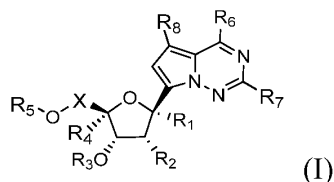


权 利 要 求

1. 一种式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其结晶水合物或其溶剂化物或其前药:



(I)

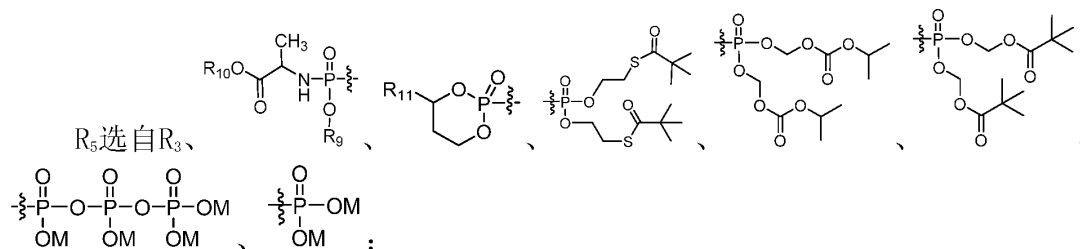
式中,

R_1 选自氢、氘、卤素、氰基、叠氮、氨基、 C_{1-6} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基取代的氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、氨基甲酰基、羟甲基、氰基甲基($-\text{CH}_2\text{CN}$)、脒基、胍基、脲基、氰硫基($-\text{SCN}$)、氰氧基($-\text{OCN}$);

R_2 选自氢、卤素、 OR_3 、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基;

R_3 选自氢、 C_{1-20} 烷酰基、氨基 C_{1-20} 烷酰基、 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 α -氨基酸,所述 α -氨基酸的羧基与呋喃环上的羟基以酯键相连;

R_4 选自氢、氘、卤素、叠氮、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、叠氮 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基、脒基、胍基、脲基、氰硫基、氰氧基;



R_6 选自氨基、羟基、卤素、氰基、氰氧基、氰硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、 NHOH 、 NHCOR_{12} 、 NHOCOR_{12} 、 NHCOR_{12} ;

R_7 选自氢、氘、卤素、氨基、甲基、 NHCOR_{12} 、 NHCOR_{12} ;

R_8 选自氢、氘、卤素、氰基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷氧基酰胺基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羟基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷酰基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基;

X 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CHD}-$;

R_9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-20} 芳基、5-15元杂芳基;

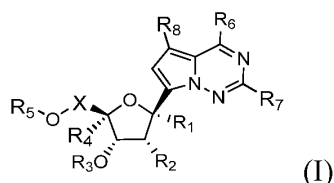
R_{10} 选自 C_{1-18} 烷基、亚甲基 C_{6-20} 芳基;

R₁₁选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₂₀芳基、5-15元杂芳基；

R₁₂选自C₁₋₂₀烷基；

M各自独立地选自氢、金属、-NH₄、或质子化的有机胺。

2. 一种活性成分或含所述活性成分的制剂的用途，其特征在于，所述的活性成分为式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其结晶水合物或其溶剂化物或其前药：



式中，

- R₁选自氢、氘、卤素、氰基、叠氮、氨基、C₁₋₆烷基取代的氨基、C₁₋₆酰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基取代的氨基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆烯氧基、C₂₋₆炔氧基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、卤代C₃₋₆环烷基、氨基甲酰基、羟甲基、氰基甲基(-CH₂CN)、脒基、胍基、脲基、氰硫基(-SCN)、氰氧基(-OCN)；

R₂选自氢、卤素、OR₃、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；

- R₃选自氢、C₁₋₂₀烷酰基、氨基C₁₋₂₀烷酰基、C₁₋₆烷氨基C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、α-氨基酸，所述α-氨基酸的羧基与呋喃环上的羟基以酯键相连；

R₄选自氢、氘、卤素、叠氮、氰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、叠氮C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷酰基、C₂₋₆烯氧基、C₂₋₆炔氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氨基C₁₋₆烷基、脒基、胍基、脲基、氰硫基、氰氧基；

- 20 R₅选自R₃、

R₆选自氨基、羟基、卤素、氰基、氰氧基、氰硫基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、NH₂OH、NHCOR₁₂、NHOCOR₁₂、NHC₁₂OR₁₂；

R₇选自氢、氘、卤素、氨基、甲基、NHCOR₁₂、NHC₁₂OR₁₂；

- 25 R₈选自氢、氘、卤素、氰基、氨基甲酰基、C₁₋₆烷基取代的氨基甲酰基、C₁₋₆烷氧基酰胺基、C₁₋₆烷氧羰基、羟基、羟基C₁₋₆烷基、氨基、C₁₋₆烷酰基取代的氨基、C₁₋₆烷基取代的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；

