

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107459544 B

(45) 授权公告日 2021.03.16

(21) 申请号 201710692170.4

马里加·普哈维奇

(22) 申请日 2012.12.20

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107459544 A

代理人 彭昶 周李军

(43) 申请公布日 2017.12.12

(51) Int.CI.

C07H 19/073 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07H 19/173 (2006.01)

61/579560 2011.12.22 US

C07H 19/10 (2006.01)

61/613836 2012.03.21 US

C07H 19/20 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/7068 (2006.01)

201280069475.5 2012.12.20

A61P 31/14 (2006.01)

(73) 专利权人 詹森生物制药有限公司

审查员 文逸宁

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 莱昂尼德·贝格尔曼 王广义

权利要求书2页 说明书182页 附图1页

大卫·伯纳德·史密斯

杰罗姆·德瓦尔

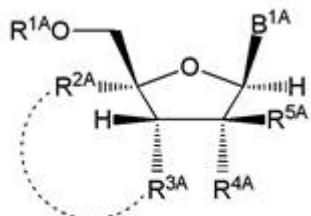
(54) 发明名称

取代的核苷、核苷酸及其类似物

(57) 摘要

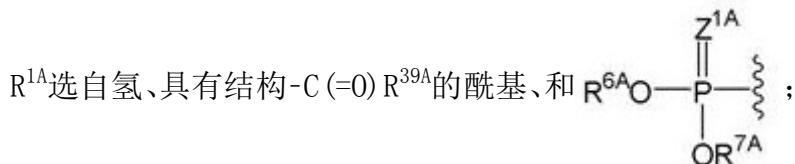
本文公开了核苷、核苷酸及其类似物、包含一种或多种核苷、核苷酸及其类似物的药物组合物以及合成上述的方法。本文还公开了使用核苷、核苷酸及其类似物减轻和/或治疗包括源自副粘病毒和/或正粘病毒的感染的疾病和/或疾病状态的方法。

1. 式(I)的化合物或其药物可接受的盐：



(I)

其中：



所述式(I)的虚线(-----)不存在，

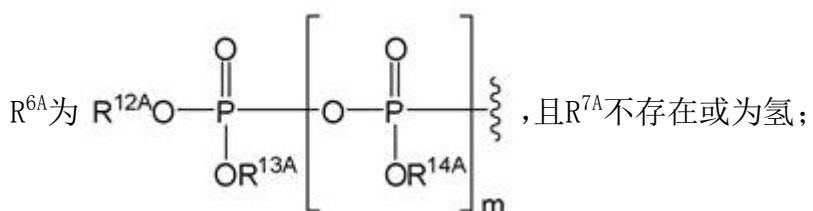
R^{2A} 是卤素取代的C₁₋₆烷基；

R^{3A} 是OH或 $-OC(=O)R''^A$ ；

R^{4A} 为氟；

R^{5A} 为氢；

R^{6A} 和 R^{7A} 各自不存在；或



R^{12A} 、 R^{13A} 和 R^{14A} 各自独立地不存在或为氢；

R^{39A} 为未取代的C₁₋₁₂烷基；

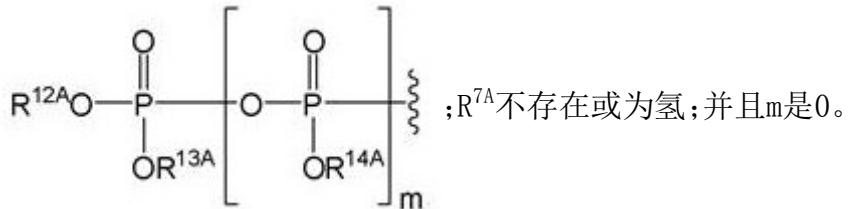
R''^A 为任选被氨基取代的C₁₋₂₄烷基；

m 为0或1；并且

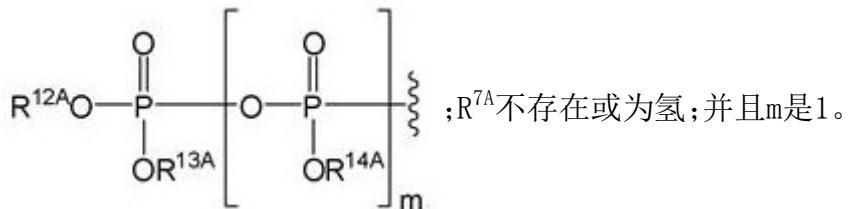
Z^{1A} 为0。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐，其中 R^{1A} 为 $R^{6A}O-P(=O)(OR^{7A})Z^{1A}$ 。

3. 如权利要求2所述的化合物或其药物可接受的盐，其中R^{6A}为



4. 如权利要求2所述的化合物或其药物可接受的盐，其中R^{6A}为



5. 如权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐，其中R^{1A}为H。

6. 如权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐，其中R^{1A}是具有结构-C(=O)R^{39A}的酰基。

7. 如权利要求1、5或6所述的化合物或其药物可接受的盐，其中R^{3A}是-OC(=O)R''^A。

8. 如权利要求1、5或6所述的化合物或其药物可接受的盐，其中R^{3A}是OH。

取代的核苷、核苷酸及其类似物

[0001] 本申请是申请日为2012年12月20日,申请号为201280069475.5 (PCT/US2012/071063),发明名称为“取代的核苷、核苷酸及其类似物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 背景

[0003] 领域

[0004] 本申请涉及化学、生物化学和医学领域。更具体地,本文公开了核苷、核苷酸及其类似物、包含一种或多种核苷、核苷酸及其类似物的药物组合物,以及合成上述的方法。还公开了使用一种或多种核苷、核苷酸及其类似物减轻和/或治疗副粘病毒和/或正粘病毒病毒感染的方法。

[0005] 描述

[0006] 呼吸道病毒感染包括上呼吸道和下呼吸道病毒感染传染并且是每年数百万人死亡的主要原因。上呼吸道病毒感染涉及鼻子、鼻窦、咽和/或喉。下呼吸道病毒感染涉及声带下面的呼吸系统,包括气管、主支气管和肺。

[0007] 核苷类似物是已被证实在体外和体内发挥抗病毒活性的一类化合物,因此已经成为用于治疗病毒感染的广泛研究的对象。核苷类似物通常是治疗非活性化合物,其被宿主或病毒酶转化为它们各自的活性抗代谢物,并且其反过来可抑制与病毒或细胞增殖有关的聚合酶。激活通过多种机制发生,例如一种或多种磷酸盐基团的添加,和/或结合其他代谢过程。

[0008] 概述

[0009] 本文公开的一些实施方案涉及式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐。

[0010] 本文公开的一些实施方案涉及减轻和/或治疗副粘病毒病毒感染的方法,其可包括给予患有副粘病毒病毒感染的对象有效量的一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐,或包含一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐的药物组合物。本文描述的其他实施方案涉及一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐在制备用于减轻和/或治疗副粘病毒病毒感染的药物中的用途。本文描述的其他实施方案涉及用于减轻和/或治疗副粘病毒病毒感染的式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐。本文公开的其他实施方案涉及减轻和/或治疗副粘病毒病毒感染的方法,其可包括使感染副粘病毒的细胞与有效量的一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐,或包含一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐的药物组合物接触。本文公开的一些实施方案涉及抑制副粘病毒的复制的方法,其可包括使感染副粘病毒的细胞与有效量的一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐,或包含一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐的药物组合物接触。例如,副粘病毒病毒感染能由亨尼帕病毒属、麻疹病毒属、呼吸道病毒属、腮腺炎病毒属、肺病毒属(包括呼吸道合胞体病毒感染)、偏肺病毒属、亨德拉病毒、尼帕病毒、麻疹病毒、仙台病毒、腮腺炎病毒、人副流感病毒(HPIV-1、HPIV-2、HPIV-3和

HPIV-4) 和/或人偏肺病毒引起。

[0011] 本文公开的一些实施方案涉及减轻和/或治疗正粘病毒病毒感染的方法,其可包括给予患有正粘病毒病毒感染的对象有效量的一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐,或包含一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐的药物组合物。本文描述的其他实施方案涉及一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐在制备用于减轻和/或治疗正粘病毒病毒感染的药物中的用途。本文描述的其他实施方案涉及能用于减轻和/或治疗正粘病毒病毒感染的式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐。本文公开的其他实施方案涉及减轻和/或治疗正粘病毒病毒感染的方法,其可包括使感染正粘病毒的细胞与有效量的一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐,或包含一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐的药物组合物接触。本文公开的一些实施方案涉及抑制正粘病毒的复制的方法,其可包括使感染正粘病毒的细胞与有效量的一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐,或包含一种或多种式(I)、式(II)和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐的药物组合物接触。例如,正粘病毒病毒感染可为流感病毒感染(例如,甲型流感、乙型流感和/或丙型流感)。

[0012] 本文公开的一些实施方案涉及减轻和/或治疗副粘病毒病毒感染和/或正粘病毒病毒感染的方法,其可包括给予患有病毒感染的对象有效量的本文描述的化合物或其药物可接受的盐(例如,一种或多种式(I)、(II)和/或(III)的化合物或前述的药物可接受的盐),或包含一种或多种本文描述的化合物结合一种或多种本文描述的试剂的药物组合物。本文公开的一些实施方案涉及减轻和/或治疗副粘病毒病毒感染和/或正粘病毒病毒感染的方法,其可包括使感染病毒的细胞与有效量的本文描述的化合物或其药物可接受的盐(例如,一种或多种式(I)、(II)和/或(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)或包含一种或多种本文描述的化合物结合一种或多种本文描述的试剂的药物组合物接触。

[0013] 附图简述

[0014] 图1示出实施例RSV剂。

[0015] 详细描述

[0016] 副粘病毒(Paramyxoviridae)科是单链RNA病毒族。几种副粘病毒科的属包括亨尼帕病毒属、麻疹病毒属、呼吸道病毒属、腮腺炎病毒属、肺病毒属和偏肺病毒属。这些病毒能通过与被污染的呼吸道飞沫或污染物直接或紧密接触而在人与人之间传播。亨尼帕病毒属种包括亨德拉病毒和尼帕病毒。麻疹病毒属的种为麻疹。呼吸道病毒属的种包括仙台病毒和人副流感病毒1和3;且腮腺炎病毒属的种包括腮腺炎病毒和人副流感病毒2和4。偏肺病毒属的种为人偏肺病毒。

[0017] 人呼吸道合胞体病毒(RSV)为肺病毒属的一种,其能导致呼吸道感染,并且可能与细支气管炎和肺炎有关。RSV感染的症状包括咳嗽、打喷嚏、流鼻涕、发烧、食欲下降和哮喘。RSV是世界上一岁以下儿童的细支气管炎和肺炎的最常见原因,并且可能是幼儿和成人的气管支气管炎的原因。在美国,每年75,000至125,000的婴儿由于RSV而住院。在大于65岁的成人中,估计14,000死亡和177,000住院治疗是因为RSV。

[0018] 目前,感染RSV的人的治疗方案是有限的。通常用来治疗细菌感染和非处方药物的

抗生素对治疗RSV无效并且仅可帮助缓解一些症状。在严重情况下,例如沙丁胺醇的雾化支气管扩张剂可用来缓解一些症状,例如哮喘。**RespiGram®** (RSV-IGIV, MedImmune, 批准用于不满24个月的高危儿童)、**Synagis®** (帕利珠单抗, MedImmune, 批准用于不满24个月的高危儿童) 和 **Virzole®** (利巴韦林的气雾剂, ICN pharmaceuticals) 已被批准用于治疗RSV。

[0019] 麻疹的症状包括发烧、咳嗽、流鼻涕、红眼和全身皮疹。一些患有麻疹的患者可能发展肺炎、耳感染和支气管炎。腮腺炎导致唾液腺的红肿。腮腺炎的症状包括发烧、食欲不振和疲乏。患者常通过接种三部分MMR疫苗(麻疹、腮腺炎和风疹)对抗麻疹和腮腺炎。人副流感病毒包括四种血清型,并且能导致上呼吸道和下呼吸道感染。人副流感病毒1(HPIV-1)能与喉头炎有关;人副流感病毒3(HPIV-3)能与细支气管炎和肺炎有关。根据疾病控制和预防中心(CDC),没有对抗人副流感病毒的疫苗。

[0020] 流感是单链RNA病毒和正粘病毒科成员。目前有三种流感:甲型流感、乙型流感和丙型流感。基于进入血凝素(H或HA)和神经氨酸酶(N)的病毒表面蛋白,甲型流感被进一步分类。有大约16H抗原(H1至H16)和9N抗原(N1至N9)。甲型流感包括几种亚型,包括H1N1、H1N2、H2N2、H3N1、H3N2、H3N8、H5N1、H5N2、H5N3、H5N8、H5N9、H7N1、H7N2、H7N3、H7N4、H7N7、H9N2、H10N7。正如RSV,流感病毒能通过与感染的分泌物和/或受污染的表面或物体直接接触而在人与人之间传播。来自流感病毒感染的并发症包括肺炎、支气管炎、脱水和窦感染和耳感染。目前,FDA批准对抗流感感染的药物包括金刚烷胺、金刚烷乙胺、**Relenza®**(扎那米韦,GlaxoSmithKline)和**Tamiflu®**(奥司他韦,Genentech)。

[0021] 定义

[0022] 除非另外规定,本文所使用的所有技术和科学术语具有与本领域一般技术人员通常理解的相同含义。除非另外规定,所有专利、申请、公开申请和本文引用的其他公开以其整体通过引用并入本文。除非另外规定,在本文的术语有多个定义的情况下,以本部分的定义为准。

[0023] 如本文使用的,任何“R”基团,例如但不限于R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}、R^{4A}、R^{5A}、R^{6A}、R^{7A}、R^{8A}、R^{9A}、R^{10A}、R^{11A}、R^{12A}、R^{13A}、R^{14A}、R^{15A}、R^{16A}、R^{17A}、R^{18A}、R^{19A}、R^{20A}、R^{21A}、R^{22A}、R^{23A}、R^{24A}、R^{25A}、R^{26A}、R^{27A}、R^{28A}、R^{29A}、R^{30A}、R^{31A}、R^{32A}、R^{33A}、R^{34A}、R^{35A}、R^{36A}、R^{37A}、R^{38A}、R^{1B}、R^{2B}、R^{3B}、R^{4B}、R^{5B}、R^{6B}、R^{7B}、R^{8B}、R^{9B}、R^{10B}、R^{11B}、R^{12B}、R^{13B}、R^{14B}、R^{1C}、R^{2C}、R^{3C}、R^{4C}、R^{5C}、R^{6C}、R^{7C}、R^{8C}、R^{9C}、R^{10C}、R^{11C}、R^{12C}、R^{13C}、R^{14C}、R^{15C}、R^{16C}、R^{17C}、R^{18C}、R^{19C}、R^{20C}、R^{21C}、R^{22C}和R^{23C},代表能与指出原子连接的取代基。R基团可为取代的或未取代的。如果两个“R”基团被描述为“在一起”,则R基团与其所连接的原子能形成环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于,如果NR^aR^b基团的R^a和R^b被指明“在一起”,则是指它们彼此共价连接以形成环:



[0025] 此外,如果两个“R”基团被描述为与其连接的原子“在一起”以形成环作为任选的技术方案,则R基团不局限于前面定义的变量或取代基。

[0026] 每当基团被描述为“任选取代的”时,则基团可为未取代的或被一个或多个所示的取代基取代。相似地,当基团被描述为“未取代的或取代的”时,如果是取代的,则取代基可

选自一种或多种所示的取代基。如果没有指出取代基，则是所述的“任选取代的”或“取代的”基团可单独和独立地被选自以下的一种或多种基团取代：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、(杂脂环基)烷基、羟基、被护羟基、烃氧基、芳氧基、酰基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、卤素、硫代羧基、0-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、0-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、被护C-羧基、0-羧基、异氰酸基、硫氰酸基、异硫氰酸基、硝基、甲硅烷基、烃硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烃氧基、三卤代甲烷磺酰基、三卤代甲烷亚磺酰氨基、氨基、单取代氨基和双取代氨基及其被护衍生物。

[0027] 如本文使用的，“ C_a 至 C_b ”是指烷基、烯基或炔基中的碳原子数，或环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基或杂脂环基环中的碳原子数，其中“a”和“b”是整数。即，烷基、烯基、炔基、环烷基环、环烯基环、环炔基环、芳基环、杂芳基环或杂脂环基环可包含“a”至“b”个碳原子，包括“a”和“b”个碳原子。因此，例如，“ C_1 至 C_4 烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基，即 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 和 $(CH_3)_3C-$ 。如果没有指定烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基或杂脂环基的“a”和“b”，则假设这些定义中所描述的是最广泛的范围。

[0028] 如本文使用的，“烷基”是指包含完全饱和(没有双键或叁键)烃基团的直链烃链或支链烃链。烷基可具有1至20个碳原子(每当在本文出现时，诸如“1至20”的数值范围是指给定范围中的各个整数；例如，“1至20个碳原子”是指可包含1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等直至并且包括20个碳原子的烷基，尽管本定义还涵盖其中没有指定数值范围的术语“烷基”的出现)。烷基还可为具有1至10个碳原子的中等大小烷基。烷基还可为具有1至6个碳原子的低级烷基。化合物的烷基可以指定为“ C_1-C_4 烷基”或类似名称。仅通过实例，“ C_1-C_4 烷基”表示烷基链中有一至四个碳原子，即，烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。烷基可为取代的或未取代的。

[0029] 如本文使用的，“烯基”是指在直链或支链烃链中包含一个或多个双键的烃基。烯基可为未取代的或取代的。

[0030] 如本文使用的，“炔基”是指在直链或支链烃链中包含一个或多个叁键的烃基。炔基可为未取代的或取代的。

[0031] 如本文使用的，“环烷基”是指完全饱和的(无双键或叁键)单环或多环烃环体系。当由两个或多个环组成时，环可以稠合方式连接在一起。环烷基能在环中包含3至10个原子或在环中包含3至8个原子。环烷基可为未取代的或取代的。典型环烷基包括但绝不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0032] 如本文使用的，“环烯基”是指在至少一个环中包含一个或多个双键的单环或多环烃环体系；尽管，如果多于一个，则双键不能形成遍及所有环的完全离域的π-电子体系(否则，基团将为本文定义的“芳基”)。当包含两个或多个环时，环可以稠合方式连接在一起。环烯基可为未取代的或取代的。

[0033] 如本文使用的，“环炔基”是指在至少一个环中包含一个或多个叁键的单环或多环烃环体系。如果多于一个叁键，则叁键不能形成遍及所有环的完全离域的π-电子体系。当包含两个或多个环时，环可以稠合方式连接在一起。环炔基可为未取代的或取代的。

[0034] 如本文使用的，“芳基”是指具有遍及所有环的完全离域的 π -电子体系的碳环(全部为碳)单环或多环芳香族环体系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环体系)。芳基中的碳原子数可变化。例如，芳基可为C₆–C₁₄芳基、C₆–C₁₀芳基或C₆芳基。芳基的实例包括但不限于苯、萘和薁。芳基可为取代的或未取代的。

[0035] 如本文使用的，“杂芳基”是指包含一个或多个杂原子，即除了碳之外的元素包括但不限于氮、氧和硫，的单环或多环芳香族环体系(具有完全离域的 π -电子体系的环体系)。杂芳基环中的原子数可变化。例如，杂芳基在环中可包含4至14个原子、在环中可包含5至10个原子或在环中可包含5至6个原子。此外，术语“杂芳基”包括其中两个环，例如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环或至少两个杂芳基环，共享至少一个化学键的稠环体系。杂芳基环的实例包括但不限于呋喃、呋咱、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吲哚、吲唑、吡唑、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基可为取代的或未取代的。

[0036] 如本文使用的，“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、直至18元的单环、二环和三环环体系，其中碳原子与1至5个杂原子一起构成所述环体系。然而，杂环可任选包含一个或多个以在所有环中不发生完全离域的 π -电子体系的方式排列的不饱和键。杂原子是除了碳之外的元素，其包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可包含一个或多个羰基或硫代羰基官能团以使所述定义包括氧代体系和硫代体系，例如内酰胺、内酯、环二酰亚胺(cyclic imide)、环硫代二酰亚胺和环氨基甲酸酯。当包含两个或多个环时，可以稠合方式将环连接在一起。此外，杂脂环中的任何氮可被季铵化。杂环基或杂脂环基团可为未取代的或取代的。这类“杂环基”或“杂脂环基”基团的实例包括但不限于1,3-二氧杂环己烯、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二氧杂环戊烷、1,3-二氧杂环戊烷、1,4-二氧杂环戊烷、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、四氢化吡咯(pyrrolidine)、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑烷、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、硫代吗啉亚砜、硫代吗啉砜和它们的苯并稠合类似物(例如，苯并咪唑烷酮、四氢喹啉和3,4-亚甲基二氧苯基)。

[0037] 如本文使用的，“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指通过低级亚烃基连接的作为取代基的芳基。芳烷基的低级亚烃基和芳基可为取代的或未取代的。实例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0038] 如本文使用的，“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指通过低级亚烃基连接的作为取代基的杂芳基。杂芳烷基的低级亚烃基和杂芳基可为取代的或未取代的。实例包括但不限于2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噁唑基烷基、咪唑基烷基和它们的苯并稠合类似物。

[0039] “(杂脂环基)烷基”和“(杂环基)烷基”是指通过低级亚烃基连接的作为取代基的

杂环或杂脂环基。(杂脂环基)烷基的低级亚烃基和杂环基可为取代的或未取代的。实例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、(哌啶-4-基)乙基、(哌啶-4-基)丙基、(四氢-2H-硫代吡喃-4-基)甲基和(1,3-噻嗪烷-4-基)甲基。

[0040] “低级亚烃基”为通过其末端碳原子连接分子片段以形成键的直链-CH₂-共享基团。实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)和亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。能通过在“取代的”定义下所列举的取代基来替换低级亚烃基的一个或多个氢从而将低级亚烃基取代。

[0041] 如本文使用的，“烃氧基”是指式-OR，其中R为本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。烃氧基的非限制性列举为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苄氧基(benzoxy)。烃氧基可为取代的或未取代的。

[0042] 如本文使用的，“酰基”是指通过羰基连接的作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基或芳基。实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可为取代的或未取代的。

[0043] 如本文使用的，“羟基烷基”是指其中一个或多个氢原子被羟基取代的烷基。示例性羟基烷基包括但不限于2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基和2,2-二羟基乙基。羟基烷基可为取代的或未取代的。

[0044] 如本文使用的，“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素取代(例如，单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)的烷基。这类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基和2-氟异丁基。卤代烷基可为取代的或未取代的。

[0045] 如本文使用的，“卤代烃氧基”是指其中一个或多个氢原子被卤素(例如，单卤代烃氧基、二卤代烃氧基和三卤代烃氧基)取代的烃氧基。这类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烃氧基可为取代的或未取代的。

[0046] 如本文使用的，“芳硫基”是指RS-，其中R为芳基，例如但不限于苯基。芳硫基可为取代的或未取代的。

[0047] “烃硫基”基团是指“-SR”基团，其中R可为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。烃硫基可为取代的或未取代的。

[0048] “亚磺酰基”基团是指“-S(=O)-R”基团，其中R可与相对于烃硫基的定义相同。亚磺酰基可为取代的或未取代的。

[0049] “磺酰基”基团是指“SO₂R”基团，其中R可与相对于烃硫基的定义相同。磺酰基可为取代的或未取代的。

[0050] “0-羧基”基团是指“RC(=O)O-”基团，其中R可为如本文定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。0-羧基可为取代的或未取代的。

[0051] 术语“酯”和“C-羧基”是指“-C(=O)OR”基团，其中R可与相对于0-羧基的定义相同。酯和C-羧基可为取代的或未取代的。

[0052] “硫代羰基”基团是指“-C(=S)R”基团，其中R能与相对于0-羧基的定义相同。硫代

羰基可为取代的或未取代的。

[0053] “三卤代甲烷磺酰基”基团是指“ $X_3CSO_2^-$ ”基团,其中各个X为卤素。

[0054] “三卤代甲烷亚磺酰氨基”基团是指“ $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ ”基团,其中各个X为卤素,且R_A为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。

[0055] 如本文使用的,术语“氨基”是指-NH₂基团。

[0056] 如本文使用的,术语“羟基”是指-OH基团。

[0057] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0058] 如本文使用的,术语“叠氮基”是指-N₃基团。

[0059] “异氰酸基”基团是指“-NCO”基团。

[0060] “硫氰酸基”基团是指“-CNS”基团。

[0061] “异硫氰酸基”基团是指“-NCS”基团。

[0062] “巯基”基团是指“-SH”基团。

[0063] “羰基”基团是指C=O基团。

[0064] “S-磺酰胺基”基团是指“-SO₂N(R_AR_B)”基团,其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。S-磺酰胺基可为取代的或未取代的。

[0065] “N-磺酰胺基”基团是指“RSO₂N(R_A)⁻”基团,其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。N-磺酰胺基可为取代的或未取代的。

[0066] “0-氨基甲酰基”基团是指“-OC(=O)N(R_AR_B)”基团,其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。0-氨基甲酰基可为取代的或未取代的。

[0067] “N-氨基甲酰基”基团是指“ROC(=O)N(R_A)⁻”基团,其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。N-氨基甲酰基可为取代的或未取代的。

[0068] “0-硫代氨基甲酰基”基团是指“-OC(=S)-N(R_AR_B)”基团,其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。0-硫代氨基甲酰基可为取代的或未取代的。

[0069] “N-硫代氨基甲酰基”基团是指“ROC(=S)N(R_A)⁻”基团,其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。N-硫代氨基甲酰基可为取代的或未取代的。

[0070] “C-酰胺基”基团是指“-C(=O)N(R_AR_B)”基团,其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。C-酰胺基可为取代的或未取代的。

[0071] “N-酰胺基”基团是指“RC(=O)N(R_A)⁻”基团,其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、(杂芳基)烷基或(杂脂环基)烷基。N-酰胺基可为取代的或未取代的。

[0072] 如本文使用的,术语“卤素原子”或“卤素”是指元素周期表第7列的放射稳定的原

子中的任一个，例如氟、氯、溴和碘。

[0073] 在未规定取代基(例如，卤代烷基)数量的情况下，可存在一个或多个取代基。例如，“卤代烷基”可包括一个或多个相同或不同卤素。作为另一实例，“C₁-C₃烃氧基苯基”可包括一个或多个相同或不同的包含一个、两个或三个原子的烃氨基。

[0074] 如本文使用的，除非另有说明，任何保护基团、氨基酸和其他化合物的缩写与它们的习惯用法、公认缩写或IUPAC-IUB生物化学委员会命名法(参见，Biochem. 11: 942-944 (1972))相一致。

[0075] 术语“核苷”以本领域技术人员理解的一般含义在本文使用，并且是指由通过N-糖昔键与杂环碱或其互变异构体连接的任选取代的戊糖部分或改性戊糖部分，例如通过嘌呤碱基的9-位或嘧啶碱基的1-位连接的任选取代的戊糖部分或改性戊糖部分组成的化合物。实例包括但不限于包含核糖部分的核糖核苷和包含脱氧核糖部分的脱氧核糖核苷。改性戊糖部分为其中氧原子被碳取代和/或碳被硫或氧原子取代的戊糖部分。“核苷”是可具有取代的碱基和/或糖部分的单体。此外，可将核苷并入较大的DNA和/或RNA聚合物和低聚物。在一些情况下，核苷可为核苷类似物药物。

[0076] 术语“核苷酸”以本领域技术人员理解的一般含义在本文使用并且是指具有与例如在5'-位戊糖部分连接的磷酸酯。

[0077] 如本文使用的，术语“杂环碱”是指能与任选取代的戊糖部分或改性戊糖部分连接的任选取代的含氮杂环基。在一些实施方案中，杂环碱能选自任选取代的嘌呤-碱基、任选取代的嘧啶-碱基和任选取代的三唑-碱基(例如，1,2,4-三唑)。术语“嘌呤-碱基”以本领域技术人员理解的一般含义在本文使用，并且包括其互变异构体。类似地，术语“嘧啶-碱基”以本领域技术人员理解的一般含义在本文使用，并且包括其互变异构体。任选取代的嘌呤-碱基的非限制性列举包括嘌呤、腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、别黄嘌呤、7-烷基鸟嘌呤(例如，7-甲基鸟嘌呤)、可可碱、咖啡因、尿酸和异鸟嘌呤。嘧啶-碱基的实例包括但不限于胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、5,6-二氢尿嘧啶和5-烷基胞嘧啶(例如，5-甲基胞嘧啶)。任选取代的三唑-碱基的实例为1,2,4-三唑-3-甲酰胺。杂环碱的其他非限制性实例包括二氨基嘌呤、8-氧化-N⁶-烷基腺嘌呤(例如，8-氧化-N⁶-甲基腺嘌呤)、7-脱氮黄嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、N⁴,N⁴-乙醇胞嘧啶、N⁶,N⁶-乙醇-2,6-二氨基嘌呤、5-卤代尿嘧啶(例如，5-氟尿嘧啶和5-溴尿嘧啶)、假异胞嘧啶、异胞嘧啶、异鸟嘌呤和第5,432,272号和第7,125,855号美国专利中描述的其他杂环碱，其通过引用并入本文并意于公开其他的杂环碱的限制性目的。在一些实施方案中，杂环碱能任选地被胺或烯醇保护基团取代。

[0078] 术语“-N-连接氨基酸”是指通过主链氨基或单取代的氨基与所示部分连接的氨基酸。当在-N-连接氨基酸中连接氨基酸时，作为主链氨基或单取代的氨基的一部分的氢原子之一不存在并且该氨基酸通过氮连接。N-连接氨基酸可为取代的或未取代的。

[0079] 术语“-N-连接氨基酸酯衍生物”是指其中主链羧酸基团已被转化为酯基团的氨基酸。在一些实施方案中，酯基团具有选自烷基-O-C(=O)-、环烷基-O-C(=O)-、芳基-O-C(=O)-和芳基(烷基)-O-C(=O)-的式。酯基团的非限制性列举包括下列取代的和未取代的形式：甲基-O-C(=O)-、乙基-O-C(=O)-、正丙基-O-C(=O)-、异丙基-O-C(=O)-、正丁基-O-C(=O)-、异丁基-O-C(=O)-、叔丁基-O-C(=O)-、新戊基-O-C(=O)-、环丙基-O-C(=O)-、环丁基-O-C(=O)-、环戊基-O-C(=O)-、环己基-O-C(=O)-、苯基-O-C(=O)-、苄基-O-C(=O)-

O)-和萘基-O-C(=O)-。N-连接氨基酸酯衍生物可为取代的或未取代的。

[0080] 术语“-O-连接氨基酸”是指通过来自其主链羧酸基团的羟基与所示部分连接的氨基酸。当在-O-连接氨基酸中连接氨基酸时，作为其主链羧酸基团的羟基的一部分的氢不存在并且氨基酸通过氧连接。O-连接氨基酸可为取代的或未取代的。

[0081] 如本文使用的，术语“氨基酸”是指任何氨基酸（标准和非标准氨基酸二者），包括但不限于 α -氨基酸、 β -氨基酸、 γ -氨基酸和 δ -氨基酸。适合的氨基酸的实例包括但不限于丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。适合的氨基酸的其他实例包括但不限于鸟氨酸、尾下素(hypusine)、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、 β -丙氨酸、 α -乙基-甘氨酸、 α -丙基-甘氨酸和正亮氨酸。

[0082] 术语“硫代磷酸酯”和“硫代磷酸酯(phosphothioate)”是指式 $S=P-O-\ddot{S}$ 其质子化形式(例如, $S=P-O-\ddot{S}$ 和 $S=P-O-\ddot{S}$)及其互变异构体(例如 $O=P-S-\ddot{O}$)的化合物。

[0083] 如本文使用的，术语“磷酸酯”以本领域技术人员理解的一般含义使用，并且包括其质子化形式(例如, $O=P-O-\ddot{S}$ 和 $O=P-O-\ddot{S}$)。如本文使用的，术语“单磷酸酯”、“二磷酸酯”和“三磷酸酯”以本领域技术人员理解的一般含义使用，并且包括质子化形式。

[0084] 本文使用的术语“保护基团”和“多个保护基团”是指加入至分子以防止分子中存在的基团发生不期望的化学反应的任何原子或原子基团。保护基团部分的实例在T.W.Greene和P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基)，第3版，John Wiley& Sons, 1999并且在J.F.W.McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基团), Plenum Press, 1973中进行描述，其二者通过引用并入本文意于公开合适保护基团的限制性目的。保护基团部分可通过对某些反应条件稳定并且在方便阶段使用本领域已知方法容易去除的方式来进行选择。保护基团的非限制性列举包括苄基；取代的苄基；烷基羰基和烃氧基羰基(例如，叔丁氧基羰基(BOC)、乙酰基或异丁酰基)；芳基烷基羰基和芳基烃氧基羰基(例如，苄氧基羰基)；取代的甲基醚(例如，甲氧基甲基醚)；取代的乙基醚；取代的苄基醚；四氢吡喃基醚；甲硅烷基(例如，三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基氧基甲基、[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基或叔丁基二苯基甲硅烷基)；酯(例如，苯甲酸酯)；碳酸酯(例如，碳酸甲氧基甲酯)；磺酸酯(例如，甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)；无环缩酮(例如，二甲基缩醛)；环缩酮(例如，1,3-二氧杂环己烷、1,3-二氧杂环戊烷和本文描述的那些)；无环缩醛；环缩醛(例如，本文描述的那些)；无环半缩醛；环半缩醛；环二硫代缩酮(例如，1,3-二噻烷或1,3-二硫戊环(1,3-dithiolane))；原酸酯(例如，本文描述的那些)和三

芳基甲基(例如,三苯甲基;一甲氧基三苯甲基(MMTr);4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr);4,4',4"-三甲氧基三苯甲基(TMTr);和本文描述的那些)。

[0085] 术语“药物可接受的盐”是指对所施用的生物体不产生显著刺激并且不破坏化合物的生物活性和性质的化合物的盐。在一些实施方案中,所述盐为化合物的酸加成盐。能通过使化合物与无机酸反应获得药物盐,所述无机酸例如氢卤酸(例如,氢氯酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸。能通过使化合物与有机酸反应获得药物盐,所述有机酸例如脂肪族或芳香族的羧酸或磺酸,例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸或萘磺酸。还能通过使化合物与碱反应以形成盐来获得药物盐,例如铵盐、诸如钠盐或钾盐的碱金属盐、诸如钙盐或镁盐的碱土金属盐、诸如二环己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟基甲基)甲基胺、C₁-C₇烷基胺、环己基胺、三乙醇胺、乙二胺的有机碱盐和与诸如精氨酸和赖氨酸的氨基酸的盐。

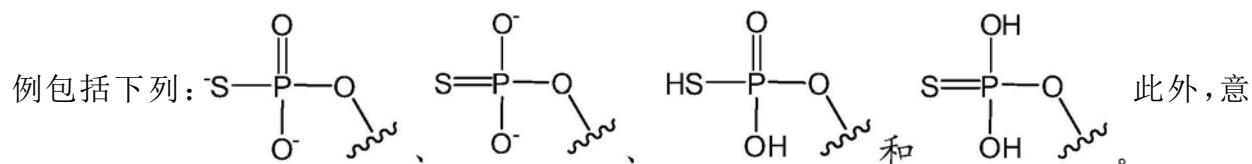
[0086] 除非另外规定,本申请中使用的术语和短语及其变型,特别是在所附的权利要求中应被解释为开放式的而非限定。作为前述的实例,术语‘包括(including)’应被理解为是指‘包括而不限于(including, without limitation)’、‘包括但不限于(including but not limited to)’等;本文使用的术语‘包含(comprising)’与‘包括(including)’、‘含有(containing)’或‘特征在于(characterized by)’同义并且为包括式或开放式,并且不排除附加、未列举的元素或方法步骤;术语‘具有’应被解释为‘具有至少’;术语‘包括/includes)’应被解释为‘包括但不限于’;术语‘实例’用于提供所讨论项目的示例性实例,不是其详尽或限制性列举;并且术语如‘优选地’、‘优选的’、‘期望的’或‘所需的’和类似含义词语的使用不应被解释为暗示某些特征对于本发明的结构或功能是关键的、必要的或甚至重要的,而相反应被解释为仅意图强调可或者不可用于特定实施方案的替代或附加的特征。此外,短语“具有至少”或“包括至少”与术语“包括”同义理解。当在方法的上下文中使用时,术语“包括”是指所述方法包括至少列举的步骤,但可包括附加步骤。当在化合物、组合物或设备的上下文中使用时,术语“包括”是指化合物、组合物或设备至少包括列举特征或组分,但还可包括附加特征或组分。类似地,除非另作明确说明,与连接词‘和’连接的项目组不应被理解为存在于所述组中各个项目均是必须的,但相反应被理解为‘和/或’。类似地,除非另作明确说明,与连接词‘或’连接的项目组不应被理解为所述组之间需要相互排斥,但相反应被理解为‘和/或’。

[0087] 关于本文基本上任何复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员根据对上下文和/或申请的适用能从复数转化为单数和/或从单数转化为复数。为了清楚,可在本文明确阐述各个单数/复数排列。不定冠词“a”或“an”不排除复数。单个方法或其他装置可实现权利要求列举的几个项目的功能。以相互不同的从属权利要求形式列举的一些方案的单纯事实不表明这些方案的组合不具有优势。权利要求中的任何引用符号不应被解释为限制所述范围。

[0088] 应当理解,在本文描述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果未清楚规定绝对立体化学,则各个中心可独立地为R-构型或S-构型或其混合物。因此,本文提供的化合物可为对映异构体纯的、对映异构体富集的、外消旋混合物、非对映异构体纯的、非对映异构体富集的或立体异构体混合物。此外,应当理解,在本文描述的产生可被定义为E或Z的几何异构体的具有一个或多个双键的任何化合物中,各个双键可独立地为E或Z、其混合

物。

[0089] 相似地,应当理解,在描述的任何化合物中,还意图包括所有互变异构体形式。例如,意图包括所有磷酸酯和硫代磷酸酯基团的互变异构体。硫代磷酸酯的互变异构体的实



图包括所有本领域已知的杂环碱的互变异构体,包括天然和非天然嘌呤-碱基和嘧啶-碱基的互变异构体。

[0090] 应当理解,在本文公开的化合物具有空化化合价的情况下,则化合价被氢或其同位素填充,例如,氢-1(氕)和氢-2(氘)。

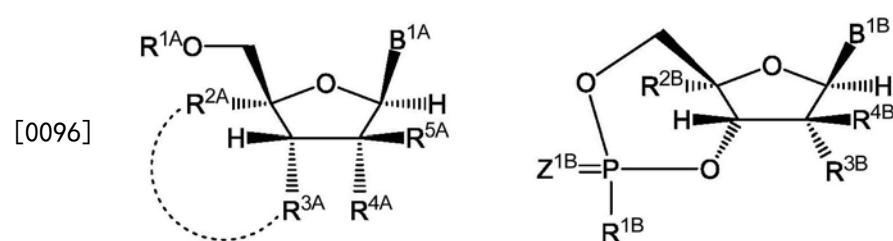
[0091] 应当理解,可将本文描述的化合物进行同位素标记。使用诸如氘的同位素取代可产生一些源于更大的代谢稳定性的治疗优势,例如,增加体内半衰期或减少剂量需求。化合物结构中代表的各个化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,可明确公开氢原子或者理解为存在于化合物中。在可存在氢原子的化合物的任何位置,氢原子可为任何氢的同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文作出明确规定,本文对化合物的引用包括所有潜在同位素形式。

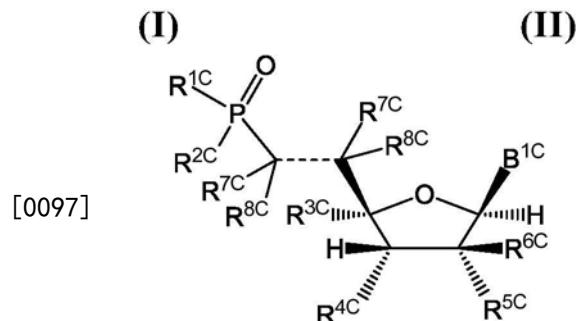
[0092] 应当理解,本文描述的方法和组合包括晶体形式(还称为多晶型,其包括化合物相同元素组合物的不同晶体堆积排列)、非晶相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中,本文描述的化合物以具有诸如水、乙醇等的药物可接受的溶剂的溶剂化物形式存在。在其他实施方案中,本文描述的化合物以非溶剂化物形式存在。溶剂化物包含化学计量或非化学计量的溶剂,并且其可在结晶过程中与诸如水、乙醇等的药物可接受的溶剂形成。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。此外,本文提供的化合物能以非溶剂化物以及溶剂化物形式存在。通常,为了本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化物形式被认为等价于非溶剂化物形式。

[0093] 在提供值的范围的情况下,应当理解,所述范围的上限和下限以及上限和下限之间的各个中间值包括在实施方案内。

[0094] 化合物

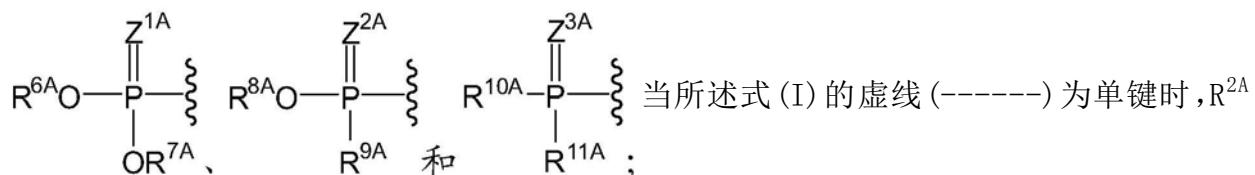
[0095] 本文公开的一些实施方案涉及选自式(I)、式(II)和式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐:



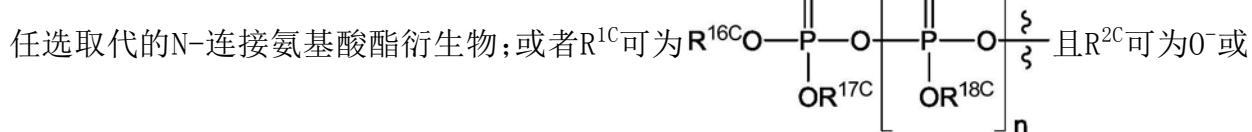
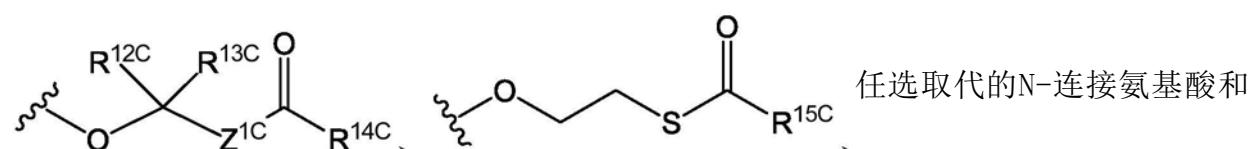
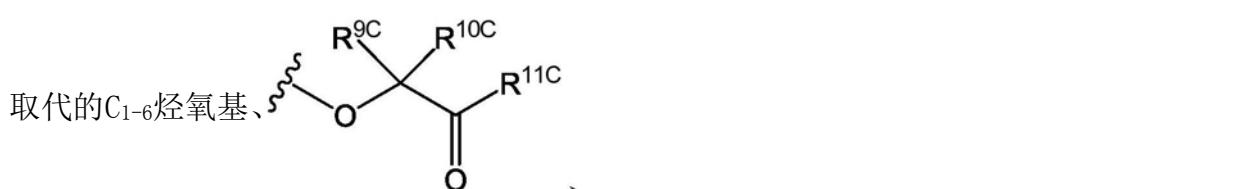
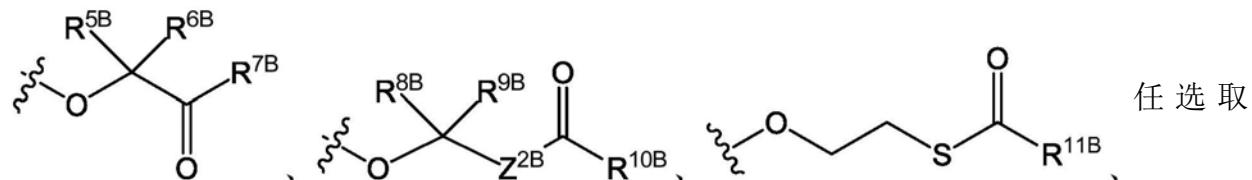


(III)

[0098] 其中: B^{1A} 、 B^{1B} 和 B^{1C} 可独立地为任选取代的杂环碱或具有被护氨基的任选取代的杂环碱; R^{1A} 能选自氢、任选取代的酰基、任选取代的O-连接氨基酸、

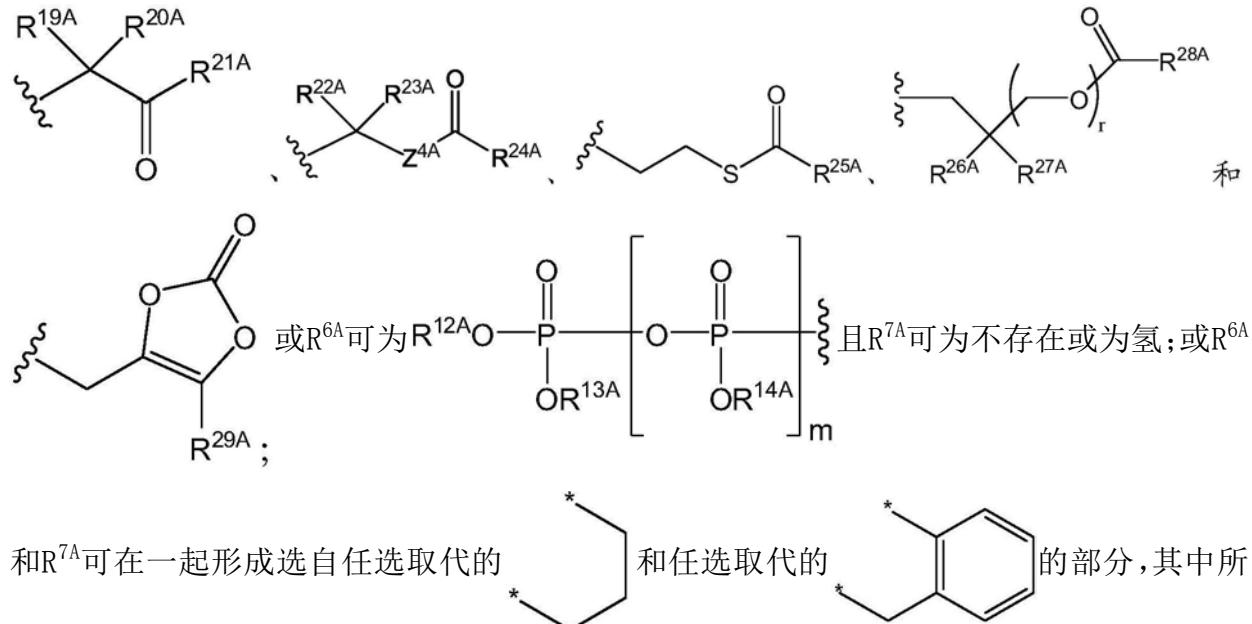


可为CH₂且 R^{3A} 可为O(氧); 当所述式(I)的虚线(-----)不存在时, R^{2A} 可选自任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基、任选取代的C₂₋₆炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的-O-C₁₋₆烷基、任选取代的-O-C₃₋₆烯基、任选取代的-O-C₃₋₆烯基和氰基, 且 R^{3A} 可选自OH、-OC(=O)R''^A和任选取代的O-连接氨基酸; R^{1B} 可选自O⁻、OH、

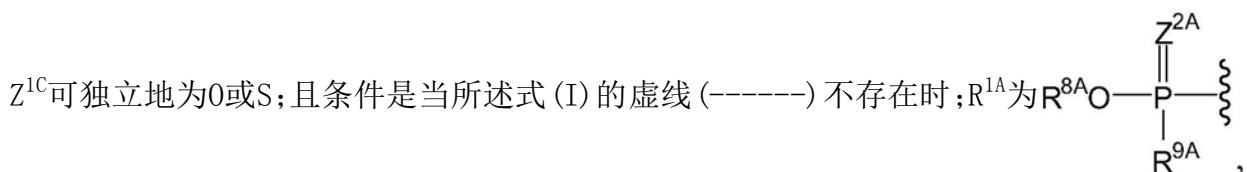


OH; R^{2B} 和 R^{3C} 可独立地选自任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基、任选取代的C₂₋₆炔基、任选取代的-O-C₁₋₆烷基、任选取代的-O-C₃₋₆烯基、任选取代的-O-C₃₋₆炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基和氰基; R^{4C} 可选自OH、-OC(=O)R''^C和任选取代的O-连接氨基酸; R^{4A} 、 R^{3B} 和 R^{5C} 可独立

地为卤素； R^{5A} 、 R^{4B} 和 R^{6C} 可独立地为氢或卤素； R^{6A} 、 R^{7A} 和 R^{8A} 可独立地选自不存在、氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₃₋₆环烯基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)、任选取代的*- $(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基、任选取代的*- $(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1-24}$ 烯基、



述与 R^{6A} 和 R^{7A} 连接的氧、所述磷和所述部分形成六元至十元环体系； R^{9A} 可独立地选自任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₃₋₆环烯基、NR^{30A}R^{31A}、任选取代的N-连接氨基酸和任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物； R^{10A} 和 R^{11A} 可独立地为任选取代的N-连接氨基酸或任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物； R^{12A} 、 R^{13A} 和 R^{14A} 可独立地为不存在或为氢；各个 R^{15A} 、各个 R^{16A} 、各个 R^{17A} 和各个 R^{18A} 可独立地为氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基或烃氧基； R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{8B} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10C} 、 R^{12C} 和 R^{13C} 可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基和任选取代的芳基； R^{21A} 、 R^{24A} 、 R^{7B} 、 R^{10B} 、 R^{11C} 和 R^{14C} 可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的芳基、任选取代的-0-C₁₋₂₄烷基和任选取代的-0-芳基； R^{25A} 、 R^{29A} 、 R^{11B} 和 R^{15C} 可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基和任选取代的芳基； R^{16C} 、 R^{17C} 和 R^{18C} 可独立地为不存在或为氢； R^{26A} 和 R^{27A} 可独立地为-C≡N或任选取代的选自C₂₋₈有机基羰基、C₂₋₈烃氧基羰基和C₂₋₈有机基氨基羰基的取代基； R^{28A} 可选自氢、任选取代的C₁₋₂₄-烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基和任选取代的C₃₋₆环烯基； R^{30A} 和 R^{31A} 可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄-烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基和任选取代的C₃₋₆环烯基；对于式(III)，-----可为单键或双键；当-----为单键时，各个 R^{7C} 和各个 R^{8C} 可独立地为氢或卤素；且当-----为双键时，各个 R^{7C} 不存在且各个 R^{8C} 可独立地为氢或卤素； R^{7A} 和 R^{7C} 可独立地为任选取代的C₁₋₂₄-烷基； m 和 n 可独立地为0或1； p 和 q 可独立地选自1、2和3； r 可为1或2； Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 、 Z^{4A} 、 Z^{1B} 、 Z^{2B} 和 Z^{1C} 可独立地为0或S；且条件是当所述式(I)的虚线(-----)不存在时； R^{1A} 为 $R^{8A}O-P(\text{---})_2S$ ，

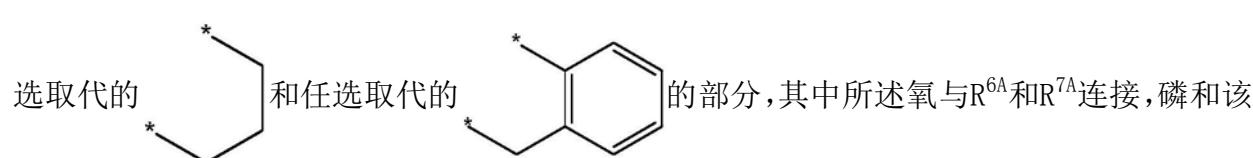
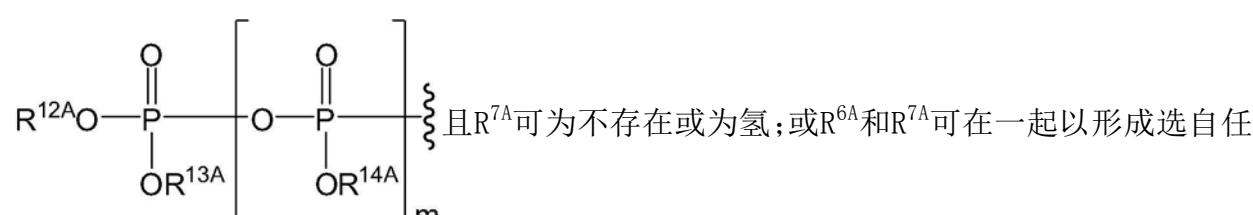
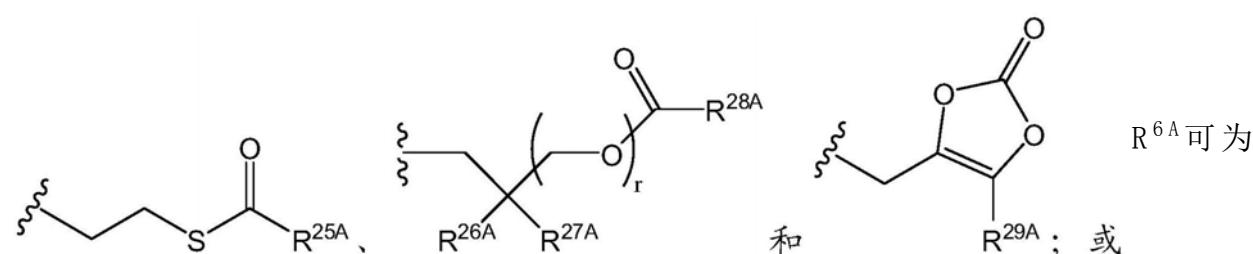
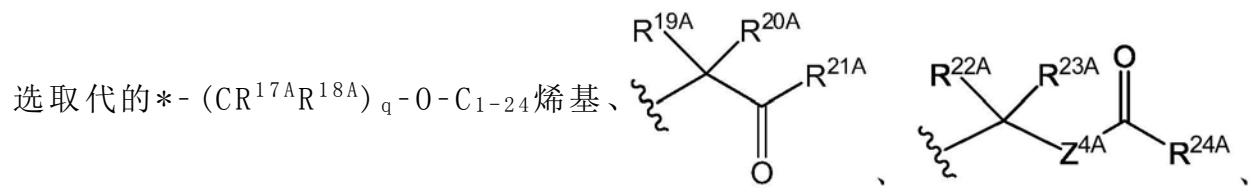


其中R^{8A}为未取代的C₁₋₄烷基或任选被卤素或甲基对位取代的苯基且R^{9A}为氨基酸的甲基酯、乙基酯、异丙基酯、正丁基酯、苄基酯或苯基酯,所述氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、蛋氨酸和脯氨酸;R^{3A}为OH;R^{4A}为氟;R^{5A}为氟或氢;且B^{1A}为未取代的尿嘧啶;则R^{2A}不可为-OCH₃;条件是当所述式(I)的虚线(-----)不存在时;R^{1A}为H;R^{3A}为OH;R^{4A}为氟;R^{5A}为氟;且B^{1A}为未取代的胞嘧啶;则R^{2A}不可为烯基;条件是当所述式(I)的虚线(-----)不存在时;R^{1A}为H;R^{3A}为OH;R^{4A}为氟;R^{5A}为氢;且B^{1A}为未取代的胸腺嘧啶;则R^{2A}不可为被N-酰胺基(例如,-NC(=O)CF₃)任选取代的C₁烷基;且条件是当所述式(I)的虚线(-----)不存在时;R^{1A}为H;R^{3A}为OH;R^{4A}为氟;R^{5A}为氟;且B^{1A}为未取代的胞嘧啶;则R^{2A}不可为乙炔基。

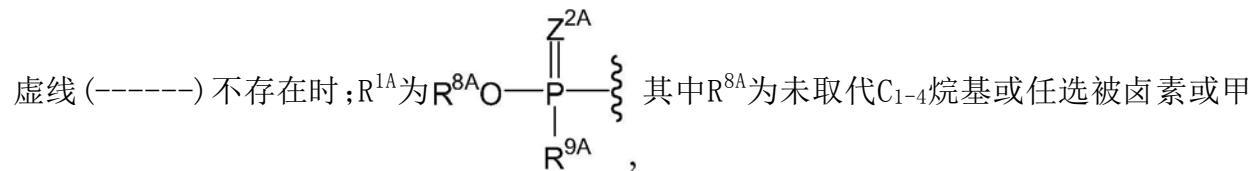
[0099] 在一些实施方案中,化合物可为式(I)的化合物或其药物可接受的盐,其中:B^{1A}可为任选取代的杂环碱或具有被护氨基的任选取代的杂环碱;R^{1A}可选自氢、



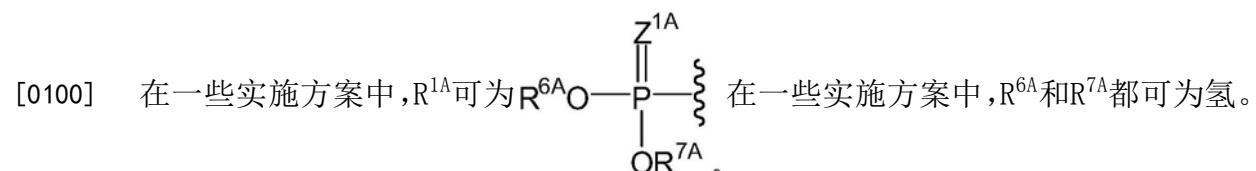
为CH₂且R^{3A}为O(氧);当所述式(I)的虚线(-----)不存在时,R^{2A}可选自任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基、任选取代的C₂₋₆炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的-O-C₁₋₆烷基、任选取代的-O-C₃₋₆烯基、任选取代的-O-C₃₋₆炔基和氰基,且R^{3A}为OH;R^{4A}可为卤素;R^{5A}可为氢或卤素;R^{6A}、R^{7A}和R^{8A}可独立地为选自不存在、氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₃₋₆环烯基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)、任选取代的*- (CR^{15A}R^{16A})_p-O-C₁₋₂₄烷基、任



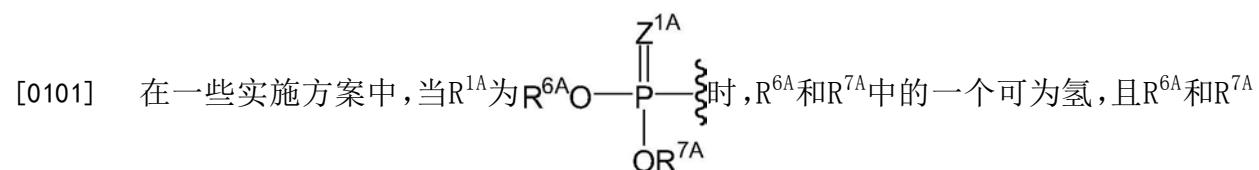
部分形成六元至十元环体系； R^{9A} 可独立地为选自任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₃₋₆环烯基、NR^{30A}R^{31A}、任选取代的N-连接氨基酸和任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物；R^{10A}和R^{11A}可独立地为任选取代的N-连接氨基酸或任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物；R^{12A}、R^{13A}和R^{14A}可独立地为不存在或为氢；各个R^{15A}、各个R^{16A}、各个R^{17A}和各个R^{18A}可独立地为氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基或烃氧基；R^{19A}、R^{20A}、R^{22A}和R^{23A}可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基和任选取代的芳基；R^{21A}和R^{24A}可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的芳基、任选取代的-O-C₁₋₂₄烷基和任选取代的-O-芳基；R^{25A}和R^{29A}可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基和任选取代的芳基；R^{26A}和R^{27A}可独立地为-C≡N或选自C₂₋₈有机基羰基、C₂₋₈烃氧基羰基和C₂₋₈有机氨基羰基的任选取代的取代基；R^{28A}可选自氢、任选取代的C₁₋₂₄-烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基和任选取代的C₃₋₆环烯基；R^{30A}和R^{31A}可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄-烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基和任选取代的C₃₋₆环烯基；m可为0或1；p和q可独立地选自1、2和3；r可为1或2；Z^{1A}、Z^{2A}、Z^{3A}和Z^{4A}可独立地为0或S；在一些实施方案中，式(I)的化合物能具有本文显示的结构，条件是当所述式(I)的



基对位取代的苯基且R^{9A}为氨基酸的甲基酯、乙基酯、异丙基酯、正丁基酯、苄基酯或苯基酯，所述氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯基丙氨酸、色氨酸、蛋氨酸和脯氨酸；R^{3A}为OH；R^{4A}为氟；R^{5A}为氟或氢；且B^{1A}为未取代的尿嘧啶；则R^{2A}不为-0CH₃；条件是当所述式(I)的虚线(-----)不存在时；R^{1A}为H；R^{3A}为OH；R^{4A}为氟；R^{5A}为氟；且B^{1A}为未取代的胞嘧啶；则R^{2A}不为烯基；条件是当所述式(I)的虚线(-----)不存在时；R^{1A}为H；R^{3A}为OH；R^{4A}为氟；R^{5A}为氢；且B^{1A}为未取代的胸腺嘧啶；则R^{2A}不为被N-酰胺基取代的C₁烷基；且条件是当所述式(I)的虚线(-----)不存在时；R^{1A}为H；R^{3A}为OH；R^{4A}为氟；R^{5A}为氟；且B^{1A}为未取代的胞嘧啶；则R^{2A}不为乙炔基。



在其他实施方案中，R^{6A}和R^{7A}都可为不存在。在其他实施方案中，至少一个R^{6A}和R^{7A}可为不存在。在其他实施方案中，至少一个R^{6A}和R^{7A}可为氢。本领域技术人员理解当R^{6A}和/或R^{7A}不存在时，缔合的氧具有负电荷。例如，当R^{6A}不存在时，与R^{6A}缔合的氧具有负电荷。在一些实施方案中，Z^{1A}可为0(氧)。在其他实施方案中，Z^{1A}可为S(硫)。在一些实施方案中，R^{1A}可为单磷酸酯。在其他实施方案中，R^{1A}可为单硫代磷酸酯。

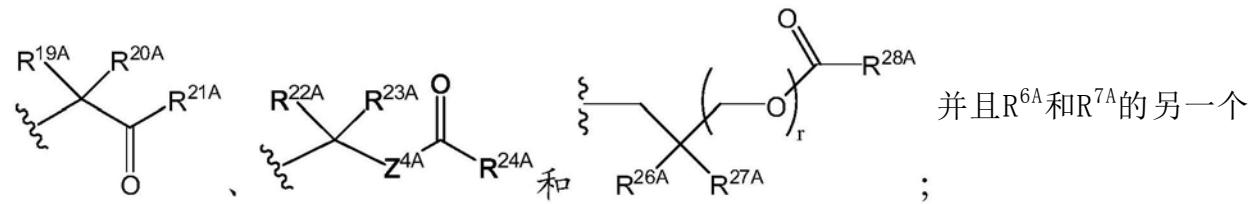


中的另一个选自任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₃₋₆环烯基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)。在一些实施方案中，R^{6A}和R^{7A}中的一个可为氢，且R^{6A}和R^{7A}中的另一个可为任选取代的C₁₋₂₄烷基。在其他实施方案中，R^{6A}和R^{7A}二者可独立地选自任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₃₋₆环烯基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)。在一些实施方案中，R^{6A}和R^{7A}二者可为任选取代的C₁₋₂₄烷基。在其他实施方案中，R^{6A}和R^{7A}二者可为任选取代的C₂₋₂₄烯基。在一些实施方案中，R^{6A}和R^{7A}可独立地为以下基团的任选取代的变型：十四碳烯基(myristoleyl)、肉豆蔻基、棕榈油酰基、十六烷醇基、十六碳烯基(sapienyl)、油烯基、9-反-十八烯基(elaidyl)、十八烯醇(vaccenyl)、亚油醇基(linoleyl)、α-亚麻醇基(α-linolenyl)、花生酰基(arachidonyl)、二十碳五烯基(eicosapentaenyl)、二十二烯基(erucyl)、二十二碳六烯基(docosahexaenyl)、辛酰基(caprylyl)、癸酰基(capryl)、月桂酰基(lauryl)、硬脂酰基(stearyl)、二十烷醇基(arachidyl)、二十二烷醇基(behenyl)、二十四烷基(lignoceryl)和蜡基(cerotyl)。

[0102] 在一些实施方案中，至少一个R^{6A}和R^{7A}可为*- (CR^{15A}R^{16A})_p-O-C₁₋₂₄烷基。在其他实施方案中，R^{6A}和R^{7A}都可为*- (CR^{15A}R^{16A})_p-O-C₁₋₂₄烷基。在一些实施方案中，各个R^{15A}和各个R^{16A}为氢。在其他实施方案中，至少一个R^{15A}和R^{16A}为任选取代的C₁₋₂₄烷基。在其他实施方案中，至少一个R^{15A}和R^{16A}为烃氧基(例如，苄氧基)。在一些实施方案中，p可为1。在其他实施方案中，p可为2。在其他实施方案中，p可为3。

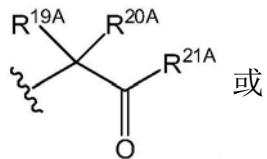
[0103] 在一些实施方案中，至少一个R^{6A}和R^{7A}可为*- (CR^{17A}R^{18A})_q-0-C₂₋₂₄烯基。在其他实施方案中，R^{6A}和R^{7A}都可为*- (CR^{17A}R^{18A})_q-0-C₂₋₂₄烯基。在一些实施方案中，各个R^{17A}和各个R^{18A}为氢。在其他实施方案中，至少一个R^{17A}和R^{18A}为任选取代的C₁₋₂₄烷基。在一些实施方案中，q可为1。在其他实施方案中，q可为2。在其他实施方案中，q可为3。当R^{6A}和R^{7A}的至少一个为*- (CR^{15A}R^{16A})_p-0-C₁₋₂₄烷基或*- (CR^{17A}R^{18A})_q-0-C₂₋₂₄烯基时，C₁₋₂₄烷基可选自辛酰基、癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻基、十六烷醇基、硬脂酰基、二十烷醇基、二十二烷醇基、二十四烷基和蜡基，且C₂₋₂₄烯基可选自十四碳烯基、棕榈油酰基、十六碳烯基、油烯基、9-反-十八烯基、十八烯醇、亚油醇基、α-亚麻醇基、花生酰基、二十碳五烯基、二十二烯基、二十三碳六烯基。

[0104] 在一些实施方案中，当R^{1A}为R^{6A}O—P(=Z^{1A})—OR^{7A}时，R^{6A}和R^{7A}的至少一个可选自



可选自不存在、氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₃₋₆环烯基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)。

[0105] 在一些实施方案中， R^{6A} 和 R^{7A} 的至少一个可为

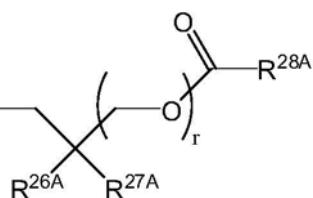


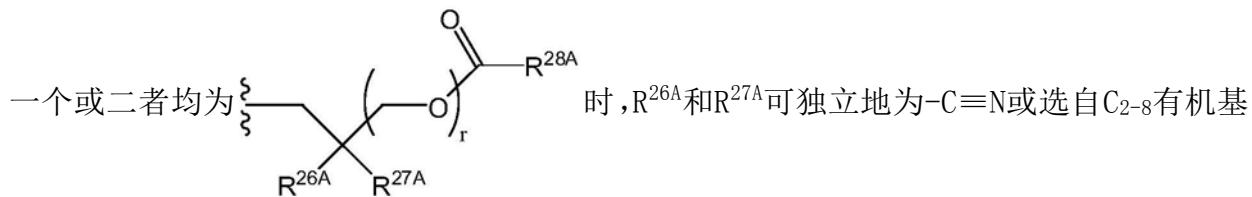
R^{22A} R^{23A} Z^{4A} R^{24A} 在一些实施方案中， R^{6A} 和 R^{7A} 二者可为 R^{19A} R^{20A} Z^{4A} R^{21A} 当 R^{6A} 和 R^{7A} 中

的一个或二者均为 R^{19A} R^{20A} R^{21A} 时， R^{19A} 和 R^{20A} 可独立地选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基和任选取代的芳基；且 R^{21A} 可选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 -0- C_{1-24} 烷基和任选取代的 -0- 芳基。在一些实施方案中， R^{19A} 和 R^{20A} 可为氢。在其他实施方案中，至少一个 R^{19A} 和 R^{20A} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基或任选取代的芳基。在一些实施方案中， R^{21A} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在其他实施方案中， R^{21A} 可为任选取代的芳基。在其他实施方案中， R^{21A} 可为任选取代的 -0- C_{1-24} 烷基或任选取代的 -0- 芳基。

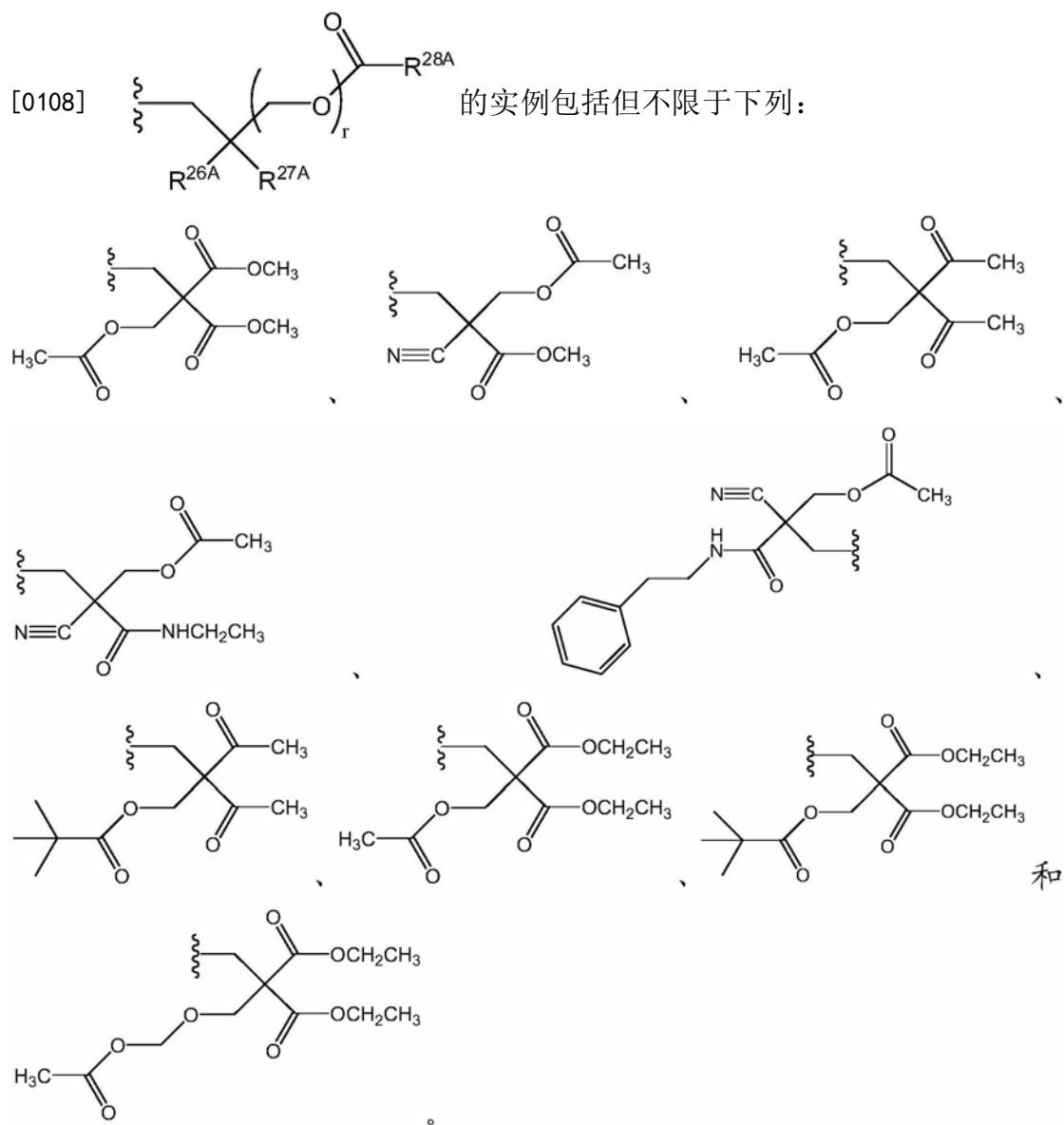
[0106] 在一些实施方案中， R^{6A} 和 R^{7A} 二者可为 R^{22A} R^{23A} Z^{4A} R^{24A} 当 R^{6A} 和 R^{7A} 中的一个或二者均为 R^{22A} R^{23A} Z^{4A} R^{24A} 时， R^{22A} 和 R^{23A} 可独立地选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基和任选取代的芳基； R^{24A} 可独立地选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 -0- C_{1-24} 烷基和任选取代的 -0- 芳基；且 Z^{4A} 可独立地为 O(氧) 或 S(硫)。在一些实施方案中， R^{22A} 和 R^{23A} 可为氢。在其他实施方案中，至少一个 R^{22A} 和 R^{23A} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基或任选取代的芳基。在一些实施方案中， R^{24A} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在其他实施方案中， R^{24A} 可为任选取代的芳基。在其他实施方案中， R^{24A} 可为任选取代的 -0- C_{1-24} 烷基或任选取代的 -0- 芳基。在一些实施方案中， Z^{4A} 可为 O(氧)。在其他实施方案中， Z^{4A} 可为 S(硫)。在一些实施方案中， R^{6A} 和 R^{7A} 中的一个或二者可为异丙基羰基氧基甲基。在一些实施方案中， R^{6A} 和 R^{7A} 中的一个或二者可为特戊酰基氧基甲基。

[0107] 在一些实施方案中， R^{6A} 和 R^{7A} 二者均可为 R^{26A} R^{27A} $\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array}\right)_r$ R^{28A} 当 R^{6A} 和 R^{7A} 中的



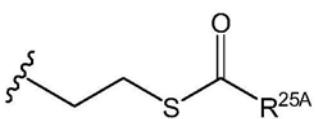


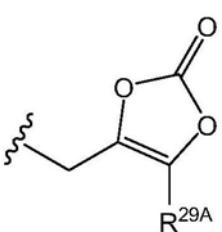
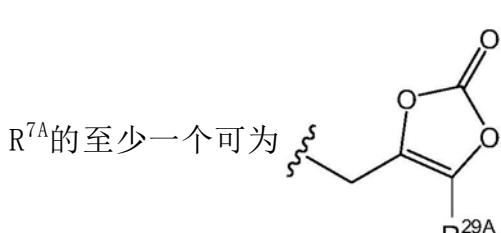
羰基、C₂-8烃氧基羰基和C₂-8有机基氨基羰基的任选取代的取代基;R^{28A}可选自氢、任选取代的C₁-24-烷基、任选取代的C₂-24烯基、任选取代的C₂-24炔基、任选取代的C₃-6环烷基和任选取代的C₃-6环烯基;且r可为1或2。在一些实施方案中,R^{26A}可为-C≡N且R^{27A}可为任选取代的C₂-8烃氧基羰基、例如-C(=O)OCH₃。在其他实施方案中,R^{26A}可为-C≡N且R^{27A}可为任选取代的C₂-8有机基氨基羰基,例如,-C(=O)NHCH₂CH₃和-C(=O)NHCH₂CH₂苯基。在一些实施方案中,R^{26A}和R^{27A}二者可为任选取代的C₂-8有机基羰基,例如-C(=O)CH₃。在一些实施方案中,R^{26A}和R^{27A}二者可为任选取代的C₁-8烃氧基羰基,例如,-C(=O)OCH₂CH₃和-C(=O)OCH₃。在一些实施方案中,包括本段中描述的那些,R^{28A}可为任选取代的C₁-4-烷基。在一些实施方案中,R^{28A}可为甲基或叔丁基。在一些实施方案中,R可为1。在其他实施方案中,R可为2。



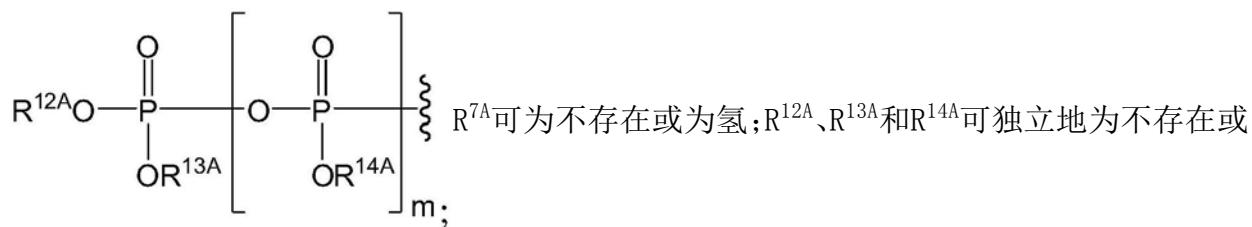
[0109] 在一些实施方案中, R^{6A} 和 R^{7A} 都可为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{6A} 和 R^{7A} 的至少一个可为任选取代的芳基。例如, R^{6A} 和 R^{7A} 二者均可为任选取代的苯基或任选取代的萘基。当取代时, 取代的芳基能被1、2、3或多于3个取代基取代。当存在多于两个取代基时, 取代基可相同或不同。在一些实施方案中, 当至少一个 R^{6A} 和 R^{7A} 为取代的苯基时, 取代的苯基可为对-、邻-或间-取代的苯基。

[0110] 在一些实施方案中, R^{6A} 和 R^{7A} 都可为任选取代的芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, 至少一个 R^{6A} 和 R^{7A} 可为任选取代的芳基(C_{1-6} 烷基)。例如, R^{6A} 和 R^{7A} 二者可为任选取代的苯基。当取代时, 取代的苯基能被1、2、3或多于3个取代基取代。当存在多于两个取代基时, 取代基可相同或不同。在一些实施方案中, 芳基(C_{1-6} 烷基)的芳基可为对-、邻-或间-取代的苯基。

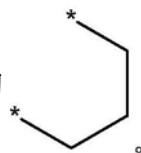
[0111] 在一些实施方案中, R^{6A} 和 R^{7A} 都可为  在一些实施方案中, 至少一个 R^{6A} 和 R^{7A} 可为  在一些实施方案中, R^{25A} 可为氢。在其他实施方案中, R^{25A} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在其他实施方案中, R^{25A} 可为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{25A} 可为 C_{1-6} 烷基, 例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。

[0112] 在一些实施方案中, R^{6A} 和 R^{7A} 都均可为  在一些实施方案中, R^{6A} 和 R^{7A} 的至少一个可为  在一些实施方案中, R^{29A} 可为氢。在其他实施方案中, R^{29A} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在一些实施方案中, R^{29A} 可为 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在其他实施方案中, R^{29A} 可为任选取代的芳基, 例如任选取代的苯基或任选取代的萘基。

[0113] 在一些实施方案中, R^{1A} 可为 $R^{6A}O-P(=O)(OR^{7A})Z^{1A}$; R^{6A} 可为



[0114] 在一些实施方案中, R^{6A} 和 R^{7A} 可在一起以形成任选取代的

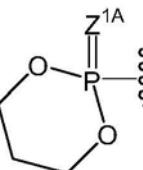


例如, R^{1A} 可为

任选取代的

$$\text{O}-\overset{\text{Z}^{1A}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}-\text{O}$$

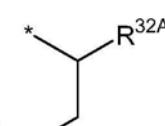
当取代时,环能被取代1、2、3或3或多次。当被多个取代基取代时,



取代基可相同或不同。在一些实施方案中,当 R^{1A} 为



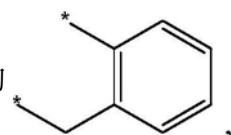
例如



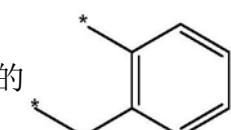
其中 R^{32A} 可为任选取代的芳基、

任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基。

[0115] 在一些实施方案中, R^{6A} 和 R^{7A} 可在一起以形成任选取代的



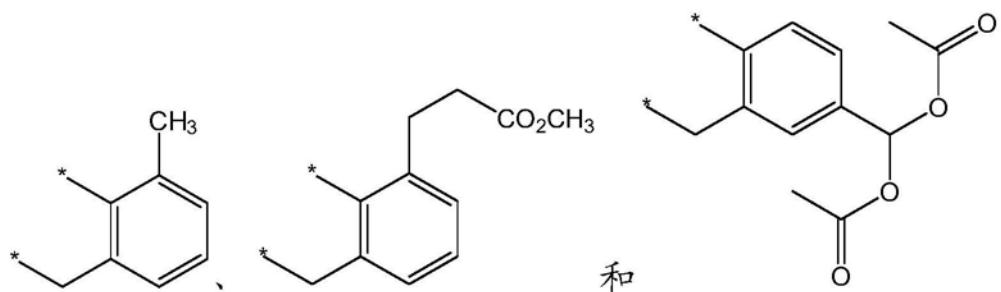
其中与



R^{6A} 和 R^{7A} 连接的氧、磷与该部分形成六元至十元环体系。任选取代的

包括

$$\text{*}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{*}$$



[0116] 在一些实施方案中, R^{6A} 和 R^{7A} 可相同。在一些实施方案中, R^{6A} 和 R^{7A} 可不同。

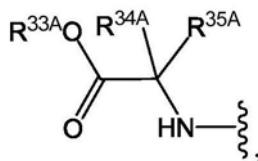
[0117] 在一些实施方案中, Z^{1A} 可为氧。在其他实施方案中, Z^{1A} 可为硫。

[0118] 在一些实施方案中, R^{1A} 可为 $R^{8A}O-P(=Z^{2A})\sim R^{9A}$ 。在一些实施方案中, R^{8A} 可选自不存在、

氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基和任选取代的C₃₋₆环烯基;且R^{9A}可独立地选自任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基和任选取代的C₃₋₆环烯基。

[0119] 在一些实施方案中, R^{8A} 可为氢,且R^{9A}可为任选取代的C₁₋₆烷基。适合的C₁₋₆烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在其他实施方案中, R^{8A} 可为氢,且R^{9A}可为NR^{30A}R^{31A},其中R³⁰和R³¹可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的C₂₋₂₄烯基、任选取代的C₂₋₂₄炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基和任选取代的C₃₋₆环烯基。

[0120] 在一些实施方案中, R^{8A} 可为不存在或为氢;且R^{9A}可为任选取代的N-连接氨基酸或任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物。在其他实施方案中, R^{8A} 可为任选取代的芳基;且R^{9A}可为任选取代的N-连接氨基酸或任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物。在其他实施方案中, R^{8A} 可为任选取代的杂芳基;且R^{9A}可为任选取代的N-连接氨基酸或任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物。在一些实施方案中, R^{9A} 可选自丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸及其酯衍生物。任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物的实例包括以下基团的任选取代的变型:丙氨酸异丙基酯、丙氨酸环己基酯、丙氨酸新戊基酯、缬氨酸异丙基酯和亮氨酸异丙基酯。在一些实施方案中, R^{9A} 能具有结构



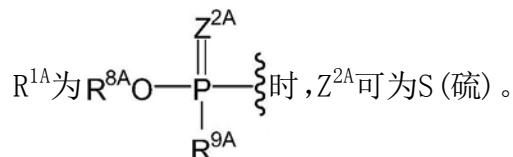
其中R^{33A}可选自氢、任选取代的C₁₋₆-烷基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的

代的芳基、任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)和任选取代的卤代烷基;R^{34A}可选自氢、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆卤代烷基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₆芳基、任选取代的C₁₀芳基和任选取代的芳基(C₁₋₆烷基);且R^{35A}可为氢或任选取代的C₁₋₄-烷基;或R^{34A}和R^{35A}可在一起以形成任选取代的C₃₋₆环烷基。

[0121] 当R^{34A}被取代时,R^{34A}能被一个或多个取代基取代,所述取代基选自N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选取代的芳基、羟基、任选取代的杂芳基、0-羧基和氨基。在一些实施方案中,

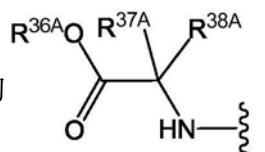
R^{34A} 可为未取代的C₁₋₆-烷基、例如本文描述的那些。在一些实施方案中， R^{34A} 可为氢。在其他实施方案中， R^{34A} 可为甲基。在一些实施方案中， R^{33A} 可为任选取代的C₁₋₆-烷基。任选取代的C₁₋₆-烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中， R^{33A} 可为甲基或异丙基。在一些实施方案中， R^{33A} 可为乙基或新戊基。在其他实施方案中， R^{33A} 可为任选取代的C₃₋₆环烷基。任选取代的C₃₋₆环烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型：环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一个实施方案中， R^{33A} 可为任选取代的环己基。在其他实施方案中， R^{33A} 可为任选取代的芳基，例如苯基和萘基。在其他实施方案中， R^{33A} 可为任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)。在一些实施方案中， R^{33A} 可为任选取代的苄基。在一些实施方案中， R^{33A} 可为任选取代的C₁₋₆卤代烷基，例如，CF₃。在一些实施方案中， R^{35A} 可为氢。在其他实施方案中， R^{35A} 可为任选取代的C₁₋₄-烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中， R^{35A} 可为甲基。在一些实施方案中， R^{34A} 和 R^{35A} 可在一起以形成任选取代的C₃₋₆环烷基。任选取代的C₃₋₆环烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型：环丙基、环丁基、环戊基和环己基。根据对于 R^{34A} 和 R^{35A} 所选择的基团， R^{34A} 和 R^{35A} 连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中， R^{34A} 和 R^{35A} 连接的碳可为(R)-手性中心。在其他实施方案中， R^{34A} 和 R^{35A} 连接的碳可为(S)-手性中心。

