



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112789085 A

(43) 申请公布日 2021.05.11

(21) 申请号 201980066756.7

M·A·德拉罗萨 L·苏万迪

(22) 申请日 2019.08.08

B·N·奈杜

(30) 优先权数据

62/716494 2018.08.09 US

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 郭慧 彭昶

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.09

(51) Int.Cl.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2019/056761 2019.08.08

A61P 31/18 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

C07H 19/173 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/031131 EN 2020.02.13

(71) 申请人 葛兰素史克知识产权第二有限公司

地址 英国米德尔塞克斯郡

申请人 VIIV保健公司

(72) 发明人 J·F·米勒 D·特梅尔科夫

E·J·维尔特伊森

权利要求书7页 说明书60页 附图3页

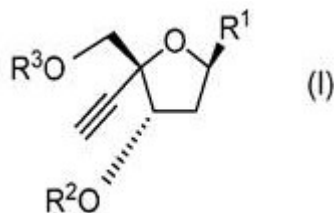
(54) 发明名称

可用于HIV疗法的化合物

(57) 摘要

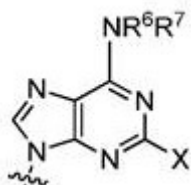
本发明涉及式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物、其盐、其药物组合物,以及治疗或预防对象的HIV的方法。

1. 式 (I) 的化合物或其可药用盐：



其中：

R¹是：



X选自NH₂、F和Cl；

R²是-C(=O)-R⁴，其中R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基、(C₂-C₂₅)炔基和(C₁-C₁₀)卤代烷基；其中各R⁴可任选被(C₁-C₆)烷基、Cl、F、氧代或(C₁-C₆)烷氧基取代；

R³选自H和-(C=O)-O-R⁵，其中R⁵选自(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基和(C₂-C₁₀)炔基；和R⁶和R⁷独立地选自H和-C(=O)-OR⁸，其中R⁸是(C₁-C₁₀)烷基。

2. 根据权利要求1的化合物，其中R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基和(C₂-C₂₅)炔基。

3. 根据权利要求1-2任一项的化合物，其中R⁴选自(C₁-C₂₀)烷基。

4. 根据权利要求1-3任一项的化合物，其中R³是H。

5. 根据权利要求1-3任一项的化合物，其中R³是-(C=O)-O-R⁵。

6. 根据权利要求1-5任一项的化合物，其中R⁵是(C₁-C₁₀)烷基。

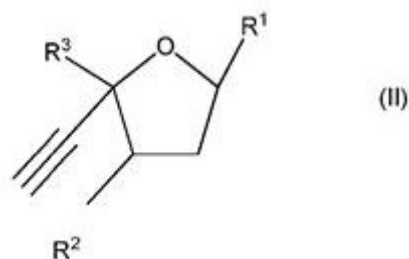
7. 根据权利要求1-6任一项的化合物，其中R⁵是C₂烷基。

8. 根据权利要求1-7任一项的化合物，其中R⁶和R⁷各自是H。

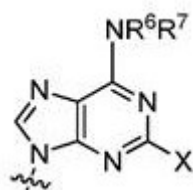
9. 根据权利要求1-7任一项的化合物，其中R⁶是H且R⁷是-C(=O)-OR⁸。

10. 根据权利要求9的化合物，其中R⁸是C₂烷基。

11. 式 (II) 的化合物或其可药用盐：



其中R¹是：



其中：

X选自NH₂、F和Cl；

R²是-C(=O)-R⁴，其中R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基、(C₂-C₂₅)炔基和(C₁-C₁₀)卤代烷基；其中各R⁴可任选被(C₁-C₆)烷基、Cl、F、氧代或(C₁-C₆)烷氧基取代；

R³选自H和-(C=O)-O-R⁵，其中R⁵选自(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基和(C₂-C₁₀)炔基；和

R⁶和R⁷独立地选自H和-C(=O)-OR⁸，其中R⁸是(C₁-C₁₀)烷基。

12. 根据权利要求11的化合物，其中R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基和(C₂-C₂₅)炔基。

13. 根据权利要求11-12任一项的化合物，其中R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基。

14. 根据权利要求11-13任一项的化合物，其中R³是H。

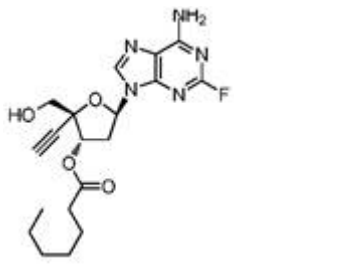
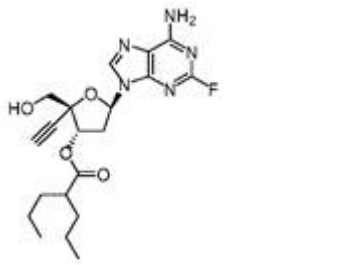
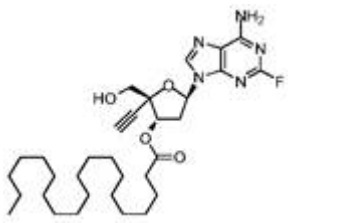
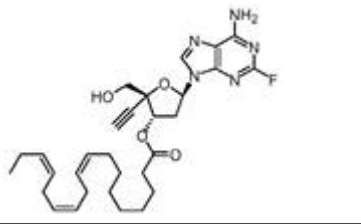
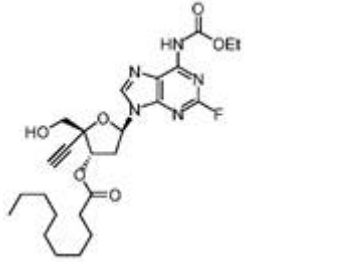
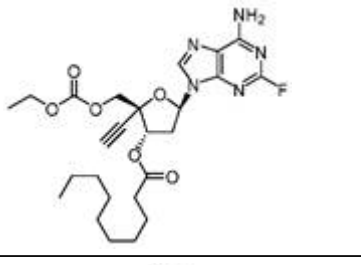
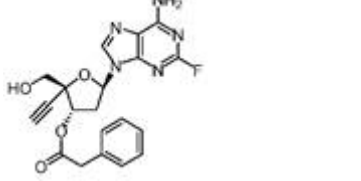
15. 根据权利要求11-13任一项的化合物，其中R³是-(C=O)-O-R⁵。

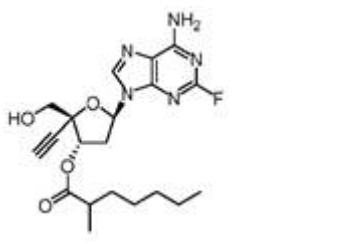
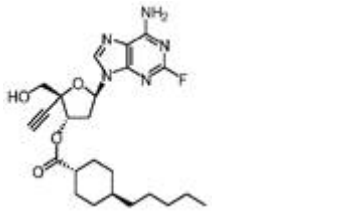
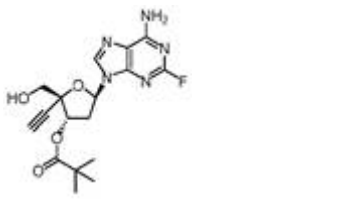
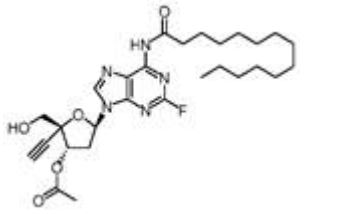
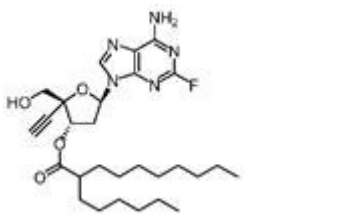
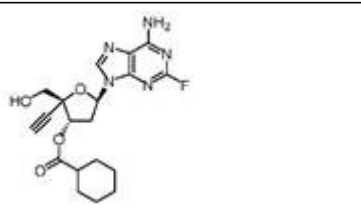
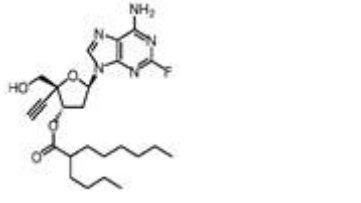
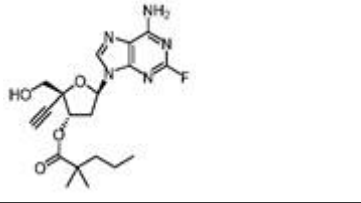
16. 根据权利要求11-15任一项的化合物，其中R⁵是(C₁-C₁₀)烷基。

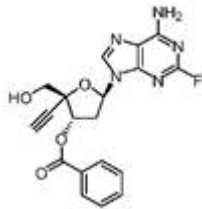
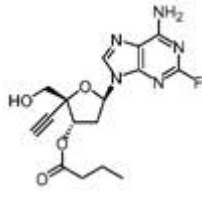
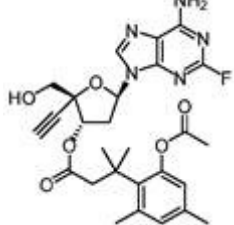
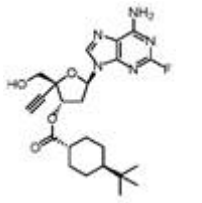
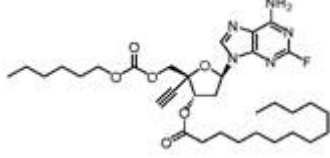
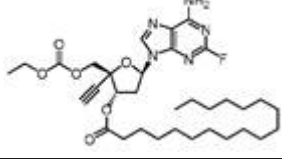
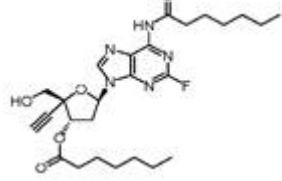
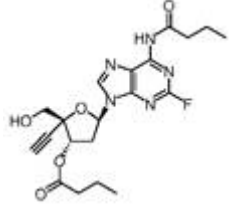
17. 根据权利要求11-16任一项的化合物，其中R⁵是C₂烷基。

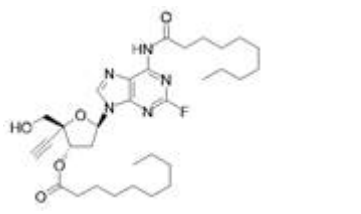
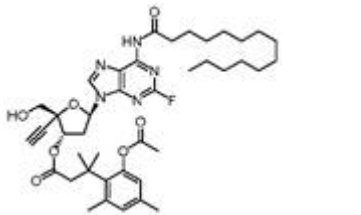
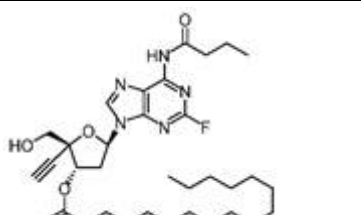
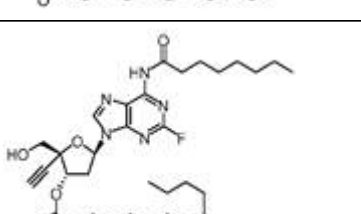
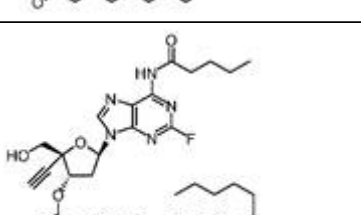
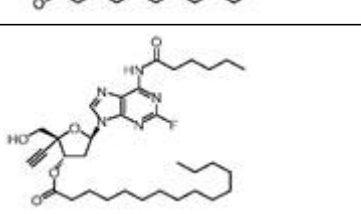
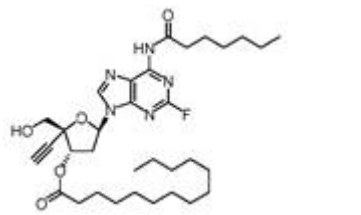
18. 化合物，其选自：

	乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

	庚酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
	2-丙基戊酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
	二十烷酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
	十八碳-9,12,15-三烯酸 (9Z,12Z,15Z) - (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
	癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-((乙氧基羰基)氨基) -2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
	癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((乙氧基羰基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯
	2-苯基乙酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯

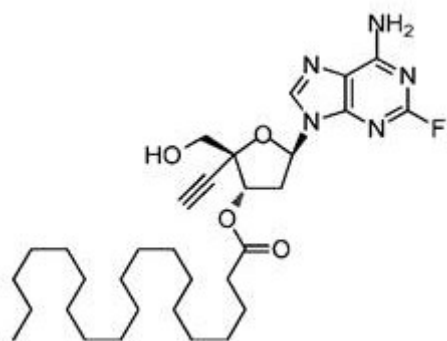
	2-甲基庚酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	(1s,4S)-4-戊基环己烷-1-甲酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	特戊酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	乙酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	2-己基癸酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	环己烷甲酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	2-丁基辛酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	2,2-二甲基戊酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

	苯甲酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	丁酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	3-(2-乙酰氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	(1r,4S)-4-(叔丁基)环己烷-1-甲酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	十四烷酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((己氧基)羰基)氧基)甲基四氢呋喃-3-基酯
	硬脂酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯
	庚酸 (2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-庚酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	丁酸 (2R,3S,5R)-5-(6-丁酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

	癸酸 (2R,3S,5R)-5-(6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	3-(2-乙氧氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸 (2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	十七烷酸 (2R,3S,5R)-5-(6-丁酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	十三烷酸 (2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-辛酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	棕榈酸 (2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-戊酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	十五烷酸 (2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-己酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
	十四烷酸 (2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-庚酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

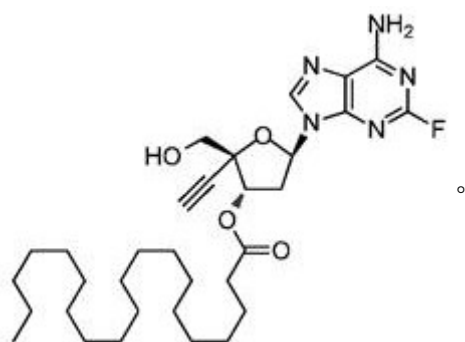
及其可药用盐。

19. 下式的化合物：



或其可药用盐。

20. 下式的化合物：



21. 药物组合物，其包含根据权利要求1-20任一项的化合物或其可药用盐和可药用赋形剂。

22. 权利要求21的组合物，其中所述组合物以肠胃外形式存在。

23. 权利要求21的组合物，其中所述组合物为片剂形式。

24. 治疗对象的HIV感染的方法，其包括向所述对象给药权利要求1-20任一项的化合物或其可药用盐。

25. 治疗对象的HIV感染的方法，其包括向所述对象给药根据权利要求21-23任一项的药物组合物。

26. 在有发生HIV感染的风险的对象中预防HIV感染的方法，其包括向所述对象给药权利要求1-20任一项的化合物或其可药用盐。

27. 在有发生HIV感染的风险的对象中预防HIV感染的方法，其包括向所述对象给药根据权利要求21-23的药物组合物。

28. 根据权利要求1-20任一项的化合物，其用于治疗HIV感染。

29. 根据权利要求1-20任一项的化合物，其用于预防HIV感染。

30. 根据权利要求1-20任一项的化合物在制备用于治疗HIV感染的药物中的用途。

31. 根据权利要求1-20任一项的化合物在制备用于预防HIV感染的药物中的用途。

可用于HIV疗法的化合物

[0001] 对相关申请的交叉引用

本申请要求2018年8月9日提交的美国临时申请序列号62/716,494的优先权,其公开内容全文经此引用并入本文。

发明领域

[0002] 本发明涉及与HIV感染个体相关的化合物、药物组合物及其使用方法。

[0003] 发明背景

人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)感染导致患上获得性免疫缺陷病(AIDS)。HIV病例数持续增加,并且目前估计全球超过3500万人受到HIV感染,例如 [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235230181630087X? via%3Dihub](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235230181630087X?via%3Dihub)。

[0004] 目前,用抗逆转录病毒药物长期抑制病毒复制是用于治疗HIV-1感染的唯一选择。实际上,美国食品和药品管理局已批准在六种不同抑制剂类别中的25种药物,它们已表明极大提高患者存活率和生活质量。但是,由于许多问题,包括但不限于不合意的药物-药物相互作用;药物-食物相互作用;对治疗的不依从性;归因于酶靶突变的耐药性;和与HIV感染造成的免疫损伤相关的炎症,相信仍然需要另外的疗法。

[0005] 目前,几乎所有HIV阳性患者都用被称为高效抗逆转录病毒疗法(“HAART”)的抗逆转录病毒药物组合的治疗方案治疗。但是,HAART疗法通常复杂,因为通常必须每天向患者给药不同药物的组合以避免快速出现耐药HIV-1变体。尽管HAART对患者存活率有积极影响,仍然会出现耐药性并且存活率和生活质量与未感染的人相比没有正常化[Lohse Ann Intern Med 2007 146;87-95]。确实,在HAART抑制的HIV感染对象中,几种非AIDS发病率和死亡率,如心血管疾病、虚弱和神经认知障碍的发生率提高 [Deeks Annu Rev Med 2011; 62:141-155]。非AIDS发病率/死亡率的这种提高的发生率出现在与HIV感染造成的免疫损伤相关的全身炎症加重的情况下并可能由其造成 [Hunt J Infect Dis 2014] [Byakagwa J Infect Dis 2014] [Tenorio J Infect Dis 2014]。

[0006] 现代抗逆转录病毒疗法(ART)有能力有效抑制HIV复制和改善HIV感染个体的健康结果,但相信不能完全清除个体内的HIV病毒库。HIV基因组仍潜伏在感染个体的大多数免疫细胞内并可能随时复活,以致在ART中断后,病毒复制通常在数周内重新开始。在少数个体中,这种病毒库的规模已显著减小并在ART中断后,已延迟病毒复制的反弹 [Henrich TJ J Infect Dis 2013] [Henrich TJ Ann Intern Med 2014]。在一个病例中,在白血病的治疗过程中清除病毒库并在几年随访期间没有观察到病毒反弹 [Hutter G N Engl J Med 2009]。这些实例表明减少或清除病毒库的概念是可能的并可导致病毒缓解或治愈。因此,已寻求通过直接分子手段清除病毒库的方式,包括用CRISPR/Cas9系统切除病毒基因组,或在ART的过程中诱导潜伏库的复活以清除潜伏细胞。潜伏库的诱导通常导致潜伏性感染细胞的直接死亡或在病毒变得可见后通过免疫系统杀死诱导细胞。由于这在ART期间进行,相信产生的病毒基因组不会导致新细胞的感染并且库的规模可能衰减。

[0007] HAART疗法通常复杂,因为通常必须每天向患者给药不同药物的组合以避免快速

出现耐药HIV-1变体。尽管HAART对患者存活率有积极影响,仍然会出现耐药性。

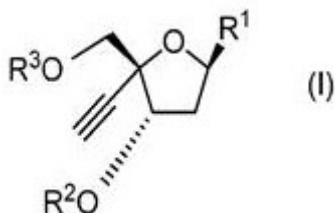
[0008] 现行指南推荐疗法包括三种完全活性药物。参见例如<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>。通常,一线疗法结合两种至三种靶向病毒酶逆转录酶和整合酶的药物。相信用抗逆转录病毒药物持久成功治疗HIV-1感染患者利用的是新型和改进药物的持续开发,这些新型和改进药物有效对抗已对批准药物形成耐药性的HIV毒株。例如,用含有3TC/FTC的方案治疗的个体可能针对M184V突变进行筛选,该突变使得对这些药物的敏感性降低>100倍。参见例如<https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NRTI>。

[0009] 有可能致力于防止突变形成的另一方式是提高患者对给药方案的依从性。可实现此的一种方式是通过降低给药频率。对于肠胃外给药,相信有利的是提供具有高亲脂性的原料药以降低溶解度和限制在间质液内的释放速率。但是,大多数核苷逆转录酶抑制剂是亲水的,因此有可能限制它们作为长效肠胃外药剂的用途。

[0010] 仍然需要可克服上述缺点的化合物。

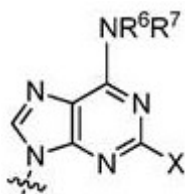
[0011] 发明概述

在一个方面中,提供了式(I)的化合物或其可药用盐:



其中:

R¹是:



其中:

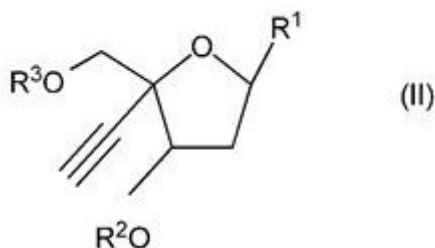
X选自NH₂、F和Cl;

R²是-C(=O)-R⁴,其中R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基、(C₂-C₂₅)炔基和(C₁-C₁₀)卤代烷基;其中各R⁴可任选被(C₁-C₆)烷基、Cl、F、氧代或(C₁-C₆)烷氧基取代;

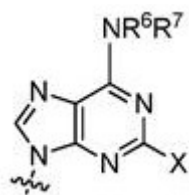
R³选自H和-C(=O)-O-R⁵,其中R⁵选自(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基和(C₂-C₁₀)炔基;和

R⁶和R⁷独立地选自H和-C(=O)-OR⁸,其中R⁸是(C₁-C₁₀)烷基。

[0012] 在另一方面,提供了式(II)的化合物或其可药用盐:



R¹是:



其中:

X选自NH₂、F和Cl;

R²是-C(=O)-R⁴,其中R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基、(C₂-C₂₅)炔基和(C₁-C₁₀)卤代烷基;其中各R⁴可任选被(C₁-C₆)烷基、Cl、F、氧代或(C₁-C₆)烷氧基取代;

R³选自H和-C(=O)-O-R⁵,其中R⁵选自(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基和(C₂-C₁₀)炔基;和R⁶和R⁷独立地选自H-和-C(=O)-OR⁸,其中R⁸是(C₁-C₁₀)烷基。

[0013] 在另一方面,本发明提供包含式(I)-(II)的化合物或其可药用盐和赋形剂的药物组合物。

[0014] 在另一方面,本发明提供一种在有发生HIV感染的风险的对象中治疗或预防HIV感染的方法,其包括向所述对象给药式(I)-(II)的化合物或其可药用盐。

[0015] 在另一方面,提供了用于疗法的式(I)-(II)的化合物或其可药用盐。

[0016] 在另一方面,提供了用于治疗或预防HIV感染的式(I)-(II)的化合物或其可药用盐。

[0017] 在另一方面,提供了式(I)-(II)的化合物或其可药用盐在制备用于治疗或预防HIV感染的药物中的用途。

[0018] 如本文阐述的本发明包含这些和其它方面。

[0019] 附图简述

图1代表在Wistar Han大鼠中以20 mg/kg单次皮下注射实施例6的化合物后实施例6和EFdA的平均浓度-时间曲线(N=3/时间点)。

[0020] 图2代表在Wistar Han大鼠中以20 mg/kg单次肌内注射实施例6的化合物后实施例6和EFdA的平均浓度-时间曲线(N=3/时间点)。

[0021] 图3代表在Wistar Han大鼠中以20 mg/kg单次肌内注射实施例21的化合物后实施例21和EFdA的平均浓度-时间曲线(N=3/时间点)。

[0022] 代表性实施方案的详述

在本申请通篇中,提到关于化合物、组合和方法的各种实施方案。所述各种实施方案意在提供各种示例性实例并且不应被解释为备选物类的描述。相反,应该指出,本文中提供的各种实施方案的描述可具有重叠范围。本文中论述的实施方案仅是示例性的并且无意限制本发明的范围。

