)和盐水(500 mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤和浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 2:1)上纯化,得到 6e (86 mg, 57 %, $R_f = 0.25$, 己烷/EtOAc = 2:1), 为浅褐色凝胶。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.13 (s, 1H), 7.45-7.25 (m, 16H), 5.63 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.68-4.53 (m, 4H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.91-3.70 (m, 2H), 1.06 (s, 3H); MS (ES^+): 598.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

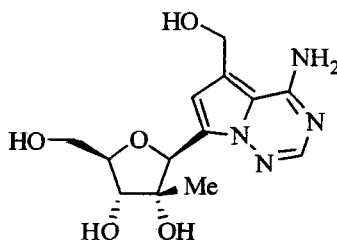
f. 6e (20 mg, 0.035 mmol)/EtOH (6 mL)的溶液用浓 NH_4OH (28-30%, 1.8 mL)处理,然后用 H_2O_2 (取 30%, 在 H_2O 中, 0.011 mL, 并添加到 0.2 mL 的 EtOH 中)处理,随后于室温搅拌 18 h。反应混合物浓缩,并经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 1:1, 然后己烷/EtOAc/MeOH 1:1:0.1)上纯化,得到 6f (12 mg, 58%, $R_f = 0.36$, 己烷/EtOAc/MeOH = 1:1:0.1), 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$): δ 7.87 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 16H), 5.70 (s, 1H), 4.75-4.42 (m, 6H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.82-3.64 (m, 2H), 1.04 (s, 3H); MS (ES^+): 594.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

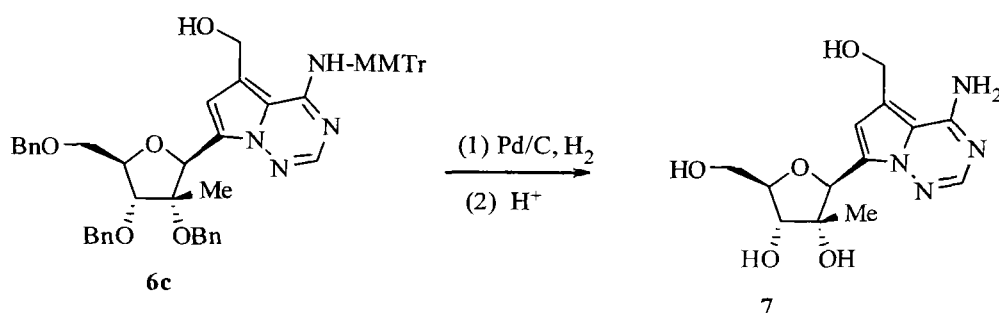
g. 6f (10 mg, 0.017 mmol)/MeOH (15 mL)的溶液用 1N HCl (aq., 0.69 mL)和 Pd/C (10%, 50 mg)处理,随后氢化(60 psi) 15 h。反应混合物过滤并浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶(氯仿/CMA 80, 1:0 ~ 0:1, 然后 CMA80/CMA 50 1:1, $R_f = 0.55$, CMA 80/CMA 50 = 1:1)上纯化,随后 HPLC 纯化($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0-40 min, 0-35% CH_3CN , 244 nm 监测),并在硅胶(CMA80/CMA 50, 1:0 ~ 1:1)上再次柱色谱法纯化,得到 6g (3.3 mg, 无色膜状, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$): δ 8.06 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.02-3.80 (m, 4H), 0.99 (s, 3H); MS (ES^+): 324.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; IR (纯净): 3550, 3020, 2917, 1674, 1334 cm^{-1} .

实施例 7



(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-5-(羟甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇(7)



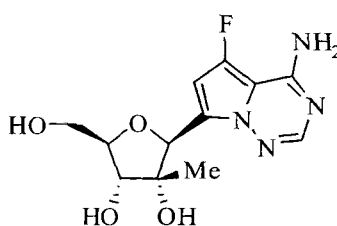
6c (120 mg, 0.14 mmol, 根据实施例6制备)/MeOH (15 mL)的溶液用 1N HCl (aq. 0.69 mL)和 Pd/C (10%, 50 mg)处理, 随后氢化(60 psi) 24 h。反应混合物过滤并浓缩。残余物用乙腈(15 mL)和 1N HCl (aq. 1.5 mL)处理, 随后于室温搅拌 16 h。然后将其浓缩至干燥, 并经柱色谱法在硅胶(氯仿/CMA 80, 1:0 ~ 0:1)上纯化, 得到 7 (17 mg, 39%, $R_f = 0.33$, CMA 80), 为黄色油状物。