[0122] 在一些实施方案中，当 R^{1A} 为 $R^{8A}O-P(\text{Z}^{2A})-\text{R}^{9A}$ 时， Z^{2A} 可为O(氧)。在其他实施方案中，当 R^{1A} 为 $R^{8A}O-P(\text{S}(\text{Z}^{2A}))-\text{R}^{9A}$ 时， Z^{2A} 可为S(硫)。



[0123] 在一些实施方案中， R^{1A} 可为 $R^{10A}-P(\text{Z}^{3A})-\text{R}^{11A}$ 。在一些实施方案中， R^{10A} 和 R^{11A} 可均为任选取代的N-连接氨基酸或任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物。在一些实施方案中， R^{10A} 和 R^{11A} 可独立地选自丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸及其酯衍生物。在一些实施方案中， R^{10A} 和 R^{11A} 可为以下基团的任选取代的变型：丙氨酸异丙基酯、丙氨酸环己基酯、丙氨酸新戊基酯、缬氨酸异丙基酯和亮氨酸异丙基酯。

在一些实施方案中， R^{10A} 和 R^{11A} 能独立地具有结构 $\text{R}^{36A}O-C(=O)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{37A})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Z}$ ，其中 R^{36A} 可选自氢、

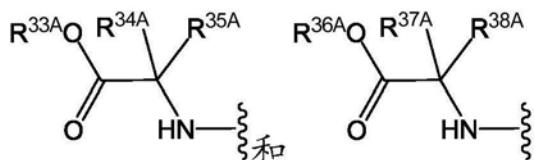


任选取代的C₁₋₆-烷基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)和任选取代的卤代烷基； R^{37A} 可选自氢、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆卤代烷基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₆芳基、任选取代的C₁₀芳基和任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)；且

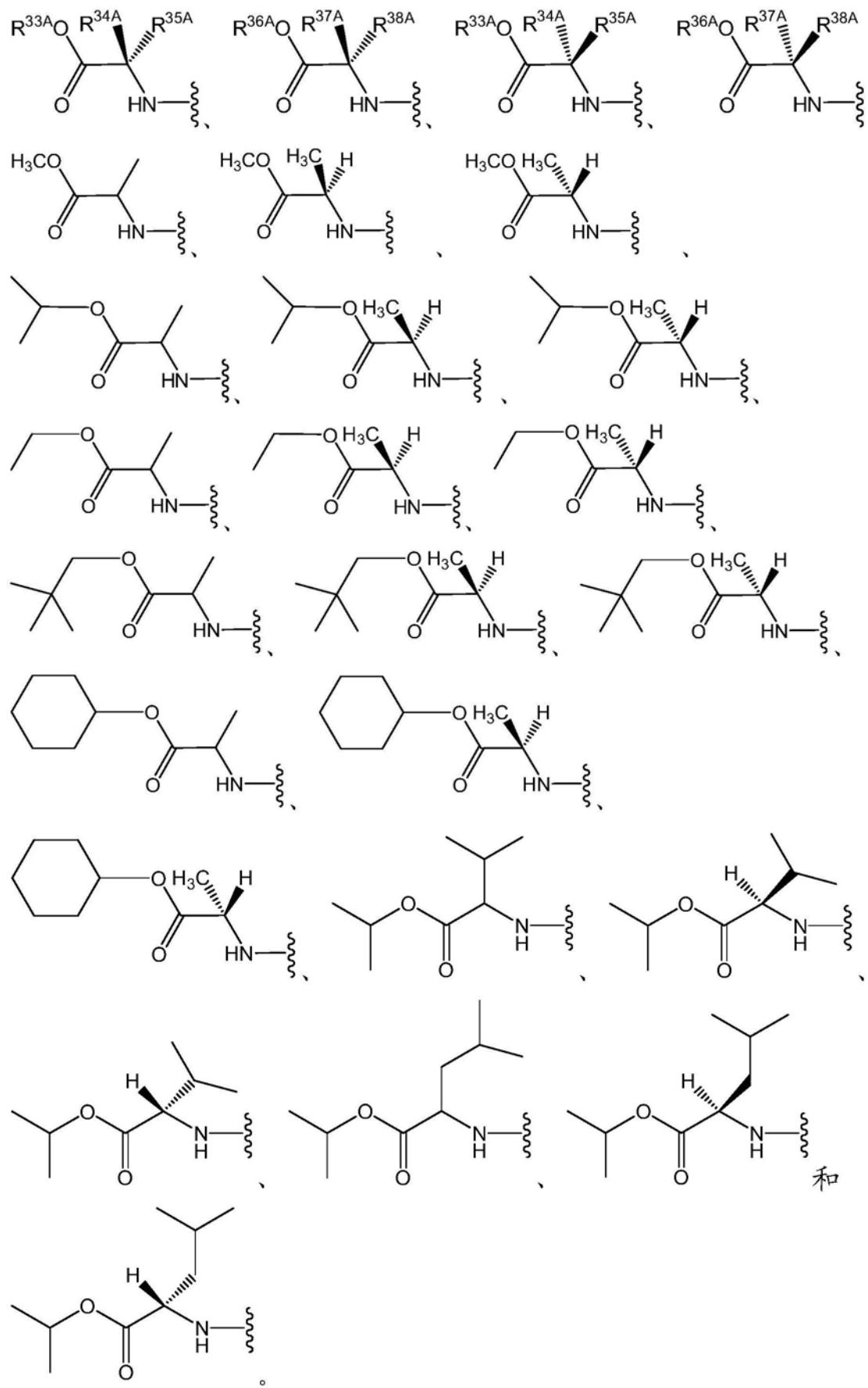
R^{38A} 可为氢或任选取代的C₁₋₄-烷基;或 R^{37A} 和 R^{38A} 可在一起以形成任选取代的C₃₋₆环烷基。

[0124] 当 R^{37A} 被取代时, R^{37A} 可被一个或多个取代基取代,所述取代基选自N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选取代的芳基、羟基、任选取代的杂芳基、O-羧基和氨基。在一些实施方案中, R^{37A} 可为未取代的C₁₋₆-烷基、例如本文描述的那些。在一些实施方案中, R^{37A} 可为氢。在其他实施方案中, R^{37A} 可为甲基。在一些实施方案中, R^{36A} 可为任选取代的C₁₋₆烷基。任选取代的C₁₋₆-烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中, R^{36A} 可为甲基或异丙基。在一些实施方案中, R^{36A} 可为乙基或新戊基。在其他实施方案中, R^{36A} 可为任选取代的C₃₋₆环烷基。任选取代的C₃₋₆环烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型:环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一个实施方案中, R^{36A} 可为任选取代的环己基。在其他实施方案中, R^{36A} 可为任选取代的芳基,例如苯基和萘基。在其他实施方案中, R^{36A} 可为任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)。在一些实施方案中, R^{36A} 可为任选取代的苄基。在一些实施方案中, R^{36A} 可为任选取代的C₁₋₆卤代烷基,例如,CF₃。在一些实施方案中, R^{38A} 可为氢。在其他实施方案中, R^{38A} 可为任选取代的C₁₋₄-烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中, R^{38A} 可为甲基。在一些实施方案中, R^{37A} 和 R^{38A} 可在一起以形成任选取代的C₃₋₆环烷基。任选取代的C₃₋₆环烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型:环丙基、环丁基、环戊基和环己基。根据对于 R^{37A} 和 R^{38A} 选择的基团, R^{37A} 和 R^{38A} 连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中, R^{37A} 和 R^{38A} 连接的碳可为(R)-手性中心。在其他实施方案中, R^{37A} 和 R^{38A} 连接的碳可为(S)-手性中心。

[0125] 适 合 的



基 团 的 实 例 包 括 下 列 :



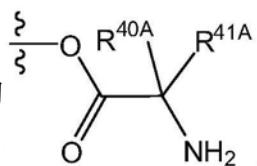
[0126] 在一些实施方案中, R^{10A} 和 R^{11A} 可相同。在一些实施方案中, R^{10A} 和 R^{11A} 可不同。

[0127] 在一些实施方案中, Z^{3A} 可为 0 (氧)。在其他实施方案中, Z^{3A} 可为 S (硫)。

[0128] 在一些实施方案中, R^{1A} 可为氢。在一些实施方案中, R^{1A} 可为任选取代的酰基。在其他实施方案中, R^{1A} 可为 $-C(=O)R^{39A}$, 其中 R^{39A} 可选自任选取代的 C₁₋₁₂ 烷基、任选取代的 C₂₋₁₂ 烯基、任选取代的 C₂₋₁₂ 炔基、任选取代的 C₃₋₈ 环烷基、任选取代的 C₅₋₈ 环烯基、任选取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基 (C₁₋₆ 烷基)、任选取代的杂芳基 (C₁₋₆ 烷基) 和任选取代的杂环基 (C₁₋₆ 烷基)。在一些实施方案中, R^{39A} 可为取代的 C₁₋₁₂ 烷基。在其他实施方案中, R^{39A} 可为未取代的 C₁₋₁₂ 烷基。

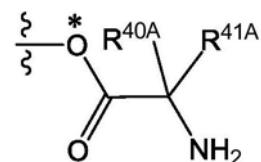
[0129] 在其他实施方案中, R^{1A} 可为任选取代的 O-连接氨基酸。适合的 O-连接氨基酸的实例包括丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。适合的氨基酸的另外实例包括但不限于鸟氨酸、尾下素、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、 β -丙氨酸、 α -乙基-甘氨酸、 α -丙基-甘氨酸和正亮氨酸。在一些实

施方案中, O-连接氨基酸能具有结构



其中 R^{40A} 可选自氢、任选取代的 C₁₋₆

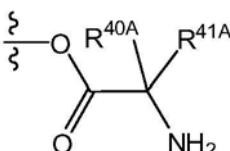
烷基、任选取代的 C₁₋₆ 卤代烷基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的 C₆ 芳基、任选取代的 C₁₀ 芳基和任选取代的芳基 (C₁₋₆ 烷基); 且 R^{41A} 可为氢或任选取代的 C₁₋₄-烷基; 或 R^{40A} 和 R^{41A} 可在一起以形成任选取代的 C₃₋₆ 环烷基。本领域技术人员理解当 R^{1A} 为任选取代的 O-连接氨基酸时, 式 (I) 的 $R^{1A}O-$ 的氧为任选取代的 O-连接氨基酸的一部分。例如, 当 R^{1A} 为



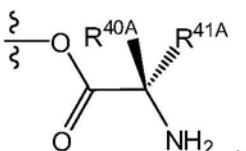
时, 用“*”标记的氧为式 (I) 的 $R^{1A}O-$ 的氧。

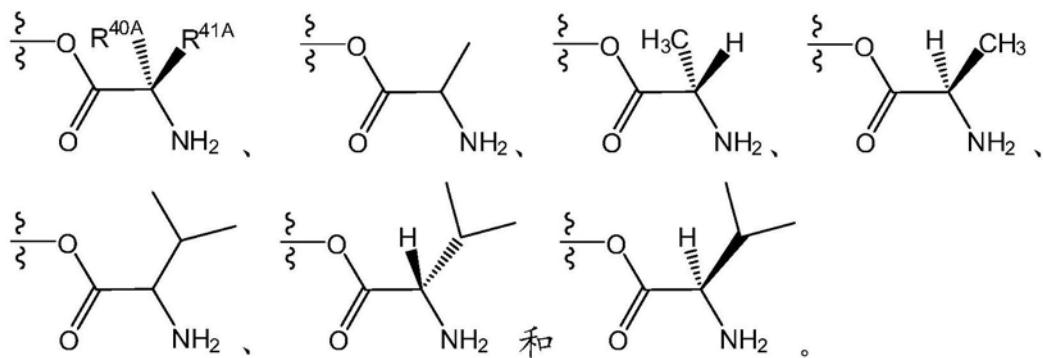
[0130] 当 R^{40A} 被取代时, R^{40A} 可被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自 N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选取代的芳基、羟基、任选取代的杂芳基、0-羧基和氨基。在一些实施方案中, R^{40A} 可为未取代的 C₁₋₆-烷基、例如本文描述的那些。在一些实施方案中, R^{40A} 可为氢。在其他实施方案中, R^{40A} 可为甲基。在一些实施方案中, R^{41A} 可为氢。在其他实施方案中, R^{41A} 可为任选取代的 C₁₋₄-烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中, R^{41A} 可为甲基。根据对于 R^{40A} 和 R^{41A} 选择的基团, R^{40A} 和 R^{41A} 连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中, R^{40A} 和 R^{41A} 连接的碳可为 (R)-手性中心。在其他实施方案中, R^{40A} 和 R^{41A} 连接的碳可为 (S)-手性中心。

[0131] 适合的



的实例包括以下:

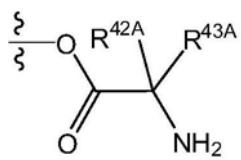




[0132] 在一些实施方案中,虚线(-----)可为单键,R^{2A}可为CH₂且R^{3A}可为O(氧)。当虚线(-----)为单键时,R^{2A}为CH₂且R^{3A}为O(氧),形成4'-元环,包含戊糖环的4'-碳和3'-碳。在其他实施方案中,虚线(-----)可为不存在,R^{2A}可选自任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基、任选取代的C₂₋₆炔基、任选取代的-O-C₁₋₆烷基、任选取代的-O-C₃₋₆烯基、任选取代的-O-C₃₋₆炔基和氰基,且R^{3A}可选自OH、-OC(=O)R^{"A}和任选取代的O-连接氨基酸。

[0133] 可将各个基团与戊糖环的4'-位连接。在一些实施方案中,R^{2A}可为任选取代的C₁₋₆烷基。适合的C₁₋₆烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中,R^{2A}可为未取代的C₁₋₆烷基。在其他实施方案中,R^{2A}可为取代的C₁₋₆烷基。例如,R^{2A}可为卤素取代的C₁₋₆烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、烃氧基取代的C₁₋₆烷基或烃硫基取代的C₁₋₆烷基(例如,-C₁₋₆烷基-S-C₁₋₆烷基)。在其他实施方案中,R^{2A}可为C₁₋₆卤代烷基。在其他实施方案中,R^{2A}可为任选取代的C₂₋₆烯基。在一些实施方案中,R^{2A}可为取代的C₂₋₆烯基。在其他实施方案中,R^{2A}可为未取代的C₂₋₆烯基。例如,R^{2A}可为乙烯基、丙烯基或丙二烯基。在其他实施方案中,R^{2A}可为任选取代的C₂₋₆炔基。在一些实施方案中,R^{2A}可为取代的C₂₋₆炔基。在其他实施方案中,R^{2A}可为未取代的C₂₋₆炔基。适合的C₂₋₆炔基包括乙炔基和丙炔基。在其他实施方案中,R^{2A}可为任选取代的C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中,R^{2A}可为取代的C₃₋₆环烷基。在其他实施方案中,R^{2A}可为未取代的C₃₋₆环烷基。C₃₋₆环烷基的非限制性列举包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一些实施方案中,R^{2A}可为任选取代的-O-C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^{2A}可为取代的-O-C₁₋₆烷基。在其他实施方案中,R^{2A}可为未取代的-O-C₁₋₆烷基。适合的O-C₁₋₆烷基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基(支链和直链)、和己氧基(支链和直链)。在其他实施方案中,R^{2A}可为任选取代的-O-C₃₋₆烯基。在一些实施方案中,R^{2A}可为取代的-O-C₃₋₆烯基。在其他实施方案中,R^{2A}可为任选取代的-O-C₃₋₆炔基。在一些实施方案中,R^{2A}可为取代的-O-C₃₋₆炔基。在其他实施方案中,R^{2A}可为未取代的-O-C₃₋₆炔基。在其他实施方案中,R^{2A}可为氰基。

[0134] 与戊糖环的3'-位连接的基团可变化。在一些实施方案中,包括段落[0119]的那些,R^{3A}可为OH。在其他实施方案中,包括段落[0119]的那些,R^{3A}可为任选取代的O-连接氨基酸。适合的O-连接氨基酸的实例包括丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。适合的氨基酸的其他实例包括但不限于鸟氨酸、尾下素(hypusine)、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、β-丙氨酸、α-乙基-甘氨酸、α-丙基-甘氨酸和正亮氨酸。在一些实施方案中,O-连接氨基酸能具有结构

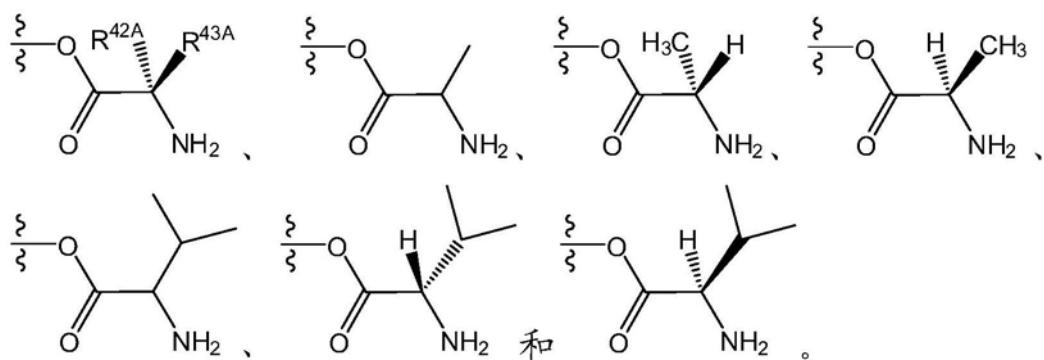


其中R^{42A}可选自氢、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆卤代烷基、任选取

代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₆芳基、任选取代的C₁₀芳基和任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)；且R^{43A}可为氢或任选取代的C₁₋₄-烷基；或R^{42A}和R^{43A}可在一起以形成任选取代的C₃₋₆环烷基。

[0135] 当R^{42A}被取代时，R^{42A}可被一个或多个取代基取代，所述取代基选自N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选取代的芳基、羟基、任选取代的杂芳基、0-羧基和氨基。在一些实施方案中，R^{42A}可为未取代的C₁₋₆-烷基、例如本文描述的那些。在一些实施方案中，R^{42A}可为氢。在其他实施方案中，R^{42A}可为甲基。在一些实施方案中，R^{43A}可为氢。在其他实施方案中，R^{43A}可为任选取代的C₁₋₄-烷基、例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中，R^{43A}可为甲基。根据对于R^{42A}和R^{43A}选择的基团，R^{42A}和R^{43A}连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中，R^{42A}和R^{43A}连接的碳可为(R)-手性中心。在其他实施方案中，R^{42A}和R^{43A}连接的碳可为(S)-手性中心。

[0136] 适合的 的实例包括下列：



[0137] 在其他实施方案中，包括段落[0119]的那些，R^{3A}可为-OC(=O)R^{"A}，其中R^{"A}可为任选取代的C₁₋₂₄烷基。在一些实施方案中，R^{"A}可为取代的C₁₋₈烷基。在其他实施方案中，R^{"A}可为未取代的C₁₋₈烷基。在其他实施方案中，包括段落[0119]的那些，R^{3A}可为任选取代的-0-酰基。在其他实施方案中，包括段落[0119]的那些，R^{3A}可为-OC(=O)R^{44A}，其中R^{44A}可选自任选取代的C₁₋₁₂烷基、任选取代的C₂₋₁₂烯基、任选取代的C₂₋₁₂炔基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的C₅₋₈环烯基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)、任选取代的杂芳基(C₁₋₆烷基)和任选取代的杂环基(C₁₋₆烷基)。在一些实施方案中，R^{44A}可为取代的C₁₋₁₂烷基。在其他实施方案中，R^{44A}可为未取代的C₁₋₁₂烷基。

[0138] 各个取代基可存在于戊糖环的2'-位。在一些实施方案中，R^{5A}可为氢。在其他实施方案中，R^{5A}可为卤素，例如，氟。在一些实施方案中，R^{4A}可为卤素，例如氟。在一些实施方案中，R^{5A}可为氢且R^{4A}可为卤素。在其他实施方案中，R^{4A}和R^{5A}都可为卤素。

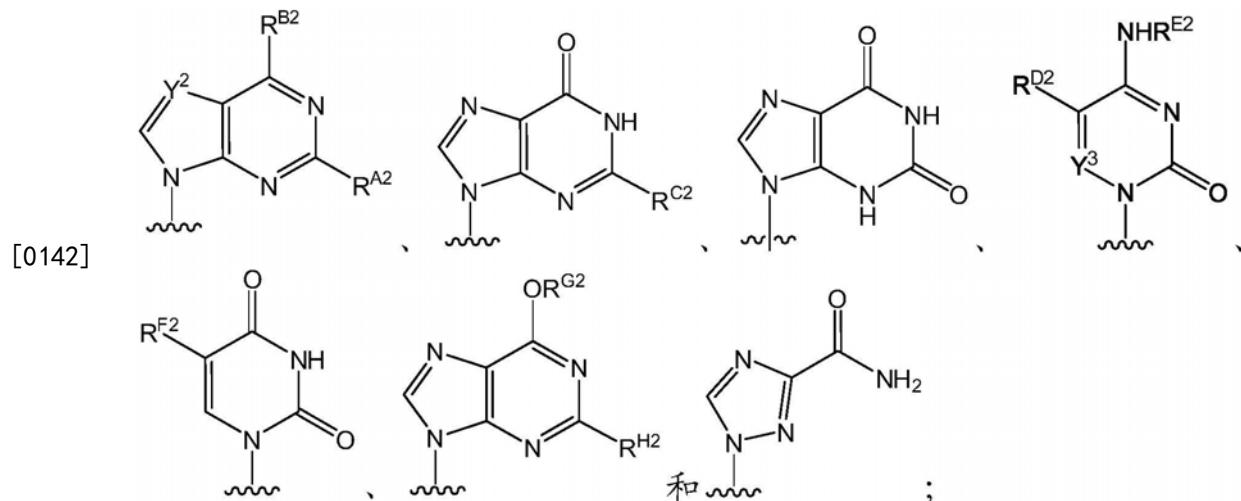
[0139] 在一些实施方案中，----可为单键、R^{4A}可为氟、R^{5A}可为氢且R^{2A}可为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中，----可为单键、R^{4A}可为氟、R^{5A}可为氢、R^{2A}可为C₁₋₆卤代烷基且B^{1A}可为胞嘧啶。

[0140] 在一些实施方案中, R^{2A} 不为甲氧基。在一些实施方案中, R^{2A} 不为甲氧基, 当 B^{1A} 为取代的或未取代的尿嘧啶时。在一些实施方案中, B^{1A} 为取代的或未取代的胞嘧啶。在其他实施方案中, B^{1A} 为取代的或未取代的胸腺嘧啶。在其他实施方案中, B^{1A} 不为未取代的尿嘧啶。在

一些实施方案中, R^{2A} 不为甲氧基, 当 Z^{1A} 为 $R^{8A}O-P(\text{---}Z^{2A})-\text{---}R^{9A}$ 时, 其中 R^{8A} 为未取代的 C_{1-6} 烷基或对位取代的苯基; 且 R^{9A} 为任选取代的 N- 连接氨基酸或任选取代的 N- 连接氨基酸酯衍生物。在

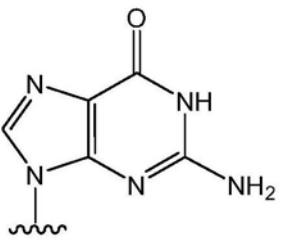
一些实施方案中, R^{2A} 不为甲氧基, 当 Z^{1A} 为 $R^{8A}O-P(\text{---}Z^{2A})-\text{---}R^{9A}$ 时。在一些实施方案中, R^{2A} 不为烃氧基 (例如, 当 Z^{1A} 为 $R^{8A}O-P(\text{---}Z^{2A})-\text{---}R^{9A}$ 时)。在一些实施方案中, B^{1A} 不为胞嘧啶, 当 R^{2A} 为未取代的烯基或未取代的炔基时。在一些实施方案中, B^{1A} 不为胸腺嘧啶, 当 R^{2A} 为任选取代的烷基时。在一些实施方案中, R^{2A} 不为未取代的烃氧基 (例如甲氧基)、任选取代的烯基 (例如丙二烯基)、未取代的炔基 (例如乙炔基) 或被非卤素取代基取代的 C_1 烷基。在一些实施方案中, R^{2A} 不为未取代的烃氧基 (例如甲氧基)、任选取代的烯基 (例如丙二烯基)、任选取代的取代的炔基 (例如乙炔基) 或被非卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案 R^{1A} 不为 H。在一些实施方案 R^{1A} 不为 H, 当 B^{1A} 为任选取代的胞嘧啶或任选取代的胸腺嘧啶时。

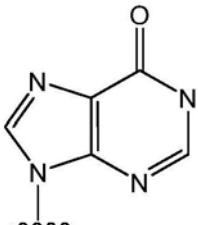
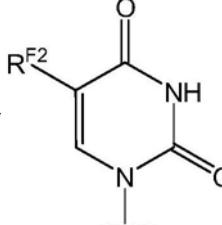
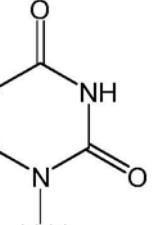
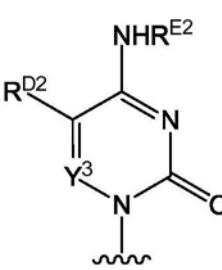
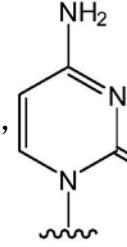
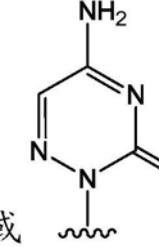
[0141] 各个任选取代的杂环碱可与戊糖环连接。在一些实施方案中, 可使用适合的保护基团保护一个或多个胺和/或氨基。例如, 可通过将胺和/或氨基转化为酰胺或氨基甲酸酯保护氨基。在一些实施方案中, 任选取代的杂环碱或具有一个或多个被护氨基的任选取代的杂环碱具有下列结构之一:

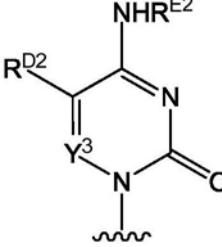
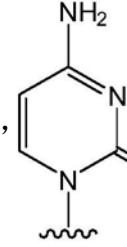
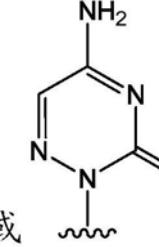


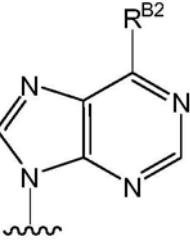
[0143] 其中: R^{A2} 可选自氢、卤素和 NHR^{J2} , 其中 R^{J2} 可选自氢、 $-C(=O)R^{K2}$ 和 $-C(=O)OR^{L2}$; R^{B2} 可为卤素或 NHR^{W2} , 其中 R^{W2} 可选自氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、 $-C(=O)R^{M2}$ 和 $-C(=O)OR^{N2}$; R^{C2} 可为氢或 NHR^{O2} , 其中 R^{O2} 可选自氢、 $-C(=O)R^{P2}$ 和 $-C$

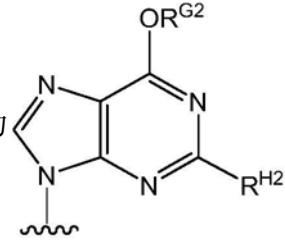
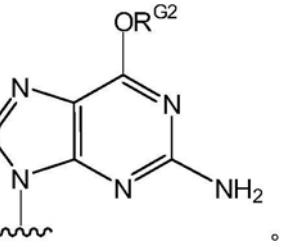
(=O)OR^{Q2}; R^{D2}可选自氢、卤素、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基和任选取代的C₂₋₆炔基; R^{E2}可选自氢、羟基、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、-C(=O)R^{R2}和-C(=O)OR^{S2}; R^{F2}可选自氢、卤素、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基和任选取代的C₂₋₆炔基; Y²和Y³可独立地为N(氮)或CR^{I2}、其中R^{I2}可选自氢、卤素、任选取代的C₁₋₆-烷基、任选取代的C₂₋₆-烯基和任选取代的C₂₋₆-炔基; R^{G2}可为任选取代的C₁₋₆烷基; R^{H2}可为氢或NHR^{T2}、其中R^{T2}可独立地选自氢、-C(=O)R^{U2}和-C(=O)OR^{V2}; 且R^{K2}、R^{L2}、R^{M2}、R^{N2}、R^{P2}、R^{Q2}、R^{R2}、R^{S2}、R^{U2}和R^{V2}可独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烯基、C₆₋₁₀芳基、杂芳基、杂脂环基、芳基(C₁₋₆烷基)、杂芳基(C₁₋₆烷基)和杂脂环基(C₁₋₆烷基)。在一些实施方案中,可通过使用选自由“取代的”所定义提供的取代基的列举的取代基来取代一个或多个氢修饰上文显示的结构。

[0144] 在一些实施方案中,B^{1A}可为  在其他实施方案中,B^{1A}可为

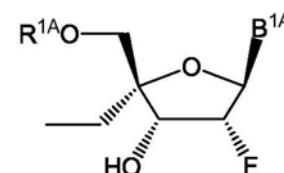
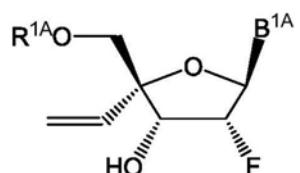
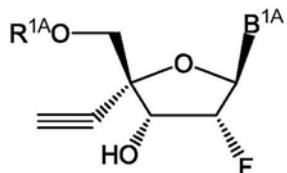
 在其他实施方案中,B^{1A}可为  例如  在其他实
施方案中,B^{1A}可为  ,  或  。

施方案中,B^{1A}可为  , 例如,  或  在一些实施方案中,

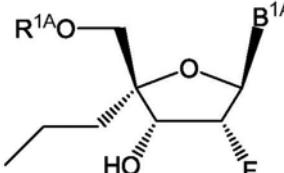
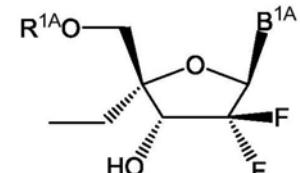
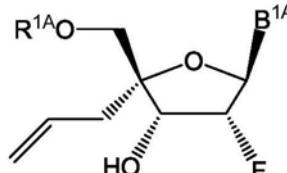
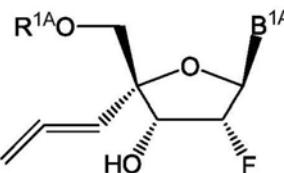
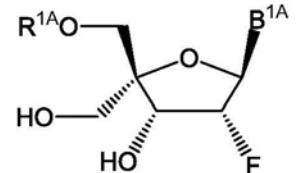
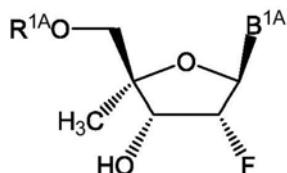
R^{D2}可为氢。在其他实施方案中,B^{1A}可为  在一些实施方案中,R^{B2}可为NH₂。在其
他实施方案中,R^{B2}可为NHR^{W2},其中R^{W2}可为-C(=O)R^{M2}或-C(=O)OR^{N2}。在其他实施方案中,B^{1A}

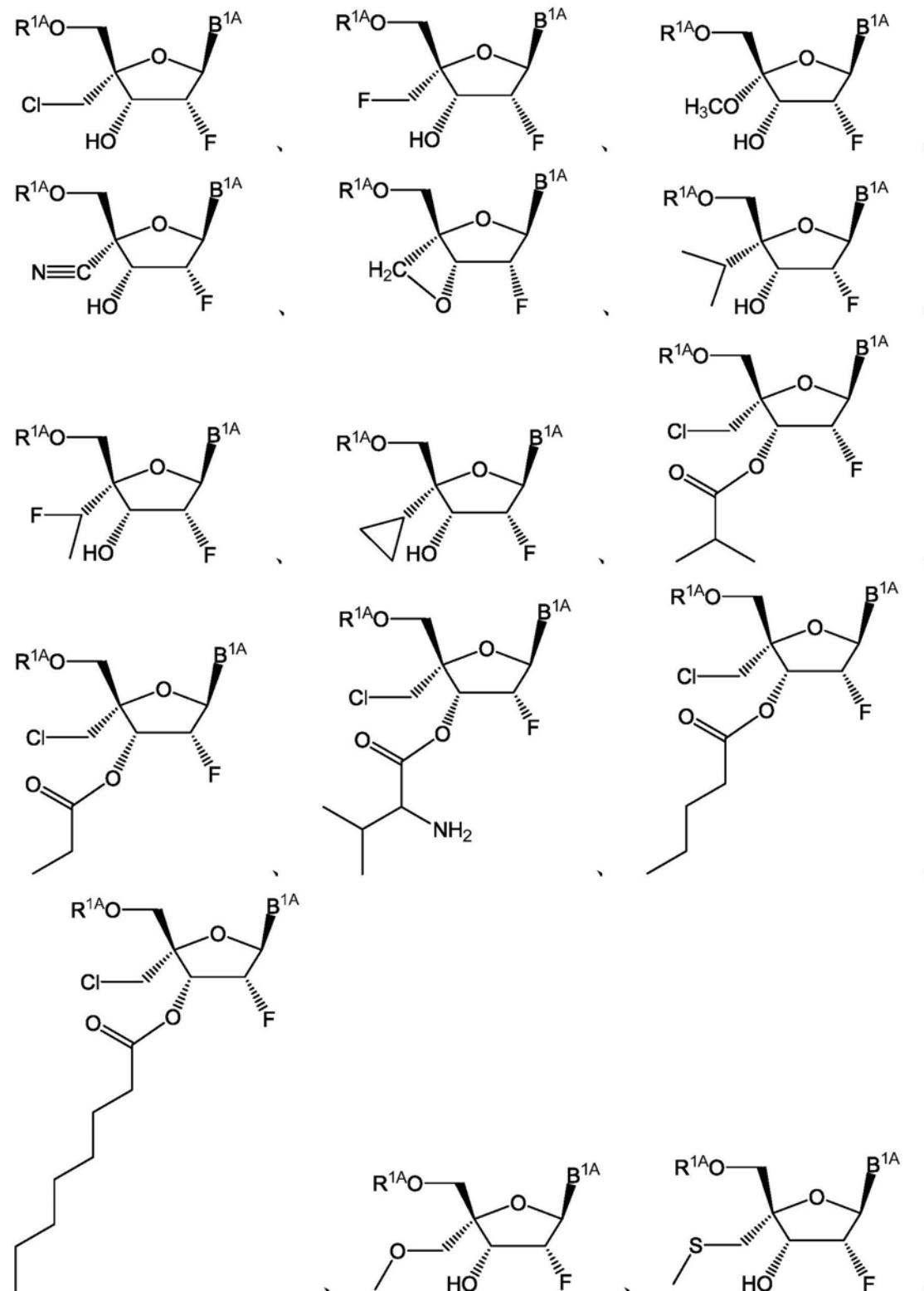
可为  在一些实施方案中,B^{1A}可为 

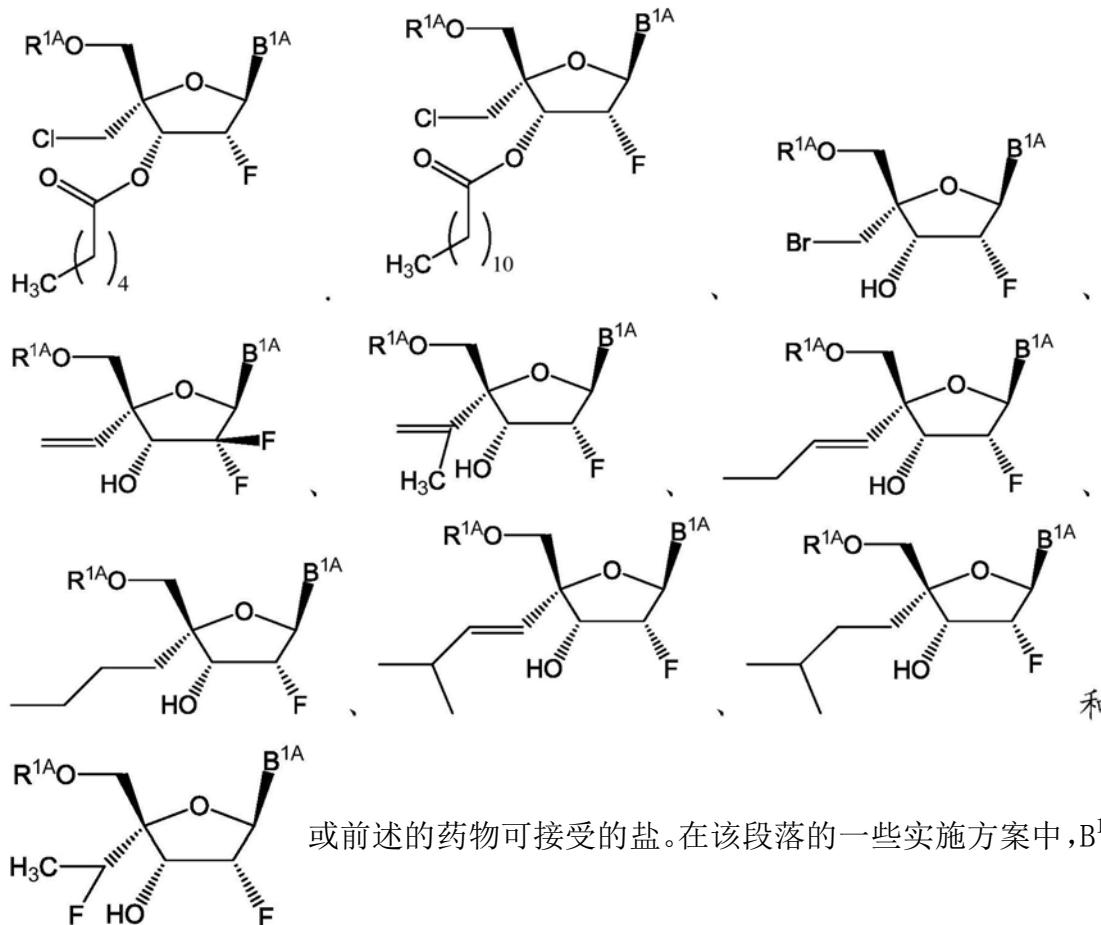
[0145] 在一些实施方案中,式(I)的化合物可具有选自下列之一的结构:



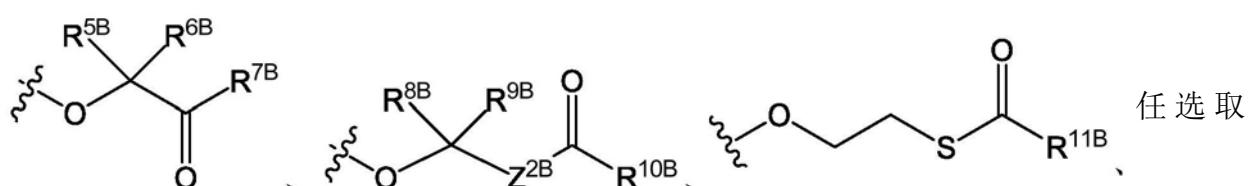
[0146]





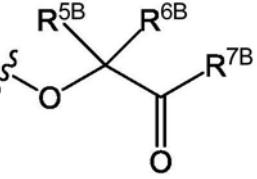


[0147] 在一些实施方案中，化合物可为式 (II) 的化合物或其药物可接受的盐，其中：B^{1B}可为任选取代的杂环碱或具有被护氨基的任选取代的杂环碱；R^{1B}可选自O⁻、OH、

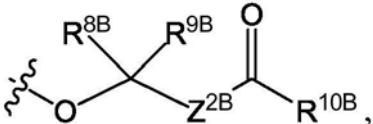


代的N-连接氨基酸和任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物；R^{2B}可选自任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基、任选取代的C₂₋₆炔基、任选取代的-0-C₁₋₆烷基、任选取代的-0-C₃₋₆烯基、任选取代的-0-C₃₋₆炔基和氰基；R^{3B}可为卤素；R^{4B}可为氢或卤素；R^{5B}、R^{6B}、R^{8B}和R^{9B}可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基和任选取代的芳基；R^{7B}和R^{10B}可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的芳基、任选取代的-0-C₁₋₂₄烷基和任选取代的-0-芳基；R^{11B}可选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基和任选取代的芳基；Z^{1B}和Z^{2B}可独立地为0或S。

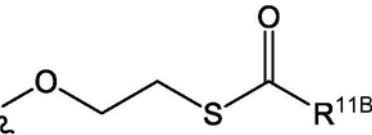
[0148] 在一些实施方案中, R^{1B} 可为 O^- 。在其他实施方案中, R^{1B} 可为 OH 。

[0149] 在一些实施方案中, R^{1B} 可为  其中 R^{5B} 和 R^{6B} 可独立地选自氢、任

选取代的 C_{1-24} 烷基和任选取代的芳基;且 R^{7B} 可选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-O-C_{1-24}$ 烷基和任选取代的 $-O-$ 芳基。在一些实施方案中, R^{5B} 和 R^{6B} 可为氢。在其他实施方案中, 至少一个 R^{5B} 和 R^{6B} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基或任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{7B} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在其他实施方案中, R^{7B} 可为任选取代的芳基。在其他实施方案中, R^{7B} 可为任选取代的 $-O-C_{1-24}$ 烷基或任选取代的 $-O-$ 芳基。

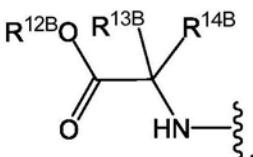
[0150] 在一些实施方案中, R^{1B} 可为  其中 R^{8B} 和 R^{9B} 可独立地选自

氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基和任选取代的芳基;且 R^{10B} 可独立地选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-O-C_{1-24}$ 烷基和任选取代的 $-O-$ 芳基;且 Z^{2B} 可独立地为 O (氧) 或 S (硫)。在一些实施方案中, R^{8B} 和 R^{9B} 可为氢。在其他实施方案中, 至少一个 R^{8B} 和 R^{9B} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基或任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{10B} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在其他实施方案中, R^{10B} 可为任选取代的芳基。在其他实施方案中, R^{10B} 可为任选取代的 $-O-C_{1-24}$ 烷基或任选取代的 $-O-$ 芳基。在一些实施方案中, Z^{2B} 可为 O (氧)。在其他实施方案中, Z^{2B} 可为 S (硫)。在一些实施方案中, R^{1B} 可为异丙基羰基氧基甲氧基。在一些实施方案中, R^{1B} 可为新戊酰基氧基甲氧基。

[0151] 在一些实施方案中, R^{1B} 可为  在一些实施方案中,

R^{11B} 可为氢。在其他实施方案中, R^{11B} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在其他实施方案中, R^{11B} 可为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{11B} 可为 C_{1-6} 烷基, 例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。

[0152] 在一些实施方案中, R^{1B} 可为任选取代的 N -连接氨基酸或任选取代的 N -连接氨基酸酯衍生物。例如, R^{1B} 可为以下基团的任选取代的变型:丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸及其酯衍生物。在一些实施方案中, R^{1B} 可选自丙氨酸异丙基酯、丙氨酸环己基酯、丙氨酸新戊基酯、缬氨酸异丙基酯和亮氨酸异丙

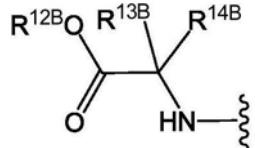
基酯。在一些实施方案中, R^{1B} 能具有结构  其中 R^{12B} 可选自氢、任选取代的

C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C_{1-6} 烷基) 和任选取代的卤代烷基; R^{13B} 可选自氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 卤代烷基、任选取代的 C_{3-6}

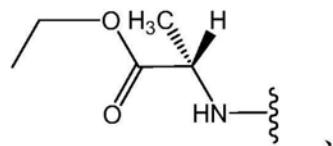
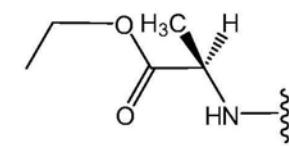
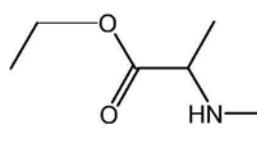
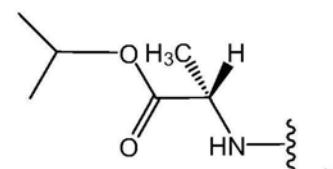
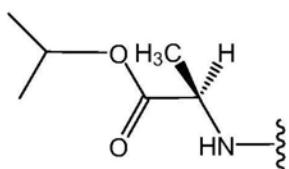
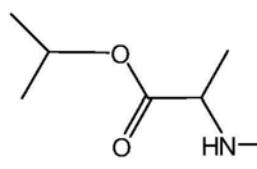
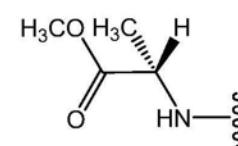
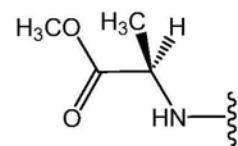
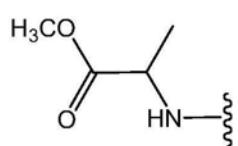
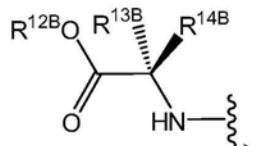
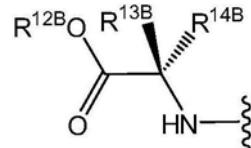
环烷基、任选取代的C₆芳基、任选取代的C₁₀芳基和任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)；且R^{14B}可为氢或任选取代的C₁₋₄-烷基；或R^{13B}和R^{14B}可在一起以形成任选取代的C₃₋₆环烷基。

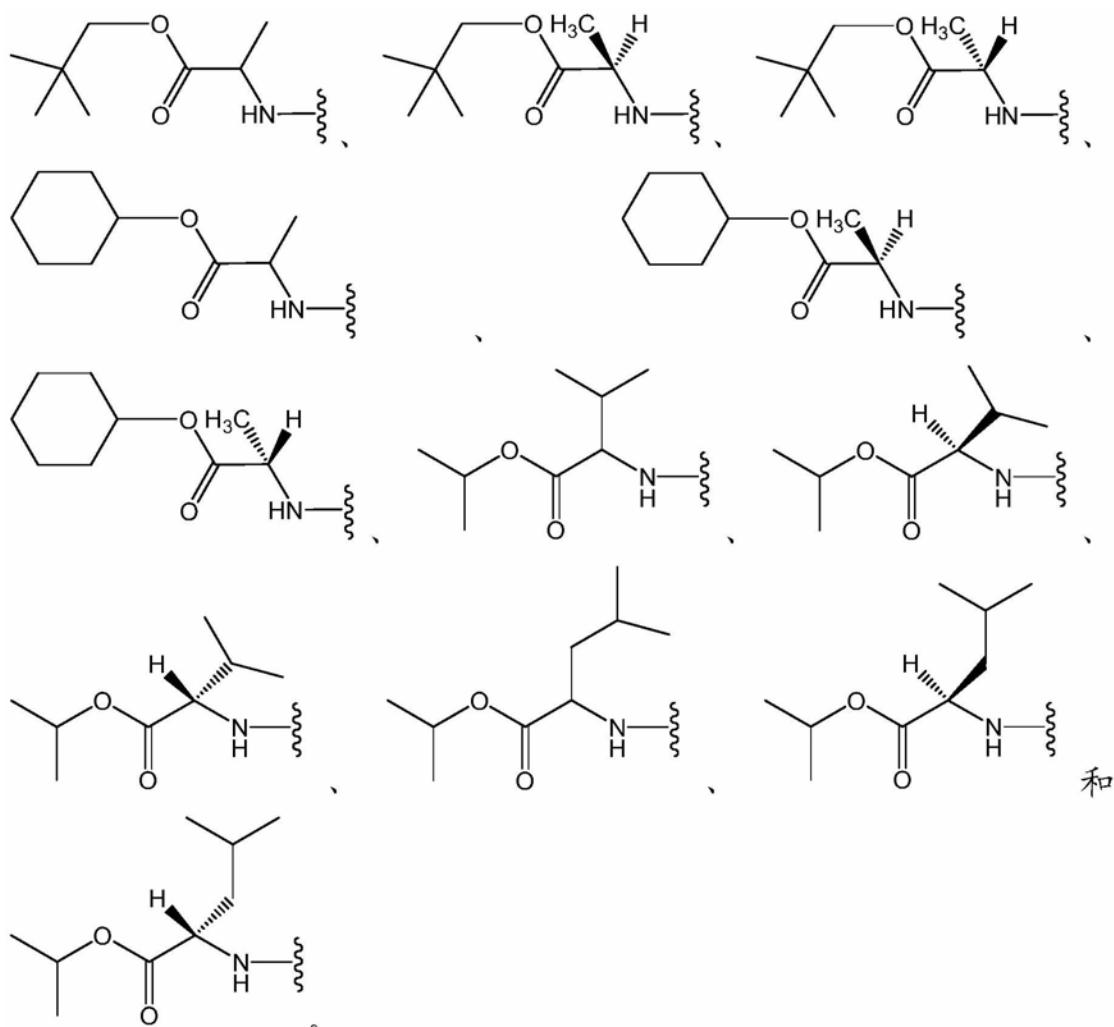
[0153] 当R^{13B}被取代时，R^{13B}可被一个或多个取代基取代，所述取代基选自N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选取代的芳基、羟基、任选取代的杂芳基、0-羧基和氨基。在一些实施方案中，R^{13B}可为未取代的C₁₋₆-烷基，例如本文描述的那些。在一些实施方案中，R^{13B}可为氢。在其他实施方案中，R^{13B}可为甲基。在一些实施方案中，R^{12B}可为任选取代的C₁₋₆烷基。任选取代的C₁₋₆-烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中，R^{12B}可为甲基或异丙基。在一些实施方案中，R^{12B}可为乙基或新戊基。在其他实施方案中，R^{12B}可为任选取代的C₃₋₆环烷基。任选取代的C₃₋₆环烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型：环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一个实施方案中，R^{12B}可为任选取代的环己基。在其他实施方案中，R^{12B}可为任选取代的芳基，例如苯基和萘基。在其他实施方案中，R^{12B}可为任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)。在一些实施方案中，R^{12B}可为任选取代的苄基。在一些实施方案中，R^{12B}可为任选取代的C₁₋₆卤代烷基，例如，CF₃。在一些实施方案中，R^{14B}可为氢。在其他实施方案中，R^{14B}可为任选取代的C₁₋₄-烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中，R^{14B}可为甲基。在一些实施方案中，R^{13B}和R^{14B}可在一起以形成任选取代的C₃₋₆环烷基。任选取代的C₃₋₆环烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型：环丙基、环丁基、环戊基和环己基。根据对于R^{13B}和R^{14B}选择的基团，R^{13B}和R^{14B}连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中，R^{13B}和R^{14B}连接的碳可为(R)-手性中心。在其他实施方案中，R^{13B}和R^{14B}连接的碳可为(S)-手性中心。

[0154] 适 合 的



基 团 的 实 例 包 括 下 列：





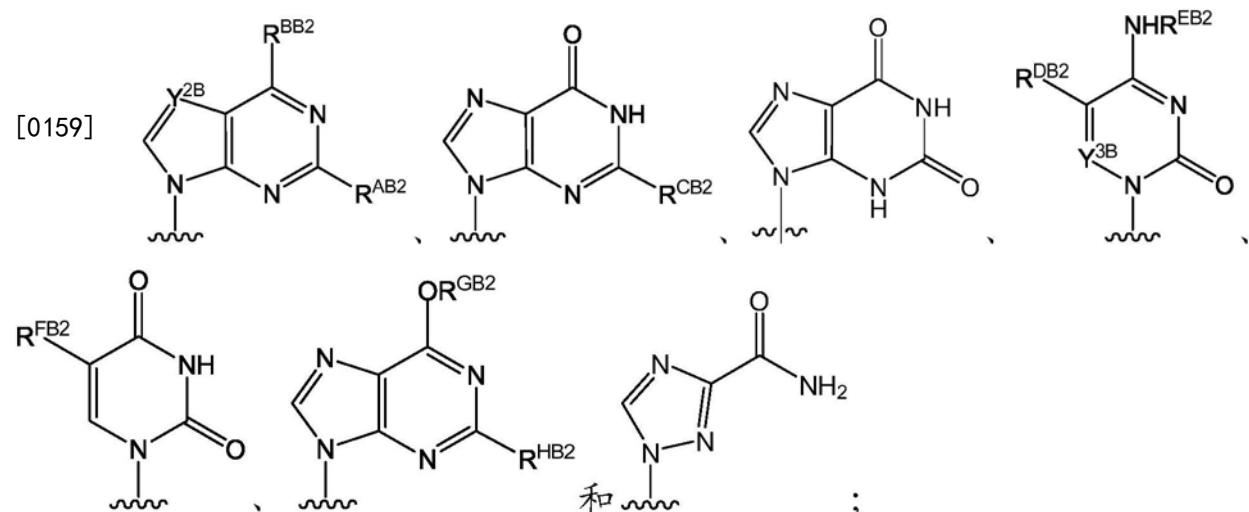
[0155] 许多取代基可存在于戊糖环的4' -位。在一些实施方案中，R^{2B}可为任选取代的C₁₋₆烷基。适合的C₁₋₆烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中，R^{2B}可为未取代的C₁₋₆烷基。在其他实施方案中，R^{2B}可为取代的C₁₋₆烷基。例如、R^{2B}可为卤素取代的C₁₋₆烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、烃氧基取代的C₁₋₆烷基或烃硫基取代的C₁₋₆烷基(例如，-C₁₋₆烷基-S-C₁₋₆烷基)。在其他实施方案中，R^{2B}可为C₁₋₆卤代烷基。在其他实施方案中，R^{2B}可为任选取代的C₂₋₆烯基。在一些实施方案中，R^{2B}可为取代的C₂₋₆烯基。在其他实施方案中，R^{2B}可为未取代的C₂₋₆烯基。例如，R^{2B}可为乙烯基、丙烯基或丙二烯基。在其他实施方案中，R^{2B}可为任选取代的C₂₋₆炔基。在一些实施方案中，R^{2B}可为取代的C₂₋₆炔基。在其他实施方案中，R^{2B}可为未取代的C₂₋₆炔基。适合的C₂₋₆炔基包括乙炔基和丙炔基。在其他实施方案中，R^{2B}可为任选取代的C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中，R^{2B}可为取代的C₃₋₆环烷基。在其他实施方案中，R^{2B}可为未取代的C₃₋₆环烷基。C₃₋₆环烷基的非限制性列举包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一些实施方案中，R^{2B}可为任选取代的-O-C₁₋₆烷基。在一些实施方案中，R^{2B}可为取代的-O-C₁₋₆烷基。在其他实施方案中，R^{2B}可为未取代的-O-C₁₋₆烷基。适合的O-C₁₋₆烷基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基(支链和直链)和己氧基(支链和直链)。在其他实施方案中，R^{2B}可为任选取代的-O-C₃₋₆烯基。在一些实施方案中，R^{2B}可为取代的-O-C₃₋₆烯基。在其他实施方案中，R^{2B}可为未取代的-O-C₃₋₆烯基。在其他实施方案中，R^{2B}可为任

选取代的-0-C₃-6炔基。在一些实施方案中，R^{2B}可为选取代的-0-C₃-6炔基。在其他实施方案中，R^{2B}可为未选取代的-0-C₃-6炔基。在其他实施方案中，R^{2B}可为氰基。

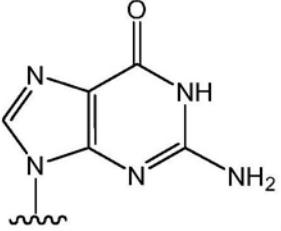
[0156] 许多取代基可存在于戊糖环的2' -位。在一些实施方案中，R^{4B}可为氢。在其他实施方案中，R^{4B}可为卤素，例如氟。在一些实施方案中，R^{3B}可为卤素，例如氟。在一些实施方案中，R^{4B}可为氢且R^{3B}可为卤素。在其他实施方案中，R^{3B}和R^{4B}都可为卤素。例如、R^{3B}和R^{4B}都可为氟。

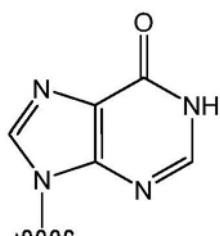
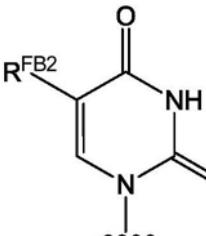
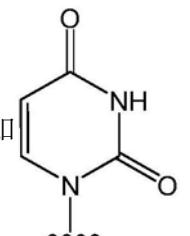
[0157] 在一些实施方案中，Z^{1B}可为O(氧)。在其他实施方案中，Z^{1B}可为S(硫)。

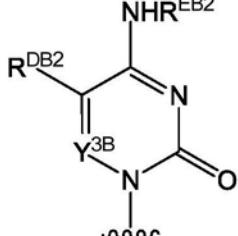
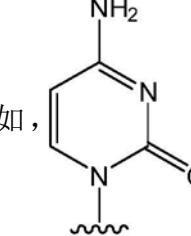
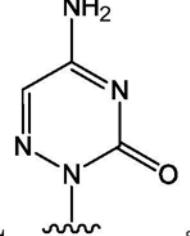
[0158] 各个任选取代的杂环碱可与戊糖环连接。在一些实施方案中，可使用适合的保护基团保护一个或多个胺和/或氨基。例如，可通过将胺和/或氨基转化为酰胺或氨基甲酸酯保护氨基。在一些实施方案中，任选取代的杂环碱或具有一个或多个被护氨基的任选取代的杂环碱具有下列结构之一：

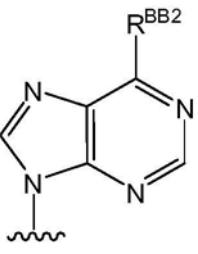


[0160] 其中：R^{AB2}可选自氢、卤素和NHR^{JB2}，其中R^{JB2}可选自氢、-C(=O)R^{KB2}和-C(=O)OR^{LB2}；R^{BB2}可为卤素或NHR^{WB2}，其中R^{WB2}可选自氢、任选取代的C₁-6烷基、任选取代的C₂-6烯基、任选取代的C₃-8环烷基、-C(=O)R^{MB2}和-C(=O)OR^{NB2}；R^{CB2}可为氢或NHR^{OB2}，其中R^{OB2}可选自氢、-C(=O)R^{PB2}和-C(=O)OR^{QB2}；R^{DB2}可选自氢、卤素、任选取代的C₁-6烷基、任选取代的C₂-6烯基和任选取代的C₂-6炔基；R^{EB2}可选自氢、羟基、任选取代的C₁-6烷基、任选取代的C₃-8环烷基、-C(=O)R^{RB2}和-C(=O)OR^{SB2}；R^{FB2}可选自氢、卤素、任选取代的C₁-6烷基、任选取代的C₂-6烯基和任选取代的C₂-6炔基；Y^{2B}和Y^{3B}可独立地为N(氮)或CR^{IB2}，其中R^{IB2}可选自氢、卤素、任选取代的C₁-6烷基、任选取代的C₂-6烯基和任选取代的C₂-6炔基；R^{GB2}可为任选取代的C₁-6烷基；R^{HB2}可为氢或NHR^{TB2}，其中R^{TB2}可独立地选自氢、-C(=O)R^{UB2}和-C(=O)OR^{VB2}；且R^{KB2}、R^{LB2}、R^{MB2}、R^{NB2}、R^{PB2}、R^{QB2}、R^{RB2}、R^{SB2}、R^{UB2}和R^{VB2}可独立地选自C₁-6烷基、C₂-6烯基、C₂-6炔基、C₃-6环烷基、C₃-6环烯基、C₆-10芳基、杂芳基、杂脂环基、芳基(C₁-6烷基)、杂芳基(C₁-6烷基)和杂脂环基(C₁-6烷基)。在一些实施方案中，能通过使用选自“选取的”所定义提供的取代基的列举的取代基来取代一个或多个氢而修饰上文显示的结构。

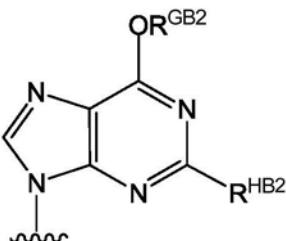
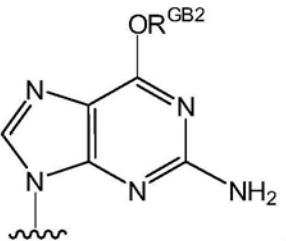
[0161] 在一些实施方案中, B^{1B} 可为  在其他实施方案中, B^{1B} 可为

 在其他实施方案中, B^{1B} 可为  , 例如  在其他实

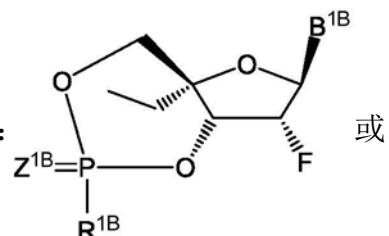
施方案中, B^{1B} 可为  , 例如,  或  在一些实施方案

中, R^{DB2} 可为氢。在其他实施方案中, B^{1B} 可为  在一些实施方案中, R^{BB2} 可为

NH_2 。在其他实施方案中, R^{BB2} 可为 NHR^{WB2} , 其中 R^{WB2} 可为 $-C(=O)R^{MB2}$ 或 $-C(=O)OR^{NB2}$ 。在其他实

施方案中, B^{1B} 可为  在一些实施方案中, B^{1B} 可为  。

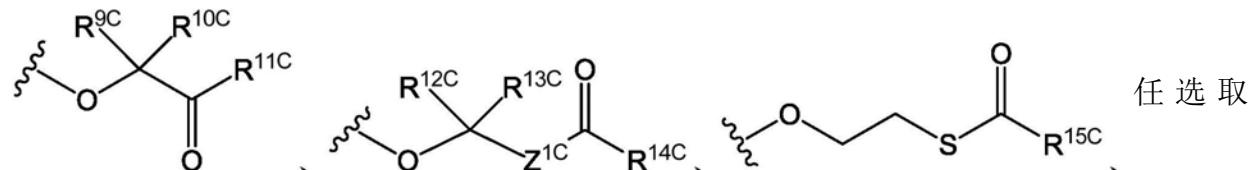
[0162] 在一些实施方案中, 式 (II) 的化合物能具有下列结构:



前述的药物可接受的盐。在该段落的一些实施方案中, B^{1B} 可为任选取代的嘌呤碱基。在该段落的其他实施方案中, B^{1B} 可为任选取代的嘧啶碱基。在该段落的一些实施方案中, B^{1B} 可为鸟嘌呤。在该段落的其他实施方案中, B^{1B} 可为胸腺嘧啶。在该段落的其他实施方案中, B^{1B} 可为胞嘧啶。在该段落的其他实施方案中, B^{1B} 可为尿嘧啶。在该段落的一些实施方案中, B^{1B} 可

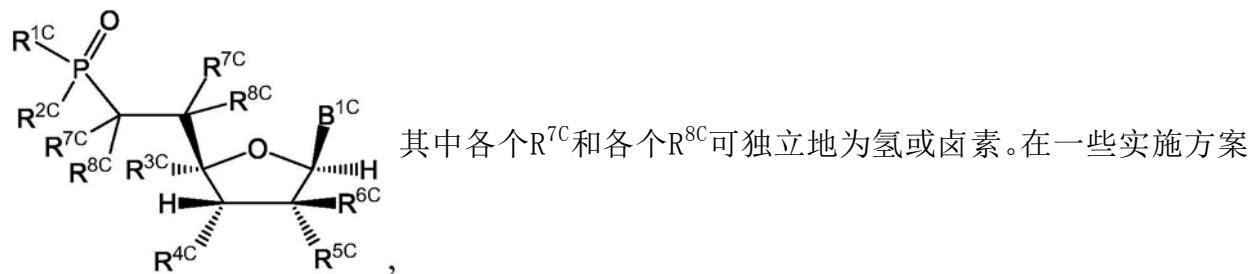
为腺嘌呤。在该段落的一些实施方案中，Z^{1B}可为氧。在该段落的一些实施方案中，Z^{1B}可为硫。在该段落的其他实施方案中，R^{1B}可为烷基羰基氧基烃氧基。

[0163] 在一些实施方案中，化合物可为式(III)的化合物或其药物可接受的盐，其中：B^{1C}可为任选取代的杂环碱或具有被护氨基的任选取代的杂环碱；R^{1C}和R^{2C}可独立地选自O⁻、OH、任选取代的C₁₋₆烃氧基、



代的N-连接氨基酸和任选取代的N-连接氨基酸酯衍生物；R^{3C}可选自任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基、任选取代的C₂₋₆炔基、任选取代的-O-C₁₋₆烷基、任选取代的-O-C₃₋₆烯基、任选取代的-O-C₃₋₆炔基、任选取代的C₃₋₆环烷基和氰基；R^{4C}可选自OH、-OC(=O)R^{"C}和任选取代的O-连接氨基酸；R^{5C}可为卤素；R^{6C}可为氢或卤素；R^{9C}、R^{10C}、R^{12C}和R^{13C}可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基和任选取代的芳基；R^{11C}和R^{14C}可独立地选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基、任选取代的芳基、任选取代的-O-C₁₋₂₄烷基和任选取代的-O-芳基；R^{15C}可选自氢、任选取代的C₁₋₂₄烷基和任选取代的芳基；-----可为单键或双键；当-----为单键时，各个R^{7C}和各个R^{8C}可独立地为氢或卤素；且当-----为双键时，各个R^{7C}不存在且各个R^{8C}可独立地为氢或卤素；Z^{1C}可为O(氧)或S(硫)；且R^{"C}可为任选取代的C₁₋₂₄-烷基。

[0164] 在一些实施方案中，-----可为单键使得式(III)具有结构



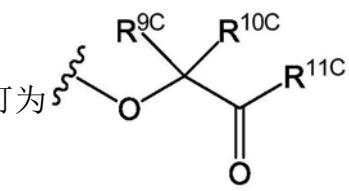
中，R^{7C}和R^{8C}基团都可为氢。在其他实施方案中，一个R^{7C}可为卤素，一个R^{7C}可为氢且两个R^{8C}基团都可为氢。在其他实施方案中，一个R^{7C}可为卤素，一个R^{7C}可为氢，一个R^{8C}可为卤素且一个R^{8C}可为氢。在一些实施方案中，与磷和所述5'-碳连接的碳能各自独立地为(S)-手性中心。在一些实施方案中，与磷和所述5'-碳连接的碳能各自独立地为(R)-手性中心。

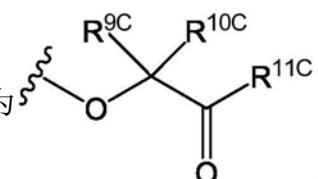
[0165] 在一些实施方案中，-----可为双键使得式(III)具有结构

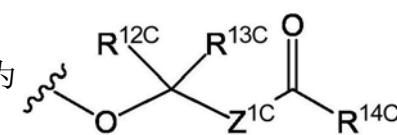


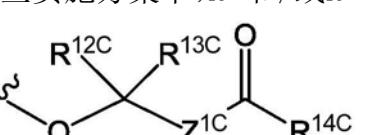
施方案中，两个R^{8C}基团可为氢。在其他实施方案中，一个R^{8C}可为卤素且其他R^{8C}可为氢。在一些实施方案中，两个R^{8C}基团可为卤素。在一些实施方案中，双键具有(Z)-构型。在一些实施方案中，双键具有(E)-构型。

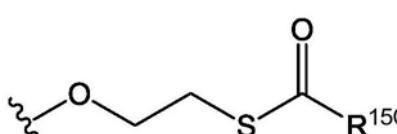
[0166] 在一些实施方案中, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 可为 O^- 。在其他实施方案中, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 可为 OH 。在一些实施方案中, R^{1C} 和 R^{2C} 都可为 OH 。

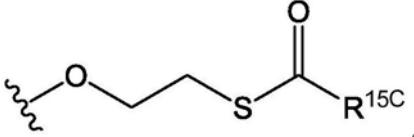
[0167] 在一些实施方案中, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 可为  其中 R^{9C} 和 R^{10C} 可独立地选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基和任选取代的芳基; 且 R^{11C} 可选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-O-C_{1-24}$ 烷基和任选取代的 $-O-$ 芳基。在一些实施方案中, R^{9C} 和 R^{10C} 可为氢。在其他实施方案中, 至少一个 R^{9C} 和 R^{10C} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基或任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{11C} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在其他实施方案中, R^{11C} 可为任选取代的芳基。在其他实施方案中, R^{11C} 可为任选取代的 $-O-C_{1-24}$ 烷基或任选取代的 $-O-$ 芳基。

在一些实施方案中, R^{1C} 和 R^{2C} 都可为 。

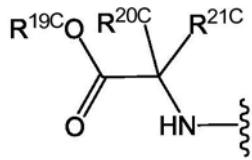
[0168] 在一些实施方案中, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 可为  其中 R^{12C} 和 R^{13C} 可独立地选自氢、任选取代的 C_{1-24} 烷基和任选取代的芳基; 且 Z^{1C} 可独立地为 O (氧) 或 S (硫)。在一些实施方案中, R^{12C} 和 R^{13C} 可为氢。在其他实施方案中, R^{12C} 和 R^{13C} 的至少一个可为任选取代的 C_{1-24} 烷基或任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{14C} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在其他实施方案中, R^{14C} 可为任选取代的芳基。在其他实施方案中, R^{14C} 可为任选取代的 $-O-C_{1-24}$ 烷基或任选取代的 $-O-$ 芳基。在一些实施方案中, Z^{1C} 可为 O (氧)。在其他实施方案中, Z^{1C} 可为 S (硫)。在一些实施方案中, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 可为异丙基羰基氧基甲氧基。在一些实施方案中, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 可为新戊酰基氧基甲氧基。在一些实施方案中, R^{1C} 和 R^{2C} 都可

为  在一些实施方案中, R^{1C} 和 R^{2C} 都可为异丙基羰基氧基甲氧基。在其他实施方案中, R^{1C} 和 R^{2C} 都可为新戊酰基氧基甲氧基。

[0169] 在一些实施方案中, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 可为  在一些实施方案中, R^{15C} 可为氢。在其他实施方案中, R^{15C} 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在其他实施方案中, R^{15C} 可为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{15C} 可为 C_{1-6} 烷基、例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链) 和己基 (支链和直链)。在一些实施方案

中, R^{1C} 和 R^{2C} 都可为 。

[0170] 在一些实施方案中, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 可为任选取代的 N- 连接氨基酸或任选取代的 N- 连接氨基酸酯衍生物。例如, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 可为以下基团的任选取代的变型: 丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸及其酯衍生物。在一些实施方案中, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 可选自丙氨酸异丙基酯、丙氨酸环己基酯、丙氨酸新戊基酯、缬氨酸异丙基酯和亮氨酸异丙基酯。在一些实施方案中, R^{1C} 和 / 或 R^{2C} 能具有结构

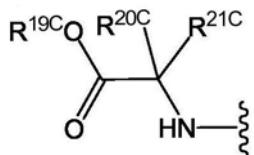


其中 R^{19C} 可选自氢、任选取代的 C_{1-6} - 烷基、任选取代的 C_{3-6} - 环烷基、任选取

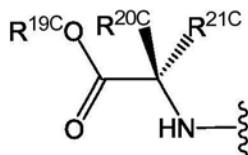
代的芳基、任选取代的芳基 (C_{1-6} - 烷基) 和任选取代的卤代烷基; R^{20C} 可选自氢、任选取代的 C_{1-6} - 烷基、任选取代的 C_{1-6} - 卤代烷基、任选取代的 C_{3-6} - 环烷基、任选取代的 C_6 芳基、任选取代的 C_{10} 芳基和任选取代的芳基 (C_{1-6} - 烷基); 且 R^{21C} 可为氢或任选取代的 C_{1-4} - 烷基; 或 R^{20C} 和 R^{21C} 可在一起以形成任选取代的 C_{3-6} - 环烷基。

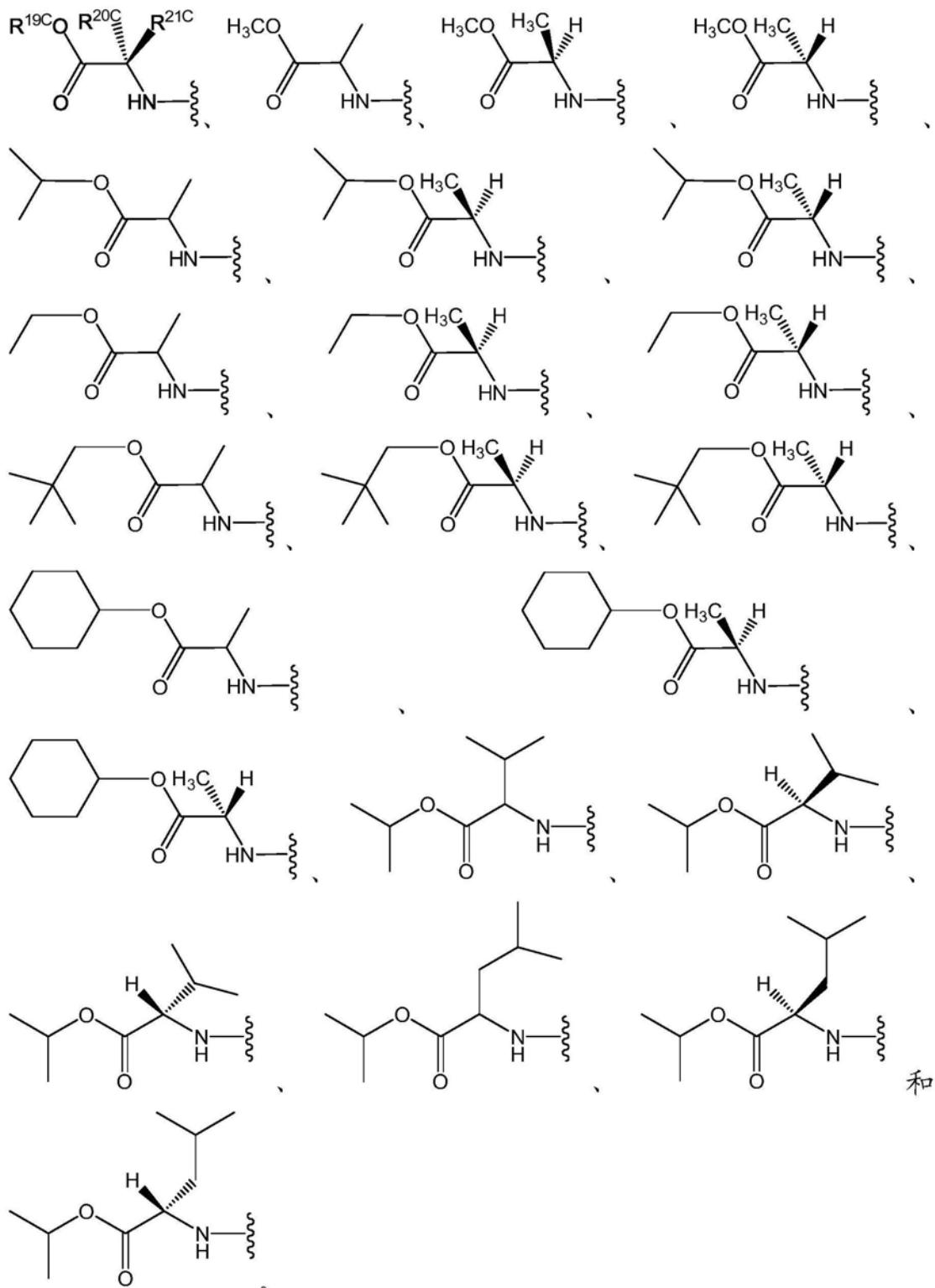
[0171] 当 R^{20C} 被取代时, R^{20C} 能被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自 N- 酰胺基、巯基、烷硫基、任选取代的芳基、羟基、任选取代的杂芳基、0- 羧基和氨基。在一些实施方案中, R^{20C} 可为未取代的 C_{1-6} - 烷基, 例如本文描述的那些。在一些实施方案中, R^{20C} 可为氢。在其他实施方案中, R^{20C} 可为甲基。在一些实施方案中, R^{19C} 可为任选取代的 C_{1-6} - 烷基。任选取代的 C_{1-6} - 烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链) 和己基 (支链和直链)。在一些实施方案中, R^{19C} 可为甲基或异丙基。在一些实施方案中, R^{19C} 可为乙基或新戊基。在其他实施方案中, R^{19C} 可为任选取代的 C_{3-6} - 环烷基。任选取代的 C_{3-6} - 环烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型: 环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一个实施方案中, R^{19C} 可为任选取代的环己基。在其他实施方案中, R^{19C} 可为任选取代的芳基, 例如苯基和萘基。在其他实施方案中, R^{19C} 可为任选取代的芳基 (C_{1-6} - 烷基)。在一些实施方案中, R^{19C} 可为任选取代的苄基。在一些实施方案中, R^{19C} 可为任选取代的 C_{1-6} - 卤代烷基, 例如, CF_3 。在一些实施方案中, R^{21C} 可为氢。在其他实施方案中, R^{21C} 可为任选取代的 C_{1-4} - 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中, R^{21C} 可为甲基。在一些实施方案中, R^{20C} 和 R^{21C} 可在一起以形成任选取代的 C_{3-6} - 环烷基。任选取代的 C_{3-6} - 环烷基的实例包括以下基团的任选取代的变型: 环丙基、环丁基、环戊基和环己基。根据对于 R^{20C} 和 R^{21C} 选择的基团, R^{20C} 和 R^{21C} 连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中, R^{20C} 和 R^{21C} 连接的碳可为 (R)- 手性中心。在其他实施方案中, R^{20C} 和 R^{21C} 连接的碳可为 (S)- 手性中心。

[0172] 适 合 的



基 团 的 实 例 包 括 下 列 :





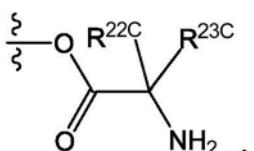
[0173] 在一些实施方案中，R^{1C}和R^{2C}可相同。在其他实施方案中，R^{1C}和R^{2C}可不同。

[0174] 在一些实施方案中，R^{1C}可为 $R^{16C}O - P(=O)(OR^{17C})_2 - O - [P(=O)(OR^{18C})_2]_n$ 且R^{2C}可为O⁻或OH，其中R^{16C}、R^{17C}和R^{18C}可为不存在或为氢；且n可为0或1。本领域技术人员理解当R^{16C}、R^{17C}和/或R^{18C}

不存在时，缔合的氧将具有负电荷。在一些实施方案中，当n为0时，式(III)的化合物将为二磷酸酯。在其他实施方案中，当n为1时，式(III)的化合物将为三磷酸酯。

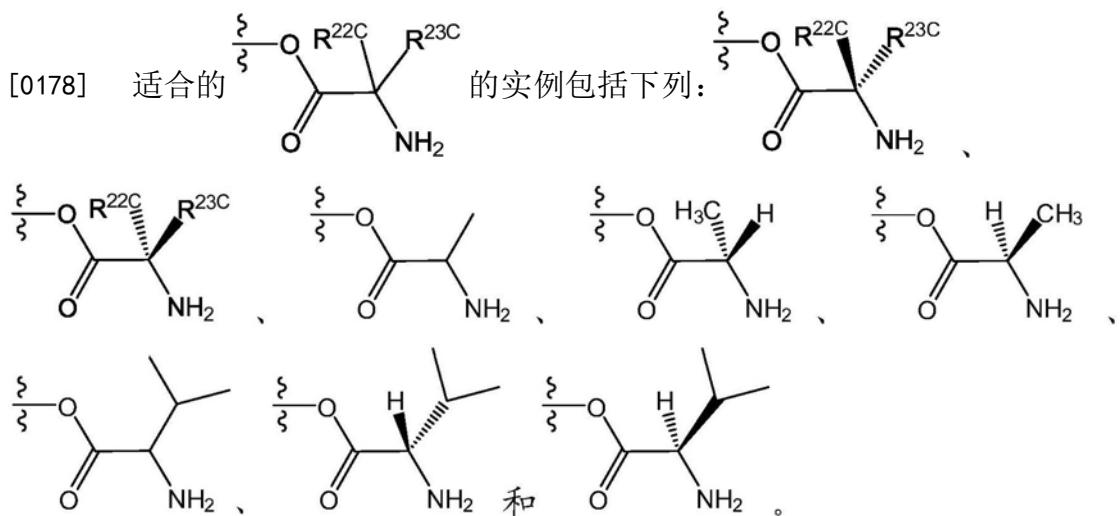
[0175] 许多取代基可存在于戊糖环的4' -位。在一些实施方案中，R^{3C}可为任选取代的C₁₋₆烷基。适合的C₁₋₆烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中，R^{3C}可为未取代的C₁₋₆烷基。在其他实施方案中，R^{3C}可为取代的C₁₋₆烷基。例如，R^{3C}可为卤素取代的C₁₋₆烷基。在其他实施方案中，R^{3C}可为任选取代的C₂₋₆烯基。在一些实施方案中，R^{3C}可为取代的C₂₋₆烯基。在其他实施方案中，R^{3C}可为未取代的C₂₋₆烯基。例如，R^{3C}可为乙烯基、丙烯基或丙二烯基。在其他实施方案中，R^{3C}可为任选取代的C₂₋₆炔基。在一些实施方案中，R^{3C}可为取代的C₂₋₆炔基。在其他实施方案中，R^{3C}可为未取代的C₂₋₆炔基。适合的C₂₋₆炔基包括乙炔基和丙炔基。在其他实施方案中，R^{3C}可为任选取代的C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中，R^{3C}可为取代的C₃₋₆环烷基。在其他实施方案中，R^{3C}可为未取代的C₃₋₆环烷基。C₃₋₆环烷基的非限制性列举包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一些实施方案中，R^{3C}可为任选取代的-O-C₁₋₆烷基。在一些实施方案中，R^{3C}可为取代的-O-C₁₋₆烷基。在其他实施方案中，R^{3C}可为未取代的-O-C₁₋₆烷基。适合的O-C₁₋₆烷基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基(支链和直链)和己氧基(支链和直链)。在其他实施方案中，R^{3C}可为任选取代的-O-C₃₋₆烯基。在一些实施方案中，R^{3C}可为取代的-O-C₃₋₆烯基。在其他实施方案中，R^{3C}可为未取代的-O-C₃₋₆烯基。在其他实施方案中，R^{3C}可为任选取代的-O-C₃₋₆炔基。在一些实施方案中，R^{3C}可为取代的-O-C₃₋₆炔基。在其他实施方案中，R^{3C}可为未取代的-O-C₃₋₆炔基。在其他实施方案中，R^{3C}可为氰基。

[0176] 可存在于戊糖环的3' -位上的取代基可变化。在一些实施方案中，R^{4C}可为OH。在其他实施方案中，R^{4C}可为任选取代的O-连接氨基酸。适合的O-连接氨基酸的实例包括丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。适合的氨基酸的其他实例包括但不限于鸟氨酸、尾下素、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、β-丙氨酸、α-乙基-甘氨酸、α-丙基-甘氨酸和正亮氨酸。在一些实施方案中，O-

连接氨基酸能具有结构  其中R^{22C}可选自氢、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆卤代烷基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₆芳基、任选取代的C₁₀芳基和任选取代的芳基(C₁₋₆烷基)；且R^{23C}可为氢或任选取代的C₁₋₄-烷基；或R^{22C}和R^{23C}可在一起以形成任选取代的C₃₋₆环烷基。

[0177] 当R^{22C}被取代时，R^{22C}可被一个或多个取代基取代，所述取代基选自N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选取代的芳基、羟基、任选取代的杂芳基、O-羧基和氨基。在一些实施方案中，R^{22C}可为未取代的C₁₋₆-烷基、例如本文描述的那些。在一些实施方案中，R^{22C}可为氢。在其他实施方案中，R^{22C}可为甲基。在一些实施方案中，R^{23C}可为氢。在其他实施方案中，R^{23C}可为任选取代的C₁₋₄-烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中，R^{23C}可为甲基。根据对于R^{22C}和R^{23C}选择的基团，R^{22C}和R^{23C}连接的碳可为手性中心。在

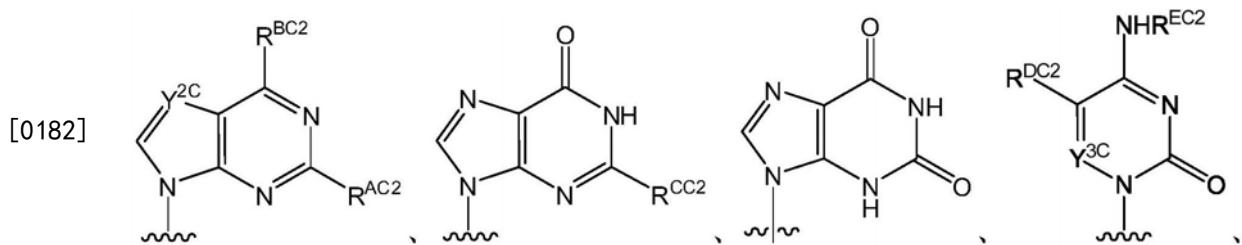
一些实施方案中, R^{22C} 和 R^{23C} 连接的碳可为 (R)-手性中心。在其他实施方案中, R^{22C} 和 R^{23C} 连接的碳可为 (S)-手性中心。

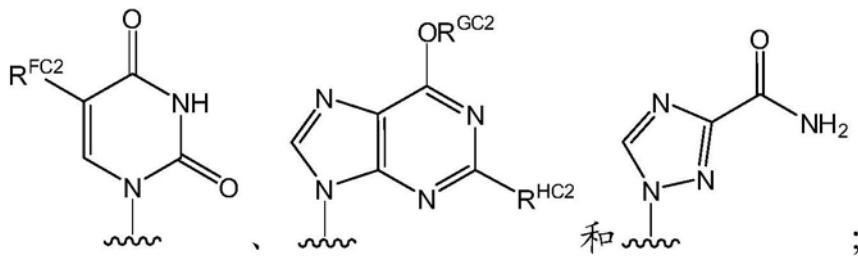


[0179] 在其他实施方案中, R^{4C} 可为 $-OC(=O)R''^C$, 其中 R''^C 可为任选取代的 C_{1-24} 烷基。在一些实施方案中, R''^C 可为取代的 C_{1-12} 烷基。在其他实施方案中, R''^C 可为未取代的 C_{1-12} 烷基。在其他实施方案中, R''^C 可为取代的 C_{1-8} 烷基。在其他实施方案中, R''^C 可为未取代的 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中, R^{4C} 可为任选取代的酰基。在其他实施方案中, R^{4C} 可为 $-OC(=O)R''^C$, 其中 R''^C 可选自任选取代的 C_{1-12} 烷基、任选取代的 C_{2-12} 烯基、任选取代的 C_{2-12} 炔基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的 C_{5-8} 环烯基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基 (C_{1-6} 烷基)、任选取代的杂芳基 (C_{1-6} 烷基) 和任选取代的杂环基 (C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R''^C 可为取代的 C_{1-12} 烷基。在其他实施方案中, R''^C 可为未取代的 C_{1-12} 烷基。

[0180] 许多取代基也可存在于戊糖环的 $2'$ -位。在一些实施方案中, R^{6C} 可为氢。在其他实施方案中, R^{6C} 可为卤素, 例如氟。在一些实施方案中, R^{5C} 可为卤素, 例如氟。在一些实施方案中, R^{6C} 可为氢和 R^{5C} 可为卤素。在其他实施方案中, R^{5C} 和 R^{6C} 都可为卤素。例如, R^{5C} 和 R^{6C} 都可为氟。

[0181] 各个任选取代的杂环碱可与戊糖环连接。在一些实施方案中, 可使用适合的保护基团保护一个或多个胺和/或氨基。例如, 可通过将胺和/或氨基转化为酰胺或氨基甲酸酯保护氨基。在一些实施方案中, 任选取代的杂环碱或具有一个或多个被护氨基的任选取代的杂环碱能具有下列结构之一:





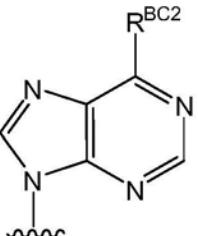
[0183] 其中:R^{AC2}可选自氢、卤素和NHR^{JC2},其中R^{JC2}可选自氢、-C(=O)R^{KC2}和-C(=O)OR^{LC2};R^{BC2}可为卤素或NHR^{WC2},其中R^{WC2}可选自氢、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基、任选取代的C₃₋₈环烷基、-C(=O)R^{MC2}和-C(=O)OR^{NC2};R^{CC2}可为氢或NHR^{OC2},其中R^{OC2}可选自氢、-C(=O)R^{PC2}和-C(=O)OR^{QC2};R^{DC2}可选自氢、卤素、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基和任选取代的C₂₋₆炔基;R^{EC2}可选自氢、羟基、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、-C(=O)R^{RC2}和-C(=O)OR^{SC2};R^{FC2}可选自氢、卤素、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烯基和任选取代的C₂₋₆炔基;Y^{2C}和Y^{3C}可独立地为N(氮)或CR^{IC2},其中R^{IC2}可选自氢、卤素、任选取代的C₁₋₆-烷基、任选取代的C₂₋₆-烯基和任选取代的C₂₋₆-炔基;R^{GC2}可为任选取代的C₁₋₆烷基;R^{HC2}可为氢或NHR^{TC2},其中R^{TC2}可独立地选自氢、-C(=O)R^{UC2}和-C(=O)OR^{VC2};且R^{KC2}、R^{LC2}、R^{MC2}、R^{NC2}、R^{PC2}、R^{QC2}、R^{RC2}、R^{SC2}、R^{UC2}和R^{VC2}可独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烯基、C₆₋₁₀芳基、杂芳基、杂脂环基、芳基(C₁₋₆烷基)、杂芳基(C₁₋₆烷基)和杂脂环基(C₁₋₆烷基)。在一些实施方案中,能通过使用选自“取代的”定义提供的取代基的列举的取代基取代一个或多个氢修改上文显示的结构。

[0184] 在一些实施方案中,B^{1C}可为。在其他实施方案中,B^{1C}可为.