X选自-CH₂-、-CD₂-、-CHD-；

R₉选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₂₀芳基、5-15元杂芳基；

R₁₀选自C₁₋₁₈烷基、亚甲基C₆₋₂₀芳基；

R₁₁选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₂₀芳基、5-15元杂芳基；

R₁₂选自C₁₋₂₀烷基；

5 M各自独立地选自氢、金属、-NH₄、或质子化的有机胺；

并且，所述的活性成分或含所述活性成分的制剂被用于制备(a)抑制病毒复制的抑制剂；和/或(b)治疗和/或预防、缓解由病毒感染引起的相关疾病的药物。

3. 如权利要求2所述的用途，其特征在于，所述的病毒选自：

(1)感染人的冠状病毒：重症急性呼吸综合征冠状病毒 SARS-CoV(Severe
10 acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、2019 新型冠状病毒
(2019-nCoV 或 SARS-CoV-2)、中东呼吸综合征冠状病毒 MERS-CoV(Middle East
respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)；

(2)致普通感冒的冠状病毒：所述的致普通感冒的冠状病毒优选选自下组：人
冠状病毒 OC43(Human coronavirus OC43)、人冠状病毒 229 E(Human coronavirus
15 229E)、人冠状病毒 NL63 (Human coronavirus NL63)、人冠状病毒 HKU1(Human
coronavirus HKU1)；