[0023] 要理解的是,本文所用的术语仅用于描述具体实施方案并且无意限制本发明的范围。在本说明书和随后的权利要求书中,提到许多术语,它们应被定义为具有下列含义。

[0024] 本文所用的术语,如“一种式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物”和“多种式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物”意在指代本文中定义的每一种和所有化合物,即式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物。

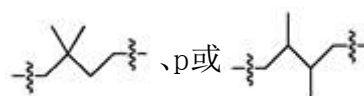
[0025] 如本文所用和除非另行指明,适用以下定义:

“烷基”是指具有例如1至25个碳原子,例如1至10个碳原子和在一些实施方案中1至6个碳原子的一价饱和脂族烃基。“ (C_x-C_y) 烷基”是指具有x至y个碳原子的烷基。术语“烷基”包括,例如,直链和支链烃基,如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2-$)、异丙基($(CH_3)_2CH-$)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2-$)、异丁基($(CH_3)_2CHCH_2-$)、仲丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$)、叔丁基($(CH_3)_3C-$)、正戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$)和新戊基($(CH_3)_3CCH_2-$)。术语烷基也可被解释为包括如下定义的亚烷基。

[0026] “亚烷基”是指可具有例如1至25个碳原子的二价饱和脂族烃基。亚烷基包括支链和直链烃基。例如,“ (C_1-C_6) 亚烷基”意在包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、二甲基亚乙基、亚戊基等。因此,术语“亚丙基”可以以下列结构为例:



同样地,术语“二甲基亚丁基”可以以下列三种或更多种结构的任一种为例:



此外,术语“ (C_1-C_6) 亚烷基”意在包括如环丙基亚甲基之类的支链烃基,其可以以下列结构为例:



[0027] “烯基”是指具有例如2至25,例如2至20,例如2至10个碳原子和在一些实施方案中2至6个碳原子或2至4个碳原子并具有至少1个乙烯基不饱和位点($>C=C<$)的直链或支链烃基。例如, (C_x-C_y) 烯基是指具有x至y个碳原子的烯基并且意在包括例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、1,3-丁二烯基等。这一定义也包含聚烯基取代基。

[0028] “炔基”是指含有至少一个三键的直链一价烃基或支链一价烃基。术语“炔基”还意在包括具有一个三键和一个双键的那些烃基。例如, (C_2-C_{25}) 、 (C_2-C_{20}) 或 (C_2-C_6) 炔基意在包括乙炔基、丙炔基等。这一定义也包含聚炔基取代基。

[0029] “烷氧基”是指基团-O-烷基,其中烷基如本文中定义,例如 C_1 至 C_6 烷氧基。烷氧基包括,例如,甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基、正-丁氧基、叔-丁氧基、仲-丁氧基和正-戊氧基。

[0030] “AUC”是指药物的血浆浓度(不是该浓度的对数)-给药后的时间的曲线图下的面积。

[0031] “ EC_{50} ”是指提供半最大响应的药物浓度。

[0032] “ IC_{50} ”是指药物的半最大抑制浓度。有时其也换算成 pIC_{50} 标度($-\log IC_{50}$),其中较高值意味着成指数地较高的效力。

[0033] “卤代烷基”是指烷基被1至3个卤素基团取代(例如二氟甲基或三氟甲基)。

[0034] 本文所用的“化合物”、“多种化合物”、“化学实体”和“多种化学实体”是指本文中公开的通式、这些通式的任何亚属所包含的化合物,以及在通式和亚属化学式内的化合物的任何形式,包括该一种或多种化合物的外消旋物、立体异构体和互变异构体。

[0035] 术语“杂原子”是指氮、氧或硫并包括氮的任何氧化形式,如 $N(0)$ $\{N^+ - O^-\}$ 和硫的任何氧化形式,如 $S(0)$ 和 $S(0)_2$, 和任何碱性氮的季化形式。

[0036] “氧代”是指($=O$)基团。

[0037] “多晶型现象”是指在同一群物类中存在两种或更多种明显不同的表型,其中出现

多于一种形式或形态(morph)。为了被归类为此,形态必须同时占据相同的晶习(habitat)并属于随机交配群体(panmictic population)(具有随机交配的群体)。

[0038] “外消旋物”是指对映异构体的混合物。在本发明的一个实施方案中,式I、Ia、II或IIa的化合物或其可药用盐对映体富集一种对映异构体,其中提到的所有手性碳呈一种构型。通常,提到对映体富集的化合物或盐意在表明指定的对映异构体构成该化合物或盐的所有对映异构体的总重量的大于50重量%。

[0039] 化合物的“溶剂化物”或“多种溶剂化物”是指与化学计算量或非化学计算量的溶剂键合的如上文定义的那些化合物。化合物的溶剂化物包括该化合物的所有形式的溶剂化物。在某些实施方案中,溶剂是挥发性的、无毒的和/或可允许痕量给药于人。合适的溶剂化物包括水。

[0040] “立体异构体”或“多种立体异构体”是指一个或多个立构中心的手性不同的化合物。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体。

[0041] “互变异构体”是指质子位置不同的化合物的替代形式,如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体,或含有连接到环-NH-部分和环=N-部分上的环原子的杂芳基的互变异构形式,如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。

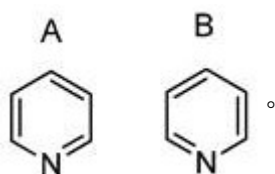
[0042] 术语“阻转异构体”是指由不对称轴产生的立体异构体。这可来自围绕单键的受限旋转,其中旋转势垒高到足以使异构物类分化,直至并包括稳定的不互相转化的非对映异构体或对映异构物类的完全分离。本领域技术人员会认识到,在将不对称 R^x 安装到核上时,有可能形成阻转异构体。此外,一旦在含有阻转异构体的给定分子中安装第二手性中心,这两个手性元素可一起建立非对映异构和对映异构的立体化学物类。根据围绕 C_x 轴的取代,阻转异构体之间的相互转化有可能或不可能,并可取决于温度。在一些情况下,阻转异构体可能在室温下快速相互转化并且无法在环境条件下拆分。另一些情况可能允许拆分和分离,但可经过数秒至数小时或甚至数天或数个月发生相互转化,以致光学纯度随时间经过明显下降。还有一些物类在环境温度和/或升高的温度下完全无法相互转化,以致有可能拆分和分离并产生稳定物类。当已知时,使用螺旋命名法命名拆分的阻转异构体。关于这一名称,只考虑轴前和轴后具有最高优先级的那两个配体。当从前配体1到后配体1的旋转优先级为顺时针时,构型为*P*,如果为逆时针,则为*M*。

[0043] “可药用盐”是指衍生自本领域中公知的各种有机和无机抗衡离子的可药用盐,并包括,仅作为实例,钠、钾、钙、镁、铵和四烷基铵,以及在该分子含有碱性官能团时,有机或无机酸的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐和草酸盐。合适的盐包括P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use;2002中描述的那些。

[0044] “患者”或“对象”是指哺乳动物,并包括人类和非人类哺乳动物。

[0045] 患者的疾病的“治疗”是指1) 预防易患病或尚未表现出该疾病的症状的患者发生该疾病;2) 抑制疾病或阻止其发展;或3) 改善疾病或使疾病消退。

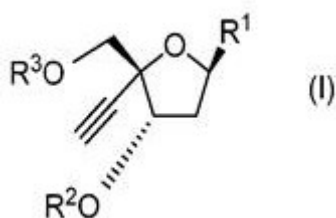
[0046] 当绘制具有芳环,如芳基或杂芳基环的具体化合物或通式时,本领域技术人员会理解的是,任何双键的特定芳族位置是等效位置的混合,即使它们绘制在随化合物或随式而不同的位置。例如,在以下两个吡啶环(A和B)中,双键绘制在不同位置,但是,它们已知为相同结构和化合物:



[0047] 本发明包括化合物以及它们的可药用盐。相应地，“化合物或其可药用盐”背景中的词语“或”被理解是指：1) 化合物单独或化合物及其可药用盐（二择一），或2) 化合物及其可药用盐（组合）。

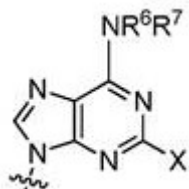
[0048] 除非另行指明，通过命名官能团的末端部分，接着朝连接点命名相邻官能团，确定本文中没有明确定义的取代基的命名法。例如，取代基“芳基烷氧基羰基”是指基团（芳基）-（烷基）-O-C(=O)-。在如“-C(R^x)₂”之类的术语中，应该理解的是，两个R^x基团可以相同，或如果R^x被定义为具有多于一种可能的身份，它们可以不同。此外，某些取代基被描绘为-R^xR^y，其中“-”是指与母体分子相邻的键，且R^y是该官能团的末端部分。类似地，要理解的是，上述定义无意包括不允许的取代型式（例如被5个氟基取代的甲基）。此类不允许的取代型式是技术人员公知的。

[0049] 在一个方面中，提供了式(I)的化合物或其可药用盐：



其中：

R¹是：

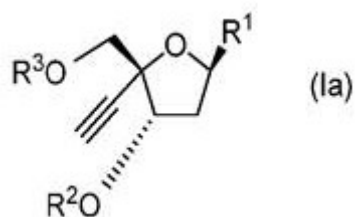


X选自NH₂、F和Cl；

R²是-C(=O)-R⁴，其中R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基、(C₂-C₂₅)炔基和(C₁-C₁₀)卤代烷基；其中各R⁴可任选被(C₁-C₆)烷基、Cl、F、氧代或(C₁-C₆)烷氧基取代；

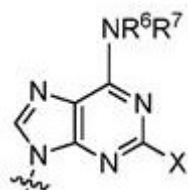
R³选自H和-(C=O)-O-R⁵，其中R⁵选自(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基和(C₂-C₁₀)炔基；和R⁶和R⁷独立地选自H和-C(=O)-OR⁸，其中R⁸是(C₁-C₁₀)烷基。

[0050] 在另一方面，提供了式(Ia)的化合物或其可药用盐：



其中：

R^1 是：

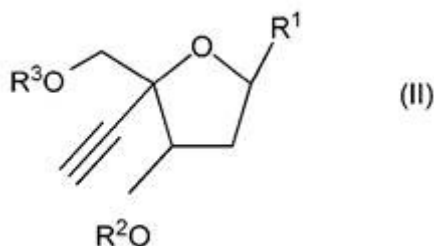


X选自 NH_2 、F和Cl；

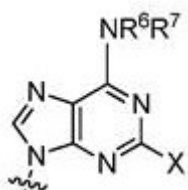
R^2 是 $-C(=O)-R^4$ ，其中 R^4 选自 (C_1-C_{25}) 烷基、 (C_6) 环烷基和 $-(C_6)$ 芳基；其中各 (C_1-C_{25}) 烷基可任选被 (C_1-C_6) 烷基、Cl、F、氧代、 (C_1-C_6) 烷氧基； (C_6) 环烷基或 $-(C_6)$ 芳基取代，其中各 (C_6) 环烷基可被或任选被 (C_1-C_{25}) 烷基取代，并且各 (C_6) 芳基可任选被 $-O-C(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基或 (C_1-C_6) 烷基取代；

R^3 选自H和 $-(C=O)-O-R^5$ ，其中 R^5 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基和 (C_2-C_{10}) 炔基；和 R^6 和 R^7 独立地选自H - 和 $-C(=O)-R^8$ ，其中 R^8 是 (C_1-C_{15}) 烷基。

[0051] 在另一方面，提供了式(II)的化合物或其可药用盐：



R^1 是：



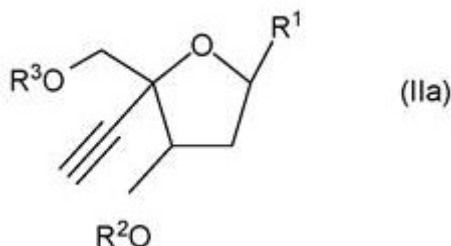
其中：

X选自 NH_2 、F和Cl；

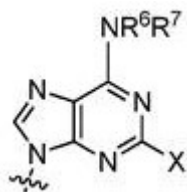
R^2 是 $-C(=O)-R^4$ ，其中 R^4 选自 (C_1-C_{25}) 烷基、 (C_2-C_{25}) 烯基、 (C_2-C_{25}) 炔基和 (C_1-C_{10}) 卤代烷基；其中各 R^4 可任选被 (C_1-C_6) 烷基、Cl、F、氧代或 (C_1-C_6) 烷氧基取代；

R^3 选自H和 $-(C=O)-O-R^5$ ，其中 R^5 选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基和 (C_2-C_{10}) 炔基；和 R^6 和 R^7 独立地选自H - 和 $-C(=O)-OR^8$ ，其中 R^8 是 (C_1-C_{10}) 烷基。

[0052] 在另一方面，提供了式(IIa)的化合物或其可药用盐：



R¹是:



X选自NH₂、F和Cl;

R²是-C(=O)-R⁴,其中R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基、(C₆)环烷基和-(C₆)芳基;其中各(C₁-C₂₅)烷基可任选被(C₁-C₆)烷基、Cl、F、氧代、(C₁-C₆)烷氧基;(C₆)环烷基或(C₆)芳基取代,其中各(C₆)环烷基可被或任选被(C₁-C₂₅)烷基取代,并且各(C₆)芳基可任选被-O-C(=O)-(C₁-C₆烷基)或(C₁-C₆)烷基取代;

R³选自H和-C(=O)-O-R⁵,其中R⁵选自(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基和(C₂-C₁₀)炔基;和R⁶和R⁷独立地选自H和-C(=O)-R⁸,其中R⁸是(C₁-C₁₅)烷基。

[0053] 优选地,在式(I)-(II)的实施方案中,R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基和(C₂-C₂₅)炔基。

[0054] 优选地,在式(I)-(II)的实施方案中,R⁴选自(C₁-C₂₅)烷基。

[0055] 优选地,在式(I)-(II)的实施方案中,R³是H。

[0056] 优选地,在式(I)-(II)的实施方案中,R³是-C(=O)-O-R⁵。

[0057] 优选地,在式(I)-(II)的实施方案中,R⁵是(C₁-C₁₀)烷基。

[0058] 优选地,在式(I)-(II)的实施方案中,R⁵是C₂烷基。

[0059] 优选地,在式(I)-(II)的实施方案中,X是F。

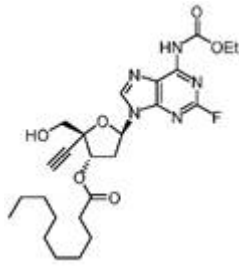
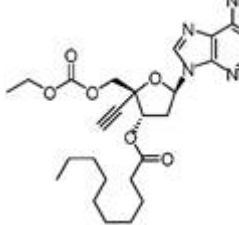
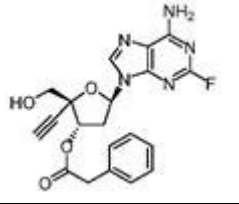
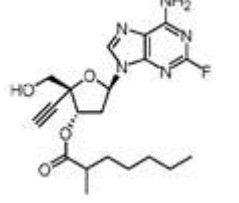
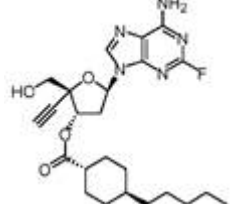
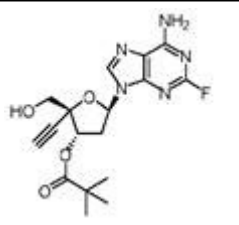
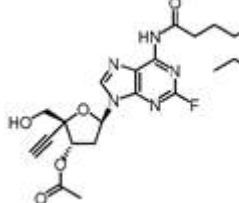
[0060] 优选地,在式(Ia)和(IIa)的实施方案中,R⁴是-(C₆)环烷基。在各种实施方案中,-C₆(环烷基)可任选被(C₁-C₆)烷基、Cl、F、氧代或(C₁-C₆)烷氧基中的一个或多个取代。优选取代基是(C₅)烷基和-C(CH₃)₃。

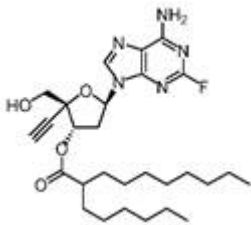
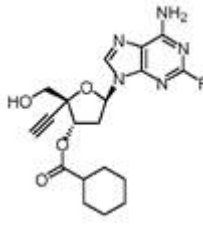
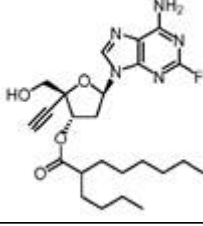
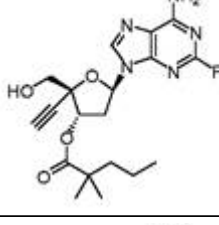
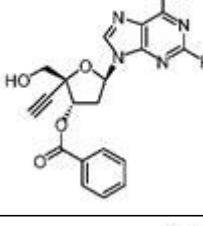
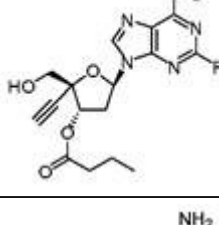
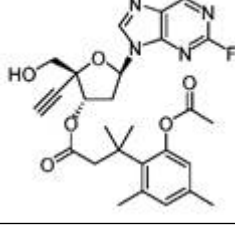
[0061] 优选地,在式(Ia)和(IIa)的实施方案中,R⁴是-(CH₂)_e-(C₆)芳基,其中e是0或1至6的整数。在各种实施方案中,e是1。在各种实施方案中,e是4。在各种实施方案中,-(C₆)芳基可任选被-O-C(=O)-(C₁-C₄烷基)或(C₁-C₆)烷基中的一个或多个取代。优选取代基包括(CH₃)和-O-C(=O)-(C₁烷基)。

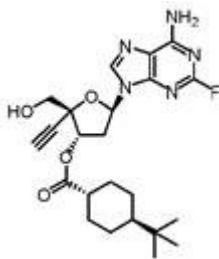
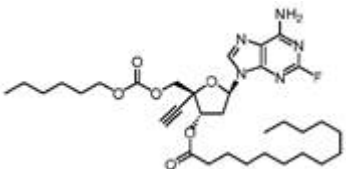
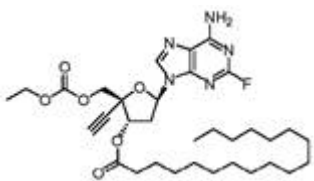
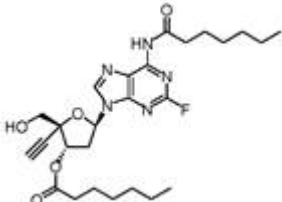
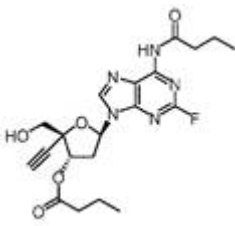
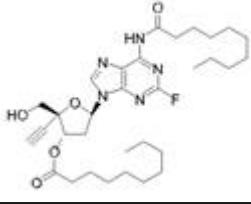
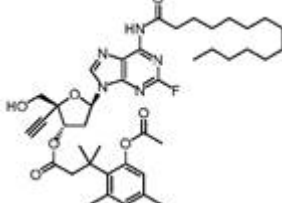
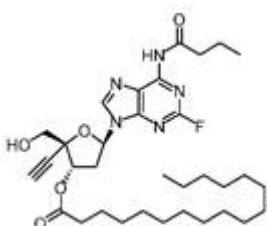
[0062] 在本发明的另一个方面中,本发明可包含各种独立化合物。作为一个实例,这样的具体化合物可选自(表1):

表1

实施例	结构	化学名称
1		乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

8		癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6- ((乙氧基羰基) 氨基) -2- 氟-9H-嘌呤-9-基) -2- 乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
9		癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((乙氧基羰基) 氧基) 甲基) -2- 乙炔基四氢呋喃-3-基酯
10		2-苯基乙酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- 乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
11		2-甲基庚酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- 乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
12		(1s,4S) -4-戊基环己烷-1-甲酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- 乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
13		特戊酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- 乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
14		乙酸 (2R,3S,5R) -2- 乙炔基-5- (2-氟-6-十四酰胺基-9H-嘌呤-9-基) -2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯

15		2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
16		环己烷甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
17		2-丁基辛酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
18		2,2-二甲基戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
19		苯甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
20		丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
21		3-(2-乙酰氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

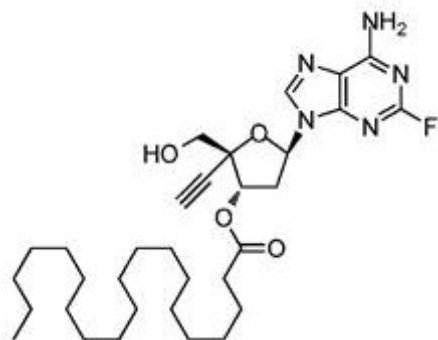
22		(1r,4S)-4-(叔丁基)环己烷-1-甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
23		十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((己氧基)羰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯
24		硬脂酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯
25		庚酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-庚酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
26		丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
27		癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
28		3-(2-乙酰氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯
29		十七烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

30		十三烷酸 (2R,3S,5R) -2-乙炔基-5- (2-氟-6-辛酰胺基-9H-嘌呤-9-基) -2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
31		棕榈酸 (2R,3S,5R) -2-乙炔基-5- (2-氟-6-戊酰胺基-9H-嘌呤-9-基) -2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
32		十五烷酸 (2R,3S,5R) -2-乙炔基-5- (2-氟-6-己酰胺基-9H-嘌呤-9-基) -2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯
33		十四烷酸 (2R,3S,5R) -2-乙炔基-5- (2-氟-6-庚酰胺基-9H-嘌呤-9-基) -2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯

及其可药用盐。

[0063] 在一个实施方案中,本发明包含上表1中所列的各独立化合物或其可药用盐。

[0064] 作为一个实例,在一个优选实施方案中,本发明涉及下式的化合物:



其是二十烷酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基 酯及其可药用盐。最优选地,二十烷酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯作为游离碱存在。

[0065] 根据本发明的一个实施方案,提供了包含式 (I)、(Ia)、(II) 和 (IIa) 的化合物或其可药用盐和可药用赋形剂的药物组合物。在进一步的实施方案中,该化合物以非晶形式存在。在进一步的实施方案中,该药物组合物为片剂形式。在进一步的实施方案中,该药物组合物为肠胃外形式。在进一步的实施方案中,该化合物作为喷雾干燥的分散体存在。

[0066] 根据本发明的一个实施方案,提供了一种治疗对象的HIV感染的方法,其包括向所述对象给药式 (I)、(Ia)、(II) 和 (IIa) 的化合物或其可药用盐。

[0067] 根据本发明的一个实施方案,提供了一种治疗对象的HIV感染的方法,其包括向所述对象给药如本文所述的药物组合物。

[0068] 根据本发明的一个实施方案,提供了一种在有发生HIV感染的风险的对象中预防HIV感染的方法,其包括向所述对象给药式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物或其可药用盐。

[0069] 根据本发明的一个实施方案,提供了式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物在制备用于治疗HIV感染的药物中的用途。

[0070] 根据本发明的一个实施方案,提供了式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物在制备用于预防HIV感染的药物中的用途。

[0071] 根据本发明的一个实施方案,提供了用于治疗HIV感染的根据式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物。