^1H NMR (DMSO- d_6 ,

D_2O 可交换的): δ 7.80 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.84-3.40

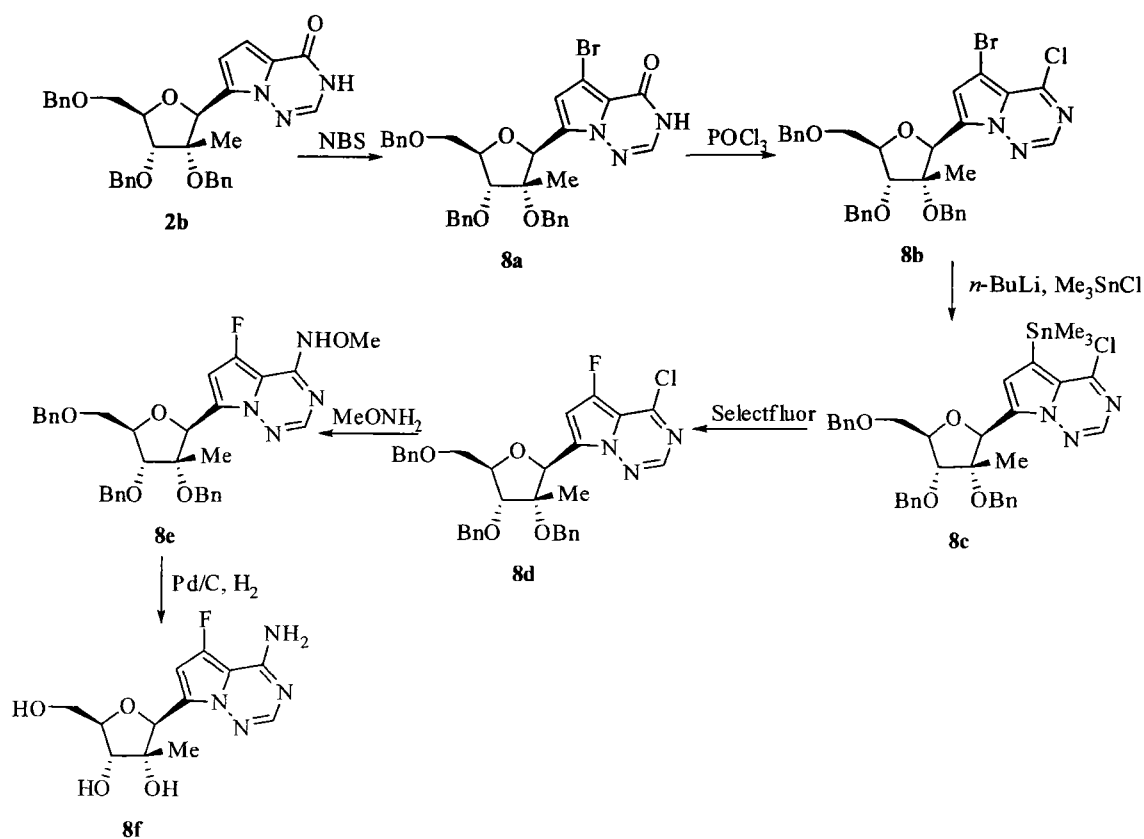
(m, 4H), 0.81 (s, 3H); MS (ES^+): 311.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 8



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

基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇(8f)



a. 2b (200 mg, 0.36 mmol, 根据实施例 2 制备)/二氯甲烷(16 mL)的溶液用冰/水冷却, 并用分为数份的 NBS (65 mg, 0.36 mmol)处理, 随后于室温下搅拌 22 h。将反应混合物浓缩, 并经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 1:1, $R_f = 0.58$, 己烷/EtOAc = 1:1)上纯化, 得到 8a (155 mg, 无色, 油状, 68 %)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.79 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44-7.20 (m, 15H), 6.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.77-4.50 (m, 6H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.90-3.66 (m, 2H), 1.08 (s, 3H); MS (ES⁻): 628.5 (M-H)⁻.

b. 8a (2.42 g, 3.84 mmol)/POCl₃ (40 mL)的溶液于 80 °C 搅拌 4 h, 并浓缩至干燥。残余物用氯仿(300 mL)处理, 用 1M NaHCO₃ (150 mL)、水(150 mL)、盐水(100 mL)洗涤, 并经 MgSO₄ 干燥。过滤和浓缩后, 残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 8:1, $R_f = 0.53$, 己烷/EtOAc = 6:1)上纯化, 得到 8b (1.68 g, 68 %), 为黄色浆液。MS (ES⁺): 670.2 (M+Na)⁺。

c. 8b (2.2g, 3.39 mmol)/THF (24 mL)的溶液冷却至-78℃, 并逐滴加入 n-BuLi (2.5 M, 在己烷中, 2.95 mL, 7.38 mmol)。反应混合物于-78℃搅拌 0.5 h, 并于-78℃逐滴加入三甲基氯化锡(1M, 在 THF 中, 3.4 mL, 3.4 mmol), 随后温热至室温, 并于室温搅拌 19 h。然后用饱和 NH₄Cl (aq. 200 mL)处理, 并用 EtOAc (2 x 200 mL)萃取。合并的提取物用盐水(150 mL)洗涤, 经 MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩滤液。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 6:1, R_f = 0.59, 己烷/EtOAc = 6:1)上纯化, 得到 8c (386 mg, 仍旧不纯, 直接用于下一步骤), 为黄色油状物。MS (ES⁺): 733.4 (M+H)⁺。

d. 上述产物 8c (351 mg)/乙腈(7 mL)的溶液用 Selectfluor™ (180 mg, 95%, 0.48 mmol)处理, 随后于室温搅拌 17 h。将反应混合物过滤, 浓缩滤液, 并且残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 6:1, R_f = 0.25, 己烷/EtOAc = 6:1)上纯化, 得到 8d (120 mg, 直接用于下一步骤中), 为黄色油状物。MS (ES⁺): 610.0 (M+Na)⁺。