(3)人呼吸道合胞病毒(RSV)；

(4)人流感病毒：甲型流感病毒、乙型流感病毒、丙型流感病毒；

(5)黄病毒科病毒：丙型肝炎病毒(HCV)、登革热病毒(DENV)、寨卡病毒
20 (Zika)；

(6)丝状病毒科病毒：马尔堡病毒(MBV)、埃博拉病毒(EBV)；

(7)感染其他哺乳动物的冠状病毒：猪流行性腹泻病毒(PEDV)。

4. 如权利要求2所述的用途，其特征在于，所述病毒引起的相关疾病选自下
组：

25 (D1)人冠状病毒感染引起的普通感冒、高危症状感染、呼吸道感染、肺炎及其
并发症；

(D2)人呼吸道合胞病毒(RSV)感染引起的普通感冒、高危症状感染、呼吸道感
染、肺炎及其并发症；

(D3)人流感病毒感染引起的普通感冒、高危症状感染、呼吸道感染、肺炎及其
30 并发症；

(D4)丙型肝炎病毒(HCV)引起的慢性丙型肝炎及其并发症；

(D5)登革热病毒(DENV)引起的登革热及其并发症；

(D6)寨卡病毒(Zika)引起的感染及其并发症；

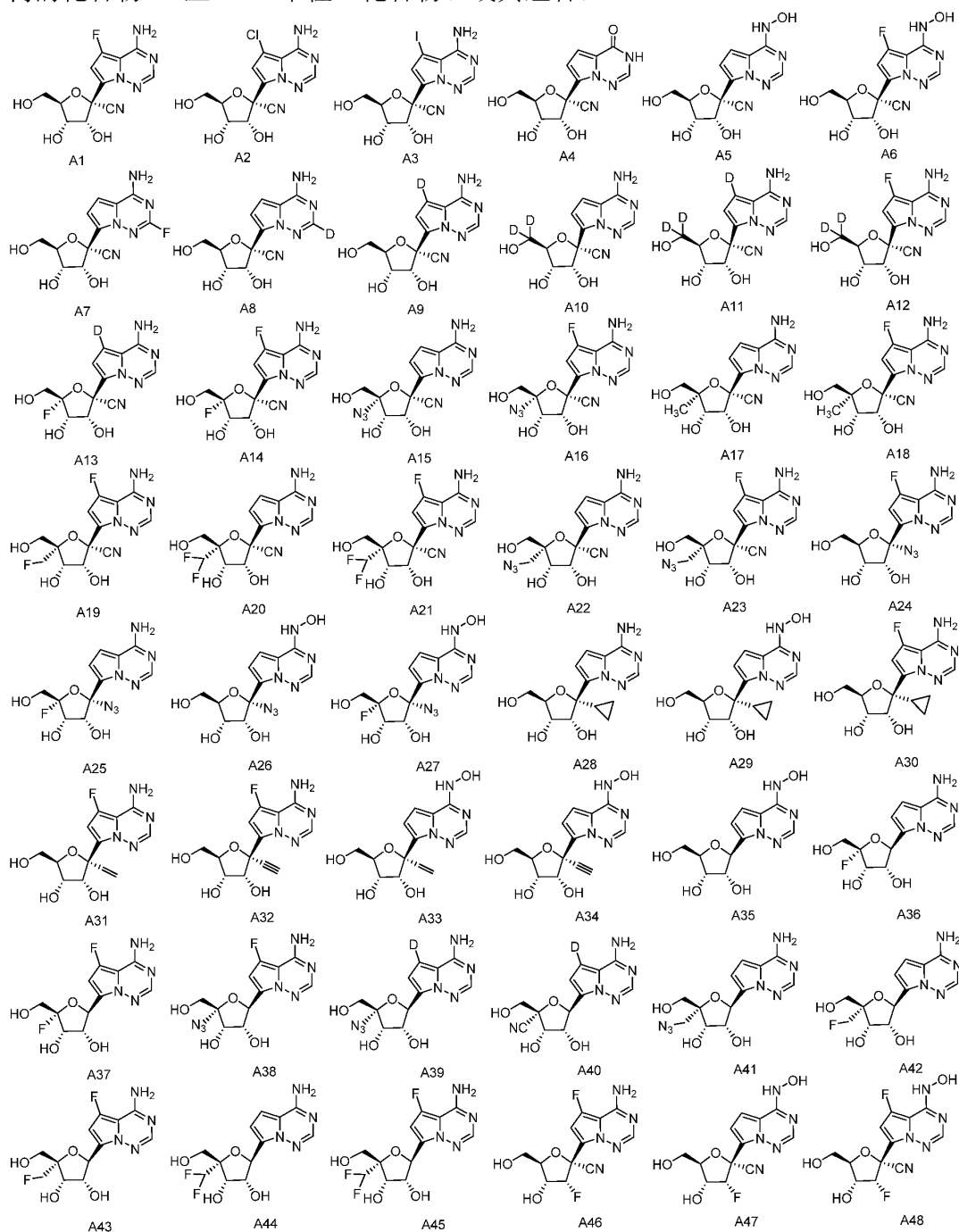
(D7)马尔堡病毒(MBV)、埃博拉病毒(EBV)引起的出血热及其并发症；

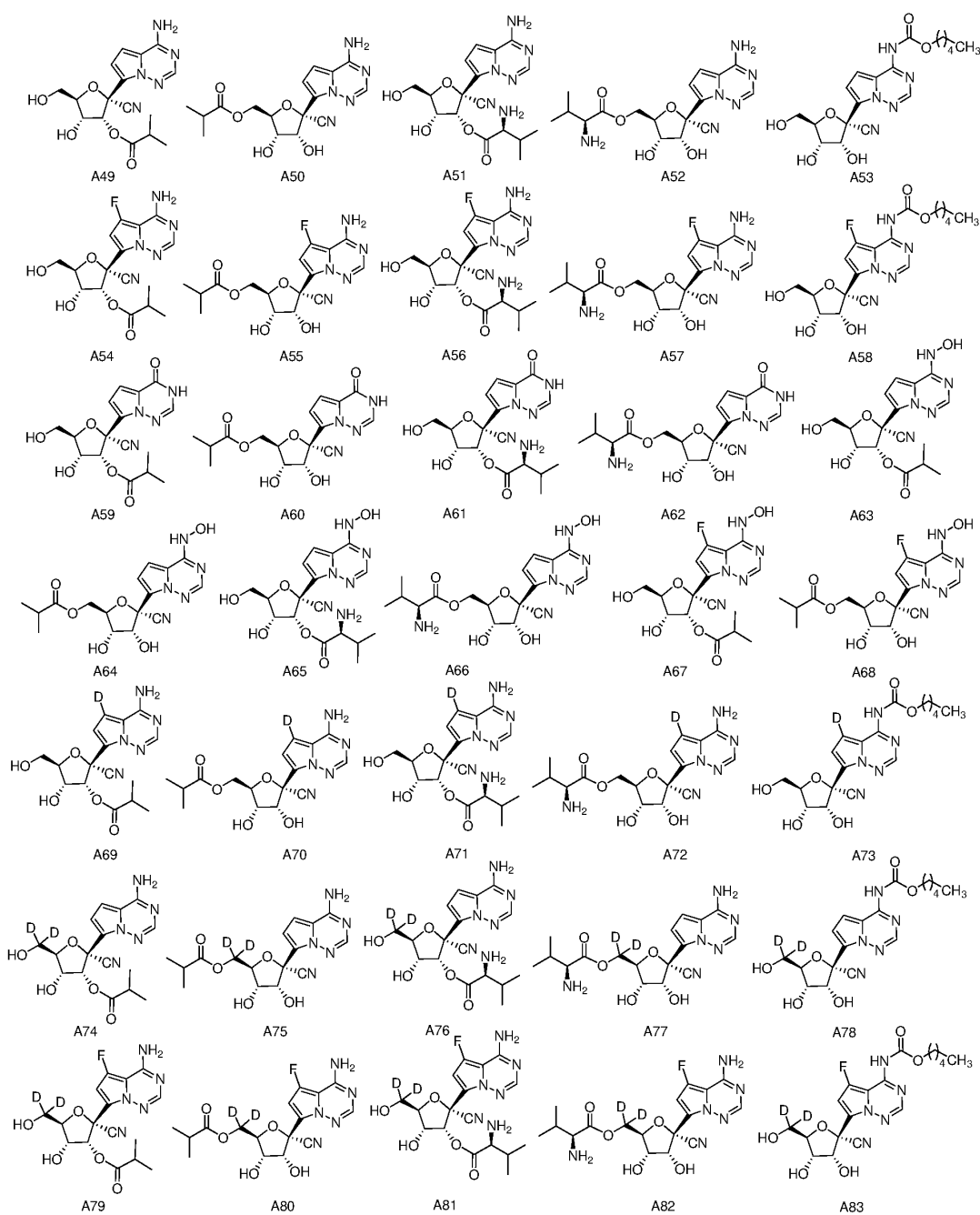
(D8) SARS-CoV-2 引起的新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19);