[0072] 根据本发明的一个实施方案,提供了用于预防HIV感染的根据式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物。

[0073] 根据本发明的一个实施方案,提供了一种在有发生HIV感染的风险的对象中预防HIV感染的方法,其包括向所述对象给药如本文所述的药物组合物。

[0074] 此外,本发明的化合物可以以特定的几何或立体异构形式存在。本发明设想了所有这样的化合物,包括顺式-和反式-异构体、(-)-和(+)-对映异构体、(R)-和(S)-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、它们的外消旋混合物和它们的其它混合物,如对映体或非对映体富集的化合物落在本发明的范围内。在取代基如烷基中可存在另外的不对称碳原子。本发明旨在包括所有这样的异构体及其混合物。

[0075] 旋光(R)-和(S)-异构体和d和l异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果例如需要本发明的化合物的特定对映异构体,其可通过不对称合成或通过用手性助剂衍生化制备,其中分离所得非对映异构体混合物并裂解助剂基团以提供纯的所需对映异构体。或者,如果该分子含有碱性官能团,如氨基,或酸性官能团,如羧基,可以与适当的旋光酸或碱形成非对映异构体盐,接着通过本领域中已知的分级结晶或色谱手段拆分由此形成的非对映异构体,随后回收纯对映异构体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常使用色谱法实现,其利用手性固定相,任选与化学衍生化(例如由胺形成氨基甲酸酯)结合。

[0076] 在本发明的另一实施方案中,提供了式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其中在用于治疗人类HIV感染的药物的制备中使用该化合物或该化合物的盐。

[0077] 在本发明的另一实施方案中,提供了式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其中在用于预防人类HIV感染的药物的制备中使用该化合物或该化合物的盐。

[0078] 在一个实施方案中,含有式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物或其盐的药物制剂是适合肠胃外给药的制剂。在另一实施方案中,该制剂是长效肠胃外制剂。在进一步的实施方案中,该制剂是纳米粒子制剂。

[0079] 本发明的化合物和它们的盐、溶剂化物或它们的其它可药用衍生物可独自或与其它治疗剂组合使用。因此,在另一些实施方案中,治疗和/或预防对象的HIV感染的方法除式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物的给药外还可进一步包括一种或多种有效对抗HIV的另外的药剂的给药。

[0080] 在这样的实施方案中,所述一种或多种有效对抗HIV的另外的药剂选自齐多夫定、

地达诺新、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦酯、福齐夫定 (fozivudine)、todoxil、恩曲他滨、阿洛韦定、氨多索韦 (amdoxovir)、艾夫他滨 (elvucitabine)、奈韦拉平、地拉韦定、依法韦仑、洛韦胺、怡妙康 (immunocal)、奥替普拉、卡普韦林、lorsivirine、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韦林、沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、福沙那韦、贝卡那韦 (brecanavir)、达芦那韦、阿扎那韦、替拉那韦 (tipranavir)、帕利那韦、拉西那韦 (lasinavir)、恩夫韦肽、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068 和 BMS-626529、5-Helix、雷特格韦、埃替格韦、度鲁特韦 (dolutegravir)、卡博特韦 (cabotegravir)、vicriviroc (Sch-C)、Sch-D、TAK779、马拉韦罗、TAK449、地达诺新、泰诺福韦、洛匹那韦和达芦那韦。

[0081] 因此,本发明的式 (I)、(Ia)、(II) 和 (IIa) 的化合物和任何其它药物活性剂可一起或分开给药,并且在分开给药时,给药可同时或以任何顺序相继进行。选择本发明的式 (I)、(Ia)、(II) 和 (IIa) 的化合物和其它药物活性剂的量和给药的相对时机以实现所需组合治疗效果。本发明的式 (I)、(Ia)、(II) 和 (IIa) 的化合物及其盐、溶剂化物或其它可药用衍生物与其它治疗剂的组合给药可通过在:(1) 包括这两种化合物的单一药物组合物;或(2) 各自包括一种化合物的分开的药物组合物中相伴给药而组合。或者,该组合可以以相继方式分开给药,其中一种治疗剂先给药,另一种其次,或反之亦然。这样的相继给药可在时间上接近或在时间上远离。选择式 (I) 或 (II) 的化合物、其盐和其它药物活性剂的量和给药的相对时机以实现所需组合治疗效果。

[0082] 此外,本发明的式 (I)、(Ia)、(II) 和 (IIa) 的化合物可与一种或多种可用于预防或治疗 HIV 的其它药剂组合使用。这样的药剂的实例包括:

核苷酸逆转录酶抑制剂,如齐多夫定、地达诺新、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦酯、福齐夫定、todoxil、恩曲他滨、阿洛韦定、氨多索韦、艾夫他滨和类似药剂;

非核苷酸逆转录酶抑制剂(包括具有抗氧化活性的药剂,如怡妙康、奥替普拉等),如奈韦拉平、地拉韦定、依法韦仑、洛韦胺、怡妙康、奥替普拉、卡普韦林、lorsivirine、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韦林和类似药剂;

蛋白酶抑制剂,如沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、福沙那韦、贝卡那韦、达芦那韦、阿扎那韦、替拉那韦 (tipranavir)、帕利那韦、拉西那韦 (lasinavir) 和类似药剂;

进入、附着和融合抑制剂,如恩夫韦肽 (T-20)、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068、BMS-626529、5-Helix 和类似药剂;

整合酶抑制剂,如雷特格韦、埃替格韦、度鲁特韦 (dolutegravir)、比卡格韦 (bictegravir)、卡博特韦和类似药剂;

成熟抑制剂,如 PA-344 和 PA-457 和类似药剂;和

CXCR4 和/或 CCR5 抑制剂,如 vicriviroc (Sch-C)、Sch-D、TAK779、马拉韦罗 (UK 427,857)、TAK449,以及 WO 02/74769、PCT/US03/39644、PCT/US03/39975、PCT/US03/39619、PCT/US03/39618、PCT/US03/39740 和 PCT/US03/39732 中公开的那些和类似药剂。

[0083] 其它组合可与本发明的化合物联合使用,例如由 Gilead Sciences 商业供应的 Biktarvy® (比卡格韦/恩曲他滨/泰诺福韦/艾拉酚胺)。

[0084] 其中本发明的化合物可与一种或多种可用于预防或治疗HIV的药剂组合使用的进一步实例可见于表2。

表2:

FDA 批准	商标名	通用名称	制造商
核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)			
1987	Retrovir	齐多夫定, 叠氮胸苷, AZT, ZDV	GlaxoSmithKline
1991	Videx	地达诺新, 去羟肌苷, ddI	Bristol-Myers Squibb
1992	Hivid	扎西他滨, 双脱氧胞苷, ddC	Roche Pharmaceuticals
1994	Zerit	司他夫定, d4T	Bristol-Myers Squibb
1995	Epivir	拉米夫定, 3TC	GlaxoSmithKline
1997	Combivir	拉米夫定 + 齐多夫定	GlaxoSmithKline
1998	Ziagen	硫酸阿巴卡韦, ABC	GlaxoSmithKline
2000	Trizivir	阿巴卡韦 + 拉米夫定 + 齐多夫定	GlaxoSmithKline
2000	Videx EC	肠溶包衣的地达诺新, ddI EC	Bristol-Myers Squibb
2001	Viread	富马酸泰诺福韦酯, TDF	Gilead Sciences
2003	Emtriva	恩曲他滨, FTC	Gilead Sciences
2004	Epzicom	阿巴卡韦 + 拉米夫定	GlaxoSmithKline
2004	Truvada	恩曲他滨 + 富马酸泰诺福韦酯	Gilead Sciences
非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI)			
1996	Viramune	奈韦拉平, NVP	Boehringer Ingelheim
1997	Rescriptor	地拉韦定, DLV	Pfizer
1998	Sustiva	依法韦仑, EFV	Bristol-Myers Squibb
2008	Intelence	依曲韦林	Tibotec Therapeutics
蛋白酶抑制剂 (PI)			
1995	Invirase	甲磺酸沙奎那韦, SQV	Roche Pharmaceuticals
1996	Norvir	利托那韦, RTV	Abbott Laboratories
1996	Crixivan	茚地那韦, IDV	Merck
1997	Viracept	甲磺酸奈非那韦, NFV	Pfizer
1997	Fortovase	沙奎那韦 (不再销售)	Roche Pharmaceuticals
1999	Agenerase	安普那韦, APV	GlaxoSmithKline
2000	Kaletra	洛匹那韦 + 利托那韦,	Abbott

		LPV/RTV	Laboratories
2003	Reyataz	阿扎那韦硫酸盐, ATV	Bristol-Myers Squibb
2003	Lexiva	福沙那韦钙, FOS-APV	GlaxoSmithKline
2005	Aptivus	替拉那韦, TPV	Boehringer Ingelheim
2006	Prezista	达芦那韦	Tibotec Therapeutics
融合抑制剂			
2003	Fuzeon	恩夫韦肽, T-20	Roche Pharmaceuticals & Trimeris
进入抑制剂			
2007	Selzentry	马拉韦罗	Pfizer
整合酶抑制剂			
2007	Isentress	雷特格韦	Merck
2013	Tivicay	度鲁特韦	ViiV Healthcare
---	---	卡博特韦	

[0085] 本发明的化合物与HIV药剂的组合的范围不限于上文提到的那些,而是原则上包括与可用于治疗和/或预防HIV的任何药物组合物的任何组合。如所述,在这样的组合中,本发明的化合物和其它HIV药剂可分开或联合给药。此外,一种药剂可在其它药剂的给药之前、同时或之后。

[0086] 本发明可与一种或多种可用作药理增强剂的药剂以及与或不与预防或治疗HIV的另外的化合物组合使用。这样的药理增强剂(或药代动力学增进剂)的实例包括,但不限于,利托那韦、GS-9350和SPI-452。

[0087] 利托那韦是10-羟基-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-1-1[2-(1-甲基乙基)-4-噻唑基]-3,6-二氧化-8,11-双(苯基甲基)-2,4,7,12-四氮杂十三烷-13-酸,5-噻唑基甲基酯[5S-(5S*,8R*,10R*,11R*)]并且可作为Norvir获自Abbott park, Illinois的Abbott Laboratories。利托那韦是指示与其它抗逆转录病毒剂一起用于治疗HIV感染的HIV蛋白酶抑制剂。利托那韦也抑制P450介导的药物代谢以及P-糖蛋白(Pgp)细胞转运系统,由此使得活性化合物在生物体内的浓度提高。

[0088] GS-9350是Foster City California的Gilead Sciences作为药理增强剂开发的化合物。

[0089] SPI-452是Gaithersburg, Maryland的Sequoia Pharmaceuticals作为药理增强剂开发的化合物。

[0090] 在本发明的一个实施方案中,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物与利托那韦组合使用。在一个实施方案中,该组合是口服固定剂量组合。在另一实施方案中,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物配制为长效肠胃外注射剂,且利托那韦配制为口服组合物。在一个实施方案中,药盒含有配制为长效肠胃外注射剂的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和配制为口服组合物的利托那韦。在另一实施方案中,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物配制为长效肠胃外注射剂,且利托那韦配制为可注射组合物。在一个实施方案中,药盒含有配制为长效肠胃外注射剂的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和配制为可注射组合物的利托那韦。

[0091] 在本发明的另一实施方案中,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物与GS-9350组合。在一个实施方案中,该组合是口服固定剂量组合。在另一实施方案中,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物配制为长效肠胃外注射剂,且GS-9350配制为口服组合物。在一个实施方案中,提供了含有配制为长效肠胃外注射剂的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和配制为口服组合物的GS-9350的药盒。在另一实施方案中,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物配制为长效肠胃外注射剂,且GS-9350配制为可注射组合物。在一个实施方案中是含有配制为长效肠胃外注射剂的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和配制为可注射组合物的GS-9350的药盒。

[0092] 在本发明的一个实施方案中,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物与SPI-452组合使用。在一个实施方案中,该组合是口服固定剂量组合。在另一实施方案中,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物配制为长效肠胃外注射剂,且SPI-452配制为口服组合物。在一个实施方案中,提供了含有配制为长效肠胃外注射剂的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和配制为口服组合物的SPI-452的药盒。在另一实施方案中,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物配制为长效肠胃外注射剂,且SPI-452配制为可注射组合物。在一个实施方案中,提供了含有配制为长效肠胃外注射剂的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物和配制为可注射组合物的SPI-452的药盒。

[0093] 在本发明的一个实施方案中,式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物与先前提交的PCT/CN2011/0013021中所见的化合物组合使用,该文献经此引用并入本文。

[0094] 上述其它治疗剂在与本文所述的化学实体组合使用时,可以例如以Physicians' Desk Reference (PDR)中指示的或如本领域普通技术人员以其它方式确定的那些量使用。

[0095] 在本发明的另一实施方案中,提供了一种治疗至少部分由病毒的逆转录病毒家族中的病毒介导的哺乳动物的病毒感染的方法,所述方法包括向已被诊断为具有所述病毒感染或有发生所述病毒感染的风险的哺乳动物给药式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物。

[0096] 在本发明的另一实施方案中,提供了一种治疗至少部分由病毒的逆转录病毒家族中的病毒介导的哺乳动物的病毒感染的方法,所述方法包括向已被诊断为具有所述病毒感染或有发生所述病毒感染的风险的哺乳动物给药式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其中所述病毒是HIV病毒。在一些实施方案中,所述HIV病毒是HIV-1病毒。

[0097] 在本发明的另一实施方案中,提供了一种治疗至少部分由病毒的逆转录病毒家族中的病毒介导的哺乳动物的病毒感染的方法,所述方法包括向已被诊断为具有所述病毒感染或有发生所述病毒感染的风险的哺乳动物给药式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其进一步包括给药治疗有效量的一种或多种有效对抗HIV病毒的药剂。

[0098] 在本发明的另一实施方案中,提供了一种治疗至少部分由病毒的逆转录病毒家族中的病毒介导的哺乳动物的病毒感染的方法,所述方法包括向已被诊断为具有所述病毒感染或有发生所述病毒感染的风险的哺乳动物给药式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其进一步包括给药治疗有效量的一种或多种有效对抗HIV病毒的药剂,其中所述有效对抗HIV病毒的药剂选自核苷酸逆转录酶抑制剂;非核苷酸逆转录酶抑制剂;蛋白酶抑制剂;进入、附着和融合抑制剂;整合酶抑制剂;成熟抑制剂;CXCR4抑制剂;和CCR5抑制剂。

[0099] 在本发明的另一实施方案中,提供了一种预防至少部分由病毒的逆转录病毒家族中的病毒介导的哺乳动物的病毒感染的方法,所述方法包括向已被诊断为具有所述病毒感

染或有发生所述病毒感染的风险的哺乳动物给药式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物。

[0100] 在本发明的另一实施方案中,提供了一种预防至少部分由病毒的逆转录病毒家族中的病毒介导的哺乳动物的病毒感染的方法,所述方法包括向已被诊断为具有所述病毒感染或有发生所述病毒感染的风险的哺乳动物给药式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其中所述病毒是HIV病毒。在一些实施方案中,所述HIV病毒是HIV-1病毒。

[0101] 在本发明的另一实施方案中,提供了一种预防至少部分由病毒的逆转录病毒家族中的病毒介导的哺乳动物的病毒感染的方法,所述方法包括向已被诊断为具有所述病毒感染或有发生所述病毒感染的风险的哺乳动物给药式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其进一步包括给药治疗有效量的一种或多种有效对抗HIV病毒的药剂。

[0102] 在本发明的另一实施方案中,提供了一种预防至少部分由病毒的逆转录病毒家族中的病毒介导的哺乳动物的病毒感染的方法,所述方法包括向已被诊断为具有所述病毒感染或有发生所述病毒感染的风险的哺乳动物给药式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其进一步包括给药治疗有效量的一种或多种有效对抗HIV病毒的药剂,其中所述有效对抗HIV病毒的药剂选自核苷酸逆转录酶抑制剂;非核苷酸逆转录酶抑制剂;蛋白酶抑制剂;进入、附着和融合抑制剂;整合酶抑制剂;成熟抑制剂;CXCR4抑制剂;和CCR5抑制剂。

[0103] 在进一步的实施方案中,本发明的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物或其可药用盐选自上表1中所列的化合物。

[0104] 表1的化合物根据下述合成方法、一般方案和实施例合成。

[0105] 在另一实施方案中,提供了包含可药用稀释剂和治疗有效量的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物或其可药用盐的药物组合物。

[0106] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其可药用盐选自表1中所列的化合物。

[0107] 本发明的化合物可以以可药用盐的形式供应。术语“可药用盐”是指由可药用的无机和有机酸和碱制成的盐。相应地,“化合物或其可药用盐”背景中的词语“或”被理解是指化合物或其可药用盐(二择一),或化合物及其可药用盐(组合)。

[0108] 本文所用的术语“可药用”是指在合理医学判断的范围内适合与人类和动物的组织接触使用而没有过度毒性、刺激或其它问题或并发症的那些化合物、材料、组合物和剂型。技术人员会认识到,可以制备根据式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物的可药用盐。这些可药用盐可在该化合物的最终分离和提纯过程中原位制备,或通过单独地使纯化的化合物以其游离酸或游离碱形式分别与合适的碱或酸反应来制备。

[0109] 本发明的化合物的示例性的可药用酸式盐可由下列酸制备,包括但不限于甲酸、乙酸、丙酸、苯甲酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、马来酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、nitic、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、异柠檬酸、三氟乙酸、扑酸、丙酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、草乙酸、油酸、硬脂酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、烟酸、苯基乙酸、扁桃酸、帕莫酸(扑酸)、甲磺酸、磷酸、膦酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羟基乙磺酸、磺胺酸、硫酸、水杨酸、环己基氨基磺酸、藻酸(algenic)、β-羟基丁酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。优选可药用盐包括盐酸和三氟乙酸的盐。

[0110] 本发明的化合物的示例性的可药用无机碱式盐包括金属离子。更优选的金属离子包括,但不限于,适当的碱金属盐、碱土金属盐和其它生理上可接受的金属离子。衍生自无

机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、三价锰盐、二价锰、钾、钠、锌等并且呈它们的常见化合价。示例性的碱式盐包括铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌。另一些示例性的碱式盐包括铵、钙、镁、钾和钠盐。再另一些示例性的碱式盐包括例如氢氧化物、碳酸盐、氢化物和醇盐，包括NaOH、KOH、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、NaH和叔丁醇钾。

[0111] 衍生自可药用的有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐，所述胺部分包括三甲胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因；取代胺，包括天然存在的取代胺；环胺；季铵阳离子；和碱性离子交换树脂，如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺(glucamine)、氨基葡萄糖(glucosamine)、组氨酸、海巴明(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0112] 本领域技术人员可通过常规手段由本发明的相应化合物制备所有上述盐。例如，本发明的可药用盐可由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成。通常，可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备这样的盐；通常，非水介质，如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。该盐可从溶液中沉淀并通过过滤收集或可通过溶剂的蒸发回收。该盐中的离子化程度可从完全离子化到几乎未离子化不等。合适的盐的清单可见于Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第1418页, 其只有关于合适的盐的清单的公开内容经此引用并入本文。

[0113] 本发明的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物可以以非溶剂化和溶剂化形式存在。术语“溶剂化物”包含本发明的化合物和一种或多种可药用的溶剂分子，例如乙醇。当所述溶剂是水时，使用术语“水合物”。可药用溶剂化物包括水合物和其它溶剂化物，其中结晶溶剂可能被同位素取代，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

[0114] 含有一个或多个不对称碳原子的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物可作为两种或更多种立体异构体存在。如果式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物含有烯基或亚烯基或环烷基，几何顺式/反式(或Z/E)异构体是可能的。如果该化合物含有例如酮基或肟基或芳族部分，可发生互变异构(“互变异构现象”)。因此单一化合物可能表现出多于一种类型的异构现象。

[0115] 在本发明要求保护的化合物的范围内包括式(I)、(II)、(Ia)和(IIa)的化合物的所有立体异构体、几何异构体和互变异构形式，包括表现出多于一种类型的异构现象的化合物，和其一种或多种的混合物。还包括酸加成盐或碱式盐，其中抗衡离子是旋光的，例如D-乳酸盐或L-赖氨酸，或外消旋的，例如DL-酒石酸盐或DL-精氨酸。

[0116] 可通过本领域技术人员公知的常规技术，例如色谱法和分级结晶来分离顺式/反式异构体。

[0117] 用于制备/分离独立的对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯的前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。

[0118] 或者，外消旋物(或外消旋前体)可与合适的旋光化合物，例如醇反应，或在式(I)或(II)的化合物含有酸性或碱性部分的情况下，与酸或碱，如酒石酸或1-苄基乙基胺反应。所得非对映异构体混合物可通过色谱法和/或分级结晶分离，并通过技术人员公知的手段

将一种或两种非对映异构体转化成相应的纯对映异构体。

[0119] 本发明的手性化合物(及其手性前体)可在树脂上使用色谱法,通常HPLC,以对映体富集形式获得,使用不对称固定相和由含有0至50%,通常2至20%的异丙醇和0至5%的烷基胺,通常0.1%二乙胺的烃(通常庚烷或己烷)组成的流动相。洗脱液的浓缩提供富集的混合物。

[0120] 可通过本领域技术人员已知的常规技术分离立体异构体的混合物[参见,例如,“Stereochemistry of Organic Compounds”, E L Eliel (Wiley, New York, 1994).]。

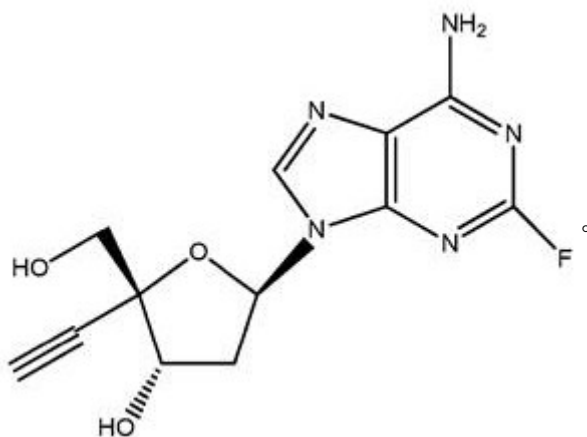
[0121] 本发明包括所有可药用的同位素标记的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子替代。

[0122] 适合并入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素,如 ^2H 和 ^3H ,碳的同位素,如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氯的同位素,如 ^{36}Cl ,氟的同位素,如 ^{18}F ,碘的同位素,如 ^{123}I 和 ^{125}I ,氮的同位素,如 ^{13}N 和 ^{15}N ,氧的同位素,如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,磷的同位素,如 ^{32}P ,和硫的同位素,如 ^{35}S 。

[0123] 某些同位素标记的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,例如包含放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。考虑到它们易并入和现成的检测手段,放射性同位素氚,即 ^3H 和碳-14,即 ^{14}C ,特别可用于此用途。用更重的同位素,如氘,即 ^2H 取代可提供由更高的代谢稳定性带来的某些治疗优点,例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求,因此在一些情况中可能是优选的。

[0124] 通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文中描述的方法类似的方法,使用适当的同位素标记试剂代替之前使用的非标记试剂来制备同位素标记的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物。

[0125] 本发明的化合物可作为前药给药。在一个实施方案中,本发明的化合物是例如美国专利No. 7,339,053中公开的4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)的前药,EFdA是下式的核苷逆转录酶抑制剂:



[0126] 一种优选的前药是二十烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯及其可药用盐。该前药可用,因为它们能够调节物理化学性质、促进多种给药范式(multiple dosing paradigms)和改进活性母体药物(EFdA)的药代动力学和/或药效学性质。更具体地,EFdA具有相对较高的水溶解度,以致其不适合缓慢释放的长效肠胃外给药。有利地,本发明的EFdA的前药能够具有显著降低的水溶解度,这在一些情况下可促进缓慢释放的肠胃外给药模式。另外,本发明的EFdA的前药也可减少或

消除在EFdA本身的肠胃外给药时发生的与EFdA的高局部浓度相关的不合意的注射部位反应。此外,本发明的EFdA的前药在一些情况下还可提供与EFdA相比增强的抗病毒持久性。

[0127] 本文所述的化学实体和实体的组合的给药可通过发挥类似效用的药剂的任何公认给药模式进行,包括,但不限于,口服、舌下、皮下、静脉内、鼻内、局部、透皮、腹膜内、肌肉内、肺内、阴道、直肠或眼内。在一些实施方案中,使用口服或肠胃外给药。给药的实例包括但不限于口服每七天一次、肌肉内每八周一次或皮下每六个月一次。

[0128] 药物组合物或制剂包括固体、半固体、液体和气雾剂剂型,例如片剂、胶囊、粉剂、液体、混悬剂、栓剂、气雾剂等。该化学实体还可以以缓释或控释剂型给药,包括储库(depot)注射剂、渗透泵、丸剂、透皮(包括电转运)贴剂等,以便以预定速率长期和/或定时脉冲给药。在某些实施方案中,该组合物以适合单次给药精确剂量的单位剂型提供。

[0129] 本文所述的化学实体可以独自或更通常与常规药物载体、赋形剂等(例如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁等)结合给药。如果需要,该药物组合物还可含有次要量的无毒辅助物质,如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂等(例如乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、山梨糖醇酐单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯等)。通常,根据预期给药模式,该药物组合物含有按重量计大约0.005%至95%;在某些实施方案中大约0.5%至50%的化学实体。制备此类剂型的实际方法是本领域技术人员已知的或显而易见的;例如参见*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。

[0130] 在某些实施方案中,该组合物呈丸剂或片剂形式,因此该组合物除活性成分外还含有稀释剂,如乳糖、蔗糖、磷酸氢钙等;润滑剂,如硬脂酸镁等;和粘合剂,如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯基吡咯烷、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在另一固体剂型中,将粉剂、药丸(marume)、溶液或混悬剂(例如在碳酸亚丙酯、植物油或甘油三酯中)包封在明胶胶囊中。

[0131] 液体可给药组合物可以例如通过将至少一种化学实体和任选的药物助剂在载体(例如水、盐水、葡萄糖水、甘油、二醇、乙醇等)中溶解、分散等以形成溶液或混悬液来制备。注射剂可以以常规形式制备,作为液体溶液或混悬剂,作为乳剂,或为适合在注射前溶解或悬浮在液体中的固体形式。这样的肠胃外组合物中所含的化学实体的百分比极大取决于其具体性质以及该化学实体的活性和对象的需要。但是,在溶液中可使用0.01%至10%的活性成分百分比,如果该组合物是固体,活性成分百分比会更高,其随后稀释成上述百分比。在某些实施方案中,该组合物可在溶液中包含大约0.2%至2%的活性剂。

[0132] 本文所述的化学实体的药物组合物也可作为气雾剂或喷雾器溶液,或作为吹入用的微细粉剂,独自或与惰性载体如乳糖结合,给药于呼吸道。在这种情况下,该药物组合物的粒子具有小于50微米,在某些实施方案中小于10微米的直径。

[0133] 通常,所提供的化学实体通过发挥类似效用的药剂的任何公认给药模式以治疗有效量给药。该化学实体,即活性成分的实际量取决于许多因素,如要治疗的疾病的严重性、对象的年龄和相对健康状况、所用化学实体的效力、给药途径和形式和其它因素。该药物可以每天给药多于一次,如每天一次或两次。

[0134] 通常,化学实体作为药物组合物通过下列途径中的任一种给药:口服、全身(例如透皮、鼻内或通过栓剂)或肠胃外(例如肌肉内、静脉内或皮下)给药。在某些实施方案中,可以使用具有可根据患病程度调节的方便的每日给药方案的口服给药。组合物可呈片剂、丸剂、

胶囊、半固体、粉剂、缓释制剂、溶液、混悬剂、酏剂、气雾剂或任何其它适当组合物的形式。所提供的化学实体的另一给药方式是吸入。

[0135] 制剂的选择取决于各种因素,如给药模式和原料药的生物利用度。为了通过吸入给药,该化学实体可配制为液体溶液、混悬剂、气雾喷射剂或干粉,并加载到适用于给药的分配器中。有几种类型的药物吸入装置-喷雾吸入器、定量吸入器(MDI)和干粉吸入器(DPI)。喷雾装置产生高速空气流,这使治疗剂(其以液体形式配制)以雾状喷射,其被携带到患者的呼吸道中。MDI通常是与压缩气体一起包装的制剂。在启动时,该装置借助压缩气体排出测得量的治疗剂,由此提供给药设定量的药剂的可靠方法。DPI以自由流动的粉末形式分配治疗剂,其可以在通过该装置呼吸的过程中分散在患者的吸入空气流中。为了获得自由流动的粉末,治疗剂与赋形剂如乳糖一起配制。将测得量的治疗剂储存在胶囊形式中并随每次启动分配。

[0136] 最近,已经基于通过增加表面积,即降低粒度来提高生物利用度的原理为表现出差生物利用度的药物开发了药物组合物。例如,美国专利No. 4,107,288描述了具有在10至1,000 nm尺寸范围内的粒子的药物制剂,其中活性材料负载在大分子交联基质上。美国专利No. 5,145,684描述了药物制剂的生产,其中在表面改性剂存在下将原料药粉碎成纳米粒子(平均粒度400 nm),然后分散在液体介质中以提供表现出明显高的生物利用度的药物制剂。

[0137] 该组合物由通常至少一种本文所述的化学实体以及至少一种可药用赋形剂组成。可接受的赋形剂是无毒的,有助于给药,并且不会不利地影响所述至少一种本文所述的化学实体的治疗益处。这样的赋形剂可以是本领域技术人员通常可得任何固体、液体、半固体赋形剂,或在气雾剂组合物的情况下,气体赋形剂。

[0138] 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽糖、米、粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、氯化钠、脱脂奶粉等。液体和半固体赋形剂可选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。注射液用的液体载体包括水、盐水、葡萄糖水溶液和二醇。

[0139] 压缩气体可用于以气雾剂形式分散本文所述的化学实体。适用于此目的的惰性气体是氮气、二氧化碳等。在E. W. Martin编辑的Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, 第18版, 1990)中描述了其它合适的药物赋形剂和它们的制剂。

[0140] 该化学实体在组合物中的量可以在本领域技术人员所用的全范围内变动。通常,该组合物以重量百分比(重量%)计含有基于总组合物计大约0.01-99.99重量%的至少一种本文所述的化学实体,余量是一种或多种合适的药物赋形剂。在某些实施方案中,所述至少一种本文所述的化学实体以大约1-80重量%的量存在。

[0141] 在各种实施方案中,本发明的药物组合物包含式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物、其盐和上述的组合。

[0142] 合成方法

合成方法可使用易得的原材料,使用下列一般方法和程序。要认识到,如果给出典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等),除非另行规定,也可使用其它工艺条件。最佳反应条件可随所用的特定反应物或溶剂而变,但本领域技术

人员可通过常规优化程序确定这样的条件。

[0143] 另外,本发明的方法可使用保护基以防止某些官能团发生不想要的反应。适用于各种官能团的保护基以及适用于特定官能团的保护和脱保护的条件是本领域众所周知的。例如,在T. W. Greene和G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley, New York, 1999和其中引用的参考文献中描述了许多保护基。

[0144] 此外,所提供的化学实体可含有一个或多个手性中心,这样的化合物可作为纯立体异构体,即作为独立的对映异构体或非对映异构体,或作为立体异构体富集的混合物制备或分离。除非另行指明,所有这样的立体异构体(和富集混合物)包括在本说明书的范围内。可以使用例如本领域中公知的旋光原材料或立体选择性试剂制备纯的立体异构体(或富集混合物)。或者,可以使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等分离此类化合物的外消旋混合物。

[0145] 下列反应的原材料是众所周知的化合物或可通过已知程序或其明显修改形式制备。例如,许多原材料可获自商业供应商,如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Ernka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。另一些可通过标准参考文本,如Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, 第1-15卷(John Wiley and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, 第1-5卷和Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, 第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 第4版)和Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)中描述的程序或其明显修改形式制备。

[0146] 除非作出相反的规定,本文所述的反应可在大气压下,通常在-78℃至200℃的温度范围内进行。此外,除非实施例中使用或除非另行规定,反应时间和条件意为近似值,例如,在大约大气压下在大约-78℃至大约110℃的温度范围内进行大约1至大约24小时;保持运行整夜的反应平均为大约16小时。

[0147] 术语“溶剂”、“有机溶剂”和“惰性溶剂”各自是指在与其一起描述的反应条件下呈惰性的溶剂,包括例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、亚甲基氯(或二氯甲烷)、乙醚、甲醇、N-甲基吡咯烷酮(“NMP”)、吡啶等。

[0148] 如果需要,可通过任何合适的分离或提纯程序,例如过滤、萃取、结晶、柱色谱法、薄层色谱法或厚层色谱法或这些程序的组合来实现本文所述的化学实体和中间体的分离和提纯。合适的分离和离析程序的具体说明可参考下文中的实施例。但是,也可使用其它等效的分离或离析程序。

[0149] 当需要时,可通过本领域技术人员已知的方法拆分(R)-和(S)-异构体,例如通过形成非对映异构体盐或络合物,其可例如通过结晶分离;通过形成非对映异构衍生物,其可例如通过结晶、气-液或液相色谱法分离;一种对映异构体与对映异构体特异性试剂的选择性反应,例如酶促氧化或还原,接着分离修饰和未修饰的对映异构体;或在手性环境中,例如在手性载体,如带有键合的手性配体的二氧化硅上,或在手性溶剂存在下的气-液或液相色谱法。或者,可通过使用旋光试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成或通过经不对称转换将一种对映异构体转化成另一对映异构体来合成特定的对映异构体。

[0150] 实施例和一般合成

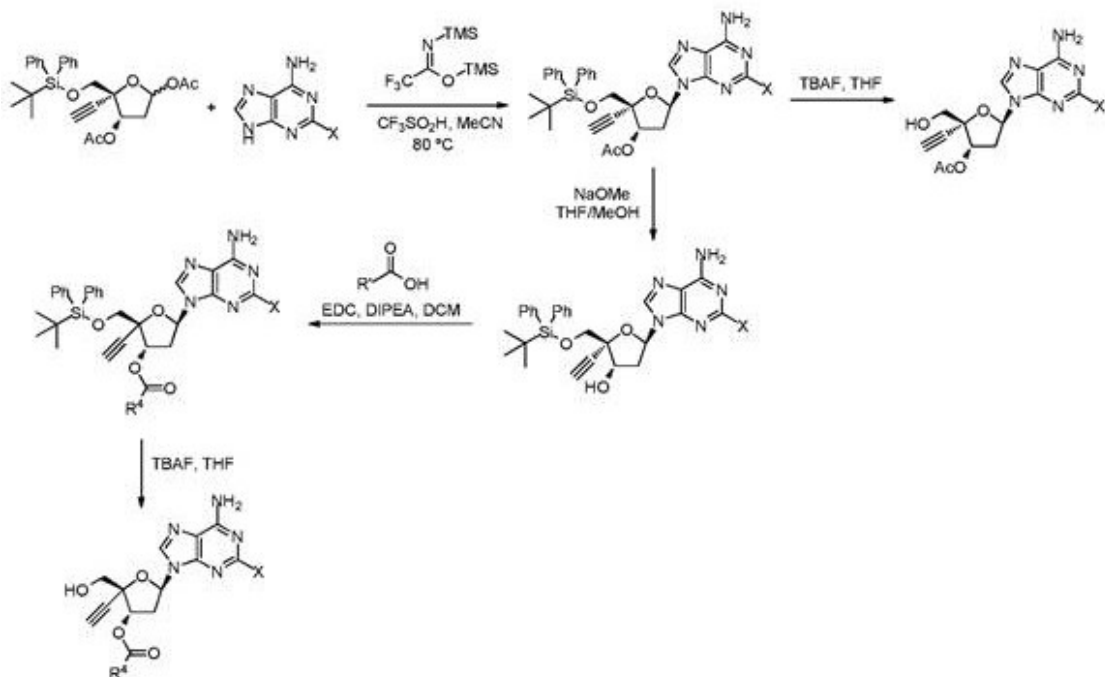
下列实施例和预示性合成方案用于更充分描述制备和利用上述发明的方式。要理解的是,这无论如何不限制本发明的真实范围,而是为举例说明提供。除非另行规定,下列缩写具有下列含义。如果没有定义缩写,其具有公认含义。

aq.	= 含水的
μL	= 微升
μM	= 微摩尔的
NMR	= 核磁共振
Boc	= 叔丁氧基羰基
Br	= 宽峰
Cbz	= 苄氧基羰基
D	= 二重峰
Δ	= 化学位移
°C	= 摄氏度
DCM	= 二氯甲烷
Dd	= 双二重峰
	DMAP = 4-二甲基氨基吡啶
DMEM	= Dulbecco's 改良伊格尔培养基
DMF	= N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	= 二甲亚砜
EtOAc	= 乙酸乙酯
G	= 克
h 或 hr	= 小时
HCV	= 丙型肝炎病毒
HPLC	= 高效液相色谱法
Hz	= 赫兹
IU	= 国际单位
IC ₅₀	= 50%抑制下的抑制浓度
J	= 耦合常数(除非另行指明,以 Hz 给出)
M	= 多重峰
M	= 摩尔的
M+H ⁺	= 母体质谱峰+H ⁺
Mg	= 毫克
Min	= 分钟
mL	= 毫升
mM	= 毫摩尔的
Mmol	= 毫摩尔
MS	= 质谱
Nm	= 纳摩尔的
Ppm	= 百万分之份数
q.s.	= 足量
S	= 单峰
RT	= 室温
sat.	= 饱和

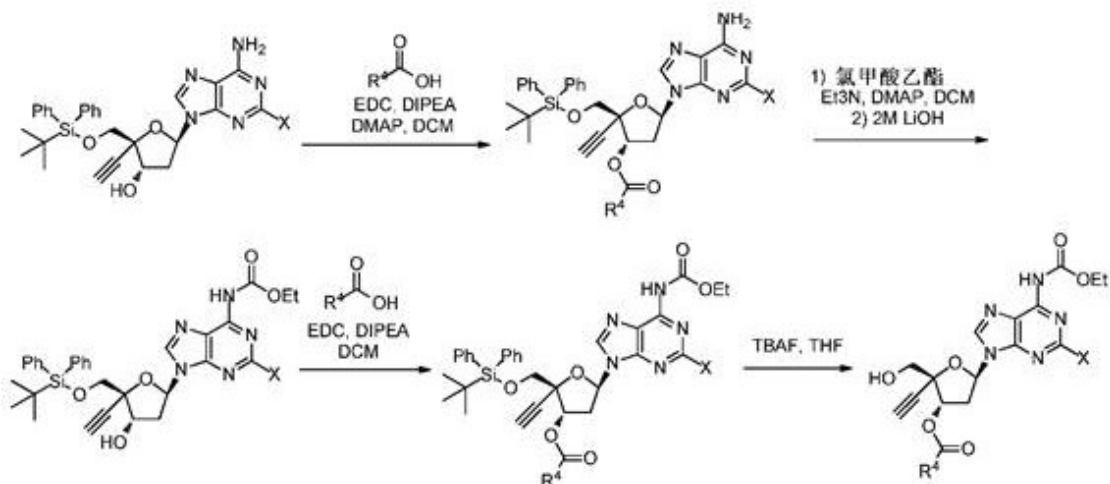
T	= 三重峰
TBDPS	= 叔丁基二苯基甲硅烷基
TEA	= 三乙胺
TFA	= 三氟乙酸
THF	= 四氢呋喃
TMS	= 三甲基甲硅烷基

[0151] 在某些实施方案中可通过下述一般预示性合成方案I至III制备本发明的各种化合物:

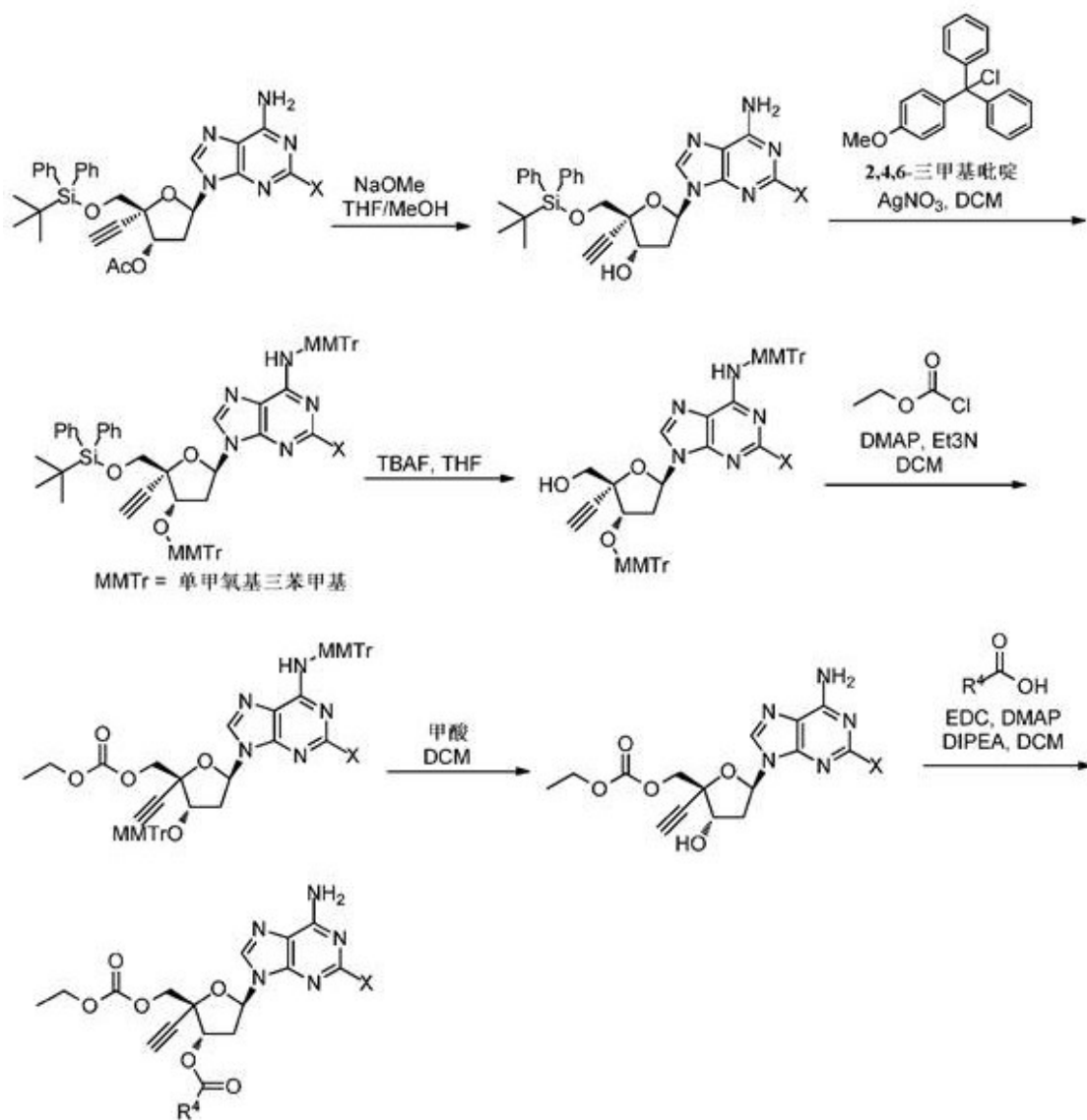
方案I



方案II



方案III



其中：

AC=乙酰基

ACo=乙酸酯

AgNO₃=硝酸银

DCM= 二氯甲烷

DIPEA= N,N-二异丙基乙基胺

DIPEA= N,N-二异丙基乙基胺

DMAP= 4-二甲氨基吡啶

EDC= 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺

Et₃N=三乙胺

LiOH= 氢氧化锂

MeCN=乙腈

NaOMe= 甲醇钠

OEt= 乙氧基

Ph= 苯基

TBAF= 氟化四-正丁基铵

并且其中X和R⁴如上文定义。

[0152] 在Varian波谱仪上记录¹H NMR谱。化学位移以百万分之份数(ppm, δ单位)表示。耦合常数以赫兹(Hz)为单位。分裂模式描述了表观多重性并被标作s(单峰)、d(二重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、quint(五重峰)、m(多重峰)、br(宽)。

[0153] 在Waters (Acquity)上记录分析低分辨率质谱(MS)。使用下文描述的下列条件。

[0154] MS条件:

仪器: Waters SQD

序列号: F06SQD018N

扫描模式: 交替正/负电喷雾

扫描范围: 125-1200 amu

扫描时间: 150msec

扫描间延迟: 50msec

LC条件:

在Phenomenex Kinetex 1.7um上进行UPLC分析

2.1 x 50mm XB-C18柱在40℃.