在其他实施方案中,B^{1C}可为。例如,。在其他实

施方案中,B^{1C}可为。例如,或。在一些实施方案

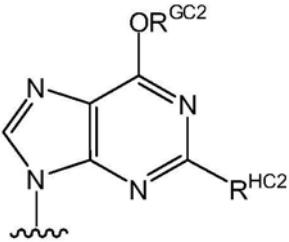
中, R^{DC2} 可为氢。在其他实施方案中, B^{1C} 可为



在一些实施方案中, R^{BC2} 可为

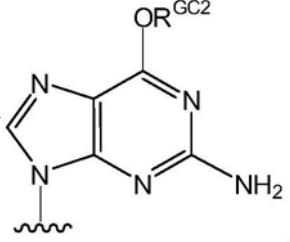
NH_2 。在其他实施方案中, R^{BC2} 可为 NHR^{WC2} , 其中 R^{WC2} 可为 $-C(=O)R^{MC2}$ 或 $-C(=O)OR^{NC2}$ 。在其他实

施方案中, B^{1C} 可为



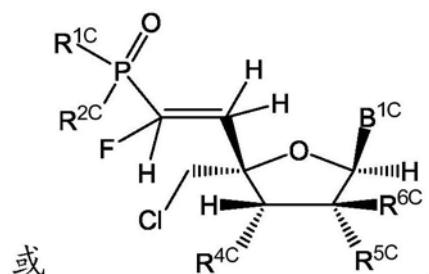
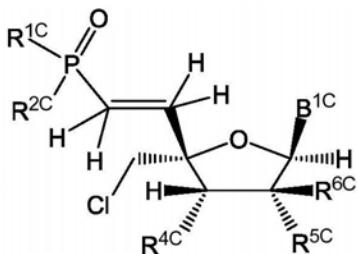
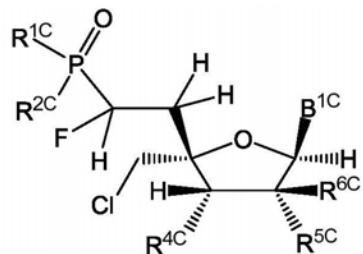
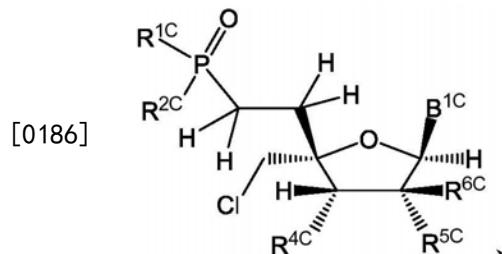
。

在一些实施方案中, B^{1C} 可为



。

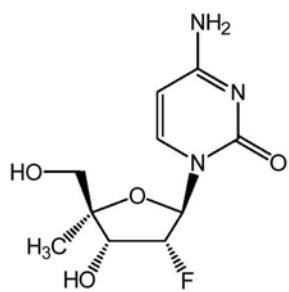
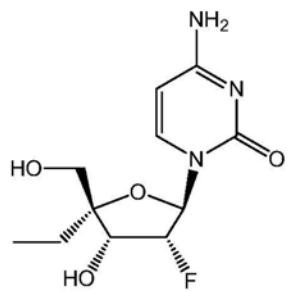
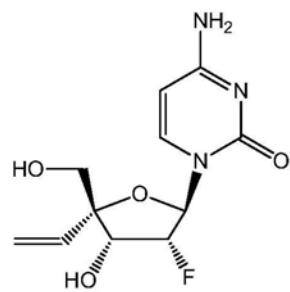
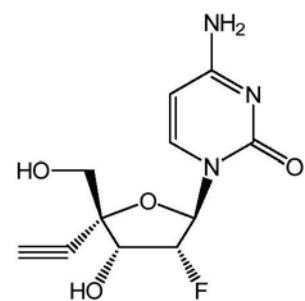
[0185] 在一些实施方案中, 式 (III) 的化合物能具有下列结构:

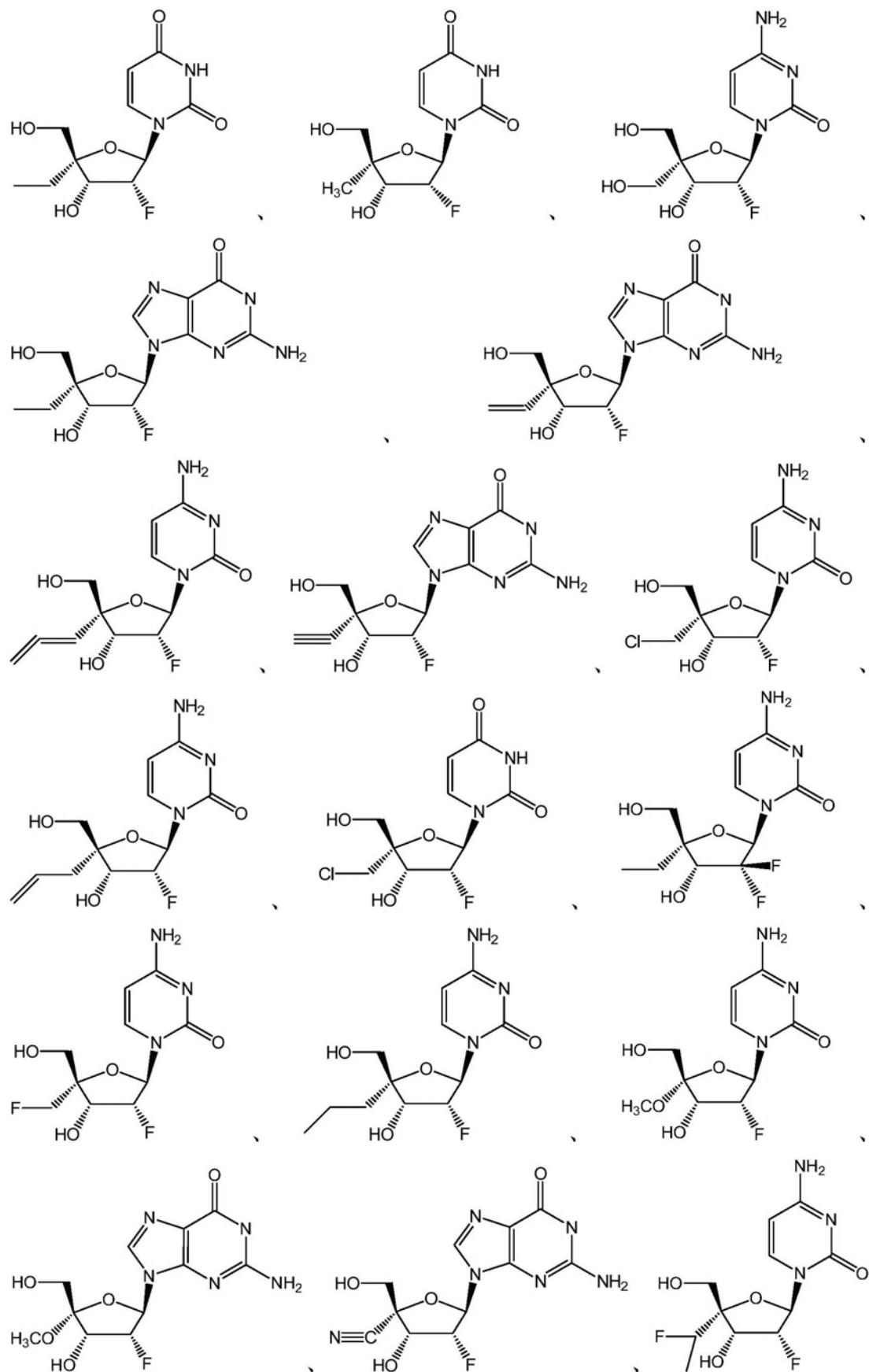


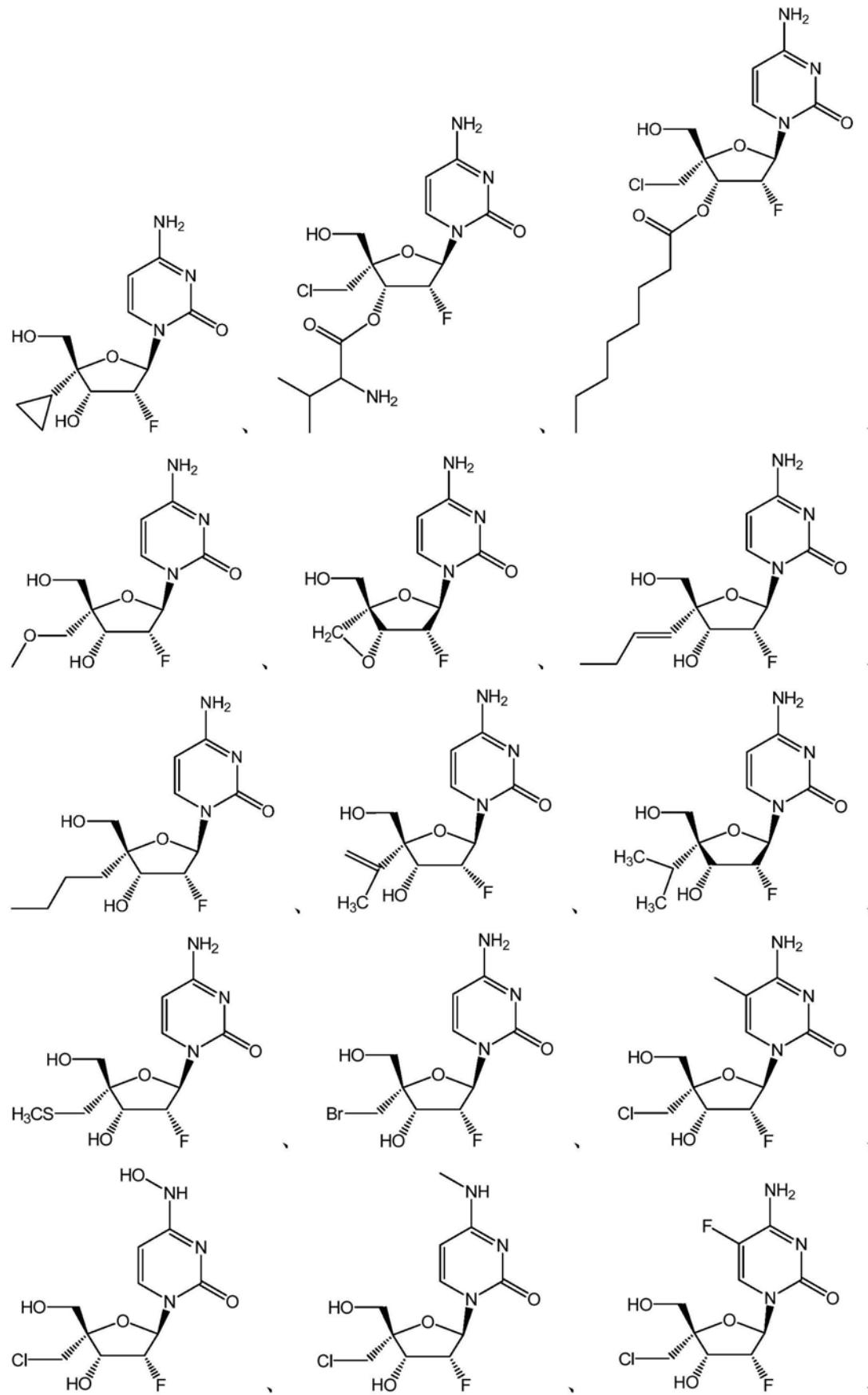
在该段落的一些实施方案中, B^{1C} 可为任选取代的嘌呤碱基。

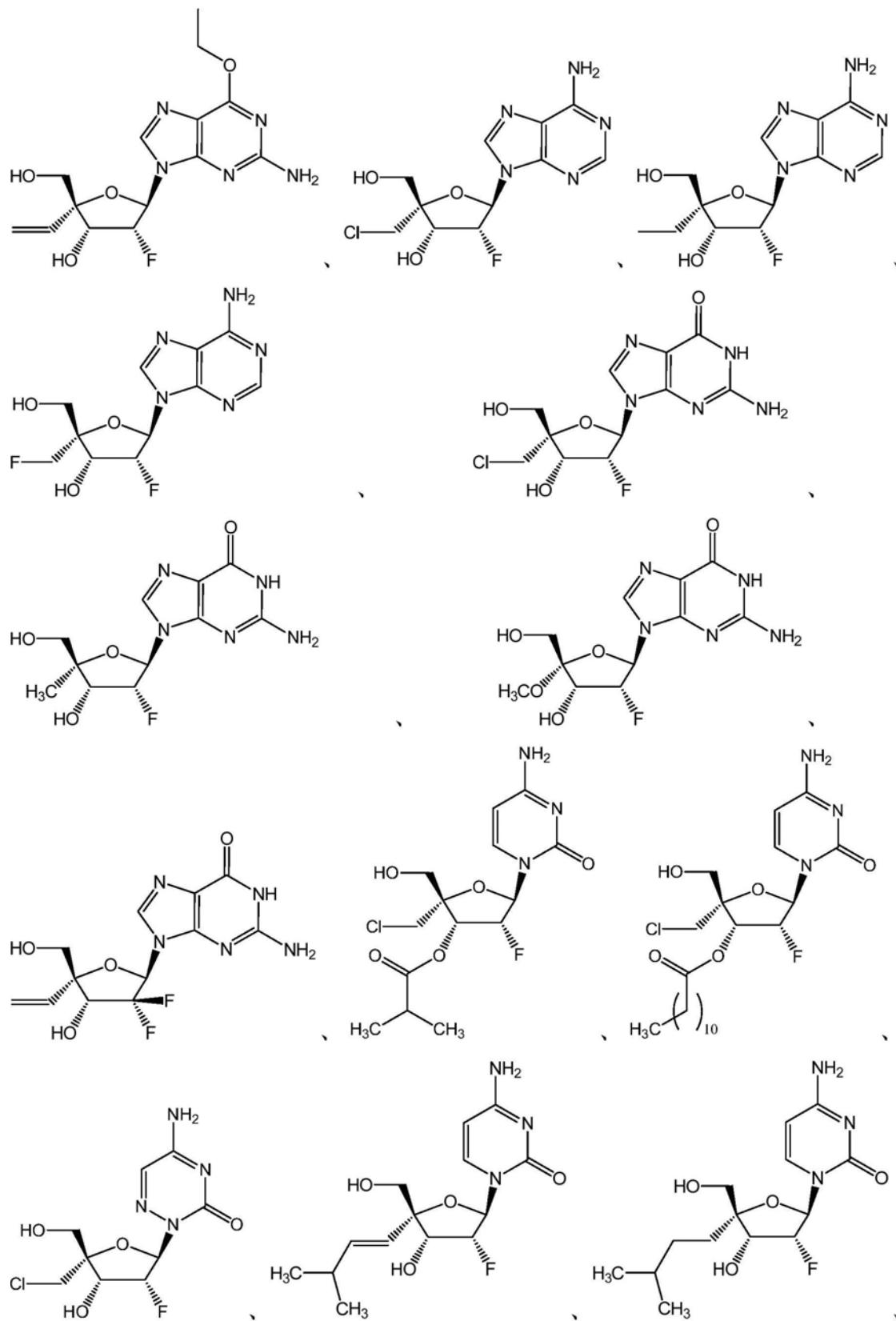
在该段落的其他实施方案中, B^{1C} 可为任选取代的嘧啶碱基。在该段落的一些实施方案中, B^{1C} 可为鸟嘌呤。在该段落的其他实施方案中, B^{1C} 可为胸腺嘧啶。在该段落的其他实施方案中, B^{1C} 可为胞嘧啶。在该段落的其他实施方案中, B^{1C} 可为尿嘧啶。在该段落的一些实施方案中, B^{1C} 可为腺嘌呤。在该段落的一些实施方案中, R^{1C} 和 R^{2C} 能各自为任选取代的 C_{1-4} 烷基。在该段落的其他实施方案中, R^{1A} 可为任选取代的酰基。在该段落的其他实施方案中, R^{1C} 和 R^{2C} 能形成单磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯。在该段落的其他实施方案中, R^{1C} 和 R^{2C} 能各自为烷基羰基氨基羟基。在该段落的一些实施方案中, R^{4C} 可为 OH 。在该段落的一些实施方案中, R^{5C} 可为 F 且 R^{6C} 可为氢。

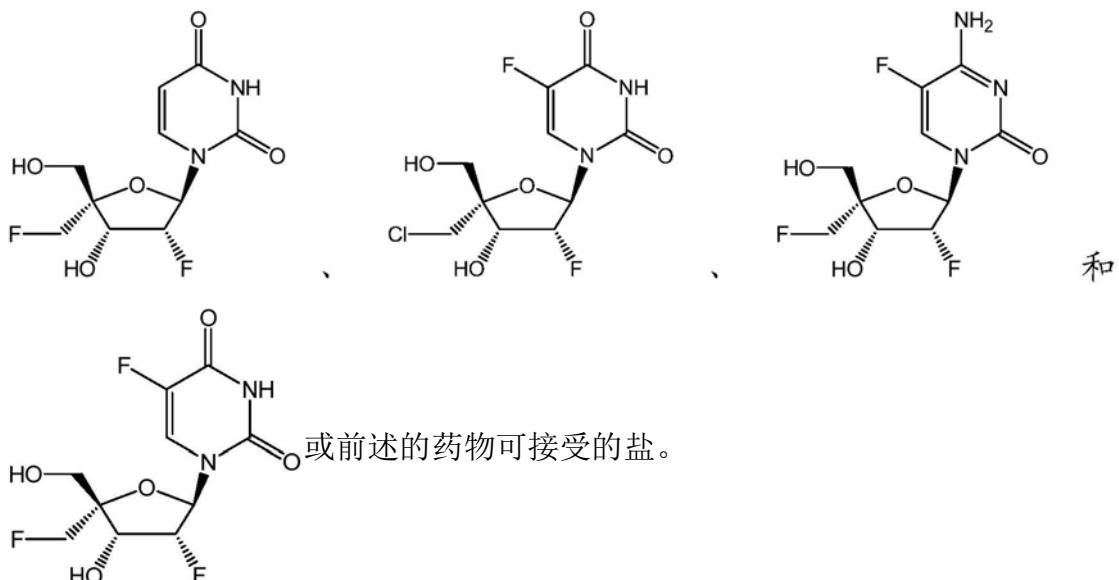
[0187] 适合的式(I)化合物的实例包括但不限于下列：



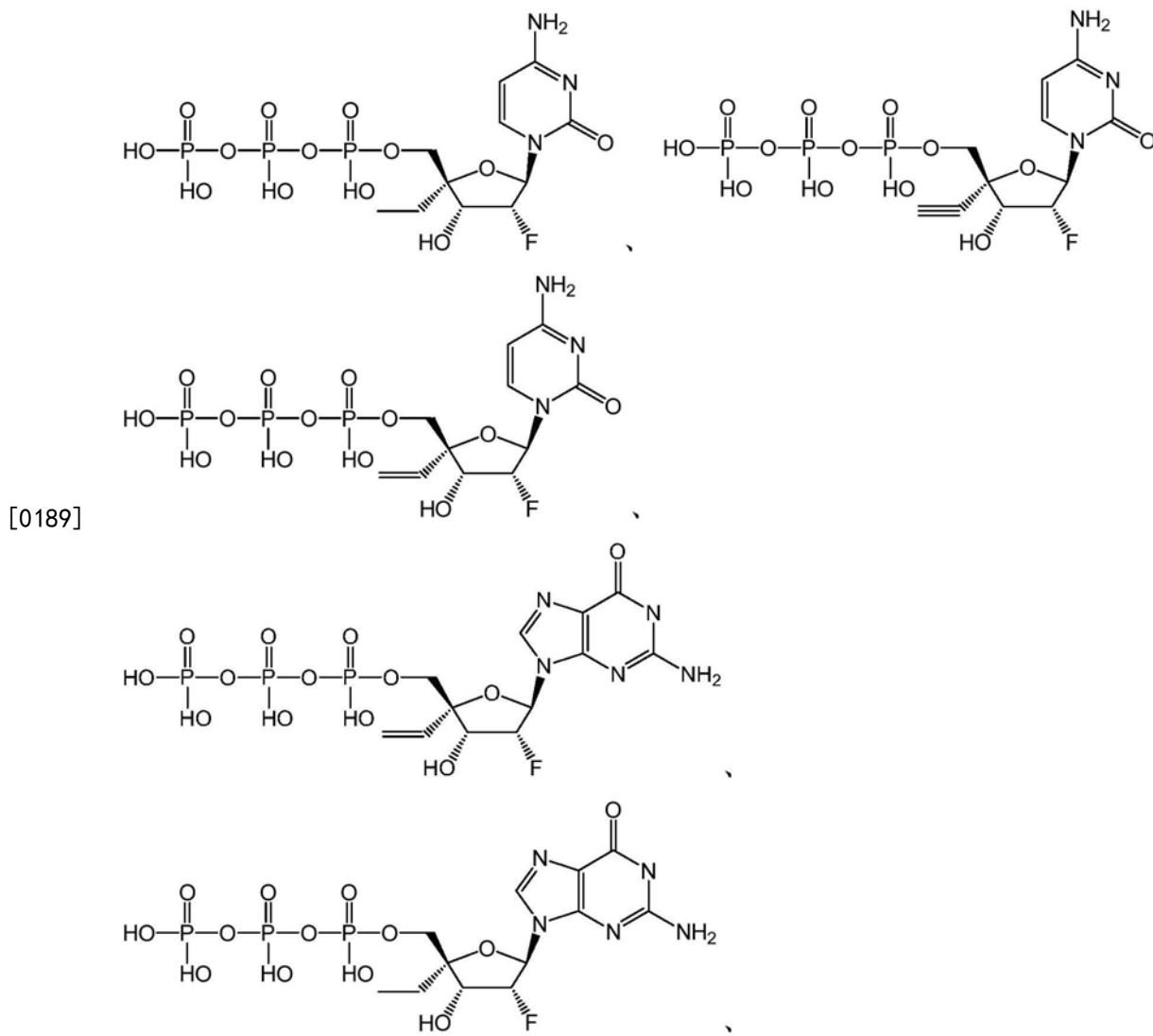


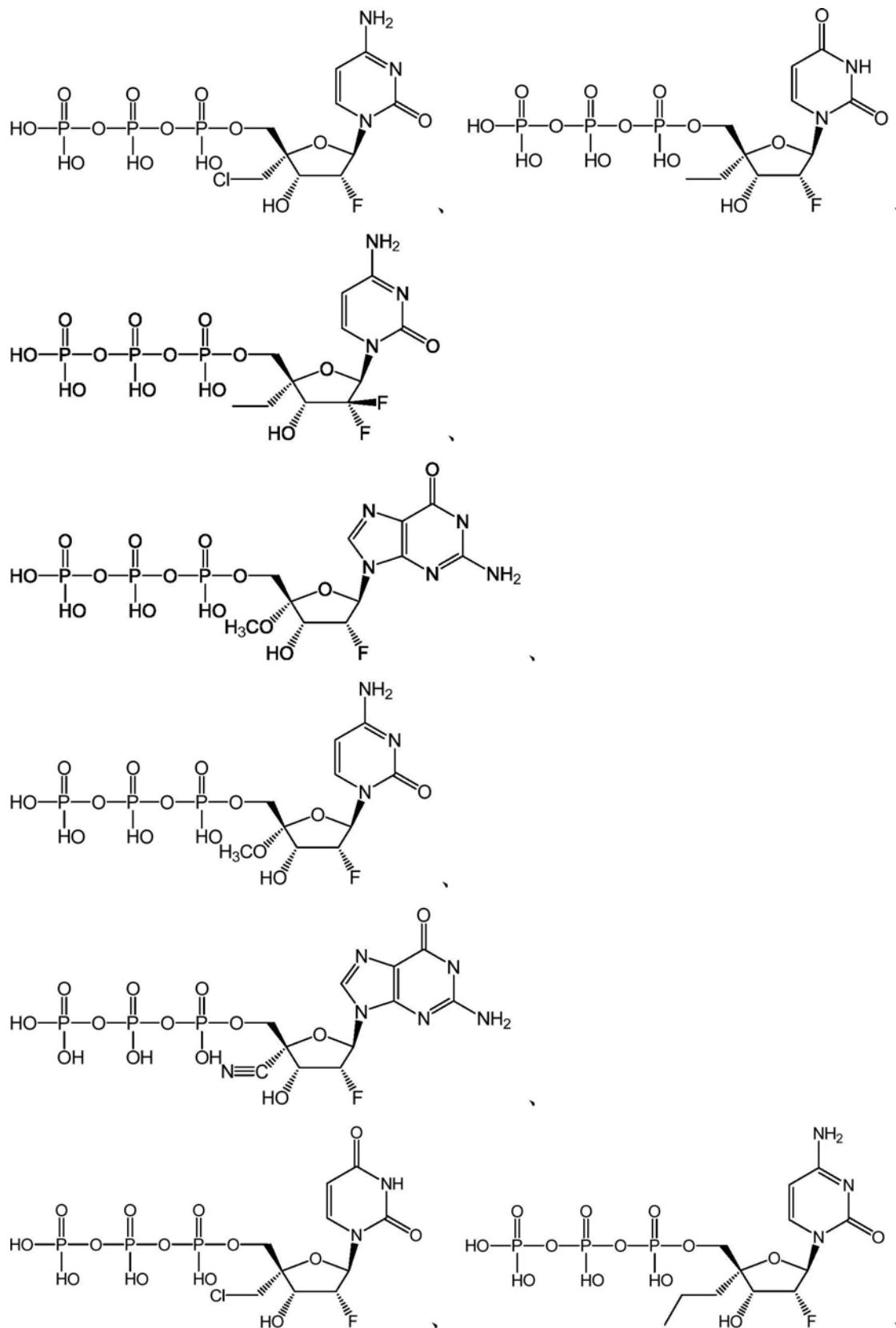


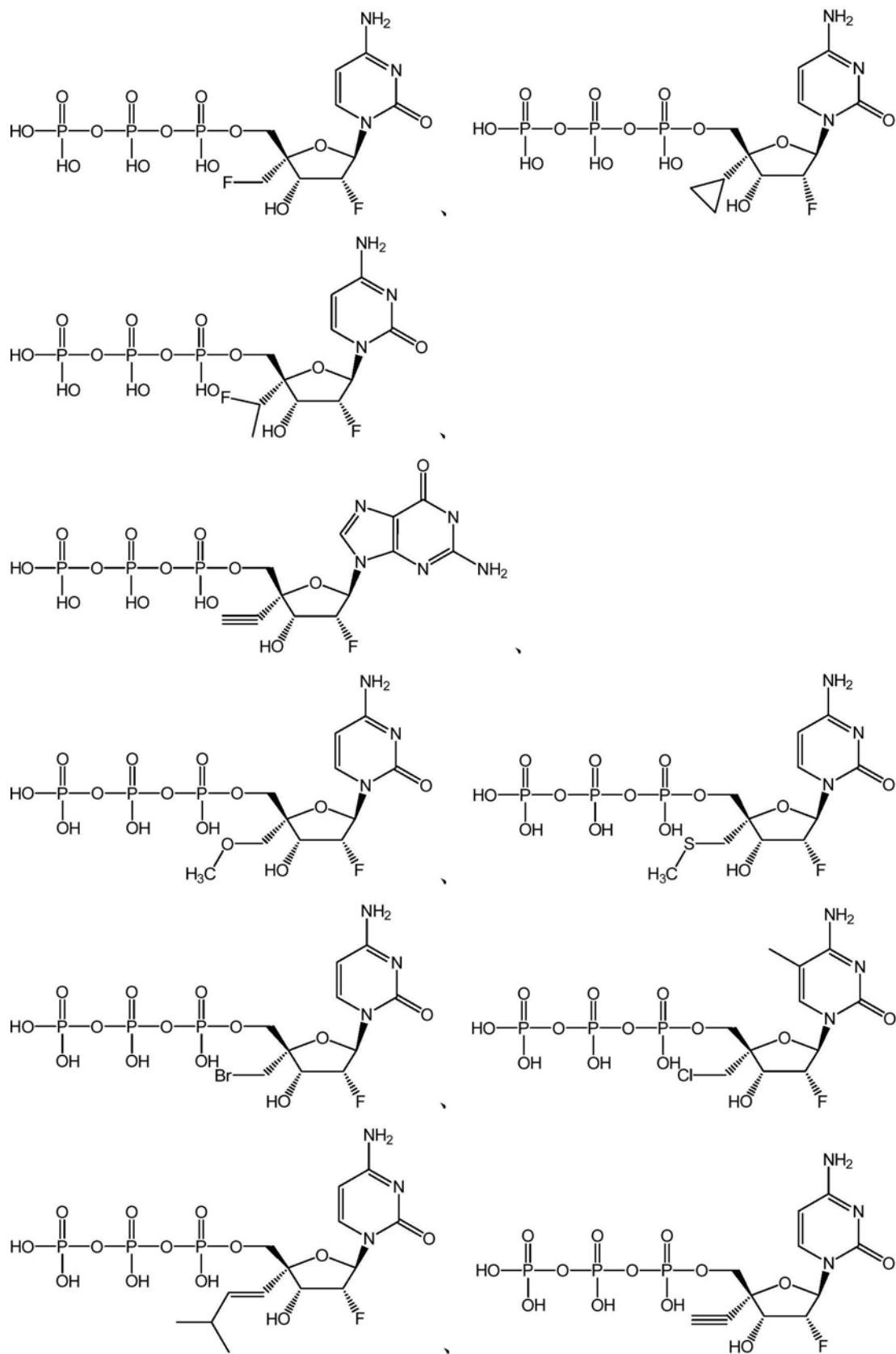


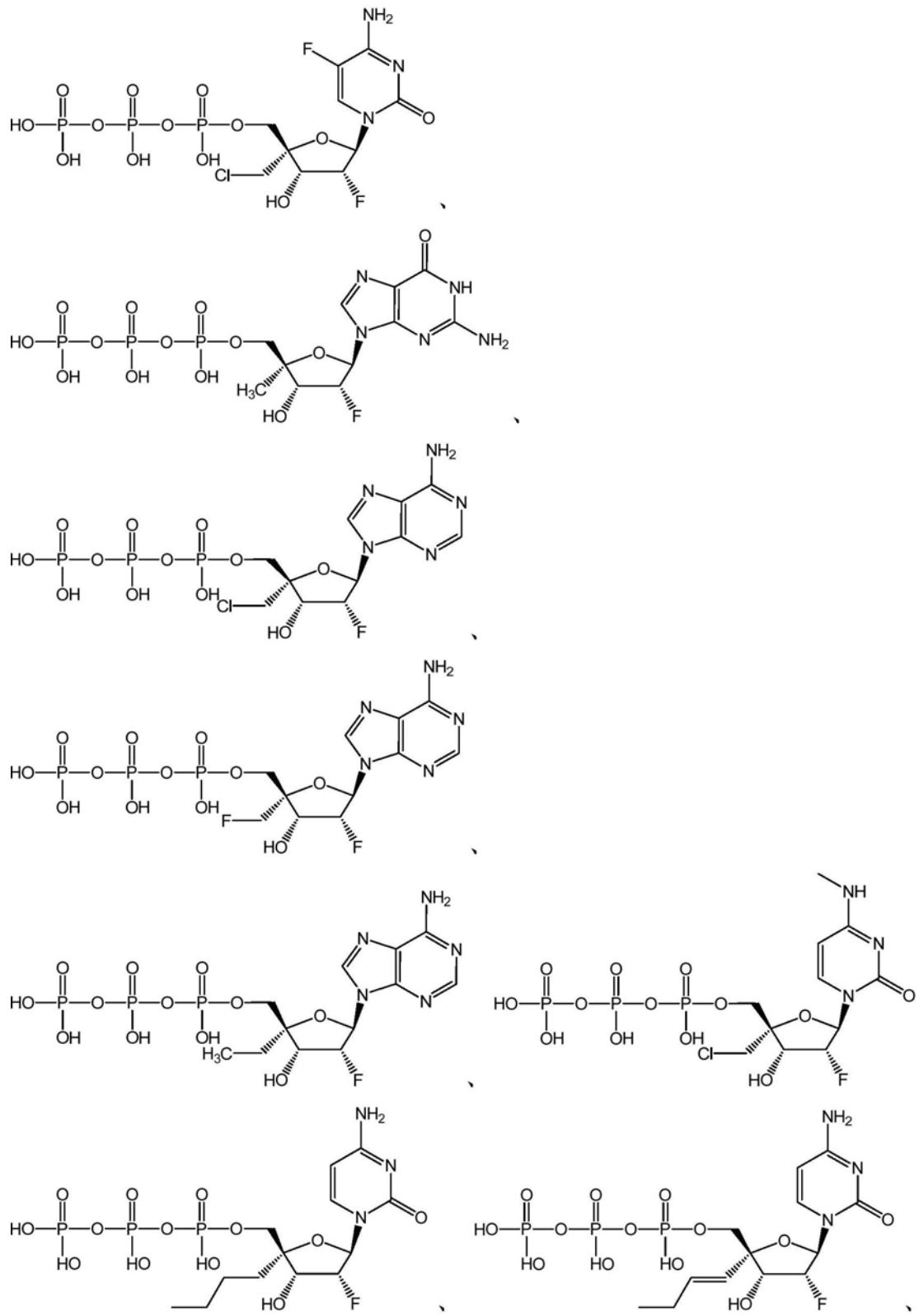


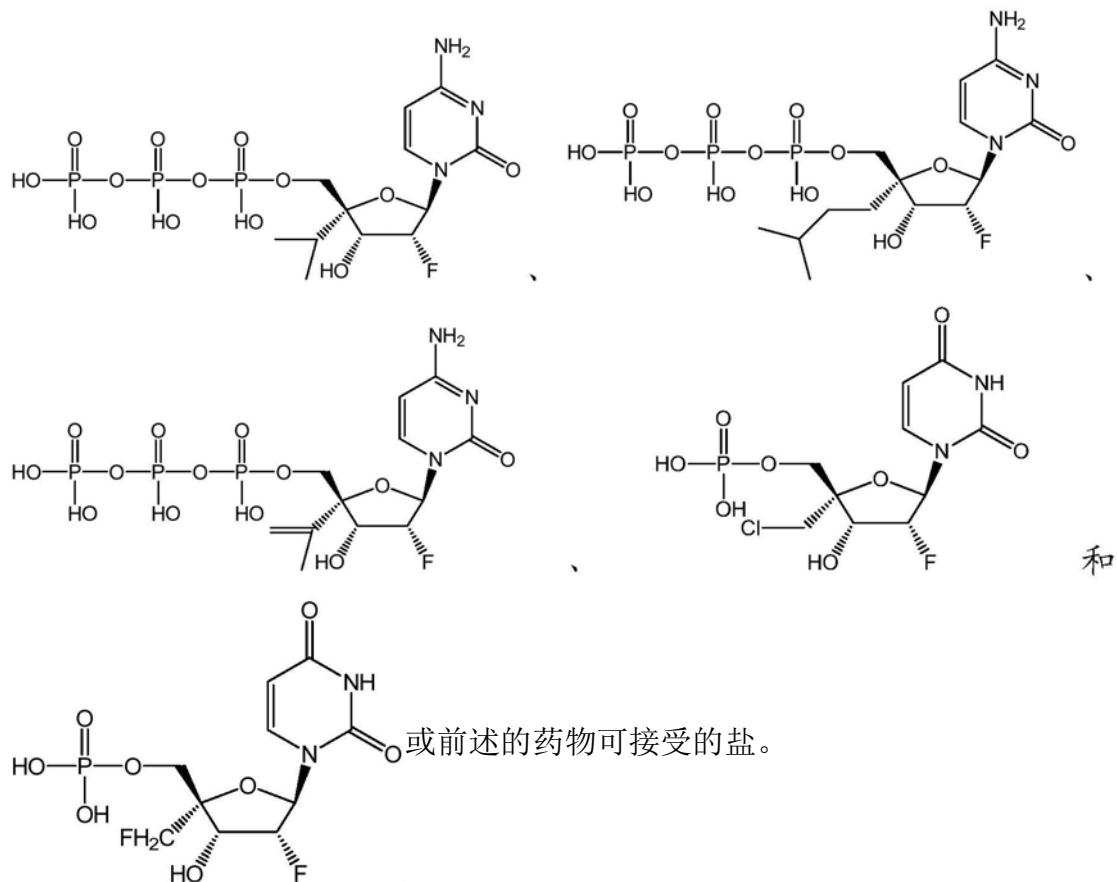
[0188] 式(I)化合物的其他实例包括下列：



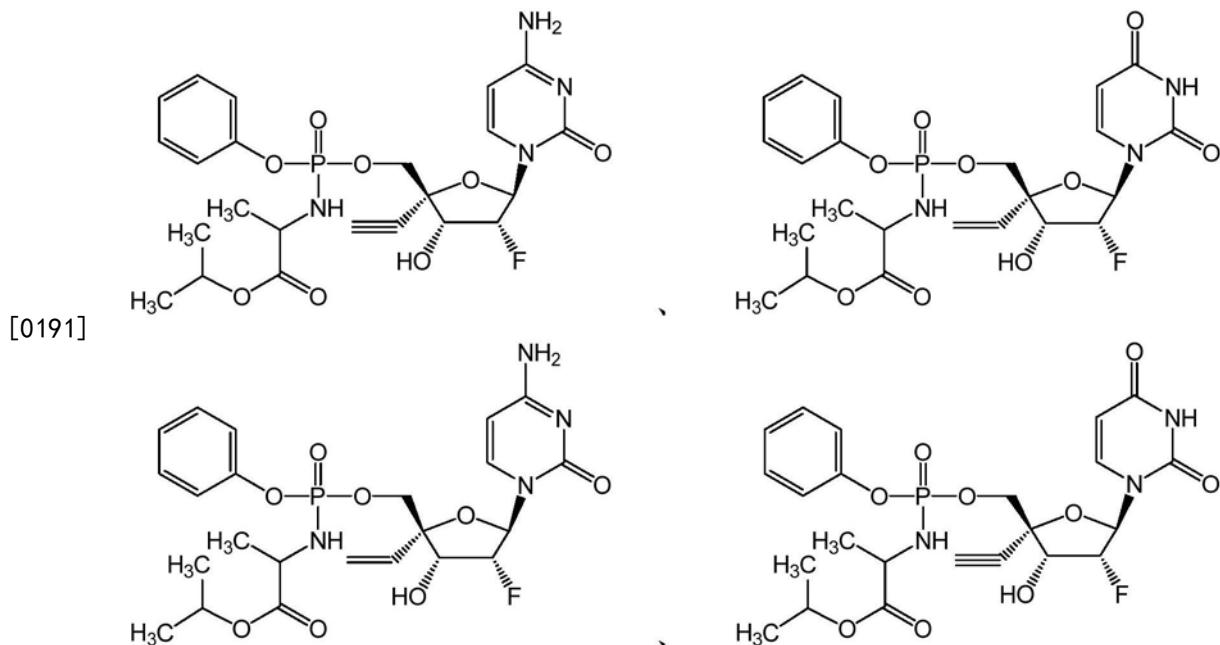


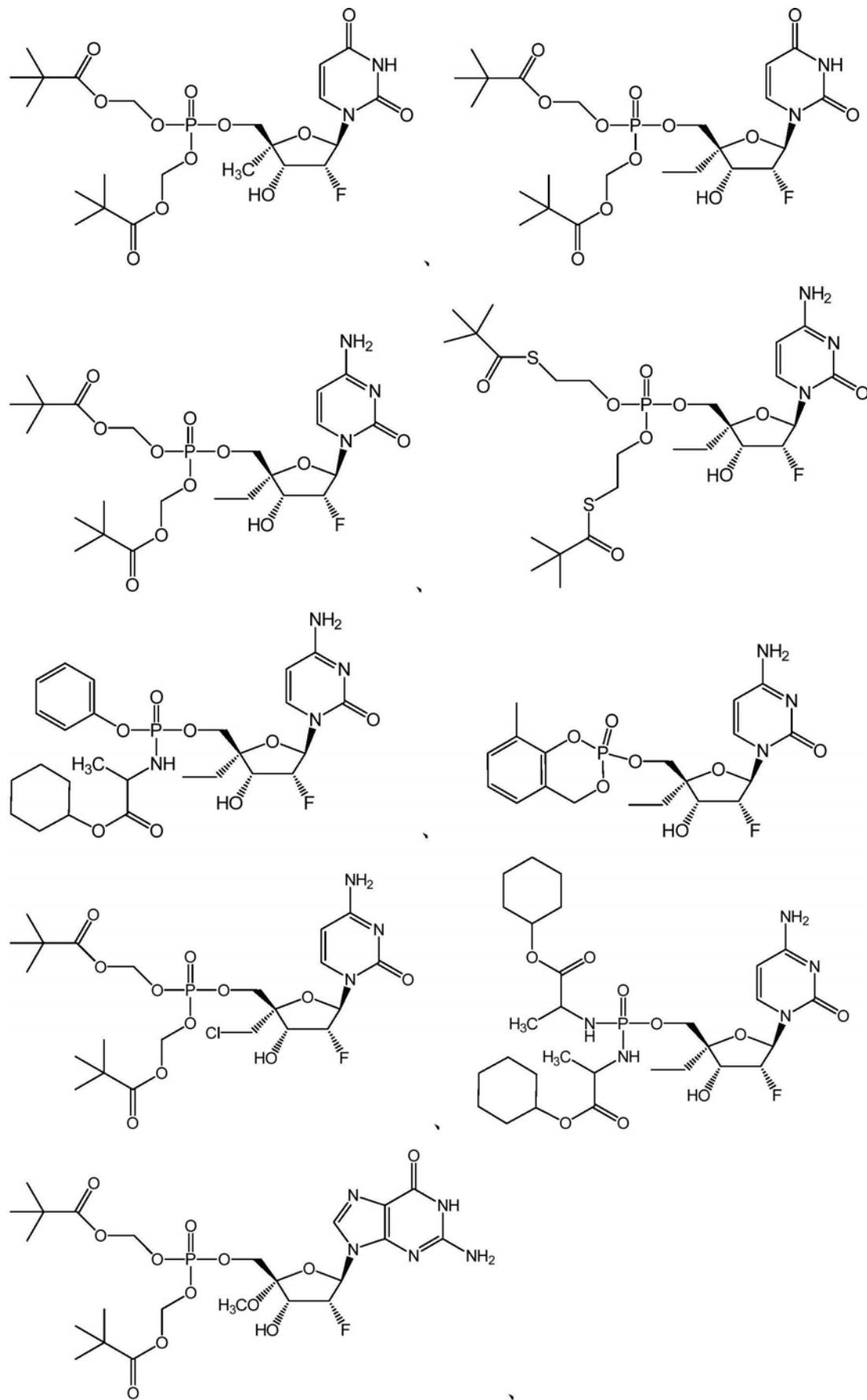


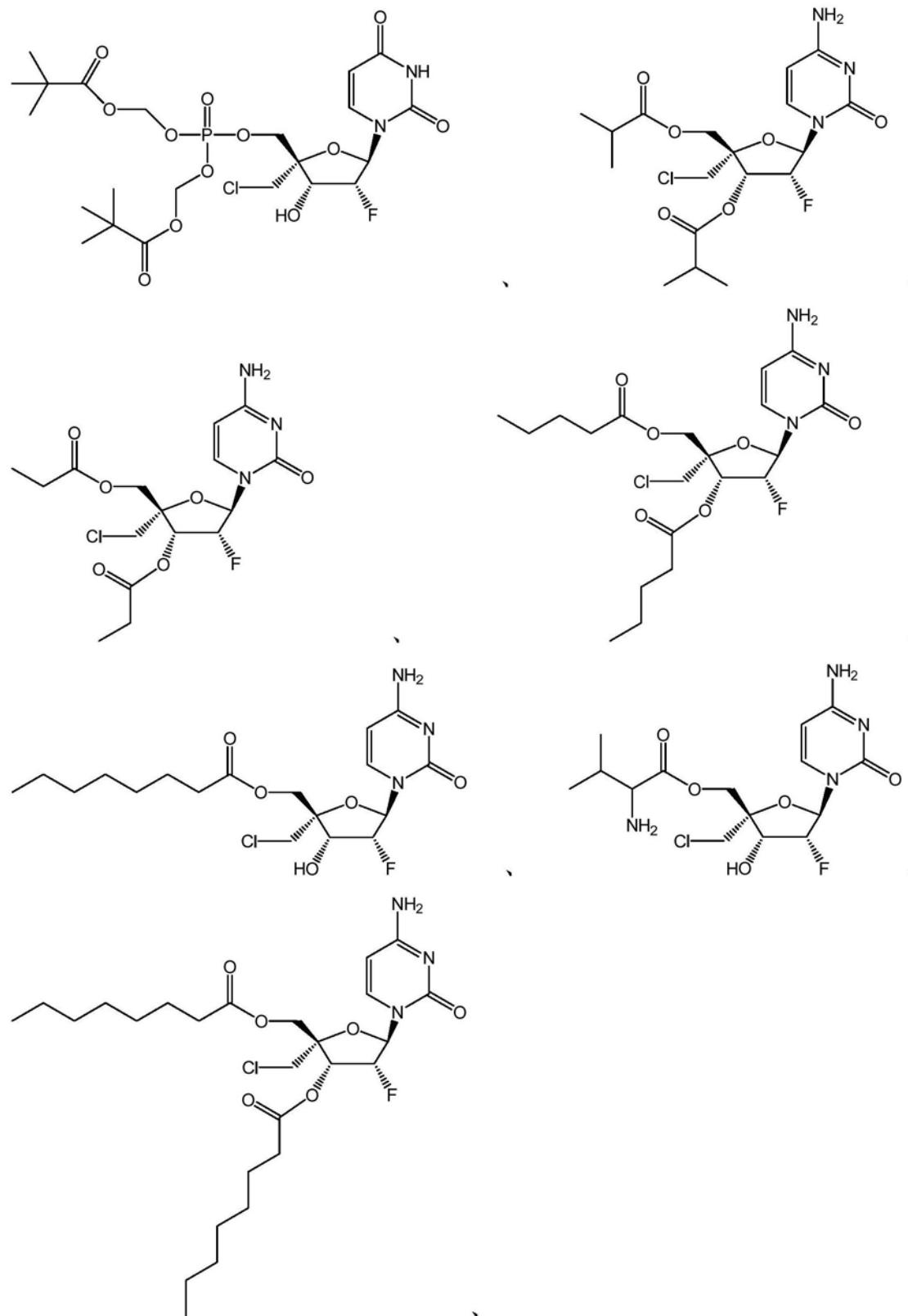


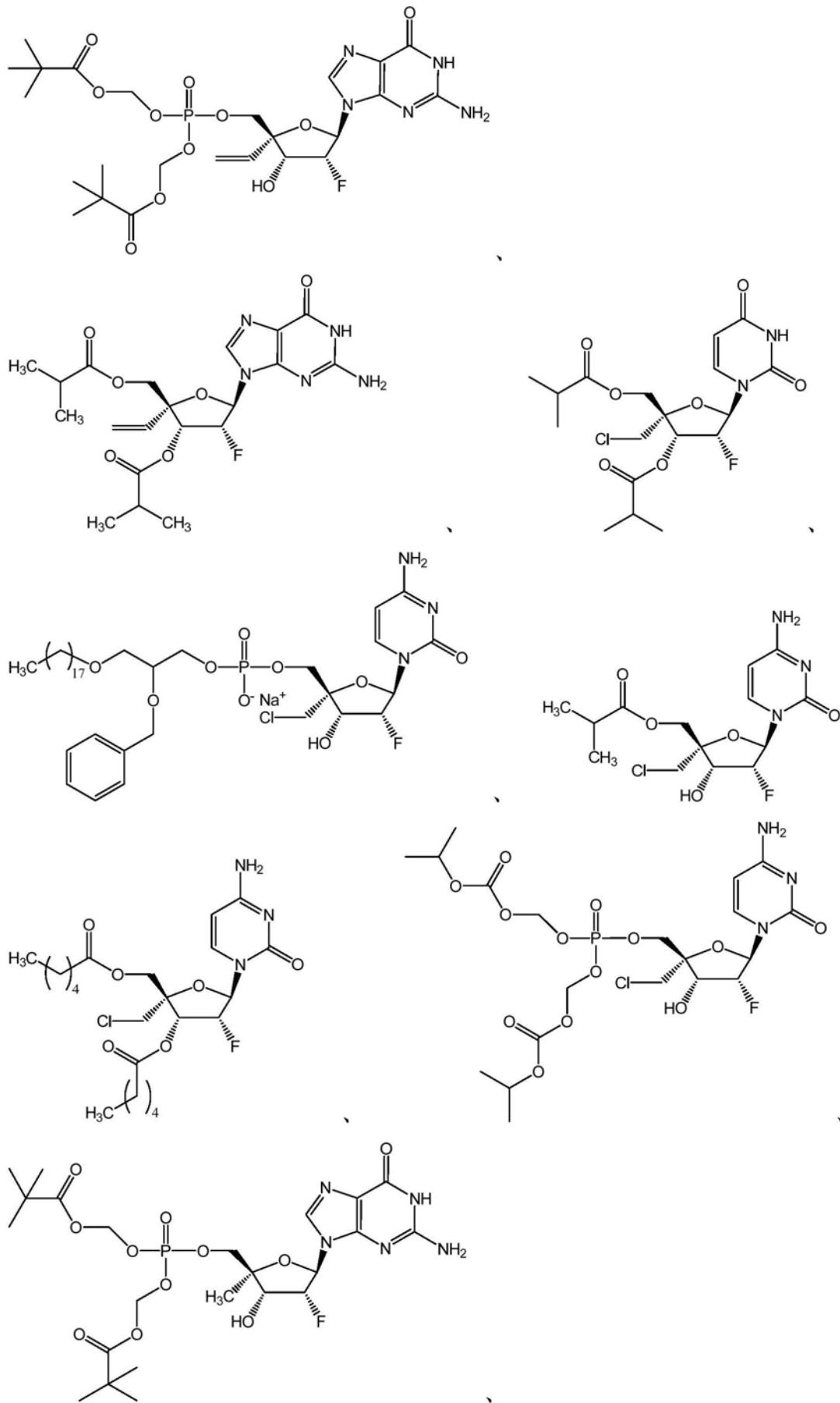


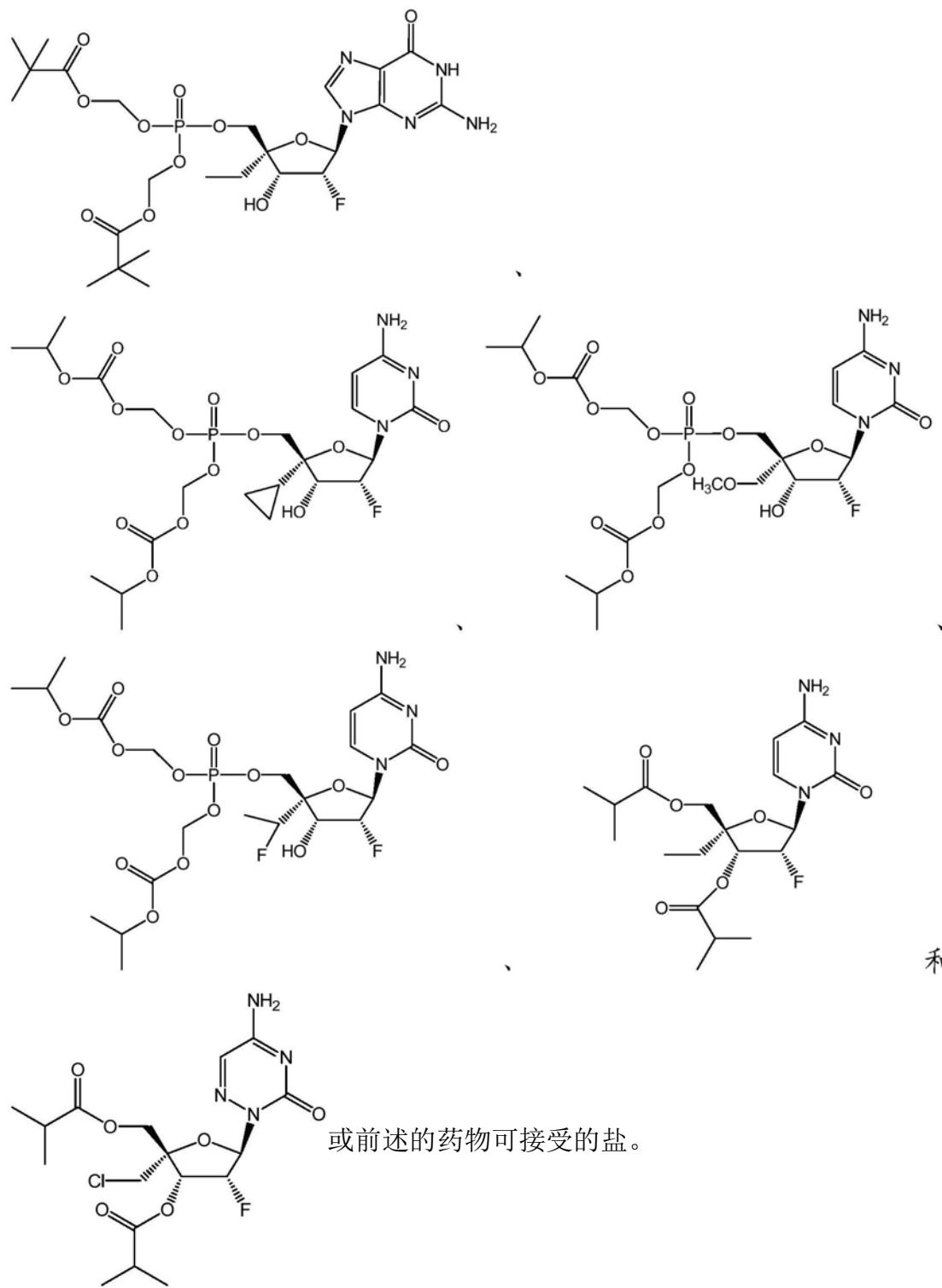
[0190] 式(I)化合物的其他实例包括但不限于下列：





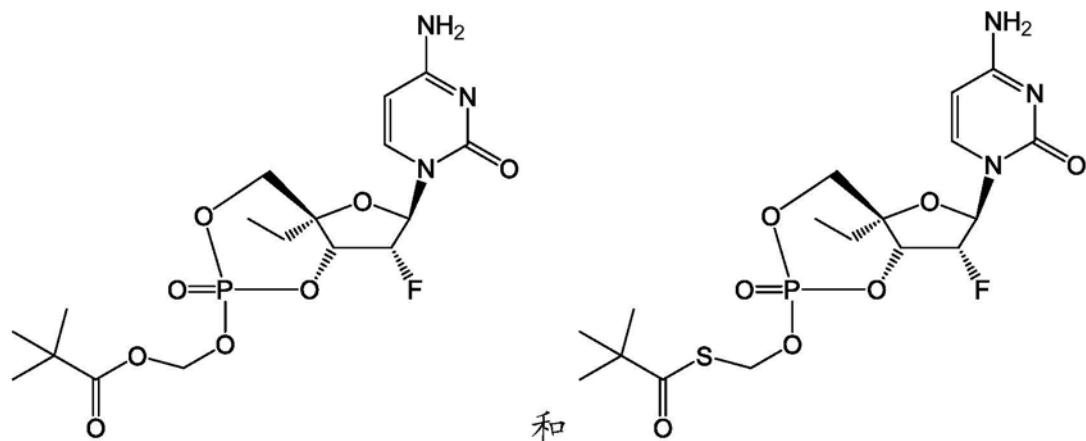






[0192] 式 (II) 化合物的实例包括但不限于下列：

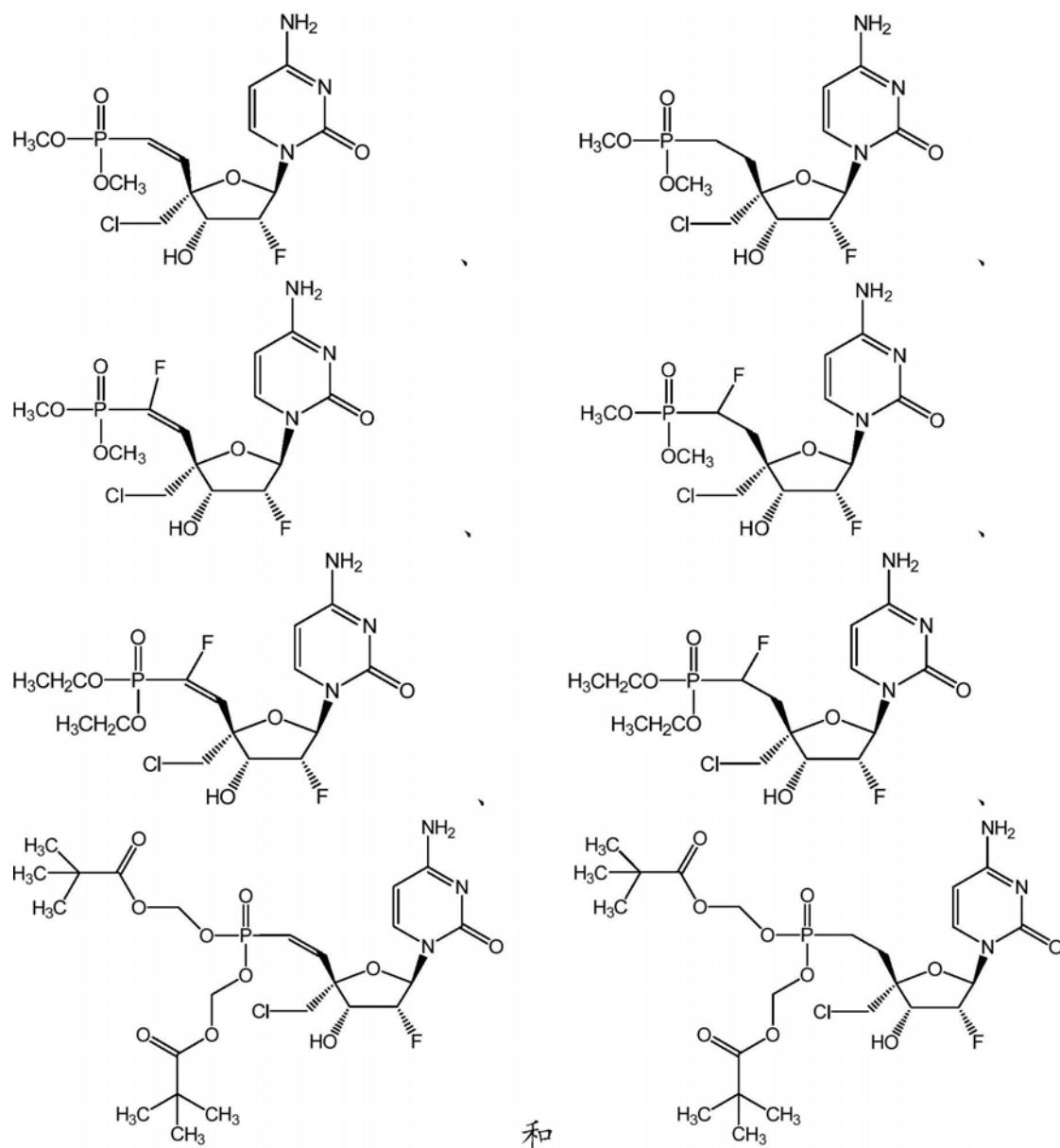
[0193]



或前述的药物可接受的盐。

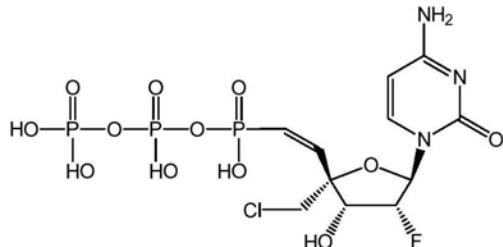
[0194] 式(III)化合物的实例包括但不限于下列：

[0195]

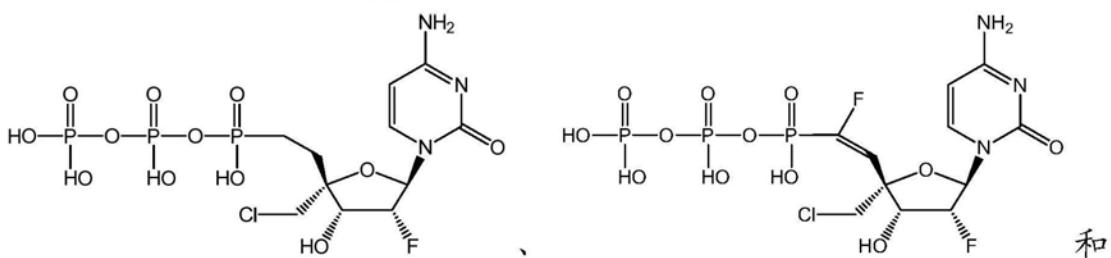


[0196] 或前述的药物可接受的盐。

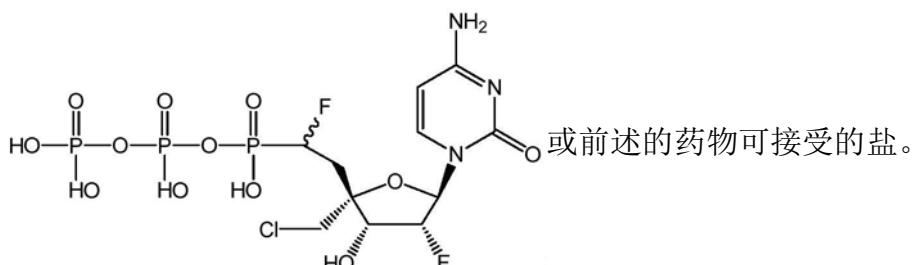
[0197] 式(III)化合物的其他实例包括但不限于下列：



[0198]



和



或前述的药物可接受的盐。

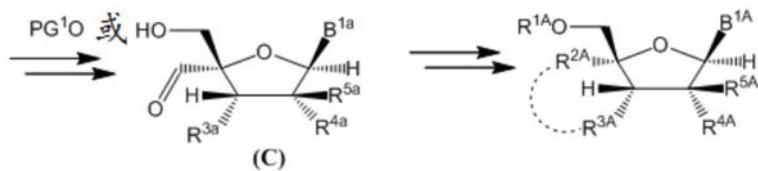
[0199] 合成

[0200] 可以多种方式制备式(I)、式(II)和式(III)化合物和本文描述的那些化合物。能商业获得和/或使用已知合成步骤制备一些式(I)、(II)和(III)的化合物。式(I)、(II)和(III)化合物的一般合成路线和一些用于合成式(I)、(II)和(III)化合物的起始原料的实例在本文示出和描述。本文示出和描述的路线仅为示意性的并且不意图也不将它们解释为以任何方式限制权利要求的范围。本领域技术人员能够了解对所公开的合成的修改并且能够基于本文的公开内容设计替代的合成路线；所有这样的修改和替代合成路线在权利要求范围内。

[0201] 反应方案1



[0202]

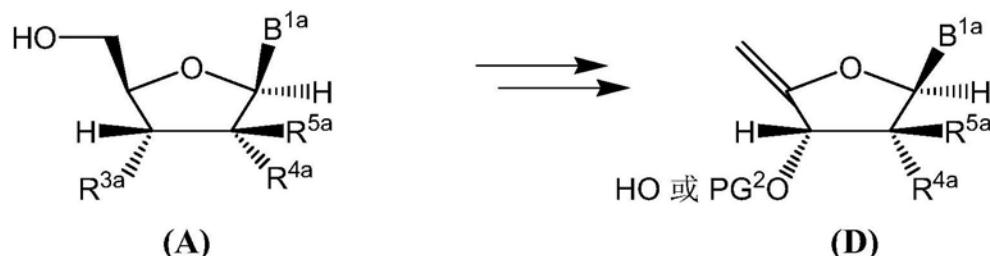


[0203] 如反应方案1所示，能从核苷，例如，式(A)的核苷制备式(I)的化合物。在反应方案1中， R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 和 B^{1a} 可与 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 相同，并且 B^{1A} 与本文对式(I)的描述相同，并且 PG^1 为适合的保护基团。能使用本领域技术人员已知的合适条件在戊糖环的4'-位形成羟基烷基。用

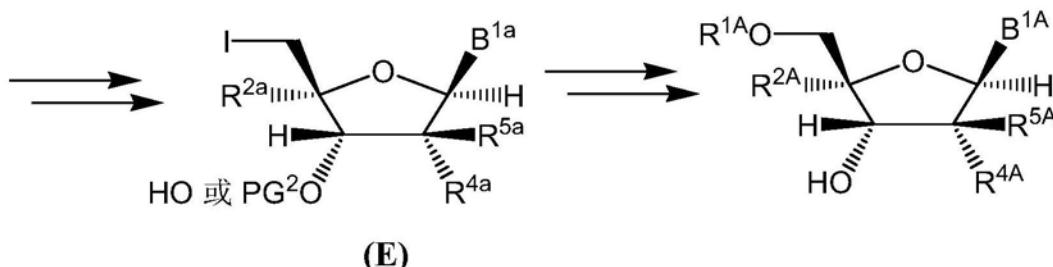
于形成羟基烷基的合适条件的实例包括使用2-碘酰基苯甲酸 (IBX) 甲醛水溶液和硼氢化钠。能使用适合的氧化剂将式 (B) 的化合物氧化为醛以形成式 (C) 的化合物。适合的氧化剂的实例为戴斯-马丁氧化剂 (Dess-Martin periodinane)。能使用本领域技术人员已知的方法在4' -位形成任选取代的C₂₋₆烯基或任选取代的C₂₋₆炔基，例如，Wittig试剂和n-BuLi、Wittig-型反应、Peterson烯化反应和Corey Fuchs反应。可通过将与4' -位连接的不饱和基团氯化(例如，在钯/碳上使用氢气)来获得任选取代的C₁₋₆烷基。

[0204] 或者,能使用适合的试剂将式(B)的化合物转化为卤代烷基,例如,使用咪唑、三苯基膦和碘转化为碘化物;使用二乙基氨基三氟化硫(DAST)转化为氟;或使用三苯基膦和四氯化碳的二氯乙烯(DCE)转化为氯。能使用本领域已知的方法将碘烷基转化为未取代的C₁-6烷基,例如,在钯/碳上的氢气。能使式(C)的化合物与羟胺反应以形成肟。能使用本领域已知的方法将肟转化为氰基,例如,使用甲烷磺酰氯。

[0205] 反应方案2

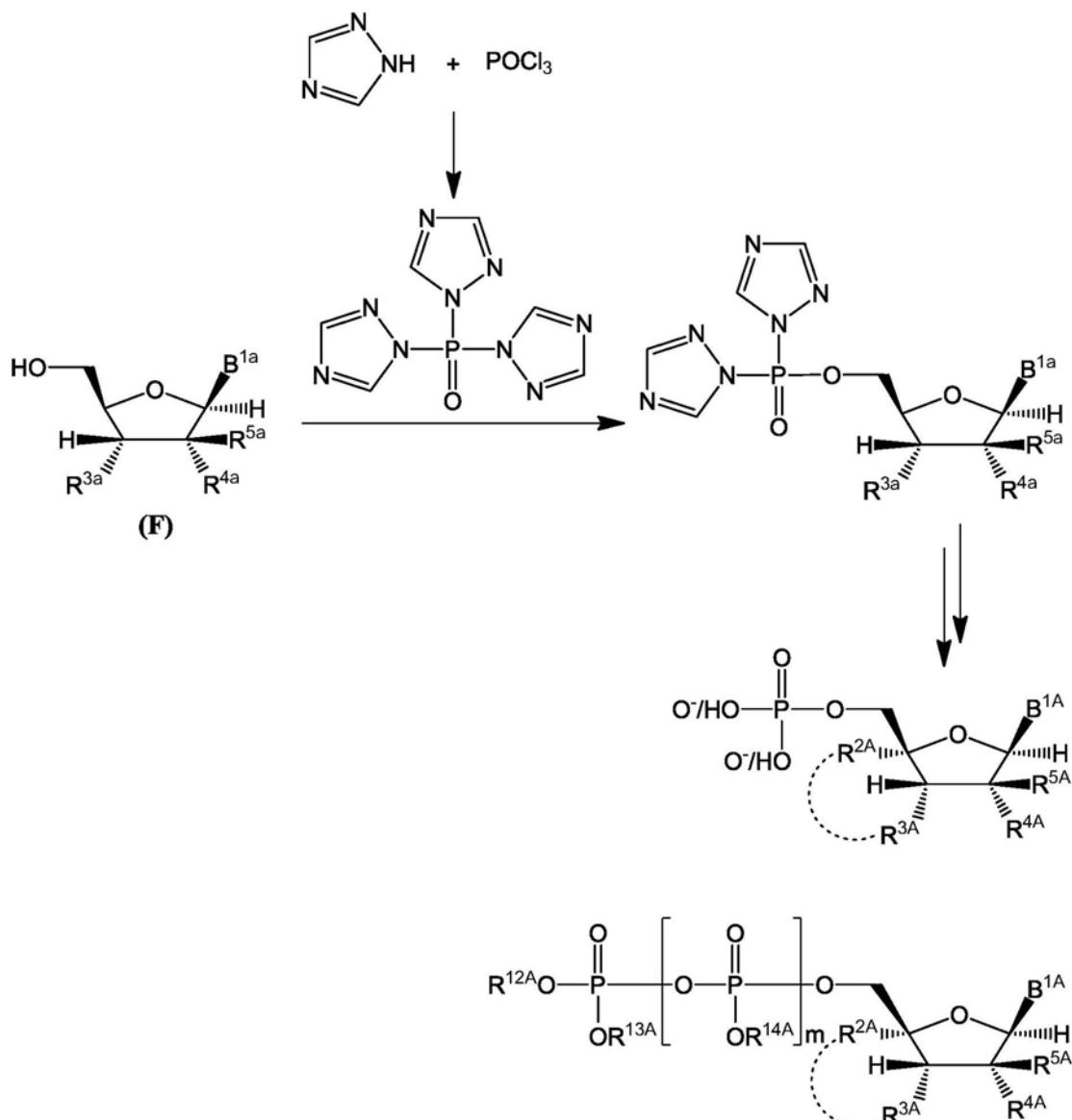


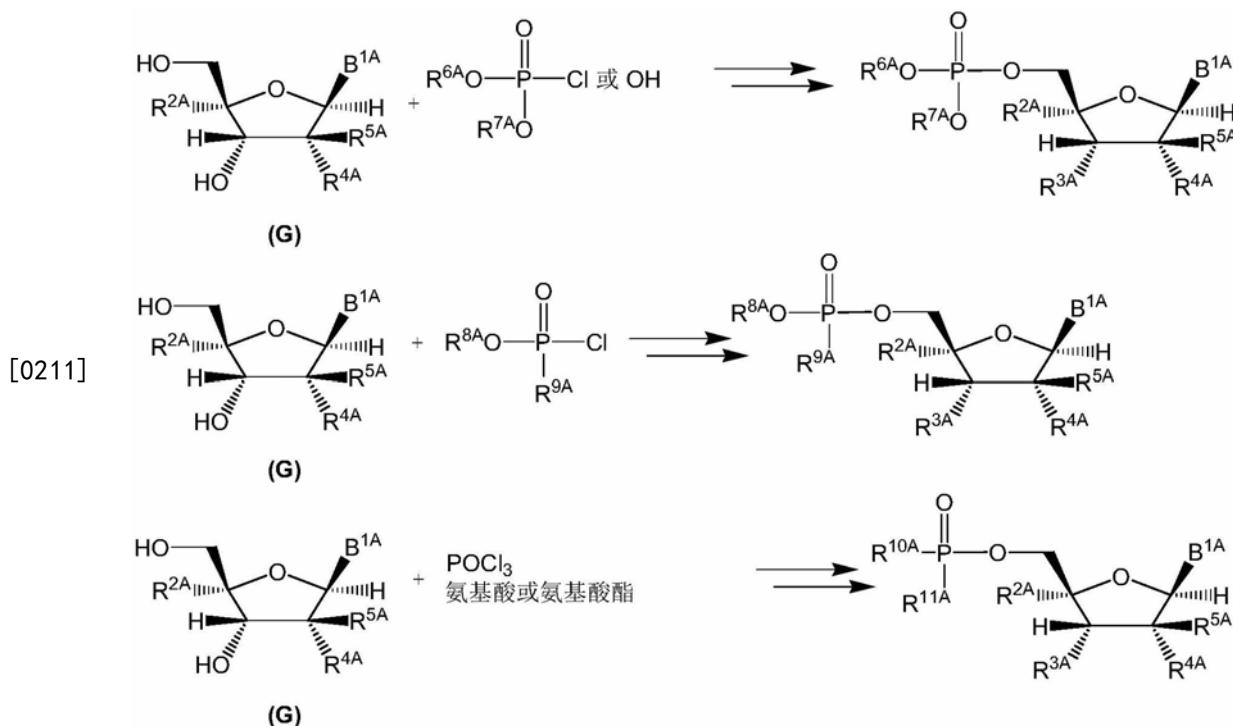
[0206]



[0207] 如反应方案2所示,在R^{2A}为任选取代的-0-C₁₋₆烷基、任选取代的-0-C₃₋₆烯基或任选取代的-0-C₃₋₆炔基的情况下,能从核苷,例如,式(A)的核苷制备式(I)的化合物。在反应方案2中,R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和B^{1a}能与R^{2A}、R^{3A}、R^{4A}、R^{5A}相同并且B^{1A}能与本文对式(I)的描述相同,并且PG²可为适合的保护基团。核苷能经历消除并且形成具有式(D)的一般式的烯烃。在碳酸铅和烃氧基源的存在下,能使用碘化试剂处理式(D)的化合物以形成式(E)的化合物。然后,能通过使用氧亲核试剂置换碘化物将式(E)的化合物转化为式(I)的化合物。

[0208] 反应方案3

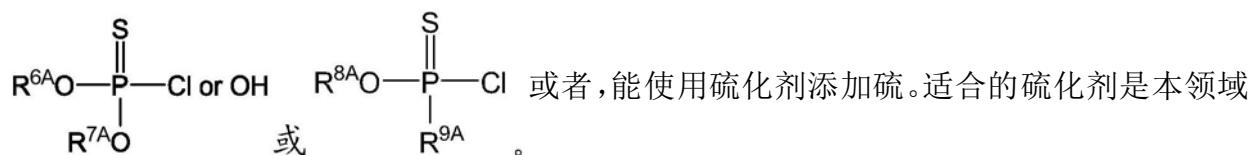




[0212] 能使用本领域技术人员已知的多种方法制备具有与戊糖环的5' -位连接的含磷基团的式(I)化合物。方法的实例在反应方案3和4中示出。能将含磷前体与核苷偶联,例如,式(F)的化合物或式(G)的化合物。如反应方案3所示,在含磷前体的偶联之后,例如,能在诸如水解的合适条件下断裂任何离去基团。能使用本领域技术人员已知的方法添加另外的含磷基团,例如使用焦磷酸盐。

[0213] 在一些实施方案中,能使用诸如Grignard试剂的有机金属试剂从式(G)的化合物产生醇盐。能将醇盐与含磷前体偶联。适合的Grignard试剂是本领域技术人员已知的并且包括但不限于烷基氯化镁和烷基溴化镁。在一些实施方案中,能使用适合的碱基。适合的碱基的实例包括但不限于胺碱基、例如烷基胺(包括一烷基胺、二烷基胺和三烷基胺(例如,三乙基胺))、任选取代的吡啶(例如,三甲吡啶)和任选取代的咪唑(例如,N-甲基咪唑)。或者,能将含磷前体加入至核苷并形成亚磷酸盐。能使用本领域技术人员已知的条件将亚磷酸盐氧化为磷酸盐。适合的条件包括但不限于间氯过氧苯甲酸(MCPBA)和碘作为氧化剂和水作为氧供体。

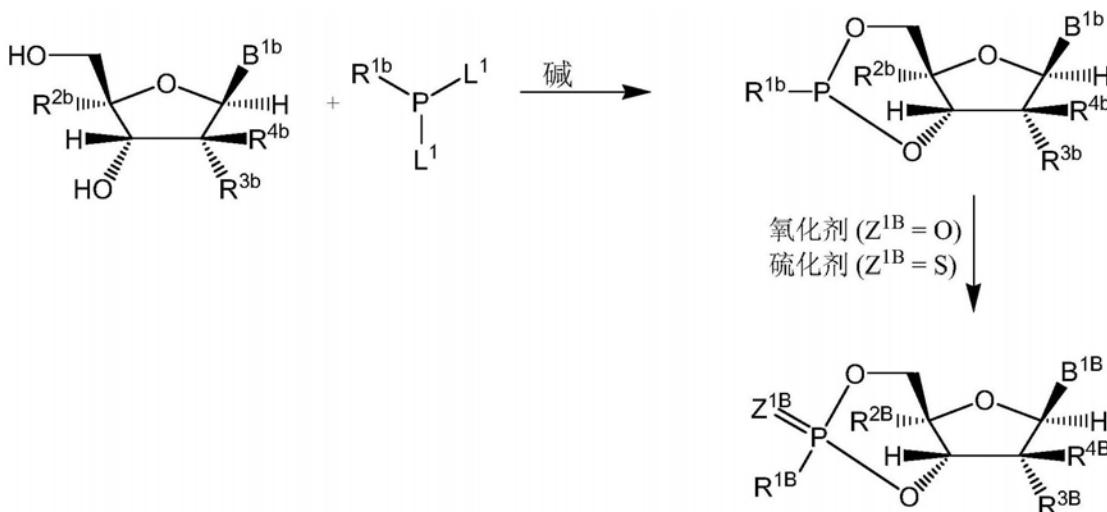
[0214] 当式(I)的化合物具有是硫的 Z^{1A} 、 Z^{2A} 或 Z^{3A} 时,能以本领域技术人员已知的多种方式添加硫。在一些实施方案中,硫可为含磷前体的一部分,例如,



技术人员已知,并且包括但不限于,元素硫、Lawesson试剂、环八硫、3H-1,2-苯并二硫杂环戊二烯-3-酮-1,1-二氧化物(Beaucage试剂)、3-((N,N-二甲基氨基亚甲基)氨基)-3H-1,2、4-二噻唑-5-硫酮(DDTT)和双(3-三乙氧基甲硅烷基)丙基-四硫化物(TEST)。

[0215] 适合的含磷前体能商购获得或通过本领域技术人员已知的合成方法制备。含磷前体的一般结构的实例在反应方案3和4中示出。

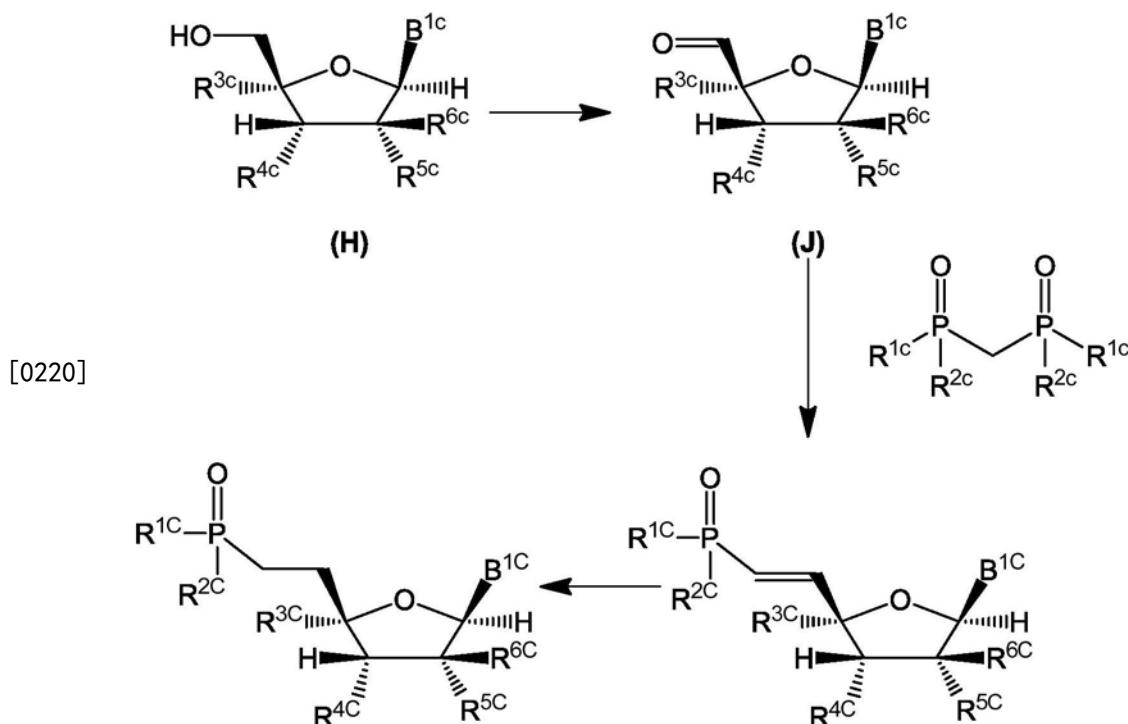
[0216] 反应方案5:



[0217]

[0218] 形成式 (II) 化合物的方法在反应方案5中示出。在反应方案5中, R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 和 B^{1b} 可与 R^{1B} 、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{4B} 相同且和 B^{1B} 与本文对式 (II) 的描述相同, 各个 L^1 可为卤素、磷酸酯或胺 (一-取代或二-取代的), 且 X 可为氧或硫。如反应方案5所示, 在碱的存在下, 能使具有与 3' - 碳连接的羟基和与 5' - 碳连接的羟基的化合物与具有式 $(R^{1b})_2P(L^1)$ 的化合物反应, 以产生亚磷酸盐化合物。适合的碱是本领域技术人员已知的并且在本文描述。然后, 能使用适合的氧化剂将磷氧化为磷 (V) 以产生其中 X 为 O (氧) 的化合物。或者, 能使亚磷酸盐化合物与硫化剂反应以产生其中 X 为 S (硫) 的化合物。适合的氧化剂和硫化剂是本领域技术人员已知的。例如, 能使用碘作为氧化剂和水作为氧供体进行氧化。适合的硫化剂在本文描述。

[0219] 反应方案6



[0220]

[0221] 用于形成式 (III) 化合物的方法在反应方案6中示出。在反应方案6中, R^{1c} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 R^{5c} 、 R^{6c} 和 B^{1c} 能与 R^{1C} 、 R^{2C} 、 R^{3C} 、 R^{4C} 、 R^{5C} 、 R^{6C} 相同并且 B^{1C} 与本文对式 (III) 的描述相同, 且 R^{7C}