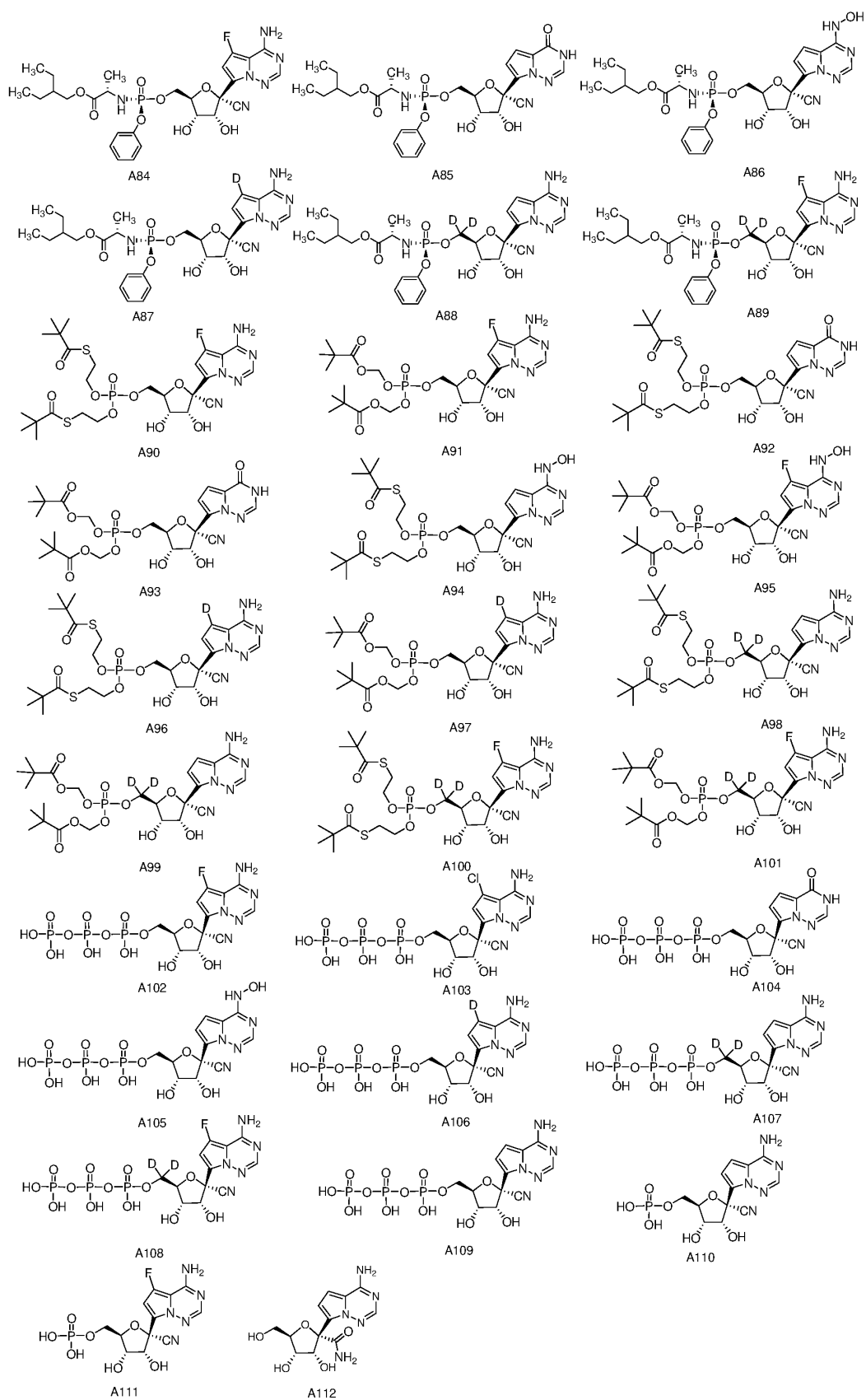
(D9) 猪流行性腹泻病毒 (PEDV) 引起的猪流行性腹泻;