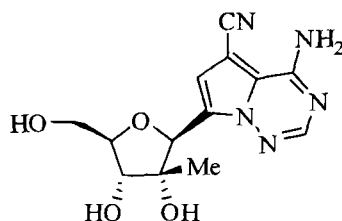
e. 上述产物 8d (114 mg)/EtOH (3 mL)/氯仿(0.75 mL)的溶液用三乙胺 (0.57 mL, 4.09 mmol)处理, 然后用甲氧基胺盐酸盐(172 mg, 98%, 2.20 mmol)处理, 随后于 50℃搅拌 14 h。将反应混合物浓缩, 并经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 2:1, R_f = 0.42, 己烷/EtOAc = 2:1)上纯化, 得到 8e (13.5 mg, 直接用于下一步骤), 为无色膜状物。MS (ES⁺): 599.1 (M+H)⁺。

f. 上述产物 8e (6.5 mg)/MeOH (10 mL)的溶液用 1N HCl (aq. 0.46 mL)和 Pd/C (10%, 35 mg)处理, 随后氢化(60 psi) 22 h。将反应混合物过滤, 浓缩, 并经柱色谱法在硅胶(氯仿/CMA 80, 1:0 ~ 0:1, R_f = 0.39, CMA 80)上纯化, 随后经 HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O, 0-40 min, 0-35% CH₃CN, 244 nm 监测)和再次柱纯化(氯仿/CMA 80, 1:0 ~ 0:1), 得到 8f (2.0 mg, 0.5 %, 4 步步骤), 为白色固体。

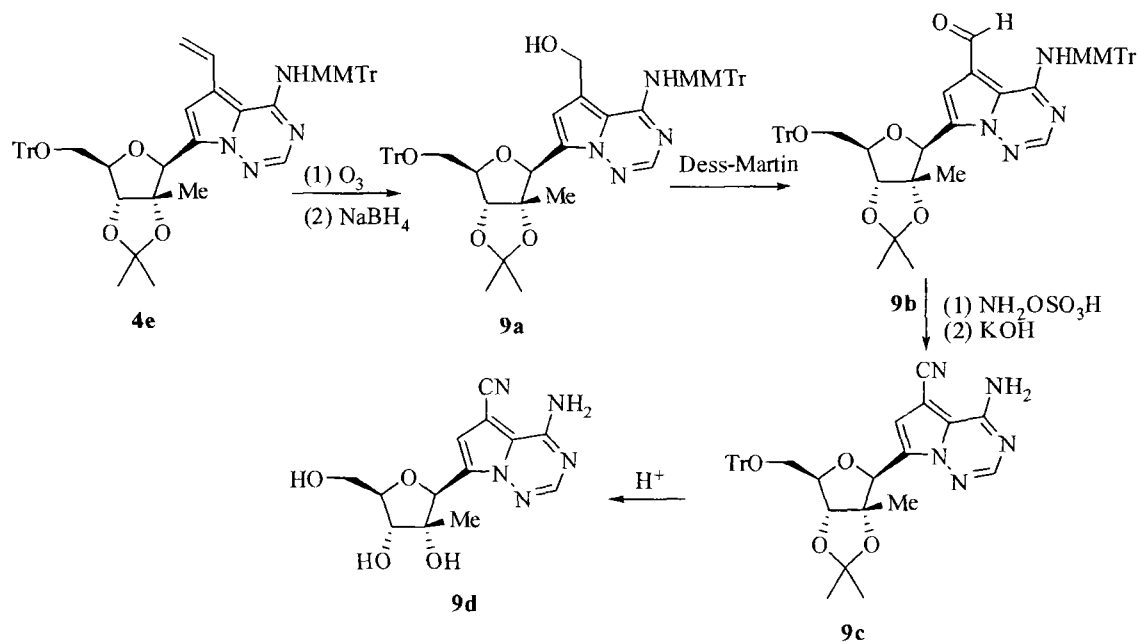
$^1\text{H NMR (MeOH-}d_4\text{): } \delta$

7.70 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.00-3.60 (m, 4H), 0.97 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR (MeOH-}d_4\text{): } \delta$ -160.93 (s, 1F); MS (ES^+): 299.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); IR (纯净): 3296, 2919, 1620, 1530 cm^{-1} .

实施例 9



4-氨基-7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-腈(9d)



a. 将 4e (2 g, 2.32 mmol, 根据实施例 4 制备)/二氯甲烷(60 mL)/MeOH (9.6 mL)的溶液冷却至 -78°C , 并吹入 O_3 直至蓝颜色出现。反应混合物用 NaBH_4 (440 mg, 11.40 mmol)于 -78°C 处理, 温热, 并于室温搅拌 20 h。加入另外的 NaBH_4 (500 mg, 12.95 mmol), 并于室温继续搅拌 1 h。反应混合物用 HOAc 中和, 随后浓缩以除去多数溶剂, 残余物

用 EtOAc (300 mL)处理, 并用水(2 x 150 mL)和盐水(100 mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤和浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 3:1)上纯化, 得到 9a (529 mg, 26%, $R_f = 0.49$, 己烷/EtOAc = 1:0), 为白色固体。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.80 (s, 1H), 7.50-7.12 (m, 28H), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.31 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.32-3.12 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); MS (ES^-): 863.2 (M-H) $^-$.

b. 9a (487 mg, 0.56 mmol)/二氯甲烷 (25 mL)的溶液用 Dess-Martin 试剂(15%, w/w, 1.9 mL, 0.9 mmol)处理, 随后于室温搅拌 3 h。反应混合物用 EtOAc (10 mL)稀释, 用少量 MgSO_4 和硅胶处理, 随后浓缩及柱纯化(己烷/EtOAc, 1:0 to 3:1), 得到 9b (448 mg, 93%, $R_f = 0.64$), 为白色固体。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.96 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50-7.16 (m, 28H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.34-3.16 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

c. 9b (244 mg, 0.28 mmol)/1,4-二噁烷(4.4 mL)的溶液用水(1.1 mL)处理, 然后用羟胺-O-磺酸(460 mg, 97%, 3.95 mmol)处理, 随后于室温搅拌 1.5 h。加入另外的羟胺-O-磺酸(230 mg, 97%, 1.97 mmol), 并继续搅拌 2 h。反应混合物用冰/水冷却, 并用 KOH (11.51 mmol)/水(3 mL)/1,4-二噁烷(3 mL)的冷混悬液缓慢处理, 并于室温搅拌 2 h。将其用 EtOAc (100 mL)处理, 用水(60 mL)处理。水层用 EtOAc (80 mL)再次萃取。合并的提取物用水(60 mL)和盐水(60 mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤和浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 2:1)上纯化, 得到 9c (76 mg, 46%, $R_f = 0.29$, 己烷/EtOAc = 2:1), 为澄明油状物。