使用PLN0(使用针溢出的部分定量环(partial loop with needle overfill))注射模式注入0.2uL样品。

[0155] 所用梯度是:

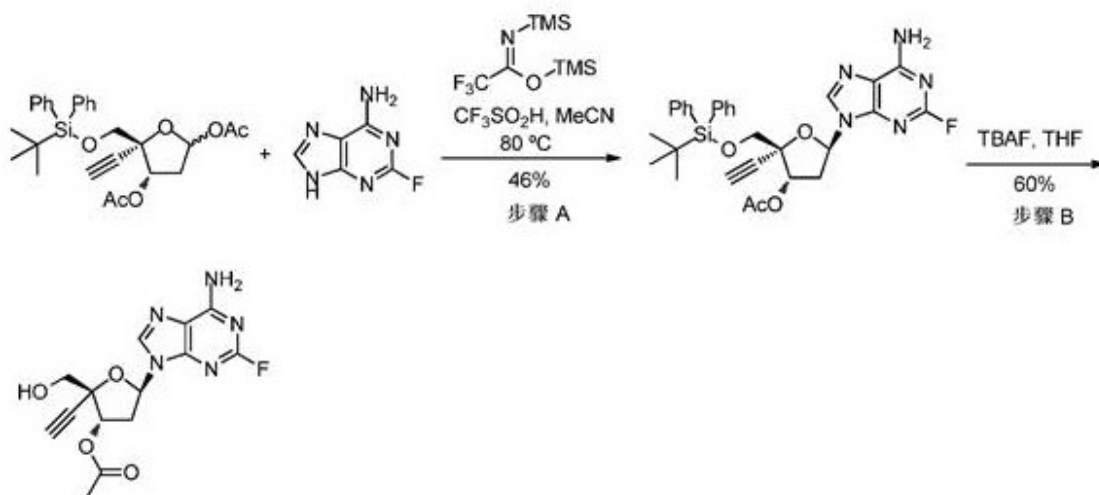
流动相A: 水 + 0.2% v/v甲酸

流动相B: 乙腈 + 0.15% v/v甲酸

时间	%A	%B	流速
0.00 min	95	5	1 ml/min
1.1 min	1	99	1 ml/min
1.5 min	1	99	1 ml/min

通过在40Hz下扫描的从210至350nm的总和吸光度信号提供UV检测。

[0156] 实施例1: 乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



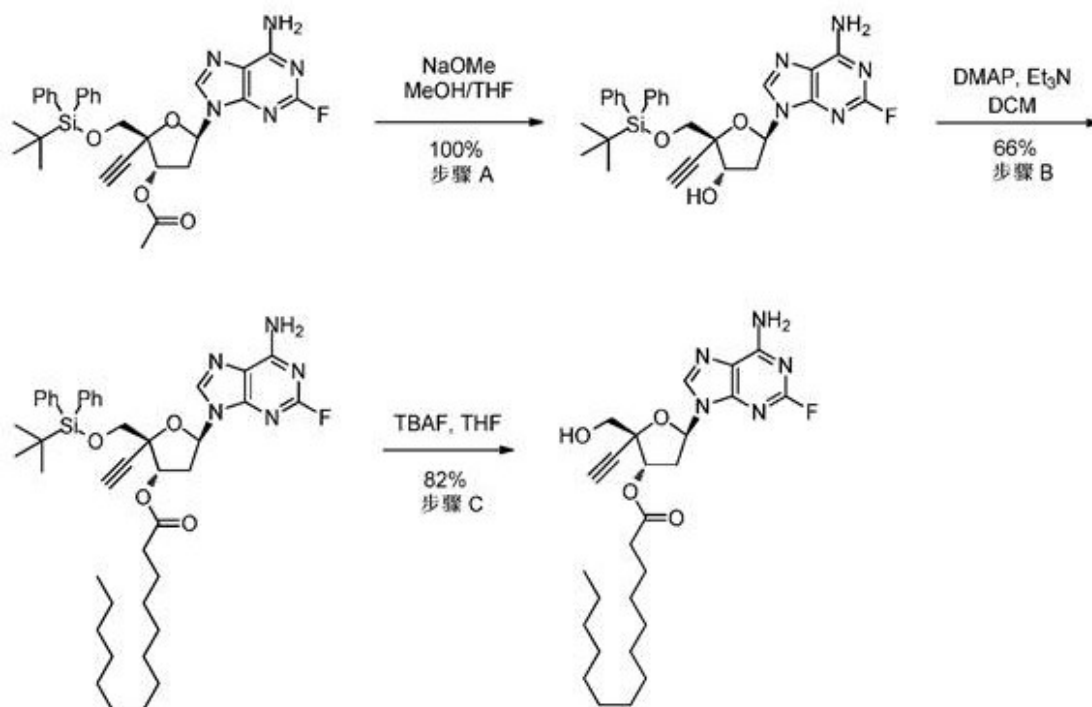
步骤A: 乙酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯。在螺旋盖玻璃压力容器在氮气气氛下用2,2,2-三氟-N- (三甲基甲硅烷基) 乙酰亚胺酸三甲基甲硅烷基酯 (1.89 mL, 7.12 mmol) 处理2-氟-9H-嘌呤-6-胺 (0.545 g, 3.56 mmol) 在无水MeCN (10 mL) 中的悬浮液并在油浴中在搅拌下加热到80°C。在45分钟后大多数固体已溶解。该溶液用溶解在MeCN (9 mL) 中的二乙酸 (4S,5R) -5- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -5-乙炔基四氢呋喃-2,4-二基酯 (1.14 g, 2.37 mmol, 根据*Org. Lett.*, Vol. 13, No. 19, 2011制备) 处理,接着用新鲜制备的0.2M三氟甲磺酸/MeCN (2.37 mL, 0.474 mmol) (通过将44 μ L三氟甲磺酸溶解在2.5 mL MeCN中制备) 处理。将温度保持在80°C。在80°C下1.5小时后,LCMS表明完全反应。将溶液冷却到RT,通过加入1M HCl水溶液 (3 mL) 淬灭。在短暂搅拌混合物后,其在饱和NaHCO₃水溶液和EtOAc之间分配并分离各相。水相用EtOAc萃取 (2x)。合并的EtOAc溶液经Na₂SO₄干燥并减压浓缩以产生棕褐色固体。对这种材料施以快速色谱法 (硅胶, 0-100% EtOAc/DCM) 并分离较高R_f组分以提供为白色固体的标题化合物 (0.63 g, 46%)。C₃₀H₃₂FN₅O₄Si的LCMS (ESI) m/z计算值: 573.2,实测值: 574.4 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇 -d₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 4H), 7.26 - 7.45 (m, 6H), 6.39 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 7.0, 5.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.05 - 3.18 (m, 2H), 2.64 - 2.74 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.97 - 1.04 (m, 9H)。

[0157] **步骤B:** 乙酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基)四氢呋喃-3-基酯。在环境温度下向乙酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯 (29 mg, 0.051 mmol) 在THF (0.5 mL) 中的溶液中加入TBAF在THF中的1M溶液 (0.061 mL, 0.061 mmol) 并将混合物搅拌45分钟。浓缩混合物,然后在硅胶上提纯 (4 g柱, 0-10% DCM/MeOH) 以提供为白色固体的标题化合物 (10 mg, 60%)。C₁₄H₁₄FN₅O₄的LCMS (ESI) m/z计算值: 335.1,实测值: 336.2 (M+1)⁺。

¹H NMR (400MHz, 甲醇 -d₄) δ
 = 8.26 (s, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 1H), 5.70 (dd, J=3.1, 6.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J=12.1 Hz, 1H),
 3.82 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.15 (s,
 3H).

[0158] 实施例2: 十四烷酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2-(羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯



步骤A: (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-醇. 向乙酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯 (2.30 g, 4.01 mmol) 在1:1 THF/MeOH (8 mL) 中的搅拌溶液中加入25% NaOMe/MeOH (0.130 g, 0.601 mmol)。所得溶液在室温下搅拌。在30分钟后LCMS表明完全反应。溶液用乙酸 (0.459 mL, 8.02 mmol) 处理并在减压下浓缩至干。残留物在8:2氯仿/iPrOH和半饱和NaHCO₃水溶液之间分配,并分离各相。水相用另外三份8:2氯仿/iPrOH萃取。合并的有机溶液经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩至干以提供为白色固体的标题化合物 (2.13 g, 100%)。C₂₈H₃₀FN₅O₃Si的LCMS (ESI) m/z计算值: 531.2,实测值: 532.3 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.27 (s, 1H), 7.97 - 7.73 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 6.27 (dd, J = 3.5, 8.2 Hz, 1H), 5.73 - 5.69 (m, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.34 (br s, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).

[0159] 步骤B: 十四烷酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯. 在0℃下向 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-醇 (31 mg, 0.058 mmol) 和DMAP (7.12 mg, 0.058 mmol) 在DCM (0.5 mL) 中的搅拌溶液中

加入三乙胺(0.024 mL, 0.175 mmol),接着加入十四烷酰氯(28.8 mg, 0.117 mmol)在DCM(0.2 mL)中的溶液。将混合物升温至环境温度并搅拌整夜。浓缩混合物,然后在硅胶上提纯(4 g柱,0-50% DCM/EtOAc)以提供为无色残留物的标题化合物(28.6 mg, 66%)。 $C_{42}H_{56}FN_5O_4Si$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 741.4,实测值: 742.5 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz,

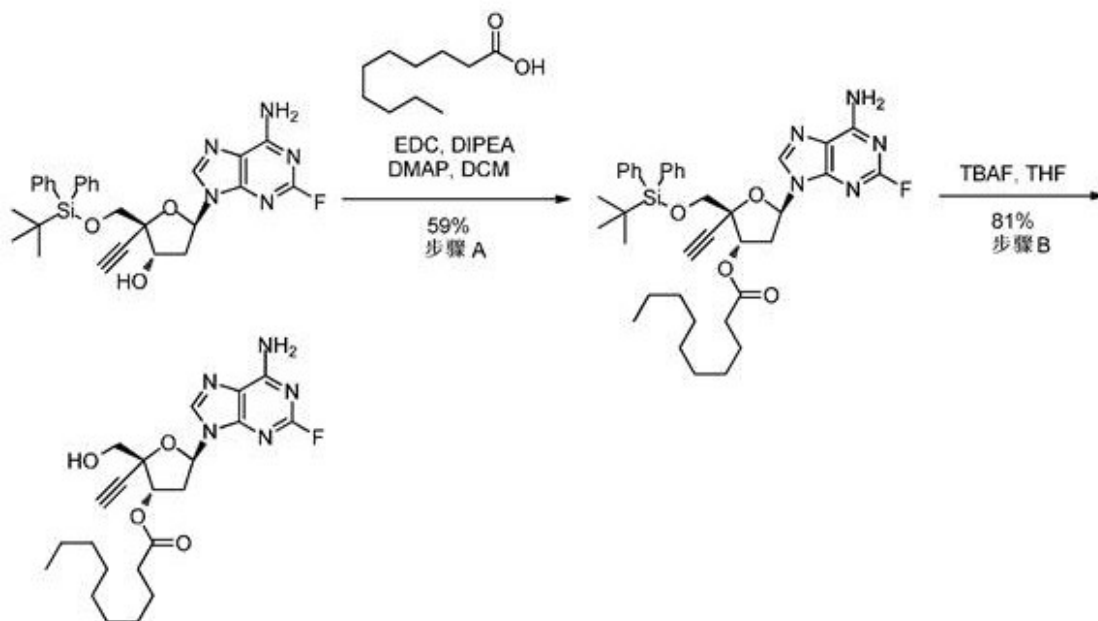
氯仿 -d) δ = 7.97 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.48 - 7.34 (m, 6H), 6.50 (dd, J = 6.2, 7.4 Hz, 1H), 5.93 (br s, 2H), 5.82 (dd, J = 4.1, 6.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.42 - 1.19 (m, 20H), 1.09 (s, 9H), 0.92 - 0.84 (m, 3H)。

[0160] 步骤C: 十四烷酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2-((羟甲基)四氢呋喃-3-基酯)。在环境温度下向十四烷酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯(28.6 mg, 0.039 mmol)在THF(0.500 mL)中的溶液中加入TBAF在THF中的1M溶液(0.070 mL, 0.070 mmol)。将混合物搅拌20分钟,用AcOH(6滴)处理,然后浓缩至干。残留物在硅胶上提纯(4 g柱,0-10% DCM/MeOH)以提供为无色残留物的标题化合物(16.2 mg, 82%)。 $C_{26}H_{38}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 503.3,实测值: 504.4 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.34 (s,

1H), 8.06 - 7.77 (m, 2H), 6.31 (dd, J = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 5.62 - 5.53 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.54 - 2.48 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.34 - 1.15 (m, 20H), 0.89 - 0.80 (m, 3H)。

[0161] 实施例3: 癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2-((羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



步骤A: 癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯。在环境温度下向 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-

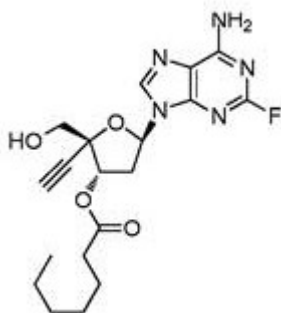
3-醇 (32.6 mg, 0.061 mmol)、癸酸 (21.13 mg, 0.123 mmol) 和 DMAP (7.49 mg, 0.061 mmol) 在 DCM (0.6 mL) 中的搅拌溶液中加入 EDC (35.3 mg, 0.184 mmol), 接着加入 DIPEA (0.054 mL, 0.307 mmol) 并将混合物搅拌整夜。浓缩混合物, 然后在硅胶上提纯 (4 g 柱, 0-50% DCM/EtOAc) 以提供为无色残留物的标题化合物 (24.7 mg, 59%)。C₃₈H₄₈FN₅O₄ 的 LCMS (ESI) m/z 计算值: 685.4, 实测值: 686.5 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ = 7.97 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.48 - 7.34 (m, 6H), 6.50 (dd, J = 6.2, 7.4 Hz, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.82 (dd, J = 3.9, 7.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.40 - 2.38 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.41 - 1.22 (m, 12H), 1.10 (s, 9H), 0.93 - 0.84 (m, 3H)。

[0162] 步骤B: 癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯。在环境温度下向癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯 (24.7 mg, 0.036 mmol) 在 THF (0.5 mL) 中的溶液中加入 TBAF 在 THF 中的 1M 溶液 (0.074 mL, 0.074 mmol)。将混合物搅拌 15 分钟, 用 AcOH (6 滴) 处理, 然后浓缩至干。残留物在硅胶上提纯 (4 g 柱, 0-10% DCM/MeOH) 以提供无色残留物。C₂₂H₃₀FN₅O₄ 的 LCMS (ESI) m/z 计算值: 447.2, 实测值: 448.3 (M+1)⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.34 (s, 1H), 8.10 - 7.73 (m, 2H), 6.31 (dd, J=6.4, 7.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.50 (m, 2H), 3.75 - 3.54 (m, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 1H, 重叠 DMSO 峰), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 1.68 - 1.48 (m, 2H), 1.25 (m, 12H), 0.90 - 0.76 (m, 3H)。

[0163] 实施例4: 庚酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯

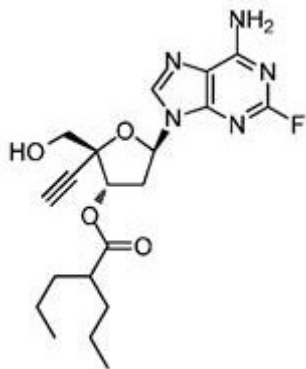


以类似于实施例3的方式制备标题化合物, 只是在步骤A中使用庚酸, 然后在步骤B中使用硅胶色谱法, 接着 RP-HPLC (C18, 10-100% MeCN/水, 含 0.1% FA) 提纯。C₁₉H₂₄FN₅O₄ 的 LCMS (ESI) m/z 计算值: 405.2, 实测值: 406.3 (M+1)⁺。

¹H NMR (400MHz, 甲醇 -d₄) δ = 8.27 (s, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 1H), 5.71 (dd, J=3.5, 6.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.45 - 1.24 (m, 6H), 0.96 - 0.86 (m, 3H)。

[0164] 实施例5: 2-丙基戊酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2-

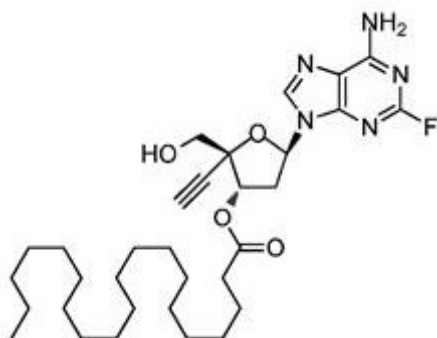
(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



以类似于实施例3的方式制备标题化合物,只是在步骤A中使用2-丙基戊酸。
 $C_{20}H_{26}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 419.2,实测值: 420.3 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.35 (s, 1H), 8.06 - 7.72 (m, 2H), 6.33 - 6.28 (m, 1H), 5.63 - 5.52 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 2H, 重叠DMSO峰), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 4H), 0.91 - 0.85 (m, 6H).

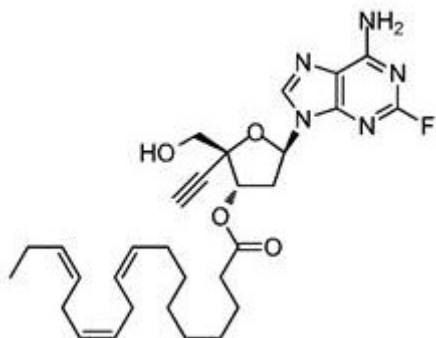
[0165] 实施例6:二十烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



以类似于实施例3的方式制备标题化合物,只是在步骤A中使用二十烷酸。
 $C_{32}H_{50}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 587.4,实测值: 588.6 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.34 (s, 1H), 8.06 - 7.76 (m, 2H), 6.31 (dd, J = 6.2, 7.8 Hz, 1H), 5.62 - 5.54 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H, 重叠DMSO峰), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 32H), 0.88 - 0.80 (m, 3H).

[0166] 实施例7:十八碳-9,12,15-三烯酸(9Z,12Z,15Z)-(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

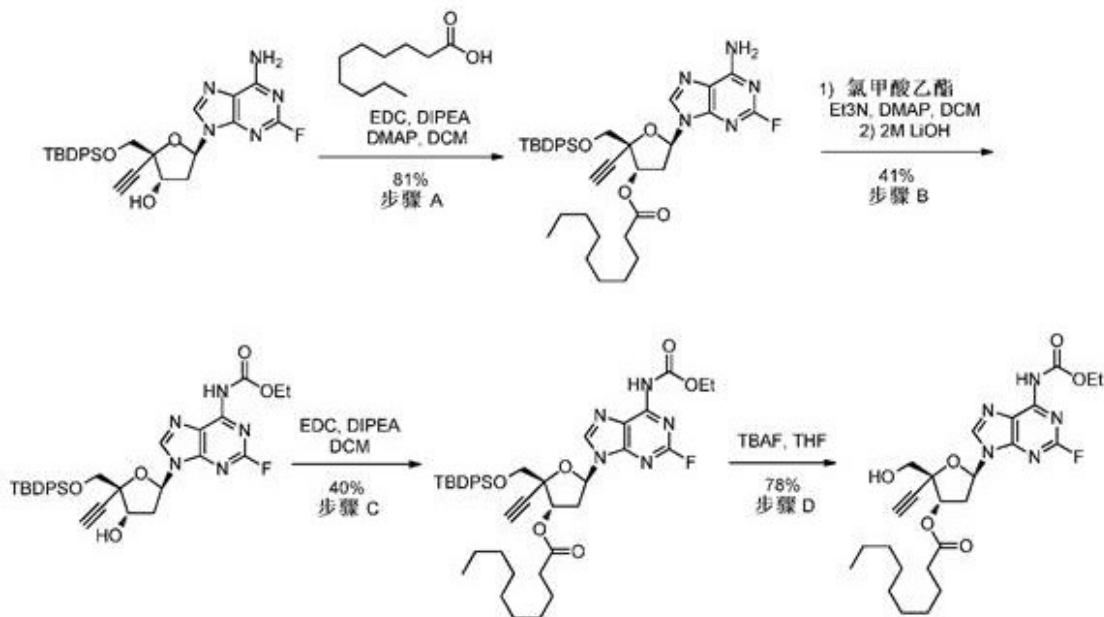


以类似于实施例3的方式制备标题化合物,只是在步骤A中使用(9Z,12Z,15Z)-十八碳-9,12,15-三烯酸。 $C_{30}H_{40}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 553.3,实测值: 554.3 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ =

7.84 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 5.5, 9.4 Hz, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 5.55 (dd, J = 3.1, 11.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.27 (m, 4H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.44 - 1.28 (m, 10H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0167] 实施例8: 癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-((乙氧基羰基)氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



步骤A: 癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯。在环境温度下向(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇(40.3 mg, 0.076 mmol)、癸酸(26.1 mg, 0.152 mmol)和DMAP(9.26 mg, 0.076 mmol)在DCM(0.6 mL)中的搅拌溶液中加入EDC(43.6 mg, 0.227 mmol),接着加入DIPEA(0.066 mL, 0.379 mmol)并将混合物搅拌130分钟。将混合物浓缩至干,然后在硅胶上提纯(4 g柱,0-50% DCM/EtOAc)以提供无色残留物(42 mg, 81%)。 $C_{38}H_{48}FN_5O_4Si$ 的LCMS (ESI)

m/z计算值: 685.4, 实测值: 686.4 (M+1)⁺。

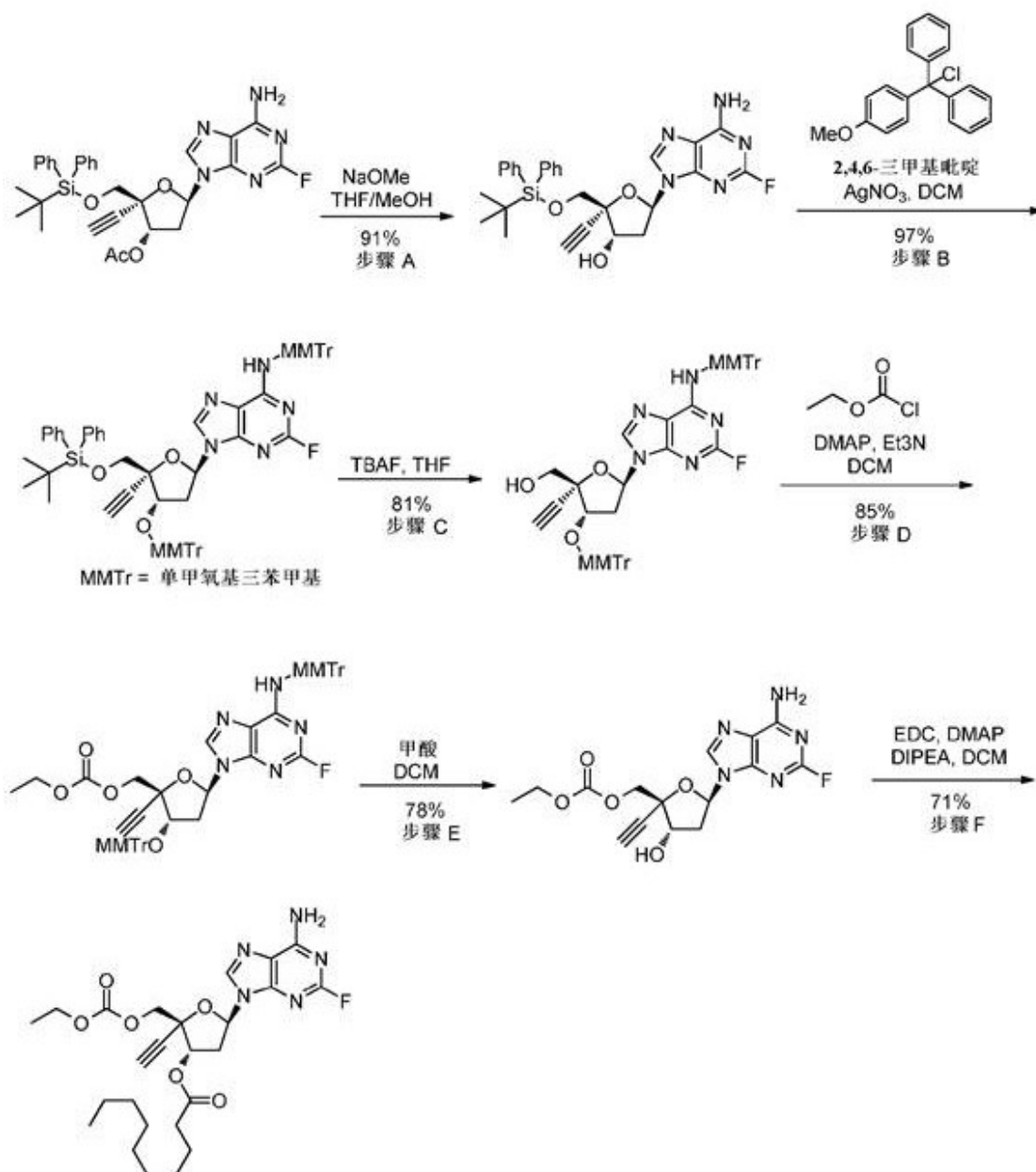
[0168] 步骤B: (9-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-羟基四氢呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸乙酯。在0℃下向癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯(42 mg, 0.061 mmol)和DMAP(7.45 mg, 0.061 mmol)在DCM(0.5 mL)中的溶液中加入三乙胺(0.026 mL, 0.183 mmol),接着加入氯甲酸乙酯(0.015 mL, 0.153 mmol)在DCM(85 μ L)中的溶液。混合物在0℃下搅拌5分钟,升温至环境温度,然后搅拌1小时。加入饱和NaHCO₃,混合物用EtOAc萃取。萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩成黄色残留物。将残留物溶解在THF(0.600 mL)和MeOH(0.2 mL)的混合物中,然后在环境温度下用2M LiOH(0.061 mL, 0.122 mmol)处理。将混合物搅拌10分钟。加入1N HCl(120 μ L),混合物用水稀释,然后用EtOAc萃取(加入盐水以助于澄清乳状液)。萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残留物在硅胶上提纯(4 g柱,0-50% DCM/EtOAc)以提供为无色残留物的标题化合物(15.2 mg, 41%)。C₃₁H₃₄FN₅O₅Si的LCMS (ESI) m/z计算值: 603.2, 实测值: 604.3 (M+1)⁺。