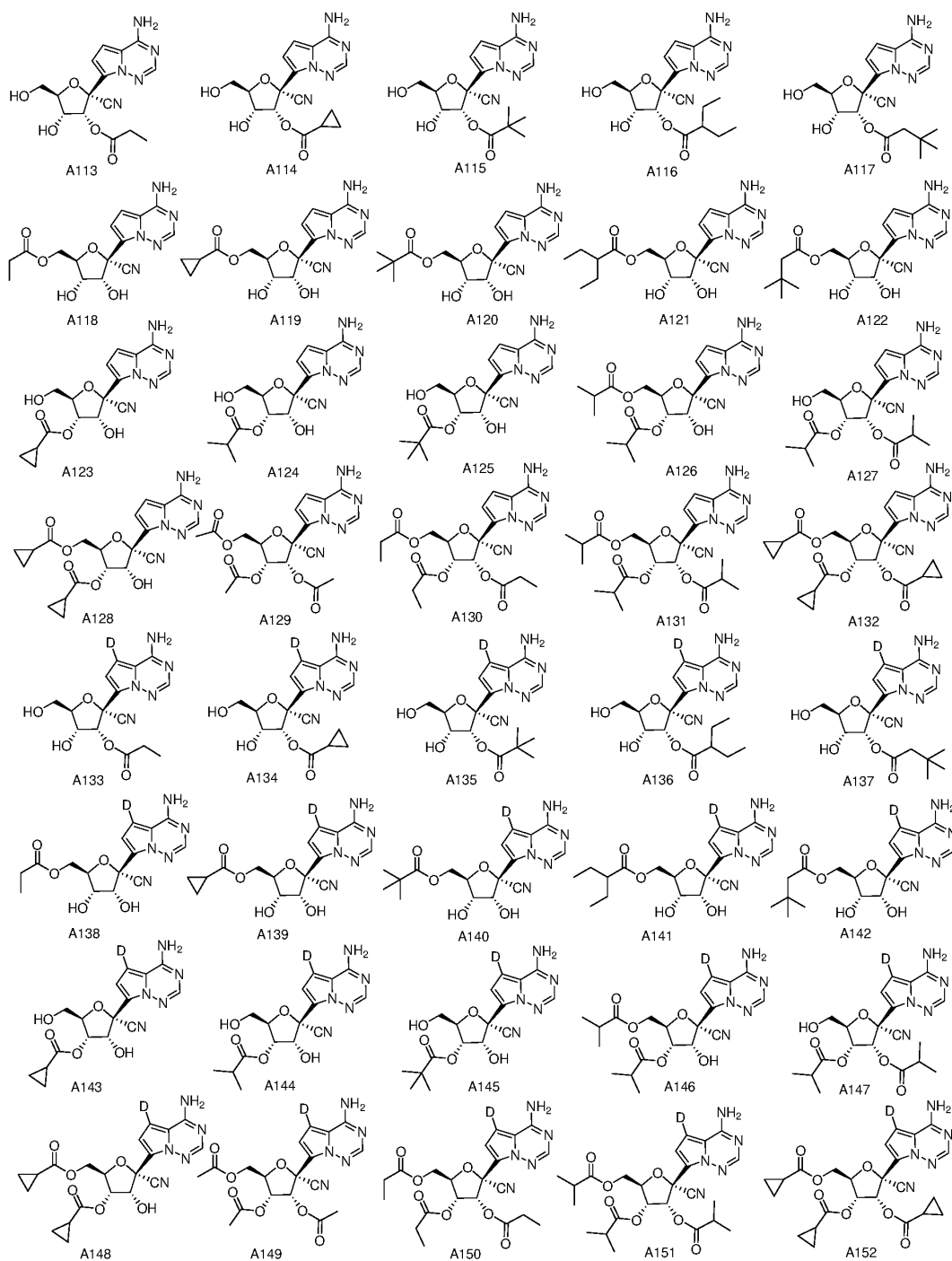
(D10) 上述疾病的任意组合。

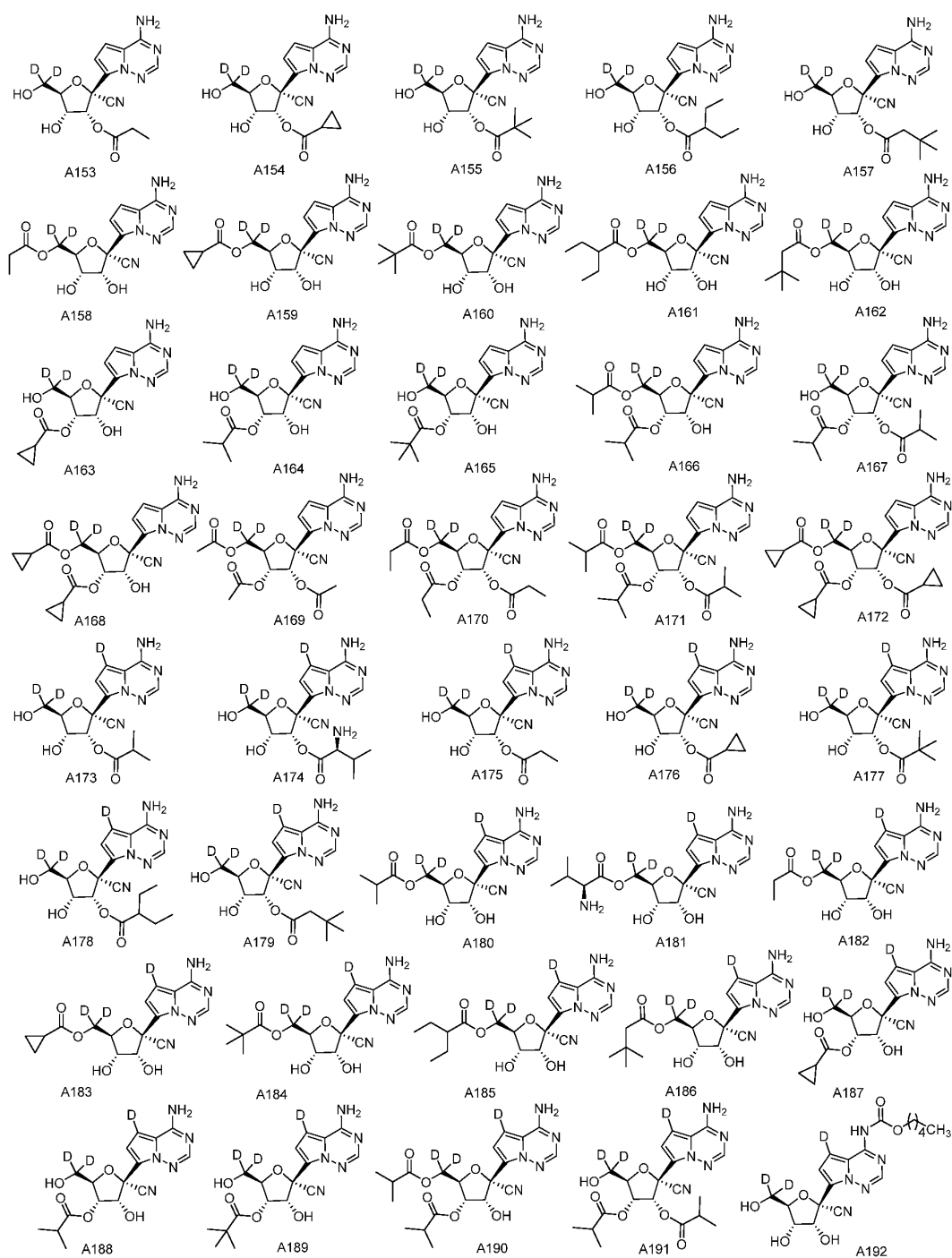
5. 如权利要求 2 所述的用途, 其特征在于, 所述式(I) 化合物为具有如下结构的化合物 A1 至 A221 中任一化合物、或其组合:

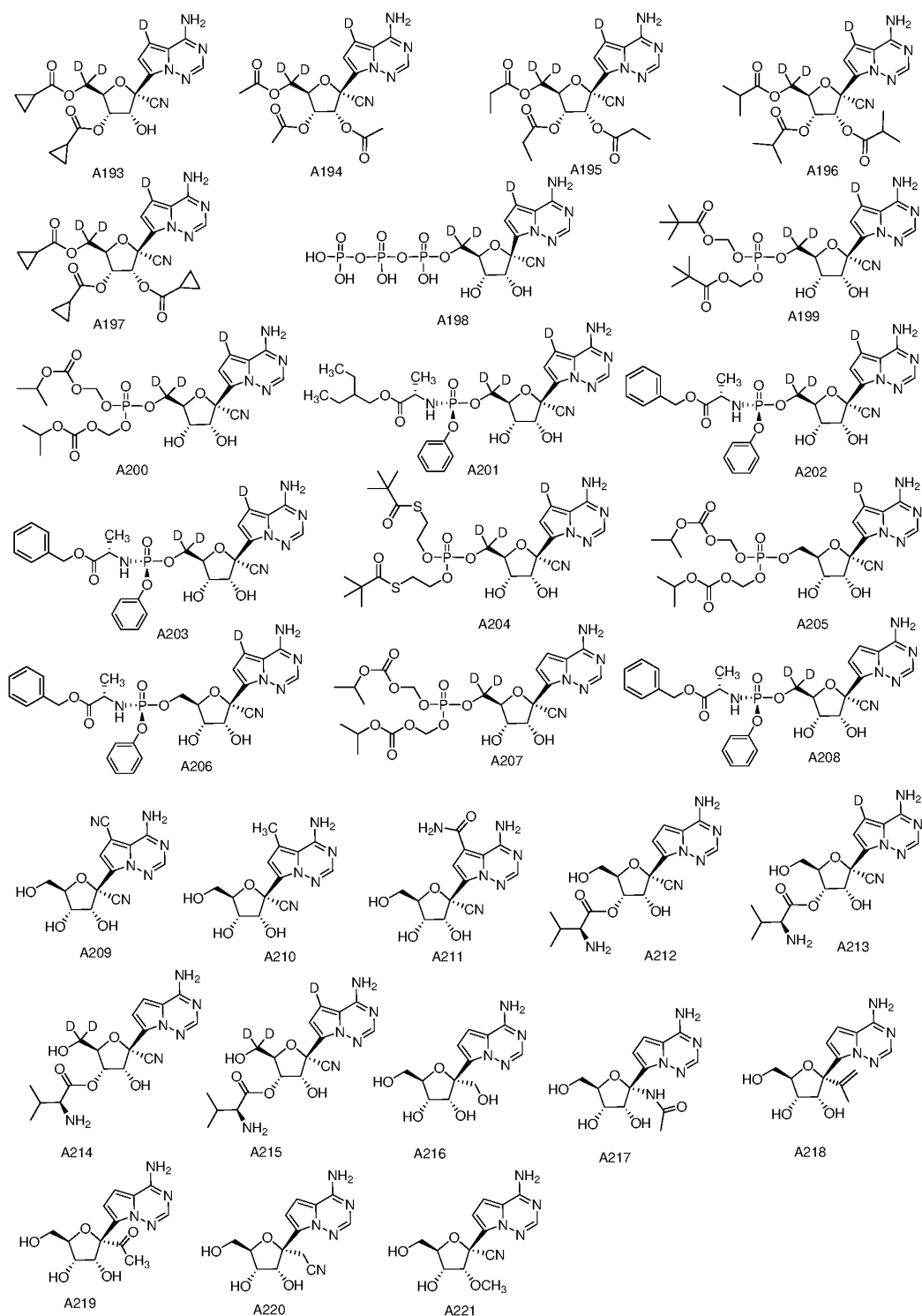












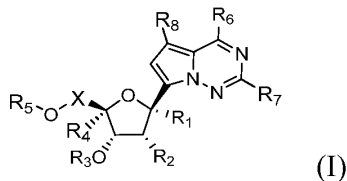
更佳地，所述的活性成分为选自下组的核苷类似物或其药学上可接受的盐或其结晶水合物或其溶剂化物或其前药、化合物：

A1、A5、A6、A8、A9、A10、A11、A12、A13、A14、A28、A30、A35、A36、A37、

A38、A39、A40、A41、A42、A43、A44、A45、A46、A49、A50、A51、A52、A53、
 A54、A55、A57、A58、A63、A69、A70、A71、A72、A73、A74、A75、A76、A77、
 A78、A79、A80、A81、A84、A86、A87、A88、A89、A91、A95、A97、A99、A101、
 A102、A105、A106、A107、A108、A109、A110、A111、A113、A114、A115、A116、
 5 A117、A118、A119、A120、A121、A122、A123、A124、A125、A126、A127、A128、
 A129、A130、A131、A132、A133、A134、A135、A136、A137、A138、A139、A140、
 A141、A142、A143、A144、A145、A146、A147、A148、A149、A150、A151、A152、
 A153、A154、A155、A156、A157、A158、A159、A160、A161、A162、A163、A164、
 A165、A166、A167、A168、A169、A170、A171、A172、A173、A174、A175、A176、
 10 A177、A178、A179、A180、A181、A182、A183、A184、A185、A186、A187、A188、
 A189、A190、A191、A192、A193、A194、A195、A196、A197、A198、A199、A200、
 A201、A202、A203、A204、A205、A206、A207、A208、A209、A210、A211、A212、
 A213、A214、A215、A216、A217、A218、A219、A220、A221或其组合。