和R^{8c}未示出。能使用本领域技术人员已知的方法和试剂将与式(H)化合物的5' - 碳连接的氧原子氧化为酮。例如,能使用诸如戴斯-马丁氧化剂的氧化剂。然后,在强碱(例如,氢化钠)的存在下,能将含磷试剂加入至式(J)的化合物。能例如,使用氢气或Pd/C将双键氢化为单键。能使用诸如焦磷酸盐(例如,焦磷酸四丁基铵)的适合的试剂,通过磷酸化添加另外的磷酸盐以形成二磷酸盐或三磷酸盐。

[0222] 能使用本领域技术人员已知的方法在式(I)或(III)化合物的5' -位和/或3' -位添加酰基。一种适合的方法是使用酸酐的吡啶溶液。

[0223] 在合成任何本文描述的化合物过程中,如果需要,能使用一个或多个适合的保护基团保护任何与戊糖环连接的羟基、和任何B^{1a}、B^{1b}和B^{1c}上存在的-NH和/或NH₂基团。适合的保护基团在本文描述。例如,当R^{3a}和/或R^{4c}为羟基时,能使用三芳基甲基或甲硅烷基保护R^{3a}和/或R^{4c}。同样地,能使用例如三芳基甲基和甲硅烷基保护B^{1a}、B^{1b}和B^{1c}上存在的任何-NH和/或NH₂基团。三芳基甲基的实例包括但不限于三苯甲基、一甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4' -二甲氧基三苯甲基(DMTr)、4,4' ,4" -三甲氧基三苯甲基(TMTr)、4,4' ,4" -三(苯甲酰基氧基)三苯甲基(TBTr)、4,4' ,4" -三(4,5-二氯苯二甲酰亚氨基)三苯甲基(CPTr)、4,4' ,4" -三(乙酰丙基氧基(levulinyl oxy))三苯甲基(TLTr)、对茴香基-1-萘基苯基甲基、二-邻茴香基-1-萘基甲基、对甲苯基二苯基甲基、3-(咪唑基甲基)-4,4' -二甲氧基三苯甲基、9-苯基咕吨-9-基(Pixyl)、9-(对甲氧基苯基)咕吨-9-基(Mox)、4-癸氧基三苯甲基、4-十六烃氧基三苯甲基、4,4' -双十八烷基三苯甲基、9-(4-十八烃氧基苯基)咕吨-9-基、1,1' -双(4-甲氧基苯基)-1' -芘基甲基、4,4' ,4" -三(叔丁基苯基)甲基(TTTr)和4,4' -二-3,5-己二烯氧基三苯甲基。甲硅烷基的实例包括但不限于三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三异丙基甲硅烷基氧基甲基和[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基。或者,例如,通过形成原酸酯、环缩醛或环缩酮,R^{3a}和R^{4a}和/或R^{4c}和R^{5c}可被单独的非手性或手性保护基团保护。适合的原酸酯包括甲氧基亚甲基缩醛、乙氧基亚甲基缩醛、2-氧代环亚戊基原酸酯、二甲氧基亚甲基原酸酯、1-甲氧基亚乙基原酸酯、1-乙氧基亚乙基原酸酯、亚甲基原酸酯、四氯苯酞原酸酯1、2-二甲氧基亚乙基原酸酯和α-甲氧基亚苄基原酸酯;适合的环缩醛包括亚甲基缩醛、亚乙基缩醛、叔丁基亚甲基缩醛、3-(苄氧基)丙基缩醛、亚苄基缩醛、3,4-二甲氧基亚苄基缩醛和对乙酰氧基亚苄基缩醛;且适合的环缩酮包括1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苯基亚乙基缩酮、异丙基缩酮、环亚戊基缩酮、环亚己基缩酮、环亚庚基缩酮和1-(4-甲氧基苯基)亚乙基缩酮。本领域技术人员理解能使用各种保护基团保护与戊糖环连接的基团和任何B^{1a}、B^{1b}和B^{1c}上存在的-NH和/或NH₂基团,并且能将任何存在的保护基团交换为其他保护基团。保护基团的选择和交换在本领域一般技术人员的技术范围内。能通过本领域已知的方法去除任何保护基团,例如,使用酸(例如,矿物酸或有机酸酸)、碱或氟化物源。

[0224] 药物组合物

[0225] 本文描述的一些实施方案涉及可包含有效量的一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)和药物可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合的药物组合物。

[0226] 术语“药物组合物”是指一种或多种本文公开的化合物与诸如稀释剂或载体的其他化学组分的混合物。药物组合物促进化合物向生物体的给药。还能通过使化合物与无机

或有机酸反应获得药物组合物,所述酸例如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。通常,调整药物组合物以适应特殊预期给药途径。

[0227] 术语“生理学可接受的”定义不破坏化合物的生物活性和性质的载体、稀释剂或赋形剂。

[0228] 如本文使用的,“载体”是指促进化合物进入细胞或组织的化合物。例如而不受限制,二甲基亚砜(DMSO)是促进许多有机化合物摄入个体的细胞或组织的通常使用的载体。

[0229] 如本文使用的,“稀释剂”是指缺乏药理学活性但可为药物必需或期望的药物组合物中的成分。例如,稀释剂可用于增加质量对于制备和/或给药太小的强效药的体积。它还可用于溶解药物以通过注射、摄食或吸入给药的液体。本领域稀释剂的常见形式为缓冲水溶液,例如但不限于模拟人血液组合物的磷酸盐缓冲盐水。

[0230] 如本文使用的,“赋形剂”是指加入至药物组合物以向组合物提供但不限于体积、一致性、稳定性、结合能力、润滑、崩解能力等的惰性物质。“稀释剂”为一种类型的赋形剂。

[0231] 能将本文描述的药物组合物本身、或者以将它们与其他活性成分混合的药物组合物的形式、以组合疗法的形式、或以载体、稀释剂、赋形剂或其组合形式给予人患者。适合的制剂依赖选择的给药途径。用于配制和给予本文描述的化合物的技术是本领域技术人员已知的。

[0232] 可以本身已知的方式制备本文公开的药物组合物,例如,通过常规混合、溶解、造粒、糖衣丸制备、粉碎、乳化、封装、包埋或制片方法。此外,以获得其预期目的有效的量包含活性成分。可以具有药物相容的抗衡离子的盐形式提供许多可用于本文公开的药物组合的化合物。

[0233] 本领域存在许多给予化合物的技术,其包括但不限于口服、直肠、局部、气雾剂、注射和肠胃外递送,包括肌内注射、皮下注射、静脉内注射、髓内注射、鞘内注射、直接心室内注射、腹膜内注射、鼻内注射和眼内注射。

[0234] 还可以局部而非全身方式给予化合物,例如,通过将化合物直接注射至感染区域,常为持续释放或缓释制剂的形式。此外,可以标靶药物递送系统给予化合物,例如,为涂覆有组织特异性抗体的脂质体的形式。脂质体将以器官为靶向并且被器官有选择地吸收。

[0235] 如果需要,可以可包含一个或多个包含活性成分的单位剂量型的包装或分配器装置提供组合物。所述包装可例如包括金属或塑料箔,例如泡罩包装。包装或分配器装置可随附给药说明书。包装或分配器还可随附与由管理药物的制备、使用或销售的政府机构所规定的形式的容器有关的注意事项,所述注意事项反映人药或兽医管理机构形式的许可。例如,这种注意事项可为美国食品和药品管理局对处方药批准的标签,或批准的产品插入物。还可制备在相容的药物载体中配制的包含本文描述的化合物的组合物,放置在适合的容器中并且用标签说明用于治疗所示疾病状态。

[0236] 使用方法:

[0237] 本文描述的一些实施方案涉及减轻、治疗和/或预防选自副粘病毒病毒感染和正粘病毒病毒感染的病毒感染的方法,其可包括给予对象有效量的一种或多种本文描述的化合物,或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物。在一些实施方案中,对象被认为患有病毒感染(例如,副粘病毒病毒感染或正粘病毒病毒感染)。

[0238] 本文描述的其他实施方案涉及抑制选自副粘病毒和正粘病毒的病毒的病毒复制的方法,其可包括使感染病毒的细胞与有效量的式(I)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物接触。

[0239] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于治疗和/或减轻呼吸道合胞体病毒(RSV)感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于预防呼吸道合胞体病毒感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于抑制呼吸道合胞体病毒的复制。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于抑制RSV聚合酶复合物。

[0240] 在其他实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于治疗和/或减轻流感病毒感染。在其他实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于预防流感病毒感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于抑制流感病毒的复制。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于抑制流聚合酶复合物。

[0241] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于治疗和/或减轻亨尼帕病毒属感染和/或尼帕病毒感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于预防亨尼帕病毒属感染和/或尼帕病毒感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于抑制亨尼帕病毒属和/或尼帕病毒的复制。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于抑制亨尼帕病毒属聚合酶复合物和/或尼帕病毒聚合酶复合物。

[0242] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于治疗和/或减轻麻疹。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于预防麻疹。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于抑制麻疹病毒的复制。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于抑制麻疹聚合酶复合物。

[0243] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于治疗

和/或减轻腮腺炎。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于预防腮腺炎。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于抑制腮腺炎病毒的复制。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐)的药物组合物能用于抑制腮腺炎聚合酶复合物。

[0244] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻仙台病毒感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于预防仙台病毒感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于抑制仙台病毒的复制。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于抑制仙台病毒聚合酶复合物。

[0245] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻HPIV-1感染和/或HPIV-3感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于预防HPIV-1感染和/或HPIV-3感染。在一些实施方案中,有效量的

一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于抑制HPIV-1和/或HPIV-3的复制。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于抑制HPIV-1聚合酶复合物和/或HPIV-3聚合酶复合物。

[0246] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻HPIV-2感染和/或HPIV-4感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于预防HPIV-2感染和/或HPIV-4感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于抑制HPIV-2和/或HPIV-4的复制。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于抑制HPIV-2聚合酶复合物和/或HPIV-4聚合酶复合物。

[0247] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻人偏肺病毒属感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于预防人偏肺病毒属感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于抑制人偏肺病毒属感染。

药物可接受的盐)能用于抑制人偏肺病毒属的复制。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于抑制人偏肺病属毒聚合酶复合物。

[0248] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻由选自亨尼帕病毒属、麻疹病毒属、呼吸道病毒属、腮腺炎病毒属、肺病毒属、偏肺病毒属和流感病毒的病毒引起的上呼吸道病毒感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻由选自亨尼帕病毒属、麻疹病毒属、呼吸道病毒属、腮腺炎病毒属、肺炎病毒属、偏肺病毒属和流感病毒的病毒引起的下呼吸道病毒感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻一种或多种由选自亨尼帕病毒属、麻疹病毒属、呼吸道病毒属、腮腺炎病毒属、肺炎病毒属、偏肺病毒属和流感病毒(例如本文描述的那些)的病毒引起的感染的症状。

[0249] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻由RSV感染、麻疹、腮腺炎、副流感病毒感染、偏肺病毒属和/或流感感染引起的上呼吸道病毒感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻由RSV感染、麻疹、腮腺炎、副流感病毒感染、偏肺病毒属和/或流感感染引起的下呼吸道病毒感染。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻一种或多种由RSV感染、麻疹、腮腺炎、副流感病毒感染、偏肺病毒属和/或流感感染(例如,本文描述的那些)引起的感染的症状。

[0250] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一

种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻由于RSV感染、流感感染和/或人副流感病毒病毒3(HPIV-3)感染产生的细支气管炎和/或气管支气管炎。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻由于RSV感染、流感感染和/或人副流感病毒病毒3(HPIV-3)感染产生的肺炎。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻由于RSV感染、流感感染和/或人副流感病毒病毒1(HPIV-1)感染产生的喉头炎。

[0251] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻由于麻疹产生的发烧、咳嗽、流鼻涕、红眼、全身皮疹、肺炎、耳感染和/或支气管炎。在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于治疗和/或减轻由于腮腺炎产生的唾液腺红肿、发烧、食欲不振和/或疲乏。

[0252] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐)能用于预防流感病毒感染。在一些实施方案中,流感病毒感染可为甲型流感病毒感染。在其他实施方案中,流感病毒感染可为乙型流感病毒感染。在其他实施方案中,流感病毒感染可为丙型流感病毒感染。在一些实施方案中,一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、和/或一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐能用于治疗和/或减轻一种或多种流感亚型。例如,一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、和/或一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐可用于治疗H1N1和/或H3N2。

[0253] 在一些实施方案中,有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式(II)的化合物或其药物可接受的盐、有效量的一种或多种式(III)的化合物或其药物可接受的盐、和/或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物(例如,式(I)的

化合物、式 (II) 的化合物和/或式 (III) 的化合物、或前述的药物可接受的盐) 能用于预防人副流感病毒病毒感染。在一些实施方案中, 人副流感病毒病毒感染可为人副流感病毒病毒 1 (HPIV-1)。在其他实施方案中, 人副流感病毒病毒感染可为人副流感病毒病毒 2 (HPIV-2)。在其他实施方案中, 人副流感病毒病毒感染可为人副流感病毒病毒 3 (HPIV-3)。在其他实施方案中, 人副流感病毒病毒感染可为人副流感病毒病毒 4 (HPIV-4)。在一些实施方案中, 一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式 (II) 的化合物或其药物可接受的盐、和/或一种或多种式 (III) 的化合物或其药物可接受的盐能用于治疗和/或减轻一种或多种人副流感病毒亚型。例如, 一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式 (II) 的化合物或其药物可接受的盐、和/或一种或多种式 (III) 的化合物或其药物可接受的盐能用于治疗 HPIV-1 和/或 HPIV-3。

[0254] 用于治疗、减轻和/或预防副粘病毒 (paramyxo 病毒) 和/或正粘病毒 (orthomyxo 病毒) 病毒感染的一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐、一种或多种式 (II) 的化合物或其药物可接受的盐、和/或一种或多种式 (III) 的化合物或其药物可接受的盐可在段落 [0084]-[0170] 中描述的任何实施方案中提供的式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐、和/或式 (II) 的化合物或其药物可接受的盐、和/或式 (III) 的化合物或其药物可接受的盐。

[0255] 如本文使用的, 术语“预防 (prevent)”和“预防 (preventing)”是指由于对象对所述感染具有免疫力对象未发展感染, 或者如果对象被感染, 与对象没有给予/接受所述化合物的对象的疾病的严重程度相比, 疾病的严重程度较小。预防形式的实例包括向已经或可能暴露于诸如副粘病毒 (例如 RSV) 和/或正粘病毒 (例如, 流感) 的传染剂的对象预防性给药。

[0256] 如本文使用的, 术语“治疗 (treat)”、“治疗 (treating)”、“治疗 (treatment)”、“治疗 (therapeutic)”和“治疗 (therapy)”不一定是指完全治愈或废除疾病或疾病状态。疾病或疾病状态的任何不期望迹象或症状的任何程度的减轻可被认为是治疗 (treatment) 和/或治疗 (therapy)。此外, 治疗可包括可能使对象的健康或外观的总体感觉恶化的行动。

[0257] 术语“治疗有效量”和“有效量”用于表示诱导指定的生物或药物反应的活性化合物或药物剂的量。例如, 化合物的治疗有效量可为预防、减少或减轻疾病症状或延长受治疗对象的存活所需的量。该反应可在组织系统、动物或人中发生并且包括减轻受治疗疾病的迹象或症状。根据本文公开的内容, 有效量的确定在本领域技术人员的技术范围内。以剂量形式需要的本文公开的化合物的治疗有效量依赖给药途径、受治疗的包括人的动物类型和研究中的特定动物的体貌特征。可调整剂量以达到期望效果, 但根据诸如体重、饮食、并发药物和药学领域技术人员知道的其他因素。

[0258] 用于确定治疗诸如副粘病毒和/或正粘病毒感染的病毒感染的方法的有效性的各种指标是本领域技术人员已知的。合适指标的实例包括但不限于病毒载量的减少、病毒复制的减少、血清转化 (患者血清中不可检测的病毒) 时间的减少、临床结果中发病率或死亡率的减少和/或疾病反应的其他指标。

[0259] 在一些实施方案中, 式 (I)、(II) 和/或 (III) 化合物或前述的药物可接受的盐的有效量是有效地将病毒滴度降低至不可检测水平的量, 例如, 至约 1000 至约 5000、至约 500 至约 1000、或至约 100 至约 500 基因组拷贝/mL 血清。在一些实施方案中, 式 (I)、(II) 和/或 (III) 化合物或前述的药物可接受的盐的有效量是与给予式 (I)、(II) 和/或 (III) 的化合物

或前述的药物可接受的盐之前的病毒载量相比减少病毒载量有效的量。例如,其中病毒载量是给予式(I)、(II)和/或(III)化合物或前述的药物可接受的盐之前和在再次使用式(I)、(II)和/或(III)化合物或前述的药物可接受的盐完成治疗方案之后(例如,完成后1周)的量度。在一些实施方案中,式(I)、(II)和/或(III)化合物或前述的药物可接受的盐的有效量可为减少病毒载量至低于约100基因组拷贝/mL血清有效的量。在一些实施方案中,式(I)、(II)和/或(III)化合物或前述的药物可接受的盐之前的病毒载量相比,有效实现对象血清中病毒滴度减少为约1.5-log至约2.5-log减少、约3-log至约4-log减少、或大于约5-log减少的量。例如,其中病毒载量是给予式(I)、(II)和/或(III)化合物或前述的药物可接受的盐之前和在再次使用式(I)、(II)和/或(III)化合物或前述的药物可接受的盐完成治疗方案之后(例如,完成后1周)的量度。

[0260] 在一些实施方案中,式(I)、(II)和/或(III)化合物或前述的药物可接受的盐可导致相对于对象中治疗前水平的副粘病毒和/或正粘病毒复制至少1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100-倍或更多的减少,如在完成治疗方案之后(例如,完成后1周)测定的。在一些实施方案中,式(I)、(II)和/或(III)化合物或前述的药物可接受的盐可导致相对于约2至约5倍、约10至约20倍、约15至约40倍、或约50至约100倍的治疗前水平的副粘病毒和/或正粘病毒复制的减少。在一些实施方案中,与通过利巴韦林(Virazole®)获得的副粘病毒减少相比,式(I)、(II)和/或(III)化合物或前述的药物可接受的盐能导致副粘病毒复制减少1至1.5log、1.5log至2log、2log至2.5log、2.5至3log、3log至3.5log或3.5至4log更多减少,或者可在更短时间内获得与利巴韦林(Virazole®)治疗相同的减少,例如,在一周、两周、一个月、两个月或三个月内,与在利巴韦林(Virazole®)治疗六个月后获得的减少相比。在一些实施方案中,与通过奥司他韦(Tamiflu®)获得的正粘病毒减少相比,式(I)、(II)和/或(III)化合物或前述的药物可接受的盐可导致正粘病毒复制减少1至1.5log、1.5log至2log、2log至2.5log、2.5至3log、3log至3.5log或3.5至4log更多减少,或者可在更短时间内获得与奥司他韦(Tamiflu®)治疗相同的减少,例如,在一周、两周、一个月、两个月或三个月内,与在奥司他韦(Tamiflu®)治疗六个月后获得的减少相比。

[0261] 在一些实施方案中,有效量的式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐是获得持续病毒反应有效的量,例如,在停止治疗后,在对象血清中发现不可检测或基本上不可检测的副粘病毒和/或正粘病毒RNA(例如,少于约500、少于约400、少于约200或少于约100基因组拷贝每毫升血清),时间为至少约一周、两周、一个月、至少约两个月、至少约三个月、至少约四个月、至少约五个月或至少约六个月。

[0262] 一段时间后,传染剂能产生对一种或多种治疗剂的耐药性。如本文使用的,术语“耐药性”是指对治疗剂表现出延迟、减少和/或零反应的病毒菌株。例如,在使用抗病毒剂治疗后,与通过感染非耐药菌株量的对象显示的病毒载量减少相比,可将感染耐药病毒的对象的病毒载量减少至更少程度。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐给予感染耐受一种或多种不同抗RSV剂(例如,利巴韦林)的RSV的对象。在一些实施方案中,与耐受其他RSV药物的RSV菌株的发展

相比,当使用式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐的治疗对象时能延迟耐药RSV菌株的发展。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐给予感染耐受一种或多种不同抗流感剂(例如,金刚烷胺和金刚烷乙胺)的流感病毒的对象。在一些实施方案中,与耐受其他流感药物的流感菌株的发展相比,当使用式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐的治疗对象时能延迟耐药流感菌株的发展。

[0263] 在一些实施方案中,与经历使用利巴韦林治疗的并发症的对象的百分比相比,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐可减少经历来自RSV病毒感染的并发症的对象的百分比。在一些实施方案中,与经历使用奥司他韦治疗的并发症的对象的百分比相比,式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐可减少经历来自流感病毒感染的并发症的对象的百分比。例如,与使用利巴韦林或奥司他韦治疗的对象相比,经历并发症的使用式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐治疗的对象的百分比可为10%、25%、40%、50%、60%、70%、80%和90%更少。

[0264] 在一些实施方案中,能结合一种或多种另外的试剂使用式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐,或包含本文描述的化合物的药物组合物。在一些实施方案中,能结合一种或多种目前用于治疗RSV的试剂使用式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐。例如,另外的试剂可为利巴韦林、帕利珠单抗和RSV-IGIV。为了治疗RSV,另外的试剂包括但不限于ALN-RSV01 (Alnylam Pharmaceuticals)、BMS-433771 (1-环丙基-3-[[1-(4-羟基丁基) 苯并咪唑-2-基] 甲基] 咪唑并[4,5-c] 吡啶-2-酮)、RFI-641 ((4,4")-双{4,6-双[3-(双氨基甲酰基甲基-氨基磺酰基)-苯基氨基]- (1,3,5) 三嗪-2-基氨基}-联苯基-2,2"-二磺酸))、RSV604 ((S)-1-(2-氟苯基)-3-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二-氮杂环庚烯-3-基)-脲)、MDT-637 ((4Z)-2-甲基磺酰基-4-[(E)-3-噻吩-2-基丙-2-亚烯基]-1,3-噻唑-5-酮)、BTA9881、TMC-353121 (Tibotec)、MBX-300、YM-53403 (N-环丙基-6-[4-[(2-苯基苯甲酰基) 氨基] 苯甲酰基]-4,5-二氢噻吩并[3,2-d][1]苯并氮杂环庚烯基-2-甲酰胺)、莫维珠单抗 (Medi-524、MedImmune)、Medi-559、Medi-534、Medi-557、RV568和RSV-F颗粒疫苗 (Novavax)。在一些实施方案中,能结合一种或多种目前用于治疗流感的试剂使用式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐。例如,另外的试剂可为金刚烷胺、金刚烷乙胺、扎那米韦和奥司他韦。为了治疗流感,另外的试剂包括但不限于帕拉米韦 ((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基]-4-(二氨基亚甲基氨基)-2-羟基环戊烷-1-甲酸)、拉尼米韦 ((4S,5R,6R)-5-乙酰胺基-4-甲脒基酰胺基 (carbamimidamido)-6-[(1R,2R)-3-羟基-2-甲氧基丙基]-5,6-二氢-4H-吡喃-2-甲酸)、法匹拉韦 (T-705、6-氟-3-羟基-2-吡嗪甲酰胺)、流感酶 (DAS181、NexBio)、ADS-8902 (Adamas Pharmaceuticals)、IFN-β (Synairgen)、贝前列素 (4-[2-羟基-1-[(E)-3-羟基-4-甲基八-1-烯-6-炔基]-2,3,3a,8b-四氢-1H-环戊二烯并[b][1]苯并呋喃-5-基] 丁酸)、Neugene® 和VGX-3400X (Inovio)。

[0265] 在一些实施方案中,能在单一药物组合物中与一种或多种另外的试剂一起给予式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物、或前述的药物可接受的盐。在一些

实施方案中,能以两种或多种单独的药物组合物形式与一种或多种另外的试剂一起给予式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐。例如,能以一种药物组合物形式给予式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐,并且能以第二药物组合物形式给予至少一种另外的试剂。如果有至少两种另外的试剂,一种或多种另外的试剂能在包含式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐的第一药物组合物中,并且至少一种其他另外的试剂能在第二药物组合物中。

[0266] 式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐与一种或多种另外的试剂的给药顺序可变化。在一些实施方案中,能在所有另外的试剂之前给予式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐。在其他实施方案中,能在至少一种另外的试剂之前给予式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐。在其他实施方案中,能与一种或多种另外的试剂同时给予式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐。在其他实施方案中,能在至少一种另外的试剂给药之后给予式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐。在一些实施方案中,能在所有另外的试剂的给药之后给予式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐。

[0267] 使用式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐结合一种或多种段落[0221]中描述的另外的试剂包括其药物可接受的盐和前药的潜在优点可为减少一种或多种治疗本文公开的疾病疾病状态有效的段落[0221](包括其药物可接受的盐和前药)的化合物的需要量(例如,RSV和/或流感),与当给予一种或多种段落[0221]中描述的化合物,包括其药物可接受的盐和前药而没有式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐时获得相同治疗结果需要的量相比。例如,当以单一疗法给药时,段落[0221]中描述的化合物包括其药物可接受的盐和前药的量能少于获得相同病毒载量减少需要的段落[0221]中描述的化合物包括其药物可接受的盐和前药的量。使用式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐结合一种或多种段落[0221]中描述的另外的试剂包括其药物可接受的盐和前药的另一潜在优点在于使用两种或多种具有不同作用机制的化合物能建立产生耐药病毒菌株更高的屏障,当与以单一疗法形式给予化合物时的屏障相比。

[0268] 使用式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐结合一种或多种段落[0221]中描述的另外的试剂包括其药物可接受的盐和前药的其他优点可包括式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐和一种或多种段落[0221]中描述的另外的试剂(包括其药物可接受的盐和前药)之间的交叉耐药性较少甚至没有;用于消除式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐和一种或多种段落[0221]中描述的另外的试剂(包括其药物可接受的盐和前药)的不同途径;式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受的盐和一种或多种段落[0221]中描述的另外的试剂(包括其药物可接受的盐和前药)之间的重叠毒性较少甚至没有;对细胞色素P450的显著作用较少甚至没有;和/或式(I)的化合物、式(II)的化合物和/或式(III)的化合物或前述的药物可接受

的盐和一种或多种段落[0221]中描述的另外的试剂(包括其药物可接受的盐和前药)之间的药代动力学相互作用较少甚至没有。

[0269] 如本领域技术人员容易理解的,待给予的有效体内剂量和特定的给药方式根据年龄、体重、痛苦的严重程度和受治疗的哺乳动物种类、使用的特殊化合物和这些化合物的特殊用途而变化。有效剂量水平的确定,即获得期望结果需要的剂量水平能由本领域技术人员使用常规方法,例如,人临床试验和体外研究来完成。

[0270] 剂量可能范围广泛,这取决于期望效果和治疗适应症。如本领域技术人员理解的,可基于或根据患者的表面积计算可选择剂量。尽管基于具体药物之间的情况来确定精确剂量,但在大多数情况下,能进行关于剂量的一些概括。成年人患者的每日剂量方案可为例如,0.01mg至3000mg的各个活性成分,优选1mg至700mg,例如5至200mg的口服剂量。剂量可为单独一种或在一天或多天期间给予的连续两种或多种,如对象需要的。在一些实施方案中,在连续治疗时间内给予化合物,例如一周或更多,或数月或数年。

[0271] 在其中针对至少一些疾病状态建立化合物的人剂量的实例中,可使用那些相同剂量,或约0.1%至500%、更优选约25%至250%的建立的人剂量的剂量。在没有建立人剂量的情况下,如新发现的药物组合物的情况,能从ED₅₀或ID₅₀值,或得自体外或体内研究的其他合适值推测适合的人剂量,如通过动物中的毒性研究和功效研究限定的。

[0272] 在药物可接受的盐的给药的情况下,可以游离碱形式计算剂量。如本领域技术人员理解的,在一些情况下,可能需要以超过,或甚至远远超过上述规定的优选剂量范围的量给予本文公开的化合物以有效和积极地治疗治疗特殊的侵略性疾病或感染。

[0273] 可单独调整剂量和间隔以提供足以保持调节作用或最低有效浓度(MEC)的活性部分的血浆水平。MEC针对各个化合物而变化但能从体外数据估算。获得MEC需要的剂量取决于对象特征和给药途径。然而,HPLC检验或生物检验能用于测定血浆浓度。还能使用MEC值确定给药间隔。应使用保持血浆水平高于MEC时间为10-90%,优选30-90%且最优选50-90%的方案给予组合物。在局部给药或有选择地吸收的情况下,药物的有效局部浓度可能不与血浆浓度相关。

[0274] 应当注意,主治医生知道由于毒性或器官功能障碍,如何及何时结束、中断或调整给药。相反地,主治医生还知道如果临床反应不充分(排除毒性)将调整治疗至较高水平。在相关病症的处理中给予的剂量的量级将随受治疗的疾病状态的严重程度和给药途径变化。可例如,部分地通过标准预后评价方法评价疾病状态的严重程度。此外,剂量和可能给药频率还根据各个患者的年龄、体重和反应而变化。与上述讨论相当的程序可用于兽医学。

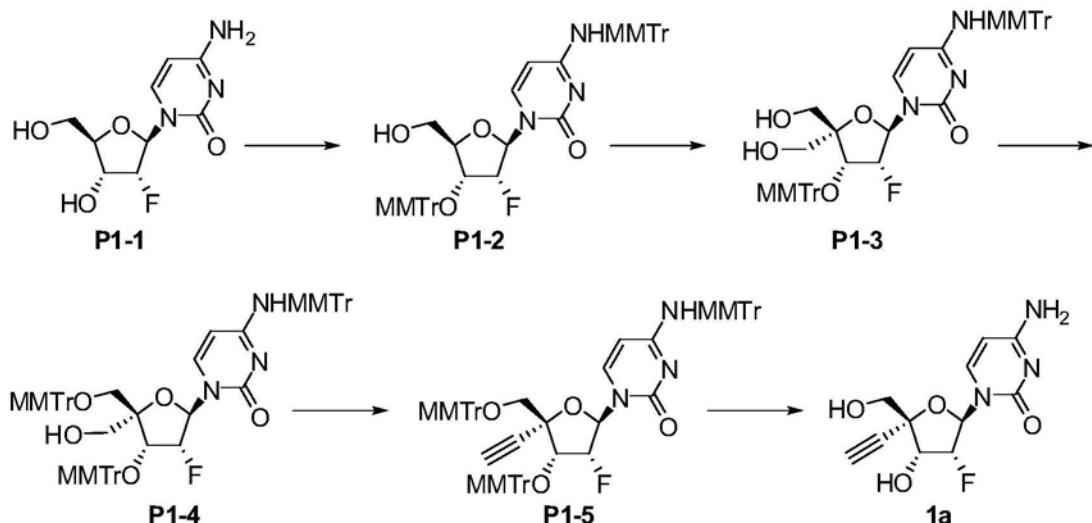
[0275] 能使用已知方法评价本文公开化合物的功效和毒性。例如,可通过测定对例如哺乳动物并且优选人细胞系的细胞系的体外毒性来确定特定化合物或共享某些化学部分的化合物子集的毒理学。这些研究的结果常是动物(例如哺乳动物或更具体地人)中毒性的预测。或者,可使用已知方法测定动物模型(例如小鼠、大鼠、兔子或猴子)中特定化合物的毒性。可使用几种公认方法确定特定化合物的功效,例如体外方法、动物模型或人临床试验。当选择测定功效的模型时,技术人员可以当前的技术水平的指导来选择适合的模型、剂量、给药途径和/或方案。

实施例

[0276] 在下列实施例中更详细地公开其他实施方案，所述实施例不意图以任何方式限制权利要求的范围。

[0277] 实施例1

[0278] 化合物(1a)的制备



[0279]

[0280] (P1-2)的制备:在室温(R.T.)下,向冰冷的P1-1(10.0g,40.8mmol)的干燥吡啶(100mL)溶液滴加TBSCl的吡啶(1M,53mL)。将反应混合物在R.T.下搅拌16小时。然后,使用水淬灭反应混合物,浓缩以产生剩余物。通过乙酸乙酯(EA)和饱和NaHCO₃水溶液分离剩余物。将有机相干燥并浓缩。在硅胶柱上(5%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的粗5'-0-TBS保护的中间体(13.4g,91%)。将中间体溶于无水DCM(100mL)和对称三甲吡啶(17.9g,149.2mmol),加入AgNO₃(25g,149.2mmol)和MMTrCl(45g,149.2mmol)。将混合物在R.T.下搅拌16小时。使用水淬灭混合物,并将有机层分离并浓缩。在硅胶柱上(30%PE的EA溶液)纯化剩余物以产生粗产物。将粗产物溶于1M TBAF(50mL)的THF溶液。将混合物在R.T.下搅拌2小时。去除溶剂,并在硅胶柱上(50%PE的EA溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的P1-2(21.4g,三步的产率为66%)。

[0281] (P1-3)的制备:在氮气下,在10°C下向吡啶(521mg,6.59mmol)的无水DMSO(5mL)溶液滴加TFA(636mg,5.58mmol)。将反应混合物搅拌直至溶液变澄清。然后,在氮气下,在R.T.下将溶液加入至P1-2(4.0g,5.07mmol)和DCC(3.86g,18.76mmol)的无水DMSO(18mL)混合物。将反应混合物在30°C下搅拌过夜。将水(80mL)加入至混合物,使用EtOAc(100mL)稀释并过滤。使用DCM(100mL×6)萃取滤液。The使用饱和NaHCO₃水溶液洗涤有机层,干燥在Na₂SO₄上并真空浓缩。在使用1%MeOH的DCM溶液洗脱的硅胶柱上纯化剩余物以产生黄色固体形式的中间体(3.5g,87.7%)。将中间体(3.5g,4.45mmol)溶于二氧六环(25mL)并在R.T.下加入HCHO水溶液(668mg,22.25mmol),然后加入2N NaOH(4.5mL,8.9mmol)。将反应混合物在30°C下搅拌过夜。在5°C下分批加入NaBH₄(593mg,15.6mmol),并将混合物在R.T.下搅拌15min。使用水淬灭反应,并使用EtOAc(100mL×3)萃取混合物。在Na₂SO₄上干燥有机层并真空浓缩。在使用1%MeOH的DCM溶液洗脱的硅胶柱上纯化剩余物以产生黄色固体形式的P1-3(2.5g,67%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz)δ6.82–7.50(m,29H),5.40(d,J=23.2Hz,1H),4.99(d,J=7.6Hz,1H),4.46(dd,J₁=6.0Hz,J₂=54.4Hz,1H),3.94(dd,J₁=4.4Hz,J₂=12.4Hz,1H),

3.78 (s, 6H) , 3.42–3.69 (m, 2H) , 2.71–3.05 (m, 2H) , 2.45 (m, 1H) 。

[0282] (P1-4) 的制备:向冰冷的P1-3 (4.0g, 4.9mmol) 的干燥吡啶溶液 (20mL) 滴加TBSCl 的吡啶溶液 (1M, 5.88mL) 。将反应混合物在R.T. 下搅拌16小时。然后, 使用水淬灭反应混合物, 浓缩以产生剩余物。在EA和饱和NaHCO₃水溶液中分离剩余物。将有机层分离并干燥, 然后浓缩。在硅胶柱上 (1% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的中间体 (3.2g, 70%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.53–6.83 (m, 29H) , 5.51 (d, J=21.2Hz, 1H) , 4.98 (d, J=7.6Hz, 1H) , 4.67 (dd, J₁=5.6Hz, J₂=22.4Hz, 1H) , 4.22 (dd, J₁=5.6Hz, J₂=53.2Hz, 1H) , 4.07 (m, 1H) , 3.89 (m, 1H) , 3.80 (s, 6H) , 3.70–3.67 (m, 1H) , 3.03–2.98 (m, 1H) , 2.26 (m, 1H) , 0.93 (s, 9H) , 0.10 (s, 6H) 。

[0283] 将获得的中间体溶于无水DCM (20mL) 和三甲吡啶 (360mg, 3mmol) , 并加入AgNO₃ (500mg, 3mmol) 和MMTrCl (606mg, 2mmol) 。将混合物在R.T. 下搅拌16小时。使用水淬灭反应混合物, 并将有机层分离并浓缩。在硅胶柱上 (0.5% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的完全保护的中间体 (3.3g, 80%)。将中间体溶于1M TBAF的THF (5mL) 并在R.T. 下搅拌2小时。将溶液浓缩, 并在硅胶柱上 (1% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生P1-3和P1-4的混合物, 通过HPLC (MeCN和0.1% HC00H的水) 分离将其分离以产生白色固体形式的P1-4 (1.5g, 25%)。

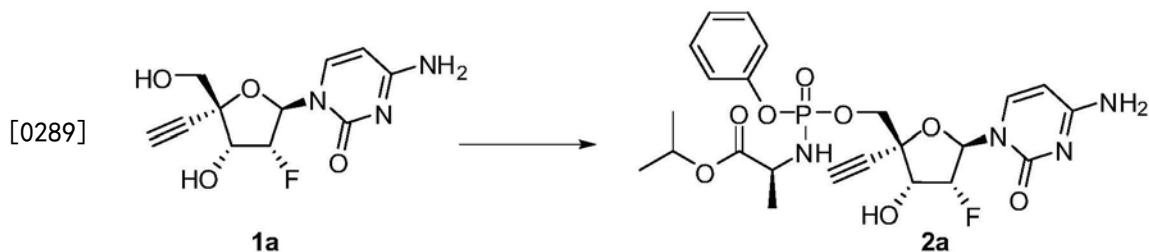
[0284] (P1-5) 的制备:将P1-4 (1.5g, 1.22mmol) 悬浮在无水DCM (50mL) 中, 并在0°C下加入戴斯-马丁氧化剂 (1.2g, 2.73mmol) 。将反应混合物在R.T. 下搅拌3小时。然后, 使用饱和Na₂S₂O₃和Na₂CO₃水溶液淬灭反应混合物。将有机层分离并干燥, 然后浓缩以产生白色固体形式的醛中间体。

[0285] 将C1CH₂PPh₃Br (2.19g, 5.6mmol) 的无水THF (40mL) 溶液冷却至-78°C。滴加n-BuLi (2.5M, 2.3mL) 。在加入之后, 将混合物在0°C下搅拌2小时。然后, 加入醛的无水THF (10mL) 溶液。将混合物在R.T. 下搅拌16小时。使用饱和NH₄C1水溶液淬灭反应并通过EA萃取。将有机层分离, 干燥并浓缩。在硅胶柱上 (1% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的中间体 (1.1g, 73%)。在-78°C下, 向中间体 (1.1g, 0.98mmol) 的无水THF (40mL) 溶液滴加n-BuLi (2.5M, 6mL) 。将混合物在-78°C下搅拌5小时, 然后使用饱和NH₄C1水溶液淬灭。使用EA萃取混合物。将有机层分离, 干燥并浓缩。在硅胶柱上 (2% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的P1-5 (910mg, 86%)。

[0286] (1a) 的制备:将P1-5 (910mg, 0.84mmol) 悬浮在80% CH₃COOH (50mL) 中, 并将反应混合物在40°C下搅拌15小时。将溶剂蒸发, 并使用甲苯将剩余物共蒸发以去除痕量的酸和水。通过HPLC分离 (MeCN和0.1% HC00H的水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的纯化合物1a (101mg, 45%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.90 (d, J=7.2Hz, 1H) , 6.04 (d, J=19.6Hz, 1H) , 5.87 (d, J=7.6Hz, 1H) , 5.00 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=53.6Hz, 1H) , 4.47 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=22.8Hz, 1H) , 3.86 (d, J=12.4Hz, 1H) , 3.73 (d, J=12.4Hz, 1H) , 3.08 (s, 1H) ; ESI-TOF-MS:m/z 270.09 [M+H]⁺, 539.17 [2M+H]⁺。

[0287] 实施例2

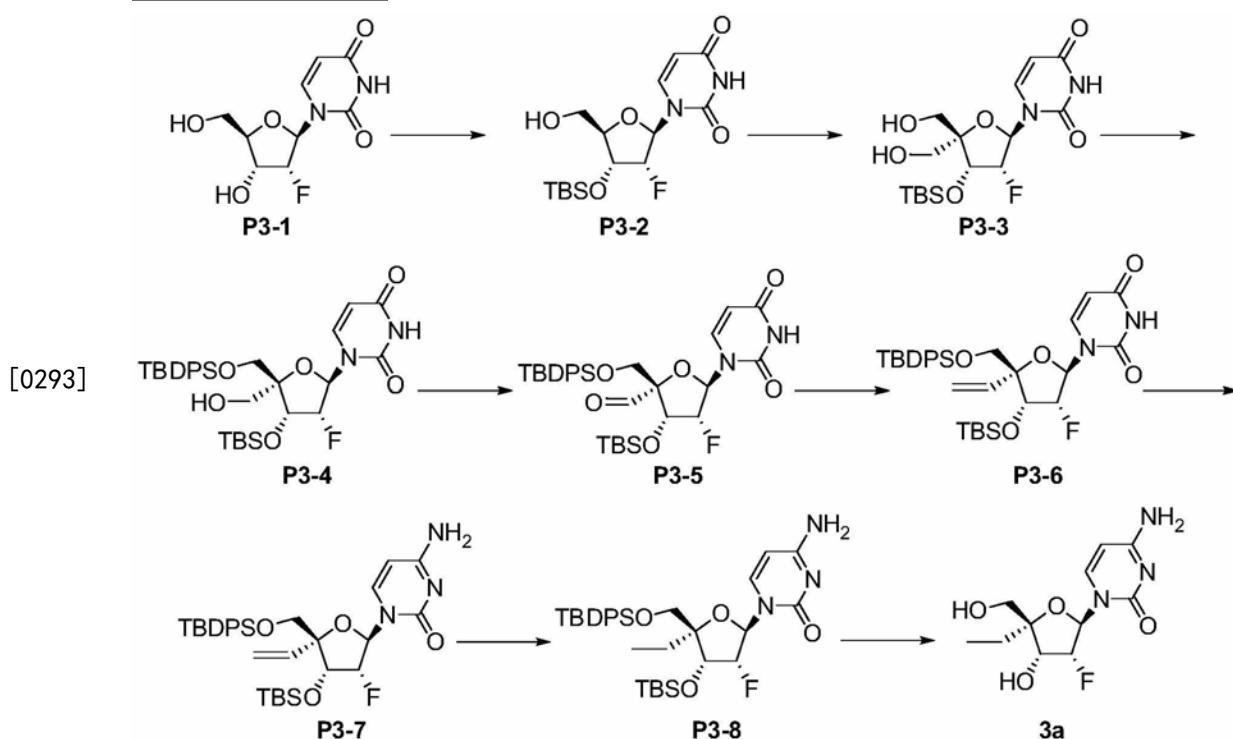
[0288] 化合物(2a) 的制备



[0290] 在-78℃下,向搅拌的化合物1a (50mg, 0.186mmol) 的无水THF (3mL) 溶液滴加t-BuMgCl (0.37mL, 1M的THF) 溶液。然后,将混合物在0℃下搅拌30min并重新冷却至-78℃。滴加(异丙氧基-L-丙氨酸基)氯磷酸苯酯 (104mg, 0.4mmol) 的THF (0.5mL) 溶液。在加入后,将混合物在25℃下搅拌16小时。在0℃下,使用HCOOH (80%水溶液)淬灭反应。去除溶剂,并在硅胶上 (DCM:MeOH=50:1至10:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物2a (两种P异构体的混合物, 8.0mg, 7.9%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.71, 7.68 (2d, J=7.6Hz, 1H), 7.17-7.37 (m, 5H), 6.02, 6.00 (2d, J=20.4Hz, 1H), 5.90, 5.86 (2d, J=7.6Hz, 1H), 5.03-5.18 (m, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.25, 3.22 (2s, 1H), 1.29-1.34 (m, 3H), 1.20-1.22 (m, 6H)。³¹P NMR (MeOD, 162MHz) δ 3.44, 3.27。ESI-LCMS:m/z 539.0 [M+H]⁺。

[0291] 实施例3

[0292] 化合物(3a)的制备



[0294] (P3-2)的制备:向P3-1 (100.0g, 406.5mmol) 的吡啶 (750mL) 溶液加入DMTrCl (164.9g, 487.8mmol)。将溶液在R.T. 下搅拌15小时。加入MeOH (300mL), 并将混合物在减压下浓缩至干燥。将剩余物溶于EtOAc并使用水洗涤。在Na₂S0₄上干燥有机层并浓缩。将剩余物溶于DCM (500mL)。加入咪唑 (44.3g, 650.4mmol) 和TBSCl (91.9g, 609.8mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌14小时。使用NaHCO₃和盐水洗涤反应溶液。在Na₂S0₄上干燥有机层并浓缩以产生淡黄色固体形式的粗物质。将粗物质 (236.4g, 356.6mmol) 溶于80% HOAc水溶液 (500mL)。

将混合物在R.T.下搅拌15小时。使用EtOAc稀释混合物并使用NaHCO₃溶液和盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机并通过硅胶柱层析(1-2%MeOH的DCM溶液)纯化以产生淡黄色固体形式的P3-2(131.2g,89.6%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ11.39(s,1H),7.88(d,J=7.2Hz,1H),5.89(dd,J₁=18.0Hz,J₂=2.0Hz,1H),5.64(d,J=8.0Hz,1H),5.21(dd,J₁=J₂=7.2Hz,1H),5.18~5.03(m,1H),4.37~4.29(m,1H),3.86(dd,J₁=J₂=3.2Hz,3H),3.78~3.73(m,1H),3.51~3.56(m,1H),3.31(s,1H),0.89(s,9H),0.11(s,6H);ESI-MS:m/z 802[M+H]⁺。

[0295] (P3-3)的制备:在R.T.下,向溶液P3-2(131.2g,364.0mmol)的无水CH₃CN(1200mL)加入IBX(121.2g,432.8mmol)。将反应混合物回流3小时,然后冷却至0℃。将沉淀滤除,并将滤液浓缩以产生黄色固体形式的粗醛(121.3g)。将醛溶于1,4-二氧六环(1000mL)。加入37%CH₂O(81.1mL,1.3536mol)和2M NaOH水溶液(253.8mL,507.6mmol)。将混合物在R.T.下搅拌2小时,然后使用AcOH中和至pH=7。向溶液加入EtOH(400mL)和NaBH₄(51.2g,1.354mol)。将混合物在R.T.下搅拌30分钟。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭混合物并使用EA萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析(1-3%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的P3-3(51.4g,38.9%)。

[0296] (P3-4)的制备:在0℃下,向P3-3(51.4g,131.6mmol)的无水DCM(400mL)溶液加入吡啶(80mL)和DMTrCl(49.1g,144.7mmol)。将反应在R.T.下搅拌14小时,然后使用MeOH(30mL)处理。将溶剂去除,并通过硅胶柱层析(1-3%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生黄色泡沫形式的单-DMTr保护的中间体(57.4g,62.9%)。向中间体(57.4g,82.8mmol)的CH₂Cl₂(400mL)加入咪唑(8.4g,124.2mmol)和TBDPSCl(34.1g,124.2mmol)。将混合物在R.T.下搅拌14小时。将沉淀滤除,并使用盐水洗涤滤液并在Na₂SO₄上干燥。将溶剂去除以产生白色固体形式的剩余物(72.45g)。将固体溶于80%HOAc水溶液(400mL)。将混合物在R.T.下搅拌15小时。使用EtOAc稀释混合物并使用NaHCO₃溶液和盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并通过硅胶柱层析纯化(1-2%MeOH的DCM溶液)以产生白色固体形式的P3-4(37.6g,84.2%)。¹H NMR(CD₃OD,400MHz)δ7.76(d,J=4.0Hz,1H),7.70(dd,J₁=1.6Hz,J₂=8.0Hz,2H),7.66~7.64(m,2H),7.48~7.37(m,6H),6.12(dd,J₁=2.8Hz,J₂=16.8Hz,1H),5.22(d,J=8.0Hz,1H),5.20~5.05(m,1H),4.74(dd,J₁=5.6Hz,J₂=17.6Hz,1H),4.16(d,J=12.0Hz,1H),3.87~3.80(m,2H),3.56(d,J=12.0Hz,1H),1.16(s,9H),0.92(s,9H),0.14(s,6H)。

[0297] (P3-5)的制备:在氮气下,在0℃下向P3-4(11.8g,18.8mmol)的无水DCM(100mL)溶液加入戴斯-马丁氧化剂(16.3g,37.6mmol)。将反应在R.T.下搅拌2.5小时。加入水(100mL),然后将混合物过滤。使用饱和NaHCO₃水溶液洗涤滤液并浓缩。通过硅胶柱层析(20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗剩余物以产生白色固体形式的P3-5(10.1g,86.0%)。

[0298] (P3-6)的制备:在氮气下,在-78℃下向甲基三苯基溴化膦(15.7g,48.5mmol)的无水THF(100mL)混合物加入n-BuLi(19.4mL,48.48mmol)。将反应在0℃下搅拌30分钟。在氮气下,在0℃下滴加P3-5(10.1g,16.2mmol)的无水THF(70mL)溶液。将反应在R.T.下搅拌1.5小时。通过NH₄Cl淬灭反应并使用EtOAc萃取。通过硅胶柱层析(20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物以产生白色固体形式的P3-6(8.3g,82.2%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz)δ88.16(s,1H),8.81(d,J=8.0Hz,1H),7.58~7.67(m,4H),7.37~7.46(m,6H),6.17(d,J=16.0Hz,1H),5.91(dd,J₁=10.8Hz,J₂=17.6Hz,1H),5.42(d,J=17.6Hz,1H),5.22~5.30(m,2H),4.60~4.84(m,2H),3.69(dd,J₁=11.6Hz,J₂=21.2Hz,2H),1.10(s,9H),0.91(s,1H),0.12(d,J=8.0Hz,

6H)。

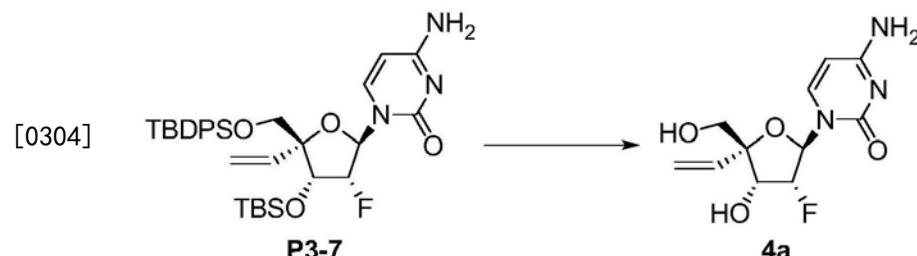
[0299] (P3-7) 的制备:在R.T.下,向P3-6 (6.3g, 10.09mmol) 的无水CH₃CN (50mL) 溶液加入TPSCl (6.1g, 20.2mmol)、DMAP (2.5g, 20.2mmol) 和NEt₃ (3mL)。将反应在R.T.下搅拌2小时。加入NH₄OH (25mL), 并将反应搅拌1小时。使用DCM (150mL) 稀释混合物并使用水、0.1M HCl和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将溶剂去除,并通过硅胶柱层析 (2%MeOH的DCM溶液) 纯化粗产物以产生黄色固体形式的P3-7 (5.9g, 93.6%)。

[0300] (P3-8) 的制备:在R.T.下,向P3-7 (5.9g, 9.5mmol) 的MeOH (10mL) 溶液加入Pd/C (1.5g)。在H₂ (气球) 下,将反应在R.T.下搅拌2小时。将混合物过滤,然后真空浓缩滤液以产生白色固体形式的P3-8 (5.4g, 91.3%)。

[0301] (3a) 的制备:向P3-8 (5.4g, 8.6mmol) 的MeOH (60mL) 溶液加入NH₄F (10.0g), 并将反应混合物回流过夜。在冷却至R.T.后,将混合物过滤,并将滤液浓缩。通过硅胶柱层析 (10% MeOH的DCM溶液) 纯化粗产物以产生白色固体形式的化合物3a (1.6g, 67.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 88.08 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.07 (dd, J₁=3.2Hz, J₂=15.6Hz, 1H), 5.88 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.04 (ddd, J₁=3.2Hz, J₂=5.2Hz, J₃=54.0Hz, 1H), 4.45 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=17.2Hz, 1H), 3.76 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.57 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.78–1.85 (m, 1H), 1.58–1.67 (m, 1H), 0.95 (t, J=7.6Hz, 3H); ESI-MS: m/z 274 [M+H]⁺、547 [2M+H]⁺。

[0302] 实施例4

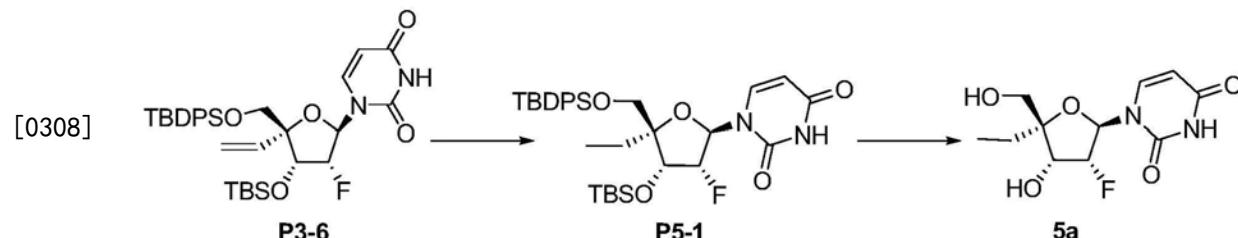
[0303] 化合物(4a)的制备



[0305] 在R.T.下,向P3-7 (280mg, 0.45mmol) 的MeOH (10mL) 溶液加入NH₄F (1.0g)。将反应混合物回流5小时。在冷却至R.T.后,将混合物过滤,并将滤液浓缩。通过硅胶柱层析 (10% MeOH的DCM溶液) 纯化粗产物以产生白色固体形式的化合物4a (82mg, 67.2% 1.6g, 67.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 88.11 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.99–6.08 (m, 2H), 5.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.47 (dd, J₁=1.2Hz, J₂=17.2Hz, 1H), 5.26 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=11.2Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.2Hz, 0.5H), 4.82 (d, J=7.6Hz, 0.5H), 4.52 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=23.2Hz, 1H), 3.65 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.54 (d, J=12.4Hz, 1H); ESI-MS: m/z 272 [M+H]⁺、543 [2M+H]⁺。

[0306] 实施例5

[0307] 化合物(5a)的制备



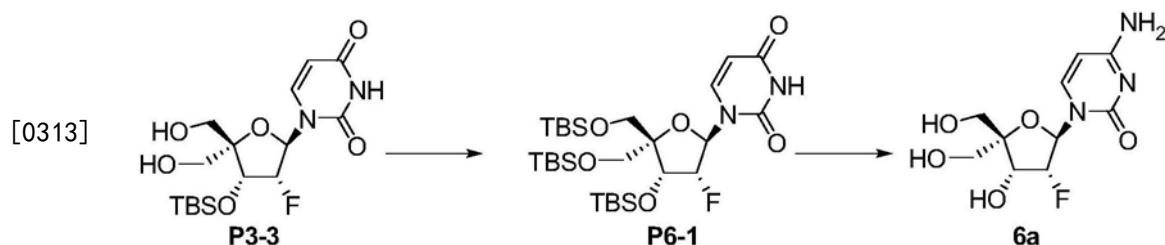
[0309] (P5-1) 的制备:在R.T.下,向P3-6 (600mg, 0.96mmol) 的MeOH (30mL) 溶液加入10%

Pd/C (320mg)。在R.T. 下, 在H₂气球下将混合物搅拌3小时。将反应混合物过滤, 并将滤液浓缩以产生无色固体形式的P5-1 (540mg, 89.8%)。将粗产物直接用于下一步而不纯化。

[0310] (5a) 的制备: 在R.T. 下, 向P5-1 (540mg, 0.86mmol) 的MeOH (8mL) 溶液加入NH₄F (1.2g, 32.4mmol)。将混合物回流30小时。通过过滤去除固体, 并将滤液浓缩。通过硅胶柱层析 (2.5%~9% MeOH的DCM) 纯化剩余物以产生无色固体形式的化合物5a (190mg, 80.6%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.09 (dd, J₁=4.0Hz, J₂=14.8Hz, 1H), 5.04~5.20 (m, 1H), 4.42 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=13.6Hz, 1H), 3.71 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.57 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.61~1.82 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0311] 实施例6

[0312] 化合物(6a)的制备

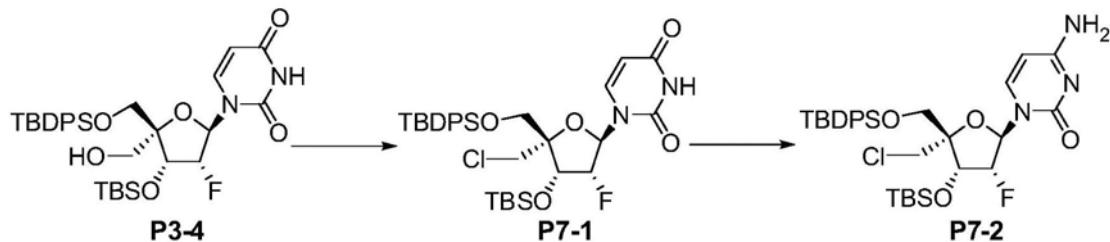


[0314] (P6-1) 的制备: 在R.T. 下, 向P3-3 (800mg, 2.05mmol) 的无水DCM (15mL) 溶液加入咪唑 (558mg, 8.2mmol)、TBSCl (1.2g, 8.2mmol) 和AgNO₃ (700mg, 4.1mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌过夜。将混合物过滤, 使用盐水洗涤滤液并真空浓缩。通过在硅胶上的柱层析纯化剩余物以产生白色固体形式的P6-1 (950mg, 79.2%)。

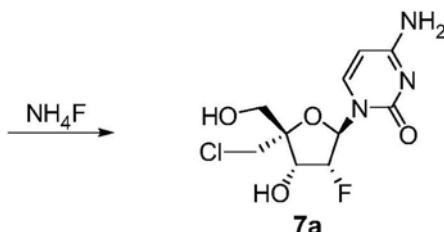
[0315] (6a) 的制备: 在R.T. 下, 向P6-1 (600mg, 0.97mmol) 的无水CH₃CN (18mL) 溶液加入DMAP (239mg, 2.91mmol)、NEt₃ (294mg, 2.91mmol) 和TPSCl (879mg, 2.91mmol)。将反应在R.T. 下搅拌1小时。加入NH₄OH (9mL), 并将反应搅拌3小时。使用EtOAc (200mL) 稀释混合物并使用水、0.1M HCl和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层分离, 干燥并浓缩以产生粗剩余物。通过在硅胶上的柱层析纯化粗剩余物以产生白色固体形式的产物 (500mg, 83.3%)。在回流温度下使用NH₄F (1.0g) 的MeOH (20mL) 溶液处理固体时间为5小时。将混合物过滤, 并将滤液真空浓缩。通过在硅胶上的柱层析 (15% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物6a (132mg, 59.3%)。¹H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 87.89 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=18.8Hz, 2H), 6.09 (dd, J₁=4.4Hz, J₂=14.8Hz, 1H), 5.73 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.52 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.12 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.90~5.06 (m, 1H), 4.50 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.27~4.33 (m, 1H), 3.66 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=12.0Hz, 1H), 3.47~3.58 (m, 3H); ESI-MS:m/z 276 [M+H]⁺, 551 [2M+H]⁺。

[0316] 实施例7

[0317] 化合物(7a)的制备



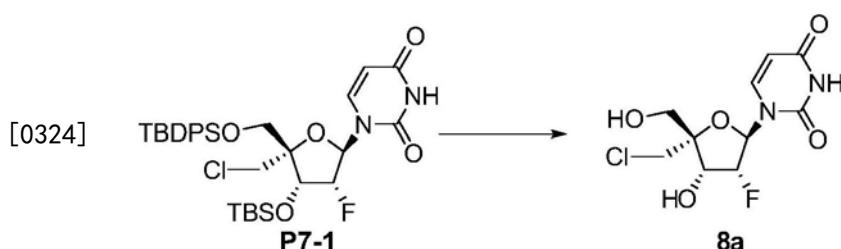
[0318]



[0319] (P7-1) 的制备: 在 N_2 下, 在微波辐射下将 P3-4 (1.60g, 2.5mmol)、PPh₃ (1.3g, 5.0mmol) 和 CC₁₄ (0.76g, 5.0mmol) 的 DCE (20mL) 混合物加热至 130℃ 时间为 40mins。在冷却至 R.T. 后, 将溶剂去除, 并在硅胶柱上 (PE/EA=50/1 至 10/1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 P7-1 (1.1g, 68.8%)。

[0320] (P7-2) 的制备: 将 P7-1 (0.80g, 1.3mmol)、DMAP (0.3g, 2.6mmol)、TPSCl (0.8g, 2.6mmol) 和 Et₃N (0.3g, 2.6mmol) 溶于 MeCN (30mL)。将混合物在 R.T. 下搅拌 14 小时。将 NH₃ 的 THF 溶液 (在 0℃ 下饱和, 100mL) 加入至混合物, 并将混合物在 R.T. 下搅拌 2 小时。将溶剂去除, 并通过柱 (DCM/MeOH=100:1 至 50:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 P7-2 (0.63g, 78.8%)。

[0321] (7a) 的制备: 向 P7-2 (0.63g, 0.98mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液加入 NH₄F (0.3g), 并将反应回流 12 小时。将反应冷却至 R.T., 并将沉淀滤除。真空浓缩滤液。通过硅胶柱层析 (10% MeOH 的 DCM 溶液) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物 7a (153mg, 53.5%)。¹H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 88.05 (d, $J=7.2Hz$, 1H), 6.14 (dd, $J_1=3.6Hz$, $J_2=15.2Hz$, 1H), 5.92 (d, $J=7.2Hz$, 1H), 5.15 (ddd, $J_1=4.0Hz$, $J_2=5.2Hz$, $J_3=53.6Hz$, 1H), 4.57 (dd, $J_1=4.8Hz$, $J_2=15.2Hz$, 1H), 3.93 (d, $J=11.6Hz$, 1H), 3.75–3.84 (m, 3H); ESI-MS: m/z 294 [M+H]⁺, 587 [2M+H]⁺。

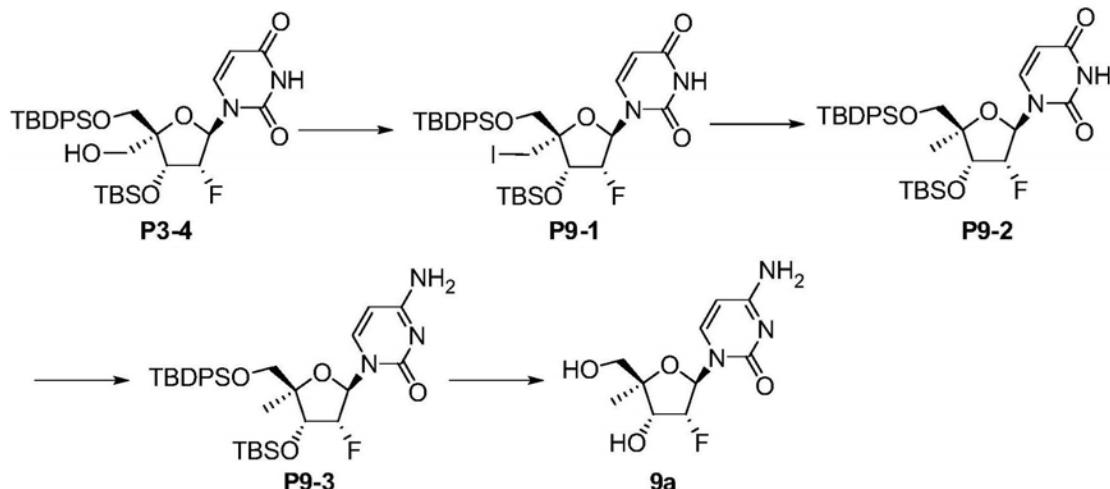
[0322] 实施例8[0323] 化合物(8a)的制备

[0325] 向 P7-1 (630mg, 0.5mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液加入 NH₄F (0.1g), 并将反应回流 12 小时。将混合物过滤, 并将滤液真空浓缩。通过硅胶柱层析 (10% MeOH 的 DCM 溶液) 纯化粗产物以产生白色固体形式的化合物 8a (153mg, 53.5%)。¹H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.99 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 6.17 (dd, $J_1=4.4Hz$, $J_2=14.4Hz$, 1H), 5.70 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 5.22 (ddd, $J_1=J_2=8.0Hz$, 1H), 3.93 (d, $J=11.6Hz$, 1H), 3.75–3.84 (m, 3H); ESI-MS: m/z 294 [M+H]⁺, 587 [2M+H]⁺。

$\delta = 4.8\text{Hz}$, $J_3 = 53.2\text{Hz}$, 1H), 4.55 (dd, $J_1 = 5.2\text{Hz}$, $J_2 = 12.4\text{Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.76–3.79 (m, 3H); 负-ESI-MS: m/z 293 [M-H]⁻。

[0326] 实施例9

[0327] 化合物(9a)的制备



[0329] (P9-1)的制备: 将P3-4 (3.2g, 5.0mmol)、Ph₃P (5.2g, 20mmol)、碘 (2.60g, 10.2mmol) 和咪唑 (1.4g, 20mmol) 的无水THF (40mL) 混合物在80℃下搅拌14小时。将反应冷却至R.T. 并使用饱和Na₂S₂O₃水溶液淬灭。使用EA萃取溶液。在Na₂S₂O₃上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析 (20–50% EA的PE) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P9-1 (1.6g, 68.2%)。

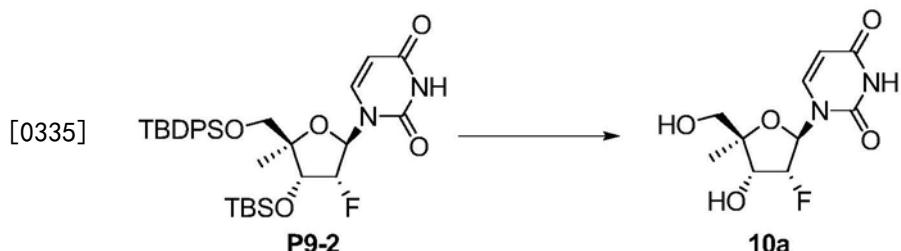
[0330] (P9-2)的制备: 在H₂(气球) 下, 将P9-1 (1.4g, 0.2mmol)、Et₃N (40mg, 0.4mmol) 和Pd/C的EtOH (20mL) 混合物在R.T. 下搅拌过夜。将沉淀滤除, 并将滤液浓缩。在硅胶柱上 (20%–50% EtOAc的PE) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P9-2 (1.1g, 78%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.11 (br s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.39–7.67 (m, 10H), 6.18 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 14.4\text{Hz}$, 1H), 5.26–5.30 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.42 (dd, $J_1 = 5.2\text{Hz}$, $J_2 = 15.2\text{Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 3.58 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H)。

[0331] (P9-3)的制备: 将P9-2 (650mg, 1.1mmol)、DMAP (270mg, 2.2mmol)、TPSCl (664mg, 2.2mol) 和Et₃N (222mg, 2.2mmol) 溶于MeCN (20mL)。将混合物在R.T. 下搅拌14小时。将反应加入NH₃的THF溶液 (在0℃下饱和), 并将混合物在R.T. 下搅拌2小时。将溶剂去除, 并在硅胶柱上 (1–10% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生淡黄色糖浆形式的P9-3 (430mg, 粗物质)。

[0332] (9a)的制备: 将P9-3 (430mg, 0.7mmol) 和NH₄F (97mg, 2.1mmol) 的MeOH (10mL) 混合物回流14小时。将溶剂去除, 并在硅胶柱上 (5%–10% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物9a (64.8mg, 35.4%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.10 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.03 (dd, $J_1 = 2.0\text{Hz}$, $J_2 = 16.8\text{Hz}$, 1H), 5.87 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.37 (dd, $J_1 = 5.2\text{Hz}$, $J_2 = 21.6\text{Hz}$, 1H), 3.59 (dd, $J_1 = 12.0\text{Hz}$, $J_2 = 28.4\text{Hz}$, 2H), 1.23 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 3H)。

[0333] 实施例10

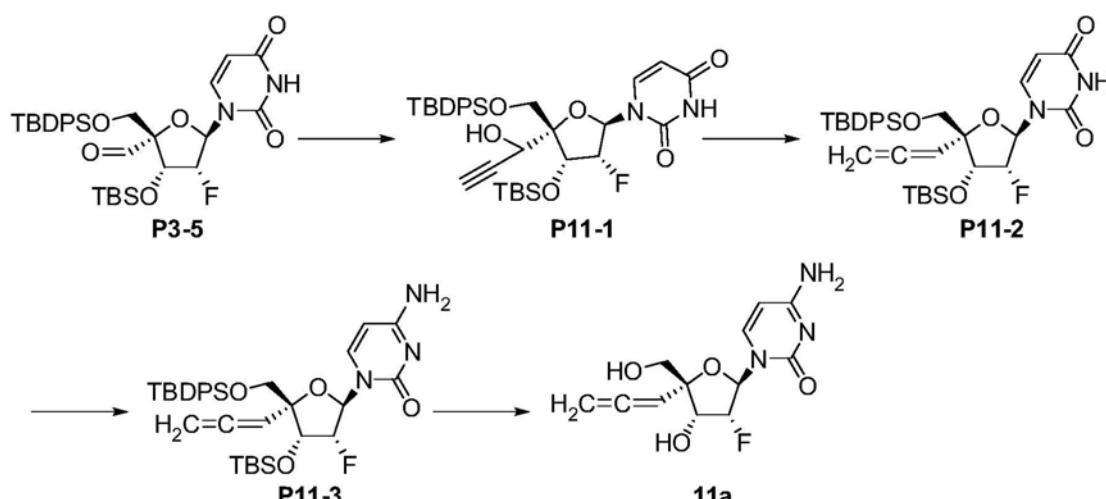
[0334] 化合物(10a)的制备



[0336] 向搅拌的P9-2 (400mg, 0.65mmol) 的MeOH (20mL) 溶液加入NH₄F (52mg, 1.5mmol)。将混合物回流过夜。将溶剂去除，并在硅胶柱上 (5~10% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物10a (140mg, 82.4%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 88.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.06 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=16.4Hz, 1H), 5.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.37 (d, J₁=5.2Hz, J₂=18.8Hz, 1H), 3.59 (dd, J₁=12.0Hz, J₂=26.4Hz, 2H), 1.23 (s, 3H)。ESI-TOF-MS: m/z 283 [M+Na]⁺。

[0337] 实施例11

[0338] 化合物(11a)的制备



[0339]

[0340] (P11-1)的制备: 在-78℃下，向P3-5 (2.1g, 3.5mmol) 的无水THF (25mL) 溶液加入乙炔基溴化镁 (5.1mmol)。将反应在0℃下搅拌3小时。使用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 泼灭反应。使用EtOAc (200mL) 稀释混合物并使用水和盐水洗涤。干燥有机层并浓缩以产生剩余物。通过在硅胶上的柱层析 (使用DCM:MeOH=60:1洗脱) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P11-1 (870mg, 83.3%)。

[0341] (P11-2)的制备: 将P11-1 (870mg, 1.34mmol) 溶于无水DCM (12mL)，并在R.T. 下加入氯甲酸甲酯 (2.3mL) 和吡啶 (2.5mL)。将反应混合物在R.T. 下搅拌1小时。使用DCM稀释混合物并使用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层分离，干燥并浓缩以产生剩余物。通过在硅胶上的柱层析 (使用PE:EtOAc=8:1洗脱) 纯化剩余物以产生白色固体形式的粗产物 (830mg, 88.4%)。在氮气下，在R.T. 下，向Pd₂ (dba)₃ (55mg, 0.06mmol) 的无水DMF (12mL) 混合物加入P(nBu)₃ (35mg, 0.17mmol) 和HCOONH₄ (108mg, 1.7mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌30min。加入粗产物 (830mg, 1.16mmol) 的无水DMF (16mL) 溶液，并将反应混合物在70℃下搅拌3小时。使用EtOAc稀释反应并使用盐水洗涤。将有机层分离，干燥并浓缩以产生剩余物。通过在硅胶上的柱层析 (使用PE:EtOAc=9:1洗脱) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P11-2 (510mg,

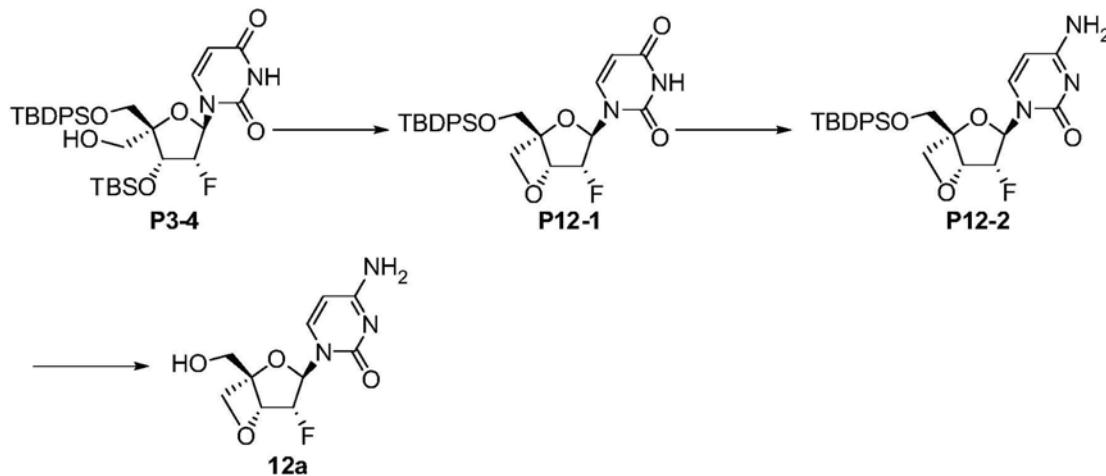
67.6%）。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.61–7.75 (m, 5H), 7.36–7.47 (m, 6H), 6.04 (d, J=18.8Hz, 1H), 5.34 (t, J=6.8Hz, 1H), 5.21 (dd, J₁=1.2Hz, J₂=7.2Hz, 1H), 5.10 (q, J₁=5.2Hz, J₂=53.6Hz, 1H), 4.80–4.92 (m, 1H), 4.59–4.79 (m, 2H), 3.86 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.75 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.92 (d, J=4.4Hz, 9H), 0.15 (t, J=4.0Hz, 6H)。

[0342] (P11-3) 的制备:在R.T.下,向P11-2 (490mg, 0.77mmol) 的无水MeCN (15mL) 溶液加入TPSC1 (700mg, 2.31mmol)、DMAP (282mg, 2.31mmol) 和TEA (234mg, 2.31mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后加入NH₄OH (8mL) 并将反应混合物搅拌另外4小时。使用EtOAc稀释混合物并使用水、1.0M HCl水溶液和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层分离并干燥,浓缩以产生剩余物,通过HPLC分离 (MeCN和0.1% HCOOH的水) 将其纯化以产生白色固体形式的P11-3 (190mg, 38.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.88 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.63–7.70 (m, 4H), 7.37–7.48 (m, 6H), 6.12 (d, J=18.4Hz, 1H), 5.49 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.34 (t, J=6.8Hz, 1H), 4.84–5.01 (m, 2H), 4.66–4.78 (m, 2H), 3.89 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.75 (d, J=11.6Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.91 (d, J=3.2Hz, 9H), 0.13 (t, J=5.2Hz, 6H)。

[0343] (11a) 的制备:向P11-3 (130mg, 0.21mmol) 的MeOH (8mL) 溶液加入NH₄F (1g),并将反应混合物回流6小时。将混合物过滤,并将滤液真空浓缩。通过在硅胶上的柱层析 (使用DCM: MeOH=13:1洗脱) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物11a (47mg, 79.1%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.07 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.05 (dd, J₁=1.2Hz, J₂=16.8Hz, 1H), 5.86 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.40 (dd, J₁=J₂=6.8Hz, 1H), 4.87–4.99 (m, 3H), 4.46–4.80 (m, 1H), 3.75 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.68 (d, J=12.4Hz, 1H); ESI-MS:m/z 284.02 [M+H]⁺, 567.08 [2M+H]⁺。

[0344] 实施例12

[0345] 化合物(12a)的制备



[0346]

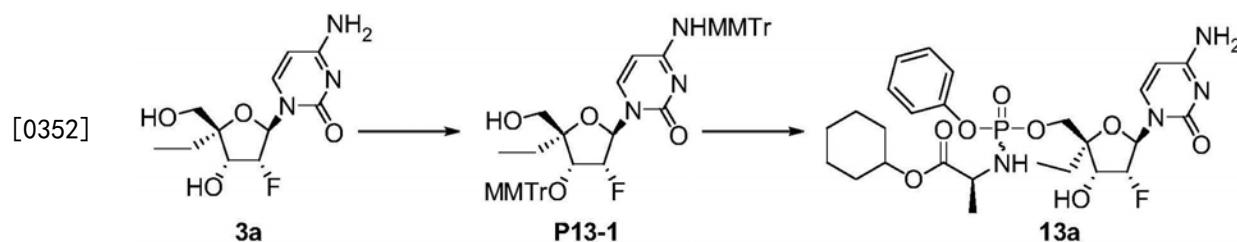
[0347] (P12-1) 的制备:在氮气下,在-65°C下向P3-4 (500mg, 0.8mmol) 的无水甲苯 (12mL) 溶液加入DAST (0.3mL, 2mmol)。将反应混合物在R.T.下搅拌2小时。使用饱和NaHCO₃水溶液淬灭反应并使用EtOAc萃取。将有机层分离,干燥并浓缩以产生剩余物。通过在硅胶上的柱层析 (使用PE:EtOAc=9:1洗脱) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的P12-1 (170mg, 42.5%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.66 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=18.0Hz, 4H), 7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.35–7.47 (m, 6H), 6.59 (dd, J₁=5.6Hz, J₂=14.0Hz, 1H), 5.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.05–5.24 (m, 2H), 4.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.93–4.00 (m, 2H), 1.07 (d, J=2.4Hz, 9H)。

[0348] (P12-2) 的制备:在氮气下,在R.T.下向P12-1 (100mg, 0.2mmol) 的无水MeCN (5mL) 溶液加入TPSC1 (182mg, 0.6mmol)、DMAP (68mg, 0.6mmol) 和TEA (61mg, 0.6mmol)。将反应混合物在R.T.下搅拌1小时。加入NH₄OH (3mL), 并将反应搅拌2小时。使用EtOAc稀释混合物并使用水、1.0M HCl和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层分离, 干燥并浓缩以产生剩余物。通过在硅胶上的柱层析 (DCM:MeOH=50:1) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的P12-2 (96mg, 96%)。

[0349] (12a) 的制备:在R.T.下, 向P12-2 (96mg, 0.2mmol) 的MeOH (5mL) 溶液加入NH₄F (500mg)。将反应回流3小时。将混合物过滤, 并通过RP-HPLC (MeCN和0.1% HCOOH的水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物12a (25mg, 48.7%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.59 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=12.8Hz, 1H), 6.04 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.10–5.26 (m, 2H), 4.79–4.90 (m, 1H), 4.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.82 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.76 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=12.4Hz, 1H); ESI-MS: m/z 257.9 [M+H]⁺、514.8 [2M+H]⁺。

[0350] 实施例13

[0351] 化合物(13a)的制备



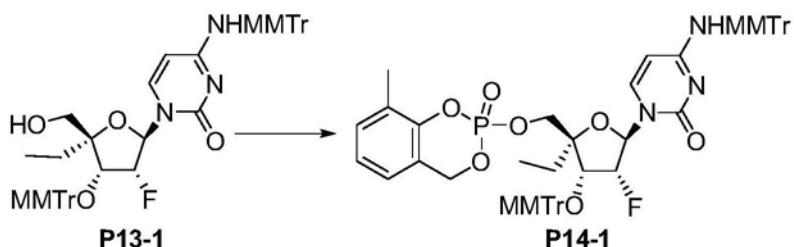
[0353] (P13-1) 的制备:在N₂下, 在R.T.下向化合物3a (700mg, 2.56mmol) 的无水吡啶 (5mL) 溶液加入TBDPSC1 (2.8g, 10.24mmol)、咪唑 (522mg, 7.68mmol) 和AgNO₃ (870mg, 5.12mmol)。将反应混合物在R.T.下搅拌3小时。使用MeOH稀释混合物并过滤。将混合物浓缩, 并通过在硅胶上的柱层析 (使用DCM:MeOH=80:1~40:1洗脱) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的粗中间体 (1.05g, 80.8%)。¹H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 7.75 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.61–7.65 (m, 4H), 7.41–7.50 (m, 7H), 6.02 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=17.2Hz, 1H), 5.69 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.96–5.11 (m, 1H), 4.37–4.46 (m, 1H), 3.82 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.62 (d, J=10.8Hz, 1H), 1.70–1.78 (m, 1H), 1.53–1.59 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.79 (t, J=7.6Hz, 3H)。在N₂下, 在R.T.下向粗中间体 (1.0g, 1.96mmol) 的无水DCM (15mL) 溶液加入对称三甲吡啶 (1.4g, 11.76mmol)、AgNO₃ (1.0g, 5.88mmol) 和MMTrC1 (4.8g, 15.6mmol)。将反应混合物在R.T.下搅拌过夜。将混合物过滤并浓缩。通过在硅胶上的柱层析 (使用PE:EtOAc=2:1洗脱) 纯化剩余物以产生白色固体形式的粗完全保护的中间体 (1.1g, 53.1%)。在R.T.下, 向粗中间体 (600mg, 0.57mmol) 的THF (5mL) 溶液加入TBAF (446mg, 1.71mmol))。将反应在40~50℃下搅拌过夜。通过使用PE:EtOAc=3:2洗脱的硅胶上的柱层析纯化粗产物以产生黄色固体形式的粗P13-1 (350mg, 75.1%)。

[0354] (13a) 的制备:在N₂下, 在R.T.下向P13-1 (300mg, 0.37mmol) 的CH₃CN (2.5mL) 溶液加入NMI (2.5mL) 和(异丙氧基-L-丙氨酸基)氯磷酸苯酯 (2.55g, 7.4mmol) 的CH₃CN (2.5mL) 溶液。将反应混合物在R.T.下搅拌3小时。将混合物真空浓缩。通过在硅胶上的柱层析 (PE:EtOAc=1:1) 纯化剩余物以产生黄色油状物形式的粗产物 (500mg, 81%)。在R.T.下使用80% HCOOH (70mL) 将粗产物进一步处理过夜。将混合物真空浓缩, 并通过RP-HPLC (MeCN和

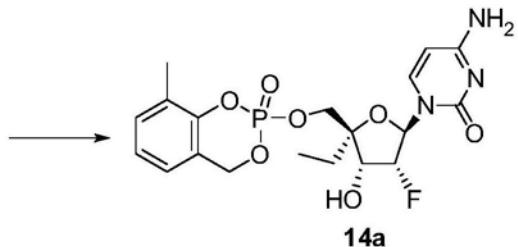
0.1%HCOOH的水) 纯化粗产物以产生白色固体形式的化合物13a(两种P异构体的混合物, 86mg, 两步的产率为40.3%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 87.75, 7.71 (2d, J=7.6Hz, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.19–7.26 (m, 3H), 6.02–6.10 (m, 1H), 5.87, 5.82 (2d, J=7.6Hz, 1H), 4.99–5.02 (m, 0.5H), 4.72–4.82 (m, 1.5H), 4.14–4.43 (m, 3H), 3.89–3.94 (m, 1H), 1.68–1.81 (m, 6H), 1.51–1.56 (m, 1H), 1.30–1.43 (m, 8H), 0.96–1.01 (m, 3H); ESI-MS:m/z 582.93 [M+H]⁺。

[0355] 实施例14

[0356] 化合物(14a)的制备



[0357]

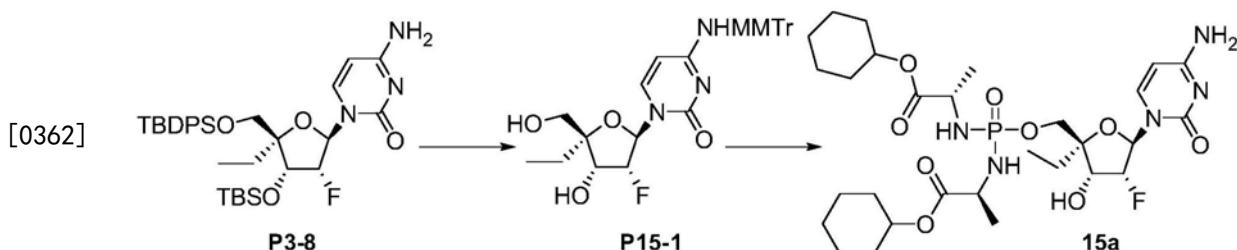


[0358] (P14-1)的制备:在N₂下,在0℃下向搅拌的P13-1 (451mg, 0.55mmol) 和NMI (1mL) 的无水乙腈 (2mL) 溶液滴加2-氯-8-甲基-4H-苯并[d][1,3,2]二氧杂磷杂苯(phosphinine) (855mg, 4.2mmol) 的乙腈 (0.2mL) 溶液。将混合物在R.T. 下搅拌2小时。加入I₂ (3.2g, 12.6mmol)、吡啶 (9mL)、H₂O (3mL) 和DCM (3mL) 溶液。将反应混合物搅拌30mins。使用Na₂S₂O₃溶液淬灭反应并使用EA萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。通过在硅胶上的柱(PE:EA=1:1至1:2)纯化剩余物以产生白色固体形式的P14-1 (205mg, 37%)。