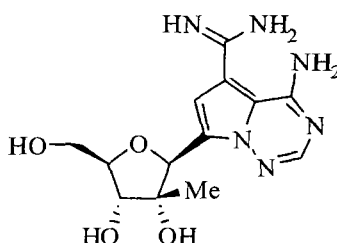
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.10 (s, 1H), 7.50-7.74 (m, 15H), 7.00 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.28-4.12 (m, 2H), 3.34-3.12 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); MS (ES^-): 586.1 (M-H) $^-$.

d. 9c (63 mg, 0.11 mmol)/乙腈(12 mL)的溶液用 1N HCl (aq., 1.2 mL)

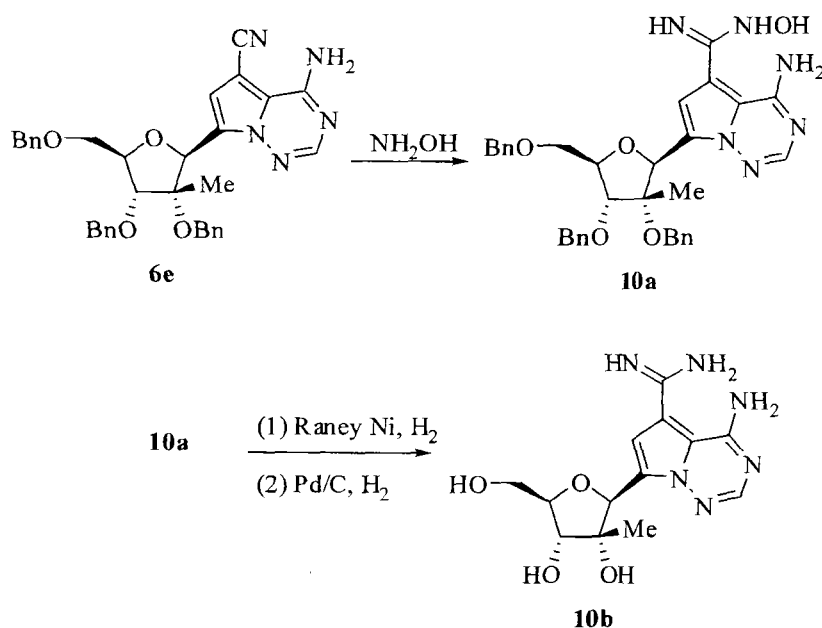
处理, 随后于室温搅拌 19 h。将反应混合物浓缩, 并经柱色谱法在硅胶 (氯仿/CMA 80, 1:0 ~ 0:1, $R_f = 0.50$, CMA 80) 上纯化, 得到 9d (26 mg, 77%), 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.12 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.82-3.56 (m, 4H), 0.81 (s, 3H); MS (ES^+): 328.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HPLC 纯度 99.5% (270 nm, $t_R = 9.7$ min; 溶剂 A: 0.1 M 乙酸铵, 溶剂 B: 乙腈; 0-5 min, 0% B; 5-15 min, 0-45% B; 15-20 min, 45-90% B; 20-25 min, 90-0% B.); IR (纯净): 3374, 3257, 2215, 1657, 1517, 1034 cm^{-1} .

实施例 10



4-氨基-7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-甲脒(10b)