6. 一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物含有：

15 (a1) 第一活性成分，所述的第一活性成分为式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其结晶水合物或其溶剂化物或其前药：



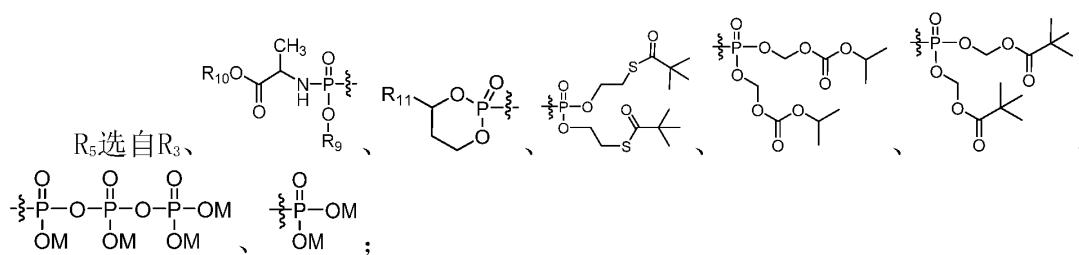
式中，

R₁选自氢、氘、卤素、氰基、叠氮、氨基、C₁₋₆烷基取代的氨基、C₁₋₆酰基、C₁₋₆
 20 烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基取代的氨基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆烯氧基、C₂₋₆
 炔氧基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、卤代C₃₋₆环烷基、氨基酰基、羟甲基、氰基甲基(-CH₂CN)、
 脒基、胍基、脲基、氰硫基(-SCN)、氰氧基(-OCN)；

R₂选自氢、卤素、OR₃、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；

R₃选自氢、C₁₋₂₀烷酰基、氨基C₁₋₂₀烷酰基、C₁₋₆烷氨基C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆
 25 烷基、α-氨基酸，所述α-氨基酸的羧基与呋喃环上的羟基以酯键相连；

R₄选自氢、氘、卤素、叠氮、氰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、叠氮C₁₋₆烷基、氰
 基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷酰基、C₂₋₆烯氧基、
 C₂₋₆炔氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氨基C₁₋₆烷基、脒基、胍基、脲
 基、氰硫基、氰氧基；



R₆选自氨基、羟基、卤素、氰基、氰氧基、氰硫基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、
 NHOH、NHCOR₁₂、NHOCOR₁₂、NHCOR₁₂；

5 R₇选自氢、氘、卤素、氨基、甲基、NHCOR₁₂、NHCOR₁₂;

R₈选自氢、氘、卤素、氰基、氨甲酰基、C₁₋₆烷基取代的氨基甲酰基、C₁₋₆烷氧基酰胺基、C₁₋₆烷氧羰基、羟基、羟基C₁₋₆烷基、氨基、C₁₋₆烷酰基取代的氨基、C₁₋₆烷基取代的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；

X选自CH₂, CD₂、-CHD-;

10 R₉选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₂₀芳基、5-15元杂芳基;

R₁₀选自C₁₋₁₈烷基、亚甲基C₆₋₂₀芳基;

R₁₁选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₂₀芳基、5-15元杂芳基;

R₁₂选自C₁₋₂₀烷基;

M各自独立地选自氢、金属、NH₄或质子化的有机胺;

15 以及(b)药学上可接受的载体。

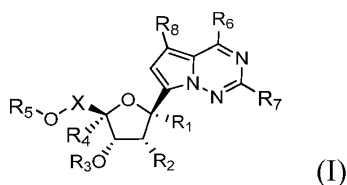
7. 如权利要求6所述的药物组合物, 其特征在于, 所述式(I)化合物为化合物A1至A221中任一化合物、或其组合。

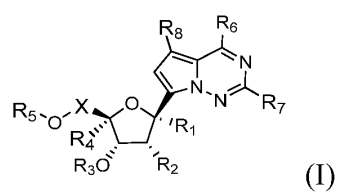
8. 一种权利要求 6 所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备 (a) 抑制冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、黄病毒科病毒、丝状病毒科病毒和/或猪流行性腹泻病毒 (PEDV)；和/或 (b) 治疗和/或预防、缓解由冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、黄病毒科病毒、丝状病毒科病毒和/或猪流行性腹泻病毒 (PEDV) 感染引起的相关疾病的药物。

9. 一种抑制病毒复制的方法, 其特征在于, 包括步骤:

25 将第一活性成分或含所述第一活性成分的制剂与病毒接触,从而抑制所述病毒的复制;

其中,所述的第一活性成分为式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其结晶水合物或其溶剂化物或其前药;





式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈和X如权利要求1中所定义。