[0359] (14a)的制备:将P14-1 (205mg, 0.21mmol) 溶于80%HCOOH水溶液, 并将混合物在R.T. 下搅拌16小时。将溶剂去除, 并通过RP HPLC (HCOOH体系) 纯化剩余物以产生2种P-异构体混合物形式的化合物14a (24mg, 18%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 87.60, 7.53 (2d, J=8.0Hz, 1H), 7.21–7.25 (m, 1H), 7.02–7.12 (m, 2H), 5.95–5.87 (2dd, J₁=2.4Hz, J₂=18.0Hz, 1H), 5.71, 5.69 (2d, J=8.0Hz, 1H), 5.38–5.53 (m, 2H), 5.06, 5.04 (2ddd, J₁=2.4Hz, J₂=5.6Hz, J₃=54.0Hz, 1H), 4.32–4.49 (m, 2H), 2.26 (d, J=3.6Hz, 3H), 1.83–1.92 (m, 1H), 1.64–1.72 (m, 1H), 0.96, 0.93 (2t, J=7.6Hz, 3H)。³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ -8.22, -8.50; ESI-LCMS:m/z 456 [M+H]⁺。

[0360] 实施例15

[0361] 化合物(15a)的制备

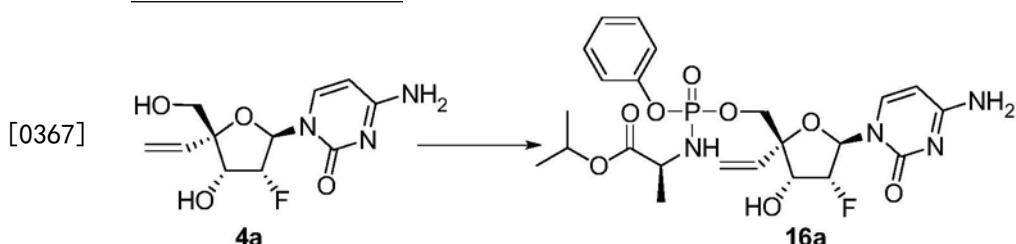


[0363] 步骤1. (P15-1) 的制备: 在N₂下, 向P3-8 (2.2g, 2.5mmol)、AgNO₃ (844mg, 5.0mmol) 和三甲吡啶 (907mg, 7.5mmol) 的无水DCM (10mL) 混合物加入MMTrCl (1.54g, 5.0mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌过夜。通过Buchner漏斗过滤反应混合物。使用饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤滤液。将有机层分离, 在无水Na₂SO₄上干燥并过滤。将滤液浓缩至干燥。通过硅胶上的柱 (PE:EA=10:1至1:2) 纯化剩余物以产生中间体 (2.3g, 84%) , 在N₂下将其溶于TBAF的THF (1M, 2.6mL) 溶液。将反应混合物在R.T. 下搅拌过夜。将剩余物溶于EA (200mL) 并使用水和盐水洗涤。将有机层分离, 在无水Na₂SO₄上干燥并过滤。将滤液浓缩至干燥, 并通过硅胶上的柱 (DCM/MeOH=100:1至30:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的P15-1 (1.3g, 94%)。

[0364] (15a) 的制备: 在0℃下, 通过注射器向搅拌的P15-1 (300mg, 0.55mmol) 和质子海绵 (235mg, 1.1mmol) 的无水MeCN (9mL) 溶液加入POC1₃ (169mg, 1.1mmol) 的MeCN (1mL) 溶液。将混合物在R.T. 下搅拌40mins。在0℃下加入2-氨基丙酸 (S)-环己基酯盐酸盐 (525mg, 2.55mmol) 和TEA (0.1mL) 的混合物。将混合物升温至R.T. 并搅拌3小时。使用饱和NaHCO₃淬灭反应混合物, 并使用EA (100mL×2) 萃取。在Na₂SO₄上干燥合并的有机层、浓缩并通过硅胶柱 (1~4% MeOH的DCM溶液) 纯化以产生黄色固体形式的粗产物 (400mg, 78.15%)。在R.T. 下使用80% HCOOH (50mL) 将粗产物处理16小时。将溶剂去除, 并通过RP HPLC纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物15a (40mg, 14%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.82 (d, J=7.6Hz, 1H) , 6.09 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=14.0Hz, 1H) , 5.98 (d, J=7.6Hz, 1H) , 5.04 (ddd, J₁=3.2Hz, J₂=5.6Hz, J₃=53.6Hz, 1H) , 4.71–4.77 (m, 2H) , 4.45 (dd, J₁=5.6Hz, J₂=12.4Hz, 1H) , 4.14–4.18 (m, 1H) , 3.97–4.01 (m, 1H) , 3.84–3.92 (m, 2H) , 1.31–1.87 (m, 28H) , 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H)。³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ 13.94; ESI-LCMS: m/z 660 [M+H]⁺。

[0365] 实施例16

[0366] 化合物(16a)的制备

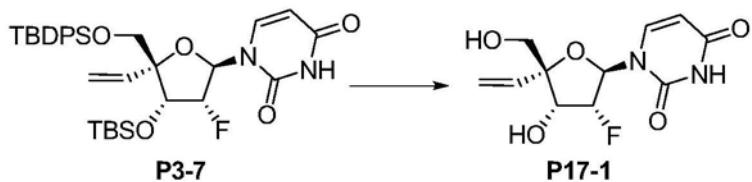


[0368] 在-78℃下, 向搅拌的化合物4a (150mg, 0.56mmol) 的无水THF (3mL) 溶液滴加t-BuMgCl (1.2mL, 1M的THF) 溶液。将混合物在0℃下搅拌30min并重新冷却至-78℃。滴加 (异丙氧基-L-丙氨酸基) 氯磷酸苯酯 (312mg, 1.2mmol) 的THF (1.0mL) 溶液。在加入后, 将混合物在25℃下搅拌16小时。在0℃下使用HCOOH (80%水溶液) 淬灭反应。将溶剂去除, 并在硅胶上 (DCM:MeOH=50:1至10:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物16a (24.0mg, 15%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.76 (d, J=7.2Hz, 1H) , 7.17–7.38 (m, 5H) , 6.01–6.08 (m, 2H) , 5.81 (d, J

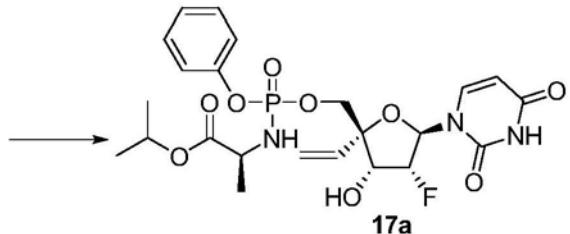
$=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$, $5.54\text{--}5.58 (\text{m}, 1\text{H})$, $5.35\text{--}5.38 (\text{m}, 1\text{H})$, $4.92\text{--}4.97 (\text{m}, 2\text{H})$, $4.45\text{--}4.52 (\text{m}, 1\text{H})$, $4.08\text{--}4.19 (\text{m}, 2\text{H})$, $3.88\text{--}3.92 (\text{m}, 1\text{H})$, $1.28\text{--}1.33 (\text{m}, 3\text{H})$, $1.20\text{--}1.22 (\text{m}, 6\text{H})$; ^{31}P NMR (CD_3OD , 162MHz) $\delta 7.36$; ESI-LCMS: $m/z 541.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0369] 实施例17

[0370] 化合物(17a)的制备



[0371]

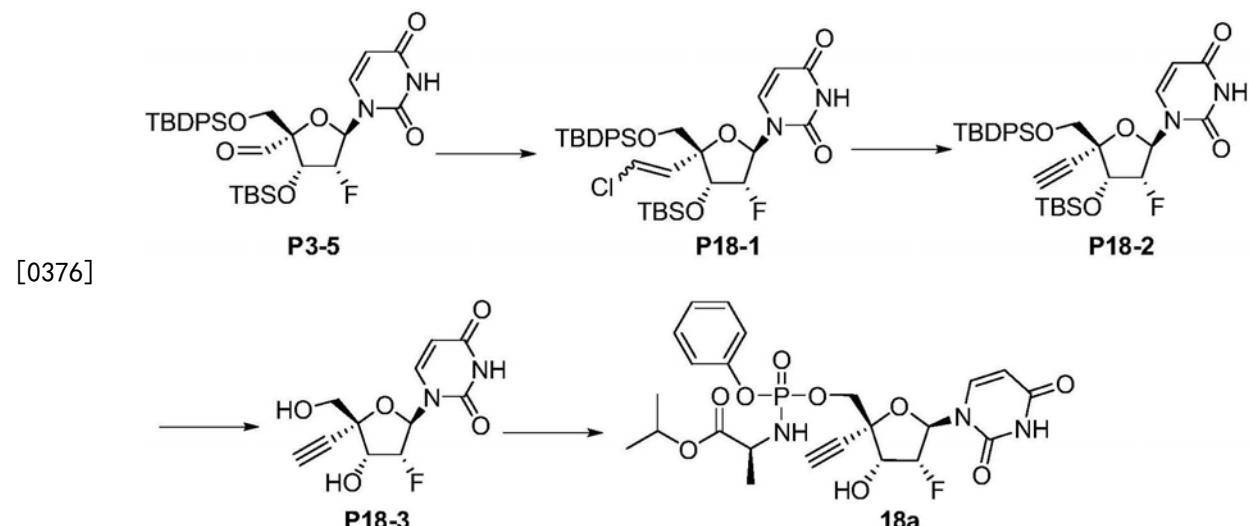


[0372] (P17-1)的制备:在R.T.下,向P3-7 (1.4g, 2.3mmol)的MeOH (50mL)溶液加入NH₄F (8.0g)。将反应混合物回流过夜。在冷却至R.T.后,将混合物过滤,并将滤液浓缩。通过硅胶柱层析 (10% MeOH的DCM溶液) 纯化粗产物以产生白色固体形式的P17-1 (410mg, 77.8%)。

[0373] (P17)的制备:在-78℃下,向搅拌的P17-1 (60mg, 0.19mmol)的无水THF (3mL)溶液滴加t-BuMgCl (0.38mL, 1M的THF) 溶液。将混合物在0℃下搅拌30min并重新冷却至-78℃。滴加(异丙氧基-L-丙氨酸基)氯磷酸苯酯 (104mg, 0.4mmol)的THF (0.5mL) 溶液。在加入后,将混合物在25℃下搅拌16小时。在0℃下,使用HCOOH (80%水溶液)淬灭反应。将溶剂去除,并在硅胶上 (DCM:MeOH=50:1至10:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物17a (两种P异构体的混合物, 11.0mg, 11%)。¹H NMR (MeOD , 400MHz) $\delta 7.71 (2\text{d}, J=8.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.17\text{--}7.37 (\text{m}, 5\text{H})$, $5.98\text{--}6.07 (\text{m}, 2\text{H})$, $5.61, 5.68 (2\text{d}, J=8.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.53\text{--}5.58 (\text{m}, 1\text{H})$, $5.35\text{--}5.40 (\text{m}, 1\text{H})$, $5.08\text{--}5.10 (\text{m}, 1\text{H})$, $4.93\text{--}4.99 (\text{m}, 1\text{H})$, $4.52\text{--}4.53 (\text{m}, 1\text{H})$, $4.16\text{--}4.21 (\text{m}, 1\text{H})$, $4.06\text{--}4.11 (\text{m}, 1\text{H})$, $3.86\text{--}3.94 (\text{m}, 1\text{H})$, $1.28\text{--}1.34 (\text{m}, 3\text{H})$, $1.20\text{--}1.22 (\text{m}, 6\text{H})$ 。³¹P NMR (MeOD , 162MHz) $\delta 3.72, 3.45$. ESI-LCMS: $m/z 542.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0374] 实施例18

[0375] 化合物(18a)的制备



[0377] (P18-1) 的制备: 在氮气下, 在-70℃下向(氯甲基)三苯基氯化膦(2.1g, 6.0mmol)的无水THF(10mL)溶液滴加n-BuLi(4.6mL, 6.0mmol)。将反应在-70℃下搅拌50mins。在-70℃下加入化合物P3-9(950mg, 1.5mmol)的无水THF(5mL)溶液, 并将反应在0℃下搅拌3小时。通过饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应并使用EtOAc萃取。将有机层分离、干燥并浓缩以产生剩余物。通过在硅胶上的柱层析(使用PE:EtOAc=6:1洗脱)纯化剩余物以产生黄色胶状物形式的P18-1(900mg, 91.2%)。

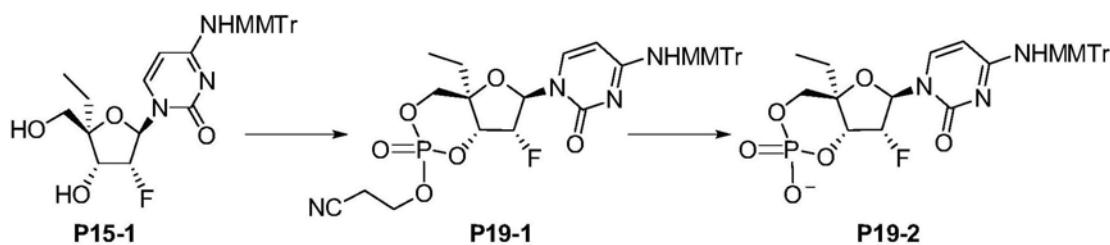
[0378] (P18-2) 的制备: 在氮气下, 在-70℃下向化合物P18-1(600mg, 0.91mmol)的无水THF(18mL)溶液滴加n-BuLi(4.7mL, 10.9mmol)。将反应在-70℃下搅拌3小时。通过饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应并使用EtOAc萃取。将有机层分离、干燥并浓缩以产生剩余物。通过在硅胶上的柱层析(使用PE:EtOAc=8:1~5:1洗脱)纯化剩余物以产生白色固体形式的P18-2(300mg, 53.0%)。

[0379] (P18-3) 的制备: 在R.T.下, 向P18-2(300mg, 0.44mmol)的MeOH(10mL)溶液加入NH₄F(1.0g)。将反应回流3小时。在冷却至R.T.后, 将混合物过滤, 并将滤液真空浓缩。通过在硅胶上的柱层析(使用DCM:MeOH=50:1~30:1洗脱)纯化剩余物以产生白色固体形式的P18-3(135mg, 78.1%)。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.84(d, J=8.0Hz, 1H), 6.06(dd, J₁=1.6Hz, J₂=19.6Hz, 1H), 5.67(d, J=8.4Hz, 1H), 5.18~5.03(m, 1H), 4.50(dd, J₁=5.2Hz, J₂=21.6Hz, 1H), 3.85(d, J=12.4Hz, 1H), 3.72(d, J=12.4Hz, 1H), 3.09(s, 1H)。

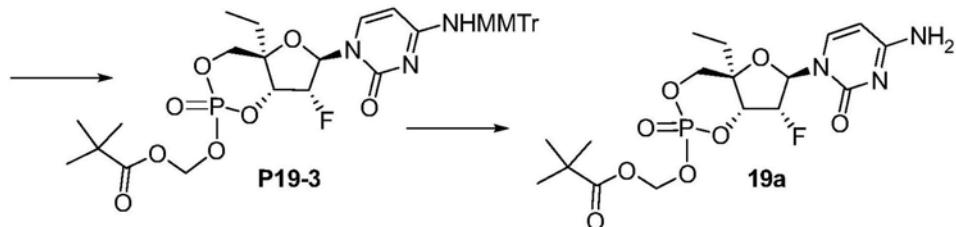
[0380] (18a) 的制备: 在氮气下, 在-70℃下向P18-3(130mg, 0.5mmol)的无水THF(4mL)溶液滴加t-BuMgCl(1.0mL, 1.0mmol)。将反应在R.T.下搅拌30mins。在-70℃下, 加入(异丙氧基-L-丙氨酸基)氯磷酸苯酯的无水THF(1M, 0.8mL, 0.78mmol)溶液, 并将反应混合物在R.T.下搅拌5小时。通过HCOOH淬灭反应, 并将混合物真空浓缩。通过在硅胶上的柱层析(DCM:MeOH=60:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物18a(两种P异构体的混合物, 25mg, 7.7%)。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.64, 7.60(2d, J=7.6Hz, 1H), 7.32~7.36(m, 2H), 7.16~7.25(m, 3H), 5.95~6.01(m, 1H), 5.67, 5.62(2d, J=8.0Hz, 1H), 5.10~5.25(m, 1H), 4.93~4.97(m, 1H), 4.49~4.59(m, 1H), 4.33~4.42(m, 1H), 4.24~4.29(m, 1H), 3.86~3.94(m, 1H), 3.25, 3.22(2s, 1H), 1.28~1.34(m, 3H), 1.20~1.23(m, 6H); ESI-MS:m/z 540.2[M+H]⁺。

[0381] 实施例19

[0382] 化合物(19a)的制备



[0383]



[0384] (P19-1) 的制备: 将 P15-2 (1.2g, 2.2mmol) 溶于干燥的乙腈 (20mL), 并加入 0.45M 四唑 (24.0mL, 11.0mmol) 和 3-(双(二异丙基氨基)膦基氧基)丙腈 (1.13g, 3.74mmol)。在 R.T. 下, 在 N₂ 下将反应混合物搅拌 1 小时。加入 TBDPH (2.7mL, 15mmol), 并将混合物搅拌 1 小时。通过 Na₂S₂O₃ 溶液淬灭反应并使用 EA 萃取。在 Na₂S₂O₄ 上干燥有机层并浓缩。通过硅胶上的柱 (DCM:MeOH = 100:1 至 40:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 P19-1 (759mg, 52%)。

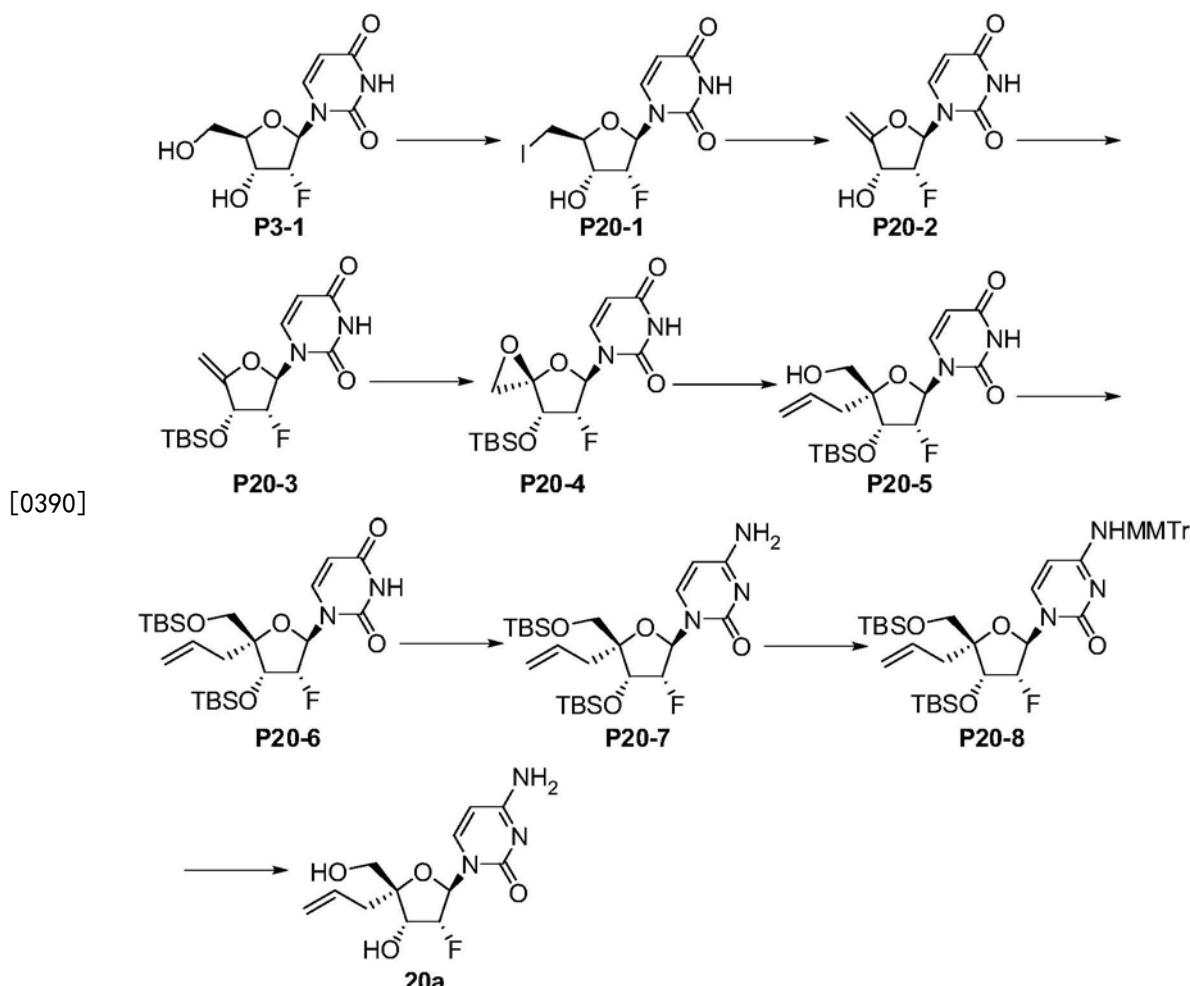
[0385] (P19-2) 的制备: 将 P19-1 (750mg, 1.14mmol) 溶于饱和 NH₃ 的 MeOH 溶液。将混合物在 R.T. 下搅拌 2 小时。将溶液浓缩至干燥以产生黄色固体形式的粗 P19-2 (662mg, 100%)。¹H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.12–7.29 (m, 12H), 6.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.29 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.88 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.42–4.45 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.64–1.91 (m, 2H), 1.10–1.13 (m, 2H), 0.83–0.86 (m, 3H)。³¹P NMR (CD₃OD, 400MHz) δ –4.48; 负-ESI-LCMS: m/z 606 [M-H]⁻。

[0386] (P19-3) 的制备: 使用吡啶将 P19-2 (292mg, 0.47mmol) 共蒸发两次并溶于无水 DMF (0.5mL)。加入 DIPEA (1.2mL), 随后加入 2,2-二甲基-丙酸碘甲酯 (680mg, 2.8mmol)。在 N₂ 下将反应混合物在 R.T. 下搅拌 16 小时。通过 Na₂S₂O₃ 溶液淬灭反应并使用 EA 萃取。在 Na₂S₂O₄ 上干燥有机层并浓缩。通过硅胶上的柱 (DCM:MeOH = 100:1 至 30:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 P19-3 (95mg, 30%)。

[0387] (19a) 的制备: 将 P19-3 (95mg, 0.13mmol) 溶于 80% HCOOH 水溶液, 并将混合物在 R.T. 下搅拌 16 小时。将溶剂去除, 并通过 RP HPLC (MeCN 和 0.1% HCOOH 的水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物 19a (10mg, 17%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.69 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.84 (d, J = 22.0Hz, 1H), 5.73 (d, J = 14.0Hz, 2H), 5.52 (d, J = 5.2Hz, 1H), 5.13–5.22 (m, 1H), 4.53–4.61 (m, 1H), 4.31 (d, J = 9.6Hz, 1H), 1.92–2.08 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.03–1.07 (m, 3H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ –7.93; ESI-LCMS: m/z 450 [M+H]⁺。

[0388] 实施例20

[0389] 化合物 (20a) 的制备



[0391] (P20-1) 的制备: 在0℃下,向搅拌的P3-1(20.0g, 81.3mmol)、咪唑(15.9g, 234.0mmol)、 PPh_3 (53.5g, 203.3mmol)和吡啶(90mL)的无水THF(360mL)悬浮液滴加 I_2 (41.3g, 162.6mmol)的THF(350mL)溶液。在加入后,将混合物升温至R.T.并搅拌14小时。使用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(150mL)淬灭溶液并使用EA萃取。在 Na_2SO_4 上干燥有机层并浓缩。在硅胶柱上(DCM:MeOH=100:1至10:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的P20-1(22.1g, 76.4%)。 ^1H NMR(CD_3OD , 400MHz) δ 7.70 (d, J =8.0Hz, 1H), 5.88 (dd, J_1 =1.6Hz, J_2 =20.8Hz, 1H), 5.71 (d, J =8.4Hz, 1H), 5.24 (dd, J_1 =2.0Hz, J_2 =5.2Hz, 1H), 5.10 (dd, J_1 =2.0Hz, J_2 =5.2Hz, 1H), 3.78–3.83 (m, 1H), 3.61–3.65 (m, 1H), 3.44 (dd, J_1 = J_2 =6.0Hz, 1H)。

[0392] (P20-2) 的制备: 在0℃下,在10mins内向搅拌的P20-1(22.1g, 62.1mmol)的无水THF(200mL)溶液滴加DBU(14.2g, 93.1mmol)的THF(50mL)。将混合物在60℃下搅拌6小时。使用 NaHC_03 水溶液(200mL)淬灭反应并使用EA萃取。使用盐水洗涤有机层并在 Na_2SO_4 上干燥。将溶剂去除,并在硅胶柱上(MeOH:DCM=1/100至1/30)纯化剩余物以产生白色固体形式的P20-2(8.7g, 61.5%)。 ^1H NMR(CD_3OD , 400MHz) δ 7.51 (d, J =8.0Hz, 1H), 6.05 (dd, J_1 =1.2Hz, J_2 =17.2Hz, 1H), 5.73 (d, J =8.0Hz, 1H), 5.26 (dd, J_1 =1.2Hz, J_2 =4.8Hz, 1H), 5.13 (dd, J_1 =1.2Hz, J_2 =4.8Hz, 1H), 4.63 (dd, J_1 =2.0Hz, J_2 =3.2Hz, 1H), 4.41 (dd, J_1 = J_2 =2.0Hz, 1H)。

[0393] (P20-3) 的制备: 在0℃下,向搅拌的P20-2(3.2g, 14.0mmol)的无水吡啶(10mL)和DCM(100mL)溶液滴加TBSCl(4.2g, 28.0mmol)溶液。在R.T.下,将搅拌继续18小时。使用DCM

稀释混合物。使用盐水洗涤有机层并在 Na_2SO_4 上干燥。将溶剂去除，并在硅胶柱上(10%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的P20-3(3.4g,70.8%)。

[0394] (P20-4)的制备:在0℃下,向搅拌的 NaHCO_3 的 H_2O (250mL)和丙酮(200mL)溶液加入过硫酸氢钾($30.0 \times 4\text{ g}$)。将混合物升温至R.T.,并在-78℃下在稍微减压下收集蒸馏物(120mL)以产生DMDO的丙酮溶液。在-40℃下,向搅拌的P20-3(250.0mg,0.7mmol)的DCM(20mL)溶液加入DMDO(120mL)溶液和 MgSO_4 。将混合物升温至R.T.,然后搅拌2小时。将溶液过滤,并将滤液直接用于下一步。

[0395] (P20-5)的制备:在-40℃下,向搅拌的P20-4(500.0mg,1.4mmol)的无水DCM(50mL)溶液加入烯丙基-三甲基-硅烷(760.0mg,6.7mmol)和 SnCl_4 (1.2g,4.5mmol)。将混合物升温并在0℃下搅拌1小时。使用饱和 NaHCO_3 淬灭反应并使用DCM萃取。在 Na_2SO_4 上干燥有机层并浓缩。在硅胶柱上(20~50%EA的PE)纯化剩余物以产生白色泡沫形式的P20-5(120mg,41%)。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD ,400MHz) δ 8.01(d, $J=8.4\text{ Hz}$,1H),6.12(dd, $J_1=3.6\text{ Hz}$, $J_2=15.2\text{ Hz}$,1H),5.87-5.96(m,1H),5.71(d, $J=8.4\text{ Hz}$,1H),5.06-5.22(m,3H),4.60(dd, $J_1=5.6\text{ Hz}$, $J_2=14.4\text{ Hz}$,1H),3.72(d, $J=11.6\text{ Hz}$,1H),3.48(d, $J=11.6\text{ Hz}$,1H),2.62-2.67(m,1H),2.23-2.29(m,1H);ESI-LCMS: $m/z=422[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0396] (P20-6)的制备:在R.T.下,向搅拌的P20-5(270.0mg,0.7mmol)的干燥DCM溶液加入咪唑(400.0mg,5.9mmol)和TBSCl(390.0mg,2.6mmol)。将混合物在R.T.下搅拌18小时。使用EA稀释溶液。使用盐水洗涤溶剂并在 Na_2SO_4 上干燥。将溶剂去除,并在硅胶柱上(20~40%EA的PE)纯化剩余物以产生白色泡沫形式的化合物P20-6(280mg,80.7%)。ESI-LCMS: $m/z=537[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

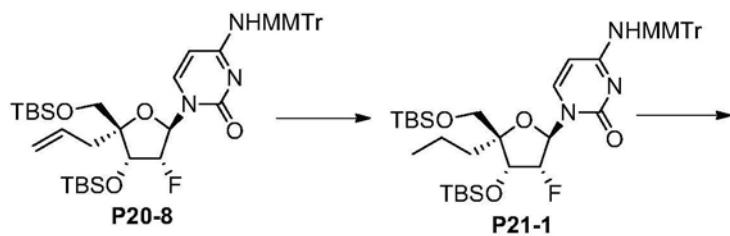
[0397] (P20-7)的制备:在R.T.下,向搅拌的P20-6(280.0mg,0.5mmol)的干燥MeCN溶液加入TPSC1(350.0mg,1.2mmol)、 NEt_3 (400.0mg,4.0mmol)和DMAP(270.0mg,2.2mmol)。将混合物在R.T.下搅拌18小时。使用氨水淬灭溶液。使用盐水洗涤有机层并在 Na_2SO_4 上干燥。将溶剂去除,并通过TLC(使用EA)纯化剩余物以产生化合物白色泡沫形式的P20-7(240.0mg,85.7%)。ESI-LCMS: $m/z=514[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0398] (P20-8)的制备:在R.T.下,向搅拌的P20-7(270.0mg,0.5mmol)的干燥DCM溶液加入 AgNO_3 (1.5g,8.8mmol)、MMTrCl(450.0mg,1.5mmol)和三甲吡啶(500.0mg,4.1mmol)。将混合物在R.T.下搅拌18小时。使用DCM稀释溶液。使用盐水洗涤有机层并在 Na_2SO_4 上干燥。将溶剂去除,并在硅胶柱上(20~40%EA的PE)纯化剩余物以产生白色泡沫形式的化合物P20-8(300mg,81.6%)。ESI-LCMS: $m/z=786[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

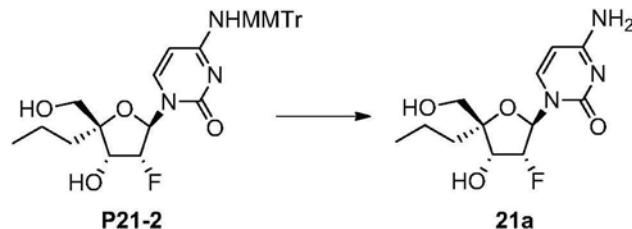
[0399] (20a)的制备:向搅拌的P20-8(170.0mg,0.3mmol)的干燥MeOH溶液加入 NH_4F (300.0mg,8.1mmol),并将混合物回流24小时。在减压下去除溶剂,并在硅胶柱上(2~5%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生粗产物。通过RP HPLC(水和0.1%HCOOH的MeCN)进一步纯化粗产物以产生白色固体形式的化合物20a(47.0mg,49.8%)。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD ,400MHz) δ 8.13(d, $J=8.4\text{ Hz}$,1H),6.12(dd, $J_1=3.2\text{ Hz}$, $J_2=12.0\text{ Hz}$,1H),5.87-5.97(m,2H),4.98-5.14(m,3H),4.45(dd, $J_1=5.2\text{ Hz}$, $J_2=17.6\text{ Hz}$,1H),3.71(d, $J=11.6\text{ Hz}$,1H),3.54(d, $J=11.6\text{ Hz}$,1H),2.54-2.59(m,1H),2.33-2.39(m,1H);ESI-LCMS: $m/z=286[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0400] 实施例21

[0401] 化合物(21a)的制备



[0402]

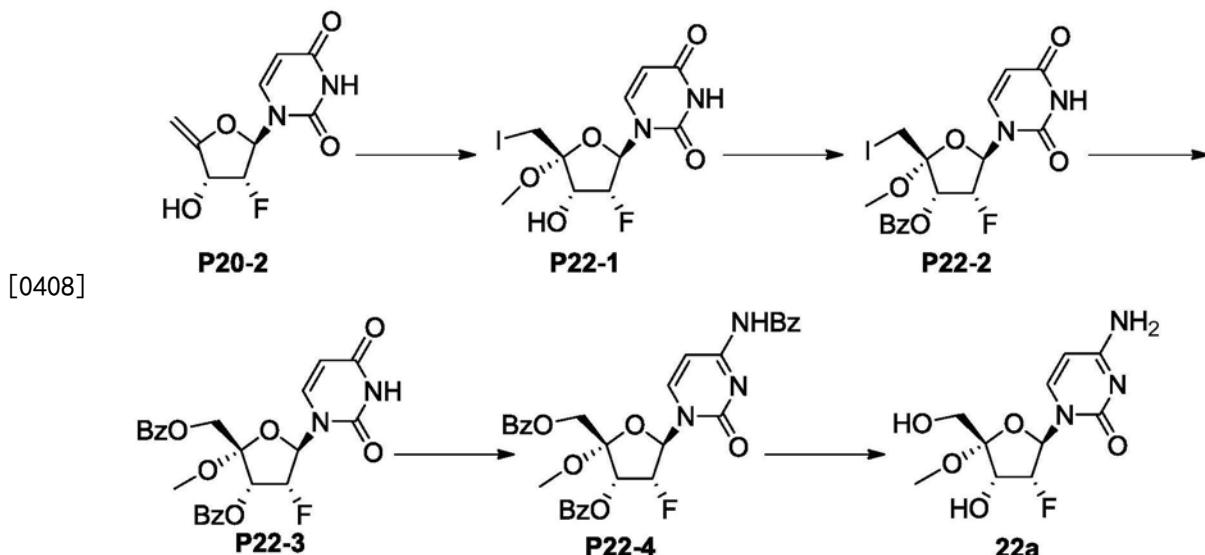


[0403] (P21-1) 的制备: 向搅拌的 P20-8 (250.0mg, 0.3mmol) 的 MeOH 溶液加入 Pd/C (500.0mg), 并在 R.T. 下, 在 H₂ (气球) 下将混合物搅拌 18 小时。将反应过滤, 并在减压下去除溶剂。通过制备 TLC (30% EtOAc 的 PE) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的 P21-1 (210.0mg, 84.0%)。

[0404] (P21-2) 的制备: 向搅拌的 P21-1 (210.0mg, 0.3mmol) 的干燥 THF 溶液加入 TBAF (1mL, 1mmol), 并将混合物在 R.T. 下搅拌 18 小时。在减压下去除溶剂, 并通过制备 TLC (30% EtOAc 的 PE) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的化合物 21a (111.2mg, 74.6%)。¹H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.75 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.83–7.32 (m, 14H), 6.25 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.95 (dd, J₁=4.8Hz, J₂=14.8Hz, 1H), 5.48 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.86–5.15 (m, 2H), 4.15–4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.38–3.49 (m, 2H), 1.24–1.58 (m, 4H), 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H); ESI-MS: m/z 560 [M+H]⁺。

[0405] (P21) 的制备: 将化合物 P21-2 (81mg) 溶于甲酸 (80%) 和水 (20%) 的混合物 (5mL)。将生成的溶液在 R.T. 下搅拌 3 小时, 然后浓缩。使用甲醇/甲苯将剩余物共蒸发三次。使用 5–12% 甲醇的 DCM 溶液在硅胶上层析产生两种化合物的混合物, 使用一滴浓氨水将其溶于甲醇并浓缩。在使用 5–12% 甲醇的 DCM 溶液的硅胶上纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物 21a (27mg); ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.05 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.06 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=16Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.10 (dd, J=3.2, 5.2Hz, 0.5H), 4.96 (dd, 3.2, 5.2Hz, 0.5H), 4.42 (dd, J=5.6, 17.2Hz, 1H), 3.67 (dd, J=11.6, 76Hz, 2H), 1.70–1.79 (m, 1H), 1.31–1.61 (m, m, 3H), 0.94 (t, J=6.8Hz, 3H)。MS: m/z 417 [M+2-甲基庚胺]⁺。

[0406] 实施例22[0407] 化合物 (22a) 的制备



[0409] (P22-1) 的制备: 在R.T.下,向P20-2 (5.23g, 23.1mmol) 的无水MeOH (50mL) 溶液加入PbCO₃ (12.7g, 46.3mmol)。然后,在0℃下滴加I₂ (11.7g, 46.3mmol) 的MeOH (10mL) 溶液。将反应混合物在R.T.下搅拌过夜。使用Na₂S₂O₃淬灭反应并溶于EA。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。通过柱 (DCM/MeOH=100/1至20/1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P22-1 (5.6g, 71.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.88 (dd, J₁=J₂=7.6Hz, 1H), 5.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.24 (dd, J₁=4.4Hz, J₂=6.4Hz, 1H), 5.11 (dd, J₁=6.4Hz, J₂=6.0Hz, 1H); 4.65 (dd, J₁=20.0Hz, J₂=20.4Hz, 1H), 3.67 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.54 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.43 (s, 3H)。

[0410] (P22-2) 的制备: 在0℃下,向搅拌的P22-1 (5.6g, 14.5mmol) 的无水吡啶 (20mL) 溶液滴加BzCl (2.9g, 20.9mmol)。将混合物在R.T.下搅拌10小时。使用H₂O淬灭反应,并将溶液浓缩。将剩余物溶于EA并使用饱和NaHCO₃洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。在硅胶柱上 (20~40% EA的PE) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的P22-2 (4.9g, 74.2%)。

[0411] (P22-3) 的制备: 将P22-2 (4.9g, 10.0mmol)、BzONa (14.4g, 100mmol) 和15-冠-5 (22.0g, 100mmol) 溶于DMF (200mL)。将混合物在60~70℃下搅拌3天。通过过滤去除沉淀,并使用EA稀释滤液。使用盐水洗涤溶剂并在Na₂SO₄上干燥。将溶剂去除,并在硅胶柱上 (20~60% EA的PE) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的P22-3 (2.3g, 47.9%)。

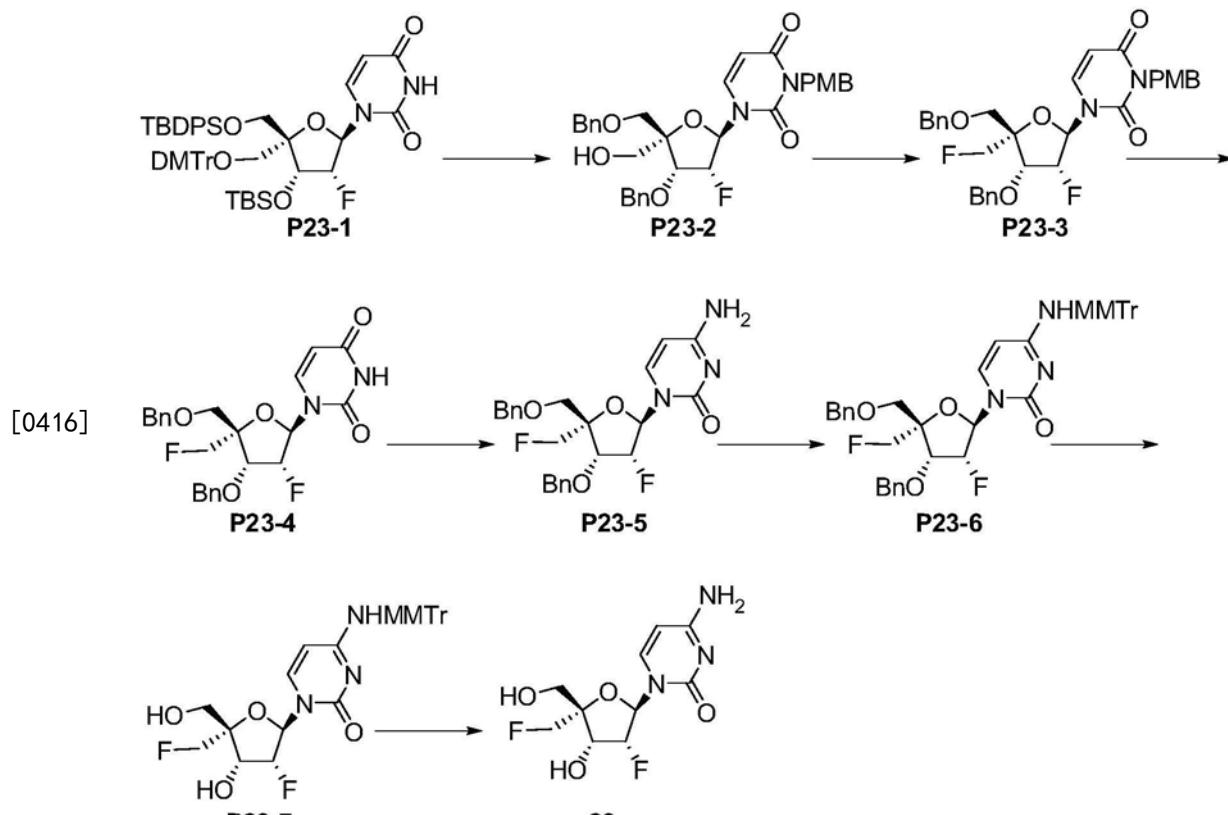
[0412] (P22-4) 的制备: 将P22-3 (2.3g, 4.8mmol)、DMAP (1.2g, 9.6mmol)、TPSCl (2.9g, 9.6mmol) 和Et₃N (0.97g, 9.6mmol) 悬浮于MeCN (10mL)。将混合物在R.T.下搅拌14小时。将NH₃的THF (在0℃下饱和, 100mL) 加入至混合物,并将混合物在R.T.下搅拌2小时。将溶剂去除,并通过柱 (DCM/MeOH=100:1至50:1) 纯化剩余物以产生粗产物 (1.2g)。将粗产物溶于吡啶,并加入BzCl (0.42g, 3.0mmol)。将混合物在R.T.下搅拌16小时并使用水淬灭。将溶剂去除,并在硅胶柱上 (PE:EA=2:1至1:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的P22-4 (460mg, 31%)。

[0413] (22a) 的制备: 将P22-4 (0.46g, 0.8mmol) 溶于饱和甲醇铵 (100mL),并将混合物在R.T.下搅拌14小时。将溶剂去除,并将剩余物溶于H₂O并使用DCM洗涤。将水相冻干并通过制备HPLC (0.1% 甲酸的水/乙腈) 进一步纯化以产生白色固体形式的化合物22a (145mg, 78.9%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.03 (d, J=18.4Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.86~5.00 (m, 1H), 4.49 (dd, J₁=23.2Hz, J₂=22.8Hz, 1H), 3.90 (d, J=

12.0Hz, 1H) , 3.66 (d, J=12.0Hz, 1H) , 3.41 (s, 3H) ; ESI-MS:m/z 276 [M+H]⁺。

[0414] 实施例23

[0415] 化合物(23a)的制备



[0417] (P23-2)的制备:向溶液P23-1 (3.1g, 4.5mmol) 的DMF (30mL) 加入无水K₂CO₃ (1.24g, 9.03mmol) 和PMBC1 (1.40g, 9.03mmol)。将混合物在环境温度下搅拌过夜。使用水淬灭反应并使用EA萃取。将有机层浓缩，并在硅胶柱上 (PE:EA=10:1至4:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的中间体 (2.36g, 74.8%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.29–7.88 (m, 23H) , 6.83–6.98 (m, 6H) , 6.35–6.45 (m, 1H) , 4.51–5.50 (m, 6H) , 3.89–3.95 (m, 9H) , 3.66–3.71 (m, 2H) , 3.03 (d, J=11.2Hz, 1H) , 1.21 (s, 9H) , 0.89 (m, 9H) , 0.01–0.11 (m, 6H)。将中间体用于下一步。

[0418] 在R.T. 下向搅拌的中间体 (11.0g, 10.47mmol) 的无水THF (100mL) 溶液加入TBAF (8.20g, 31.42mmol)，并将混合物在R.T. 下搅拌5小时。将溶液去除，并在硅胶柱上 (PE:EA=5:1至1:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的第二中间体 (5.99g, 82%)。

[0419] 在0℃下，向搅拌的第二中间体 (500mg, 0.716mmol) 的无水DMF (10mL) 溶液滴加NaH (51.5mg, 2.14mmol) 和BnBr (365mg, 2.14mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌过夜。使用水淬灭溶液并使用EA萃取。在硅胶柱上 (PE:EA=10:1至4:1) 纯化浓缩的有机相以产生白色固体形式的第三中间体 (496mg, 79%)。

[0420] 在R.T. 下将第三中间体 (2.5g, 2.84mmol) 溶于80% HOAc (25mL)，并将混合物在R.T. 下搅拌过夜。使用MeOH淬灭反应，并将溶剂去除。在硅胶柱上 (PE:EA=5:1至1:1) 纯化粗物质以产生白色固体形式的P23-2 (1.2g, 73%)。

[0421] (P23-3)的制备:在-78℃下，向搅拌的DAST (1.39g, 8.68mmol) 的无水甲苯 (15mL) 溶液滴加P23-2 (1.0g, 1.73mmol) 溶液。将混合物在-78℃下搅拌30mins。将溶液逐渐加热至

60℃,然后搅拌过夜。将混合物倾入饱和Na₂CO₃溶液。在硅胶柱上(PE:EA=10:1至4:1)纯化浓缩的有机相以产生白色固体形式的P23-3(449mg,45%)。¹H NMR(CD₃OD,400MHz)δ7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.27-7.37(m,12H),6.82-6.84(m,2H),6.14(dd,J=16.8,2.0Hz,1H),5.18-5.50(m,4H),4.96(s,2H),4.45-4.88(m,7H),3.67-3.89(m,5H)。

[0422] (P23-4) 的制备:将P23-3(1.20g,2.07mmol)和CAN(3.41g,6.23mmol)混合物的MeCN:水(3:1、10mL)溶液在R.T.下搅拌过夜。加入盐水(10mL),并使用EA萃取混合物。将合并的有机提取物干燥并在减压下蒸发。通过在硅胶上层析(PE:EA=10:1至2:1)纯化剩余物以产生黄色固体形式的P23-4(475mg,49.8%)。

[0423] (P23-5) 的制备:在R.T.下向搅拌的P23-4(550mg,210mmol)的无水MeCN(10mL)溶液加入TPSCl(725mg,2.40mmol)、DMAP(293mg,2.40mmol)和TEA(242mg,2.40mmol),并将混合物在R.T.下搅拌过夜。加入NH₄OH(25mL),并将混合物搅拌2小时。将溶剂去除,并在硅胶柱上(PE:EA=8:1至2:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的P23-5(700mg粗物质)。¹H NMR(CD₃OD,400MHz)δ7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.27-7.36(m,10H),6.13(dd,J₁=17.2Hz,J₂=2.0Hz,1H),5.48-5.53(m,1H),5.11-5.26(m,1H),4.44-4.74(m,7H),3.89(dd,J₁=10.4Hz,J₂=2.0Hz,1H),3.69(dd,J₁=10.8Hz,J₂=1.6Hz,1H)。

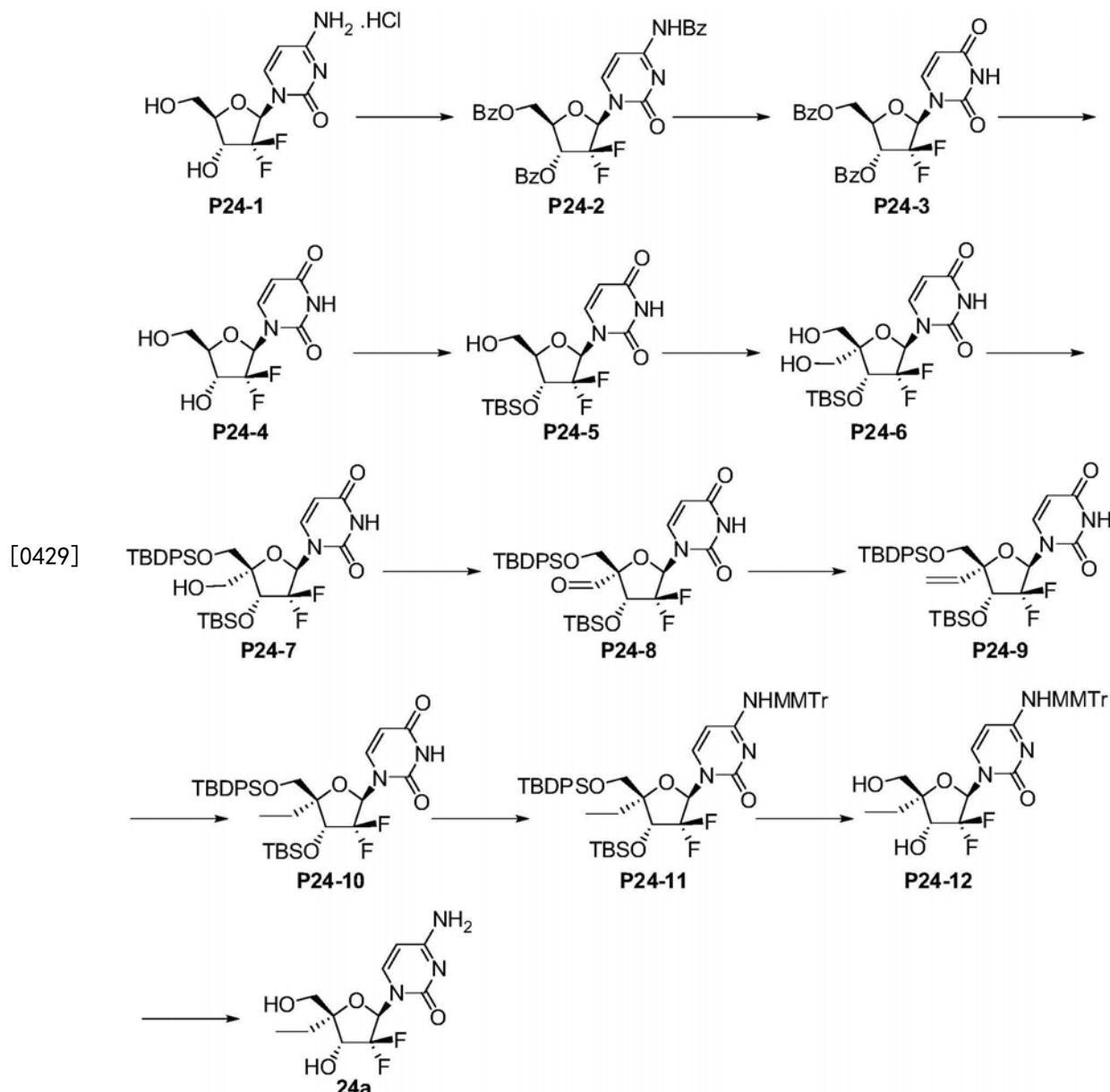
[0424] (P23-6) 的制备:在R.T.下向搅拌的P23-5(1.0g,2.18mmol)的无水DCM(15mL)溶液加入MMTrCl(2.02g,6.56mmol)和AgNO₃(1.11g,6.56mmol),并将混合物在R.T.下搅拌过夜。将固体滤除并使用DCM洗涤。使用盐水洗涤滤液并在Na₂SO₄上干燥。将有机相浓缩,并在硅胶柱上(PE:EA=8:1至2:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的P23-6(520mg,41%)。

[0425] (P23-7) 的制备:向搅拌的P23-6(520mg,0.713mmol)的丙酮溶液加入甲酸铵(2.0g,31.7mmol,inportions)和10%钯/碳(1.0g)。将混合物回流12小时。将催化剂滤除并使用溶剂洗涤。将滤液加入EA并使用盐水洗涤。通过柱层析(DCM:MeOH=100:1至15:1)和制备TLC纯化浓缩的有机相以产生白色固体形式的P23-7(270mg,69.0%)。¹H NMR(CD₃OD,400MHz)δ8.54(s,1H),7.73(d,J=7.6Hz,1H),7.13-7.32(m,12H),6.83(d,J=8.4Hz,2H),6.29(d,J=7.6Hz,1H),5.99-6.04(m,1H),5.82(d,J=5.6Hz,1H),5.39(t,J=5.2Hz,1H),5.09(t,J=5.2Hz,1H),4.32-4.58(m,3H),3.54-3.72(m,5H)。ESI-MS:m/z 549.6[M+H]⁺。

[0426] (23a) 的制备:在R.T.下将P23-7(130mg,0.236mmol)溶于80%HCOOH(20mL),并将混合物在50℃下搅拌12小时。将溶剂去除,并使用甲苯将剩余物共蒸发两次。在60℃下将剩余物重新溶于MeOH(20mL)并继续搅拌48小时。将溶剂去除,并通过柱层析(DCM:MeOH=100:1至10:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物23a(45mg,69.0%)。¹H NMR(CD₃OD,400MHz)δ8.00(d,J=7.6Hz,1H),6.13(dd,J₁=16.0Hz,J₂=4.0Hz,1H),5.89(d,J=7.6Hz,1H),5.18-5.21(m,1H),5.05-5.07(m,1H),4.60(s,1H),4.51-4.57(m,2H),3.84(dd,J₁=12.0Hz,J₂=2.0Hz,1H),3.75(dd,J₁=12.0Hz,J₂=2.0Hz,1H)。ESI-MS:m/z 277.8[M+H]⁺,554.8[2M+H]⁺。

[0427] 实施例24

[0428] 化合物(24a) 的制备



[0430] (P24-2) 的制备: 在25℃下向P24-1 (30.0g, 100.0mmol) 的吡啶 (300mL) 溶液加入BzCl (56.0g, 400mmol)。将混合物在25℃下搅拌15小时。将混合物浓缩并通过柱层析 (PE:EA = 20:1至2:1) 纯化以产生粗P24-2 (55.0g, 81%)。

[0431] (P24-3) 的制备: 将P24-2 (55.0g, 92mmol) 溶于80% H₂OAc水溶液，并将混合物回流14小时。在减压下去除溶剂，并使用甲苯共蒸发剩余物。在硅胶柱上 (PE/EA = 4:1至2:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P24-3 (39.2g, 83%)。

[0432] (P24-4) 的制备: 将P24-3 (39.2g, 83mmol) 溶于饱和甲醇铵，并将生成的溶液在R.T. 下搅拌15小时。将溶剂去除，并在硅胶柱上 (DCM/MeOH = 50:1至20:1) 纯化剩余物以产生P24-4 (21.0g, 95.8%)。

[0433] (P24-5) 的制备: 在0℃下，向P24-4 (21.0g, 79.5mmol) 的吡啶 (250mL) 溶液加入DMTrCl (28.2g, 83.5mmol)。将溶液在R.T. 下搅拌15小时。使用MeOH淬灭反应并在减压下浓缩至干燥。将剩余物溶于Et₂OAc并使用水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。将剩余物溶于DCM (300mL)。加入咪唑 (13.6g, 200mmol) 和TBSCl (30.0g, 200mmol)。将反应混合物在R.T. 下

搅拌12小时。使用NaHCO₃和盐水洗涤反应混合物。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。将剩余物(48.5g, 79.5mmol)溶于80%HOAc水溶液(400mL)。将混合物在R.T.下搅拌20小时。使用EtOAc稀释混合物并使用NaHCO₃溶液和盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并通过硅胶柱层析(1-2%MeOH的DCM溶液)纯化以产生白色固体形式的P24-5(21.0g, 70%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.14 (dd, J₁=6.0Hz, J₂=10.0Hz, 1H), 5.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.88 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=5.2Hz, 1H), 3.72 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=5.2Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.15 (m, 6H)。ESI-MS:m/z 379.1 [M+H]⁺。

[0434] (P24-6)的制备:在R.T.下,向P24-5(21.0g, 55.6mmol)的无水CH₃CN(200mL)溶液加入IBX(17.1g, 61.1mmol)。将反应混合物回流1小时,然后冷却至0℃。将沉淀滤除,并将滤液浓缩以产生黄色固体形式的醛(21.0g, 55.6mmol)。向醛(21.0g, 55.6mmol)的二氧六环(200mL)溶液加入37%CH₂O(22.2mL, 222.4mmol)和2N NaOH水溶液(55.6mL, 111.2mmol)。将混合物在R.T.下搅拌2小时,然后使用AcOH中和至pH=7。向反应加入EtOH(50mL)和NaBH₄(12.7g, 333.6mmol)。将混合物在R.T.下搅拌30mins。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应。使用EA萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析(1-3%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的P24-6(13.5g, 59.5%)。

[0435] (P24-7)的制备:在0℃下,向P24-6(13.5g, 33.1mmol)的DCM(100mL)溶液加入吡啶(20mL)和DMTrCl(11.2g, 33.1mmol)。将溶液在25℃下搅拌3小时,然后使用MeOH(30mL)处理。将溶剂去除,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=300:1至100:1)纯化剩余物以产生剩余物。将剩余物溶于无水吡啶(150mL)并加入TBDPSCl(16.5g, 60mmol)和AgNO₃(10.2g, 60mmol)。将混合物在25℃下搅拌15小时,然后过滤并浓缩。将混合物溶于EtOAc并使用盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层。通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=300:1至100:1)纯化产生黄色固体形式的产物(16.2g, 85.3%)。将固体溶于80%HOAc水溶液(400mL)。将混合物在R.T.下搅拌15小时。使用EtOAc稀释混合物并使用NaHCO₃溶液和盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=200:1至50:1)纯化以产生白色固体形式的P24-7(9.5g, 86.5%)。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.39-7.70 (m, 11H), 6.34-6.38 (m, 1H), 5.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.79 (dd, J₁=10.0Hz, J₂=16.0Hz, 1H), 4.14 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=11.6Hz, 1H), 3.48-3.84 (m, 2H), 3.49 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=11.6Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

[0436] (P24-8)的制备:在氮气下,在0℃下向P24-7(6.0g, 9.3mmol)的无水DCM(80mL)溶液加入戴斯-马丁氧化剂(7.9g, 18.6mmol)。将反应在R.T.下搅拌1小时。真空去除溶剂,并使用乙醚(50mL)研磨剩余物。通过MgSO₄垫过滤混合物,并使用相等体积的Na₂S₂O₃.5H₂O的饱和NaHCO₃(50mL)搅拌有机溶剂直至有机层变澄清(约10min)。将有机层分离,使用盐水洗涤,并在MgSO₄上干燥。在真空浓缩后,获得红色固体形式的P24-8(5.8g, 98%)。

[0437] (P24-9)的制备:在氮气下,在-70℃下,向甲基三苯基溴化膦(9.6g, 27.0mmol)的无水THF(60mL)混合物加入n-BuLi(10.8mL, 27.0mmol)。将反应在0℃下搅拌30mins。在氮气下,在0℃下滴加P24-8(5.8g, 9.0mmol)的无水THF(20mL)溶液。将反应在R.T.下搅拌12小时。使用NH₄Cl淬灭反应并使用EtOAc萃取。将有机层分离、干燥并浓缩,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=300:1至100:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的P24-9(3.0g, 51%)。

[0438] (P24-10)的制备:在氢气环境下,在25℃下向P24-9(2.9g, 4.5mmol)的无水MeOH(20mL)溶液加入Pd/C(1.4g)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将溶液过滤、蒸发至干燥并在

硅胶柱上 (DCM:MeOH=300:1至100:1) 纯化以产生白色固体形式的P24-10 (2.3g, 79.3%)。

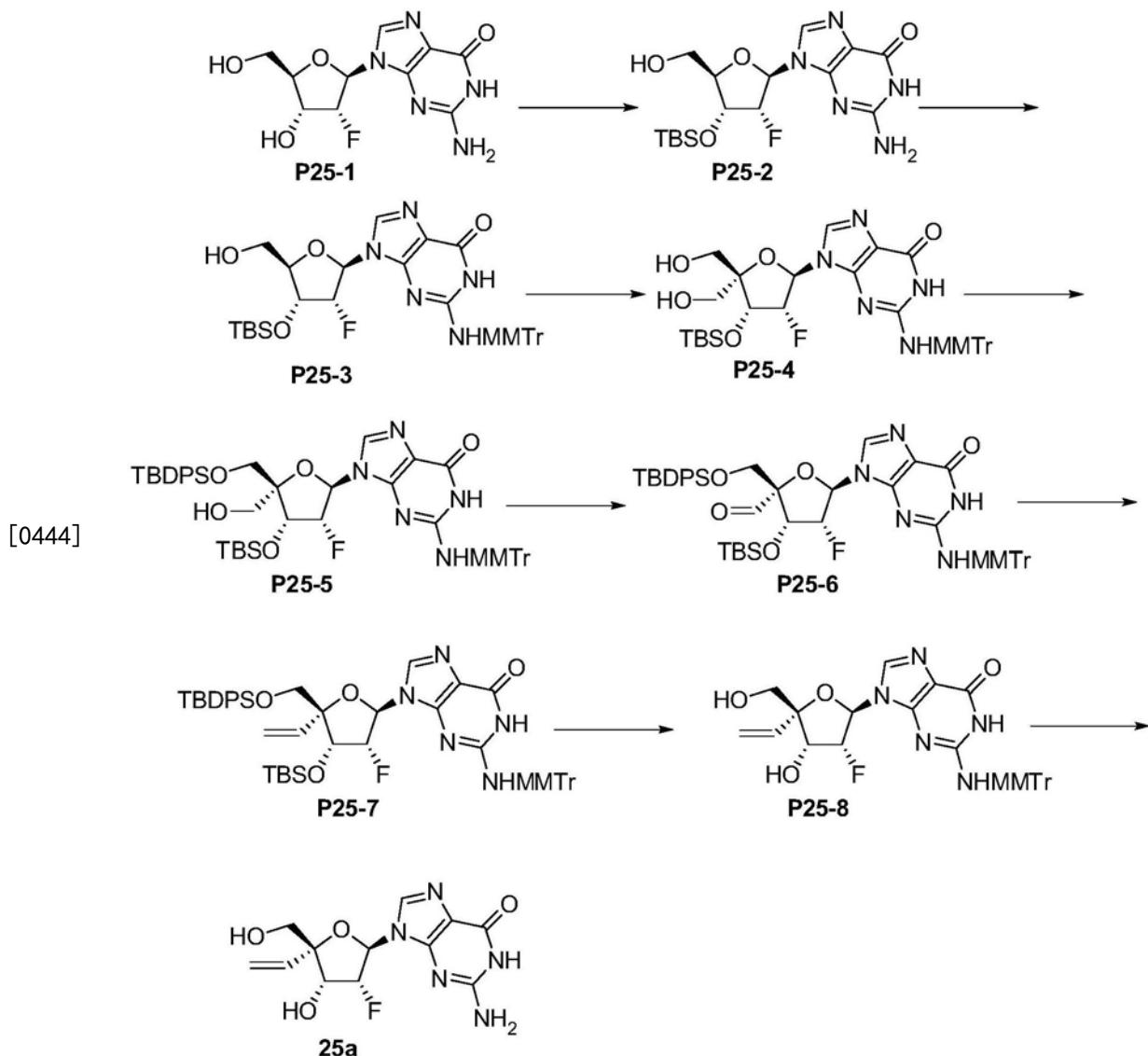
[0439] (P24-11) 的制备: 在R.T. 下, 向P24-10 (1.0g, 1.55mmol) 的无水CH₃CN (20mL) 溶液加入TPSCl (940mg, 3.1mmol) 、DMAP (380mg, 3.1mmol) 和NEt₃ (470mg, 4.6mmol)。将反应在R.T. 下搅拌5小时。加入NH₄OH (8mL), 并将反应搅拌1小时。使用DCM (150mL) 稀释混合物并使用水、0.1M HCl和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将溶剂去除, 并通过硅胶柱层析 (PE:EA=10:1至1:1) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的粗产物 (900mg, 90%)。在R.T. 下, 向粗产物的DCM (10mL) 溶液加入MMTrCl (930mg, 3.0mmol) 、AgNO₃ (510mg, 3.0mmol) 和三甲吡啶 (colliding) (720mg, 6.0mmol)。将反应在R.T. 下搅拌12小时。将反应过滤, 浓缩并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化以产生黄色固体形式的P24-11 (1.1g, 77.6%)。

[0440] (P24-12) 的制备: 在25℃下, 向P24-11 (1.1g, 1.2mmol) 的MeOH (40mL) 溶液加入NH₄F (1.0g, 30mmol) 并在70℃下搅拌15小时。将溶液过滤并蒸发至干燥, 并通过硅胶柱 (DCM:MeOH=200:1至20:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P24-12 (450mg, 66.6%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 88.58 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.13–7.30 (m, 12H), 6.83–6.85 (m, 2H), 6.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.18 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.94 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.22 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.28–4.37 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57–3.62 (m, 1H), 1.39–1.60 (m, 2H), 0.79–0.84 (m, 3H)。ESI-LCMS:m/z 563.6 [M+H]⁺。

[0441] (24a) 的制备: 在25℃下, 将P24-12 (250mg, 0.44mmol) 溶于80% HCOOH的H₂O (6.0g)。将混合物在35℃下搅拌15小时。将溶液蒸发至干燥, 溶于MeOH (30mL) 并在60℃下搅拌12小时。将溶液蒸发至干燥并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=100:1至100:1) 纯化以产生白色固体形式的化合物24a (125.6mg, 97%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.91 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.19 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.90 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.47 (t, J=13.6Hz, 1H), 3.67 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.52 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.73–1.82 (m, 1H), 1.53–1.63 (m, 1H), 0.95 (t, J=7.6Hz, 3H)。ESI-LCMS:m/z 291.9 [M+H]⁺。

[0442] 实施例25

[0443] 化合物(25a) 的制备



[0445] (P25-2) 的制备: 在25℃下,向P25-1(20.0g,70.16mmol)的无水吡啶(200mL)溶液加入咪唑(19.08g,280.7mmol)和TBSCl(42.10g,280.7mmol)。将溶液在25℃下搅拌15小时,然后在减压下浓缩至干燥。使用EtOAc洗涤剩余物以产生白色固体形式的粗产物(36.4g)。将粗产物溶于THF(150mL)和H₂O(100mL),然后加入HOAc(300mL)。将溶液在80℃下搅拌13小时。将反应冷却至R.T.,并在减压下将混合物浓缩至干燥。将剩余物溶解,使用EtOAc洗涤并干燥以产生白色固体形式的P25-2(31.2g,60.9%)。

[0446] (P25-3) 的制备: 向搅拌的P25-2(31.2g,78.2mmol)的无水吡啶(300mL)溶液加入Ac₂O(11.96g,117.3mmol)。将混合物在25℃下搅拌18小时。然后,加入MMTrCl(72.3g,234.6mmol)和AgNO₃(39.9g,234.6mmol)。将溶液在25℃下搅拌15小时。并加入H₂O以淬灭反应。在减压下将溶液浓缩至干燥。将剩余物溶于EtOAc并使用水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并过滤。将滤液真空浓缩以产生剩余物。通过硅胶(DCM:MeOH=200:1至50:1)纯化剩余物以产生物。将产物溶于NH₃/MeOH(300mL),并将混合物在25℃下搅拌20小时。将溶剂去除,并在硅胶柱上(DCM:MeOH=100:1至50:1)纯化剩余物以产生黄色固体形式的P25-3(28.6g,86.5%)。¹H NMR(400MHz,MeOD)δ8.01(s,1H),7.23–7.35(m,12H),6.85–6.87(m,2H),5.60(dd,J₁=11.2Hz,J₂=5.6Hz,1H),4.78–4.94(m,1H),4.44(dd,J₁=8.0Hz,J₂=4.8Hz,1H),

3.78 (s, 3H) , 3.60–3.63 (m, 1H) , 3.50 (dd, $J_1=32.0\text{Hz}$, $J_2=12.0\text{Hz}$, 2H) , 3.32 (s, 3H) , 0.94 (s, 9H) , 0.12–0.14 (m, 6H)。

[0447] (P25-4) 的制备:在20℃下,向P25-3 (7.24g, 10.79mmol) 的无水CH₃CN (100mL) 溶液加入IBX (3.93g, 14.03mmol)。将反应混合物在90℃下回流1小时。将反应过滤,并将滤液浓缩以产生黄色固体形式的醛 (7.1g)。向醛 (7.1g, 10.6mmol) 的二氧六环 (80mL) 溶液加入37% CH₂O (4.2mL, 42.4mmol) 和2N NaOH水溶液 (8.0mL, 15.9mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时,然后使用AcOH中和至pH=7。向反应加入EtOH (30mL) 和NaBH₄ (2.4g, 63.6mmol),然后将反应搅拌30mins。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭混合物。使用EA萃取混合物,并在Na₂SO₄上干燥有机层。将溶剂去除,并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的P25-4 (4.86g, 65.4%)。

[0448] (P25-5) 的制备:在0℃下,向P25-4 (3.8g, 5.4mmol) 的DCM (40mL) 溶液加入吡啶 (10mL) 和DMTrCl (1.8g, 5.4mmol)。将溶液在25℃下搅拌1小时。使用MeOH (15mL) 处理反应混合物并浓缩。通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的单-DMTr保护的中间体 (3.6g, 66.4%)。向中间体的无水吡啶 (30mL) 溶液加入TBDPSCl (2.96g, 10.8mmol) 和AgNO₃ (1.84g, 10.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌15小时。将混合物过滤并浓缩,然后溶于EtOAc并使用盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层,然后浓缩。通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的纯中间体 (3.8g, 85.1%)。在-78℃下,向中间体 (3.6g, 2.9mmol) 的无水DCM (50mL) 溶液加入C₁₂CHCOOH (1.8mL) 的无水DCM (18mL)。将混合物在-10℃下搅拌30mins。使用饱和NaHCO₃水溶液淬灭混合物并使用DCM萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层,然后通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化以产生白色固体形式的P25-5 (2.2g, 80.7%)。

[0449] (P25-6) 的制备:在25℃下,将P25-5 (2.2g, 2.3mol) 加入至戴斯-马丁氧化剂 (2.5g, 5.8mol) 的无水CH₂Cl₂ (30mL) 悬浮液。将混合物在25℃下搅拌4小时。真空去除溶剂,并使用乙醚 (30mL) 研磨剩余物。通过MgSO₄垫过滤混合物。使用相等体积的Na₂S₂O₃.5H₂O的饱和NaHCO₃ (30mL) 搅拌有机溶剂直至有机层变澄清 (约10min)。将有机层分离,使用盐水洗涤,并在MgSO₄上干燥。真空去除溶剂以产生黄色固体形式的P25-6 (2.1g, 95%)。

[0450] (P25-7) 的制备:在-78℃下,在1分钟内向搅拌的甲基-三苯基-溴化膦 (2.3g, 6.6mmol) 的无水THF (30mL) 溶液滴加n-BuLi (2.6mL, 6.6mmol, 2.5M的THF)。将搅拌在0℃下继续1小时。将P25-6 (2.1g, 2.2mmol) 加入至混合物,然后在25℃下搅拌15小时。使用饱和NH₄Cl (50mL) 淬灭反应。使用EtOAc萃取混合物。使用Na₂SO₄干燥合并的有机相、过滤并蒸发至干燥以产生淡黄色油状物。通过柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化油状物以产生白色固体形式的P25-7 (1.6g, 76%)。

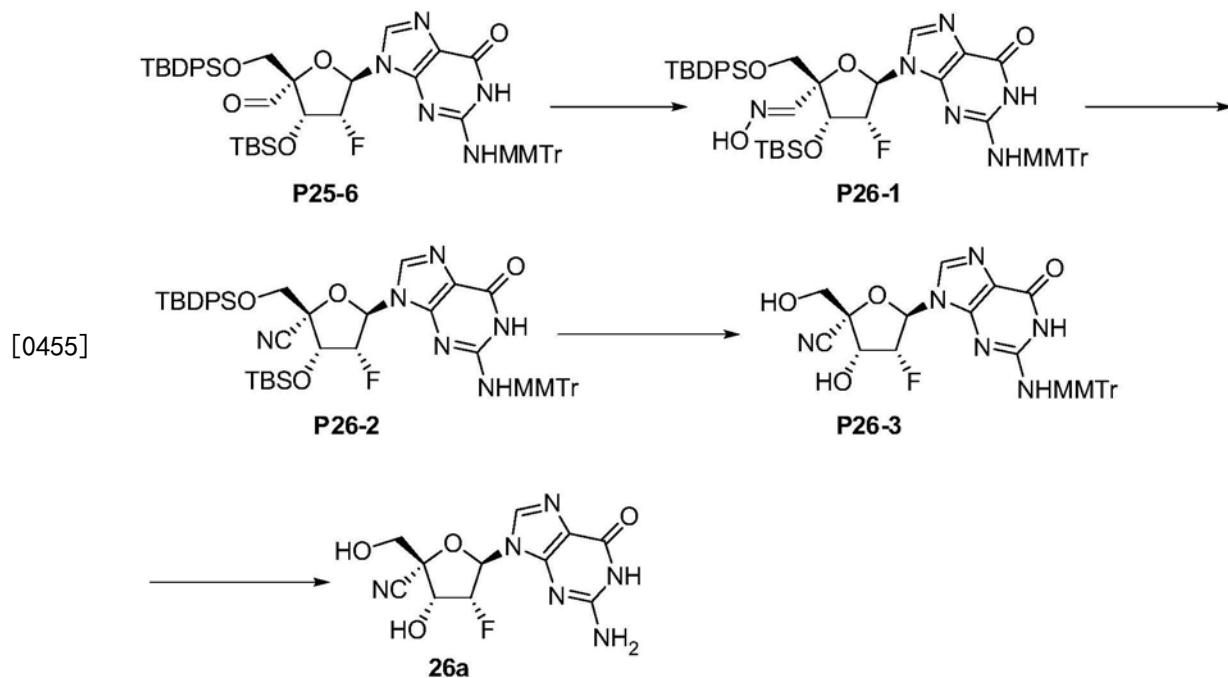
[0451] (P25-8) 的制备:向P25-7 (1.6g, 1.7mmol) 的MeOH (50mL) 溶液加入NH₄F (1.5g, 40mmol),并将混合物在70℃下搅拌15小时。将溶液过滤并蒸发至干燥。通过硅胶柱 (DCM:MeOH=200:1至20:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P25-8 (450mg, 49%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H) , 7.21–7.33 (m, 12H) , 6.82–6.84 (m, 2H) , 5.92 (dd, $J_1=11.2\text{Hz}$, $J_2=17.6\text{Hz}$, 1H) , 5.55–5.59 (m, 1H) , 5.18–5.31 (m, 2H) , 4.54–4.68 (m, 1H) , 4.26–4.33 (m, 1H) , 3.76 (s, 3H) , 3.43 (dd, $J_1=12.4\text{Hz}$, $J_2=36.4\text{Hz}$, 2H)。ESI-LCMS:m/z 584.1 [M+H]⁺。

[0452] (25a) 的制备:将P25-8 (130mg, 0.22mmol) 溶于80% HCOOH并将混合物在25℃下搅

拌1小时。然后将溶液蒸发至干燥。将剩余物溶于MeOH (30mL) 并在60℃下搅拌12小时。然后，将溶液蒸发至干燥，并通过EtOAc洗涤剩余物以产生白色固体形式的P25 (52.3mg, 76%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.03 (s, 1H), 6.17 (dd, J₁=3.2Hz, J₂=16.8Hz, 1H), 6.03 (dd, J₁=11.2Hz, J₂=17.2Hz, 1H), 5.50 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=17.2Hz, 1H), 5.23-5.38 (m, 2H), 4.76 (dd, J₁=4.8Hz, J₂=18.0Hz, 1H), 3.60 (dd, J₁=12.0Hz, J₂=44.8Hz, 2H)。ESI-MS:m/z 334.1 [M+Na]⁺。

[0453] 实施例26

[0454] 化合物(26a)的制备



[0456] (P26-1)的制备: 在25℃下,向搅拌的P25-6 (2.1g, 2.2mmol) 的吡啶溶液加入 HONH₂.HCl (0.61g, 8.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,并通过柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P26-1 (1.8g, 83%)。

[0457] (P26-2)的制备: 在0℃下,向搅拌的P26-1 (1.4g, 1.47mmol) 的DCM溶液加入TEA (0.44g, 4.4mmol) 和甲烷磺酰氯 (0.34g, 2.9mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。使用饱和 NaHCO₃水溶液淬灭混合物并使用DCM萃取。使用Na₂SO₄干燥有机相、过滤并蒸发。通过柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P26-2 (1.1g, 79%)。

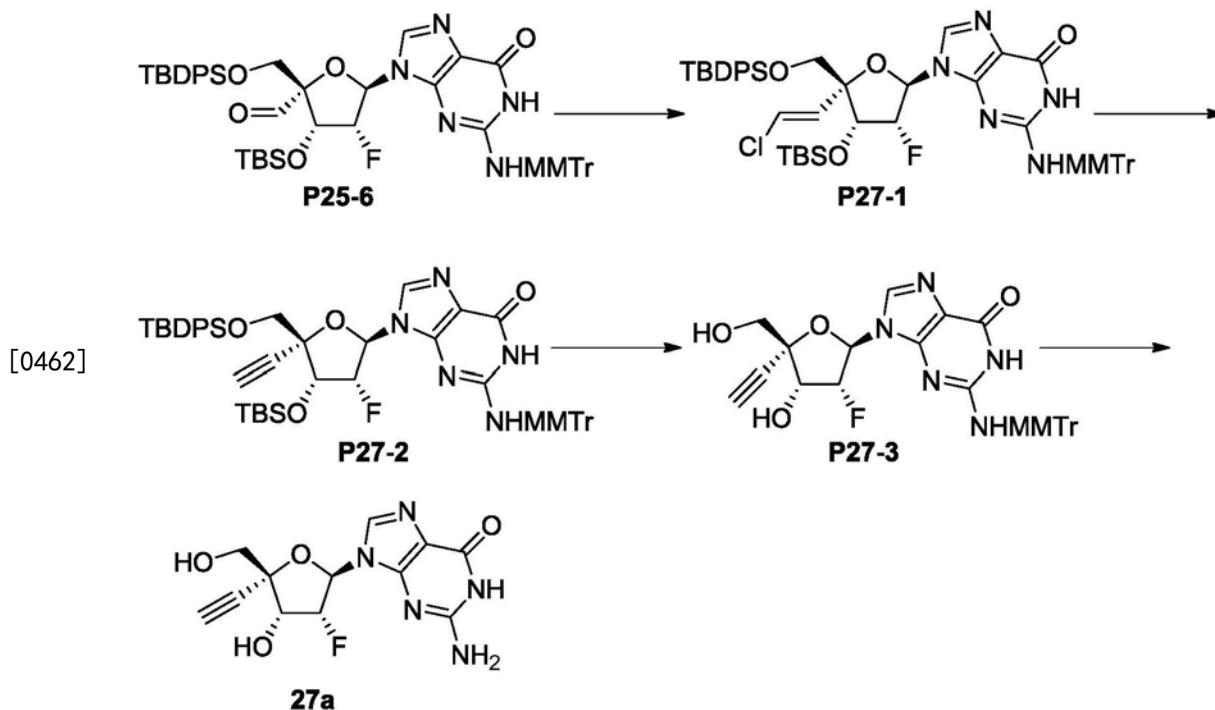
[0458] (P26-3)的制备: 向P26-2 (1.1g, 1.18mmol) 的MeOH (50mL) 溶液加入NH₄F (1.5g, 40mmol), 并将混合物在70℃下搅拌15小时。将溶液过滤并蒸发至干燥。通过硅胶柱 (DCM:MeOH=200:1至20:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P26-3 (400mg, 71%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 12H), 6.86-6.88 (m, 2H), 5.82 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=20.0Hz, 1H), 4.51-4.66 (m, 1H), 3.94 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=20.8Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (dd, J₁=12.4Hz, J₂=42.0Hz, 2H)。ESI-LCMS:m/z 583.1 [M+H]⁺。

[0459] (26a)的制备: 将P26-3 (200mg, 0.34mmol) 溶于80% HCOOH水溶液。将混合物在25℃下搅拌1小时。将溶液蒸发至干燥,溶于MeOH (30mL) 并在60℃下搅拌12小时。将溶剂去除,并通过EtOAc洗涤剩余物以产生白色固体形式的化合物26a (100.4mg, 95%)。¹H NMR (400MHz,

MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.34 (dd, $J_1=2.0\text{Hz}$, $J_2=19.6\text{Hz}$, 1H), 5.49 (ddd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=4.4\text{Hz}$, $J_3=52.4\text{Hz}$, 1H), 5.01 (dd, $J_1=4.8\text{Hz}$, $J_2=20.8\text{Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J_1=12.4\text{Hz}$, $J_2=44.8\text{Hz}$, 2H)。ESI-MS: m/z 311.1 [$M+\text{H}^+$]⁺。

[0460] 实施例27

[0461] 化合物(27a)的制备



[0463] (P27-1)的制备:在-78℃下,在10mins内向搅拌的氯甲基-三苯基-氯化膦(1.9g, 5.4mmol)的无水THF(30mL)溶液滴加n-BuLi(2.16mL, 5.4mmol, 2.5M的THF)。将搅拌在-78℃下继续2小时。加入P25-6(1.7g, 1.8mmol), 并将混合物在25℃下搅拌15小时。使用饱和NH₄Cl(50mL)淬灭反应。使用EtOAc萃取混合物。使用Na₂SO₄干燥合并的有机相、过滤并蒸发至干燥以产生淡黄色油状物。通过柱层析(DCM:MeOH=200:1至50:1)纯化油状物以产生白色固体形式的P27-1(1.2g, 70%)。

[0464] (P27-2)的制备:在-78℃下,在10mins内向搅拌的P27-1(1.2g, 1.3mmol)的无水THF(20mL)溶液滴加n-BuLi(8.0mL, 20mmol, 2.5M的THF)。将搅拌在-78℃下继续4小时。使用饱和NH₄Cl(50mL)淬灭反应。使用EtOAc(50×2mL)萃取混合物。在Na₂SO₄上干燥合并的有机相、过滤并蒸发至干燥。通过柱层析(DCM:MeOH=200:1至50:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的P27-2(1.0g, 83%)。

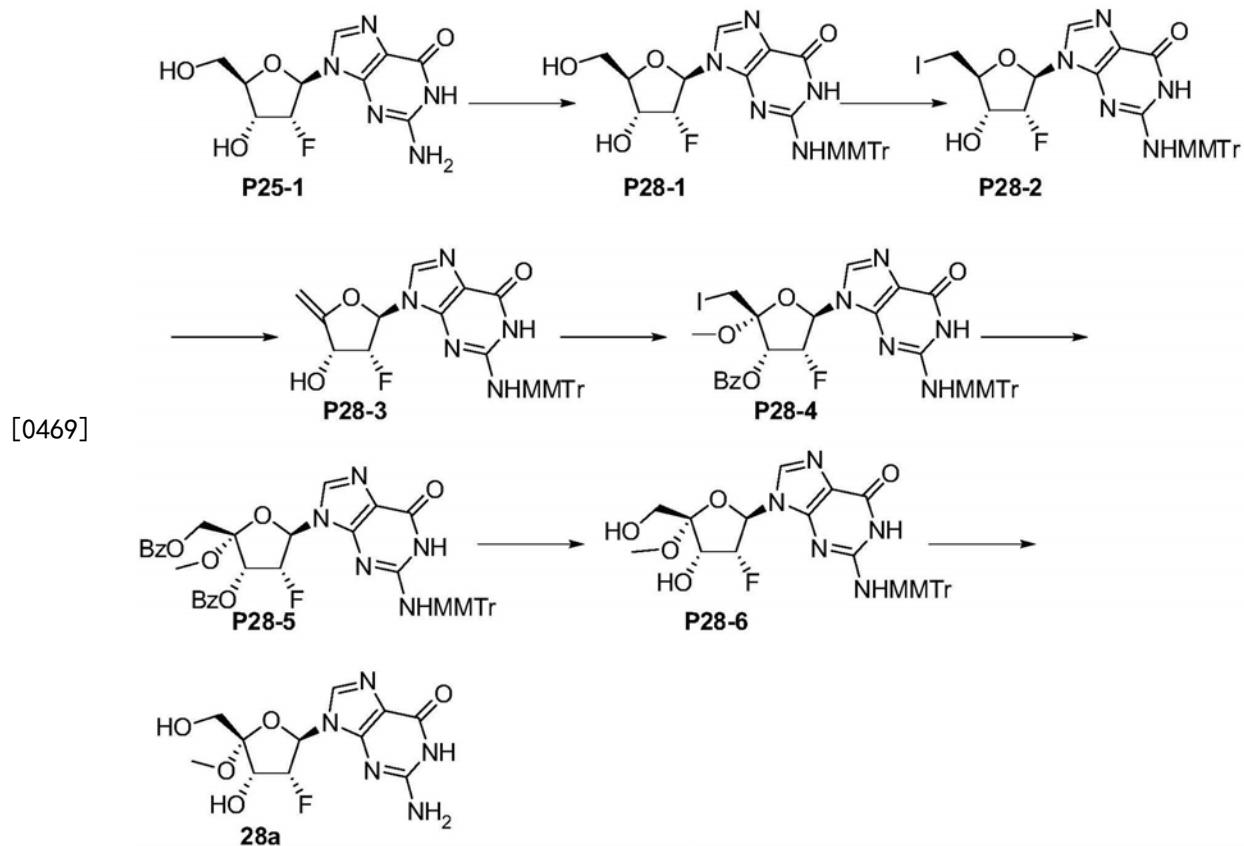
[0465] (P27-3)的制备:向P27-2(1.0g, 1.1mmol)的MeOH(40mL)溶液加入NH₄F(1.5g, 40mmol), 并将混合物在70℃下搅拌25小时。将溶液过滤, 并将滤液蒸发至干燥。在硅胶柱上(DCM:MeOH=200:1至20:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的P27-3(240mg, 38%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.21~7.31 (m, 12H), 6.84~6.87 (m, 2H), 5.67 (dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=19.2\text{Hz}$, 1H), 4.47~4.62 (m, 1H), 3.94 (dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=22.4\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (dd, $J_1=12.4\text{Hz}$, $J_2=47.2\text{Hz}$, 2H), 3.04 (s, 1H)。ESI-LCMS: m/z 582.1 [$M+\text{H}^+$]⁺。

[0466] (27a)的制备:将P27-3(130mg, 0.22mmol)溶于80%HCOOH水溶液。将混合物在25℃下搅拌1小时。将溶液蒸发至干燥。将剩余物溶于MeOH(30mL)并在60℃下搅拌12小时。将溶