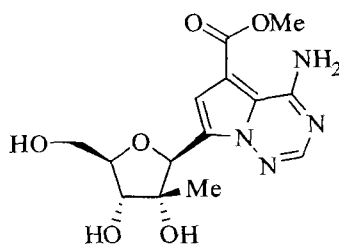


6e (31 mg, 0.054 mmol, 根据实施例 6 制备)/EtOH (5 mL) 的溶液用

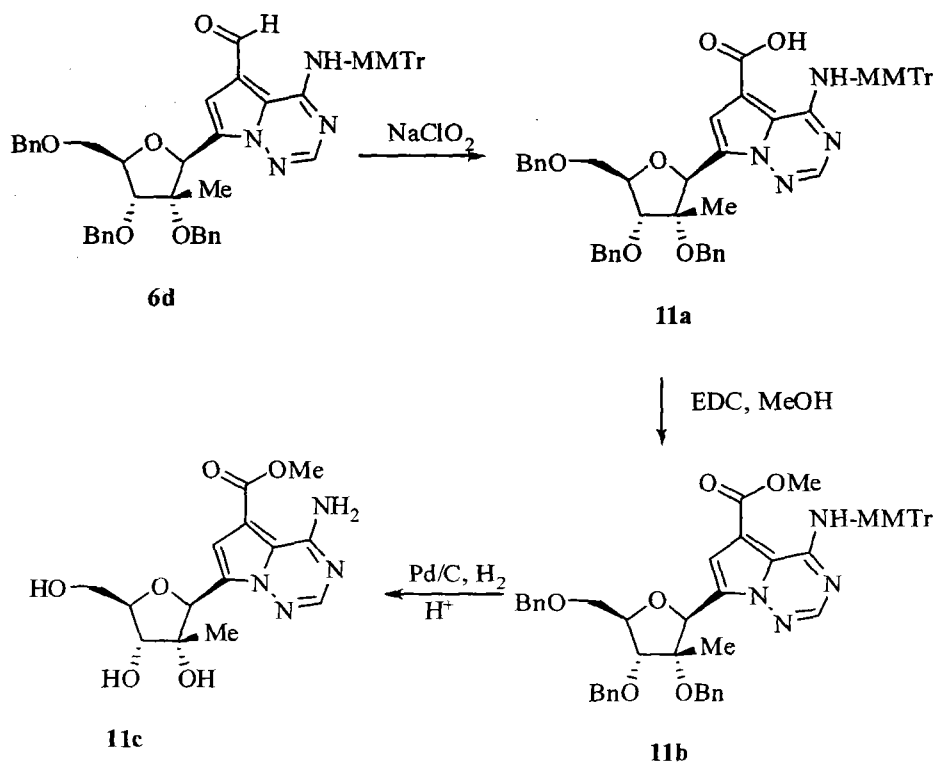
NH₂OH (50%, 在 H₂O 中, 0.5 mL, 8.16 mmol)处理, 随后回流 1 h, 并浓缩, 得到 10a, MS (ES⁻): 607.6 (M-H)⁻. 将残余物溶解于 EtOH (15 mL)中, 用 HOAc (1.5 mL)和少量 Raney 镍处理, 随后氢化(60 psi) 21 h. 反应混合物过滤并浓缩。将残余物溶解于 MeOH (15 mL)中, 并用 1N HCl (aq., 0.92 mL)和 Pd/C (10%, 60 mg)处理, 随后氢化(60 psi) 22 h. 反应混合物过滤并浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶(CMA 80/CMA 50, 1:0 ~ 1:1, R_f = 0.28, CMA 80/CMA 50 = 1:1)上纯化两次, 得到 10b (5.7 mg, 33%), 为浅褐色膜状物。

¹H NMR (MeOH-*d*₄): δ 7.96 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.92-3.66 (m, 4H), 0.88 (s, 3H). MS (ES⁺): 323.1 (M+H)⁺.

实施例 11



4-氨基-7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸甲酯(11c)



a. 6d (200 mg, 0.24 mmol, 其根据实施例 6 所述制备)/乙腈(5.4 mL)/*t*-BuOH (1.8 mL)的溶液用水(1.0 mL)处理, 并冷却至约 8℃。冷却的溶液用 2-甲基-2-丁烯(0.2 mL, 1.89 mmol)、 NaH_2PO_4 (48 mg, 0.4 mmol)和 NaClO_2 (240 mg, 80%, 2.12 mmol)处理, 随后于室温搅拌 23 h。加入另外的 NaClO_2 (240 mg, 80%, 2.12 mmol), 并于室温继续搅拌 42 h。反应混合物用醚(200 mL)稀释, 并用水(50 mL)洗涤。水层用醚(100 mL)再次萃取。合并的提取物用盐水(50 mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤和浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc/MeOH, 3:1:0 ~ 3:1:0.08)上纯化, 得到 11a (60 mg, 29%, $R_f = 0.43$, 己烷/EtOAc/MeOH = 3:1:0.08), 为澄清油状物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44-7.14 (m, 28H), 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.74-4.52 (m, 6H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.99 (1H), 3.84-3.64 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

b. 11a (50 mg, 0.058 mmol)/DMF (2 mL)的溶液用 MeOH (0.05 mL, 1.23 mmol)、DMAP (14 mg, 0.113 mmol)和 *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基

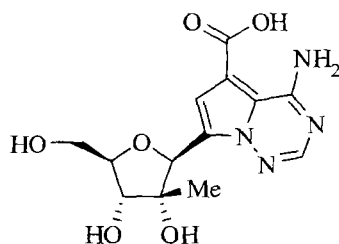
碳酰二亚胺盐酸盐(240 mg, 1.25 mmol)处理, 随后于室温搅拌 16 h。反应混合物用 EtOAc (120 mL)稀释, 用水(2 x 60 mL)和盐水(60 mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤和浓缩。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 ~ 4:1)上纯化, 得到 11b (20 mg, 39 %, $R_f = 0.48$, 己烷/EtOAc = 4:1), 为澄明油状物。

^1H NMR (CHCl_3-d): δ 11.45 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44-7.04 (m, 28H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.90-4.46 (m, 6H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.08 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.96-3.60 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

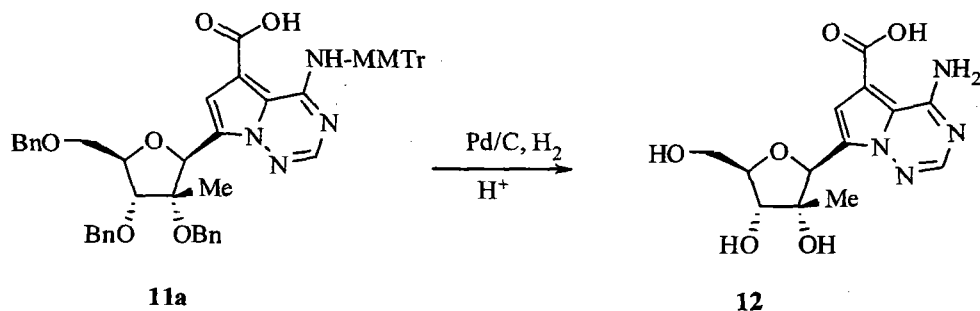
c. 11b (20 mg, 0.023 mmol)/MeOH (10 mL)/EtOAc (5 mL)的溶液用 1N HCl (aq., 0.69 mL)和 Pd/C (10%, 50 mg)处理, 随后于 60 psi 氢化 23 h。反应混合物过滤并浓缩滤液。残余物经柱色谱法在硅胶(氯仿/CMA 80, 1:0 ~ 1:1, $R_f = 0.23$, 氯仿/CMA 80 = 1 : 1)上纯化, 得到 11c (3.1 mg, 浅褐色固体, 40%)。

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 7.94 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.00-3.70 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); MS (ES^+): 337.9 (M-H) $^-$.