[0169] 步骤C: 癸酸(2R,3S,5R)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(6-((乙氧基羰基)氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯。在环境温度下向(9-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-羟基四氢呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸乙酯(15.2 mg, 0.025 mmol)、癸酸(8.61 mg, 0.05 mmol)和DMAP(3.05 mg, 0.025 mmol)在DCM(0.4 mL)中的搅拌溶液中加入EDC(14.38 mg, 0.075 mmol)和DIPEA(0.022 mL, 0.125 mmol)。将混合物搅拌2小时,浓缩,然后在硅胶上提纯(4 g柱,0-50% DCM/EtOAc)以提供无色残留物(7.5 mg, 40%)。C₄₁H₅₂FN₅O₆Si的LCMS (ESI) m/z计算值: 757.4, 实测值: 758.4 (M+1)⁺。

[0170] 步骤D: 癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-((乙氧基羰基)氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯。在环境温度下向癸酸(2R,3S,5R)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(6-((乙氧基羰基)氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯(7.5 mg, 0.01 mmol)在THF(0.4 mL)中的溶液中加入TBAF在THF中的1M溶液(0.015 mL, 0.015 mmol)并将混合物搅拌5分钟。浓缩混合物,然后通过RP-HPLC提纯(C18, 10-100% MeCN/水,含0.1% FA)以提供为无色残留物的标题化合物(4 mg, 78%)。C₂₅H₃₄FN₅O₆的LCMS (ESI) m/z计算值: 519.3, 实测值: 520.8 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.11 - 10.85 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.42 - 6.37 (m, 1H), 5.61 (dd, J = 3.7, 6.4 Hz, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 3H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.35 - 1.19 (m, 15H), 0.88 - 0.81 (m, 3H)。

[0171] 实施例9: 癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯



步骤A: (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇。向乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯(0.62 g, 1.08 mmol)在1:1 THF/MeOH(4 mL)中的搅拌溶液中加入25% NaOMe/MeOH(3滴)。所得溶液在室温下搅拌。在30分钟后,LCMS表明完全反应。溶液用冰AcOH(5滴)处理并在减压下浓缩至干。残留物在8:2氯仿/iPrOH和半饱和NaHCO₃水溶液之间分配,并分离各相。水相用另外两份8:2氯仿/iPrOH萃取。合并的有机溶液经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩至干以提供为白色固体的标题化合物(0.52 g, 91%)。C₂₈H₃₀FN₅O₃Si的LCMS (ESI) m/z计算值: 531.2,实测值: 532.3 (M+1)⁺。

¹H

NMR (400 MHz, 甲醇 -d₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.53 - 7.66 (m, 4H), 7.22 - 7.45 (m, 6H), 6.32 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 11.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.90 - 2.99 (m, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 0.94 (s, 9H).

[0172] 步骤B: 9-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-2-氟-N-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)-9H-嘌呤-6-胺. 向(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇(0.510 g, 0.959 mmol)在DCM(8 mL)中的搅拌悬浮液中加入硝酸银(0.489 g, 2.88 mmol)、2,4,6-三甲基吡啶(0.766 mL, 5.76 mmol)和(氯(4-甲氧基苯基)亚甲基)二苯(0.889 g, 2.88 mmol)。所得橙色悬浮液在室温下搅拌。在2小时后,LCMS表明完全反应。混合物用EtOAc稀释并经硅藻土过滤以除去固体。滤液用10%柠檬酸水溶液(2x)、饱和NaHCO₃水溶液(2x)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以产生浅黄色泡沫。对这种物质施以快速色谱法(硅胶, 0-100% EtOAc/己烷)以提供为白色泡沫的标题化合物(1.00 g, 97%)。C₆₈H₆₂FN₅O₅Si的LCMS (ESI) m/z计算值: 1075.5,实测值: 1076.7 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 - 7.62

(m, 35H), 6.98 (s, 1H), 6.74 - 6.82 (m, 4H), 6.22 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.77 (s, 1H), 1.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H).

[0173] 步骤C: ((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲醇. 通过逐滴添加向9-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-2-氟-N-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)-9H-嘌呤-6-胺(0.99 g, 0.92 mmol)在THF(8 mL)中的搅拌溶液中加入1M TBAF/THF(1.38 mL, 1.38 mmol)。所得溶液在室温下搅拌。在1小时后,LCMS表明完全反应。溶液用冰AcOH(0.10 mL)处理并在减压下浓缩。将残留物溶解在MeOH/DCM中并再浓缩至干。对残留物施以快速色谱法(硅胶, 0-100% EtOAc/己烷)以提供为白色固体的标题化合物(0.623 g, 81%)。C₅₂H₄₄FN₅O₅的LCMS (ESI) m/z计算值: 837.3,实测值: 838.6 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 -

7.54 (m, 4H), 7.12 - 7.38 (m, 20H), 6.79 - 6.88 (m, 4H), 6.04 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 3.38 - 3.47 (m, 1H), 1.63 - 1.72 (m, 1H), 1.49 - 1.58 (m, 1H).

[0174] 步骤D: 碳酸乙酯(((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲基)酯. 在0℃下向((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲醇(49 mg, 0.058 mmol)和DMAP(7.14 mg, 0.058 mmol)在DCM(0.7 mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(0.024 mL, 0.175 mmol),接着加入氯甲酸乙酯(ethyl carbonochloridate)(0.011 mL, 0.117

mmol) 在 DCM (0.1 mL) 中的溶液。混合物在 0℃ 下搅拌 5 分钟, 然后升温至环境温度并搅拌 90 分钟。浓缩混合物, 然后在硅胶上提纯 (4 g 柱, 0-50% DCM/EtOAc) 以提供为白色固体的标题化合物 (45mg, 85%)。C₅₅H₄₈FN₅O₇ 的 LCMS (ESI) m/z 计算值: 909.4, 实测值: 910.4 (M+1)⁺。

[0175] 步骤E: 碳酸 ((2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯乙酯。向碳酸乙酯 ((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲基酯 (45 mg, 0.049 mmol) 在 DCM (1.0 mL) 中的溶液中逐滴加入甲酸 (0.5 mL, 13.04 mmol) 并将混合物在环境温度下搅拌 30 分钟。浓缩混合物, 然后在硅胶上提纯 (4 g 柱, 0-10% DCM/MeOH) 以提供为白色固体的标题化合物 (13.8 mg, 78%)。C₁₅H₁₆FN₅O₅ 的 LCMS (ESI) m/z 计算值: 365.1, 实测值: 366.2 (M+1)⁺。

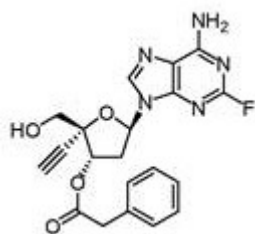
¹H NMR (400 MHz, 甲醇 -d₄) δ = 8.15 (s, 1H), 6.33 (dd, J = 3.9, 7.8 Hz, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 3H).

[0176] 步骤F: 癸酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯。在环境温度下向碳酸 ((2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯乙酯 (13.8 mg, 0.038 mmol) 和 DMAP (7.14 mg, 0.058 mmol) 在 DCM (0.5 mL) 中的搅拌溶液中加入 EDC (21.85 mg, 0.114 mmol) 和 DIPEA (0.033 mL, 0.19 mmol) 并将混合物搅拌大约 3 小时。浓缩混合物, 然后在硅胶上提纯 (0-50% DCM/EtOAc) 以提供为白色固体的标题化合物 (14 mg, 71%)。C₂₅H₃₄FN₅O₆ 的 LCMS (ESI) m/z 计算值: 519.3, 实测值: 520.3 (M+1)⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.31 (s, 1H), 8.07 - 7.74 (m, 2H), 6.38 - 6.32 (m, 1H), 5.69 (dd, J=5.3, 6.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 12H), 1.17 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.90 - 0.82 (m, 3H).

82 (m, 3H).

[0177] 实施例10: 2-苯基乙酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

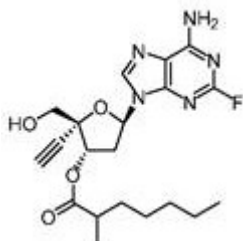


如本文中对 2-己基癸酸 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物, 在步骤 A 中用苯基乙酸替代 2-己基癸酸。C₂₀H₁₈FN₅O₄ 的 LCMS (ESI) m/z 计算值: 411.1, 实测值: 412.3 (M+1)⁺。

¹H NMR (400MHz,

甲醇 -d₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.44 - 7.17 (m, 5H), 6.41 (dd, J = 6.2, 7.6 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 3.6, 6.7 Hz, 1H), 3.91 - 3.70 (m, 4H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.60 (ddd, J = 3.5, 6.2, 13.9 Hz, 1H).

[0178] 实施例11: 2-甲基庚酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

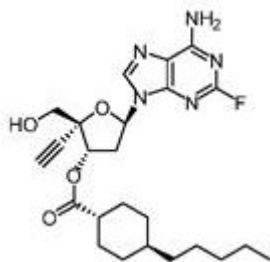


如本文中对2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A中用2-甲基庚酸替代2-己基癸酸。 $C_{20}H_{26}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z计算值: 419.2,实测值: 420.3 (M+1)⁺。

¹H NMR (400MHz,

CDCl₃) δ 7.88 - 7.84 (m, 1H), 6.34 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 5.98 (br s, 2H), 5.77 (dd, J = 2.1, 6.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.30 (m, 1H), 4.11 - 3.87 (m, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.41 - 1.26 (m, 6H), 1.26 - 1.19 (m, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 3H).

[0179] 实施例12: (1s,4S)-4-戊基环己烷-1-甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



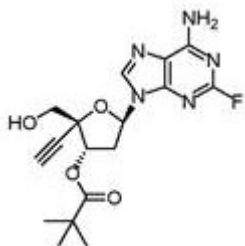
如本文中对2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A中用反式-4-戊基环己烷-1-甲酸替代2-己基癸酸。 $C_{24}H_{32}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z计算值: 473.2,实测值: 474.3 (M+1)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 5.96 (br s,

2H), 5.76 (dd, J = 1.7, 6.2 Hz, 1H), 5.40 (br dd, J = 2.9, 11.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 2H), 3.19 (ddd, J = 6.3, 9.2, 13.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.45 (ddd, J = 1.9, 5.6, 13.7 Hz, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.49 (tq, J = 3.3, 12.8 Hz, 2H), 1.37 - 1.17 (m, 9H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.92 - 0.86 (m, 3H).

[0180] 实施例13: 特戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-

(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

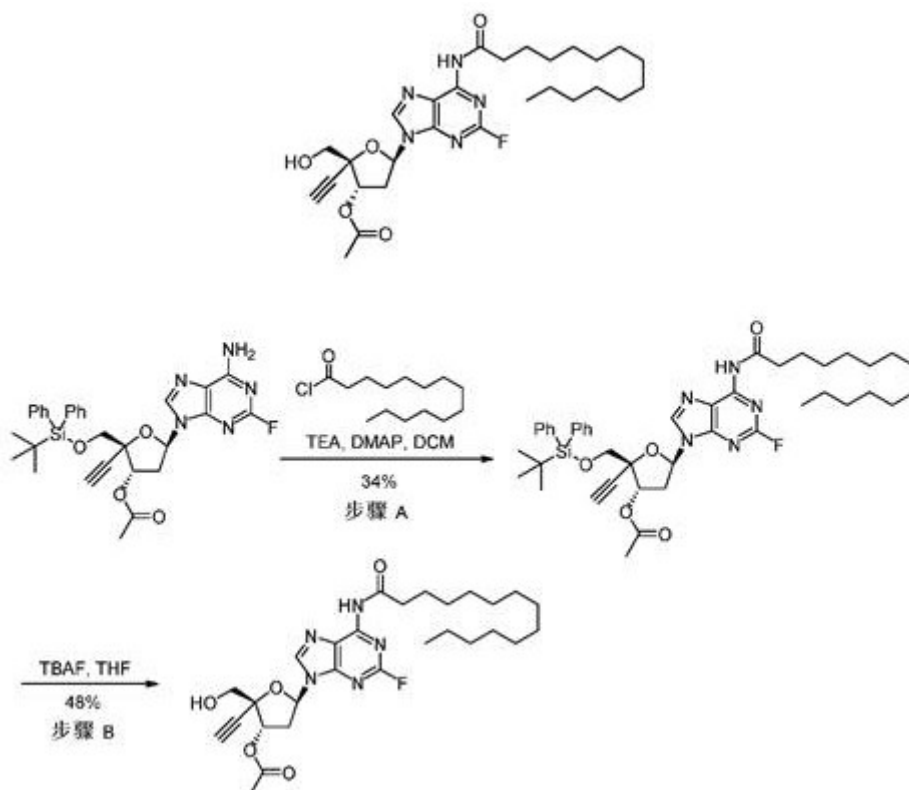


如本文中对2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A中用特戊酸替代2-己基癸酸。 $C_{17}H_{20}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 377.2,实测值: 378.5 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ

8.35 (s, 1H), 8.09 - 7.77 (m, 2H), 6.31 (dd, $J=6.2, 7.8$ Hz, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.54 (dd, $J=3.1, 6.2$ Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 1.22 (s, 9H).

[0181] 实施例14: 乙酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



步骤A:乙酸(2R,3S,5R)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四酰胺基-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3-基酯。乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯(200 mg, 0.349 mmol)和DMAP(42.6 mg, 0.349 mmol)在DCM(3.5 mL)中的冰冷溶液用TEA(0.146 mL, 1.05 mmol)处理,接着用十四酰氯(0.142 mL, 0.523 mmol)在DCM(1 mL)中的

溶液处理。反应在0℃下搅拌10分钟,然后在室温下搅拌18小时。反应混合物在减压下浓缩至干。对残留物施以快速色谱法(硅胶, 0-30% EtOAc/DCM)以提供为清澈膜的标题化合物(93 mg, 34%)。 $C_{44}H_{58}FN_5O_5Si$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 783.4,实测值: 784.7 (M+1)⁺。

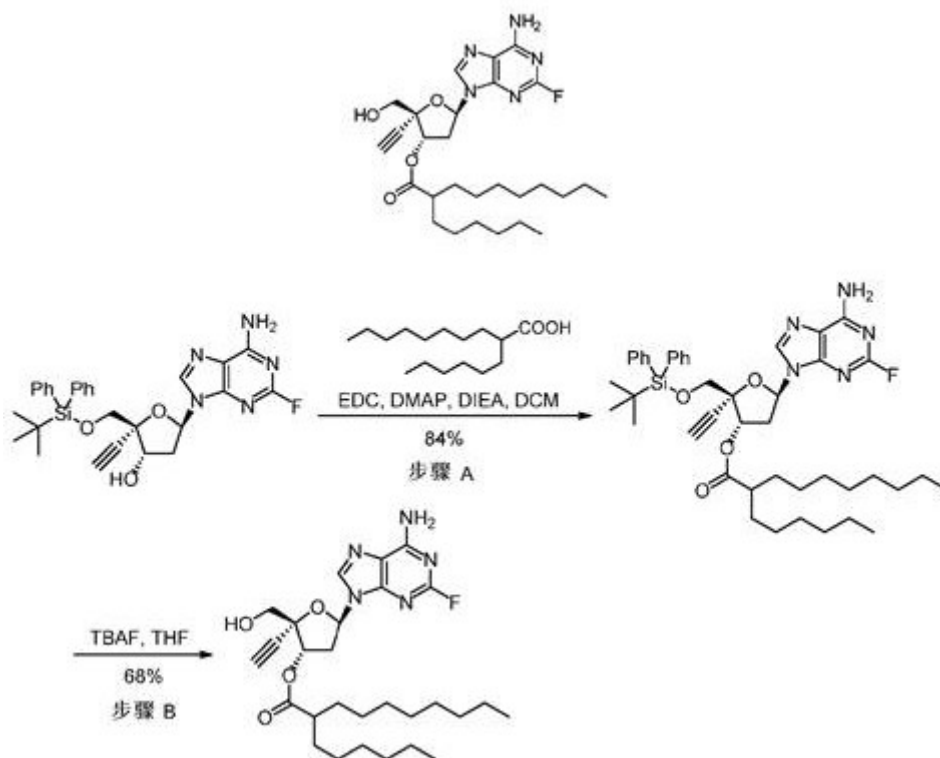
¹H

NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 4H), 7.51 - 7.33 (m, 6H), 6.52 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 3.9, 7.0$ Hz, 1H), 4.12 - 3.89 (m, 2H), 3.00 - 2.80 (m, 3H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.76 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.46 - 1.17 (m, 20H), 1.09 (s, 9H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0182] 步骤B:乙酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯。乙酸(2R,3S,5R)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四酰胺基-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3-基酯(177 mg, 0.226 mmol)在THF(2.2 mL)中的溶液用TBAF(1M在THF中)(0.293 mL, 0.293 mmol)处理并在室温下搅拌85分钟。将反应混合物浓缩至干并对残留物施以快速色谱法(硅胶, 0-100% EtOAc/DCM,然后0-20% MeOH/EtOAc)以产生为白色固体的标题化合物(62 mg, 48%)。 $C_{28}H_{40}FN_5O_5$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 545.3,实测值: 546.5 (M+1)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.40 (dd, $J = 5.5, 9.0$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 2.0, 6.2$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 3.7, 11.1$ Hz, 1H), 4.12 - 3.89 (m, 2H), 3.17 (ddd, $J = 6.4, 9.0, 13.9$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.53 (ddd, $J = 2.0, 5.7, 13.9$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.76 (quin, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.49 - 1.15 (m, 20H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0183] 实施例15:2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

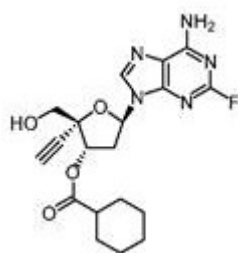


步骤A:2-己基癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯. (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-醇 (50 mg, 0.094 mmol) 在DCM (1.5 mL) 中的悬浮液用2-己基癸酸 (0.055 mL, 0.19 mmol)、DMAP (11.5 mg, 0.094 mmol)、EDC (54.1 mg, 0.282 mmol)、DIEA (0.082 mL, 0.47 mmol) 处理, 并在室温下搅拌18小时。浓缩该反应, 残留物通过快速色谱法 (硅胶, 0-75% EtOAc/己烷) 提纯以产生为清澈膜的混合物2-己基癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯 (61 mg, 84%)。C₄₄H₆₀FN₅O₄Si的LCMS (ESI) m/z计算值: 769.4, 实测值: 770.7 (M+1)⁺。

[0184] 步骤B:2-己基癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基)四氢呋喃-3-基酯. 混合物2-己基癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯 (61 mg, 0.079 mmol) 在THF (1.6 mL) 中的冰冷溶液用TBAF (1M在THF中) (0.119 mL, 0.118 mmol) 处理并在0°C下搅拌2小时。该反应用AcOH (~0.5 mL) 淬灭, 用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机物用盐水洗涤 (5x), 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法提纯 (硅胶, 0-100% EtOAc/DCM) 提供为白色固体的2-己基癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基)四氢呋喃-3-基酯 (29.4 mg, 68%)。C₂₈H₄₂FN₅O₄的LCMS (ESI) m/z计算值: 531.3, 实测值: 532.5 (M+1)⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 6.33 (dd, J = 5.7, 8.6 Hz, 1H), 6.12 - 5.83 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 2.5, 6.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 3.7, 11.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.18 (ddd, J = 6.4, 8.6, 13.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.53 - 2.38 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.17 (m, 20H), 1.00 - 0.79 (m, 6H).

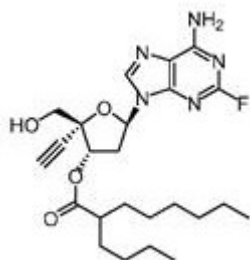
[0185] 实施例16: 环己烷甲酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



如本文中对2-己基癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物, 在步骤A中用环己烷甲酸替代2-己基癸酸。C₂₀H₂₄FN₅O₄的LCMS (ESI) m/z计算值: 403.2, 实测值: 404.3 (M+1)⁺。

¹H NMR (400MHz, 甲醇 -d₄) δ 8.26 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 6.4, 7.6 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 3.6, 6.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 1H), 2.60 (ddd, J = 3.6, 6.3, 13.9 Hz, 1H), 2.43 (tt, J = 3.7, 11.1 Hz, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.20 (m, 3H).

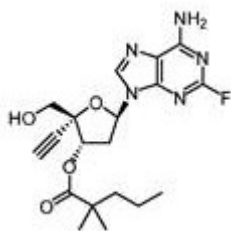
[0186] 实施例17: 2-丁基辛酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯



如本文中对2-己基癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A中用2-丁基辛酸替代2-己基癸酸。 $C_{24}H_{34}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 475.3,实测值: 476.4 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 6.33 (dd, J = 5.7, 8.6 Hz, 1H), 6.21 - 5.83 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 2.5, 6.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 4.20 - 3.80 (m, 2H), 3.18 (ddd, J = 6.4, 8.6, 13.8 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.55 - 2.36 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.44 - 1.19 (m, 12H), 0.98 - 0.83 (m, 6H).

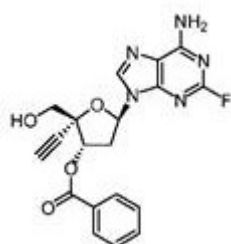
[0187] 实施例18: 2,2-二甲基戊酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯



如本文中对2-己基癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A中用2,2-二甲基戊酸替代2-己基癸酸。 $C_{19}H_{24}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 405.2,实测值: 406.3 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.34 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 6.31 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.59 - 5.45 (m, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.02 (td, J = 6.9, 14.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.07 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0188] 实施例19: 苯甲酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯

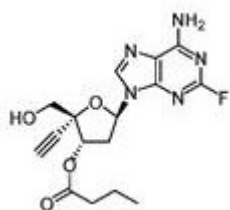


如本文中对2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A中用苯甲酸替代2-己基癸酸。 $C_{19}H_{16}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 397.1,实测值: 398.2 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ

8.37 (s, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.88 (br s, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 6.46 (dd, $J = 6.3, 8.0$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 3.1, 6.4$ Hz, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.72 (ddd, $J = 3.1, 6.3, 14.0$ Hz, 1H).