剂去除，并使用EtOAc洗涤剩余物以产生白色固体形式的化合物27a (43.0mg, 63%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 6.22 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=18.4Hz, 1H), 5.49 (ddd, J₁=2.0Hz, J₂=4.8Hz, J₃=53.2Hz, 1H), 4.77 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=20.0Hz, 1H), 3.79 (dd, J₁=12.4Hz, J₂=46.8Hz, 2H), 3.12 (s, 3H)。ESI-MS:m/z 310.1 [M+H]⁺。

[0467] 实施例28

[0468] 化合物(28a)的制备



[0469] [0470] (P28-1)的制备:在0℃下,向搅拌的P25-1 (5.7g, 20mmol)的无水吡啶 (20mL)溶液滴加Ac₂O (5.8mL, 60mmol)。将混合物在R.T.下搅拌10小时。加入AgNO₃ (8.5g, 50mmol)和MMTrCl (15.5g, 50mmol)。将混合物在R.T.下搅拌10小时。使用饱和NaHCO₃淬灭溶液并使用EA萃取。在Na₂S0₄上干燥有机层并浓缩。在硅胶柱上 (DCM/MeOH=100:1至50:1) 纯化剩余物以产生淡黄色固体形式的中间体 (12.1g, 93.4%)。在R.T.下使用饱和NH₃的MeOH将固体处理14小时。将溶剂去除,并通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=80:1至30:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P28-1 (9.2g, 87.5%)。

[0471] (P28-2)的制备:向搅拌的P28-1 (9.2g, 16.5mmol)的干燥THF (300mL)溶液加入咪唑 (9.0g, 132mmol)和PPh₃ (34.8g, 132mmol)。在0℃下,在N₂下滴加I₂ (26.0g, 103mmol)的THF (100mL)溶液。将混合物在R.T.下搅拌18小时。使用Na₂S₂O₃溶液淬灭反应,并使用EtOAc萃取混合物。在Na₂S0₄上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=80:1至30:1) 纯化剩余物以产生淡黄色固体形式的P28-2 (10.3g, 93.4%)。

[0472] (P28-3)的制备:向搅拌的P28-2 (10.2g, 15.3mmol)的干燥THF (300mL)溶液加入DBU (4.7g, 30.1mmol)。将混合物在60℃下搅拌8小时。使用NaHCO₃溶液稀释溶液并使用EtOAc萃取。在Na₂S0₄上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析 (PE/EtOAc=3:1至1:3) 纯化剩

余物以产生淡黄色泡沫形式的P28-3 (6.2g, 75.6%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.71 (s, 1H), 7.23–7.76 (m, 14H), 6.74 (d, J=0.8Hz, 2H), 5.83–5.88 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=16.0Hz, 2H), 4.57–4.89 (m, 2H), 4.30–4.35 (m, 1H), 4.79 (s, 3H)。ESI-MS:m/z 540 [M+H]⁺。

[0473] (P28-4) 的制备:在0℃下,向搅拌的P28-4 (5.42g, 10mmol) 的无水CH₃OH (100mL) 溶液加入PbCO₃ (13.7g, 53.1mmol), 随后是I₂ (12.3g, 48.9mmol) 的CH₃OH (300mL) 溶液。将混合物在R.T. 下搅拌10小时。使用Na₂S₂O₃溶液淬灭溶液并使用DCM萃取。使用NaHCO₃溶液洗涤有机层, 在Na₂SO₄上干燥并浓缩。通过制备-HPLC (MeCN和0.1% HCOOH的水) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的纯产物 (2.4g, 34%)。将产物溶于干燥吡啶 (20mL) 并在0℃下滴加BzCl (723mg, 5.2mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。使用NaHCO₃溶液淬灭溶液, 并使用EtOAc萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析 (PE/EtOAc=5:1至:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P28-4 (2.1g, 77.1%)。

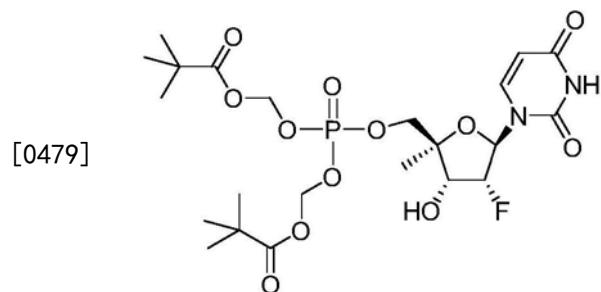
[0474] (P28-5) 的制备:将P28-4 (2.0g, 2.5mmol)、BzONa (3.6g, 25mmol) 和15-冠-5 (5.5g, 25mmol) 悬浮于DMF (50mL)。将混合物在110–125℃下搅拌5天。通过过滤去除沉淀, 并使用EA稀释滤液。使用盐水洗涤溶液并在Na₂SO₄上干燥。将溶剂去除, 并在硅胶柱上 (PE/EA=10/1至2/1) 纯化剩余物以产生淡黄色泡沫形式的粗P28-5 (1.6g, 80%)。

[0475] (P28-6) 的制备:将P28-5 (1.6g, 2.0mmol) 溶于甲醇铵 (100mL, 饱和的), 并将混合物在R.T. 下搅拌20小时。将溶剂去除, 并在硅胶柱上 (DCM/MeOH=100:1至20:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的P28-6 (410mg, 34.9%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.20–7.33 (m, 12H), 6.83–6.86 (m, 2H), 5.64 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=18.4Hz, 1H), 4.46–4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J₁=6.0Hz, J₂=22.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (dd, J₁=12.4Hz, J₂=30.4Hz, 2H), 3.31 (s, 3H)。ESI-LCMS:m/z 588.1 [M+H]⁺。

[0476] (28a) 的制备:将P28-8 (200mg, 0.34mmol) 溶于80% HCOOH并将混合物在25℃下搅拌1小时。将溶液蒸发至干燥, 并将剩余物溶于MeOH (30mL) 并在60℃下搅拌12小时。将溶剂去除, 并使用EtOAc洗涤剩余物以产生白色固体形式的化合物28a (46.1mg, 43%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.22 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=18.8Hz, 1H), 5.25 (ddd, J₁=1.6Hz, J₂=6.0Hz, J₃=54.0Hz, 1H), 4.89–4.91 (m, 1H), 3.87 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.67 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.44 (s, 3H)。ESI-MS:m/z 316.1 [M+H]⁺。

[0477] 实施例29

[0478] 化合物(29a) 的制备

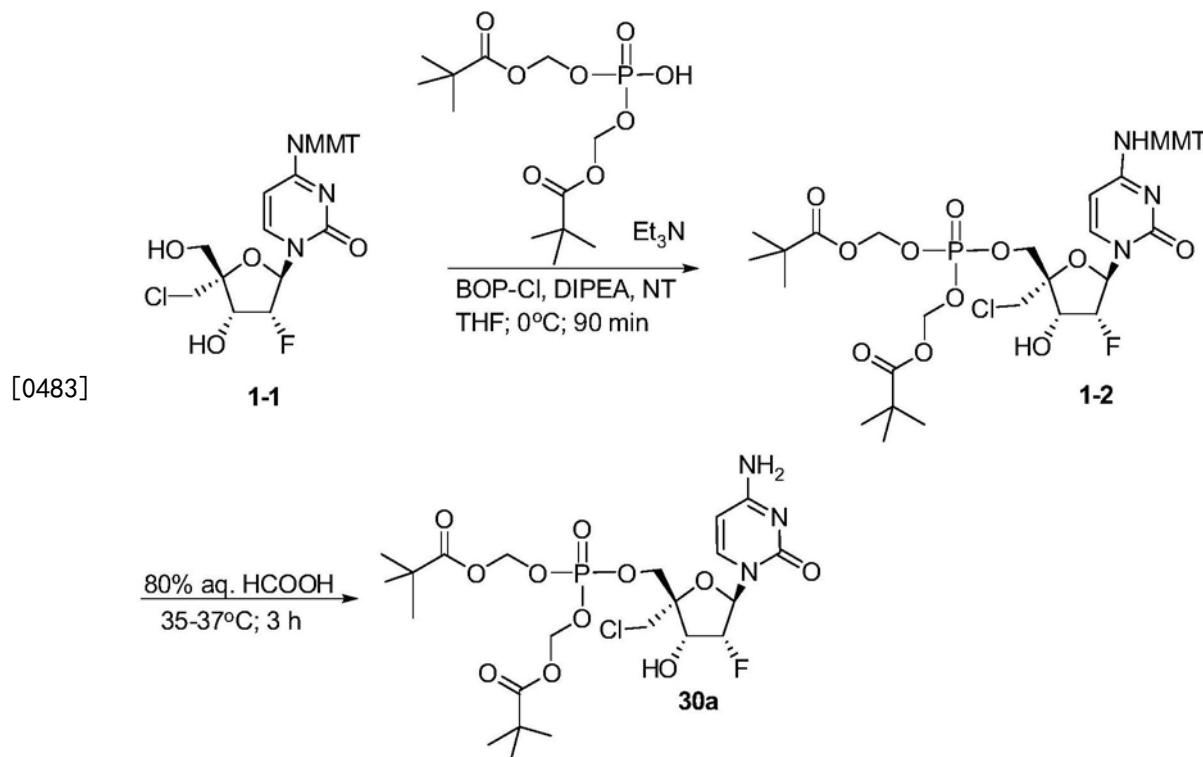


[0480] 在氩气下,在0℃下将DEAD (40%的甲苯、0.15mL, 0.33mmol) 加入至搅拌的三苯基膦 (78mg, 0.3mmol) 的无水1,4-二氧六环 (0.5mL) 溶液。将混合物升温至R.T. 并加入化合物10a (26mg, 0.1mmol) 和双(新戊酰基氧基甲基) 磷酸酯 (98mg, 0.3mmol)。将生成的混合物在

65℃下搅拌3天。加入二异丙基乙胺(50μL),并将混合物在70℃下搅拌3天。单独进行相同规模的另一反应。将两个反应混合物合并并浓缩。在使用5-10%甲醇的DCM的硅胶上层析产生具有少量杂质的目标产物(20mg)。在硅胶上第二次层析,随后使用乙腈/水的RP HPLC产生无色剩余物形式的化合物(2.8mg);¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.94 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=18.8Hz, 1H), 5.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.69 (d, J=0.8Hz, 1H), 5..68 (s, 1H), 5.654 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.650 (s, 1H), 5.21 (dd, J=2.0, 5.2Hz, 0.5H), 5.07 (dd, 2.0, 5.2Hz, 0.5H), 4.42 (dd, J=5.6, 20.8Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 1.223 (s, 9H), 1.220 (m, 9H);³¹P NMR (CD₃OD) 4.92 (s); MS:m/z 698 [M+2-甲基庚胺]⁺。

[0481] 实施例30

[0482] 化合物(30a)的制备

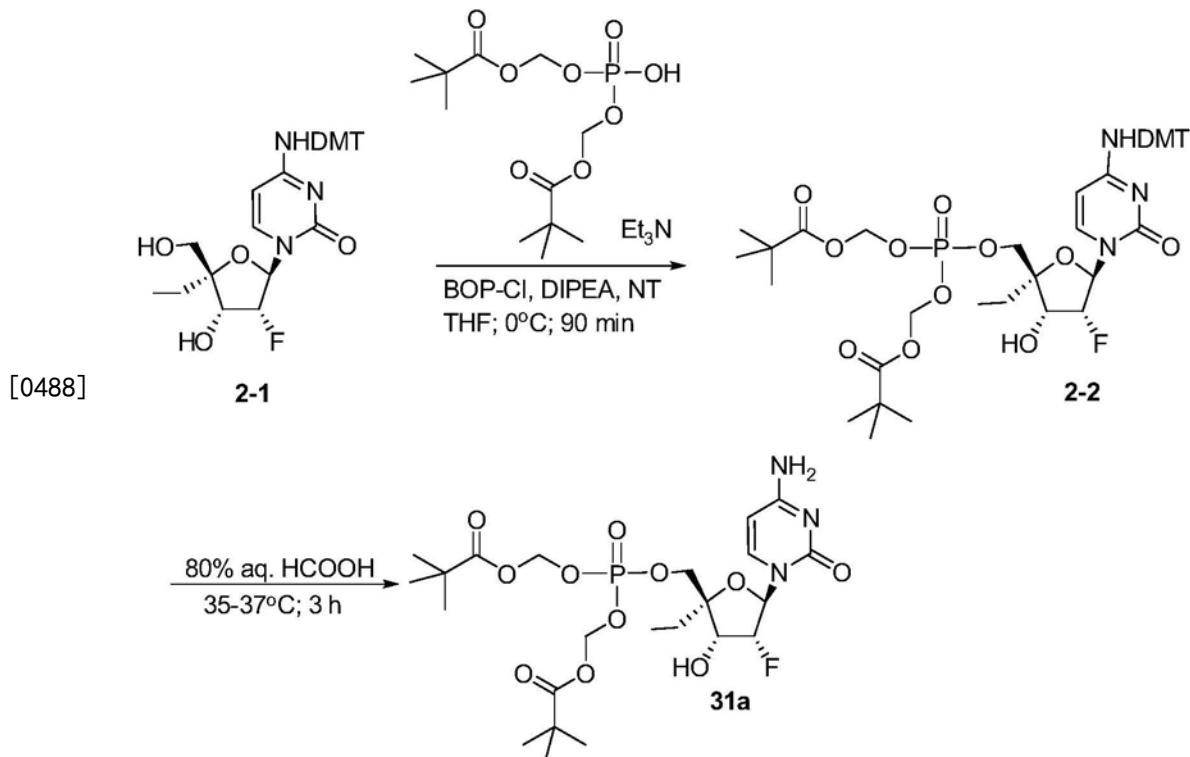


[0484] (1-2)的制备:在Ar下向1-1 (313mg; 0.55mmol) 的THF (8mL) 溶液加入双(POM) 磷酸三乙基铵的THF(从双(POM) 磷酸盐(215mg; 1.2当量) 制备的、THF (2mL) 和Et₃N (0.1mL; 1.3当量)) 溶液。将生成的混合物在冰浴中冷却。加入二异丙基乙胺(0.38mL; 4当量)。然后,加入BOP-C1 (280mg; 2当量) 和3-硝基-1,2,4-三唑(125mg; 2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌90mins。使用CH₂Cl₂ (60mL) 稀释混合物并使用饱和NaHCO₃水溶液(2×10mL) 和盐水洗涤。使用CH₂Cl₂ (约20mL) 反萃合并的水层。干燥(Na₂SO₄) 合并的有机萃取物并蒸发。在使用CH₂Cl₂/i-PrOH溶剂体系(2-10%梯度) 的二氧化硅(25g柱) 上纯化剩余物。产率:140mg (27%)。

[0485] (30a)的制备:将1-2 (110mg; 0.13mmol) 的80%甲酸水溶液在35-37℃下加热3小时。将混合物蒸发以产生油状剩余物。使用甲苯将剩余物共蒸发2次。在使用CH₂Cl₂/MeOH溶剂体系(4-10%梯度) 的硅胶柱上(10g) 纯化以产生化合物30a (46mg, 59%产率)。³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ-4.45。MS:m/z 646 (M+46-1)。

[0486] 实施例31

[0487] 化合物(31a)的制备

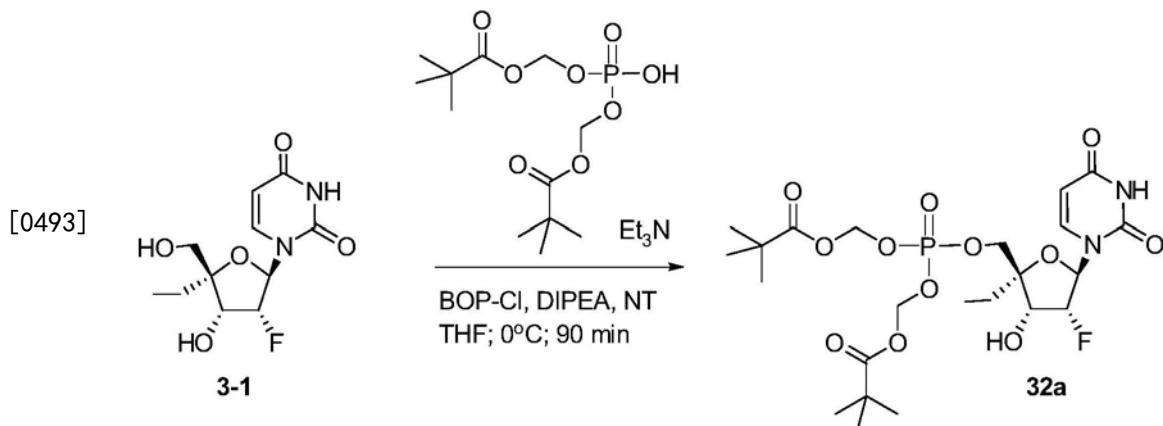


[0489] (2-2) 的制备:在Ar下向2-1 (370mg; 0.64mmol) 的THF (10mL) 溶液加入双(POM) 磷酸三乙基铵 (330mg; 1.2当量)。将混合物在冰浴中冷却，并加入二异丙基乙胺 (0.42mL; 4当量)。然后，加入BOP-Cl (305mg; 2当量) 和3-硝基-1,2,4-三唑 (137mg; 2当量)。将反应混合物在0°C下搅拌90mins。使用CH₂Cl₂ (50mL) 稀释混合物并使用饱和NaHCO₃水溶液 (2×10mL) 和盐水洗涤。使用CH₂Cl₂ (约20mL) 反萃合并的水层。干燥(Na₂SO₄) 合并的有机萃取物、蒸发，并在使用CH₂Cl₂/i-PrOH溶剂体系 (2-10%梯度) 的二氧化硅 (25g柱) 上纯化剩余物。产率：154mg (27%)。

[0490] (31a) 的制备:将2-2 (68mg; 0.08mmol) 的80%甲酸水溶液在R.T. 下搅拌3小时。将混合物蒸发为油状剩余物。使用甲苯将剩余物共蒸发2次。在使用CH₂Cl₂/MeOH溶剂体系 (4-10%梯度；使用8%MeOH洗脱靶标化合物) 的硅胶柱上 (10g) 纯化产生31a (35mg, 78%产率)。
³¹P-NMR (DMSO-d₆) : δ=4.19。MS:m/z 580 (M-1), 646 (M+46-1), 550 (M-30-1)。

[0491] 实施例32

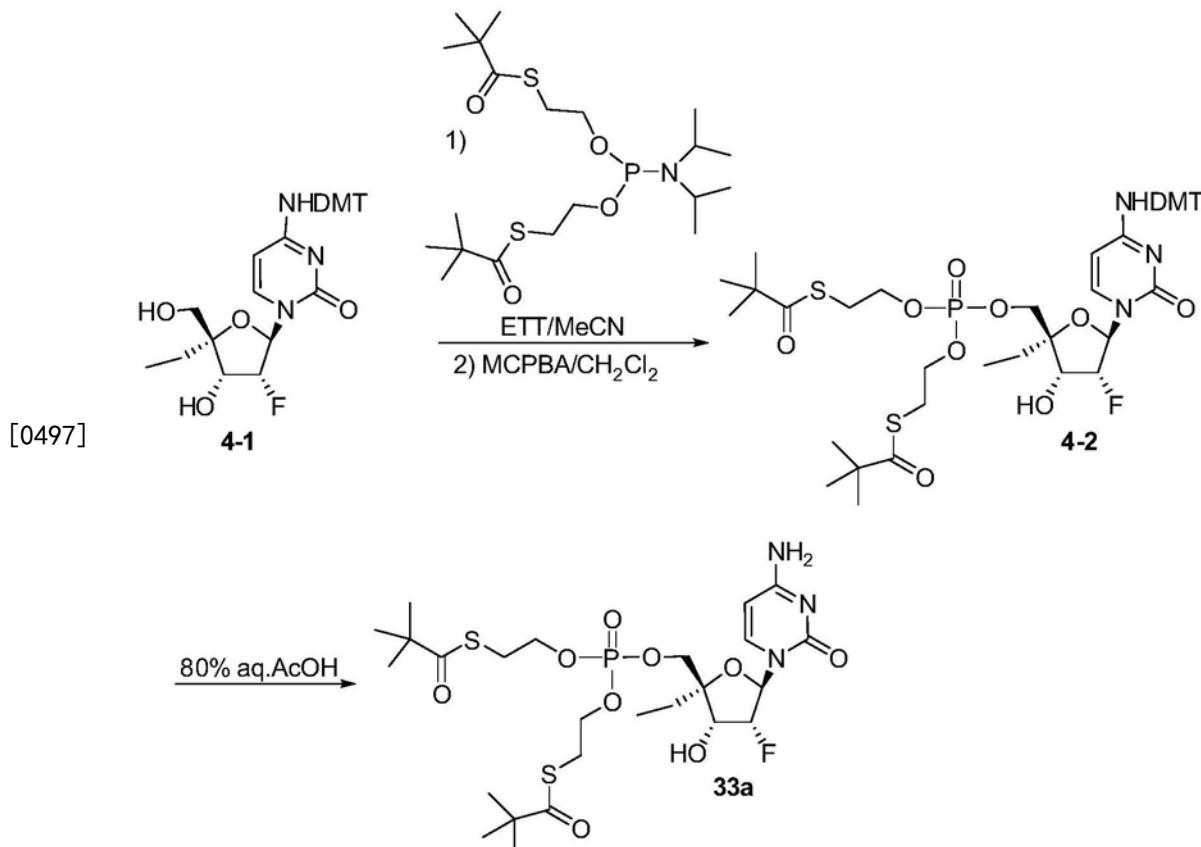
[0492] 化合物(32a)的制备



[0494] 在Ar下向3-1 (71mg; 0.26mmol) 的THF (4mL) 溶液加入双(POM) 磷酸三乙基铵 (144mg; 1.2当量), 并将生成的混合物在冰浴中冷却, 并加入二异丙基乙胺 (0.18mL; 4当量)。然后, 加入BOP-Cl (132mg; 2当量) 和3-硝基-1,2,4-三唑 (59mg; 2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。使用CH₂Cl₂ (50mL) 稀释混合物并使用饱和NaHCO₃水溶液 (2×10mL) 和盐水洗涤。使用CH₂Cl₂ (约20mL) 反萃合并的水层。干燥(Na₂SO₄) 合并的有机萃取物、蒸发, 并在使用CH₂Cl₂/MeOH溶剂体系 (4-10% 梯度) 的二氧化硅 (10g柱) 上纯化剩余物。通过RP-HPLC (35-90% B; A: 水, B: MeOH) 再纯化化合物32a。产率75mg (50%)。³¹P-NMR (DMSO-d₆) : δ-4.14。MS:m/z 627 (M+46-1), 551 (M-30-1)。

[0495] 实施例33

[0496] 化合物(33a)的制备

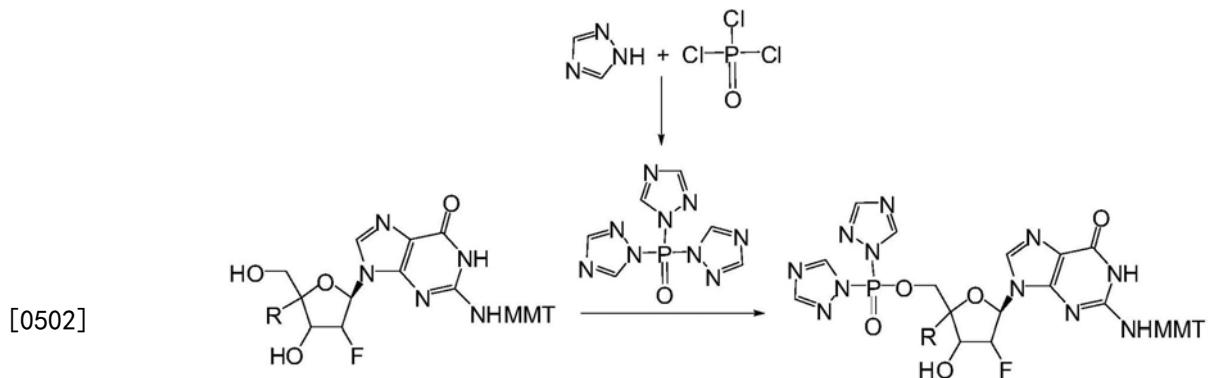


[0498] (4-2) 的制备: 向4-1 (0.29g; 0.5mmol) 的MeCN (8mL) 溶液加入5-乙基硫代-1H-四唑的MeCN (0.25M; 2.4mL; 1.2当量)。在90mins内加入双SATE-氨基磷酸酯 (0.24g; 1.05当量) 的MeCN (1.5mL)。将反应混合物在R.T. 下搅拌4小时，然后冷却至-40℃。加入MCPBA (0.23g; 2当量) 的CH₂Cl₂ (3mL)。将混合物升温至R.T. 并使用EtOAc (50mL) 稀释。使用10% NaHSO₃水溶液 (2×10mL)、饱和NaHCO₃水溶液 (2×10mL) 和盐水洗涤混合物。然后，干燥(Na₂SO₄) 混合物。在使用CH₂Cl₂/MeOH溶剂体系 (4-10% 梯度) 的二氧化硅 (10g柱) 上纯化蒸发的剩余物以产生4-2 (0.26g, 55% 产率)。

[0499] (33a) 的制备: 将 4-2 (0.21g; 0.22mmol) 的 80% AcOH 水溶液 (15mL) 在 R.T. 下搅拌 4 小时。蒸发混合物并在使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶剂体系 (4–10% 梯度) 的二氧化硅 (10g 柱) 上纯化。产率: 0.13g (90%)。 ^{31}P -NMR (DMSO-d_6): δ –2.00。MS: m/z 686 ($M+46-1$)。

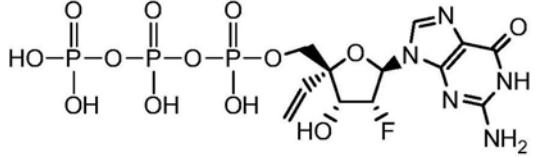
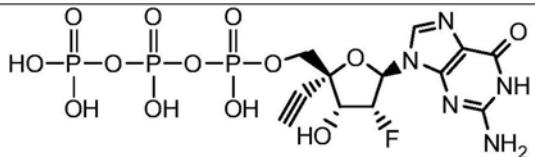
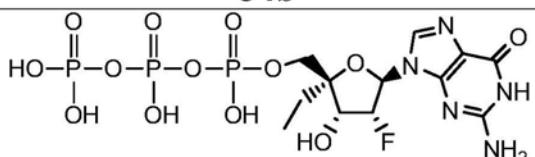
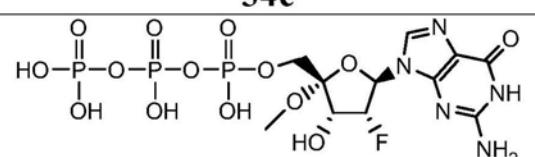
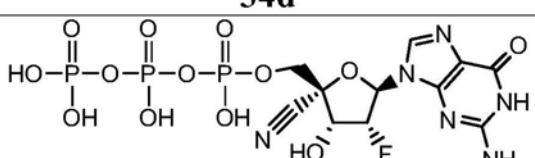
[0500] 实施例34

[0501] 化合物(34a)–(34e)的制备

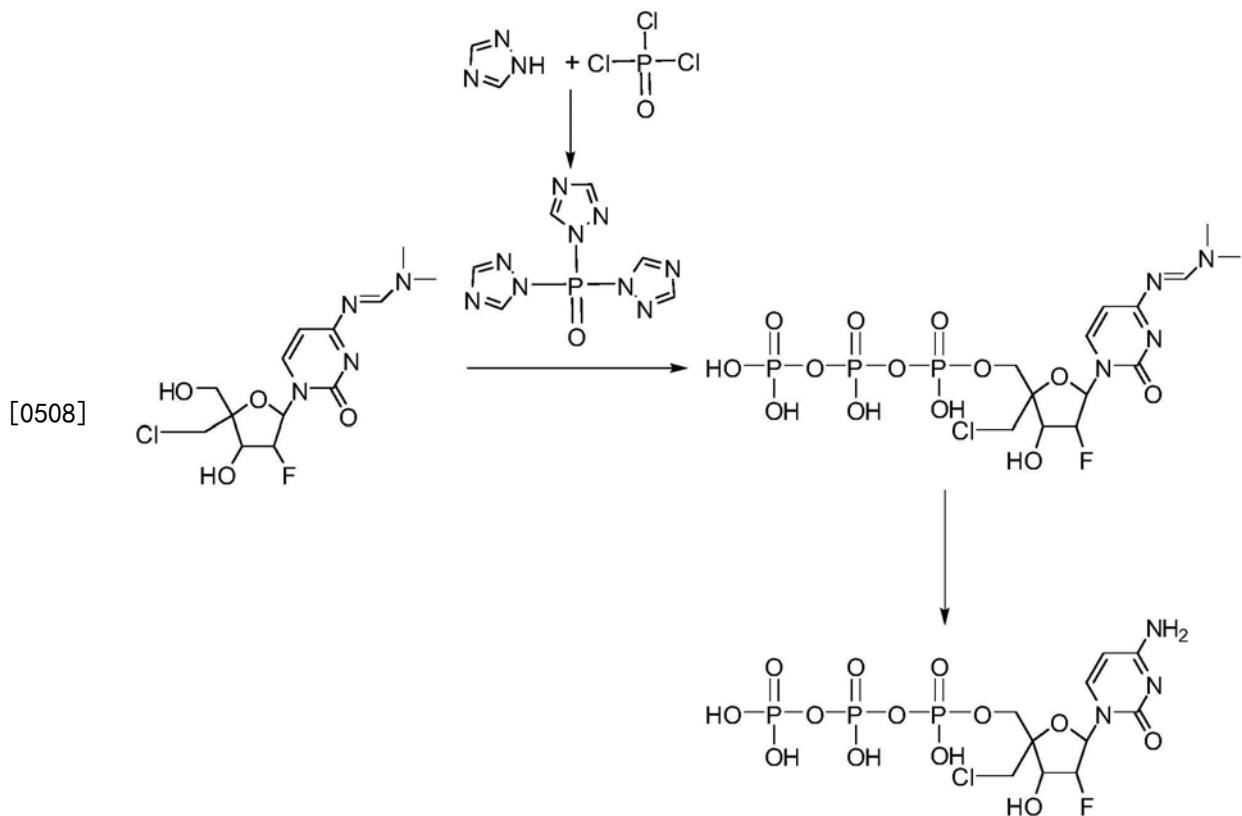


[0503] 将1,2,4-三唑(42mg, 0.6mmol)悬浮在干燥的CH₃CN(1mL)中。加入三乙胺(0.088mL, 0.63mmol), 并将混合物涡流以获得澄清溶液。在加入POCl₃(0.01mL, 0.1mmol)后, 将混合物涡流并放置20min。然后, 将混合物离心。将上清液加入至保护的核苷(0.05mmol), 并将混合物在环境温度下保持1小时。加入三(四丁基铵)焦磷酸氢盐(180mg, 0.2mmol), 并将混合物在R.T.下保持2小时。使用水淬灭反应、蒸发, 溶于80%甲酸并在R.T.下保持2小时。将甲酸蒸发, 并将剩余物溶于水(5mL)并使用EA(2×2mL)萃取。将水部分装载在具有Q琼脂糖高效(线性梯度为0至1N的50mM TRIS-缓冲液(pH=7.5)的NaCl)的柱HiLoad 16/10上。合并包含三磷酸盐的部分、浓缩并通过使用线性梯度为0至20%的甲醇的50mM醋酸三乙铵缓冲液(pH 7.5)用于洗脱的协同4微米Hydro-RP柱(Phenominex)上的RP HPLC脱盐。根据该步骤合成下列表1显示的化合物:

[0504] 表1-从实施例34获得的三磷酸盐

	化合物	^{31}P NMR P	^{31}P NMR P	^{31}P NMR P	MS (M $^+$)
	 34a	-11.31 d	-20.82 t	-5.48 d	550.2
[0505]	 34b	-9.13 d	-18.18 t	-2.85 d	548.2
	 34c	-10.95 d	-20.62 bs	-5.37 bs	552.2
	 34d	-11.24 d	-20.82 t	-5.48 d	554.2
	 34e	-12.06 d	-20.97 t	-5.69 d	549.2

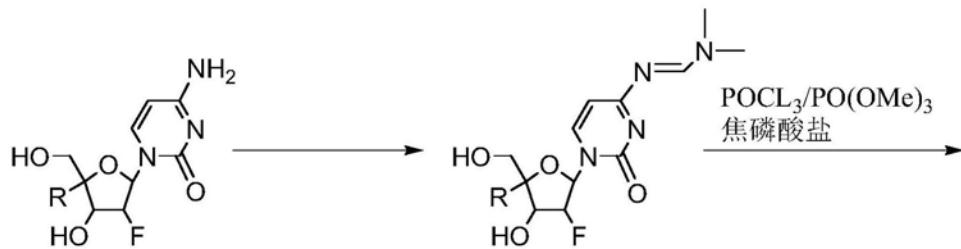
[0506] 实施例35[0507] 化合物(35a)的制备



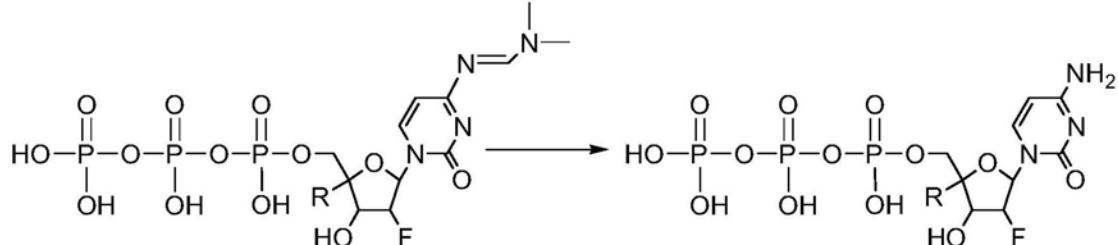
[0509] 将1,2,4-三唑(42mg, 0.6mmol)悬浮在干燥的 CH_3CN (1mL)中。加入三乙胺(0.088mL, 0.63mmol), 并将混合物涡流以获得澄清溶液。在加入 POCl_3 (0.01mL, 0.1mmol)后, 将混合物涡流并放置20min。然后, 将混合物离心, 并将上清液加入至保护的核昔(0.05mmol)。将混合物在环境温度下保持1小时。加入三(四丁基铵)焦磷酸氢盐(180mg, 0.2mmol), 并将混合物在R.T.下保持2小时。使用水淬灭反应、蒸发, 溶于氢氧化铵并在R.T.下保持2小时。将溶剂蒸发, 并将剩余物溶于水(10mL)。将混合物装载在具有Q琼脂糖高效的柱HiLoad 16/10上。在线性梯度为0至1N的50mM TRIS-缓冲液($\text{pH}=7.5$)的NaCl中进行分离。合并包含产物的部分, 浓缩并通过在协同4微米Hydro-RP柱(Phenominex)上的RP HPLC脱盐。线性梯度为0至20%的甲醇的50mM醋酸三乙铵缓冲液($\text{pH}=7.5$)用于洗脱。MS(M-1): 532.1。 $^{31}\text{P-NMR}$ (δ ppm): -5.12(d), -11.31(d)和-20.43(t)。

[0510] 实施例36

[0511] 化合物(36a)-(36d)的制备



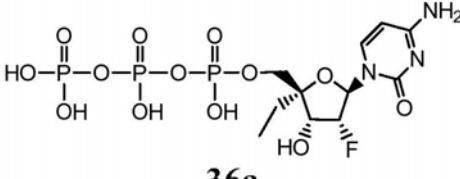
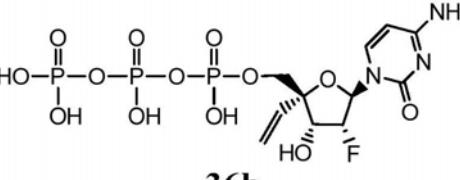
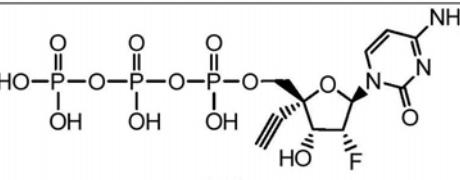
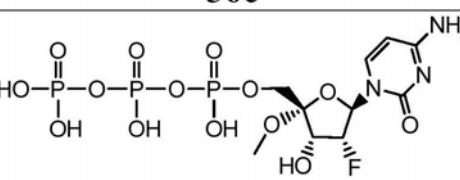
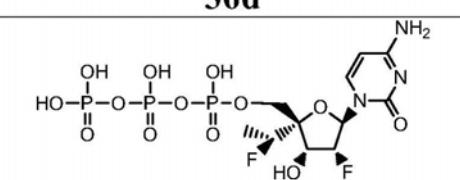
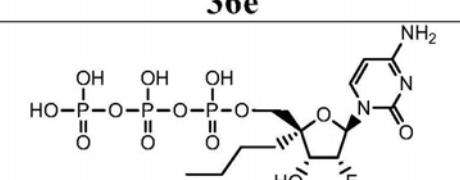
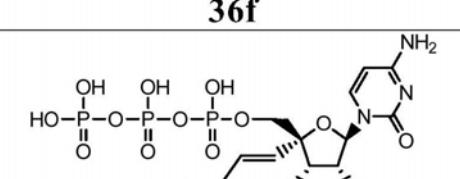
[0512]

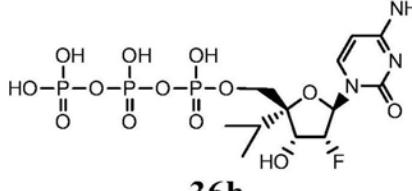
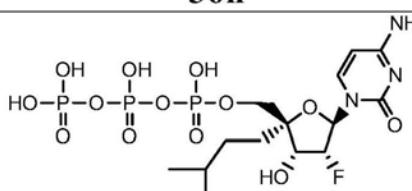
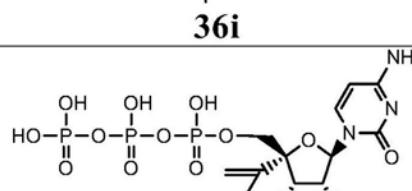


[0513] 将2'-脱氧-2'-氟-4'-烷基-胞嘧啶核苷(0.09mmol)溶于DMF(5mL)和N,N'-醋酸二甲基酯的DMF(0.110mL, 0.9mmol)混合物。将反应混合物在R.T.下放置过夜。将溶剂蒸发，并通过梯度为3%至20%的甲醇的DCM的快速层析纯化剩余物。将N-保护的核苷真空浓缩、干燥并溶于干燥的磷酸三甲酯(0.7mL)。将溶液冷却至4℃并加入 POCl_3 (0.017mL, 0.18mmol)。在1小时内，在R.T.下加入三丁基胺(0.102mL, 0.3mmol)。然后，加入三丁基焦磷酸铵(156mg, 0.34mmol)。加入干燥的DMF(约0.100mL)以溶解焦磷酸盐。在2小时后，使用TEAB-缓冲液淬灭反应。通过实施例35中描述的AKTA Explorer上的离子交换层析分离产物。将包含产物的部分浓缩并在R.T.下使用 NH_4OH 处理2小时。通过实施例35描述的RP HPLC将产物脱盐。

[0514] 表2-从实施例36获得的三磷酸盐

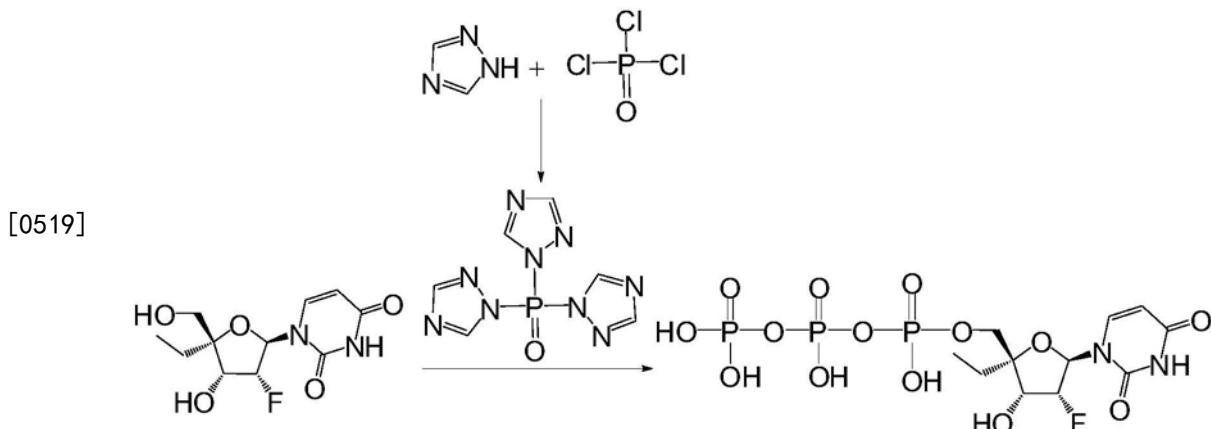
[0515]

		^{31}P NMR P	^{31}P NMR P	^{31}P NMR P	MS (M $^-$)
		-11.38 bs	-22.88 bs	-7.62 bs	512.1
		-11.49 bs	-20.41 bs	-5.34 bs	510.0
		-11.96 bs	-22.07 t	-5.66 d	508.3
		-11.90 d	-23.23 t	-10.66 d	514.0
		-11.77 d	-23.05 t	-9.70 s	529.9
		-11.74 d	-23.37 t	-10.85 d	539.2
		-11.87 d	-23.32 t	-10.83 d	523.9

		-11.48 d	-23.26 t	-10.63 d	526.1
[0516]		-11.67 d	-23.22 t	-10.77 d	554.1
		-11.97 d	-23.34 t	-10.92 d	523.9

[0517] 实施例37

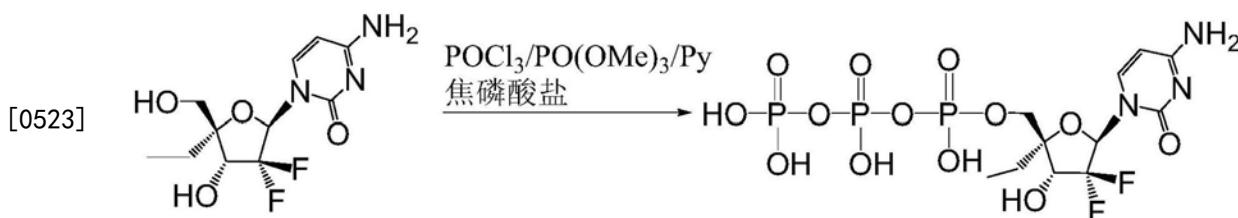
[0518] 化合物(37a)的制备



[0520] 通过如实施例34和35描述的磷(三-三唑化物)与4' -乙基-2' -脱氧-2' -氟-尿苷的反应合成化合物37a。MS (M-1) : 513.1。³¹P-NMR (δ ppm) : -9.43 (bs) , -11.68 (d) 和-23.09 (bs) 。

[0521] 实施例38

[0522] 化合物(38a)的制备

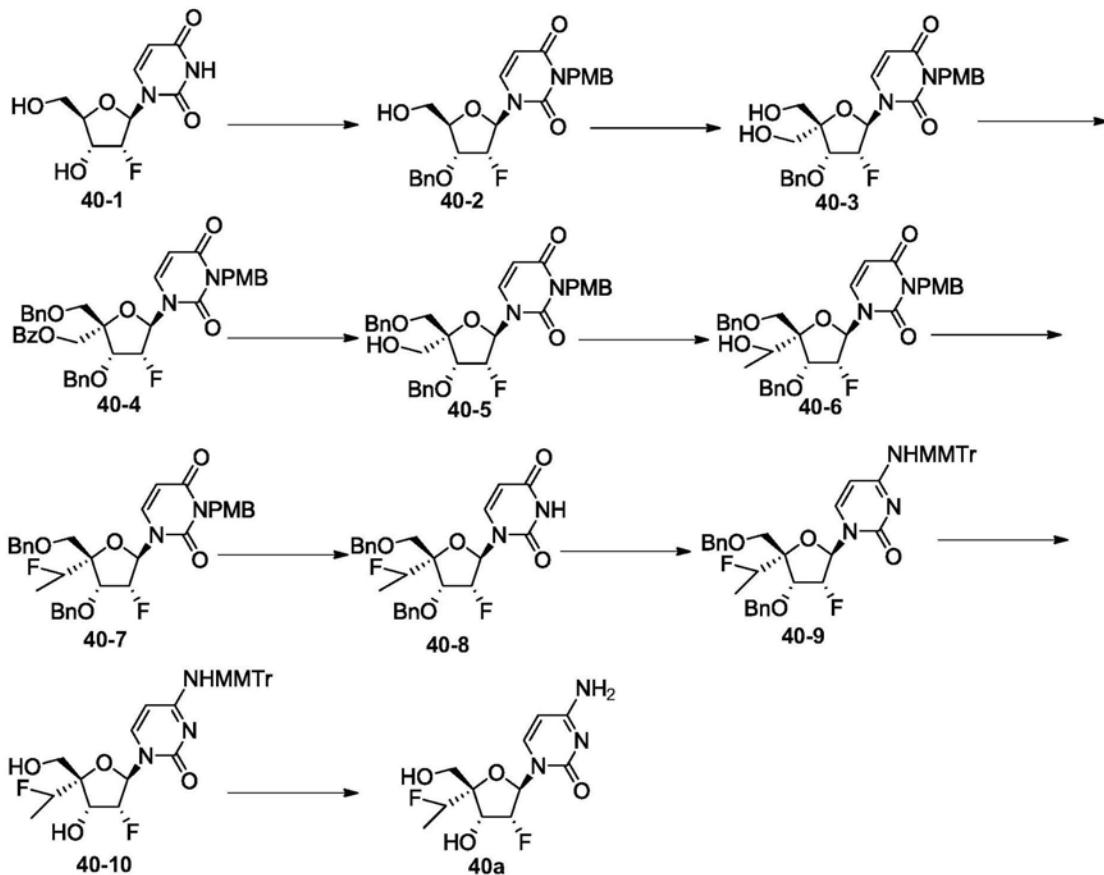


[0524] 将起始核苷(15mg, 0.05mmol)溶于干燥的磷酸三甲酯(3mL)。将溶液冷却至4°C。加入POCl₃(0.013mL, 0.125mmol), 随后加入吡啶(0.01mL, 0.125mmol)。在1小时内, 在R.T.下加入三丁基胺(0.035mL, 0.125mmol), 随后三丁基焦磷酸铵(156mg, 0.34mmol)。加入干燥的DMF(约0.100mL)以溶解焦磷酸盐。在2小时内, 使用TEAB-缓冲液淬灭反应。通过实施例35中

描述的AKTA Explorer上的离子交换层析分离产物。将包含产物的部分浓缩并在R.T.下使用NH₄OH处理2小时。通过实施例35描述的RP HPLC将产物脱盐。MS (M-1) : 529.9。³¹P-NMR (δ ppm) : -9.42 (d), -11.59 (d) and -23.03 (t)。

[0525] 实施例39

[0526] 化合物(40a)的制备



[0527] [0528] (40-2)的制备:向40-1 (50.0g, 205mmol) 的吡啶 (250mL) 溶液加入DMTrCl (75.0g, 225.0mmol)。将溶液在R.T.下搅拌15小时。加入MeOH (120mL) ,并在减压下将混合物浓缩至干燥。将剩余物溶于EA并使用水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩以产生淡黄色固体形式的粗5' -0-DMTr中间体 (80.52g)。将中间体溶于无水DMF (300mL) ,并加入K₂CO₃ (80.52g, 583.2mmol) ,随后加入PMBCl (31.7g, 109.2mmol)。将混合物在R.T.下搅拌过夜。使用EA稀释反应并使用盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机相并浓缩以产生淡黄色固体形式的粗5' -0-DMTr-N3-PMBFdU (98.8g)。将固体溶于DMF (300mL) ,并加入NaH (10.42g, 260.5mmol) ,随后加入BnBr (73.8g, 434.2mmol)。将反应在R.T.下搅拌过夜,然后使用水淬灭。使用EA稀释溶液并使用盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机相并浓缩以产生粗完全封端FdU中间体,在硅胶柱上 (PE:EA=10:1至3:1) 将其纯化为纯完全封端的FdU (101.1g)。在R.T.下使用80% HOAc (900mL) 将中间体处理过夜,并去除溶剂。在硅胶柱上纯化剩余物以产生白色泡沫形式的40-2 (42.1g, 4步骤产率为30.2%)。

[0529] (40-3)的制备:在R.T.下,向40-2 (42.1g, 92.6mmol) 的无水CH₃CN (300mL) 溶液加入IBX (28.5g, 121.7mmol)。将反应混合物回流1小时,然后冷却至0℃。将沉淀滤除,并将滤液浓缩以产生黄色固体形式的粗醛 (39.22g)。向醛 (39.22g) 的1,4-二氧六环 (250mL) 溶液

加入37%CH₂O(28.1mL,345.6mmol)和2N NaOH水溶液(86.4mL,172.8mmol)。将混合物在R.T.下搅拌2小时,然后使用AcOH中和至pH=7。加入EtOH(200mL)和NaBH₄(19.7g,518.6mmol),在R.T.下搅拌30mins。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭混合物,并使用EA萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=4:1至2:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的40-3(25.5g,55.7%)。

[0530] (40-4)的制备:在0℃下,向搅拌的40-3(25.5g,52.5mmol)的无水吡啶(150mL)和无水CH₃CN(150mL)溶液滴加BzCl(6.6g,52.47mmol)。将混合物在R.T.下搅拌14小时。使用H₂O淬灭反应,并将溶液浓缩。将剩余物溶于EA并使用饱和NaHCO₃洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。在硅胶柱上(PE/EA=5:4)纯化剩余物以产生白色泡沫形式的单-Bz保护的中间体(18.1g,60.0%)。向搅拌的该中间体(18.1g,30.68mmol)的DMF(100mL)溶液加入Cs₂CO₃(30.0g,92.03mmol)和BnBr(10.4g,61.36mmol)。将混合物在R.T.下搅拌过夜。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应,使用EA萃取并使用盐水洗涤。去除溶剂以产生淡黄色固体形式的粗40-4(19.3g,95.1%)。

[0531] (40-5)的制备:在R.T.下,向搅拌的40-4(19.3g,28.4mmol)的无水MeOH(230mL)溶液加入NaOMe(24.9g,460mmol)。将混合物搅拌1小时。使用AcOH(10mL)淬灭反应并浓缩。在硅胶柱上(PE/EA=1/2)纯化剩余物以产生白色固体形式的40-5(11.2g,54.0%)。

[0532] (40-6)的制备:在R.T.下,向搅拌的化合物40-5(200mg,0.347mmol)的无水DCM(5mL)溶液加入DMP(168mg,0.674mmol)。将混合物在R.T.下搅拌2小时。将溶剂去除,并在硅胶柱上(PE:EA=5:1至1:1)纯化剩余物以产生淡黄色固体形式的醛粗(200mg)。在-78℃下,向搅拌的醛(200mg)的无水THF(5mL)溶液加入MeMgBr(1.0mL,1.01mmol)。将混合物在-78℃下搅拌1小时。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应并使用EA萃取。通过柱层析(PE:EA=5:1至1:1)纯化浓缩的有机相以产生白色固体形式的40-6(立体异构体的混合物,135mg,65%)。

[0533] (40-7)的制备:在-78℃下,向搅拌的DAST(1.64g,10.17mmol)的无水甲苯(40mL)溶液滴加化合物40-6(1.2g,2.03mmol)的溶液。将混合物在-78℃下搅拌30mins。将溶液缓慢升温至60℃并继续搅拌过夜。将混合物倾入饱和Na₂CO₃溶液。将浓缩的有机相浓缩并在硅胶柱上(PE:EA=10:1至3:1)纯化以产生白色固体形式的40-7(1.08g,83.88%)。¹H NMR(CD₃OD,400MHz)δ7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.27-7.37(m,12H),6.82-6.84(m,2H),6.14(d,J=16.8、2.0Hz,1H),5.18-5.50(m,4H),4.96(s,2H),4.45-4.88(m,7H),3.67-3.89(m,5H)。

[0534] (40-8)的制备:将化合物40-7(0.91g,1.54mmol)和CAN(2.53g,4.61mmol)的MeCN:水(10m L)的3:1溶液的混合物在R.T.下搅拌过夜。加入盐水(10mL),并使用EA萃取混合物。将合并的有机提取物干燥并在减压下蒸发。通过使用PE:EA=10:1至2:1的硅胶柱上的层析纯化产生黄色固体形式的40-8(305mg,41.96%)。

[0535] (40-9)的制备:在R.T.下,向搅拌的40-8(350mg,0.74mmol)的无水MeCN(8mL)溶液加入TPSCl(449mg,1.48mmol)、DMAP(180mg,1.48mmol)和TEA(374mg,3.70mmol)。将混合物在R.T.下搅拌过夜。加入NH₄OH(15mL),并将混合物搅拌2小时。将溶剂去除,并在使用PE:EA=8:1至1:1的硅胶柱上纯化剩余物以产生粗物质(380mg粗物质),将其溶于无水DCM(10mL)。在R.T.下加入MMTrCl(695mg,2.25mmol)和AgNO₃(380mg,2.25mmol)的混合物,并将混合物在R.T.下搅拌过夜。将固体滤除并使用DCM洗涤。使用盐水洗涤滤液并在Na₂SO₄上干燥。在硅胶柱上(PE:EA=8:1至2:1)纯化浓缩的有机相以产生黄色固体形式的40-9(460mg,

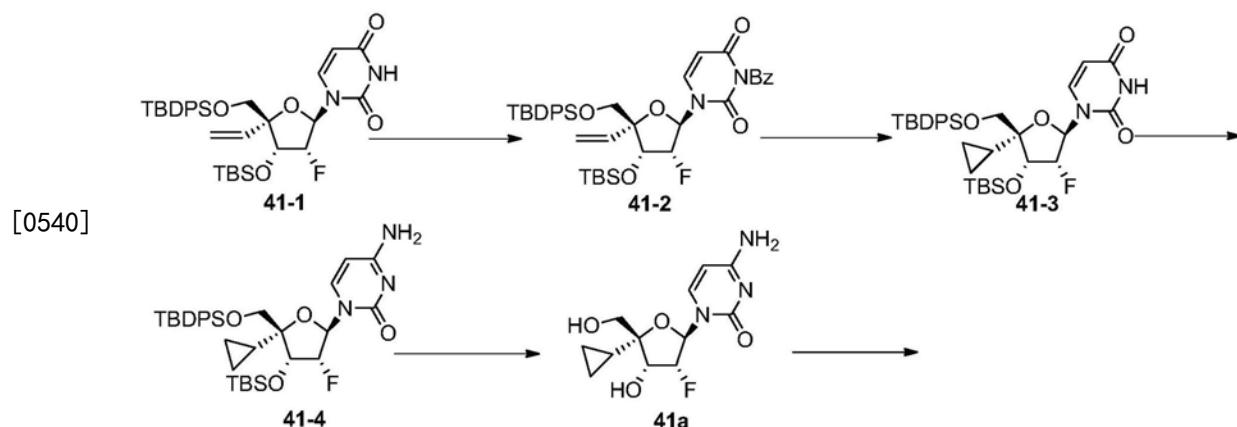
81.33%）。

[0536] (40-10) 的制备:向搅拌的化合物40-9 (450mg, 0.61mmol) 的丙酮溶液加入甲酸铵 (1.29g, 20.6mmol, 分批) 和10%钯/碳 (1.0g)。将混合物回流12h。将催化剂滤除并使用丙酮洗涤。使用EA稀释滤液并使用盐水洗涤。通过柱层析 (DCM:MeOH=100:1至15:1) 纯化浓缩的有机相以产生白色固体形式的40-10 (250mg, 72.8%)。¹H NMR (DMSO-d6、400MHz) δ 88.56 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.14–7.28 (m, 12H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.30 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.03–6.08 (m, 1H), 5.84 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.33–5.35 (m, 1H), 4.97–5.18 (m, 1H), 4.86–4.90 (m, 1H), 4.34 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54–3.57 (m, 2H), 1.28 (dd, J₁=6.4Hz, J₂=25.6Hz, 3H)。ESI-MS:m/z 563.50 [M+H]⁺。

[0537] (40a) 的制备:在R.T. 下, 将40-10 (101mg, 0.179mmol) 溶于80%HOAc (20mL)。将混合物在50°C下搅拌5小时。将溶剂去除, 并使用甲苯将剩余物共蒸发两次。通过柱层析 (DCM: MeOH=100:1至10:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的40a (36.6mg, 70.26%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.98 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.20–6.24 (m, 1H), 5.92 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.17–5.30 (m, 1H), 4.99–5.14 (m, 1H), 4.51–4.86 (m, 1H), 3.78 (d, J=1.6Hz, 2H), 1.35–1.43 (m, 3H)。ESI-MS:m/z 291.84 [M+H]⁺, 582.81 [2M+H]⁺。

[0538] 实施例40

[0539] 化合物(41a)的制备



[0541] (41-2) 的制备:在R.T. 下, 向41-1 (3g, 4.8mmol) 的无水DCM (50mL) 溶液加入BzCl (1.3g, 9.6mmol)、DMAP (1.1g, 9.6mmol) 和NET₃ (4mL)。将反应在R.T. 下搅拌2小时。加入水, 并将反应搅拌另外1小时。使用DCM (150mL) 稀释混合物并使用水、0.1M HC1和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将溶剂去除, 并通过硅胶柱层析 (25%EtOAc的PE) 纯化粗产物以产生黄色固体形式的41-2 (2.8g, 80.0%)。

[0542] (41-3) 的制备:在-78°C下, 将41-2 (2.6g, 3.6mmol) 和Pd(OAc)₂ (100mg) 的DCM (50mL) 混合物悬浮在CH₂N₂的Et₂O溶液中 (通过标准步骤生成的, 350mL)。将反应搅拌至R.T. 过夜。使用HOAc淬灭混合物, 并将反应搅拌另外1小时。使用EtOAc (150mL) 稀释混合物并使用水和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将溶剂去除, 并将粗物质溶于NH₃.MeOH (饱和的, 100mL)。将反应搅拌至R.T. 过夜。通过硅胶柱层析 (25%EtOAc的PE) 纯化粗产物以产生黄色固体形式的41-3 (800mg, 35.2%)。

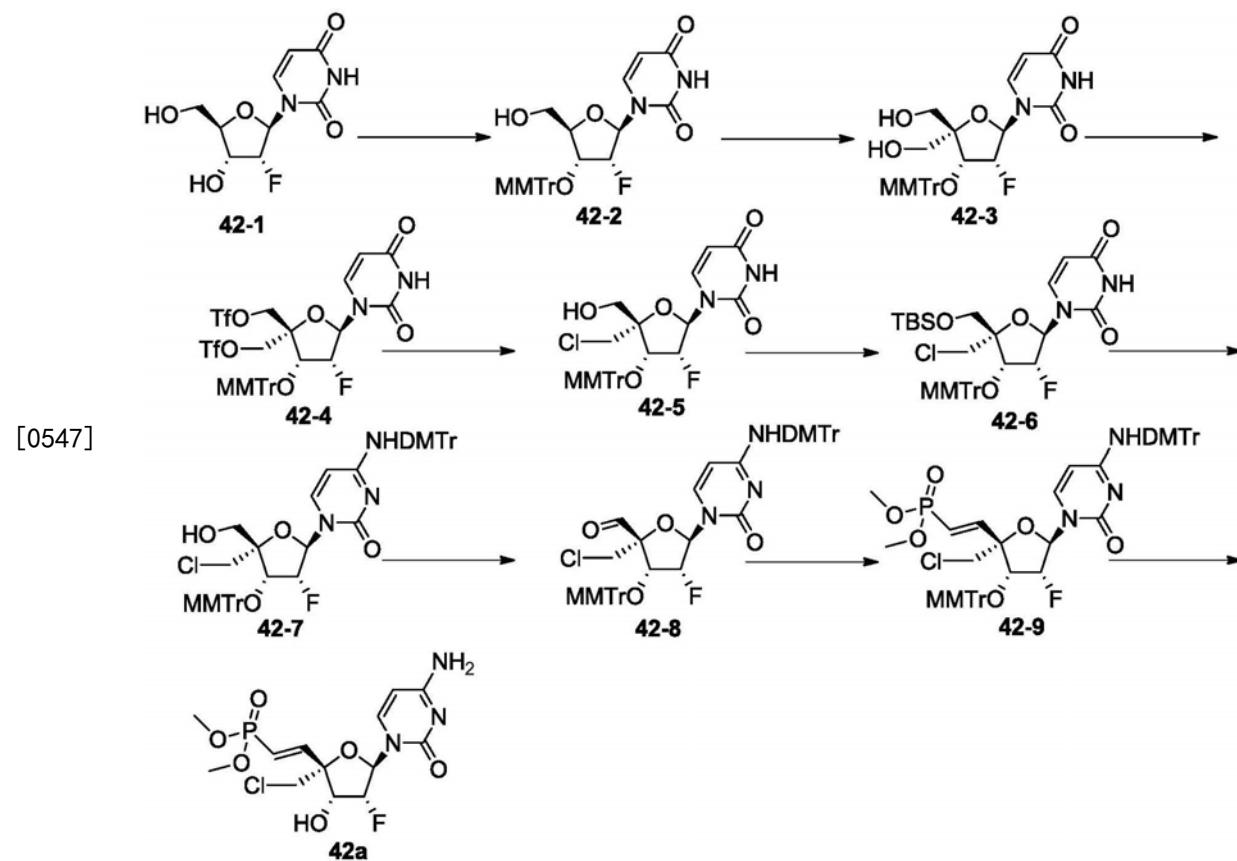
[0543] (41-4) 的制备:在R.T. 下, 向41-3 (800mg, 1.3mmol) 的无水CH₃CN (50mL) 溶液加入TPSCl (755mg, 2.5mmol)、DMAP (305mg, 2.5mmol) 和NET₃ (400mg, 4mmol)。将反应在R.T. 下搅

拌2小时。加入NH₄OH (25mL), 并将反应搅拌另外1小时。使用DCM (150mL) 稀释混合物并使用水、0.1M HCl和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将溶剂去除, 并通过硅胶柱层析 (25% EtOAc的PE) 纯化粗产物以产生黄色固体形式的41-4 (340mg, 42.5%)。

[0544] (41a) 的制备:向41-4 (200.0mg) 的MeOH (10mL) 溶液加入NH₄F (600mg)。将反应回流24小时。将溶剂去除, 并通过在硅胶上的柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的41a (50.0mg, 55.9%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.13 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.01 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=15.6Hz, 1H), 5.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.04–4.89 (m, 1H), 4.52 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=19.6Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.00–0.94 (m, 1H), 0.54–0.30 (m, 4H); ESI-MS:m/z 285.82 [M+H]⁺, 570.84 [2M+H]⁺。

[0545] 实施例41

[0546] 化合物(42a)的制备



[0548] (42-2) 的制备:向42-1 (50g, 203mmol) 的无水吡啶 (200mL) 溶液加入TBDPSCl (83.7g, 304mmol, 1.5eq)。将反应在R.T. 下搅拌过夜。将溶液在减压下浓缩以产生糖浆, 将其在乙酸乙酯和水之间分层。分离有机层, 使用盐水洗涤、在硫酸镁上干燥并浓缩以产生白色泡沫形式的5'-OTBDPS醚 (94g)。将粗醚溶于无水DCM (300mL), 并加入硝酸银 (66.03g, 388.4mmol, 2.0eq) 和三甲吡啶 (235mL, 1.94mol, 10eq)。将混合物在R.T. 下搅拌, 并加入MMTrCl (239.3g, 776.8mmol, 4eq)。在R.T. 下搅拌过夜后, 通过硅藻土过滤混合物并使用MTBE稀释滤液。相继使用1M柠檬酸、稀释的盐水和5%碳酸氢钠洗涤溶液。在硫酸钠上干燥有机溶液并真空浓缩以产生黄色泡沫形式的完全保护的中间体。将粗中间体溶于无水THF (250mL) 并使用TBAF (60g, 233mmol, 1.2eq) 处理。将混合物在R.T. 下搅拌2小时, 并在减压下去除溶剂。将剩余物放入乙酸乙酯并使用盐水洗涤。在在硫酸镁上干燥后, 真空去除溶剂。

通过柱层析 (PE:EA=5:1至1:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的42-2 (91g, 86.4%)。

[0549] (42-3) 的制备: 向42-2 (13.5g, 26mmol) 的DCM (100mL) 溶液加入吡啶 (6.17mL, 78mmol, 3eq)。将溶液冷却至0℃并加入戴斯-马丁氧化剂 (33.8g, 78mmol, 3eq)。将混合物在R.T. 下搅拌4小时并通过加入4% Na₂S₂O₃/4% 碳酸氢钠水溶液 (至pH 6, 约150mL) 淬灭。将混合物搅拌另外15mins。分离有机层, 使用稀释的盐水洗涤并在减压下浓缩。将剩余物溶于二氧六环 (100mL), 并使用37% 甲醛水溶液 (21.2g, 10eq) 和2N氢氧化钠水溶液 (10eq) 处理溶液。将反应混合物在R.T. 下搅拌过夜。使用饱和NH₄Cl (约150mL) 淬灭反应, 并在减压下浓缩混合物。将剩余物在乙酸乙酯和5% 碳酸氢钠之间分层。分离有机相, 使用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥并浓缩。通过柱层析 (MeOH:DCM=100:1至50:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的42-3 (9.2g, 83.6%)。

[0550] (42-4) 的制备: 使用甲苯将42-3 (23g, 42.0mmol) 共蒸发两次。将剩余物溶于无水DCM (250mL) 和吡啶 (20mL)。将溶液冷却至-35℃。在10mins 内滴加三氟甲磺酸酐 (24.9g, 88.1mmol, 2.1eq)。在该温度下, 将反应搅拌40mins, 然后在0℃下使用水淬灭 (50mL)。将混合物搅拌30mins, 并使用EA (150mL × 2) 萃取。在Na₂SO₄上干燥有机相, 并通过硅胶垫过滤。在减压下浓缩滤液。通过柱层析 (PE:EA=100:1约1:1) 纯化剩余物以产生褐色泡沫形式的42-4 (30.0g, 88.3%)。

[0551] (42-5) 的制备: 使用甲苯将42-4 (30g, 36.9mmol) 共蒸发两次并溶于无水DMF (150mL)。将溶液冷却至0℃, 并使用氢化钠 (60% 的矿物油; 1.5g, 40.6mmol) 处理。将反应在R.T. 下搅拌1h。加入氯化锂 (4.6g, 110.7mmol, 3eq)。当LCMS指示三氟甲磺酸酐中间体完全转化为酐-氯化合物时, 将搅拌继续2小时。将混合物放入100mL的半饱和氯化铵和乙酸乙酯中。分离有机相, 使用稀释的盐水洗涤并在减压下浓缩。将剩余物溶于THF (150mL), 并使用1N氢氧化钠水溶液 (约41mL, 40.1mmol, 1.1eq) 处理溶液。将混合物在R.T. 下搅拌1h。使用半饱和碳酸氢钠 (约60mL) 稀释反应并使用EA萃取。干燥 (硫酸镁) 有机相并在减压下浓缩。通过柱层析 (DCM:MeOH=300:1至60:1) 纯化剩余物以产生黄色泡沫形式的42-5 (18.3g, 87.6%)。

[0552] (42-6) 的制备: 向42-5 (18.3g, 32.33mmol) 的无水DCM (150mL) 溶液加入TBSCl (17.7g, 64.6mmol) 和咪唑 (6.6g, 97mmol)。将反应在R.T. 下搅拌过夜。使用水稀释反应并使用DCM萃取。分离有机层, 使用盐水洗涤、在Na₂SO₄上干燥并浓缩。通过柱层析 (DCM:MeOH=300:1至80:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的42-6 (18.4g, 83.7%)。

[0553] (42-7) 的制备: 使用2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (16.3g, 54.0mmol) 处理42-6 (18.4g, 27.1mmol)、DMAP (6.6g, 54.0mmol) 和TEA (5.4g, 54.0mmol) 的MeCN (450mL) 溶液。将混合物在R.T. 下搅拌3小时。加入NH₄OH (70mL), 并将混合物搅拌2小时。在减压下蒸发溶液, 并在硅胶柱上 (DCM/MeOH=100:1至15:1) 纯化剩余物以产生粗物质 (18.0g)。将粗物质溶于无水DCM (150mL)。加入三甲吡啶 (8.1g, 66.3mmol, 2.5eq)、硝酸银 (4.5g, 26.5mmol, 1.0eq) 和DMTrCl (13.4g, 39.7mmol, 1.5eq)。将反应在R.T. 下搅拌过夜。通过硅藻土过滤混合物。使用盐水洗涤滤液并使用DCM萃取。分离有机层, 在Na₂SO₄上干燥并浓缩。通过柱层析 (PE:EA=60:1~3:1) 纯化剩余物为黄色泡沫形式。将泡沫溶于THF (150mL) 并加入TBAF (10.4g, 39.7mmol, 1.5eq)。在浓缩后将反应在R.T. 下搅拌, 使用盐水洗涤混合物并使用EA萃取。分离有机层, 在Na₂SO₄上干燥并浓缩。通过柱层析 (PE:EA=60:1~EA) 纯化剩余物以产生黄色

泡沫形式的42-7 (21.3g, 92.4%)。

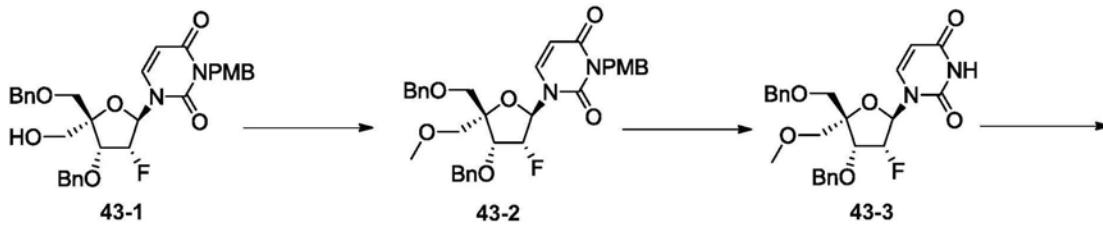
[0554] (42-8) 的制备:在氮气下,在0℃下,向42-7 (2.0g, 2.3mmol) 的无水DCM (20mL) 溶液加入戴斯-马丁氧化剂 (1.95g, 4.6mmol)。将反应在R.T. 下搅拌5小时。使用EtOAc (100mL) 稀释混合物,并使用饱和Na₂S₂O₃水溶液和饱和NaHCO₃水溶液的混合物洗涤。通过在硅胶上的柱层析 (PE:EtOAc=2:1) 纯化粗产物以产生黄色固体形式的42-8 (1.8g, 90%)。

[0555] (42-9) 的制备:在氮气下,在0℃下,向亚甲基二磷酸四甲酯 (390mg, 1.68mmol) 的无水THF (10mL) 溶液加入NaH (84mg, 2.1mmol)。将反应在0℃下搅拌30min。在0℃下滴加42-8 (1.2g, 1.4mmol) 的无水THF (10mL) 溶液。将混合物在R.T. 下搅拌1h。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应,并通过在硅胶上的柱层析 (DCM:MeOH=150:1) 纯化粗产物以产生黄色固体形式的42-9 (1.2g, 88.2%)。¹H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.46–7.09 (m, 22H), 6.88–6.82 (m, 6H), 6.62 (q, J₁=17.2Hz, J₂=22.4Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.86–5.75 (m, 2H), 5.43 (d, J=25.2Hz, 1H), 4.63 (dd, J₁=4.8Hz, J₂=21.2Hz, 1H), 4.45 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.94 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.72 (s, 9H), 3.53 (q, J₁=11.2Hz, J₂=16.0Hz, 6H); ESI-MS:m/z 971.59 [M+H]⁺。

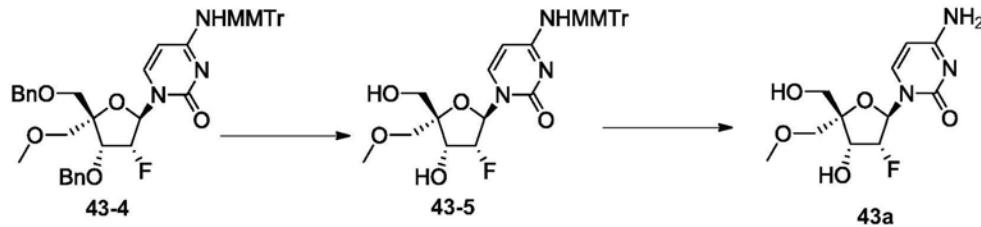
[0556] (42a) 的制备:将42-9 (300mg) 的80% HOAc (26mL) 溶液在80–90℃下搅拌2h。将溶剂去除,并通过在硅胶上的柱层析 (DCM:MeOH=20:1) 纯化粗产物以产生白色固体形式的42a (70mg, 57%)。¹H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 7.61 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.35 (d, J=15.2Hz, 2H), 6.72 (q, J₁=17.6Hz, J₂=24.4Hz, 1H), 6.23 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.99–5.85 (m, 2H), 5.74 (q, J=7.2Hz, 1H), 5.37–5.21 (m, 1H), 4.69–4.61 (m, 1H), 3.96 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.82 (d, J=12.0Hz, 1H), 6.72 (q, J₁=5.2Hz, J₂=10.8Hz, 6H); ESI-MS:m/z 397.81 [M+H]⁺。

[0557] 实施例42

[0558] 化合物(43a)的制备



[0559]



[0560] (43-2) 的制备:在0℃下,向搅拌的43-1 (3.8g, 6.6mmol) 的无水DMF (100mL) 溶液加入NaH (2.2g), 随后加入CH₃I (9.3g, 66mmol)。在R.T. 下继续搅拌过夜。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应。使用EA稀释混合物并使用盐水洗涤。在Na₂S₂O₃上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析 (PE:EA=2:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的43-2 (3.0g, 70%)。

[0561] (43-3) 的制备:将43-2 (3.0g, 5.1mmol) 和CAN (5.56g, 10.2mmol) 的3:1的MeCN:水 (16mL) 溶液的混合物在R.T. 下搅拌过夜。使用盐水 (10mL) 稀释溶液并使用EA萃取。干燥合

并的有机提取物并在减压下蒸发。通过在二氧化硅(PE:EA=1:1)上层析纯化产生黄色固体形式的43-3(1.71g,72%)。

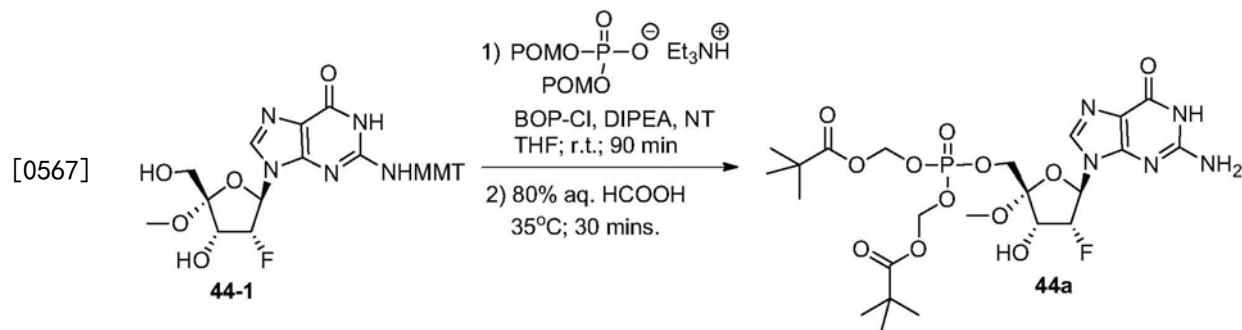
[0562] (43-4) 的制备:在R.T.下向搅拌的43-3 (1.7g, 3.6mmol) 的无水MeCN (50mL) 溶液加入TPSC1 (2.2g, 7.2mmol)、DMAP (880mg, 7.2mmol) 和TEA (1.1g, 10.8mmol)。将混合物在R.T.下搅拌过夜。加入NH₄OH (25mL)，并将混合物搅拌2小时。将溶剂去除，并在硅胶柱上 (PE:EA = 8:1至2:1) 纯化剩余物以产生中间体 (1.4g)。将中间体溶于无水DCM (30mL)，并加入MMTrCl (1.6g, 5.2mmol)、AgNO₃ (1.4g, 7.8mmol) 和三甲吡啶 (1.57g, 13mmol)。将混合物在R.T.下搅拌过夜。滤除固体并使用DCM洗涤。使用盐水洗涤滤液并在Na₂SO₄上干燥。在硅胶柱上 (PE:EA = 3:2) 纯化浓缩的有机相以产生白色固体形式的43-4 (1.1g, 57.9%)。

[0563] (43-5) 的制备:向搅拌的43-4 (550mg, 0.74mmol) 的丙酮溶液加入甲酸铵 (1.0g, 15.8mmol, 分批) 和10%钯/碳 (1.0g)。将混合物回流48小时。滤除催化剂并使用丙酮洗涤。使用EA稀释滤液, 使用盐水洗涤并干燥。通过柱层析 (DCM:MeOH=50:1) 纯化浓缩的有机相以产生43-5 (330mg, 72%)。

[0564] (43a) 的制备: 在R.T. 下, 将43-5 (200mg, 0.36mmol) 溶于80% CH₃COOH (20mL)。将混合物在60℃下搅拌12小时。去除溶剂。通过柱层析 (DCM:MeOH=10:1) 纯化剩余物, 并使用 DCM洗涤生成的固体以产生白色固体形式的纯43a (44mg, 42%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.02 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.14 (dd, J₁=3.6Hz, J₂=15.2Hz, 1H), 5.88 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.10 (ddd, J₁=4.0Hz, J₂=5.2Hz, J₃=53.6Hz, 1H), 4.47 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=14.8Hz, 1H), 3.84 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.70 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.58–3.64 (m, 2H), 3.36 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 290 [M+H]⁺。

[0565] 实施例43

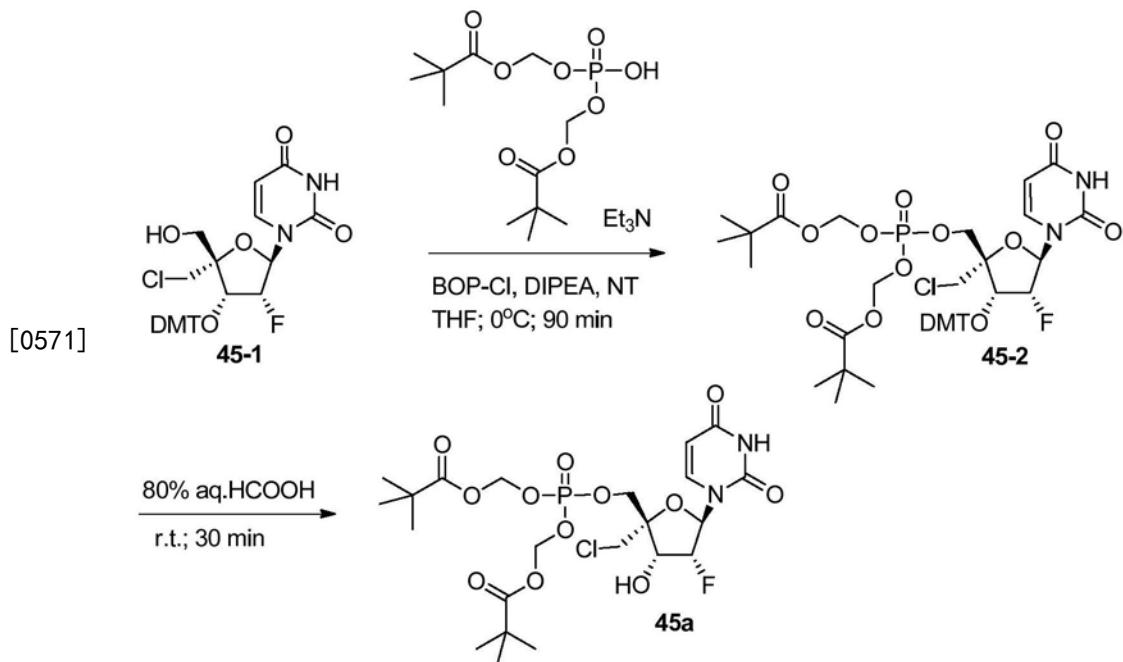
[0566] 化合物(44a)的制备



[0568] 向三乙基铵双(POM)磷酸盐(0.3mmol,从100mg的双(POM)磷酸盐和50μL的Et₃N制备的)的THF(3mL)溶液加入核昔44-1(150mg;0.26mmol)。将混合物在冰浴中冷却。然后,加入二异丙基乙胺(0.18mL;4当量),随后加入BOP-C1(132mg;2当量)和3-硝基-1,2,4-三唑(59mg;2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌90mins,然后使用CH₂Cl₂(30mL)稀释并使用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。使用CH₂Cl₂反萃合并的水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机萃取物、蒸发并在使用CH₂Cl₂/i-PrOH溶剂体系(3-10%梯度)的二氧化硅(10g柱)上纯化剩余物。在35℃下使用80%HCOOH水溶液将获得的产物混合物处理30mins,然后蒸发并使用甲苯共蒸发。在使用CH₂Cl₂/MeOH溶剂体系(5-10%梯度)的二氧化硅(10g柱)上蒸发纯化的剩余物以获得44a(8mg,5%)。³¹P-NMR(DMSO-d₆):δ=5.07。MS:m/z=668(M+46-1)。

[0569] 实施例44

[0570] 化合物(45a)的制备

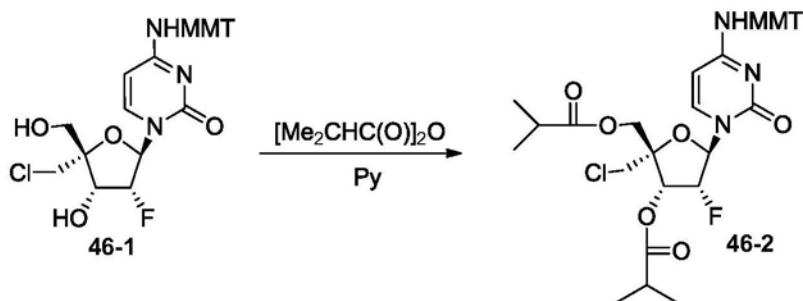


[0572] (45-2)的制备:向三乙基铵双(POM)磷酸盐(0.7mmol,从233mg的双(POM)磷酸盐和0.1mL的Et₃N制备的)的THF(8mL)溶液加入核苷45-1(253mg;0.42mmol),随后加入二异丙基乙胺(0.36mL;5当量)、BOP-Cl(268mg;2.5当量)和3-硝基-1,2,4-三唑(120mg;2.5当量)。将反应混合物在R.T.下搅拌2小时。使用CH₂Cl₂(40mL)稀释混合物并使用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。使用CH₂Cl₂反萃合并的水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机萃取物、蒸发,并在己烷/EtOAc溶剂体系(40-100%梯度)的二氧化硅(10g柱)上纯化剩余物以产生45a(180mg,47%)。

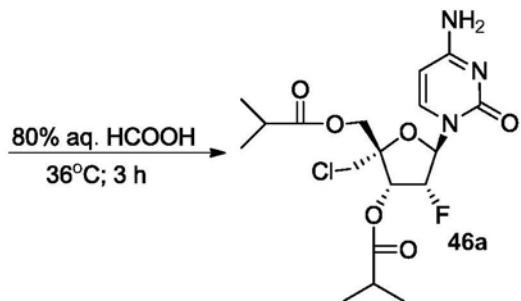
[0573] (45a)的制备:在R.T.下,将化合物45-2(0.12g;0.13mmol)的80%HCOOH水溶液(8mL)溶液搅拌30mins。将混合物蒸发,使用甲苯共蒸发并在使用CH₂Cl₂/MeOH溶剂体系(4-10%梯度)的二氧化硅(10g柱)上纯化以产生45a(55mg,70%)。³¹P-NMR(DMSO-d₆):δ-4.36。MS:m/z=647(M+46-1)。

[0574] 实施例45

[0575] 化合物(46a)的制备

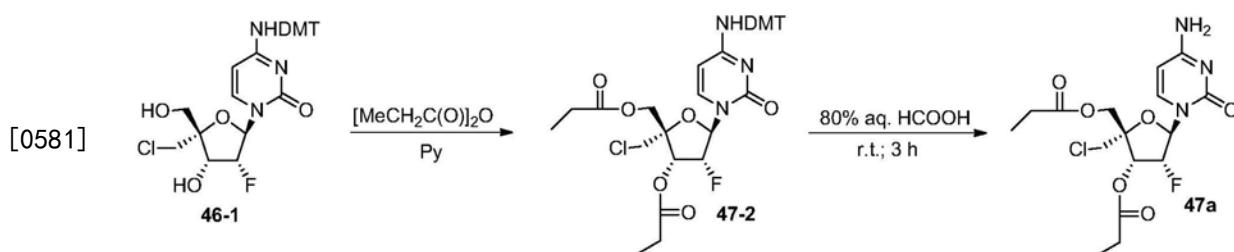


[0576]



[0577] (46-2) 的制备: 在R.T.下, 将46-1 (170mg; 0.3mmol) 的吡啶 (3mL) 和异丁酸酐 (0.1mL; 2当量) 的混合物搅拌过夜 (o/n)。将混合物浓缩, 并在EtOAc (30mL) 和饱和NaHCO₃水溶液之间将剩余物分层。使用水、盐水洗涤有机层并干燥 (Na₂SO₄)。在使用己烷/EtOAc溶剂体系 (30至100%梯度) 的二氧化硅 (10g柱) 上纯化剩余物以产生46-2 (180mg, 85%)。