实施例 12



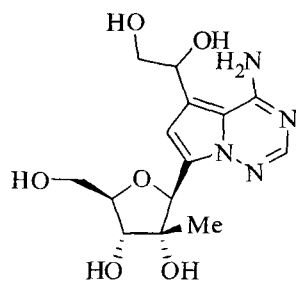
4-氨基-7-((2S,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸(12)



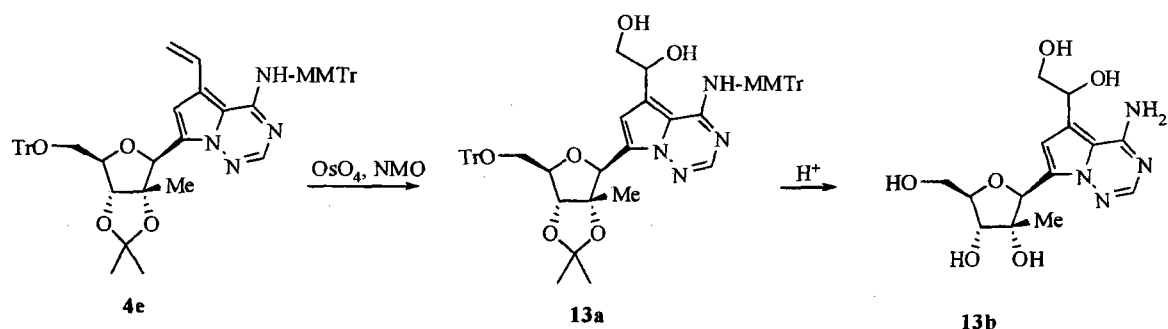
11a (77 mg, 0.089 mmol, 其根据实施例 11 所述制备)/MeOH (15 mL) 的溶液用 1N HCl (aq., 0.69 mL) 和 Pd/C (10%, 50 mg) 处理, 随后于 60 psi 氢化 29 h。反应混合物过滤, 并浓缩滤液。残余物用水 (50 mL) 处理, 并用 EtOAc (2 x 25 mL) 洗涤。水相浓缩至干燥, 期望的产物 (12, 12 mg, 42%, 黄色固体) 从 MeOH/EtOAc 结晶。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 13.28 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.10-3.50 (m, 4H), 0.81 (s, 3H); MS (ES $^+$): 325.0 (M+H) $^+$;

实施例 13



(2S,3R,4R,5R)-2-(4-氨基-5-(1,2-二羟基乙基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇(13b)



a. 4e (500 mg, 0.58 mmol, 其根据实施例 4 所述制备)/丙酮/水(9:1, 10 mL)的溶液用 4-甲基咪啉 N-氧化物(140 mg, 97%, 1.16 mmol)处理, 然后用四氧化锇(4% w/v, 在水中, 0.15 mL, 0.024 mmol)处理, 随后于室温搅拌 12h。反应混合物用水(10 mL)稀释, 并浓缩仅除去丙酮。水性残余物用 EtOAc (200 mL)处理, 用水(2 x 100 mL)和盐水(100 mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩滤液。残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/EtOAc, 1:0 to 2:1)上纯化, 得到 13a (287 mg, 非对映异构体的混合物, 比率 = 1.1/1.0, 55%, $R_f = 0.46$, 己烷/EtOAc = 2:1), 为澄明油状物。

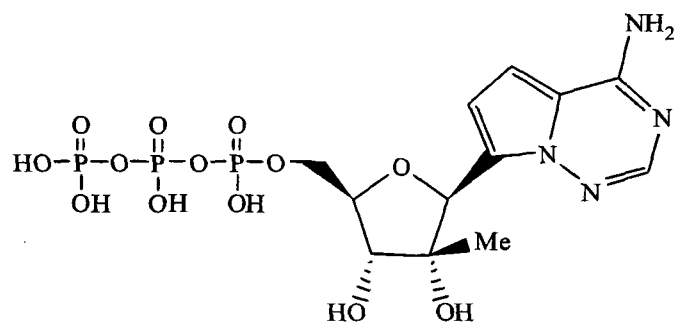
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.02 (s) &

9.95 (s) (1H), 7.28-6.88 (m, 28H), 6.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 3.5$ Hz) & 6.39 (d, $J = 3.8$ Hz) (1H), 6.32 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.73-4.61 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 3.0$ Hz) & 4.00 (d, $J = 3.0$ Hz) (1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.48-3.31 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s) & 0.89 (s) (3H); MS (ES^+): 895.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