[0189] 实施例20: 丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

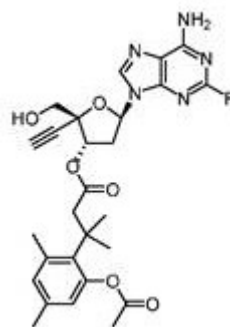


在本文所述的丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的提纯中作为副产物分离出标题化合物。 $C_{16}H_{18}FN_5O_4$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 363.1,实测值: 364.1 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 6.32 (dd, $J = 6.2, 7.9$

Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 3.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 5.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 3H), 3.00 (ddd, $J = 6.8, 7.7, 14.1$ Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

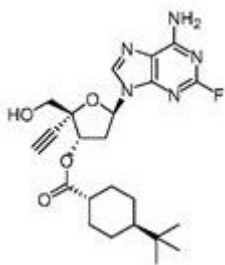
[0190] 实施例21: 3-(2-乙酰氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



如本文中对2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A中用 3-(2-乙酰氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸替代2-己基癸酸。 $C_{27}H_{30}FN_5O_6$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 539.2,实测值: 540.3 ($M+1$)⁺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 7.86 (br s, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 6.63 - 6.60 (m, 1H), 6.13 (dd, $J = 6.3, 7.7$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 5.7, 6.7$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 3.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 4H), 1.53 (d, $J = 12.4$ Hz, 6H).

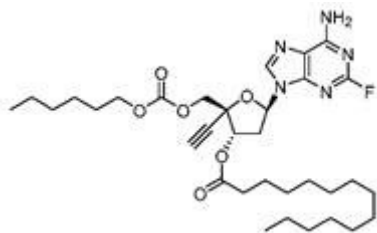
[0191] 实施例22: (1*r*, 4*S*)-4-(叔丁基)环己烷-1-甲酸(2*R*, 3*S*, 5*R*)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

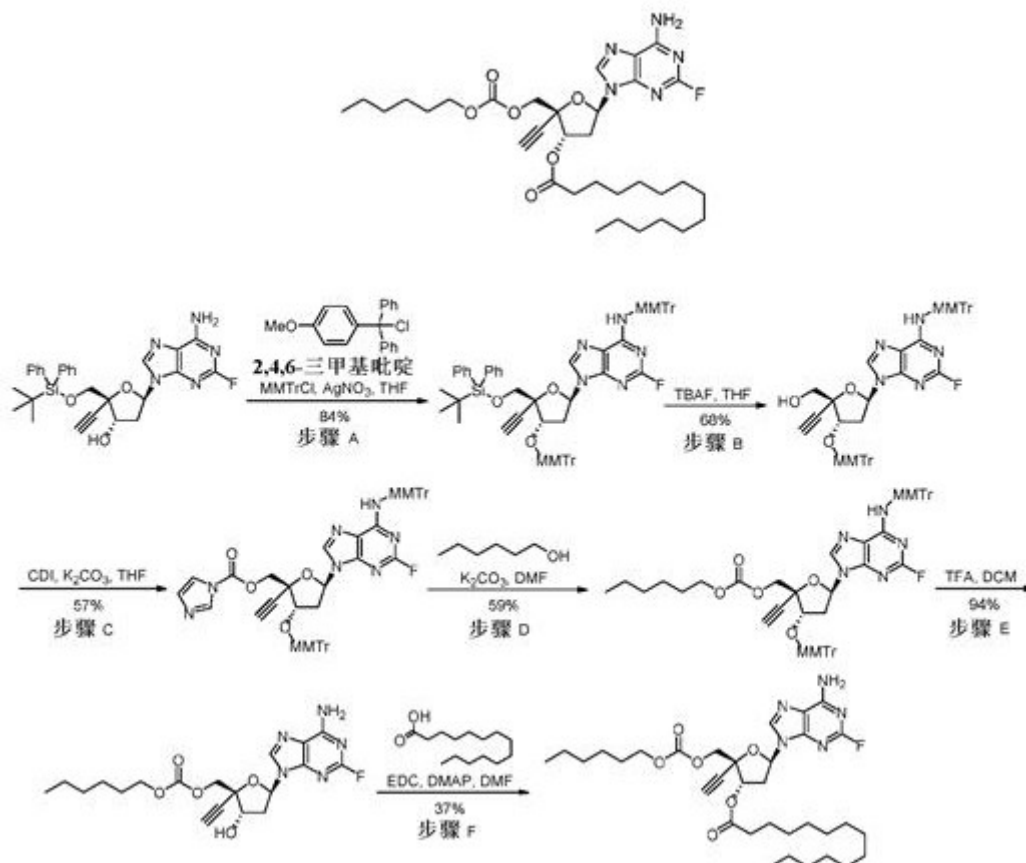


如本文中对2-己基癸酸(2*R*, 3*S*, 5*R*)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A中用反式-4-(叔丁基)环己烷-1-甲酸替代2-己基癸酸。 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_4$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 459.2,实测值: 460.4 ($M+1$)⁺。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 6.33 (dd, $J = 5.7, 9.1$ Hz, 1H), 5.98 (br s, 2H), 5.76 (dd, $J = 1.9, 6.2$ Hz, 1H), 5.40 (br dd, $J = 2.9, 11.0$ Hz, 1H), 4.09 - 3.88 (m, 2H), 3.19 (ddd, $J = 6.2, 9.1, 13.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.45 (ddd, $J = 1.9, 5.5, 13.8$ Hz, 1H), 2.32 (tt, $J = 3.6, 12.3$ Hz, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 3H), 0.88 (s, 9H).

[0192] 实施例23: 十四烷酸(2*R*, 3*S*, 5*R*)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((己氧基)羰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯





步骤A: 9-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-2-氟-N-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)-9H-嘌呤-6-胺。在0℃下向(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇(10.0 g, 18.8 mmol)在DCM(100 mL)中的混合物中分份加入2,4,6-三甲基吡啶(45.6 g, 376 mmol)、硝酸银(32.0 g, 188 mmol)和(氯(4-甲氧基苯基)亚甲基)二苯(58.1 g, 188 mmol)。反应混合物在0℃下搅拌2小时。LCMS表明完全反应。将反应混合物过滤,固体用DCM(200 mL)洗涤。滤液用NaHCO₃水溶液(2x100 mL)、盐水(100 mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。在过滤后,在真空下除去溶剂。对残留物施以快速色谱法(硅胶, 1:1 EtOAc/石油醚)以产生为白色固体的所需产物(17.0 g, 84%)。C₆₈H₆₂FN₅O₅Si的LCMS (ESI) m/z计算值: 1075,实测值: 1076 (M+1)⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 - 7.55 (m, 4H), 7.52 - 7.41 (m, 6H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 24H), 7.04 (br, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 4H), 6.22 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。

[0193] 步骤B: ((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲醇。在0℃下向9-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-2-氟-N-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)-9H-嘌呤-6-胺(17.0 g, 15.8 mmol)在THF(100 mL)中的混合物中加入TBAF(19 mL, 19 mmol, 1N在THF中)。反应混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS表明完全反应。反应混合物用水(100 mL)稀释,

用EtOAc萃取(2x100 mL)。合并的有机层用水(100 mL)、NH₄Cl水溶液(100 mL)洗涤,并经Na₂SO₄干燥。在过滤后,滤液在真空下浓缩至干。对残留物施以快速色谱法(硅胶, 1:1 EtOAc/石油醚)以产生为白色固体的标题化合物(12.0 g, 68%)。C₅₂H₄₄FN₅O₅的LCMS (ESI) m/z计算值: 837,实测值: 838 (M+1)⁺。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 15 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.40 - 7.19 (m, 20H), 6.92 - 6.83 (m, 4H), 6.08 (t, J = 6 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.71 (d, J = 3 Hz, 6H), 3.64 - 3.46 (m, 2H), 1.78 - 1.53 (m, 2H)。

[0194] 步骤C: 1H-咪唑-1-甲酸((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲基酯。将((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲醇(2.50 g, 2.98 mmol)溶解在THF(25 mL)中,溶液用CDI(1.45 g, 8.95 mmol)处理,接着用K₂CO₃(1.24 g, 8.95 mmol)处理。所得混合物在室温下搅拌30 min。LCMS表明完全反应。过滤混合物,固体用THF冲洗,并浓缩滤液。对残留物施以快速色谱法(硅胶, 1:1 EtOAc/石油醚)以产生为白色固体的所需产物(1.6g, 57%)。C₅₆H₄₆FN₇O₆的LCMS (ESI) m/z计算值: 931,实测值: 932 (M+1)⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.53 (t, J = 15 Hz, 4H), 7.40 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 10H), 7.15 - 7.10 (m, 8H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (t, J = 15 Hz, 4H), 6.07 - 6.03 (m, 1H), 4.90 (t, J = 18 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 12 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 1H)。

[0195] 步骤D: 1H-咪唑-1-甲酸((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲基酯。将1H-咪唑-1-甲酸((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲酯(1 g, 1.07 mmol)溶解在DMF(10 mL)中,溶液用己-1-醇(0.27 mL, 2.15 mmol)处理,接着用K₂CO₃(0.300 g, 2.15 mmol)处理,所得混合物在室温下搅拌2小时。LCMS表明完全反应。反应混合物用水(20 mL)淬灭,并用EtOAc(3x10 mL)萃取。合并有机相,用盐水(20 mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。对混合物施以制备TLC(硅胶, 1:1 EtOAc/石油醚)以产生为白色固体的所需产物(610 mg, 59%)。C₅₉H₅₆FN₅O₇的LCMS (ESI) m/z计算值: 965,实测值: 966 (M+1)⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6 Hz, 4H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 10H), 7.23 - 7.15 (m, 8H), 6.81 - 6.77 (m, 4H), 6.17 - 6.13 (m, 1H), 4.55 (t, J = 15 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.99 - 3.96 (m, 1H), 3.76 (d, J = 12 Hz, 6H), 2.83 (s, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 8H), 0.89 - 0.85 (m, 3H)。

[0196] 步骤E: 碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯己酯。将碳酸((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二

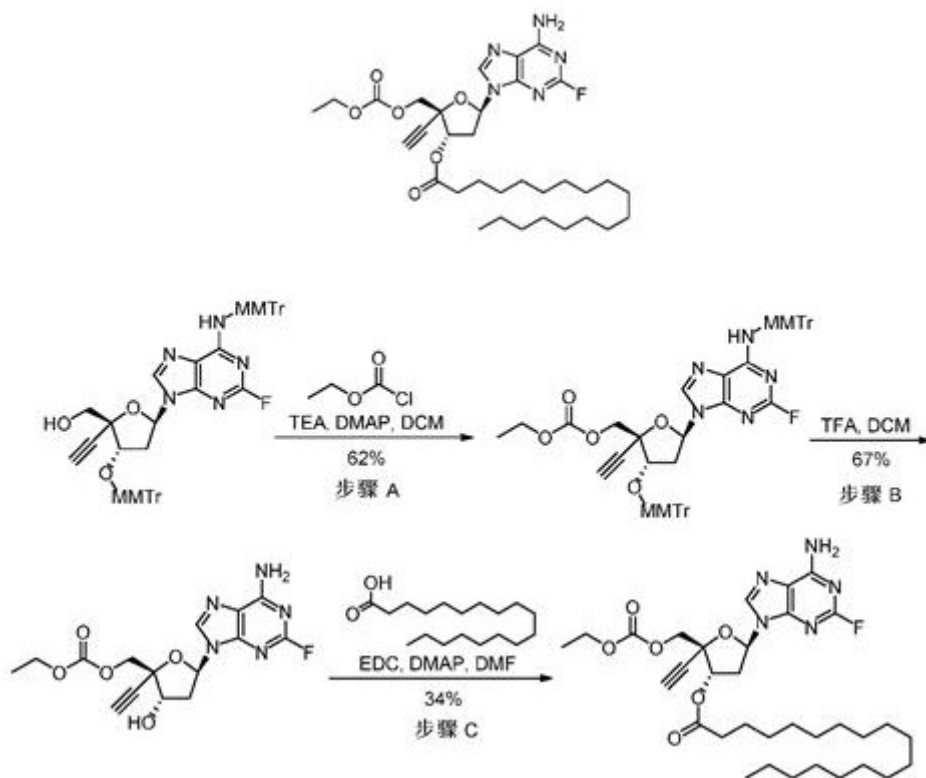
苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲酯己酯(600 mg, 0.620 mmol)溶解在DCM(5 mL)中,溶液用TFA(0.62 mL)处理。所得混合物在室温下搅拌1小时。LCMS表明完全反应。反应混合物用MeOH(5 mL)稀释,并在减压下浓缩至干。对混合物施以制备TLC(硅胶, 20:1 DCM/MeOH)以产生为白色固体的所需产物(250 mg, 94%)。 $C_{19}H_{24}FN_5O_5$ 的LCMS (ESI) m/z计算值: 421, 实测值: 422 (M+1)⁺。

¹H NMR (300 MHz, 甲醇 -d₄) δ
8.14 (s, 1H), 6.34 - 6.30 (m, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 4.51 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.35 - 1.23 (m, 6H), 0.91 - 0.86 (m, 3H)。

[0197] 步骤F: 十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((己氧基)羰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯。将十四烷酸(249 mg, 1.09 mmol)溶解在DMF(4mL)中,溶液用DMAP(400 mg, 3.27 mmol)处理,接着用EDC(628 mg, 3.27 mmol)处理。溶液在室温下搅拌2小时后,加入碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯己酯(230 mg, 0.55 mmol),所得混合物在室温下搅拌整夜。LCMS表明完全反应。反应混合物用水(10 mL)淬灭,用EtOAc(3x5 mL)萃取。合并有机相,用盐水(10 mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。对混合物施以制备RP-HPLC(C18, MeCN/水, 0.05% TFA)以产生为白色固体的所需产物(129 mg, 37%)。 $C_{33}H_{50}FN_5O_6$ 的LCMS (ESI) m/z计算值: 631, 实测值: 632 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇 -d₄) δ 8.17 (s, 1H), 6.40 (t, J = 12 Hz, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 4.50 (d, J = 12Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12Hz, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.43 (t, J = 16 Hz, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 1.38 - 1.23 (m, 26H), 0.90 - 0.87 (m, 6H)。

[0198] 实施例24: 硬脂酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯



步骤A:碳酸乙酯(((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲基)酯。在25℃下向((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲醇(1.00 g, 1.19 mmol)、TEA(1.00 mL, 7.16 mmol)和DMAP(72.9 mg, 0.60 mmol)在DCM(10 mL)中的搅拌溶液中逐滴加入氯甲酸乙酯(1.17 g, 10.7 mmol)。反应混合物在25℃下搅拌3小时。LCMS表明完全反应。通过加入水(30 mL)淬灭反应,并用DCM(3x20 mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中蒸发至干。对残留物施以快速色谱法(硅胶, 2:5 EtOAc/石油醚)以产生为白色固体的所需产物(730 mg, 62%)。C₅₅H₄₈FN₅O₇的LCMS (ESI) m/z计算值: 909,实测值: 910 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 4H), 7.38-7.18 (m, 20H), 6.91 - 6.77 (m, 4H), 6.14 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 3H), 0.75 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

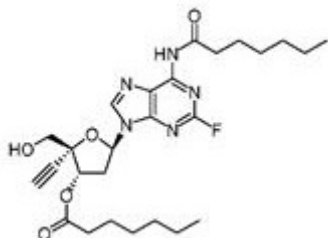
[0199] 步骤B:碳酸(((2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯乙酯。向碳酸乙酯(((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)甲基)酯(730 mg, 0.80 mmol)在DCM(8 mL)中的搅拌溶液中加入TFA(0.80 mL)。反应混合物在25℃下搅拌30 min。LCMS表明完全反应。通过加入甲醇淬灭反应,直至黄色溶液变成无色。所得混合物在真空中蒸发至干以产生粗产物。对残留物施以RP-HPLC提纯(C18, MeCN/水, 0.1%甲酸)以产生为白色固体的所需产物(197 mg, 67%)。C₁₅H₁₆FN₅O₅的LCMS (ESI) m/z计算值: 365,实测值: 366 (M+1)⁺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.86 (br s, 2H), 6.26 - 6.23 (m, 1H), 5.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.35 - 2.15 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0200] 步骤C:硬脂酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (((乙氧基羰基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯. 硬脂酸 (413 mg, 1.45 mmol)、EDC (556 mg, 2.90 mmol) 和 DMAP (354 mg, 2.90 mmol) 在 DMF (9 mL) 中的溶液在 25°C 下搅拌 30 m. 然后加入碳酸 ((2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲酯乙酯 (265 mg, 0.730 mmol). 反应混合物在 25°C 下搅拌 20 小时. LCMS 表明完全反应. 反应用水 (30 mL) 稀释, 所得混合物用 EtOAc (3x20 mL) 萃取. 合并的有机层用盐水 (20 mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发至干. 残留物通过 RP-HPLC (C18, MeCN/水, 0.1% 甲酸) 提纯以产生为白色固体的所需产物 (159 mg, 34%). $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{FN}_5\text{O}_6$ 的 LCMS (ESI) m/z 计算值: 631, 实测值: 632 ($M+1$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.91 (br s, 2H), 6.35 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.15 - 3.12 (m, 1H), 2.62 - 2.60 (m, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 4H), 1.60 - 1.56 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 28H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

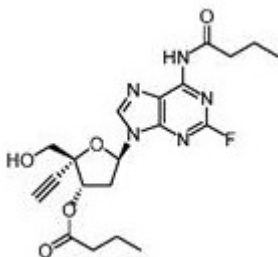
[0201] 实施例25: 庚酸 (2R,3S,5R) -2-乙炔基-5- (2-氟-6-庚酰胺基-9H-嘌呤-9-基) -2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯



如本文中对丁酸 (2R,3S,5R) -5- (6-丁酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物, 用庚酸替代丁酸. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_5$ 的 LCMS (ESI) m/z 计算值: 517.3, 实测值: 516.7 ($M-1$).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 5.7, 8.6 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 2.6, 6.4 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.11 - 3.87 (m, 2H), 3.15 (ddd, J = 6.6, 8.5, 13.8 Hz, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.55 (ddd, J = 2.6, 5.7, 13.8 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 4H), 1.49 - 1.26 (m, 12H), 0.98 - 0.85 (m, 6H).

[0202] 实施例26: 丁酸 (2R,3S,5R) -5- (6-丁酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯

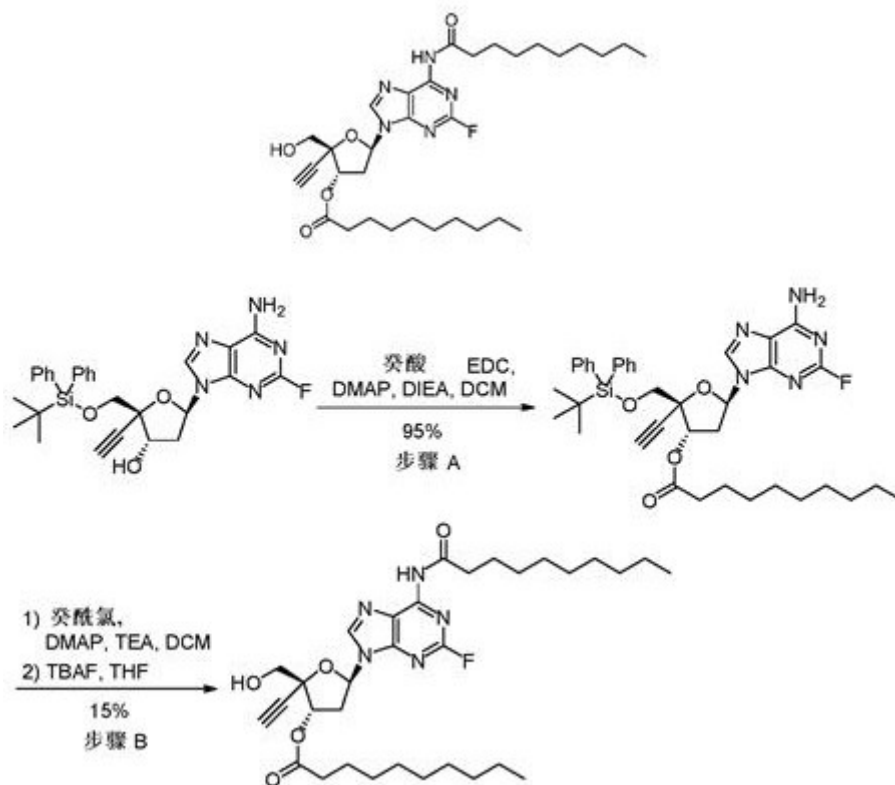


(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇(800 mg, 1.51 mmol)在DCM(15 mL)中的悬浮液用丁酸(0.275 mL, 3.01 mmol)、DMAP(184 mg, 1.51 mmol)、EDC(865 mg, 4.51 mmol)、DIEA(1.31 mL, 7.52 mmol)处理,并在室温下搅拌1.5小时。浓缩反应并对残留物施以快速色谱法(硅胶, 0-100% EtOAc/DCM)以产生丁酸(2R,3S,5R)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(6-丁酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯和丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯的混合物。对该混合物施以如本文所述的TBAF/THF脱保护,接着快速色谱法[0-100% (3:1 EtOAc:EtOH)/己烷]以提供标题化合物和丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯,两者都为白色固体。丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的数据: $C_{20}H_{24}FN_5O_5$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 433.2,实测值: 434.2 ($M+1$)⁺。

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.41 (dd, $J = 5.7, 8.6$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 2.7, 6.3$ Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.14 (ddd, $J = 6.6, 8.5, 13.8$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.56 (ddd, $J = 2.6, 5.8, 13.8$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 4H), 1.12 - 0.96 (m, 6H).