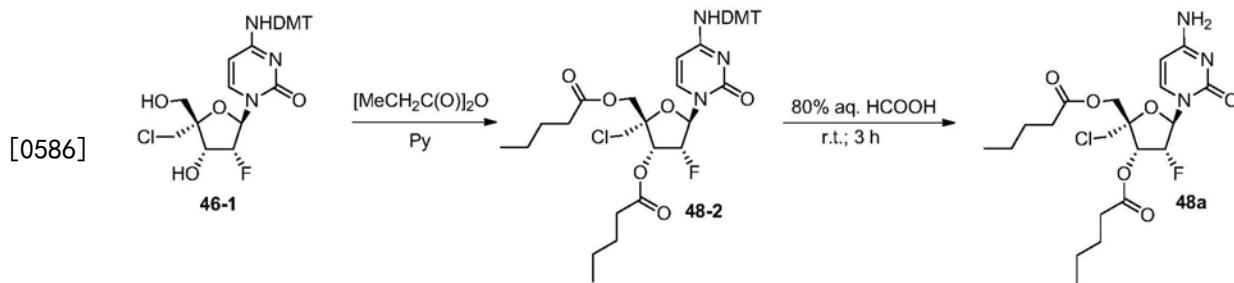
[0578] (46a) 的制备: 将46-2 (0.18g; 0.25mmol) 的80% HCOOH水溶液 (5mL) 在36°C下加热3小时。然后, 将混合物蒸发, 使用甲苯共蒸发并在使用CH₂Cl₂/MeOH溶剂体系 (4-10%梯度) 的二氧化硅 (10g柱) 上纯化以产生46a (75mg, 70%)。MS: m/z = 434 (M+1)。

[0579] 实施例46[0580] 化合物(47a)的制备

[0582] (47-2) 的制备: 以与46-2描述的相同方式从46-1 (274mg, 0.46mmol) 和丙酸酐 (0.12mL, 2当量) 的吡啶 (5mL) 制备47-2 (260mg, 80%)。

[0583] (47a) 的制备: 在R.T.下, 使用80% HCOOH水溶液将47-2 (120mg, 0.2mmol) 处理3小时。将混合物蒸发, 使用甲苯共蒸发并在使用CH₂Cl₂/MeOH溶剂体系 (4-10%梯度) 的二氧化硅 (10g柱) 上纯化以产生47a (62mg, 75%)。MS: m/z = 404 (M-1)。

[0584] 实施例47[0585] 化合物(48a)的制备

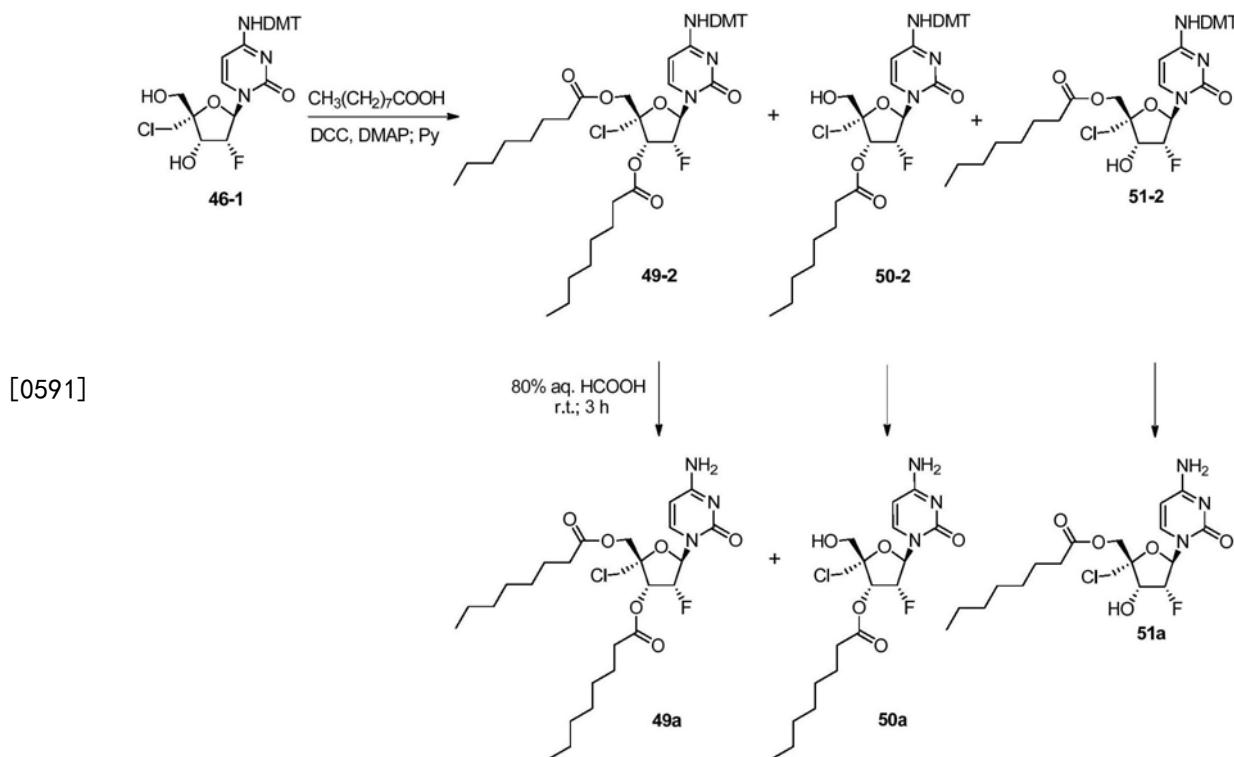


[0587] (48-2) 的制备:以与46-1描述的相同方式从46-1 (150mg, 0.27mmol) 和戊酸酐 (0.11mL, 2当量) 的吡啶 (3mL) 制备48-2 (150mg, 73%)。

[0588] (48a) 的制备:在R.T.下, 使用80% HCOOH水溶液将48-2 (140mg, 0.18mmol) 处理3小时。将混合物蒸发并在使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶剂体系 (4-10% 梯度) 的二氧化硅 (10g柱) 上纯化以产生48a (70mg, 84%)。MS: $m/z=462 (\text{M}+1)$ 。

[0589] 实施例48

[0590] 化合物(49a)、(50a)和(51a)的制备



[0592] (49-2)、(50-2)和(51-2)的制备:向46-1 (1.26g, 2.12mmol) 的吡啶 (15mL) 溶液加入正辛酸 (0.34mL, 1.0当量)、DCC (60%的二甲苯; 0.81mL, 1当量) 和DMAP (52mg; 0.2当量)。将生成的混合物在R.T.下搅拌6小时。将混合物蒸发, 并在 CH_2Cl_2 (100mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (25mL) 之间将剩余物分层。使用水、盐水洗涤有机层并干燥 (Na_2SO_4)。使用甲苯处理剩余物。滤除固体物质, 并在使用己烷/ EtOAc 溶剂体系 (30-100% 梯度) 的二氧化硅 (25g柱) 上纯化滤液以产生49-2 (0.57g, 32%)、50-2 (0.18g, 12%) 和51-2 (0.2g, 13%)。

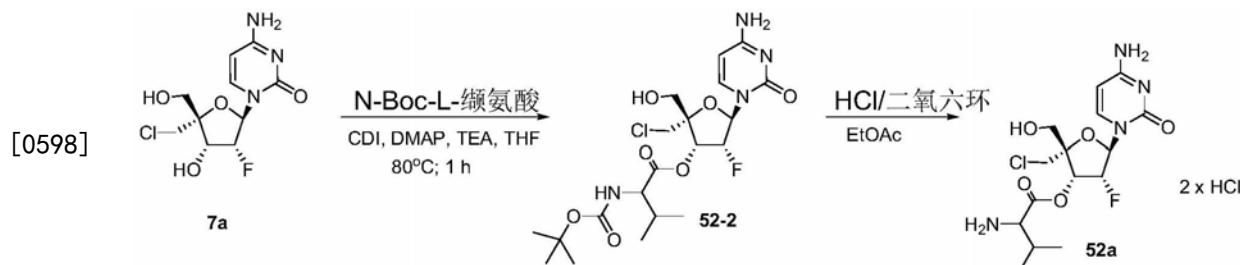
[0593] (49a)的制备:将49-2 (114mg, 0.13mmol) 和80% 甲酸水溶液的混合物在R.T.下搅拌3小时。将混合物蒸发并使用甲苯共蒸发并在使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶剂体系 (2-8% 梯度) 的二氧化硅 (10g柱) 上纯化以产生49a (53mg, 75%)。MS: $m/z=544 (\text{M}-1)$ 。

[0594] (50a) 的制备:通过使用4-10%梯度的MeOH的CH₂Cl₂用于纯化,以与49a描述的相同方式从50-2(104mg, 0.14mmol)制备50a(44mg, 75%产率)。MS:m/z=418(M-1)。

[0595] (51a) 的制备:通过使用4-10%梯度的MeOH的CH₂Cl₂用于纯化,以与49a描述的相同方式从50-2(140mg, 0.2mmol)制备51a(60mg, 71%产率)。MS:m/z=418(M-1)。

[0596] 实施例49

[0597] 化合物(52a)的制备

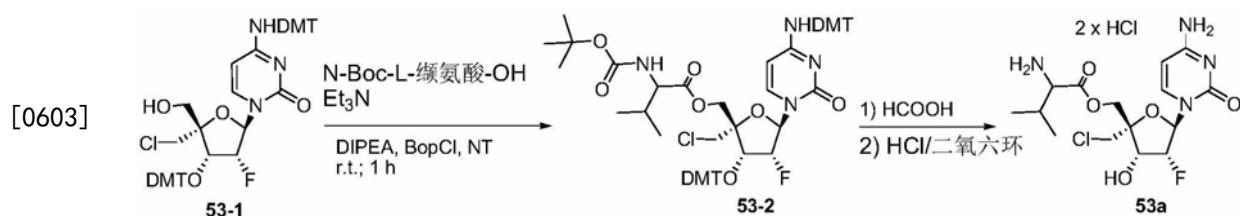


[0599] (52-2) 的制备:将N-(叔丁氧基羰基)-L-缬氨酸(0.41g, 1.9mmol)和羰基二咪唑(0.31g, 1.9mmol)的THF(9mL)溶液在R.T.下搅拌1.5小时。然后,将混合物在40℃下搅拌20min。在80℃下,将混合物加入至7a(0.42g, 1.43mmol)和DMAP(25mg, 0.2mmol)的DMF(8mL)和TEA(4mL)溶液。将反应混合物在80℃下搅拌1h,然后冷却并浓缩。将剩余物在叔丁基甲基醚(100mL)和水之间分层。使用水、盐水洗涤有机层并干燥(Na₂SO₄)。在使用CH₂Cl₂/MeOH溶剂体系(2-10%梯度)的二氧化硅(25g柱)上纯化剩余物以产生52-2(0.32g, 90%在具有5'-异构体的混合物中),通过RP-HPLC(10-100% B; A:水, B:MeOH)将其再纯化。产率:0.25g(35%)。

[0600] (52a) 的制备:伴随剧烈摇动,使用HCl/二氧六环(4M; 0.6mL)将52-2(0.12g; 0.24mmol)的EtOAc(0.6mL)溶液处理20min。将白色沉淀过滤,使用乙醚洗涤并干燥以产生二盐酸盐形式的52a(95mg; 85%)。MS:m/z=391(M-1)。

[0601] 实施例50

[0602] 化合物(53a)的制备



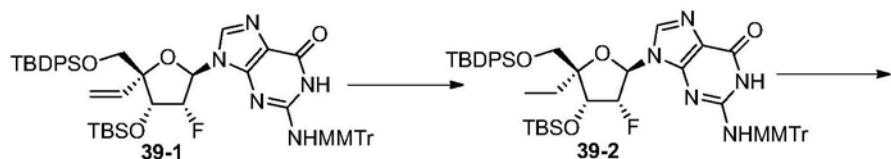
[0604] (53-2) 的制备:向N-Boc-Val-OH(0.16g, 0.74mmol)和Et₃N(0.14mL, 1.0mmol)的THF溶液加入53-1。将生成的混合物蒸发,使用吡啶和甲苯共蒸发并溶于THF(4mL)。加入DIPEA(0.38mL, 2.2mmol),随后加入BOP-Cl(0.28g, 1.1mmol)和3-硝基-1,2,4-三唑(0.13g, 1.1mmol)。将反应混合物在R.T.下搅拌1h。使用CH₂Cl₂(40mL)稀释混合物并使用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。使用CH₂Cl₂反萃合并的水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机萃取物、蒸发,并在使用己烷/0.5%Et₃N/EtOAc溶剂体系(20-100%梯度)的二氧化硅(10g柱)上纯化剩余物以产生53-2(0.39g, 81%)。

[0605] (53a) 的制备:将14-2(0.37g, 0.33mmol)和80%HC00H水溶液(10mL)的混合物在R.T.下搅拌3小时。将混合物蒸发,并在水和CH₂Cl₂之间将剩余物分层。使用CH₂Cl₂洗涤水层

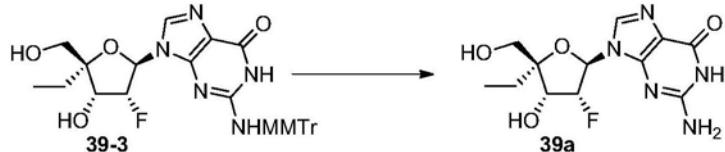
并蒸发。将固体剩余物悬浮在EtOAc (1.5mL) 中并伴随剧烈摇动使用4N HCl的二氧六环 (1.5mL) 处理。将固体过滤，使用乙醚洗涤并通过RP-HPLC (A: 0.5N HCOOH的水, B: 0.5N HCOOH的乙腈) 纯化。通过悬浮在EtOAc (2mL) 中并使用4N HCl/二氧六环 (2mL) 处理将生成的5'-O-缬氨酰 (valyn) 酯的甲酸盐转化为53a二盐酸盐 (63mg, 40%)。MS:m/z=391 (M-1)。

[0606] 实施例51

[0607] 化合物(39a)的制备



[0608]



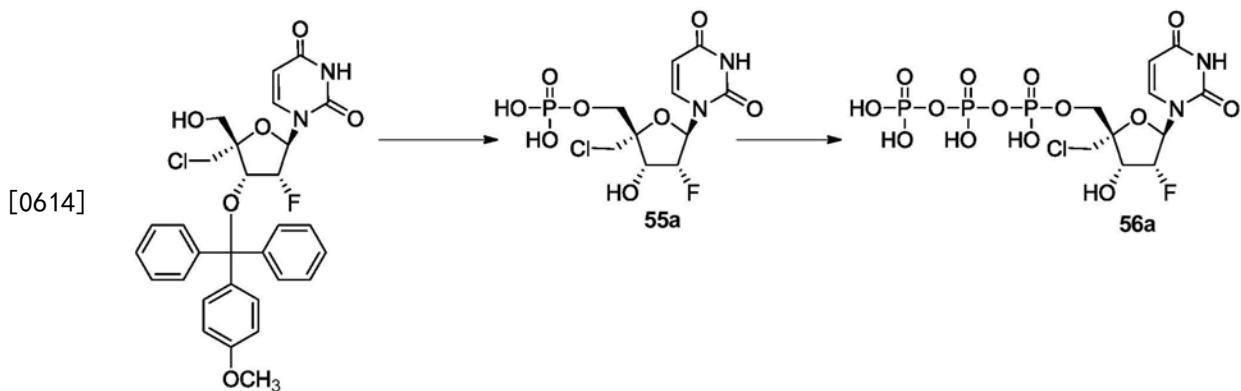
[0609] (39-2)的制备: 使用Pd/C (1.3g) 填充39-1 (1.3g, 1.4mmol) 的无水MeOH (20mL) 溶液并在25℃下在氢气 (1atm) 环境下搅拌1小时。将溶液过滤，蒸发至干燥，并在硅胶柱上 (DCM: MeOH=100:1至50:1) 纯化以产生白色固体形式的39-2 (1.2g, 92.3%)。

[0610] (39-3)的制备: 在25℃下向39-2 (1.2g, 1.3mmol) 的MeOH (40mL) 溶液加入NH₄F (370mg, 10mmol) 并在60℃下搅拌6小时。将溶液过滤，蒸发至干燥，并在硅胶柱上 (DCM: MeOH = 200:1至20:1) 纯化以产生白色固体形式的39-3 (249mg, 30.7%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.19–7.33 (m, 12H), 6.83–6.85 (m, 2H), 5.50 (dd, J₁=4.0Hz, J₂=14.8Hz, 1H), 4.19–4.88 (m, 1H), 4.22 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=16.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (dd, J₁=12.0Hz, J₂=36.8Hz, 2H), 1.52–1.74 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.6Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 586.1 [M+H]⁺。

[0611] (39a)的制备: 将39-3的80%甲酸/20%水 (3mL) 溶液在RT下放置2小时，然后浓缩至干燥。使用MeOH/甲苯将剩余物共蒸发 (3次)，然后加入乙酸乙酯。将悬浮液的乙酸乙酯在70℃下加热5mins。使用移液管去除溶剂。将该洗涤重复3次。在使用乙腈/水作为流动相的反相HPLC上进一步纯化生成的产物 (44mg) 以产生淡白色固体形式的39a (20mg)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.92 (s, 1H), 10.82br, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.99 (dd, J=6.0, 12.8Hz, 1H), 5.65 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.58、5.45 (2t, J=5.2Hz, 0.5H, 0.5H), 5.25 (br, 1H), 4.19–4.88 (m, 1H), 4.22 (dd, J₁=5.2Hz, J₂=16.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (dd, J₁=12.0Hz, J₂=36.8Hz, 2H), 1.52–1.74 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.6Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 443.6 [M+6-甲基-2-庚胺]⁺。

[0612] 实施例52

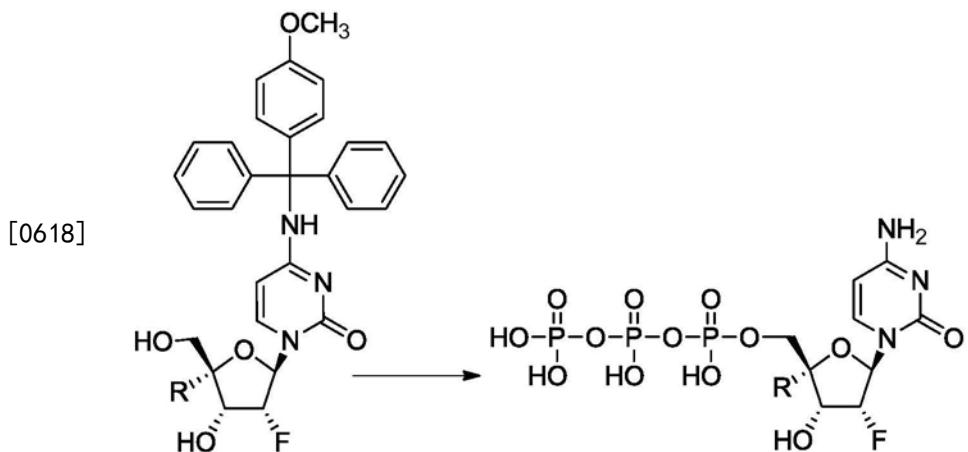
[0613] 化合物(55a)和(56a)的制备



[0615] 将1,2,4-三唑(21mg, 0.3mmol)溶于CH₃CN(0.7mL)和Et₃N(44μL, 0.31mmol)的混合物。加入POCl₃(9uL, 0.1mmol), 并将混合物在R.T.下保持20mins。将白色沉淀过滤, 并将滤液加入至干燥的核昔(28mg, 0.05mmol)。通过TLC控制反应并通过起始核昔的消失监测。在反应完成后, 加入焦磷酸的四丁基铵盐(150mg), 随后加入DMF(0.5mL)以获得均匀溶液。在环境温度下1.5小时后, 使用水(4mL)稀释反应并使用DCM萃取(2×5mL)。将合并的有机提取物蒸发, 溶于5mL的80%HCOOH并在R.T.下放置2小时。将反应混合物浓缩并在水(5mL)和DCM(5mL)之间分层。将水部分装载在具有Q琼脂糖高效的柱HiLoad 16/10上。在线性梯度为0至1N的NaCl的50mM TRIS-缓冲液(pH7.5)中进行分离。获得两部分。在70-75% B下洗脱包含单磷酸盐(55a)的第一部分, 并在75-80% B下洗脱三磷酸盐(56a)。通过Synergy 4微米Hydro-RP柱(Phenominex)上的RP HPLC将两部分脱盐。线性梯度为0至30%的甲醇的50mM醋酸三乙基铵缓冲液(pH 7.5)用于洗脱。将相应部分合并、浓缩并冻干3次以去除过量的缓冲液。

[0616] 实施例53

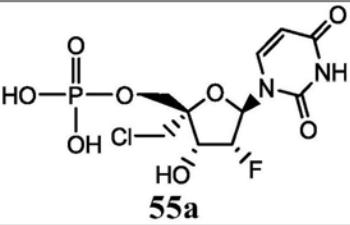
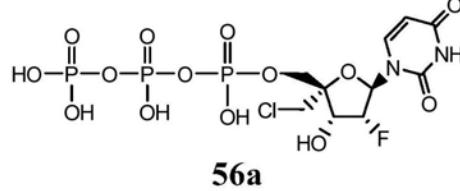
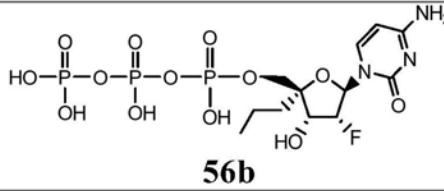
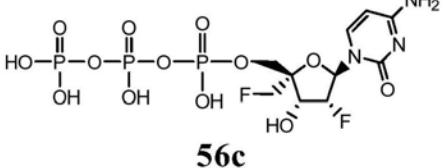
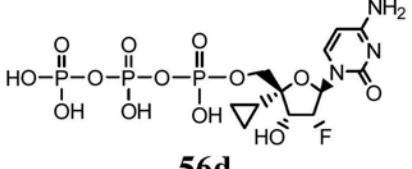
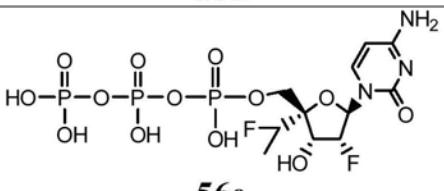
[0617] 化合物(56b-e)的制备



[0619] 将1,2,4-三唑(21mg, 0.3mmol)溶于CH₃CN(0.7mL)和Et₃N(44μL, 0.31mmol)的混合物。加入POCl₃(9uL, 0.1mmol), 并将混合物在R.T.下保持20mins。将白色沉淀过滤, 并将滤液加入至干燥的核昔(28mg, 0.05mmol)。通过TLC控制反应并通过起始核昔的消失监测。在反应完成后, 加入焦磷酸的四丁基铵盐(150mg), 随后加入DMF(0.5mL)以获得均匀溶液。在环境温度下1.5小时后, 使用水(4mL)稀释反应并使用DCM萃取(2×5mL)。将合并的有机提取物蒸发, 溶于5mL的80%HCOOH并在38℃下放置4小时。将反应混合物浓缩并在水(5mL)和DCM(5mL)之间分层。将水部分装载在具有Q琼脂糖高效的柱HiLoad 16/10上。在线性梯度为0至1N的NaCl的50mM TRIS-缓冲液(pH7.5)中进行分离。获得两部分。在75-80% B下洗脱三磷酸

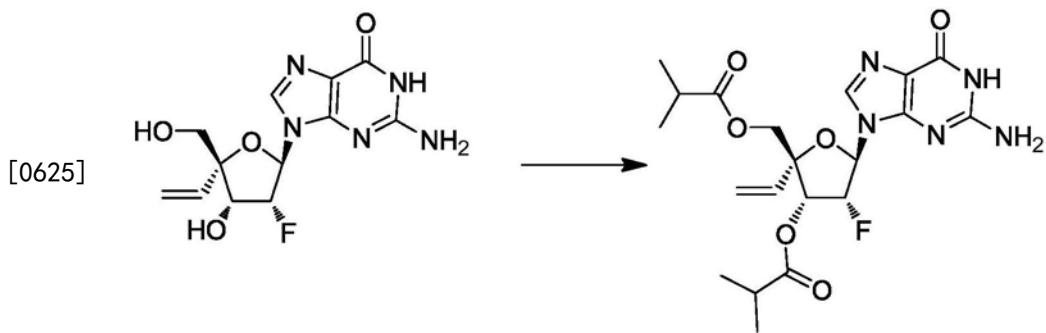
盐(56b-e)。通过Synergy 4微米Hydro-RP柱(Phenominex)上的RP HPLC进行脱盐。线性梯度为0至30%的甲醇的50mM醋酸三乙基铵缓冲液(pH 7.5)用于洗脱。将相应部分合并、浓缩并冻干3次以去除过量的缓冲液。

[0620] 表3-从实施例53获得的三磷酸盐

	结构	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
[0621]		373.00	+3.64 (s)	NA	NA
		532.95	-6.67 -6.74(d)	-21.87(t)	-11.51 -11.63(d)
		526.05	-6.33 -6.47(d)	-22.48(t)	-11.53 -11.64(d)
[0622]		516.00	-63.2(bs)	-22.45 (t)	-11.64(d)
		524.4	-10.57 -10.67(d)	-23.31(t)	-11.31 -11.94(d)
		529.8	-6.17(bs)	-21.96(bs)	-11.42(bs)

[0623] 实施例54

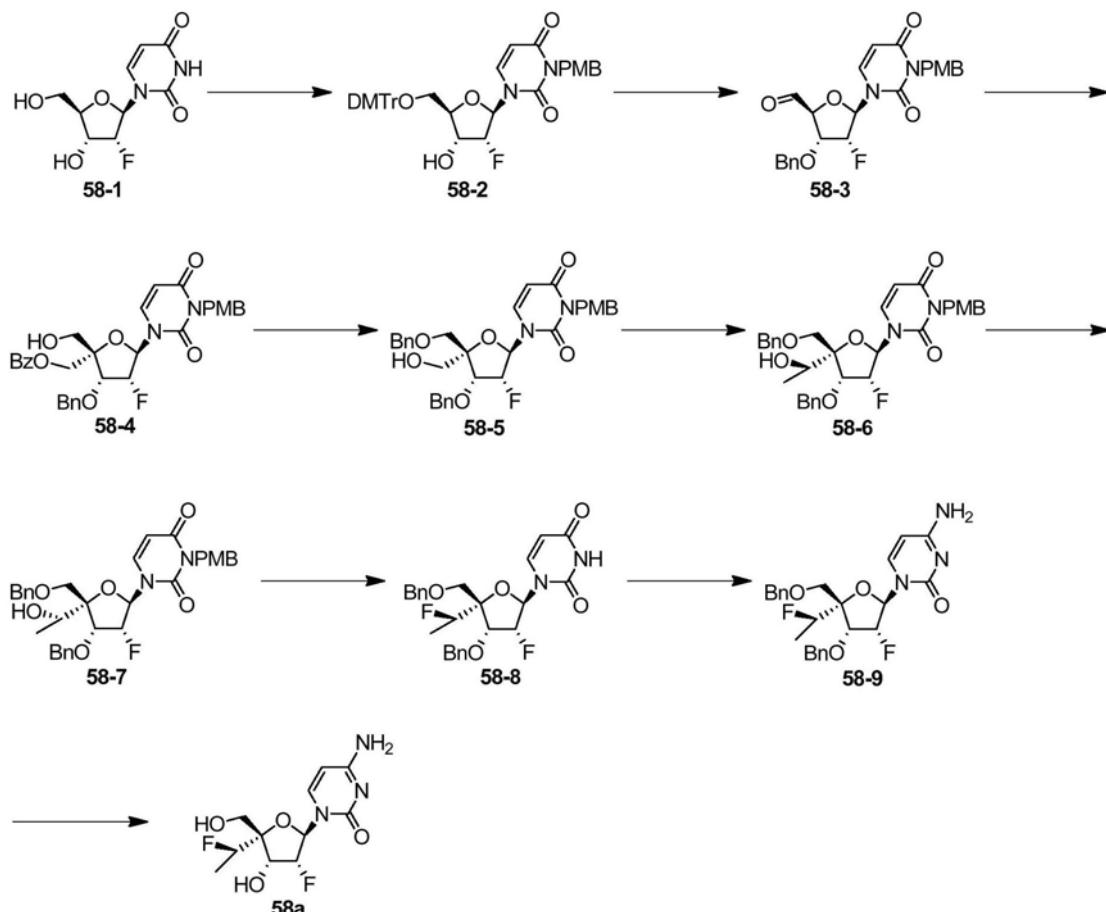
[0624] 化合物(57a)的制备



[0626] 将2' -脱氧-2' -氟-4' -C-(乙烯基) 鸟昔 (25a, 31mg, 0.1mmol) 溶于干燥吡啶 (3mL)。加入异丁酸酐 (50μL、0.3mmol)。将反应混合物在环境温度下保持。在40小时后, 加入异丁酸酐 (100μL、0.6mmol), 并将反应混合物放置过夜。将吡啶蒸发。通过使用梯度为3%至10%的甲醇的DCM的硅胶层析纯化剩余物以产生57a (20mg, 50%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.18–6.13 (dd, 1H), 5.90–5.83 (dd, 1H), 5.79–5.62 (m, 2H), 5.49–5.44 (d, 1H), 5.35–5.32 (d, 1H), 4.28–4.25 (d, 1H), 4.12–4.10 (d, 1H), 2.60–2.45 (m, 2H), 1.12–1.09 (m, 6H), 1.02–0.96 (m, 6H); m/z 452 (M+1)。

[0627] 实施例55

[0628] 化合物(58a)的制备



[0629]

[0630] (58-2) 的制备: 向58-1 (50.0g, 205mmol) 的吡啶 (250mL) 溶液加入DMTrCl (75.0g, 225.0mmol)。将溶液在R.T. 下搅拌15小时。加入MeOH (120mL), 并在减压下将混合物浓缩至干燥。将剩余物溶于EA并使用水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩以产生淡黄色固体形式

的粗DMTr保护的衍生物(80.5g,89%)。干燥K₂CO₃(80.52g,583.2mmol),然后将PMBC1(31.7g,109.2mmol)加入至搅拌的DMTr保护的衍生物(80g,146mmol)的无水DMF(300mL)溶液。将搅拌在环境温度下继续过夜。通过TLC监测反应。使用EA稀释混合物并使用水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩以产生淡黄色固体形式的58-2(98.8g,90%)。

[0631] (58-3) 的制备:将NaH(10.4g,260.5mmol)和BnBr(73.8g,434.2mmol)加入至搅拌的58-2(98.8g,147.9mmol)的无水DMF(300mL)溶液,并将搅拌在25℃下过夜。通过TLC监测反应。使用水淬灭反应,使用EA萃取并使用盐水洗涤。将溶剂去除,并在硅胶上(PE:EA=10:1至3:1)纯化剩余物以产生淡黄色固体形式的Bn保护的衍生物(101.1g,90%)。在25℃下,将Bn保护的衍生物(101.1g,133.4mmol)溶于80%HOAc(900mL)。将混合物在25℃下搅拌过夜。使用MeOH淬灭反应,并将溶剂去除以产生白色泡沫形式的醇(42.1g,70%)。在25℃下,向醇(42.1g,92.6mmol)的无水CH₃CN(300mL)溶液加入IBX(28.5g,121.7mmol)。将反应混合物回流1小时,然后冷却至0℃。将沉淀滤除,并将滤液浓缩以产生黄色固体形式的58-3(39.2g,93%)。

[0632] (58-4) 的制备:向58-3(39.2g,86.39mmol)的1,4-二氧六环(250mL)溶液加入37%CH₂O(28.1mL,345.6mmol)和2N NaOH水溶液(86.4mL,172.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h,然后使用AcOH中和至pH=7。向反应加入EtOH(200mL)和NaBH₄(19.7g,518.6mmol)。将混合物在25℃下搅拌30mins。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应。使用EA萃取混合物,并在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=4:1至2:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的二醇衍生物(25.5g,55%)。在0℃下,向搅拌的二醇衍生物(25.5g,52.5mmol)的无水吡啶(150mL)和无水CH₃CN(150mL)溶液滴加BzCl(6.6g,52.47mmol)。然后,将混合物在25℃下搅拌14h。使用H₂O淬灭反应,并将溶液浓缩。将剩余物溶于EA并使用NaHCO₃洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。在硅胶柱上(PE/EA=5:4)纯化剩余物以产生白色泡沫形式的58-4(18.1g,60%)。

[0633] (58-5) 的制备:将Cs₂CO₃(30.0g,92.0mmol)和BnBr(10.4g,61.3mmol)加入至搅拌的化合物58-4(18.1g,30.6mmol)的无水DMF(300mL)溶液,并将搅拌在25℃下过夜。使用NH₄Cl淬灭反应,使用EA萃取并使用盐水洗涤。将溶剂去除以产生淡黄色固体形式的Bz保护的衍生物(19.3g,95%)。在25℃下,向搅拌的Bz保护的衍生物(19.3g,28.4mmol)的无水MeOH(230mL)溶液加入NaOMe(24.9g,460mmol),时间为1h。使用AcOH(10mL)淬灭反应并浓缩。在硅胶柱上(PE/EA=1/2)纯化剩余物以产生白色固体形式的58-5(11.2g,54%)。

[0634] (58-6) 的制备:在25℃下,向搅拌的58-5(200mg,0.347mmol)的无水DCM(5mL)溶液加入DMP(168mg,0.674mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h。将溶剂去除,并在硅胶柱上(PE:EA=5:1至1:1)纯化剩余物以产生醛衍生物(161mg,81%)。在-78℃下,向搅拌的醛衍生物(200mg,0.348mmol)的无水THF(5mL)溶液加入MeMgBr(1.0mL,1.01mmol)。将混合物在-78℃下搅拌1h。使用NH₄Cl淬灭反应并使用EA萃取。通过柱层析(PE:EA=5:1至1:1)纯化浓缩的有机相以产生58-6(135mg,65%)。

[0635] (58-7) 的制备:在0℃下,向58-6(900mg,1.5mmol)的DCM溶液加入DMP(2.5g,6.0mmol)。在0℃下搅拌1H后,使用Na₂S₂O₃淬灭混合物。将溶剂去除,并在硅胶柱上(PE:EA=5:1至1:1)纯化剩余物以产生酮衍生物(700mg,78%)。向酮衍生物(700mg,1.52mmol)的MeOH溶液分批加入NaBH₄。在相同温度下搅拌1H后,使用水淬灭混合物。将溶剂去除,并在硅

胶柱上 (PE:EA=5:1至1:1) 纯化剩余物以产生58-7 (500mg, 71%)。

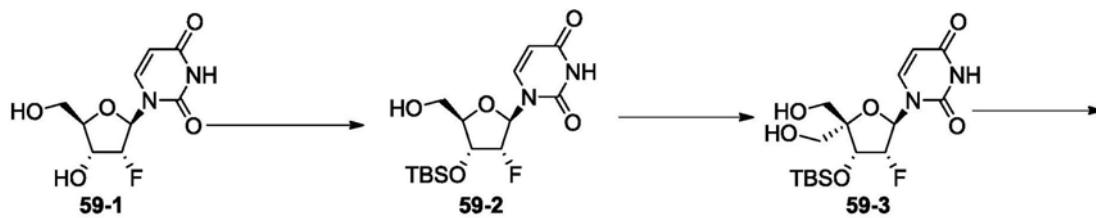
[0636] (58-8) 的制备:在-78℃下,向搅拌的DAST (1.39g, 8.68mmol) 的无水甲苯 (15mL) 溶液滴加58-6的溶液 (1.0g, 1.73mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30min。将溶液缓慢升温至25℃并继续搅拌过夜。将混合物倾入饱和Na₂CO₃溶液。在硅胶柱上 (PE:EA=10:1至4:1) 纯化浓缩的有机相以产生氟化物衍生物 (449mg, 45%)。将氟化物衍生物 (1.20g, 2.07mmol) 和CAN (3.41g, 6.23mmol) 的3:1的MeCN和水溶液 (10mL) 的混合物在25℃下搅拌过夜。加入盐水 (10mL), 并使用EA萃取混合物。将合并的有机提取物干燥并在减压下蒸发。通过在使用PE:EA=10:1至2:1的二氧化硅上层析纯化产生黄色固体形式的58-8 (475mg, 50%)。

[0637] (58-9) 的制备:在25℃下,向搅拌的58-8 (550mg, 210mmol) 的无水MeCN (10mL) 溶液加入TPSCl (725mg, 2.40mmol)、DMAP (293mg, 2.40mmol) 和TEA (242mg, 2.40mmol)。将混合物在25℃下搅拌过夜。加入NH₄OH (25mL) 并搅拌2h。将溶剂去除,并在硅胶柱上 (DCM:MeOH=10:1) 纯化剩余物以产生58-9 (300mg)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 10H), 6.13 (dd, J=2.8、16.8Hz, 1H), 5.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.81 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.40-4.52 (m, 4H), 3.82 (d, J=8.8Hz, 7H), 3.62 (d, J=9.6Hz, 7H), 1.35 (dd, J=2.8, 14.4Hz, 3H)。ESI-MS:m/z 472.1 [M+H]⁺。

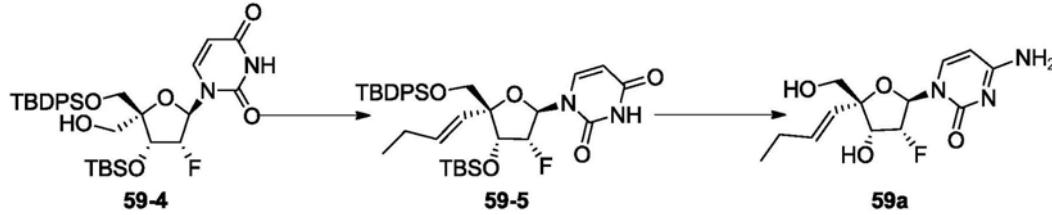
[0638] (58a) 的制备:在-78℃下,将1M三氯化硼的CH₂Cl₂ (3.2mL; 3.2mmol) 溶液滴加至58-9 (200mg, 0.42mmol) 的无水CH₂Cl₂ (10mL) 溶液。将混合物缓慢 (在4h内) 升温至-30℃并在-30℃至-20℃下搅拌3h。加入醋酸铵 (1g) 和MeOH (5mL), 并使生成的混合物升温至环境温度。将溶剂去除,并通过RP-HPLC (0-60% B; A: 50mM TEAA水溶液, B: 50mMTEAA的MeOH) 纯化剩余物以产生58a (75mg)。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.97 (d, 1H), 6.20 (dd, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.22 (dt, 1H), 4.98 (dq, 1H), 4.58 (dd, 1H), 3.73 (m, 2H), 1.40 (dd, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD) δ -205.80 (m, 1F), -188.54 (m, 1F)。ESI-MS:m/z 290.4 [M-H]⁻。

[0639] 实施例56

[0640] 化合物(59a)的制备



[0641]



[0642] (59-2) 的制备:向59-1 (100.0g, 406.5mmol) 的吡啶 (750mL) 溶液加入DMTrCl (164.9g, 487.8mmol)。将溶液在R.T. 下搅拌15h。加入MeOH (300mL), 并在减压下将混合物浓缩至干燥。将剩余物溶于EtOAc并使用水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。将剩余物溶于DCM (500mL)。向该溶液添加咪唑 (44.3g, 650.4mmol) 和TBSCl (91.9g, 609.8mmol)。将生成的反应混合物在R.T. 下搅拌14h。使用NaHCO₃和盐水洗涤反应溶液。在Na₂SO₄上干燥有机层并

浓缩以产生淡黄色固体形式的粗产物。将粗产物(236.4g,356.6mmol)溶于80%HOAc水溶液(500mL)。将混合物在R.T.下搅拌15h。使用EtOAc稀释混合物,使用NaHCO₃溶液和盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并在硅胶柱上层析纯化(1-2%MeOH的DCM溶液)以产生淡黄色固体形式的59-2(131.2g,89.6%)。¹H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ11.39(s,1H),7.88(d,J=7.2Hz,1H),5.89(dd,J=18.0Hz,J=2.0Hz,1H),5.64(d,J=8.0Hz,1H),5.21(dd,J₁=J₂=7.2Hz,1H),5.18-5.03(m,1H),4.37~4.29(m,1H),3.86(dd,J=3.2Hz,J=3.2Hz,3H),3.78-3.73(m,1H),3.51-3.56(m,1H),3.31(s,1H),0.89(s,9H),0.11(s,6H);ESI-MS:m/z 802[M+H]⁺。

[0643] (59-3)的制备:在R.T.下,向59-2(131.2g,364.0mmol)的无水CH₃CN(1200mL)溶液加入IBX(121.2g,432.8mmol)。将反应混合物回流3h,然后冷却至0℃。将沉淀滤除,并将滤液浓缩以产生黄色固体形式的粗醛(121.3g)。将醛溶于1,4-二氧六环(1000mL)。加入37%CH₂O(81.1mL,1.3536mol)和2M NaOH水溶液(253.8mL,507.6mmol)。将混合物在R.T.下搅拌2h,然后使用AcOH中和至pH=7。向溶液加入EtOH(400mL)和NaBH₄(51.2g,1.354mol)。将混合物在R.T.下搅拌30mins并使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。使用EA萃取混合物。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析(1-3%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的59-3(51.4g,38.9%)。

[0644] (59-4)的制备:在0℃下,向59-3(51.4g,131.6mmol)的无水DCM(400mL)溶液加入吡啶(80mL)和DMTrCl(49.1g,144.7mmol)。将反应在R.T.下搅拌14H,然后使用MeOH(30mL)处理。将溶剂去除,并通过硅胶柱层析(1-3%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生黄色泡沫形式的单-DMTr保护的中间体(57.4g,62.9%)。向单-DMTr保护的中间体(57.4g,82.8mmol)的CH₂Cl₂(400mL)加入咪唑(8.4g,124.2mmol)和TBDPSCl(34.1g,124.2mmol)。将混合物在R.T.下搅拌14h。滤除沉淀,并使用盐水洗涤滤液并在Na₂SO₄上干燥。将溶剂去除以产生白色固体形式的剩余物(72.45g),将其溶于80%HOAc水溶液(400mL)。将混合物在R.T.下搅拌15h。使用EtOAc稀释混合物,使用NaHCO₃溶液和盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并通过硅胶柱层析(1-2%MeOH的DCM溶液)纯化以产生白色固体形式的59-4(37.6g,84.2%)。¹H NMR(CD₃OD,400MHz)δ7.76(d,J=4.0Hz,1H),7.70(dd,J=1.6Hz,J=8.0Hz,2H),7.66-7.64(m,2H),7.48-7.37(m,6H),6.12(dd,J=2.8Hz,J=16.8Hz,1H),5.22(d,J=8.0Hz,1H),5.20-5.05(m,1H),4.74(dd,J=5.6Hz,J=17.6Hz,1H),4.16(d,J=12.0Hz,1H),3.87-3.80(m,2H),3.56(d,J=12.0Hz,1H),1.16(s,9H),0.92(s,9H),0.14(s,6H)。

[0645] (59-5)的制备:在氮气下,在0℃下向59-4(3.0g,4.78mmol)的无水DCM(100mL)溶液加入戴斯-马丁氧化剂(10.4g,23.9mmol)。将反应混合物在R.T.下搅拌5h。将混合物倾入NaHCO₃和Na₂S₂O₃(1:1)水溶液。在无水Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上(20%EtOAc的PE)纯化剩余物以产生白色固体形式的中间体(2.5g,83.1%)。

[0646] 在氮气下,在0℃下,向溴三苯基(丙基)磷(6.45g,16.8mmol)的无水THF(3mL)混合物加入t-BuOK(16.8mL,16.8mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌50mins。在氮气下,在0℃下,滴加上述中间体(1.5g,2.4mmol)的无水THF(3mL)溶液。将反应混合物在R.T.下搅拌3h。通过NH₄Cl水溶液淬灭反应并使用EtOAc萃取。在无水Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上(20%EtOAc的PE)纯化剩余物以产生白色固体形式的59-5(1.3g,83%)。

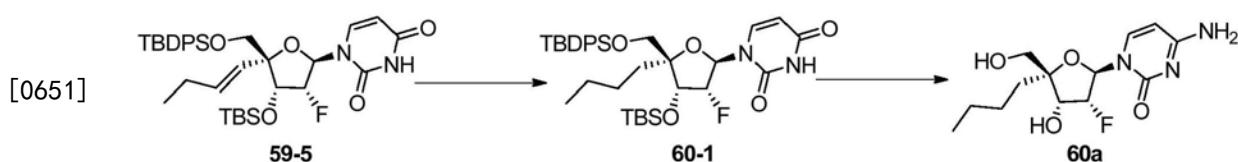
[0647] (59a)的制备:在R.T.下,向59-5(300mg,0.45mmol)的无水CH₃CN(2mL)溶液加入TPSCl(341mg,1.13mmol)、DMAP(138mg,1.13mmol)和NET₃(571mg,5.65mmol)。将反应混合物

在R.T.下搅拌2h。加入NH₄OH (1mL), 并将反应混合物搅拌1h。使用EA稀释混合物并使用水洗涤。干燥有机层并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上(2%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的胞嘧啶核苷衍生物(285mg, 95.0%)。

[0648] 在R.T.下向胞嘧啶核苷衍生物(280mg, 0.43mmol)的MeOH(10mL)溶液加入NH₄F (1.0g)。将反应混合物回流12h。将混合物过滤, 并将滤液浓缩。在硅胶柱上(10%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的59a (81mg, 61%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.91 (dd, J=1.2Hz, J=17.6Hz, 1H), 5.90 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.57–5.59 (m, 2H), 4.82–4.96 (m, 1H), 4.42 (dd, J=4.8Hz, J=24.4Hz, 1H), 3.72 (d, J=12.4Hz, 1H) 3.58 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.31–2.41 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.6Hz, 3H)。ESI-TOF-MS:m/z 300.1 [M+H]⁺。

[0649] 实施例57

[0650] 化合物(60a)的制备



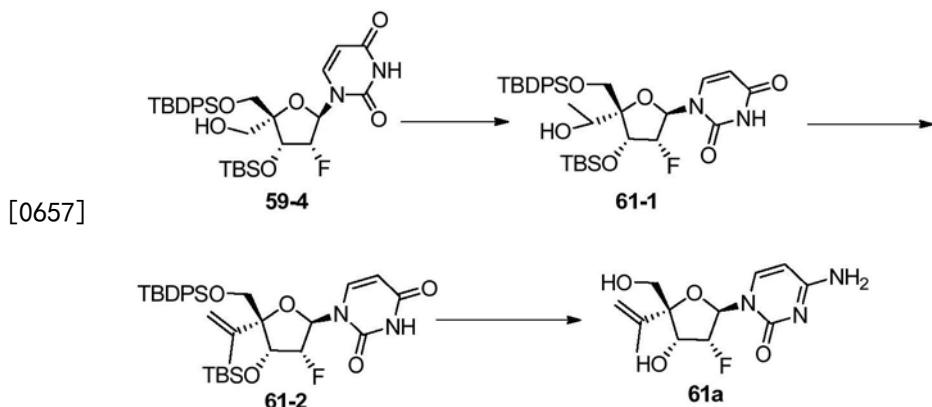
[0652] (60-1)的制备:在R.T.下, 向59-5 (450mg, 0.69mmol)的MeOH (10mL)溶液加入Pd/C (200mg)。在H₂(气球)下, 将反应混合物在R.T.下搅拌1h。将混合物过滤, 并将滤液浓缩以产生白色固体形式的粗60-1 (440mg, 97.1%)。

[0653] (60a)的制备:在R.T.下, 向60-1 (440mg, 0.67mmol)的无水CH₃CN (2mL)溶液加入TPSCl (510mg, 1.68mmol)、DMAP (205mg, 1.68mmol)和NEt₃ (338mg, 3.35mmol)。将反应混合物在R.T.下搅拌2h。加入NH₄OH (1mL), 并将反应搅拌1h。使用EA稀释混合物并使用水洗涤。将溶剂去除。在硅胶柱上(2%MeOH的DCM溶液)纯化粗产物以产生白色固体形式的胞嘧啶核苷衍生物(205mg, 46.5%)。

[0654] 在R.T.下, 向胞嘧啶核苷衍生物(205mg, 0.31mmol)的MeOH (6mL)溶液加入NH₄F (0.6g)。将反应混合物回流过夜。在冷却至R.T.后, 将混合物过滤。将滤液浓缩, 并在硅胶柱上(10%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的60a (59mg, 62.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.09 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.01 (dd, J=3.2Hz, J=15.6Hz, 1H), 5.89 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.95–5.12 (m, 1H), 4.41 (dd, J=5.2Hz, J=17.2Hz, 1H), 3.75 (d, J=12.0Hz, 1H) 3.56 (d, J=11.6Hz, 1H), 1.73–1.80 (m, 1H), 1.55–1.63 (m, 1H), 1.40–1.46 (m, 4H), 0.92 (t, J=7.6Hz, 3H)。ESI-MS:m/z 301.8 [M+H]⁺。

[0655] 实施例58

[0656] 化合物(61a)的制备



[0658] (61-1) 的制备: 在氮气下, 在0℃下向59-4 (1.5g, 2.39mmol) 的无水DCM (100mL) 溶液加入戴斯-马丁氧化剂 (5.2g, 11.95mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌5h。将混合物倾入NaHCO₃和Na₂S₂O₃溶液并使用盐水洗涤。使用无水Na₂SO₄干燥有机层并浓缩以产生白色固体形式的粗中间体 (1.5g)。

[0659] 在0℃下, 向粗中间体 (1.5g, 2.39mmol) 的THF (12mL) 溶液滴加甲基溴化镁 (2.4mL, 7.2mmol)。将生成的混合物在0℃下搅拌2h。在起始原料耗尽后, 使用饱和NH₄Cl淬灭反应。使用DCM萃取反应混合物。使用盐水洗涤有机层, 干燥并浓缩以产生粗61-1 (1.5g)。

[0660] (61-2) 的制备: 向61-1 (1.5g, 2.39mmol) 的无水DCM (50mL) 溶液加入戴斯-马丁氧化剂 (4.5g, 10.6mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌过夜。将混合物倾入NaHCO₃和Na₂S₂O₃水溶液。将有机层分离, 使用盐水洗涤、干燥并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (10% EtOAc的PE) 纯化剩余物以产生白色固体形式的中间体 (907mg, 58.6%)。

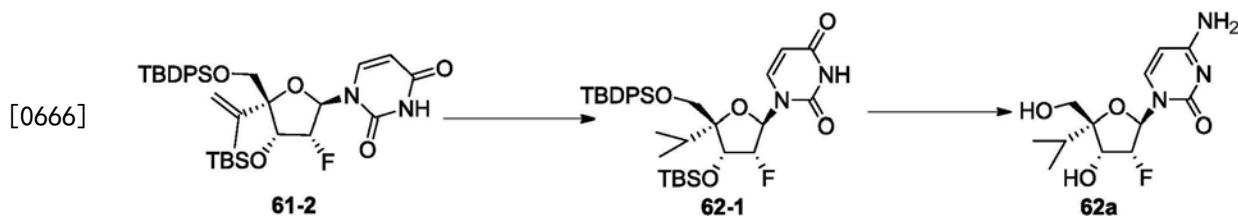
[0661] 在氮气下, 在0℃下向溴(甲基)三苯基磷 (5.0g, 14mmol) 的无水THF (8mL) 混合物加入t-BuOK (12.6mL, 12.6mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌50mins。在氮气下, 在0℃下滴加上述中间体 (900mg, 1.4mmol) 的无水THF (4mL) 溶液。将反应混合物在R.T. 下搅拌3h。使用NH₄Cl水溶液淬灭反应混合物并使用DCM萃取。将有机层分离, 使用盐水洗涤, 干燥并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (5% EtOAc的PE) 纯化剩余物以产生白色固体形式的61-2 (700mg, 78.0%)。

[0662] (61a) 的制备: 在R.T. 下, 向61-2 (298mg, 0.46mmol) 的无水CH₃CN (5.5mL) 溶液加入TPSCl (346.5mg, 1.14mmol)、DMAP (139.6mg, 1.14mmol) 和NEt₃ (115.6mg, 1.14mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌2h。加入NH₄OH (1mL), 并将混合物搅拌另外1h。使用DCM稀释混合物并使用水洗涤。将有机层分离, 使用盐水洗涤, 干燥并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (2% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生白色固体形式的胞嘧啶核苷衍生物 (250mg, 85.0%)。

[0663] 在R.T. 下, 向胞嘧啶核苷衍生物 (250mg, 0.39mmol) 的MeOH (10mL) 溶液加入NH₄F (1.0g)。将反应回流12h。将混合物过滤, 并将滤液浓缩。在硅胶柱上 (10% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生白色固体形式的61a (55mg, 49%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.11 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.21 (dd, J=4.2Hz, J=14.0Hz, 1H), 5.91 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.10 (dt, J=4.8Hz, J=53.6Hz, 1H), 5.13 (brs, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.46 (dd, J=4.8Hz, J=11.6Hz, 1H), 3.83 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.54 (d, J=11.6Hz, 1H), 1.84 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 285.9 [M+H]⁺。

[0664] 实施例59

[0665] 化合物 (62a) 的制备



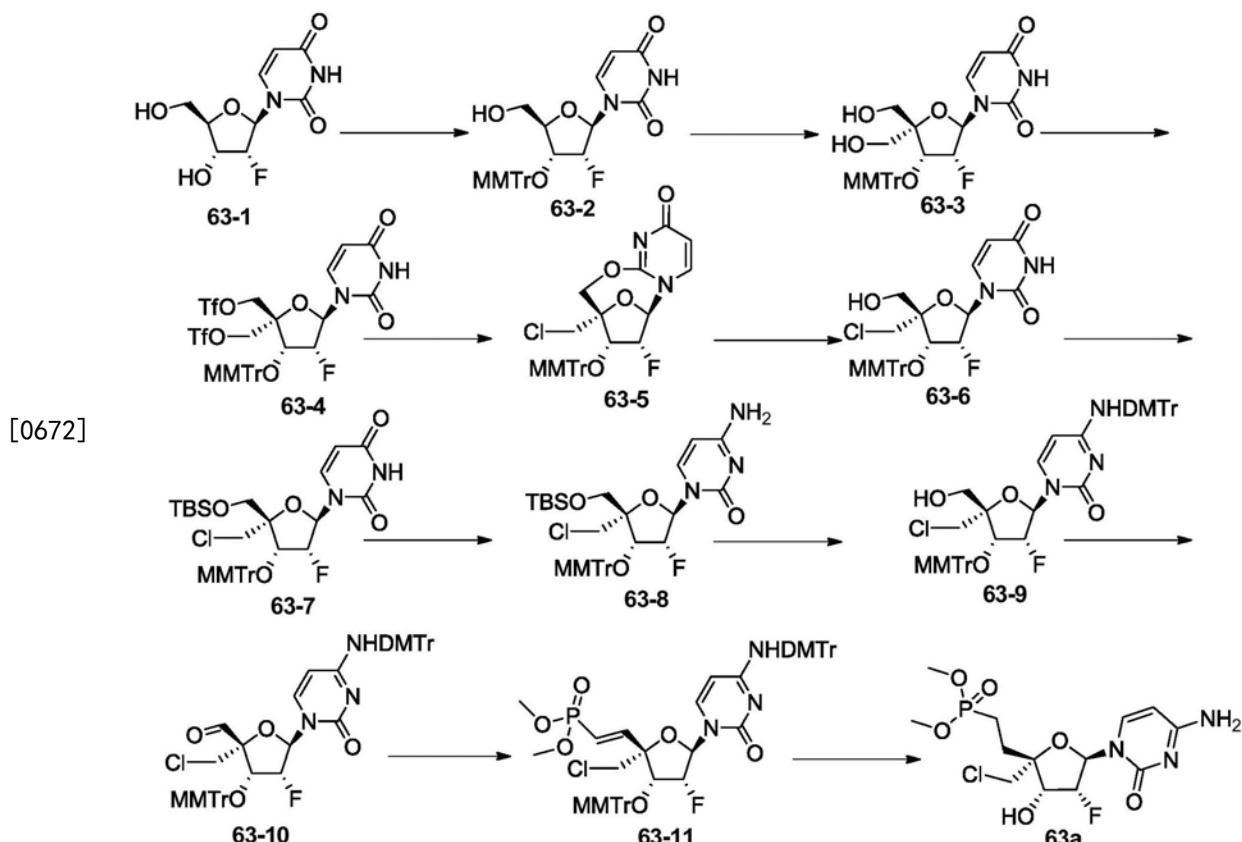
[0667] (62-1) 的制备: 在R.T.下,向61-2 (400mg, 0.63mmol) 的MeOH (10mL) 溶液加入Pd/C (400mg)。在H₂ (气球) 下,将反应在R.T.下搅拌5h。将混合物过滤,并将滤液浓缩以产生白色固体形式的粗62-2 (350mg, 87%)。

[0668] (62a) 的制备: 在R.T.下,向62-1 (350mg, 0.55mmol) 的无水CH₃CN (6mL) 溶液加入TPSCl (414mg, 1.4mmol)、DMAP (166.8mg, 1.4mmol) 和NEt₃ (138.1mg, 1.4mmol)。将反应混合物在R.T.下搅拌2h。加入NH₄OH (1mL), 并将反应搅拌另外1h。使用EA稀释混合物并使用水洗涤。将有机层分离,干燥并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (2% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生白色固体形式的胞嘧啶核苷衍生物 (300mg, 85%)。

[0669] 在R.T.下,向胞嘧啶核苷衍生物 (300mg, 0.47mmol) 的MeOH (10mL) 溶液加入NH₄F (1.5g)。将反应混合物回流过夜。在冷却至R.T.后,将混合物过滤。将滤液浓缩。在硅胶柱上 (10% MeOH的DCM溶液) 纯化粗产物以产生白色固体形式的62a (83mg, 61%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.12 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.22 (dd, J=6.4Hz, J=12.4Hz, 1H), 5.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.25 (dt, J=5.6Hz, J=54.0Hz, 1H), 4.38 (t, J=4.8Hz, 1H), 3.72 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.67 (d, J=11.6Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 0.99 (2d, J=7.2Hz, 6H)。ESI-MS:m/z 287.8 [M+H]⁺。

[0670] 实施例60

[0671] 化合物(63a)的制备



[0673] (63-2) 的制备: 向 63-1 (50g, 203mmol) 的无水吡啶 (200mL) 溶液加入 TBDPS-Cl (83.7g, 304mmol)。使反应在 R.T. 下继续进行过夜。在减压下浓缩溶液以产生剩余物。在乙酸乙酯和水之间将剩余物分层。将有机层分离，使用盐水洗涤，在硫酸镁上干燥并在减压下浓缩以产生白色泡沫形式的 5'-OTBDPS 酚 (94g)。

[0674] 向 5'-OTBDPS 酚 (94.0g, 194.2mmol) 的无水 DCM (300mL) 溶液加入硝酸银 (66.03g, 388.4mmol) 和三甲吡啶 (235mL, 1.94mol)。在大多数硝酸银溶解 (约 15min) 后，将混合物在 R.T. 下搅拌，将混合物冷却至 0℃。一次性加入一甲氧基氯化三苯甲烷 (239.3g, 776.8mmol)，并将混合物在 R.T. 下搅拌过夜。通过硅藻土过滤混合物，并使用 MTBE 稀释滤液。相继使用 1M 柠檬酸、稀释的盐水和 5% 碳酸氢钠洗涤溶液。在硫酸钠上干燥有机溶液并在真空下浓缩以产生黄色泡沫形式的完全保护的中间体。

[0675] 将完全保护的中间体溶于甲苯 (100mL)，并在减压下浓缩溶液。将剩余物溶于无水 THF (250mL) 并使用 TBAF (60g, 233mmol) 处理。将混合物在 R.T. 下搅拌 2 小时，并在减压下去除溶剂。将剩余物放入乙酸乙酯，并使用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤溶液。在硫酸镁上干燥后，真空去除溶剂。通过柱层析 (PE:EA=5:1-1:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的 63-2 (91g, 86.4%)。

[0676] (63-3) 的制备: 向 63-2 (13.5g, 26mmol) 的 DCM (100mL) 溶液加入吡啶 (6.17mL, 78mmol)。将溶液冷却至 0℃ 并一次性加入戴斯-马丁氧化剂 (33.8g, 78mmol)。将反应混合物在 R.T. 下搅拌 4h。使用 Na₂S₂O₃ 溶液 (4%) 和碳酸氢钠水溶液 (4%) (将溶液调整至 pH 6, 约 150mL) 淬灭反应。将混合物搅拌 15min。将有机层分离，使用稀释的盐水洗涤并在减压下浓缩。将剩余物溶于二氧六环 (100mL)，并使用 37% 甲醛水溶液 (21.2g, 10eq) 和 2N 氢氧化钠水溶液 (10eq) 处理溶液。将反应混合物在 R.T. 下搅拌过夜。在 R.T. 下搅拌 0.5h 后，使用饱和

NH₄Cl(约150mL)中和过量的氢氧化钠水溶液。在减压下浓缩混合物。在乙酸乙酯和5%碳酸氢钠之间将剩余物分层。将有机相分离，使用盐水洗涤，在硫酸镁上干燥并浓缩。通过柱层析(MeOH:DCM=100:1~50:1)纯化剩余物以产生白色泡沫形式的63-3(9.2g,83.6%)。

[0677] (63-4) 的制备: 使用甲苯将63-3(23g,42.0mmol)共蒸发两次。将剩余物溶于无水DCM(250mL)和吡啶(20mL)。将溶液冷却至-35℃。在10mins内滴加三氟甲磺酸酐(24.9g,88.1mmol)。将反应在-35℃下搅拌40min。当TLC(PE:EA=2:1和DCM:MeOH=15:1)显示反应完成时，在0℃下使用水淬灭(50mL)反应。将混合物搅拌30mins，使用EA萃取。在Na₂SO₄上干燥有机相并通过硅胶垫过滤。在减压下浓缩滤液。通过柱层析(PE:EA=100:1~1:1)纯化剩余物以产生褐色泡沫形式的63-4(30.0g,88.3%)。

[0678] (63-5) 的制备: 使用甲苯将63-4(30g,36.9mmol)共蒸发两次。将生成的双三氟甲磺酸酯溶于无水DMF(150mL)，冷却至0℃并使用氢化钠(60%的矿物油；1.5g,40.6mmol,1.1eq)处理。将反应混合物在R.T.下搅拌1h直至TLC(DCM:MeOH=15:1)显示双三氟甲磺酸酯消失和2,5'-酐中间体的形成。加入氯化锂(4.6g,110.7mmol,3eq)，并将搅拌继续2h。将混合物放入100mL的半饱和氯化铵和乙酸乙酯。将有机相分离，使用稀释的盐水洗涤并在减压下浓缩以产生63-5。

[0679] (63-6) 的制备: 将63-5溶于THF(150mL)，并使用1N氢氧化钠水溶液(约41mL,40.1mmol,1.1eq)处理溶液。将混合物在R.T.下搅拌1h。通过LCMS监测反应。使用半饱和碳酸氢钠(约60mL)稀释反应并使用乙酸乙酯萃取。干燥(硫酸镁)有机相并在减压下浓缩。通过柱层析(DCM:MeOH=300:1~60:1)纯化剩余物产生黄色泡沫形式的63-6(18.3g,87.6%)。

[0680] (63-7) 的制备: 向63-6(18.3g,32.33mmol)的无水DCM(150mL)溶液加入TBS-C1(17.7g,64.6mmol)和咪唑(6.6g,97mmol)。使反应在R.T.下继续进行过夜。使用水稀释反应并使用DCM萃取。将有机层分离，使用盐水洗涤，在Na₂SO₄上干燥并浓缩。通过柱层析(DCM:MeOH=300:1~80:1)纯化剩余物产生白色泡沫形式的63-7(18.4g,83.7%)。

[0681] (63-8) 的制备: 使用2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(TPSC1,16.3g,54.0mmol)处理63-7(18.4g,27.1mmol)、DMAP(6.6g,54.0mmol)和TEA(5.4g,54.0mmol)的MeCN(450mL)溶液。将混合物在R.T.下搅拌3h。加入NH₃H₂O(70mL)，并将混合物搅拌2h。在减压下蒸发溶液，并在硅胶柱上(DCM:MeOH=100:1至15:1)纯化剩余物以产生淡黄色固体形式的63-8(18.0g)。

[0682] (63-9) 的制备: 向63-8(18.0g,26.5mmol)的无水DCM(150mL)溶液加入三甲吡啶(8.1g,66.3mmol,2.5eq)、硝酸银(4.5g,26.5mmol,1.0eq)和DMTrC1(13.4g,39.7mmol,1.5eq)。使反应在R.T.下继续进行过夜。将混合物过滤。使用盐水洗涤滤液并使用DCM萃取。将有机层分离，在Na₂SO₄上干燥并浓缩。通过柱层析(PE:EA=60:1~3:1)纯化黄色泡沫形式的剩余物。将泡沫溶于THF(150mL)，并加入TBAF(10.4g,39.7mmol,1.5eq)。使反应在R.T.下继续进行过夜。将混合物浓缩，使用盐水洗涤并使用EA萃取。将有机层分离，在Na₂SO₄上干燥并浓缩。通过柱层析(PE:EA=60:1~EA)纯化剩余物产生黄色泡沫形式的63-9(21.3g,92.4%)。

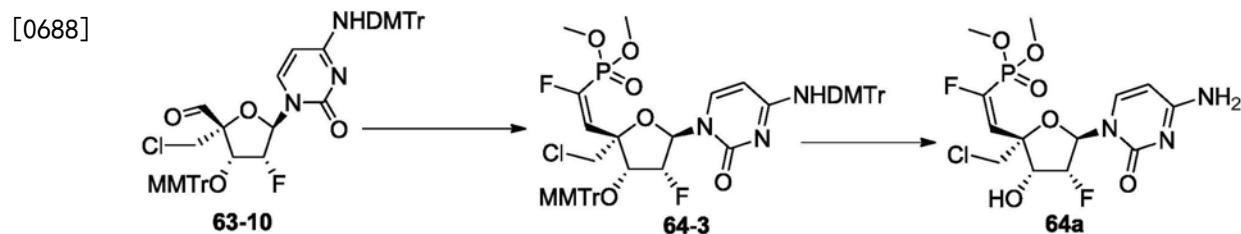
[0683] (63-10) 的制备: 在氮气下，在0℃下向63-9(2.0g,2.3mmol)的无水DCM(20mL)溶液加入戴斯-马丁氧化剂(1.95g,4.6mmol)。将反应在R.T.下搅拌5h。使用EtOAc(100mL)稀释混合物并使用饱和Na₂S₂O₃水溶液和饱和NaHCO₃水溶液的混合物洗涤。通过在硅胶上的柱层析(PE:EtOAc=2:1)纯化粗产物以产生黄色固体形式的63-10(1.8g,90%)。

[0684] (63-11) 的制备:在氮气下,在0℃下向亚甲基二磷酸四甲酯(390mg,1.68mmol)的无水THF(10mL)溶液加入NaH(84mg,2.1mmol)。将反应在0℃下搅拌30min。在0℃下滴加63-10(1.2g,1.4mmol)的无水THF(10mL)溶液。将反应混合物在R.T.下搅拌1h。通过饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应,并通过在硅胶上的柱层析(DCM:MeOH=150:1)纯化粗产物以产生黄色固体形式的63-11(1.2g,88.2%)。¹H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ8.51(s,1H),7.46-7.09(m,22H),6.88-6.82(m,6H),6.62(q,J₁=17.2Hz,J₂=22.4Hz,1H),6.12(d,J=7.2Hz,1H),5.86-5.75(m,2H),5.43(d,J=25.2Hz,1H),4.63(dd,J=4.8Hz,J=21.2Hz,1H),4.45(d,J=12.0Hz,1H),3.94(d,J=12.0Hz,1H),3.72(s,9H),3.53(q,J=11.2Hz,J=16.0Hz,6H)。ESI-MS:m/z 971.59[M+H]⁺。

[0685] (63a) 的制备:将63-11(1.0g,1.03mmol)的80%HOAc(46mL)溶液在80-90℃下搅拌2h。将溶剂去除,并通过在硅胶上的柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化粗产物以产生白色固体形式的中间体(337mg,82.3%)。将中间体溶于MeOH并加入湿Pd/C(300mg)。将反应混合物在H₂(1atm)下搅拌1h,然后过滤。将溶剂去除,并在硅胶柱上(DCM:MeOH=20:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的63a(192mg,63.9%)。¹H NMR(CD₃OD,400MHz)δ7.60(d,J=7.6Hz,1H),5.87(d,J=7.2Hz,1H),5.70(dd,J=2.0Hz,J=21.6Hz,1H),5.31(m,1H),4.67(dd,J=5.6Hz,J=19.6Hz,1H),3.80(m,2H),3.75(2d,J=2.4Hz,6H),1.92-2.20(m,4H)。³¹P NMR(CD₃OD,162MHz)δ35.77.ESI-MS:m/z 400.0[M+H]⁺。

[0686] 实施例61

[0687] 化合物(64a)的制备



[0689] (64-2) 的制备:向64-1(1.0g,4.3mmol)的THF(20mL)溶液加入NaH(120mg,3.0mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌1h。将选择性氟(1.2g,3.4mmol)加入反应混合物中。在硅胶柱上纯化粗产物并使用EA洗脱以产生白色固体形式的64-2(500mg,57%)。¹H NMR(CD₃OD,400MHz)δ5.65(dt,J=14.0Hz,J=44.8Hz,1H),3.90(d,J=9.6Hz,12H)。

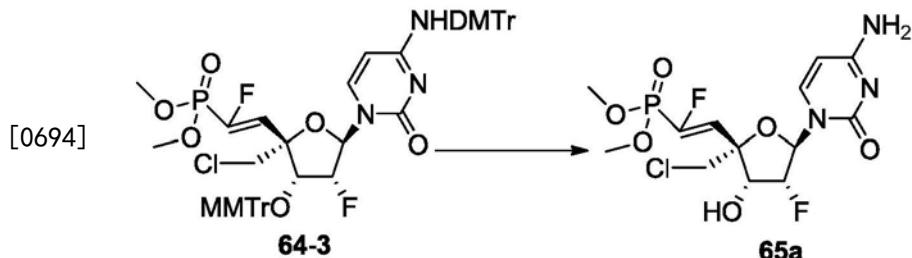
[0690] (64-3) 的制备:在氮气下,在0℃下向化合物64-2(390mg,1.68mmol)的无水THF(10mL)溶液加入NaH(84mg,2.1mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30mins。在0℃下滴加63-10(1.2g,1.4mmol)的无水THF(10mL)溶液。将反应混合物在R.T.下搅拌1h。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上(DCM:MeOH=150:1)纯化剩余物以产生黄色固体形式的粗64-3(1.2g,88.2%)。

[0691] (64a) 的制备:将粗64-3(230mg,0.23mmol)的80%HOAc(3mL)溶液在80-90℃下搅拌2h。在硅胶柱上(使用DCM:MeOH=20:1洗脱)纯化粗产物以产生白色固体形式的64a

(54mg, 53.7%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.69 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.6Hz, 2H), 6.62–6.78 (m, 1H), 6.40 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.03–6.07 (m, 1H), 5.77 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.61–5.64 (m, 1H), 5.48–5.51 (m, 1H), 4.60–4.64 (m, 1H), 4.38 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.75 (2d, J=11.6Hz, 6H)。ESI-MS:m/z416.3 [M+H]⁺。

[0692] 实施例62

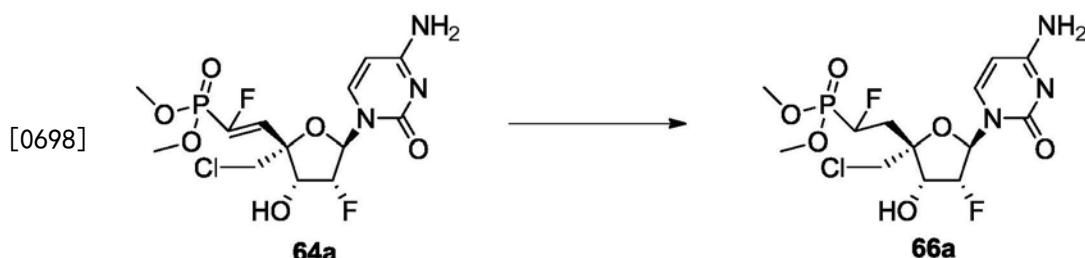
[0693] 化合物(65a)的制备



[0695] 将粗64-3 (230mg, 0.23mmol) 的80% HOAc (3mL) 溶液在80–90℃下搅拌2h。在硅胶柱上 (使用DCM:MeOH=20:1洗脱) 纯化粗产物以产生白色固体形式的64a (52mg, 33.7%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.25–6.28 (m, 1H), 5.86–6.02 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.31 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.72 (d, J=16.4Hz, 1H), 3.90 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.73 (2d, J=11.6Hz, 6H)。

[0696] 实施例63

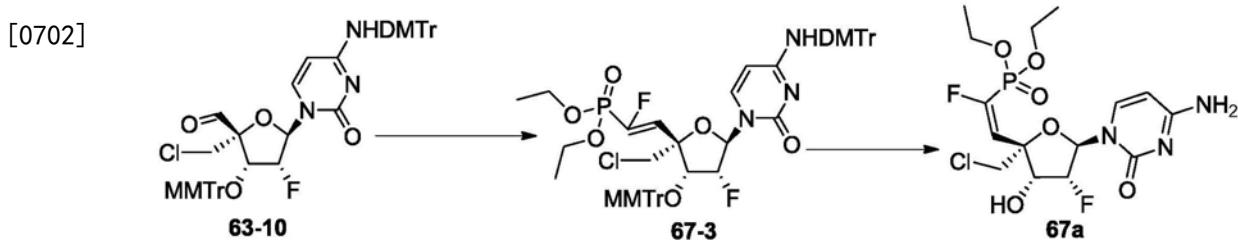
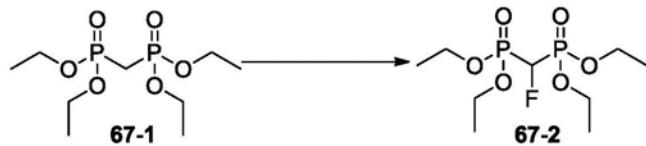
[0697] 化合物(66a)的制备



[0699] 在H₂ (15Psi) 下, 将64a (130mg, 0.3mmol) 的EA:MeOH (5:1、20mL) 溶液在R.T. 下搅拌2h。将反应混合物过滤并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (DCM:MeOH=20:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的66a (70mg, 54%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.61 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.58–5.80 (m, 1H), 5.26–5.47 (m, 2H), 4.97–5.03 (m, 1H), 5.58–5.80 (m, 1H), 3.73–3.94 (m, 6H), 2.33–2.59 (m, 2H)。ESI-MS:m/z418.3 [M+H]⁺。

[0700] 实施例64

[0701] 化合物(67a)的制备



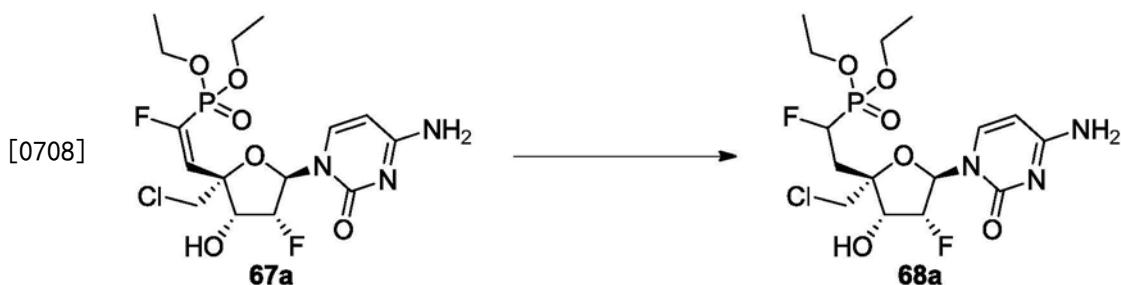
[0703] (67-2) 的制备: 向 67-1 (2.0g, 6.9mmol) 的 THF (20mL) 溶液加入 NaH (110mg, 2.8mmol), 并将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1h。将选择性氟 (5.0g, 13.6mmol) 加入反应混合物中。使用饱和 NH₄Cl 淹灭反应并使用 EA 萃取。将有机层分离, 干燥并浓缩以产生粗产物。在硅胶柱上 (洗脱使用 EA) 纯化粗产物以产生白色固体形式的 67-2 (600mg, 28.3%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 5.65 (dt, J=14.0Hz, J=44.8Hz, 1H), 4.24–4.46 (m, 8H), 1.35–1.39 (m, 12H)。

[0704] (67-3) 的制备: 在氮气下, 在 0℃ 下向 67-2 (2.14g, 7.0mmol) 的无水 THF (10mL) 溶液加入 NaH (84mg, 2.1mmol)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 30mins。在 0℃ 下滴加 63-10 (3.0g, 3.5mmol) 的无水 THF (10mL) 溶液。将反应混合物在 R.T. 下搅拌 1h。使用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (DCM:MeOH=150:1) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的粗 67-3 (2.9g, 79.5%)。

[0705] (67a) 的制备: 将粗 67-3 (1.0g, 0.98mmol) 的 80% HOAc (25mL) 溶液在 80–90℃ 下搅拌 2h。在硅胶柱上 (使用 DCM:MeOH=20:1 洗脱) 纯化粗产物以产生白色固体形式的 67a (133mg, 32.5%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=12.8Hz, 2H), 6.33–6.69 (m, 1H), 6.05 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.00–6.05 (m, 1H), 5.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.45–5.61 (m, 1H), 4.60–4.63 (m, 1H), 4.08–4.14 (m, 5H), 1.23–1.29 (m, 6H)。³¹P NMR (DMSO, 162MHz) δ 1.93, 1.30。ESI-MS: m/z 466.1 [M+Na]⁺。

[0706] 实施例 65

[0707] 化合物 (68a) 的制备

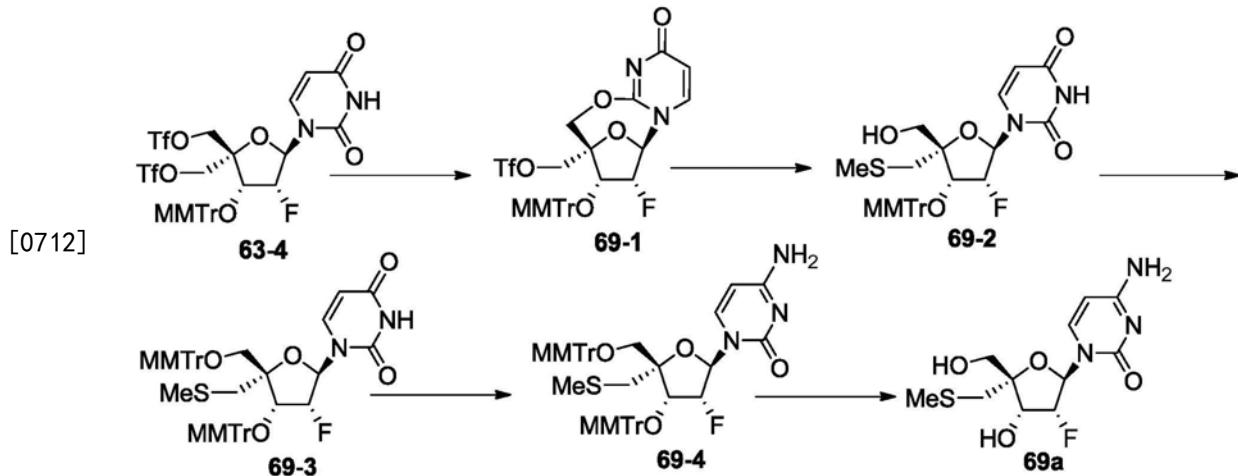


[0709] 在 H₂ (15Psi) 下, 将 67a (130mg, 0.29mmol) 的 MeOH (20mL) 溶液在 R.T. 下搅拌 2h。将反应混合物过滤并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (洗脱使用 DCM:MeOH=20:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 68a 的非对映异构体的混合物 (90mg, 69.2%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.61–7.68 (m, 1H), 7.28–7.38 (m, 2H), 5.89–5.95 (m, 1H), 5.58–5.79 (m, 2H), 5.18–

5.39 (m, 2H), 4.53–4.85 (m, 1H), 4.04–4.39 (m, 4H), 3.71–3.83 (m, 2H), 2.21–2.35 (m, 2H), 1.21–1.27 (m, 6H)。³¹P NMR (DMSO, 162MHz) δ 18.2, 18.02, 17.73, 17.56。ESI-MS: m/z 446.1 [M + H]⁺

[0710] 实施例66

[0711] 化合物(69a)的制备



[0713] (69-1)的制备: 使用甲苯将63-4 (3.0g, 3.69mmol) 共蒸发两次。将生成的双三氟甲磺酸酯溶于无水DMF (20mL)。将溶液冷却至0℃并使用氢化钠 (60% 的矿物油; 177mg, 0.43mmol) 处理。将反应在R.T. 下搅拌1h (TLC (PE:EA=2:1) 显示双三氟甲磺酸酯完全消失和2',5'-酐中间体的干净形成)。将反应混合物用于下一步而不需任何进一步处理。

[0714] (69-2)的制备: 在氮气下, 在0℃下, 向上述搅拌的反应混合物加入NaSMe (9.0g, 0.13mmol) 和15-冠-5 (4.87g, 22.14mmol)。将溶液在R.T. 下搅拌2h (TLC (PE:EA=1:1), 显示反应完成)。使用水淬灭反应。通过EtOAc萃取混合物, 使用盐水洗涤并在MgSO₄上干燥。将混合物过滤并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (PE:EA=5:2) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的69-2 (1.23g, 59.0%)。

[0715] (69-3)的制备: 在氮气下, 在R.T. 下向搅拌的69-2 (1.34g, 2.32mmol) 的无水DCM (10mL) 溶液加入MMTrCl (1.32g, 4.64mmol)、AgNO₃ (1.17g, 6.96mmol) 和三甲吡啶 (1.41g, 11.6mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌1h (TLC (PE:EA=1:1) 显示反应完成)。将混合物过滤并浓缩。在硅胶柱上 (PE:EA=8:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的69-3 (1.31g, 66.5%)。

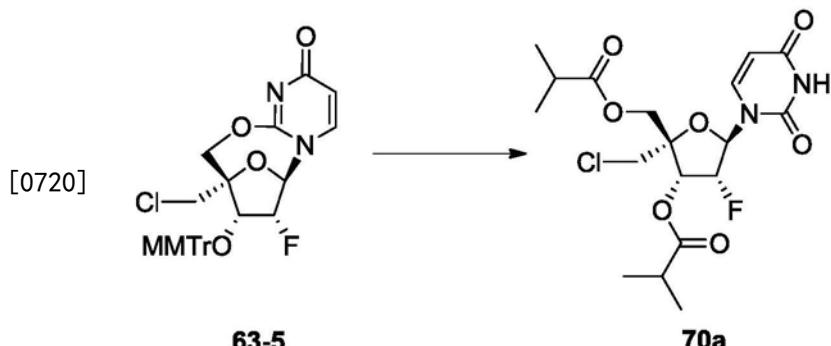
[0716] (69-4)的制备: 在氮气下, 在R.T. 下向69-3 (900mg, 1.06mmol) 的无水MeCN (9mL) 溶液加入DMAP (259mg, 2.12mmol)、TEA (214mg, 2.12mmol) 和TPSCl (640mg, 2.12mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌2h (TLC (DCM:MeOH=10:1) 显示反应完成)。加入NH₄OH (10mL), 并将反应混合物搅拌另外1h (LCMS显示反应完成)。使用水稀释溶液, 使用EtOAc萃取。使用1M HCl、饱和NaHCO₃和盐水洗涤有机层, 并在MgSO₄上干燥。将混合物过滤并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (DCM:MeOH=70:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的69-4 (870mg, 68.5%)。

[0717] (69a)的制备: 将69-4 (800mg, 0.95mmol) 溶于80% HOAc水溶液 (50mL)。将反应混合物加热至75℃过夜 (LCMS显示反应完成)。将反应混合物浓缩并在硅胶柱上 (DCM:MeOH=15:1) 纯化以产生白色固体形式的69a (180mg, 62.5%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.05 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.11 (dd, J=3.2Hz, J=15.6Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.05 (dt, J=

4.8Hz, $J=53.6\text{Hz}$, 1H), 4.47 (dd, $J=5.2\text{Hz}$ $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 3.83 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.84 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 2H), 2.15 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 305.8 [M+H]⁺。

[0718] 实施例67

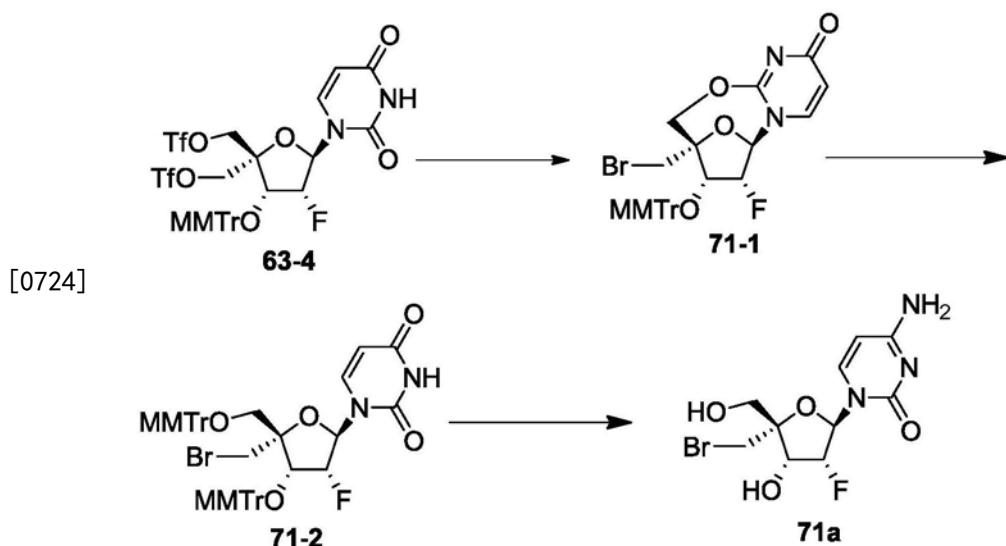
[0719] 化合物(70a)的制备



[0721] 向63-5 (100g, 182.5mmol) 的MeCN (2L) 溶液加入6N HCl水溶液 (15g)。将混合物在40°C下搅拌7H, 然后使用25%氨溶液 (约8g) 中和至pH=5~6。将混合物过滤以产生固体, 通过PE将其进一步洗涤以产生白色固体形式的中间体 (32.2g, 60%)。向中间体 (32.2g, 109.5mmol)、TEA (22.1g, 219mmol) 和DMAP (1.34g, 11mmol) 的MeCN (1L) 混合物加入无水异丁酸 (69.2g, 438mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌3h。通过添加水 (200mL) 泡灭反应并使用2-Me-THF (800mL) 萃取。使用饱和NaHCO₃和盐水洗涤有机层。干燥有机层并浓缩以产生剩余物, 通过硅胶柱 (10%甲苯的庚烷) 将其纯化以产生白色固体形式的70a (42.3g, 89%)。¹H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.65 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.95 (dd, $J=2.8$ 、 20.4Hz , 1H), 5.55–5.74 (m, 3H), 4.33–4.41 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.57–2.72 (m, 2H), 1.14–1.22 (m, 12H)。