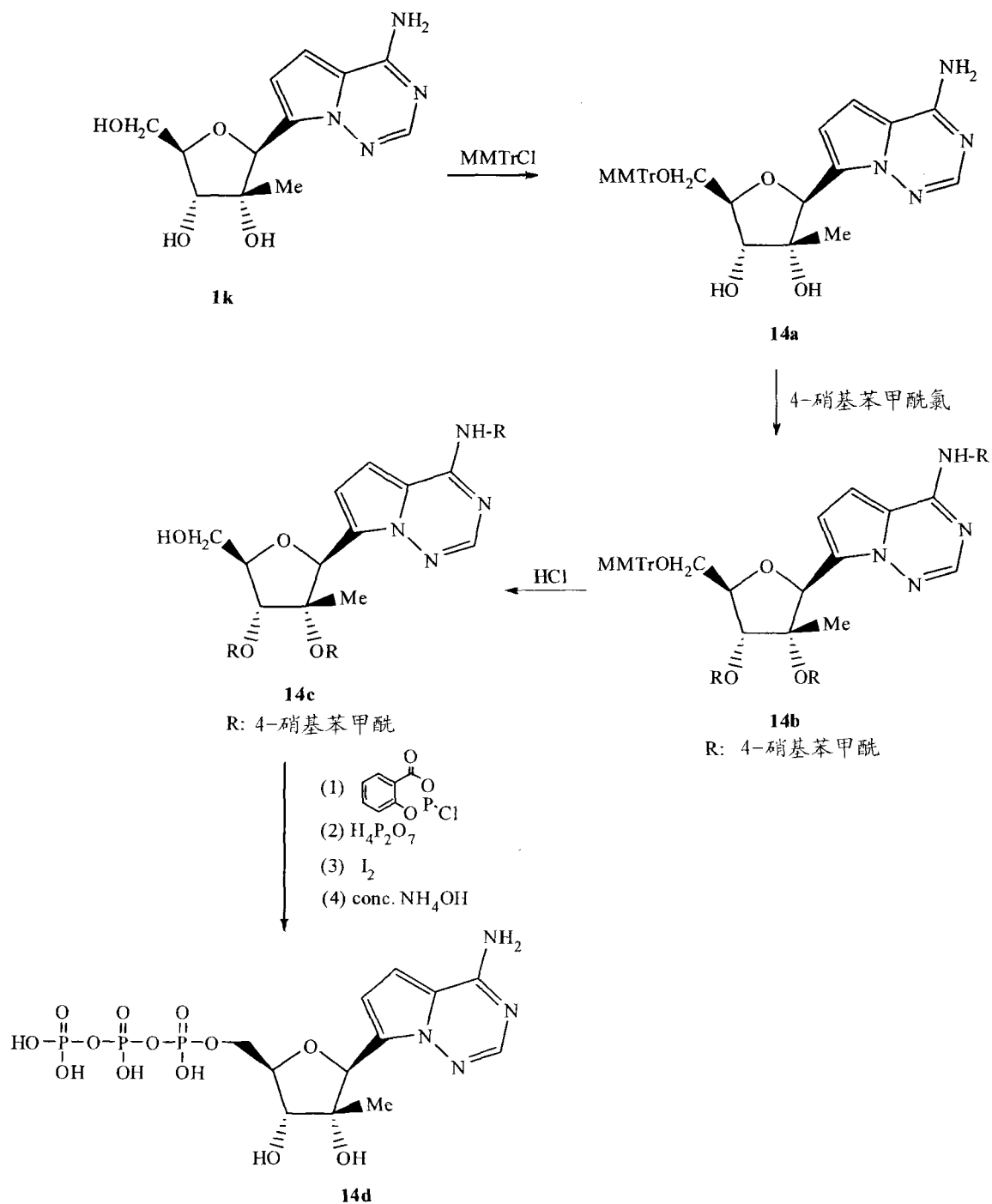
b. 13a (120 mg, 0.13 mmol)/乙腈(14 mL)的溶液用 1N HCl (aq., 1.4 mL)处理, 随后于室温搅拌 20 h。浓缩反应混合物。残余物经柱色谱法在硅胶(氯仿/CMA 80, 1:0 ~ 0:1, 然后 CMA80/CMA 50 1:1, $R_f = 0.40$, CMA 80/CMA 50 = 1:1)上纯化, 得到 13b (11 mg, 非对映异构体的混合物, 黄色固体, 25%)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$): δ 7.77 (s, 1H), 6.75 (s) & 6.74 (s) (1H), 5.55 (s) & 5.54 (s) (1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.00-3.58 (m, 6H), 0.95 (s, 3H); MS (ES^+): 341.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 14



((2R,3R,4R,5S)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基四氢三磷酸(14d)



a. 1k HCl 盐(300 mg, 0.95 mmol)/吡啶(9 mL)的混悬液用 DMAP (99%, 30 mg, 0.24 mmol)和 MMTrCl (97%, 460 mg, 1.44 mmol)处理, 随后于室温搅拌 15 h。反应混合物用氯仿(150 mL)稀释, 用水(2 x 60 mL)洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩滤液后, 残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/乙酸乙酯, 1:0 ~ 1:1, 然后氯仿/CMA 80, 1:0 ~ 2:1)上纯化, 得到 539 mg 的 14a ($R_f = 0.29$, 氯仿/CMA 80 = 2/1), 为白色固体。其足够纯净以用于下一步骤。MS (ES^+): 575.3 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺。

b. 上述 14a (300 mg)/吡啶(20 mL)的溶液用 DMAP (99%, 35 mg, 0.28 mmol)和 4-硝基苯甲酰氯(520 mg, 98%, 2.75 mmol)处理, 随后于 70°C 搅拌 14 h。反应混合物用 EtOAc (200 mL)稀释, 用水(2 x 100 mL)和盐水(75 mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩滤液后, 残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/乙酸乙酯, 1:0 ~ 1:1)上纯化, 得到 14b ($R_f = 0.77$, 己烷/乙酸乙酯 = 1/1, 312 mg, 59%, 两步骤, 黄色固体)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.44-6.88 (m, 30H), 6.06 (bs, 1H), 5.81 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 1.56 (s, 3H); MS (ES^-): 998.8 ($\text{M}-1$)。