[0203] 实施例27: 癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



步骤A: 癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- ((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯. 向 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- ((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-醇 (550 mg, 1.024 mmol) 在二氯甲烷 (16 mL) 中的悬浮液中加入癸酸 (353 mg, 2.05 mmol), 接着加入 DMAP (138 mg, 1.13 mmol)、EDC (589 mg, 3.07 mmol) 和 DIEA (0.894 mL, 5.12 mmol) 并将混合物在环境温度下搅拌 18 小时。混合物用 DCM 稀释并用水洗涤。将有机相干燥 (Na_2SO_4)、浓缩并在硅胶上提纯 (EtOAc/己烷 0-100%) 以提供为灰白色泡沫的癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- ((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯 (670 mg, 95%)。 $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{FN}_5\text{O}_4\text{Si}$ 的 LCMS (ESI) m/z 计算值: 685.4, 实测值: 686.9 ($M+1$)⁺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.66 (td, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 4H), 7.38 - 7.58 (m, 6H), 6.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 6.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.98 - 4.23 (m, 2H), 2.73 - 2.94 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 1.61 - 1.78 (m, 2H), 1.21 - 1.48 (m, 12H), 1.12 (s, 9H), 0.91 (s, 3H)。

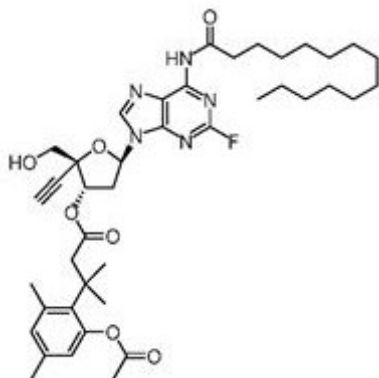
[0204] 步骤B: 癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟甲基)四氢呋喃-3-基酯. 向癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- ((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯 (665 mg, 0.970 mmol) 在 DCM (13 mL) 中的溶液中加入 TEA (0.270 mL, 1.939 mmol) 和 DMAP (118 mg, 0.970 mmol)。将溶液冷却到 0°C 并加入癸酰氯 (0.302 mL, 1.45 mmol), 在 5 分钟后将溶液升温至 RT 并搅拌 4.5 h。将混合物冷却到 0°C 并加入 TEA (0.270 mL, 1.94 mmol) 和 DMAP (118 mg, 0.970 mmol), 接着逐滴加入癸酰氯 (0.302 mL, 1.45 mmol)。混合物用 DCM 稀释并用饱和 NaHCO_3 /水/水洗涤。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 残留物在硅胶上提纯 (EtOAc/己烷, 0-100%) 以提供癸酸

(2R,3S,5R)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯。将这种物质(220 mg, 0.262 mmol)溶解在THF(4 mL)中。将溶液冷却到0℃并用1M TBAF/THF(0.524 mL, 0.524 mmol)处理。在室温下搅拌4小时后,溶液用乙酸(0.031 mL, 0.550 mmol)处理,用DCM稀释并用水洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),浓缩并在硅胶上提纯(EtOAc/己烷0-100%)以提供清澈玻璃状物。将这种残留物溶解在MeOH和几滴水中。缓慢蒸发以42%收率(2个步骤)提供为灰白色固体的标题化合物。 $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{FN}_5\text{O}_5$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 601.4,实测值: 602.4 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 6.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 10.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.02 - 4.11 (m, 1H), 3.90 - 4.00 (m, 1H), 3.16 (ddd, $J = 13.8, 8.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.56 (ddd, $J = 13.8, 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.65 - 1.88 (m, 4H), 1.22 - 1.51 (m, 24H), 0.85 - 0.97 (m, 6H).

[0205] 实施例28: 3-(2-乙酰氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

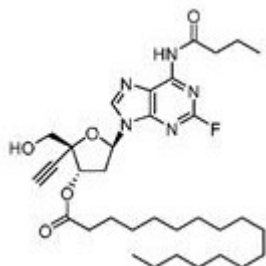


如本文中对癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,对于步骤A和B 分别使用3-(2-乙酰氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸和十四酰氯。 $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{FN}_5\text{O}_7$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 749.4.,实测值: 750.5 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H),

8.60 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.27 - 6.22 (m, 1H), 5.47 (dd, $J = 3.9, 6.6$ Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 7H), 1.37 - 1.13 (m, 22H), 0.91 - 0.79 (m, 3H).

[0206] 实施例29: 十七烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯

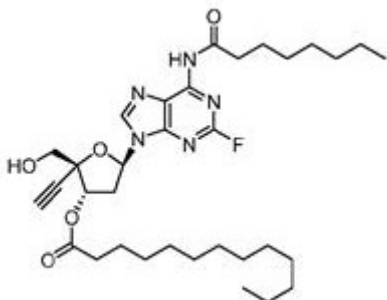


如本文中对癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2-(羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A和B 中分别使用十七烷酸和丁酰氯。 $C_{33}H_{50}FN_5O_5$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 615,实测值: 616 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.43 - 6.40 (m, 1H), 5.80 - 5.77 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.10 - 3.15 (m, 1H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.53 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.82 (m, 2H), 1.65 - 1.70 (m, 2H), 1.25 - 1.32 (m, 26H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 - 0.86 (m, 3H).

[0207] 实施例30: 十三烷酸 (2R,3S,5R) -2-乙炔基-5- (2-氟-6-辛酰胺基-9H-嘌呤-9-基) -2-(羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯

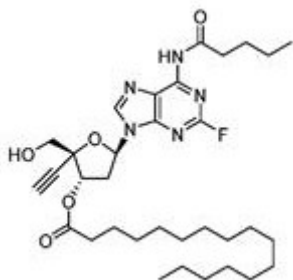


如本文中对癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2-(羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A和B 中分别使用十三烷酸和辛酰氯。 $C_{33}H_{50}FN_5O_5$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 615,实测值: 616 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.45 - 1.26 (m, 26H), 0.90 - 0.86 (m, 6H).

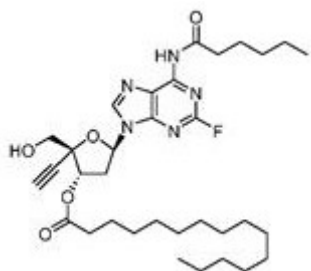
[0208] 实施例31: 棕榈酸 (2R,3S,5R) -2-乙炔基-5- (2-氟-6-戊酰胺基-9H-嘌呤-9-基) -2-(羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯



如本文中对癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A和B 中分别使用棕榈酸和戊酰氯。 $C_{33}H_{50}FN_5O_5$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 615,实测值: 616 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 4H), 1.48 - 1.25 (m, 26H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

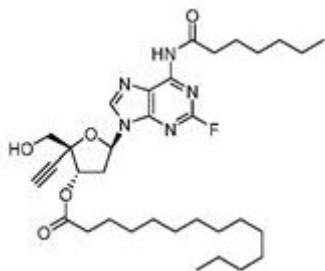
[0209] 实施例32: 十五烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-己酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



如本文中对癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A和B 中分别使用十五烷酸和己酰氯。 $C_{33}H_{50}FN_5O_5$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 615,实测值: 616 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 4H), 1.43 - 1.25 (m, 26H), 0.93 - 0.86 (m, 6H).

[0210] 实施例33: 十四烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-庚酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基酯



如本文中对癸酸 (2R,3S,5R) -5- (6-癸酰胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2-(羟甲基) 四氢呋喃-3-基酯的合成所述制备标题化合物,在步骤A和B 中分别使用十四烷酸和庚酰氯。 $C_{33}H_{50}FN_5O_5$ 的LCMS (ESI) m/z 计算值: 615,实测值: 616 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 2H), 1.44 - 1.26 (m, 26H), 0.91 - 0.86 (m, 6H).

[0211] 评估抗-HIV活性

PSV检测 使用假型病毒检测评估各HIV抑制剂的效力。通过含有NL4-3前病毒的质粒 [含有在包膜开放阅读框 (ORF) 中的突变和替代nef ORF的荧光素酶报告基因] 和含有各种HIV gp160包膜克隆的ORF的CMV- 启动子表达质粒的共转染,产生复制缺陷假病毒 (PSV)。收获的病毒以小等分试样储存在-80℃,并测量病毒的滴度以产生用于抗病毒检测的稳健信号。使用两种复制缺陷PSV:一种含有野生型NL4-3,第二种在逆转录酶基因中具有甲硫氨酸184对缬氨酸 (M184V) 取代。对逆转录酶抑制剂如拉米夫定 (3TC) 的耐药性与M184V突变相关 (Wainberg等人 Science 1996: Enhanced fidelity of 3TC-selected mutant HIV-1 reverse transcriptase)。

[0212] 使用稳定转化以表达人CD4 (HIV进入的主要受体) 和人CXCR4或人CCR5 (它们是HIV进入的辅助受体) 的U373细胞进行PSV检测。将下面提到的相关分子连续稀释到组织培养基中以建立浓度的剂量范围。将这一剂量范围施加于U373细胞并加入预制的假型病毒。培养3天后产生的荧光素酶信号的量用于反映假型病毒感染的水平。计算IC₅₀或将PSV感染从不含抑制剂的感染减少50%所需的抑制剂浓度。平行进行用于测量细胞毒性的检测以确保对抑制剂观察到的抗病毒活性有别于降低的靶细胞活力。使用各化合物的4倍连续稀释 (其跨越 > 1000倍的浓度范围),由10点剂量响应曲线确定IC₅₀值。

[0213] 这些值使用逻辑方程: $y = (V_{max} * x) / (K + x) + Y2$ 对照摩尔化合物浓度绘制,其中: Y2 = 最小y; V_{max} = 最大y; x = 化合物浓度 [M] 和 $K = IC_{50}$ 。各化合物的平均IC₅₀值、独立检测运行数与M184V突变体 vs WT NL4-3的IC₅₀倍数变化一起显示在表3和4中。

表3

实施例	WT IC ₅₀ (μM)	M184V IC ₅₀ (μM)
EFdA	0.0065	0.0351
1	0.1055	0.5378
2	0.0015	0.0078
3	0.0013	0.0070
4	0.0041	0.0240
5	0.0355	0.1682
6	0.6353	3.2781
7	0.0071	0.0364
8	0.1651	0.4601
9	0.0114	0.0530

表4

实施例	WT IC ₅₀ (μM)	M184V IC ₅₀ (μM)
10	0.0072	0.0262
11	0.0029	0.0170
12	0.0018	0.0107
13	0.2625	1.2770
14	0.0114	0.0680
15	0.5546	3.1160
16	0.0039	0.0190
17	0.1454	0.5982
18	0.0464	0.1679
19	0.0408	0.1973
20	0.0277	0.1235
22	0.0026	0.0093
23	1.0930	1.1310
24	1.2660	2.1240
25	0.0094	0.0439
26	0.1020	0.4652
27	0.0068	0.0286
28	0.0415	0.1532

[0214] 抗病毒持久性检测

PSV检测适于确定各化合物的抗病毒持久性。这种检测评估各化合物在细胞中保持活性2天,即在移除化合物后48小时以剂量依赖性方式防止细胞的PSV感染的能力。在37℃下用小分子抑制剂的连续稀释液处理U373细胞的复制板6小时。通过用1XPBS洗涤细胞两次,从细胞中移除化合物。对于基线组(即在洗涤后立即或0 h),用制备的PSV感染细胞并培养3天。对于实验组(48 h),将培养基添加到洗过的细胞中并将板在37℃下孵育48小时。在培养2天后,将制备的PSV添加到细胞中并将混合物培养3天。培养后产生的荧光素酶信号的量用于反映各化合物在基线组(0 h)和实验组(48 h)中的假型病毒感染的水平。计算IC₅₀或将PSV感染从不含抑制剂的感染减少50%所需的抑制剂浓度。持久性指数,即在48和0 h测定的IC₅₀的比率,以及相对于EFdA [(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇]的持久性指数的倍数变化显示在表5中。

[0215] 在JMP 13.2.1(SAS Institute, Cary, NC)中进行数据的统计分析和绘图。分别

对于各化合物、时间点和运行,将四参数逻辑Hill Model拟合到%抑制和 \log_{10} 浓度值。中试实验包括2个独立实验运行,且稍后的追踪实验包括4个运行。基于 R^2 和所有四个参数估算值的95%置信区间范围的质量控制标准用于排除具有差拟合的曲线。使用反向预测,获得对应于50%抑制的 \log_{10} 浓度($\log_{10}IC_{50}^*$)并使用以下公式计算各化合物和运行的 \log_{10} 持久性指数: \log_{10} 持久性指数 = $\log_{10}IC_{50}^*_{48hrs} - \log_{10}IC_{50}^*_{0hrs}$ 。接着,在 \log_{10} 持久性指数值上用化合物的固定效应和实验运行的随机效应拟合线性混合效应模型,接着进行事后对比,以比较阳性对照物EFdA的 \log_{10} 持久性指数与其它受试化合物的 \log_{10} 持久性指数。然后将估算的LSMeans和差值通过 $10^{Estimate}$ 转换回原标度(original scale)并分别报道为持久性指数和倍数变化。报道原始p值。代表性实施例和EFdA的抗病毒持久性数据显示在表5中。

[0216] 有利地,如它们的显著降低的持久性指数所证实(表5),本发明的EFdA的各种前药表现出与EFdA相比抗病毒持久性的显著提高。

表5

实施例	在 t = 0 h 的 WT IC ₅₀ (μM)	在 t = 48 h 的 WT IC ₅₀ (μM)	持久性指数	倍数变化 vs EFdA	p值
EFdA	0.0074	0.3156	42.87	1.00	-
1	0.0760	2.2020	37.4	1.15	0.8610
2	0.0020	0.0360	2.75	2.33	0.1839
6	0.4103	2.1847	4.7	9.12	0.0020
7	0.0051	0.1271	21.4	2.00	0.3129
14	0.0064	0.0729	11.4	3.76	0.0401

[0217] 化合物6和21(实施例6和21)的大鼠药代动力学数据

化合物6的皮下给药的大鼠药代动力学

在雄性Wistar Han大鼠中评估在单次皮下(SC)注射后化合物6的药代动力学。将化合物6以50 mg/mL浓度悬浮在2% P407、2% PEG3350、3.5%甘露醇制剂中并通过 γ 辐射灭菌。将单剂20 mg/kg的化合物6皮下注射(0.4 mL/kg)到下肩胛区(n=3)。在以下时间点通过侧尾静脉或尾尖截断收集血样:第0天 [120、360 min]、第1天 [1440 min]、第2天 [2880 min]、第7、14、21、28、42、56、70、84天。为了评估化合物6和EFdA浓度,将大约50 μ L血液收集到NaF1/Na2EDTA管中。然后将正好50 μ L血液吸移到新管中,与50 μ L 100 mM乙酸铵pH4混合,涡旋,立即在干冰上冻结并储存在-80°C直至分析。为了评估EFdA的血浆浓度,在第1、7、21、28、42和84天将大约200 μ L全血收集到K2 EDTA管中并储存在4°C直至分析。通过在标准条件下离心,分离血浆,在干冰上冻结并储存在-80°C直至分析。为了分析全血中的化合物6和EFdA,将冻结的血样解冻并将30 μ L等分试样转移到96孔板的单独孔中。在加入30 μ L稀释剂后,所有样品用200 μ L在乙腈中的内标(200 ng/mL华法林)溶液处理。将板剧烈涡旋10分钟,然后在15°C下在4000 rpm离心10分钟。在离心后,将100 μ L上清液等分试样转移到每孔含有100 μ L水的新96孔板中。将该板涡旋大约10分钟,然后转移等分试样以供LC-MS/MS分析。为了分析血浆中的化合物6和EFdA,将冻结的血浆样品解冻并将20 μ L等分试样转移到96孔板的单独孔中。在加入20 μ L稀释剂后,所有样品用200 μ L在乙腈中的内标(200 ng/mL华法林)溶液处理。将板剧烈涡旋10分钟,然后在15°C下在4000 rpm离心10分钟。在离心

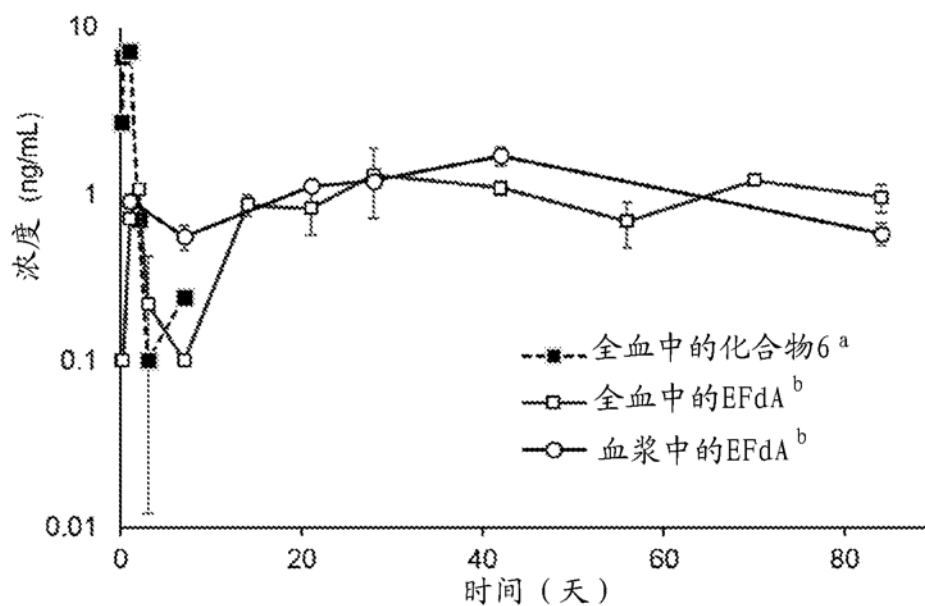
后,将100 μ L上清液等分试样转移到每孔含有100 μ L水的新96孔板中。将该板涡旋大约10分钟,然后转移等分试样以供LC-MS/MS分析。在以下系统上进行LC-MS/MS分析:Shimadzu Nexera LC-30AD HPLC泵,Shimadzu Nexera X2 SIL 30ACMP自动进样器,SCIEX QTRAP 5500 LC/MS/MS系统。使用Phoenix WinNonLin评估药代动力学参数。图1中所示的相关浓度-时间曲线证实持续暴露于EFdA直至84天。

[0218] 化合物6和21的肌肉给药的大鼠药代动力学

在雄性Wistar Han大鼠中评估在单次肌肉(IM)注射后化合物6和21的药代动力学。将受试化合物以10 mg/mL浓度悬浮在2% P407、2% PEG3350、3.5%甘露醇制剂中。将单剂20 mg/kg的受试化合物肌肉注射(2 mL/kg)到右腓肠肌(n=3)。在以下时间点通过侧尾静脉收集血样:第1天 [30 min、1h、3h、5h、7h]、第2-5天、第7、10、14、17、21、24、28、31、35、38、42、45、49、52、56、59、63、66和70天等。为了评估受试化合物和EFdA浓度,将大约150 μ L血液收集到NaFL/Na2EDTA管中。然后将正好150 μ L血液吸移到新管中,与150 μ L 100 mM乙酸铵pH4混合(一些前药需要与作为稳定剂的1.5 μ L FA混合),涡旋,立即在干冰上冻结并储存在-80°C直至分析。为了分析受试化合物和EFdA,将冻结的血样解冻并与200 μ L内标溶液(20 ng/mL格列吡嗪在乙腈中)混合,在750 rpm涡旋10分钟并在6000 rpm离心10分钟。然后通过UPLC/MS-MS(Triple QuadTM 6500+)分析上清液。使用非房室分析工具的非房室模型Pharsight Phoenix WinNonlin® 6.4软件评估药代动力学参数。

[0219] 图2中所示的化合物6的相关浓度-时间曲线证实持续暴露于EFdA直至42天,这是非常有利的和出乎意料的。相反,化合物21没有提供持续释放曲线,EFdA水平在1天后降到定量限以下(图3)。

在Wistar Han大鼠中以20 mg/kg单次皮下注射化合物6后
化合物6和EFdA的平均浓度-时间曲线 (N=3/时间点)



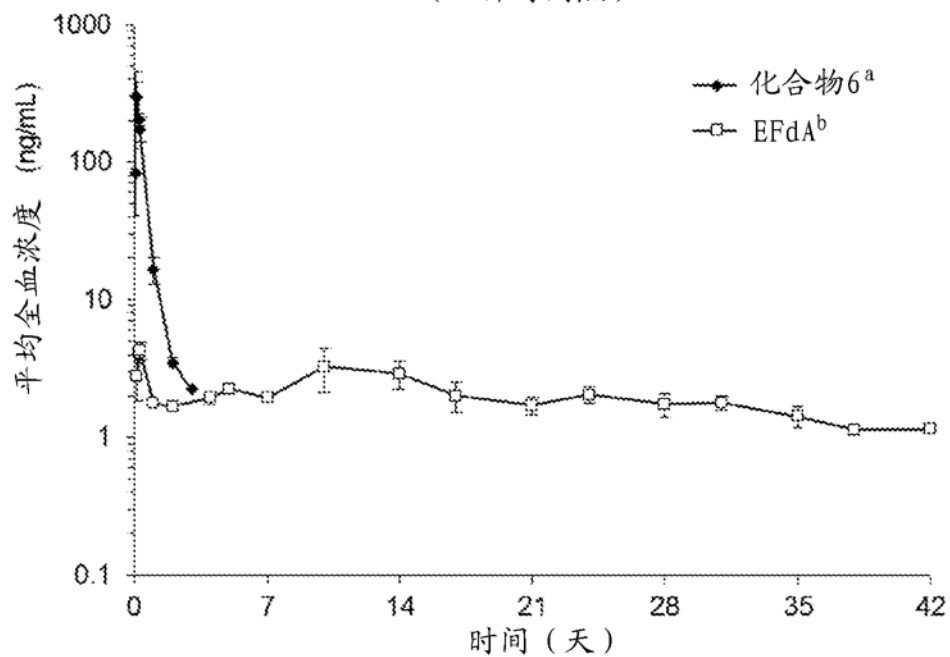
^a在7天后化合物6降到定量限 (0.1 ng/mL) 以下

^b在第84天在全血和血浆中仍可检测到EFdA;

实验在第84天结束

图 1

在雄性Wistar Han大鼠中以20 mg/kg单次肌肉注射
化合物6后化合物6和EFdA的平均全血浓度-时间曲线
(N=3/时间点)

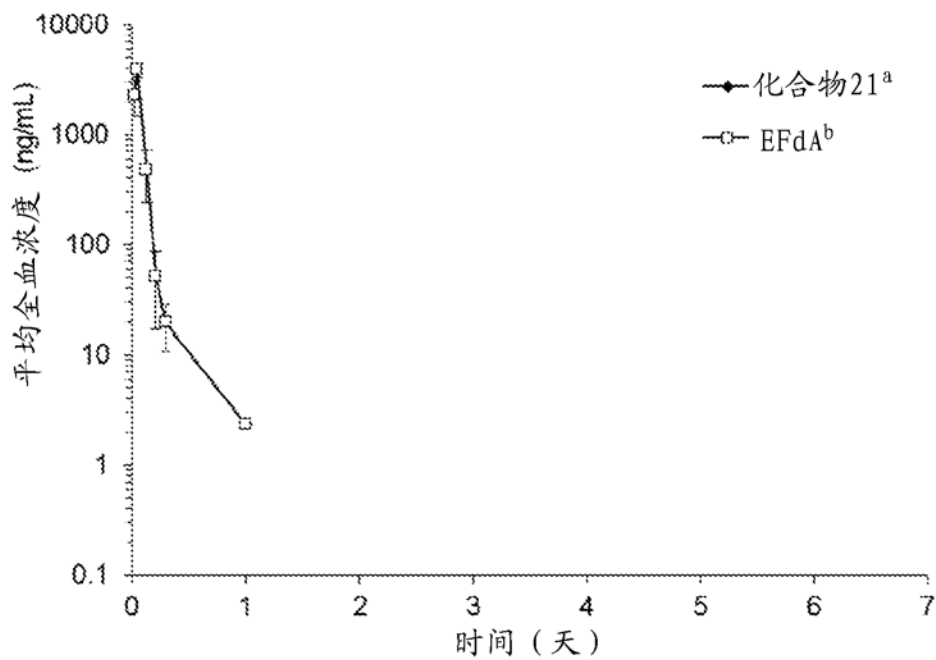


^a在3天后化合物6降到定量限 (0.5 ng/mL) 以下

^b在第42天仍可检测到EFdA; 实验仍在继续

图 2

在雄性Wistar Han大鼠中以20 mg/kg单次肌肉注射
化合物21后化合物21和EFdA的平均全血浓度-时间曲线
(N=3/时间点)



^a在任何时间点未检测到化合物21

^b在1天后EFdA降到定量限 (0.5 ng/mL) 以下

图 3