c. 14b (276 mg, 0.28 mmol)/ CH_3CN (28 mL)的溶液用 0.2 N HCl (aq., 1.4 mL)处理, 随后于室温搅拌 2.5 h。反应混合物用 0.5 N NaOH (aq.)中和至 $\text{pH} = 5$, 随后添加水(40 mL), 并在真空下浓缩以仅除去 CH_3CN 。水性残余物用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5:1, 100 mL, 50 mL)的混合物萃取。合并的有机提取物经 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩滤液后, 残余物经柱色谱法在硅胶(己烷/乙酸乙酯, 1:0 ~ 1:1)上纯化, 得到 14c ($R_f = 0.58$, 己烷/乙酸乙酯 = 1/1, 150 mg, 74%), 为黄色固体。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.81-7.80 (m, 14H), 7.32 (bs, 1H), 7.12 (bs, 1H), 6.02 (bs, 1H), 5.73 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.26 (t, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 1.52 (s, 3H); MS (ES^+): 728.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。
元素分析计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_{13} \bullet 0.25 \text{ EtOAc}$: C, 54.48; H, 3.63; N, 13.08。实测值: C, 54.72; H, 3.84; N, 12.71。

d. 14c (50 mg, 0.069 mmol)在吡啶(70 μL)和二噁烷(210 μL)混合物中的混悬液用新鲜制备的氯-4H-1,3,2-苯并二氧杂磷杂环己-4-酮(1M, 在二

噁烷中, 80 μ L)溶液处理。反应混合物于室温搅拌 20 min, 随后用焦磷酸三丁基铵(1.6 Bu₃N-LO H₄P₂O₇, 50 mg, 0.11 mmol)/DMF (220 μ L)/三正丁基胺(70 μ L)的溶液同时处理。形成的澄清溶液室温搅拌 30 min, 随后用 2.9 mL 的 1% I₂ 的 Py/H₂O (98/2)处理。过量的碘被 5%硫代硫酸钠水溶液(200 μ L)还原, 得到的浓缩至干燥。残余物用浓 NH₄OH (15 mL)处理, 并于室温搅拌过夜, 随后浓缩至干燥。将残余物溶解于 H₂O (20 mL)中, 并用 CH₂Cl₂ (2 x 15 mL)洗涤。水相在真空下浓缩较短的时间, 以除去痕量 CH₂Cl₂, 并经 DEAE 离子交换柱色谱法用 TEAB 缓冲液(1M TEAB 缓冲液, pH = 8.0 / H₂O, 0:1 ~ 1:0, 总计: 500 mL)的线性梯度纯化。将含期望的核苷酸的馏份合并并浓缩。将残余物再溶解于 H₂O 中, 并经 HPLC (CH₃CN/0.1 M TEAB 缓冲液, pH = 8.0, 0-20 min, 0-35% CH₃CN; 244 nm 监测)进一步纯化, 得到 14d (t_R = 17.00 min)。含 14d 的馏份浓缩并再溶解于 3 mL 的 H₂O 中, 14d 的浓缩物经 UV (244 nm, ϵ = 35,000 M⁻¹ cm⁻¹)测定为 4.1 mM (收率: 18%)。

¹H NMR (D₂O): δ 7.77 (bs, 1H), 6.93

(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.34-4.10 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 2H), 0.78 (s, 3H); ³¹P NMR (D₂O): δ -9.25 (d, J = 17.8 Hz, 1P), -9.78 (d, J = 17.9 Hz, 1P), -21.70 (m, 1P); MS (ES⁻): 519.1 (M-1)

实施例 15

下面举例说明了包含在人类中具治疗或预防用途的式 I 化合物或其可药用盐或前药(‘化合物 X’)的代表性药物剂型。

<u>(i) 片剂 1</u>	<u>mg/片</u>
化合物 X=	100.0
乳糖	77.5
聚维酮	15.0
交联甲基纤维素钠	12.0
微晶纤维素	92.5
硬脂酸镁	<u>3.0</u>
	300.0

<u>(ii) 片剂 2</u>	<u>mg/片</u>
化合物 X=	20.0
微晶纤维素	410.0
淀粉	50.0
淀粉羟乙酸钠	15.0
硬脂酸镁	<u>5.0</u>
	500

<u>(iii) 胶囊</u>	<u>mg/胶囊</u>
化合物 X=	10.0
胶体二氧化硅	1.5
乳糖	465.5
预胶化淀粉	120.0
硬脂酸镁	<u>3.0</u>
	600.0

<u>(iv) 注射剂 1 (1 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
化合物 X= (游离酸形式)	1.0
磷酸氢二钠	12.0
磷酸二氢钠	0.7
氯化钠	4.5
1.0 N 氢氧化钠溶液	
(pH 调至 7.0-7.5)	适量
注射用水	适量加至 1 mL

<u>(v) 注射剂 2 (10 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
化合物 X= (游离酸形式)	10.0
磷酸二氢钠	0.3
磷酸氢二钠	1.1
聚乙二醇 400	200.0
1.0 N 氢氧化钠溶液	
(pH 调至 7.0-7.5)	适量

注射用水	适量加至 1 mL
<u>(vi) 气雾剂</u>	<u>mg/罐</u>
化合物 X=	20.0
油酸	10.0
三氯一氟甲烷	5,000.0
二氯二氟甲烷	10,000.0
二氯四氟乙烷	5,000.0

上述制剂可通过药学领域中公知的常规方法得到。

所有的公开、专利和专利文件通过引用并入本文，如同通过引用单独并入本文中。本发明描述了许多特别的和优选的实施方案和技术。但是，应当理解，可进行许多变更和修改，但其仍在本发明的精神和范围之内。