[0722] 实施例68

[0723] 化合物(71a)的制备



[0725] (71-1)的制备: 在0°C下, 向63-4 (4.2g, 5.17mmol) 的DMF (50mL) 溶液加入NaH (227mg的60%分散体, 5.7mmol)。将混合物在0°C下搅拌2h, 然后加入LiBr (1.34g, 15.5mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌过夜, 使用EA (150mL) 稀释并相继使用水和盐水洗涤。在Na₂S₀4上干燥有机层并浓缩。在使用10%EA的PE洗脱的硅胶柱上纯化剩余物以产生黄色固

体形式的71-1 (2g, 66%)。

[0726] (71-2) 的制备:在0℃下,向71-1 (1.74g, 2.9mmol) 的THF (20mL) 溶液加入1N NaOH (3.2mL, 3.2mmol), 并将混合物在0℃下搅拌2h。在EA (100mL) 和水 (20mL) 之间将混合物分层, 并在Na₂SO₄上干燥有机层并蒸发至干燥。在使用20%EA的PE洗脱的硅胶柱上纯化剩余物以产生黄色固体形式的5'-OH衍生物 (1.6g, 90%)。

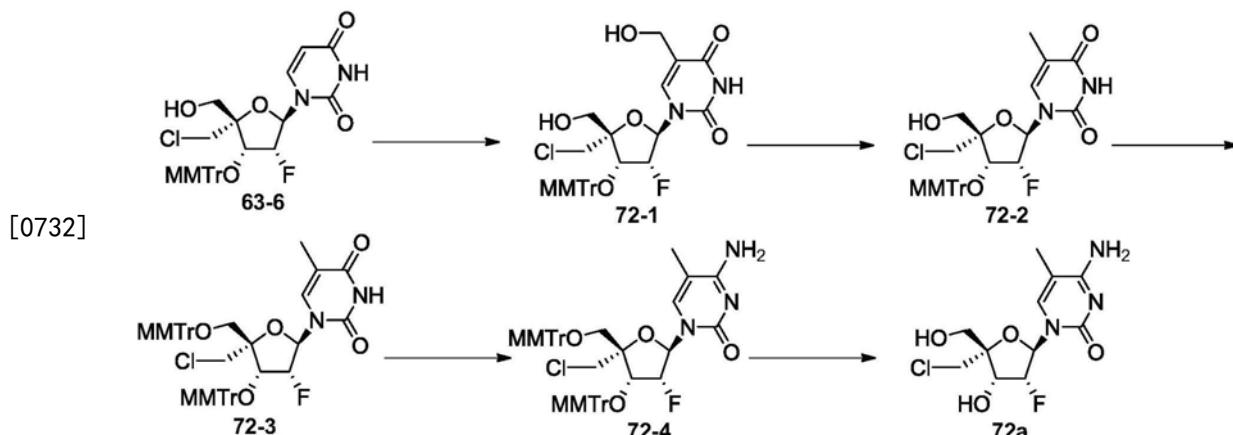
[0727] 向5'-OH衍生物 (2.3g, 3.76mmol) 的无水DCM (20mL) 溶液加入三甲吡啶 (0.8g, 6.7mol) 和MMTrCl (2.7g, 8.7mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌过夜。将混合物过滤并相继使用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤, 在Na₂SO₄上干燥并浓缩。在使用10%EA的PE洗脱的硅胶柱上纯化剩余物以产生黄色固体形式的71-2 (2.4g, 73%)。

[0728] (71a) 的制备:在R.T. 下,向71-2 (2.4g, 2.72mmol) 的无水CH₃CN (30mL) 溶液加入TPSCl (1.65g, 5.44mmol)、DMAP (0.663g, 5.44mmol) 和NEt₃ (1.5mL)。将混合物在R.T. 下搅拌3H, 并加入28%的氨水溶液 (30mL)。将混合物搅拌1h。使用EA (150mL) 稀释混合物并相继使用水、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。将溶剂去除, 并在使用2%MeOH的DCM溶液洗脱的硅胶柱上纯化剩余物以产生黄色固体形式的胞嘧啶核苷衍生物 (1.5g, 62%)。

[0729] 将胞嘧啶核苷衍生物 (1.35g, 1.5mmol) 溶于80%AcOH (40mL), 并将混合物在60℃下搅拌2h。将混合物浓缩, 并在使用5%MeOH的DCM溶液作为洗脱液的硅胶柱上纯化剩余物以产生白色固体形式的71a (180mg, 35%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ8.00 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.12 (dd, J=3.6Hz, J=15.6Hz, 1H), 5.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.10 (dd, J=4.8Hz, J=53.2Hz, 1H), 4.59 (dd, J=5.2Hz, J=16.4Hz, 1H), 3.95 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.76 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.70 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.63 (d, J=11.2Hz, 1H); ESI-TOF-MS:m/z 337.9 [M+H]⁺。

[0730] 实施例69

[0731] 化合物 (72a) 的制备



[0733] (72-1) 的制备:向63-6 (1.0g, 1.8mmol) 的1,4-二氧六环 (2mL) 溶液加入TEA (3mL) 和37%HCHO (3mL)。将反应混合物在60℃下搅拌10h。将反应在真空下浓缩至干燥, 并通过在硅胶柱上 (DCM:MeOH=100:1-30:1) 的柱纯化剩余物以产生白色泡沫形式的72-1 (470mg, 45%)。¹H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ11.4 (s, 1H), 7.27-7.49 (m, 13H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.58 (dd, J=5.2Hz, J=23.6Hz, 1H), 3.96-4.07 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), ESI-TOF-MS:m/z 596.9 [M+H]⁺。

[0734] (72-2) 的制备:向72-1 (430mg, 0.72mmol) 的二氧六环 (2mL) 溶液加入30% CH₃COOH (0.7mL) 和PtO₂ (290mg)。在H₂ (1atm) 下, 将反应混合物在R.T. 下搅拌2h。将混合物过滤, 并将滤液浓缩至干燥。在硅胶柱上 (DCM:MeOH=100:1-30:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的72-2 (268mg, 64%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ11.3 (s, 1H), 7.27-7.46 (m, 13H), 6.88 (d, J = 8.8Hz, 2H), 5.78 (d, J = 20.8Hz, 1H), 5.06-5.08 (t, J = 20.8Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 4.2Hz, J = 24.4Hz, 1H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)。ESI-TOF-MS:m/z 580.9 [M+H]⁺。

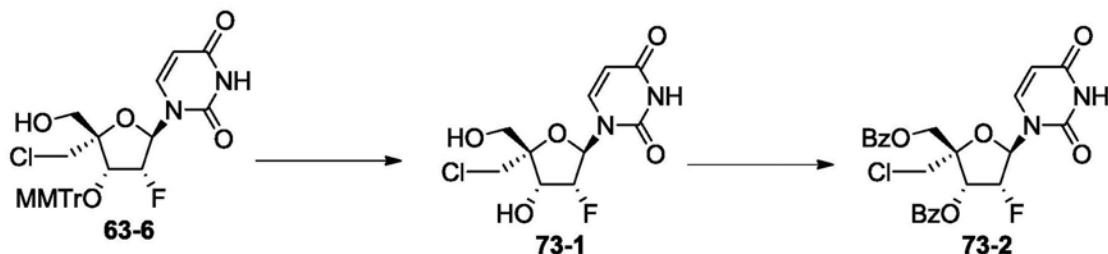
[0735] (72-3) 的制备:向72-2 (260mg, 0.45mmol) 的无水DCM (3mL) 溶液加入AgNO₃ (228mg, 1.35mmol)、三甲吡啶 (223mg, 1.8mmol) 和MMTrCl (456mg, 1.35mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌10h。将反应混合物过滤, 并将滤液浓缩至干燥。在硅胶柱上 (PE:EA=50:1-3:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的72-3 (303mg, 80%)。

[0736] (72-4) 的制备:在R.T. 下, 向72-3 (300mg, 0.35mmol) 的无水CH₃CN (3mL) 溶液加入DMAP (107mg, 0.88mmol)、TEA (141mg, 1.4mmol) 和TPSCl (106mg, 0.35mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌4h。加入NH₄OH (1mL), 并将混合物在R.T. 下搅拌另外1h。将溶剂去除, 并通过EA和水将剩余物分层。通过盐水将有机层洗涤两次、干燥并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (PE:EA=50:1-3:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的72-4 (270mg, 90%)。

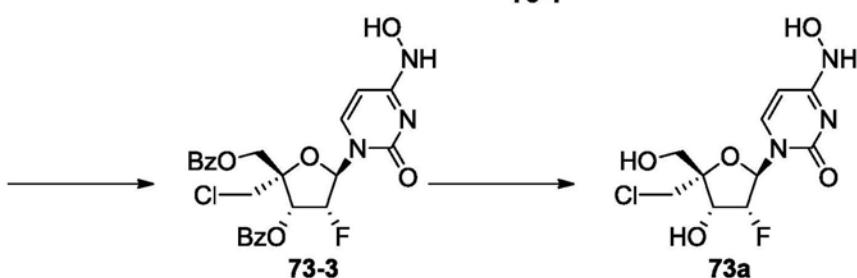
[0737] (72a) 的制备:将72-4 (260mg, 0.31mmol) 的10mL的60% HCOOH在R.T. 下搅拌2h。将溶剂去除, 并使用EA洗涤剩余物以产生白色粉末形式的72a (31mg, 32%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ7.85 (d, J = 0.8Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 4.0Hz, J = 15.2Hz, 1H), 5.08-5.22 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 4.8Hz, J = 14.8Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.6Hz, 1H), 3.74-3.84 (m, 3H), 1.94 (d, J = 0.8Hz, 1H)。ESI-TOF-MS:m/z 307.9 [M+H]⁺。

[0738] 实施例70

[0739] 化合物(73a)的制备



[0740]



[0741] (73-1) 的制备:将63-6 (600mg, 1.06mmol) 的甲酸 (5mL, 80%的水) 在R.T. 下搅拌过夜。通过TLC (DCM:MeOH=10:1) 确定反应的完成。将溶剂去除以产生粗73-1 (290mg, 93.2%)。

[0742] (73-2) 的制备:向73-1 (290mg, 0.98mmol) 的吡啶 (5mL) 和乙腈 (5mL) 溶液加入BzCl

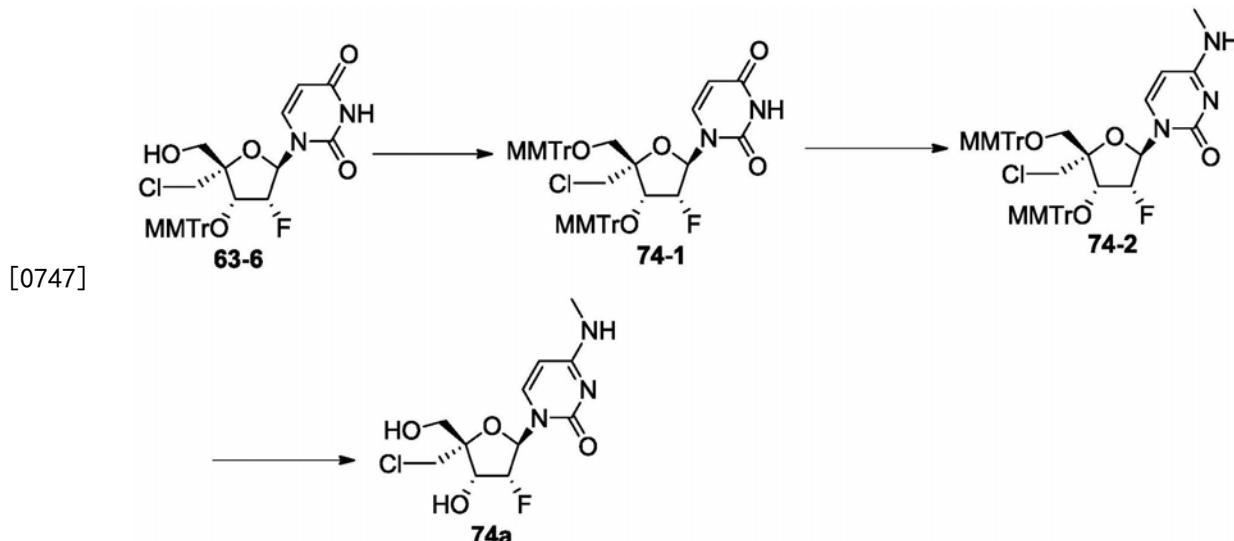
(371mg, 2.65mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h。将反应升温至R.T.并搅拌2h。通过LCMS确定反应的完成。使用水淬灭反应并使用EA萃取。使用盐水洗涤有机层，在MgSO₄上干燥，过滤并浓缩。在硅胶柱上 (DCM:MeOH=200:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的73-2 (245mg, 49.8%)。

[0743] (73-3) 的制备:向73-2 (245mg, 0.49mmol) 的无水乙腈 (2.5mL) 溶液加入TPSC1 (394mg, 0.98mmol)、DMAP (119.5mg, 0.98mmol) 和TEA (98mg, 0.98mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌3h。加入NH₂OH · HCl (68mg, 0.98mmol) 和DBU (368mg, 1.47mmol)，并将反应混合物在R.T. 下搅拌2h。使用水稀释反应混合物并使用EtOAc萃取。使用1M HC1、饱和NaHCO₃和盐水洗涤合并的有机层，干燥并浓缩。在硅胶柱上 (DCM:MeOH=20:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的73-3 (49mg, 32.9%)。

[0744] (73a) 的制备:将73-3 (49mg, 0.1mmol) 的NH₃/MeOH (30mL) 在R.T. 下搅拌2天。将溶剂去除。在硅胶柱上 (DCM:MeOH=30:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的73a (12.9mg, 44.0%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.07 (brs, 1H), 9.68 (brs, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.06 (dd, J=6.4Hz, J=13.6Hz, 1H), 5.94 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.36 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.16 (dt, J=5.2Hz, J=53.6Hz, 1H), 4.31–4.35 (m, 1H), 3.58–3.76 (m, 2H), 3.57–3.58 (m, 2H)。ESI-TOF-MS:m/z 308.1 [M-H]⁺。

[0745] 实施例71

[0746] 化合物(74a)的制备



[0748] (74-1) 的制备:向63-6 (1.2g, 2.12mmol) 的无水DCM (20mL) 溶液加入三甲吡啶 (750mg, 6.51mol) 和MMTrCl (2.6g, 8.5mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌过夜。将反应过滤并相继使用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤、在Na₂SO₄上干燥并浓缩。在使用10% EA的PE洗脱的硅胶柱上纯化剩余物以产生黄色固体形式的74-1 (1.4g, 72%)。

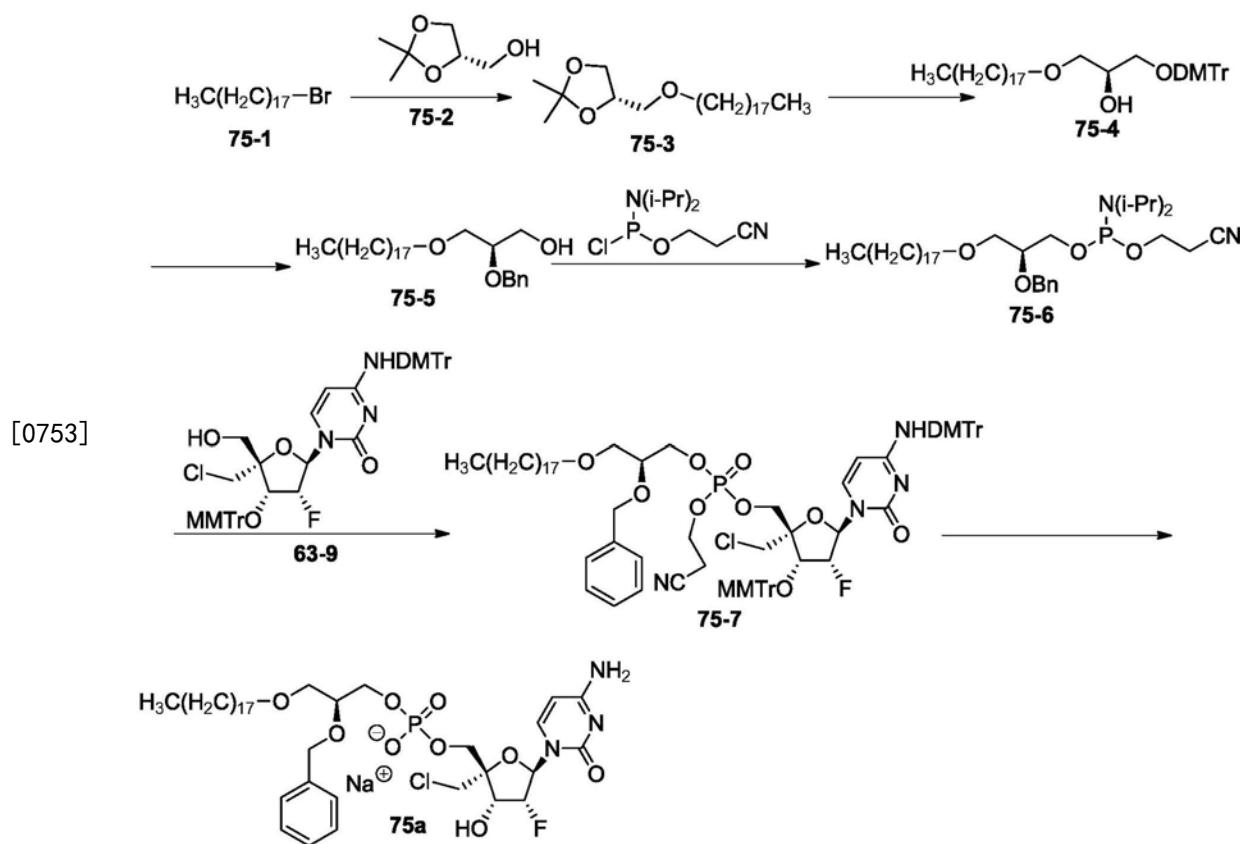
[0749] (74-2) 的制备:向搅拌的74-1 (600mg, 0.715mmol) 的无水乙腈 (6mL) 溶液加入TPSC1 (432mg, 1.43mmol)、DMAP (174mg, 1.43mmol) 和TEA (144mg, 1.43mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌2h。通过TLC (DCM:MeOH=10:1) 确定反应的完成。在0℃下滴加CH₃NH₂ (310mg, 10mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌2h。使用水稀释混合物并使用EtOAc萃取。使用1M HC1、饱和NaHCO₃和盐水洗涤合并的有机层。将溶剂去除，并通过制备-TLC (DCM:MeOH=10:

1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的74-2 (307mg, 50.45%)。

[0750] (74a) 的制备: 将74-2 (300mg, 0.352mmol) 的甲酸 (10mL, 80% 的水) 在R.T. 下搅拌过夜。通过TLC (DCM:MeOH=10:1) 确定反应的完成。将溶剂去除至干燥。将剩余物溶于20mL 的甲醇。加入氨水 (0.5mL) , 并将混合物在R.T. 下搅拌5mins。将溶剂去除, 并使用PE (5×) 洗涤剩余物以产生白色固体形式的74a (103mg, 95.3%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.79 (d, J = 4.8Hz, 1H) , 7.72 (d, J = 5.2Hz, 1H) , 6.10 (dd, J = 4.4Hz, J = 14.8Hz, 1H) , 5.97 (brs, 1H) , 5.73 (d, J = 7.6Hz, 1H) , 5.39 (brs, 1H) , 5.08 (dt, J = 4.2Hz, J = 53.2Hz, 1H) , 4.37-4.40 (m, 1H) , 3.73 (s, 2H) , 3.54-3.70 (m, 2H) , 2.73 (d, J = 4.4Hz, 3H) 。ESI-TOF-MS:m/z 308.1 [M+H]⁺。

[0751] 实施例72

[0752] 化合物(75a)的制备



[0754] (75-3) 的制备: 在0℃下, 向搅拌的75-1 (20.0g, 151mmol) 的无水THF (200mL) 溶液分批加入NaH (7.8g, 196mmol)。将混合物搅拌1H, 并在0℃下滴加75-2 (65.0g, 196mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌10h。使用水淬灭反应并使用EA萃取。使用盐水洗涤反应, 并将有机层浓缩以获得粗75-3 (72g)。

[0755] (75-4) 的制备: 使用80%CH₃COOH (300mL) 溶解粗75-3 (72g, 151mmol) 并搅拌10h。在减压下去除溶剂。将剩余物溶于EA并相继使用饱和NaHCO₃和盐水洗涤。在Na₂S0₄上干燥有机层并浓缩至干燥。在硅胶柱上纯化剩余物以产生粗中间体, 将其溶于无水吡啶 (80mL) 和DCM (400mL)。在0℃下滴加DMTrCl (56.0g, 166mmol) 的DCM (150mL) 溶液。将混合物在R.T. 下搅拌10h。将反应混合物浓缩至干燥, 并通过硅胶上的柱 (PE:EA=2:1) 纯化剩余物以产生75-4 (58.5g, 61%)。

[0756] (75-5) 的制备: 在0℃下, 向搅拌的75-4 (10.0g, 15.5mmol) 的无水DMF (80mL) 溶液

加入NaH (0.8g, 20mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌1H, 并加入BnBr (33.8g, 20mmol)。将反应混合物在R.T. 下搅拌10h。使用水淬灭反应并使用EA萃取。使用盐水洗涤反应, 并将有机层浓缩以产生白色泡沫形式的粗中间体 (10.5g, 92%)。将粗中间体 (10.2g, 13.8mmol) 的80% CH₃COOH (100mL) 在R.T. 下搅拌12h。将溶剂去除。并将剩余物溶于EA, 相继使用饱和NaHCO₃和盐水洗涤, 干燥并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上将剩余物纯化两次 (PE:EA=3:1) 以产生白色泡沫形式的75-5 (4.2g, 70%)。

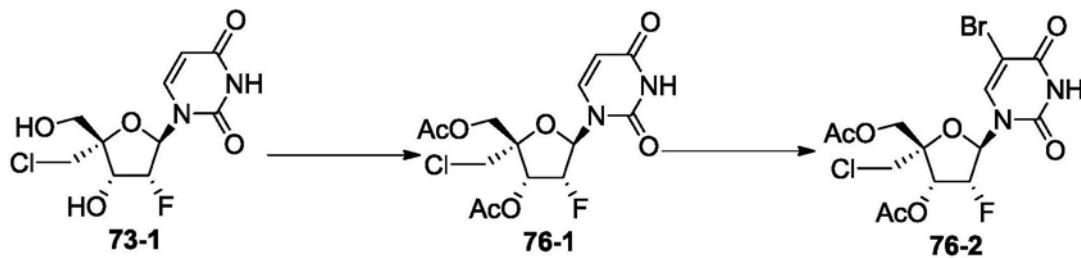
[0757] (75-6) 的制备:向75-5 (4.0g, 9.2mmol) 的无水CH₃CN (30mL) 溶液加入DIPEA (6.1g, 47.6mmol) 和2-氰基乙基N,N-二异丙基氯亚磷酰胺 (2.8g, 11.9mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌2h。将溶剂去除, 并通过EA和饱和NaHCO₃将剩余物分层。在MgSO₄上干燥有机层并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (PE:EA=3:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的75-6 (5.1g, 88%)。

[0758] (75-7) 的制备:在R.T. 下, 向75-6 (1.0g, 1.6mmol) 和63-9 (925mg, 1.1mmol) 的无水MeCN (1mL) 溶液滴加四唑 (12mL, 0.45M的MeCN、5.5mmol)。在搅拌3H后, 加入TBDPH (0.96mL, 5M 4.8mmol)。并将反应混合物在R.T. 下搅拌1h。使用EA稀释混合物并使用饱和Na₂S0₃和盐水洗涤, 在无水Na₂S0₄上干燥并浓缩。通过硅胶层析 (PE/EA=50:1至1:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的75-7 (1.1g, 73.3%)。

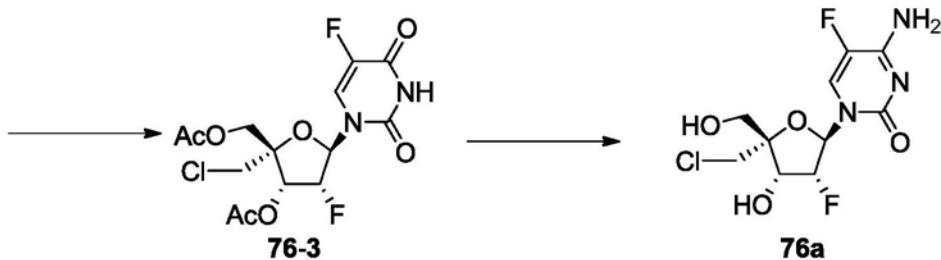
[0759] (75a) 的制备:将75-7 (1.0g, 0.7mmol) 的60% HCOOH (3mL) 在R.T. 下搅拌12h。将溶剂去除。将剩余物溶于EA并相继使用饱和NaHCO₃和盐水洗涤、干燥并浓缩以产生剩余物。在硅胶柱上 (DCM:MeOH=30:1) 将剩余物纯化两次以产生白色泡沫形式的粗75a (510mg, 86%)。向粗75a (275mg, 0.33mmol) 的C₂H₅OH溶液加入几滴1N NaOH直至pH~7.0。将混合物搅拌0.5h。将混合物浓缩以产生剩余物。通过HPLC (MeCN和水, 中性体系) 纯化剩余物以产生白色固体形式的75a (钠盐, 170mg, 64%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 88.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H), 6.22 (dd, J=3.6Hz, J=14.4Hz, 1H), 6.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.01-5.16 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 4.52-4.11 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 3.91-4.09 (m, 3H), 3.69-3.81 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.21-1.35 (m, 32H), 0.87-0.91 (m, 3H)。³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ -0.223. ESI-TOF-MS:m/z 788.3 [M-H]⁺。

[0760] 实施例73

[0761] 化合物 (76a) 的制备



[0762]



[0763] (76-1) 的制备:在R.T.下,向73-1 (4.1g, 13.95mmol) 的吡啶 (40mL) 溶液加入Ac₂O (3.13g, 30.68mmol), 并将混合物搅拌过夜。将混合物浓缩,并在硅胶柱上 (PE:EA=3:1) 纯化剩余物以产生76-1 (4.0g, 75.9%)。

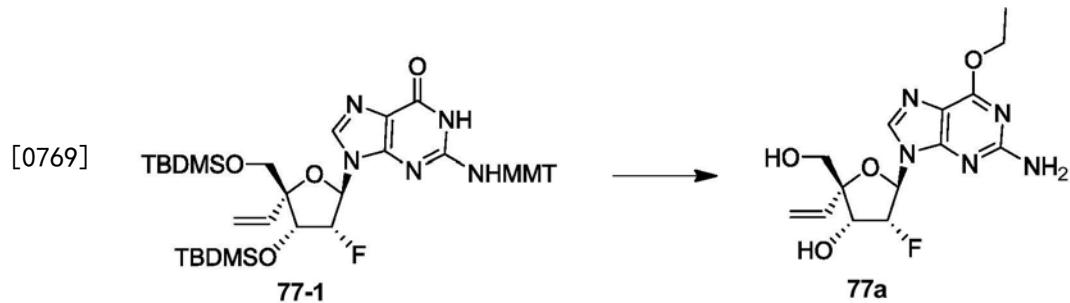
[0764] (76-2) 的制备: 在R.T. 下, 向76-1 (1.3g, 3.44mmol) 的吡啶 (20mL) 溶液加入NBS (1.22g, 6.88mmol), 并将混合物搅拌过夜。将混合物浓缩, 并在硅胶柱上 (PE:EA=4:1) 纯化剩余物以产生76-2 (1.43g, 72.2%)。

[0765] **(76-3) 的制备:** 在N₂环境下, 向76-2 (770mg, 1.68mmol) 的二氧六环 (10mL) 溶液加入Me₆Sn₂ (1.1g, 3.36mmol) 和 (PPh₃)₂PdCl₂ (100mg)。将混合物在80℃下加热4h。将混合物浓缩, 并在硅胶柱上纯化剩余物以产生中间体 (400mg, 43.96%)。在R.T. 下, 向中间体 (330mg, 0.61mmol) 的无水MeCN (3mL) 溶液加入 Selectflour® (462mg, 1.34mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌2天。将混合物浓缩, 并在硅胶柱上 (PE:EA=4:1) 纯化剩余物以产生76-3 (100mg, 41.5%)。

[0766] (76a) 的制备:向 76-3 (100mg, 0.25mmol) 的 MeCN (2mL) 溶液加入 DMAP (62mg, 0.51mmol)、TEA (51mg, 0.51mmol) 和 TPSC1 (153mg, 0.51mmol)。将混合物在 R.T. 下搅拌 0.5h。加入 NH₃·H₂O (0.75mL)。将混合物在 R.T. 下搅拌 0.5h。使用 EtOAc 萃取混合物并使用 1N HCl 和盐水洗涤。干燥有机层并浓缩。在硅胶柱上 (PE:EA = 1:1) 纯化剩余物以产生中间体 (60mg, 60.1%)。将中间体 (50mg, 0.13mmol) 的 NH₃/MeOH (5mL) 在 R.T. 下搅拌 3h。将混合物浓缩，并在硅胶柱上 (MeOH:DCM = 1:10) 纯化剩余物以产生 76a (30mg, 76.2%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 88.25 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.09 (d, J = 16.0Hz, 1H), 5.00 (dt, J = 4.0Hz, J = 53.2Hz, 1H), 4.48–4.54 (m, 1H), 3.73–3.95 (m, 4H)。ESI-TOF-MS: m/z 312.1 [M+H]⁺。

[0767] 实施例74

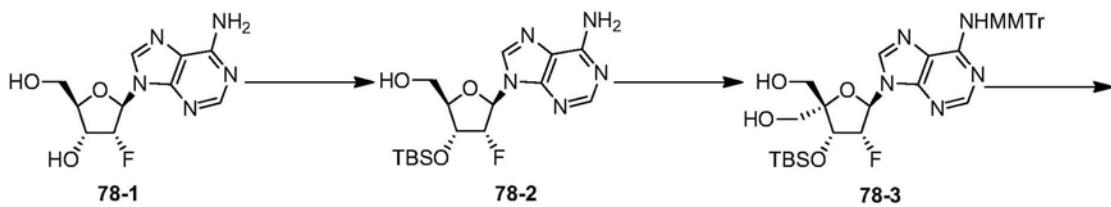
[0768] 化合物(77a)的制备



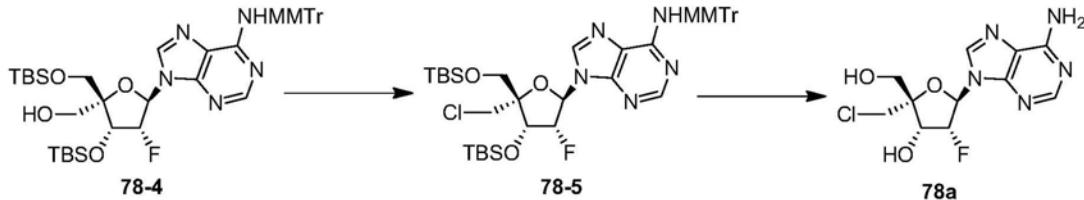
[0770] 将77-1 (680mg, 0.8mmol) 和三苯基膦 (312mg, 1.2mmol) 溶于5mL的二氧六环和0.25mL的干燥的乙醇的混合物。加入偶氮二碳酸二异丙基酯 (40% w溶液的甲苯、1.28mmol) 的3mL的二氧六环溶液，并将混合物在R.T. 下搅拌2h。将混合物蒸发至干燥。将剩余物溶于10mL的THF，冷却至4°C并加入2当量的TBAF的THF。将混合物升温至R.T. 并将溶剂蒸发。在R.T. 下使用80% HCOOH将生成的核苷处理3H，然后将酸蒸发。使用DCM (950mL)、MeOH (50mL) 和NH₄OH (2.5mL) 的混合物用于洗脱的等度硅胶层析分离产生77a (80mg, 30%)。H¹-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.06 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.11-6.06 (dd, 1H), 5.98-5.89 (dd, 1H), 5.65-5.64 (d, 1H), 5.34-5.26 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.58-4.50 (dt, 1H), 4.42-4.36 (q, 2H), 3.50-3.28 (m, 2H), 1.30 (t, 3H)。MS: 384 (M-1+HCOOH)。

[0771] 实施例75

[0772] 化合物(78a)的制备



[0773]



[0774] (78-2) 的制备: 在25℃下,向78-1 (10.0g, 37.17mmol) 的无水吡啶 (100mL) 溶液加入咪唑 (9.54g, 140.4mmol) 和TBSCl (21.1g, 140.4mmol)。将溶液在25℃下搅拌15h。在减压下将溶液浓缩至干燥。将剩余物溶于EtOAc (200mL) 并使用水和盐水洗涤。将有机层分离,在无水Na₂SO₄上干燥并过滤。将滤液真空浓缩以产生剩余物。通过硅胶柱 (PE/EA=10:1至2:1) 纯化剩余物以产生中间体 (11.8g, 64%)。在N₂下,以小部分向冰冷的中间体 (11.8g, 23.7mmol) 的CH₂Cl₂ (150mL) 溶液加入对甲苯磺酸一水合物 (8.2g, 47.5mmol) 溶液。将混合物在25℃下搅拌30min,然后使用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层分离,在无水Na₂SO₄上干燥并过滤。将滤液真空浓缩以产生剩余物,通过硅胶 (PE/EA=10:1至1:1) 将其纯化以产生固体形式的78-2 (6.7g, 74%)。

[0775] (78-3) 的制备: 在N₂下,在0℃下,以小部分向78-2 (6.7g, 17.5mmol) 的无水吡啶 (50mL) 溶液加入TMSCl (2.8g, 26.2mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌过夜。在N₂下,以小部分加入AgNO₃ (77.8g, 510mmol) 和MMTrCl (156.8g, 510mmol) 的无水吡啶 (50mL)。将反应混合物在25℃下搅拌过夜。加入氨水 (30mL),并将反应混合物搅拌30min。通过Buchner漏斗过滤混合物,并使用饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤滤液。将有机层分离,在无水Na₂SO₄上干燥、过滤并浓缩。在硅胶上 (PE:EA=10:1至2:1) 层析产生胺保护的衍生物 (6.1g, 53%)。在0℃下,向吡啶 (142mg, 1.8mmol) 的无水DMSO (2mL) 溶液滴加TFA (1.3mg, 0.9mmol)。将混合物在25℃下搅拌直至形成澄清溶液。然后,在0℃下,将溶液滴加至胺保护的衍生物 (1.0g, 1.5mmol) 和DCC (0.95g, 4.6mmol) 的无水DMSO溶液。将搅拌在25℃下继续10h。加入水 (10mL),并将混合物在25℃下搅拌1h。通过过滤去除沉淀,并使用EtOAc萃取 (20mL) 滤液。使用盐水洗涤 (20mL) 有机层,然后在Na₂SO₄上干燥。将溶剂去除,并在硅胶柱上 (EA:PE=10:1至2:1) 纯化剩余物以产生醛衍生物 (850mg, 85%)。向醛衍生物 (2.6g, 4.0mmol) 的1,4-二氧六环 (30mL) 溶液加入37%CH₂O (1.3g, 16.0mmol) 和2N NaOH水溶液 (3.0mL, 6.0mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h,然后使用AcOH中和至pH=7。向反应加入EtOH (10mL) 和NaBH₄ (912mg, 24.0mmol)。将反应搅拌30mins,然后使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。使用EA萃取混合物,并在Na₂SO₄上干燥有机层。通过硅胶柱层析 (EA:PE=10:1至2:1) 纯化产生黄色固体形式的78-3 (1.1g, 40%)。

[0776] (78-4) 的制备: 将搅拌的78-3 (685mg, 1.0mmol) 的无水CH₃CN (5mL) 和无水吡啶 (5mL) 溶液冷却至0℃。加入BzCl (126mg, 0.9mmol),并将反应混合物在25℃下搅拌。在1.5h后。加入水 (5mL)。使用DCM萃取 (2×30mL) 生成的混合物。使用饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 洗涤合并的萃取物,在MgSO₄上干燥并在减压下蒸发。通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=200:1至

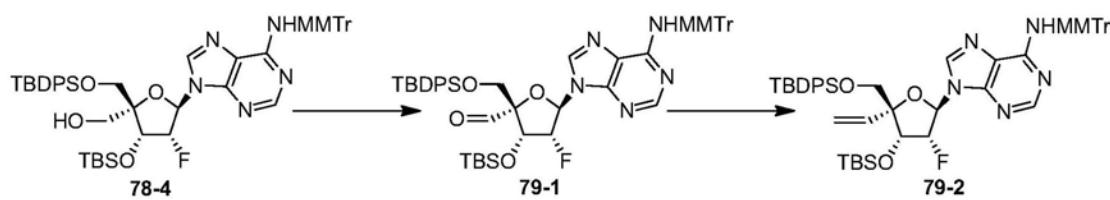
50:1) 纯化剩余物以产生Bz-保护的衍生物(679mg, 86%)。向搅拌的Bz-保护的衍生物(432mg, 0.55mmol)的无水DMF(5mL)溶液加入咪唑(258mg, 3.85mmol)和TBSCl(240.0mg, 1.65mmol)。将混合物搅拌15h。加入水(10mL), 并使用EA萃取混合物。使用NaHCO₃水溶液(60mL)和盐水(60mL)洗涤合并的萃取物, 在MgSO₄上干燥, 并在减压下蒸发以产生两种-TBS保护的衍生物(680mg, 137%)。将两种-TBS保护的衍生物(680mg, 0.75mmol)溶于无水CH₃OH(5mL), 并加入NaOCH₃(162mg, 3.0mmol)。将反应混合物在35℃下搅拌2h。使用80%AcOH(3mL)淬灭反应并使用DCM(2×50mL)萃取。使用NaHCO₃水溶液(20mL)洗涤合并的萃取物, 在MgSO₄上干燥, 并在减压下蒸发。通过硅胶柱层析(EA:PE=20:1至3:1)纯化剩余物以产生白色泡沫形式的78-4(239mg, 40%)。

[0777] (78-5)的制备: 使用甲苯将78-4(239mg, 0.30mmol)共蒸发三次以去除H₂O。在N₂下, 在0℃下向78-4的DCM(5mL)溶液加入DMAP(182mg, 1.50mmol)和TfCl(69mg, 0.45mmol)。将混合物在0℃下搅拌40mins。通过LCMS确定反应的完成。将混合物浓缩以产生粗Tf-衍生物(353mg)。在N₂下, 在0℃下向Tf-衍生物的DMF(5mL)溶液加入LiCl(31mg, 0.76mmol)。将混合物在25℃下搅拌40mins。使用NaHCO₃洗涤混合物并使用EA萃取。在Na₂SO₄上干燥合并的有机层并浓缩以产生淡黄色油状物形式的粗78-5(268mg)。

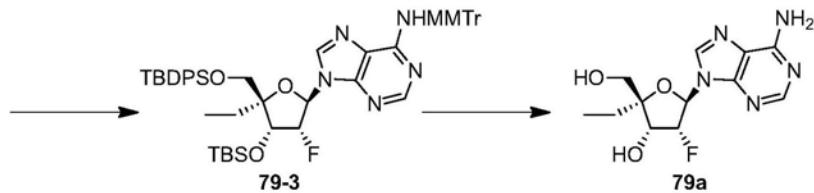
[0778] (78a)的制备: 在25℃下, 向78-5(268mg, 0.328mmol)的MeOH(5mL)溶液加入NH₄F(37mg, 0.984mmol), 时间为4h。将溶液过滤并蒸发至干燥。在25℃下, 将剩余物溶于HCOOH(20mL)和H₂O(4mL)。将混合物在25℃下搅拌1h并浓缩。将混合物溶于MeCN并通过制备-HPLC纯化以产生白色固体形式的78a(32mg)。¹H NMR(MeOD, 400MHz) δ 8.33(s, 1H), 8.20(s, 1H), 6.32(dd, J=5.6, 12.4Hz, 1H), 5.77(m, 1H), 4.69(m, 1H), 3.85(m, 1H)。ESI-MS:m/z 317.9[M+H]⁺。

[0779] 实施例76

[0780] 化合物(79a)的制备



[0781]



[0782] (79-1)的制备: 在氮气下, 在0℃下, 向78-4(1.1g, 1.33mmol)的无水DCM(6.6mL)溶液加入戴斯-马丁氧化剂(1.45g, 3.33mol)。将混合物在25℃下搅拌4h。真空去除溶剂, 并使用甲基-叔丁基醚(30mL)研磨剩余物。通过MgSO₄垫过滤混合物。并使用等体积的Na₂S₂O₃的30mL的饱和NaHCO₃搅拌有机溶剂直至有机层变澄清(约10min)。将有机层分离, 使用盐水洗涤, 并在MgSO₄上干燥。在真空去除溶剂之前, 在硅胶柱上(PE:EA=7:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的79-1(750mg, 75%)。

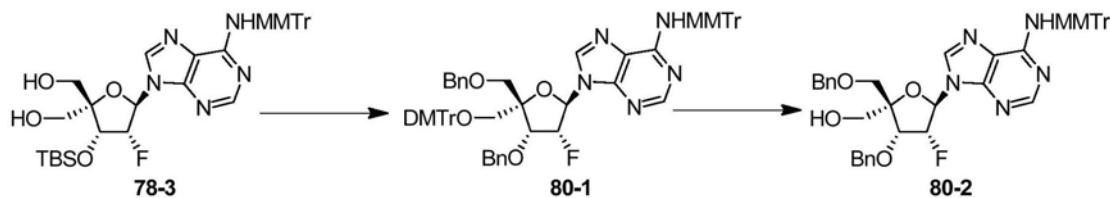
[0783] (79-2) 的制备:在78℃下,向搅拌的甲基-三苯基-溴化磷(1.74g,4.89mmol)的无水THF(8mL)溶液滴加n-BuLi(1.91mL,4.89mmol,2.5M的THF)。将混合物在0℃下搅拌1h。加入79-1(750mg,0.81mmol),并将混合物在25℃下搅拌过夜。使用饱和NH₄Cl(30mL)淬灭反应,并使用EtOAc萃取(2×30mL)。使用盐水洗涤合并的有机相,使用MgSO₄干燥、过滤并蒸发至干燥以产生淡白色固体。通过柱层析(PE:EA=5:1)纯化固体以产生79-2(440mg,60%)。

[0784] (79-3) 的制备:在氢气环境下,在R.T.下向79-2(440mg,0.48mmol)的MeOH(8mL)溶液加入Pd/C(500mg,10%)。将混合物在R.T.下搅拌1.5h。将混合物过滤,并将滤液浓缩至干燥。将粗79-3(365mg,83%)用于下一步而不进一步纯化。

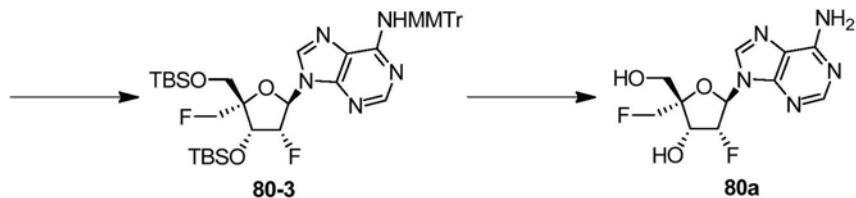
[0785] (79a) 的制备:将79-3(365mg,0.40mmol)的MeOH(50mL)加入NH₄F(5.6g,0.15mmol),并将溶液加热至回流过夜。通过LCMS确定反应的完成。将混合物过滤,并将滤液浓缩至干燥。在硅胶柱上(PE:EA=3:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的胺保护的衍生物(173mg,77%)。将胺保护的衍生物(100mg,0.18mmol)的甲酸(4.4mL)在25℃下搅拌过夜。将溶液浓缩至干燥,并在硅胶柱上(PE:EA=1:3)纯化剩余物以产生白色固体形式的79a(40mg,90%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.25(s,1H),8.09(s,1H),6.14(dd,J=6.0,12.8Hz,1H),5.58(m,1H),4.45–4.48(m,1H),3.60(q,2H),1.66–1.74(m,2H),0.88(t,3H);ESI-MS:m/z 297.9[M+H]⁺。

[0786] 实施例77

[0787] 化合物(80a)的制备



[0788]



[0789] (80-1) 的制备:在氮气下,在0℃下,向78-3(4.4g,6.4mmol)的无水吡啶(5mL)和DCM(25mL)溶液滴加DMTrCl(2.37g,7.04mmol)的DCM(5mL)溶液。在2H后,使用CH₃OH淬灭反应并浓缩至干燥。在硅胶柱上(PE:EA=100:1至2:1)纯化剩余物以获得DMTr保护的衍生物(4.3g,68%)。在25℃下,将DMTr保护的衍生物(2.2g,2.5mmol)的1M TBAF(2.5mL)的THF(2.5mL)溶液搅拌3h。真空去除溶剂,并通过柱层析(PE/EA=50:1至1:2)纯化剩余物以产生二醇衍生物(1.86g,96%)。在0℃下,向二醇衍生物(1.3g,1.5mmol)的无水THF(5mL)溶液加入NaH(132mg,3.3mmol)。将混合物搅拌1H,并加入TBI(276mg,0.75mmol)和BnBr(558mg,3.3mmol)。将混合物在25℃下搅拌10h。使用水淬灭反应,并将溶剂蒸发。使用EA和盐水萃取混合物。在Na₂SO₄上干燥有机层并蒸发以产生粗产物。通过硅胶(PE/EA=100:1至3:1)纯化产物以产生白色泡沫形式的80-1(1.4g,90%)。

[0790] (80-2) 的制备:在-78℃下,向80-1(1.3g,1.23mmol)的无水DCM(17mL)溶液加入

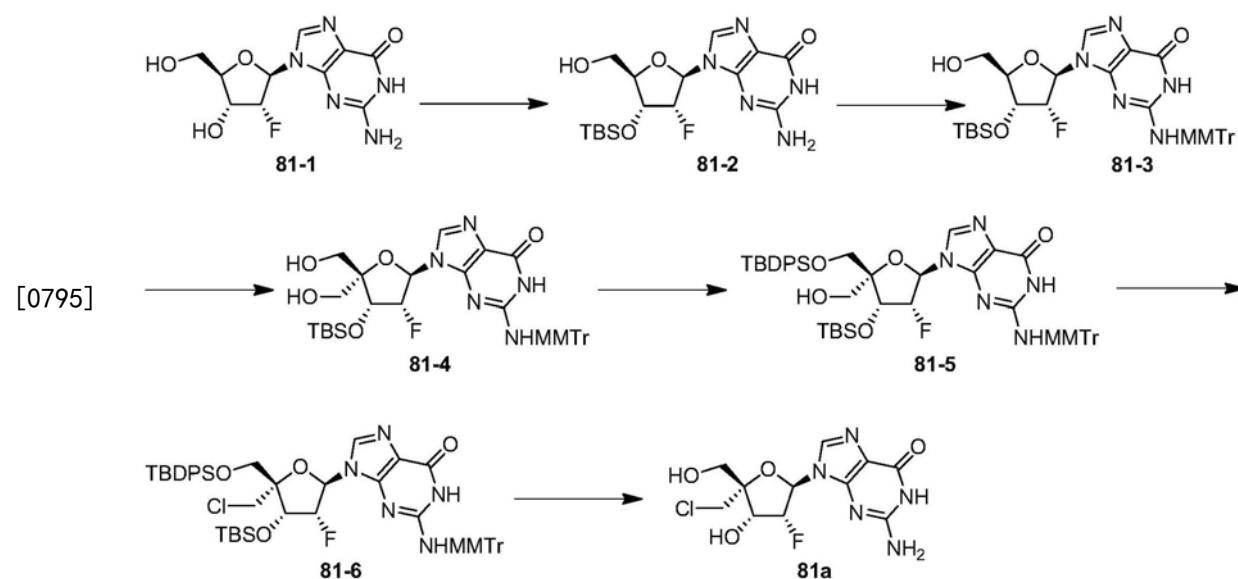
Cl_2CHCOOH (1.57g, 12.3mmol)。将混合物在-20~10°C下搅拌40mins。使用饱和 NaHCO_3 淬灭反应，并使用DCM (50mL) 稀释。使用盐水洗涤混合物，并在 Na_2SO_4 上干燥有机溶液并真空浓缩。在硅胶柱上 (PE/EA=100:1至1:1) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的80-2 (652mg, 70%)。

[0791] (80-3) 的制备:在-78°C下，向80-2 (630mg, 0.84mmol) 的无水DCM (5mL) 溶液加入DAST (1.35g, 8.4mmol)。将混合物逐渐升温至0°C。使用饱和 NaHCO_3 淬灭反应。使用DCM (50mL) 稀释混合物并使用盐水洗涤。在 Na_2SO_4 上干燥有机溶液并真空浓缩。在硅胶柱上 (PE/EA=100:1至2:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的80-3 (302mg, 48%)。

[0792] (80a) 的制备:在40psi H_2 下，将80-3 (210mg, 0.28mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (200mg) 的甲醇 (3mL) 混合物在0°C下搅拌20h。将 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 滤除，并将滤液浓缩至干燥。通过柱 (DCM/MeOH=10:1) 纯化剩余物以产生80a (12mg)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.33 (dd, $J=6.0, 13.2\text{Hz}$, 1H), 5.79 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.66 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.52~4.80 (m, 3H), 3.80~3.82 (m, 2H)。ESI-MS: m/z 302.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0793] 实施例78

[0794] 化合物(81a)的制备



[0796] (81-2) 的制备:在25°C下，向81-1 (20.0g, 70.2mmol) 的无水吡啶 (200mL) 溶液加入咪唑 (19.1g, 280mmol) 和TBSCl (42.1g, 281mmol)。将溶液在25°C下搅拌15H，然后在减压下浓缩至干燥。将剩余物溶于EtOAc然后过滤。将滤液浓缩至干燥以产生TBS保护的衍生物 (36.4g, 99%)。将TBS保护的衍生物 (36.5g, 71.1mmol) 溶于THF (150mL)。加入 H_2O (100mL)，然后加入AcOH (300mL)。将溶液在80°C下搅拌13h。将反应冷却至R.T.，然后在减压下浓缩至干燥以产生白色固体形式的81-2 (31.2g, 61%)。

[0797] (81-3) 的制备:向81-2 (31.2g, 78.2mmol) 的无水吡啶 (300mL) 溶液加入 Ac_2O (11.9g, 117.3mmol)。将混合物在25°C下搅拌18h。加入MMTrCl (72.3g, 234.6mmol) 和 AgNO_3 (39.9g, 234.6mmol)，并将溶液在25°C下搅拌15h。加入 H_2O 以淬灭反应并在减压下将溶液浓缩至干燥。将剩余物溶于EtOAc并使用水洗涤。在 Na_2SO_4 上干燥有机层并过滤。真空浓缩滤液以产生剩余物，通过硅胶 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 将其纯化以产生MMTr保护的胺衍生物 (35.2g, 63%)。将MMTr保护的胺衍生物 (35.2g, 49.3mmol) 溶于 NH_3/MeOH (300mL)。将混合物在25°C下搅拌20h。将溶液蒸发至干燥，并通过硅胶柱 (DCM:MeOH=100:1至50:1) 纯化以产

生黄色固体形式的81-3 (28.6g, 87%)。

[0798] (81-4) 的制备: 在0℃下, 向81-3 (12.0g, 17.9mmol) 的无水DCM (200mL) 溶液加入戴斯-马丁氧化剂 (11.3g, 26.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌2H, 然后在R.T. 下搅拌2h。使用饱和NaHCO₃和Na₂S₂O₃溶液淬灭混合物。使用盐水洗涤有机层 (2×) 并在无水Na₂SO₄上干燥。将溶剂蒸发以产生醛 (12.6g), 将其直接用于下一步。向醛 (12.6g, 18.0mmol) 的1,4-二氧六环 (120mL) 溶液加入37% HCHO (11.6g, 144mmol) 和2N NaOH水溶液 (13.5mL, 27mmol)。将混合物在25℃下搅拌过夜。加入EtOH (60mL) 和NaBH₄ (10.9g, 288mmol), 并将反应搅拌30mins。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭混合物, 然后使用EA萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化以产生黄色固体形式的81-4 (7.5g, 59%)。

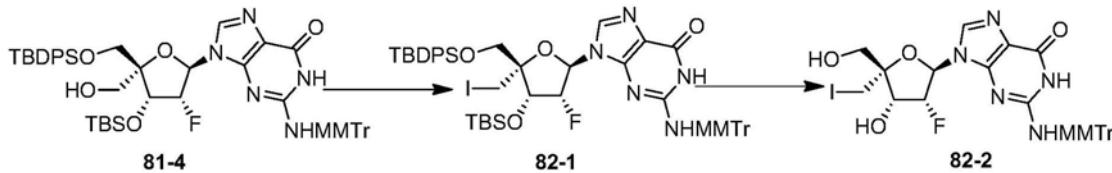
[0799] (81-5) 的制备: 在0℃下, 向81-4 (3.8g, 5.4mmol) 的DCM (40mL) 溶液加入吡啶 (10mL) 和DMTrCl (1.8g, 5.4mmol)。将溶液在25℃下搅拌1h。加入MeOH (15mL), 并将溶液浓缩。通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化剩余物以产生黄色固体形式的MMTr保护的衍生物 (3.6g, 66%)。向MMTr保护的衍生物 (3.6g, 3.6mmol) 的无水吡啶 (30mL) 溶液加入TBDPSCl (2.96g, 10.8mmol) 和AgNO₃ (1.84g, 10.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌15h。将混合物过滤并浓缩。将混合物溶于EtOAc并使用盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层, 然后通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化以产生固体形式的TBDPS保护的衍生物 (3.8g, 85.1%)。向TBDPS保护的衍生物 (3.6g, 2.9mmol) 的无水DCM (50mL) 溶液加入Cl₂CHCOOH (1.8mL) 的无水DCM (18mL)。将混合物在-78℃下搅拌1h。在-78℃下加入Cl₂CHCOOH (3.6mL)。将混合物在-10℃下搅拌30mins。使用饱和NaHCO₃水溶液淬灭混合物并使用DCM萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层, 然后通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=200:1至50:1) 纯化以产生81-5 (2.2g, 80%)。

[0800] (81-6) 的制备: 向冰冷的81-5 (800mg, 0.85mmol) 的无水DCM (20mL) 溶液滴加吡啶 (336mg, 4.25mmol) 和Tf₂O (360mg, 1.28mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15mins。通过冰水淬灭反应并搅拌30mins。使用EtOAc萃取混合物, 使用盐水洗涤 (50mL) 并在MgSO₄上干燥。将溶剂蒸发以产生粗双(三氟甲磺酸酯)衍生物。向双(三氟甲磺酸酯)衍生物 (790mg, 0.73mmol) 的无水DMF (35mL) 加入LiCl (302mg, 7.19mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌过夜。通过LCMS确定反应的完成。使用盐水洗涤溶液并使用EtOAc萃取。在MgSO₄上干燥合并的有机层, 并在硅胶柱上 (DCM/MeOH=100:1) 纯化剩余物以产生81-6 (430mg, 61%)。

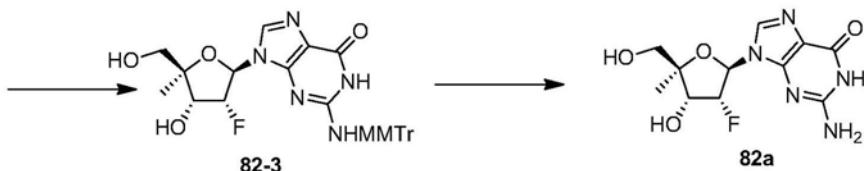
[0801] (81a) 的制备: 向81-6 (470mg, 0.49mmol) 的MeOH (85mL) 加入NH₄F (8.1g, 5.92mmol), 并将溶液加热至回流过夜。将混合物过滤, 并将滤液浓缩至干燥。在硅胶柱上 (DCM/MeOH=20:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的二醇 (250mg, 84%)。将二醇 (130mg, 0.21mmol) 的甲酸 (5mL) 在25℃下搅拌过夜。将溶液浓缩至干燥, 并将剩余物的MeOH (30mL) 在70℃下搅拌过夜。通过LCMS和HPLC确定反应的完成。将溶剂去除, 并使用EtOAc洗涤粗产物以产生白色固体形式的81a (58mg, 81%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.73 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.58 (br, 2H), 6.08 (q, J=4.8, 9.2Hz, 2H), 5.64 (dt, J=5.6, 52.8Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.80–3.82 (m, 2H), 3.64 (q, 2H)。ESI-MS: m/z 333.8 [M+H]⁺, 666.6 [2M+H]⁺。

[0802] 实施例79

[0803] 化合物(82a)的制备



[0804]



[0805] (82-1) 的制备: 在0℃下,向81-4 (310mg, 0.33mmol) 的无水DCM (10mL) 溶液滴加吡啶 (130mg, 1.65mmol) 和通过DCM稀释的Tf₂O (139mg, 0.49mmol)。将混合物在0℃下搅拌15mins。使用冰冷的水淬灭反应。将有机层分离并使用盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并蒸发以产生以产生三氟甲磺酸酯衍生物 (420mg粗物质), 将其直接用于下一步。向三氟甲磺酸酯衍生物 (420mg粗物质) 的无水戊-2-酮溶液加入NaI (396mg, 2.64mmol)。将混合物在40℃下搅拌3H, 然后使用EtOAc溶解。使用Na₂S₂O₃将有机层洗涤两次并使用盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并蒸发以产生剩余物。通过柱 (DCM:MeOH=300:1至100:1) 纯化剩余物以产生82-1 (195mg, 两步的产率为56%)。

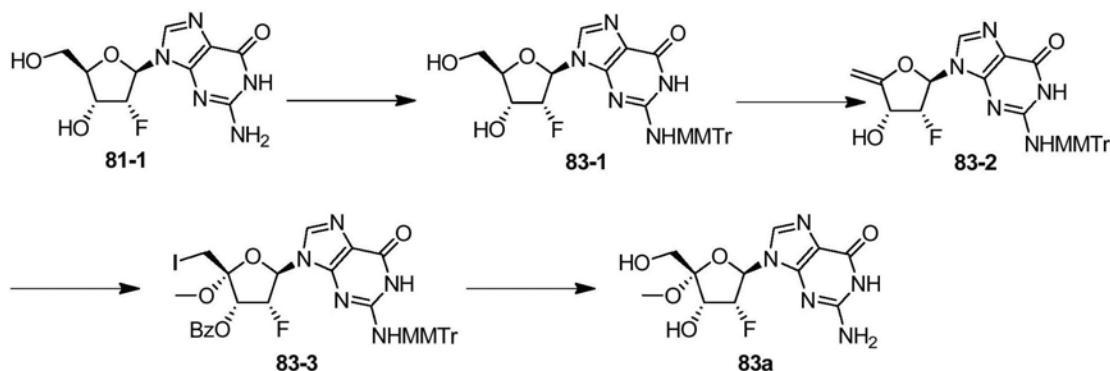
[0806] (82-2) 的制备: 向82-1 (650mg, 0.62mmol) 的MeOH (10mL) 溶液加入NH₄F (45.8g, 12.4mmol)。将混合物回流过夜。将混合物过滤并蒸发至干燥。在硅胶柱上 (DCM/MeOH=200:1至20:1) 纯化剩余物以产生82-2 (250mg, 58%)。

[0807] (82-3) 的制备: 向搅拌的82-2 (300mg, 0.43mmol)、Et₃N (217mg, 2.15mmol) 的无水MeOH (10mL) 溶液加入10%Pd/C (50mg)。在R.T. 下, 将混合物在氢化装置 (30psi氢气) 中搅拌过夜。将催化剂滤除, 并将滤液蒸发以产生剩余物。在硅胶柱上 (DCM/MeOH=200:1至20:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的82-3 (180mg, 73%)。

[0808] (82a) 的制备: 在25℃下, 将82-3 (110mg, 0.19mmol) 溶于HCOOH (18g) 和H₂O (6g), 并搅拌1h。将溶液蒸发至干燥, 溶于MeOH (30mL)。将混合物在60℃下搅拌12h。将溶液蒸发至干燥, 并溶于EtOAc (50mL)。将混合物在60℃下搅拌1h。将混合物过滤并使用EtOAc洗涤以产生白色固体形式的82a (45.3mg, 80%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.00 (s, 1H), 6.11–6.15 (m, 1H), 5.35–5.50 (m, 1H), 4.53–4.59 (m, 1H), 3.54–3.64 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。ESI-MS:m/z 299.76 [M+1]⁺, 598.66 [2M+1]⁺。

[0809] 实施例80

[0810] 化合物(83a)的制备



[0811]

[0812] (83-1) 的制备: 使用吡啶将 81-1 (5.7g, 20mmol) 共蒸发三次, 然后溶于吡啶 (20mL)。将混合物冷却至 0℃ 并滴加 Ac₂O (5.8mL, 60mmol)。将混合物在 25℃ 下搅拌 10H, 然后冷却至 0℃。分批加入 AgNO₃ (8.5g, 50mmol), 然后加入 MMTrCl (15.5g, 50mmol)。将混合物在 25℃ 下搅拌 10h。使用饱和 NaHCO₃ 泡灭反应并使用 EA 萃取。在 Na₂SO₄ 上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 100:1 至 50:1) 纯化剩余物以产生淡黄色固体形式的 Ac 保护的衍生物 (12.1g, 93%)。将 Ac 保护的衍生物 (12.1g) 溶于甲醇 NH₃ (饱和的)。将混合物在 25℃ 下搅拌 14h。将溶剂去除, 并在硅胶柱上 (DCM/MeOH = 80:1 至 30:1) 纯化剩余物以产生 83-1 (9.2g, 87%)。

[0813] (83-2) 的制备: 向搅拌的 83-1 (9.2g, 16.5mmol) 的干燥 THF (300mL) 溶液加入咪唑 (9.0g, 132mmol) 和 PPh₃ (34.8g, 132mmol)。在 0℃ 下, 在 N₂ 下, 滴加 I₂ (26.0g, 103mmol) 的 THF (100mL) 溶液。将混合物在 25℃ 下搅拌 18h, 然后使用 Na₂S₂O₃ 溶液泡灭。使用 EtOAc 萃取混合物。在 Na₂SO₄ 上干燥有机层并浓缩。在硅胶柱上 (DCM/MeOH = 80:1 至 30:1) 纯化剩余物以产生淡黄色固体形式的碘化物衍生物 (10.3g, 93%)。向搅拌的碘化物衍生物 (10.2g, 15.3mmol) 的干燥 THF (300mL) 溶液加入 DBU (4.7g, 30.1mmol)。将混合物在 60℃ 下搅拌 8h。使用 NaHCO₃ 溶液稀释溶液并使用 EtOAc 萃取。在 Na₂SO₄ 上干燥有机层并浓缩。在硅胶柱上 (PE/EtOAc = 3:1 至 1:3) 纯化剩余物以产生 83-2 (6.2g, 产率 76%)。

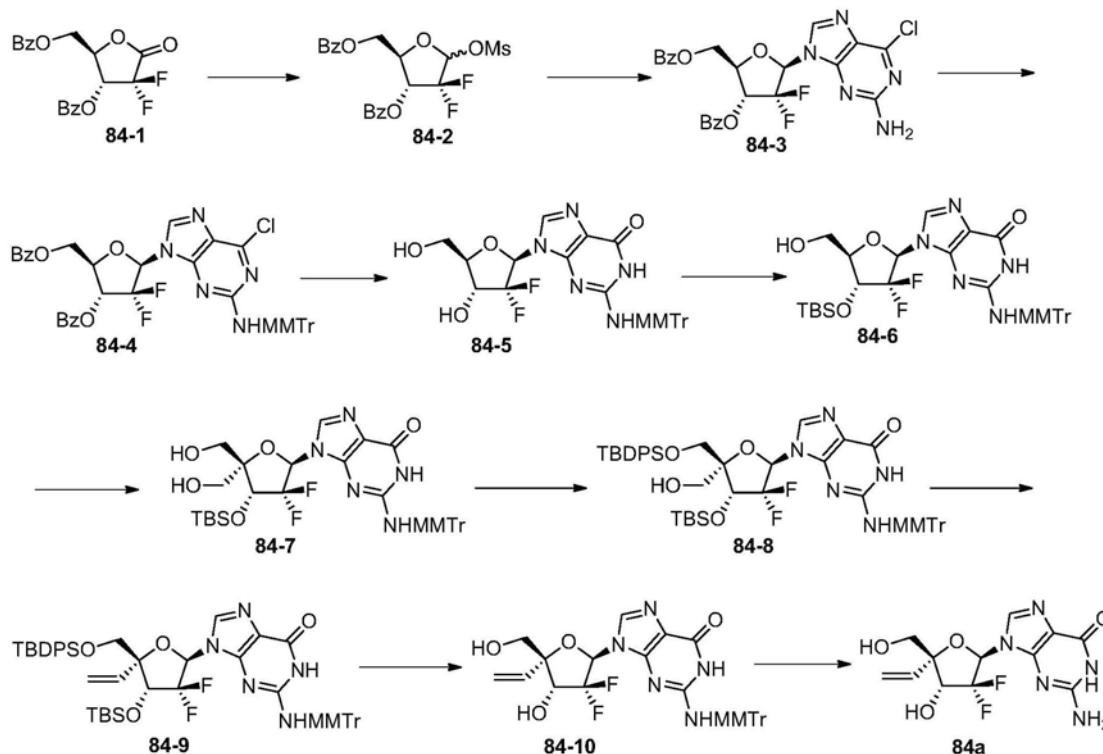
[0814] (83-3) 的制备: 向搅拌的 83-2 (5.42g, 10mmol) 的无水 CH₃OH (100mL) 溶液加入 PbCO₃ (13.7g, 53.1mmol)。在 0℃ 下, 滴加 I₂ (12.3g, 48.9mmol) 的 CH₃OH (300mL) 溶液。将混合物在 25℃ 下搅拌 10h。使用 Na₂S₂O₃ 溶液泡灭溶液并使用 DCM 萃取。使用 NaHCO₃ 溶液洗涤有机层, 在 Na₂SO₄ 上干燥并浓缩以产生剩余物。通过 HPLC (0.1% HCOOH 的水和 MeCN) 纯化剩余物以产生目标甲氧基衍生物 (2.4g, 34%)。在 0℃ 下, 向搅拌的甲氧基衍生物 (2.4g, 3.4mmol) 的干燥吡啶 (20mL) 溶液滴加 BzCl (723mg, 5.2mmol)。将混合物在 0℃ 下搅拌 1h。使用 NaHCO₃ 溶液泡灭溶液并使用 EtOAc 萃取。在 Na₂SO₄ 上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱 (PE/EtOAc = 5:1 至 1:1) 纯化产生白色固体形式的 83-3 (2.1g, 77%)。

[0815] (83a) 的制备: 将 83-3 (2.0g, 2.5mmol)、BzONa (3.6g, 25mmol) 和 15-冠-5 (5.5g, 25mmol) 悬浮于 DMF (50mL)。将混合物在 110–125℃ 下搅拌 5 天。通过过滤去除沉淀, 并使用 EA 稀释滤液。使用盐水洗涤溶液并在 Na₂SO₄ 上干燥。将溶剂去除, 并在硅胶柱上 (PE/EA = 10/1 至 2/1) 纯化剩余物以产生粗 Bz 保护的衍生物 (1.6g, 80%)。将 Bz 保护的衍生物 (1.6g, 2.0mmol) 溶于甲醇铵 (100mL), 并将混合物在 25℃ 下搅拌 20h。将溶剂去除, 并通过硅胶柱 (DCM/MeOH = 100:1 至 20:1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的二醇衍生物 (410mg, 35%)。在 25℃ 下, 将二醇衍生物 (200mg, 0.34mmol) 溶于 HCOOH (24g) 和 H₂O (6g), 并将混合物在 25℃

下搅拌1h。将溶液蒸发至干燥，并溶于MeOH (30mL)。将混合物在60℃下搅拌12h。将溶液蒸发至干燥并溶于EtOAc (50mL)。将混合物在60℃下搅拌1h。然后，将混合物过滤并使用EtOAc洗涤以产生白色固体形式的83a (46.1mg, 43%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.92 (s, 1H), 6.22 (dd, J=1.6、18.8Hz, 1H), 5.17–5.32 (m, 1H), 4.89–4.91 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.44 (s, 3H)。ESI-MS:m/z 316.1 [M+H]⁺。

[0816] 实施例81

[0817] 化合物(84a)的制备



[0818]

[0819] (84-2)的制备:在N₂下，在-78℃下向搅拌的84-1 (100.0g, 265.9mmol) 的干燥THF (1000mL) 溶液加入Li (0-t-Bu)₃AlH (318.9mL, 318.9mmol)。将混合物在-78℃下搅拌1h，然后在R.T下搅拌1h。将反应混合物冷却至-50℃并使用冰和饱和NH₄Cl溶液淬灭。使用EtOAc萃取混合物。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩以产生白色固体形式的1'-OH衍生物 (100.5g)。在0℃下，向搅拌的1'-OH衍生物 (100.5g, 265.9mmol) 的干燥DCM (600mL) 溶液滴加NEt₃ (110mL) 和MsCl (45.5g, 298.0mmol)。将混合物在R.T.下搅拌2h。在0℃下使用冰水淬灭混合物并使用DCM萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层，浓缩并在硅胶柱上 (PE:EA=50:1至5:1) 纯化以产生白色固体形式的84-2 (113.4g, 产率:93.9%)。

[0820] (84-3)的制备:向化合物6-氯-9H-嘌呤-2-胺 (70.1g, 414.7mmol)、HMDS (480mL) 和(NH₄)₂SO₄ (0.8g) 的悬浮液加入干燥的DCE (400mL)。在N₂下将混合物回流18h，然后冷却至R.T。向甲硅烷基化2-氨基-6-氯嘌呤溶液加入84-2 (78.0g, 171.1mmol) 和TMSOTf (60mL, 331.9mmol)。将混合物回流过夜，浓缩并使用NaHCO₃溶液中和。将生成的沉淀过滤，并使用EtOAc萃取滤液。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。在硅胶柱上 (PE:EA=5:1至2:1) 层析产生淡黄色固体形式的84-3 (10.8g, 产率:11.9%)。

[0821] (84-4)的制备:向84-3 (30.0g, 56.6mmol) 的DCM (300mL) 悬浮液加入MMTrCl (34.9g, 113.2mmol) 和AgNO₃ (19.3g, 113.2mmol)。将反应混合物冷却至0℃，并加入三甲毗

啶(18.0g, 150mmol)。将生成的悬浮液在R.T.下搅拌12h。将悬浮液过滤。使用DCM萃取滤液并使用NaHCO₃溶液洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱(PE:EA=20:1至3:1)纯化以产生淡黄色固体形式的84-4(35.0g, 产率:77.9%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.94–7.96(m, 4H), 7.05–7.58(m, 18H), 6.62–6.67(m, 2H), 6.55(dd, J=6.0Hz, J=9.6Hz, 1H), 5.60–5.66(m, 1H), 4.69–4.76(m, 2H), 4.55–4.58(m, 1H), 3.64(s, 1H)。ESI-MS:m/z 802[M+H]⁺。

[0822] (84-5)的制备:向搅拌的84-4(35.0g, 43.6mmol)的干燥MeOH(400mL)溶液加入NaOMe(23.5g, 436mmol)和2-巯基-乙醇(30.6g, 392.4mmol)。将混合物回流过夜。使用CO₂将pH调整至9–10。将沉淀过滤，并将滤液浓缩。在硅胶柱上(PE:EA=10:1至1:1)纯化产生淡黄色固体形式的纯84-5(24.0g, 产率95.7%)。

[0823] (84-6)的制备:在0℃下，向84-5(24.0g, 41.7mmol)的吡啶(250mL)溶液加入DMTrCl(28.2g, 83.5mmol)。将溶液在R.T.下搅拌15h。加入MeOH(50mL)，并在减压下将混合物浓缩至干燥。将剩余物溶于EtOAc并使用水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层、过滤、浓缩并通过硅胶柱(DCM:MeOH=200:1至50:1)纯化以产生黄色固体形式的第一中间体(27.6g)。向第一中间体(27.6g, 31.5mmol)的DCM(200mL)溶液加入咪唑(4.3g, 63mmol)和TBSCl(9.5g, 63mmol)。将混合物在R.T.下搅拌12h。使用NaHCO₃和盐水洗涤溶液。在Na₂SO₄上干燥有机层，过滤，浓缩并通过硅胶柱(DCM:MeOH=200:1至100:1)纯化以产生黄色固体形式的第二中间体(30.2g)。向第二中间体(30.2g, 30.4mmol)的无水DCM(50mL)溶液加入Cl₂CHCOOH(20ml)的无水DCM(500mL)。将混合物在-78℃下搅拌1h。在-78℃下，加入Cl₂CHCOOH(30mL)。将混合物在-20℃下搅拌2h。使用饱和NaHCO₃水溶液淬灭混合物并使用DCM萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层，然后通过硅胶柱(DCM:MeOH=200:1至30:1)纯化以产生白色固体形式的84-6(18.0g, 62.5%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 88.27(s, 1H), 7.16–7.38(m, 12H), 6.79–6.83(m, 2H), 6.42(dd, J=4.4Hz, J=10.0Hz, 1H), 4.54–4.62(m, 1H), 3.92(d, J=8.8Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.70–3.72(m, 1H), 0.92(s, 9H), 0.11–0.13(m, 6H)。ESI-LCMS:m/z 690.0[M+H]⁺。

[0824] (84-7)的制备:在0℃下，将84-6(7.0g, 10.0mmol)加入至DMP(10.6g, 25mmol)的无水CH₂Cl₂(100mL)悬浮液。将混合物在25℃下搅拌2h。真空去除溶剂，并使用乙醚(100mL)研磨剩余物。通过MgSO₄垫过滤混合物。使用等体积的Na₂S₂O₃·5H₂O的100mL的饱和NaHCO₃搅拌有机溶剂直至有机层变澄清(10min)。将有机层分离，使用盐水洗涤，并在MgSO₄上干燥。真空去除溶剂以产生红色固体形式的第三中间体(6.5g, 95%)。向第三中间体(6.5g, 9.5mmol)的1,4-二氧六环(80mL)溶液加入37%CH₂O(6.0mL, 60mmol)和2N NaOH水溶液(9.5mL, 19mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h，然后使用AcOH中和至pH 7。加入EtOH(30mL)和NaBH₄(3.8g, 100mmol)，并将混合物搅拌30mins。使用饱和NH₄Cl水溶液淬灭混合物，然后使用EA萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层。通过硅胶柱(DCM:MeOH=200:1至30:1)纯化产生黄色固体形式的84-7(4.2g, 58.3%)。

[0825] (84-8)的制备:在-20℃下，向84-7(4.2g, 5.8mmol)的DCM(50mL)溶液加入吡啶(5mL)和DMTrCl(1.9g, 5.8mmol)。将溶液在0℃下搅拌2h。使用MeOH(15mL)处理反应混合物，然后浓缩。通过硅胶柱(DCM:MeOH=200:1至50:1)纯化剩余物以产生黄色固体形式的第四中间体(1.3g)。向第四中间体(1.3g, 1.3mmol)的无水吡啶(15mL)溶液加入TBDPSCl(1.1g, 3.9mmol)和AgNO₃(0.68g, 4.0mmol)。将混合物在25℃下搅拌15h。将混合物过滤，浓缩，溶于EtOAc并使用盐水洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层。通过硅胶柱(DCM:MeOH=200:1至100:1)纯

化产生固体形式的第五中间体(1.4g)。向第五中间体(1.4g, 1.1mmol)的无水DCM(50mL)溶液加入Cl₂CHCOOH(0.7ml)的无水DCM(18mL)。将混合物在-78℃下搅拌1h。在-78℃下加入Cl₂CHCOOH(1.5ml), 并将混合物在-20℃下搅拌1.5h。使用饱和NaHCO₃水溶液淬灭混合物并使用DCM萃取。在Na₂SO₄上干燥有机层。通过硅胶柱(DCM:MeOH=200:1至50:1)纯化产生白色固体形式的84-8(650mg, 11.6%)。

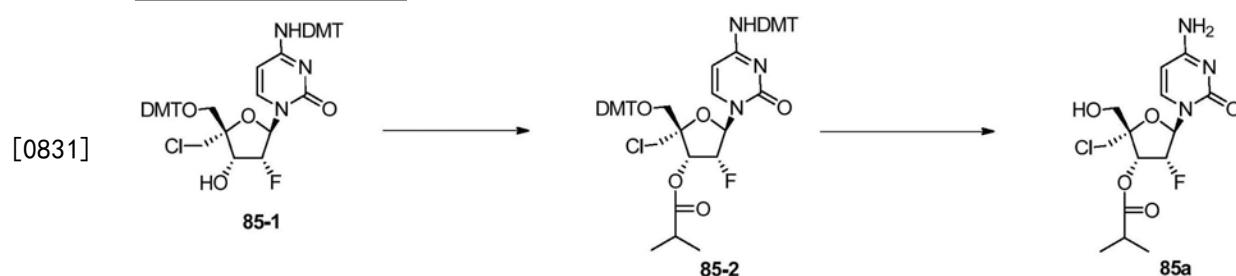
[0826] (84-9)的制备:在N₂下,在10℃下向吡啶(521mg, 6.59mmol)的无水DMSO(5mL)溶液滴加TFA(636mg, 5.58mmol)。将混合物搅拌直至形成澄清溶液。在N₂下,在R.T.下向该溶液(0.8mL)加入84-8(650mg, 0.68mmol)和DCC(410mg, 2.0mmol)的无水DMSO(5mL)混合物。将混合物在20℃下搅拌过夜。加入水(30mL)。使用DCM(30mL)稀释混合物并过滤。使用DCM萃取滤液。使用饱和NaHCO₃水溶液洗涤有机层, 在Na₂SO₄上干燥并真空浓缩。在硅胶柱上(PE:EA=10:1至1:1)纯化粗产物以产生黄色固体形式的第六中间体(600mg)。在-78℃下,在1min内向搅拌的甲基-三苯基-溴化磷(714mg, 2.0mmol)的无水THF(5mL)溶液滴加n-BuLi(0.8mL, 2.0mmol, 2.5M的THF)。将搅拌在0℃下继续1h。将第六中间体(600mg, 0.63mmol)加入至混合物, 并将混合物在25℃下搅拌15h。使用饱和NH₄Cl(20mL)淬灭反应并使用EtOAc萃取。使用Na₂SO₄干燥合并的有机相, 过滤并蒸发至干燥以产生淡黄色油状物。通过柱层析(DCM:MeOH=200:1至50:1)纯化油状物以产生黄色固体形式的84-9(250mg, 38.5%)。

[0827] (84-10)的制备:将84-9(250mg, 0.26mmol)溶于THF(5.0mL)。在20℃下加入TBAF(131mg, 0.5mmol), 并将搅拌继续2h。将溶液蒸发至干燥。将剩余物溶于EA(50mL)并使用水(2×)洗涤。将溶液蒸发至干燥, 并通过硅胶柱(PE:EA=10:1至1:2)纯化以产生白色固体形式的84-10(57.6mg, 36.9%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.34(s, 1H), 7.15–7.38(m, 12H), 6.79–6.82(m, 2H), 6.44(dd, J=2.0Hz, J=10.0Hz, 1H), 6.01(dd, J=11.2Hz, J=17.6Hz, 1H), 5.51(dd, J=1.6Hz, J=17.2Hz, 1H), 5.35(dd, J=1.6Hz, J=17.2Hz, 1H), 4.68–4.76(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.63(dd, J=2.0Hz, J=12.8Hz, 1H), 3.52(dd, J=2.0Hz, J=12.8Hz, 1H)。ESI-LCMS:m/z 602.0[M+H]⁺。

[0828] (84a)的制备:将84-10(27mg)的1.5mL的80%甲酸溶液在R.T.下放置4.5h, 然后浓缩至干燥。将剩余物与水混合并冻干。加入MeOH(1.5mL)和TEA(0.1mL), 并将混合物浓缩。将来自MeOH和EtOAc的沉淀过滤并使用EtOAc洗涤以产生轻微-琥珀色固体形式的84(9.3mg)。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 8.44(s, 1H), 6.57(d, J=10.8Hz, 1H), 6.05(dd, J=17.6Hz, 10.8Hz, 1H), 5.45(dd, J=17.6Hz, J=1.6Hz, 1H), 5.37(dd, J=10.8Hz, 1.6Hz, 1H), 4.78(dd, J=18.4Hz, 17.2Hz, 1H), 3.67(d, J=12.4Hz, 1H), 3.56(dd, J=12.4Hz, 2.0Hz, 1H); ESI-MS:m/z 328.4[M-H]⁺。

[0829] 实施例82

[0830] 化合物(85a)的制备

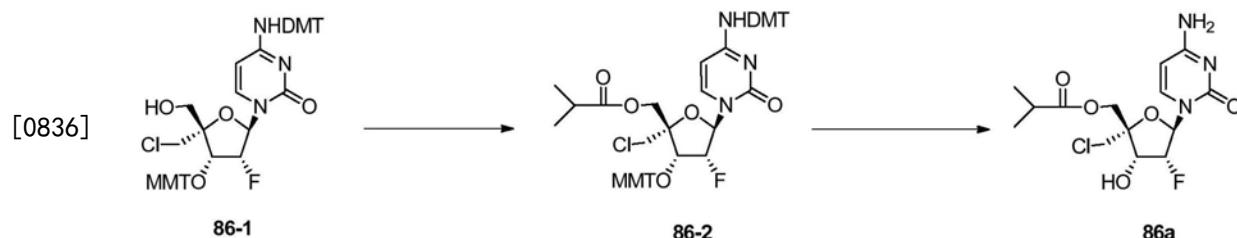


[0832] (85-2) 的制备: 将 85-1 (200mg; 0.22mmol) 的吡啶 (2.5mL) 和异丁酸酐 (44μL; 1.2当量) 混合物在R.T. 下搅拌过夜。将混合物浓缩，并在EtOAc 50mL 和水之间将剩余物分层。使用1N柠檬酸、水、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤有机层。使用Na₂SO₄干燥混合物。将溶剂蒸发并在使用己烷/EtOAc (30至100%梯度) 的二氧化硅柱 (10g柱) 上纯化剩余物以产生 85-2 (0.16g, 75%)。

[0833] (85a) 的制备: 将 85-2 (0.16g; 0.16mmol) 的 80% HCOOH 水溶液 (5mL) 在 R.T. 下搅拌 3h。将溶剂蒸发，然后使用甲苯共蒸发。在使用CH₂Cl₂/MeOH (4-10%梯度) 的二氧化硅柱 (10g 柱) 上纯化产生 85a (43mg, 74%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.75 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 6.07 (dd, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.55 (dd, 1H), 5.43 (dt, 1H), 5.43 (t, 1H), 3.79 (dd, 2H), 3.63 (ddd, 2H), 2.64 (单峰, 1H), 1.12 (d, 6H)。MS: m/z = 362.1 [M+1]⁺。

[0834] 实施例83

[0835] 化合物 (86a) 的制备

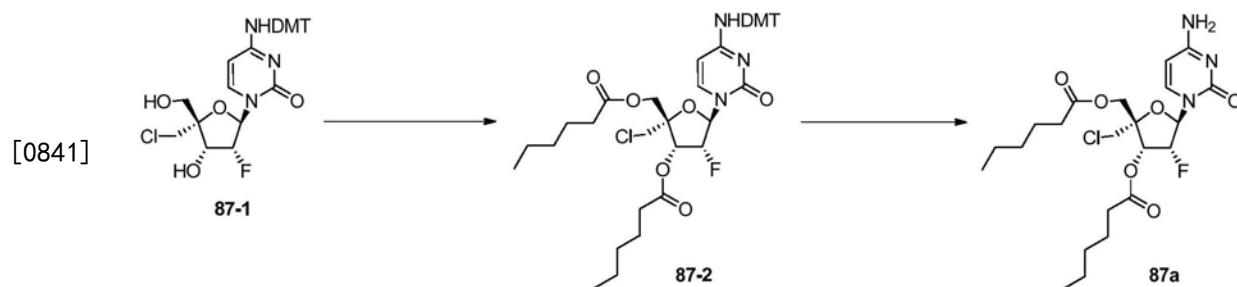


[0837] (86-2) 的制备: 使用下列用于制备 85-2 相似的步骤制备 86-2: 86-1 (220mg; 0.22mmol)、(2.5mL)、异丁酸酐 (0.13mL; 3.6当量)、EtOAc (30mL) 和己烷/EtOAc (30至100%梯度) 以产生 86-2 (175mg, 85%)。

[0838] (86a) 的制备: 使用下列用于制备 85a 相似的步骤制备 86a: 86-2 (117mg; 0.13mmol)、80% HCOOH 水溶液 (4mL) 和 CH₂Cl₂/MeOH (4-10%梯度) 以产生 86a (36mg, 77%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.58 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.24 (ddd, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.22 (dd, 2H), 3.80 (dd, 2H), 2.58 (单峰, 1H), 1.08, 1.07 (2d, 6H)。MS: m/z = 364 [M+1]⁺。

[0839] 实施例84

[0840] 化合物 (87a) 的制备



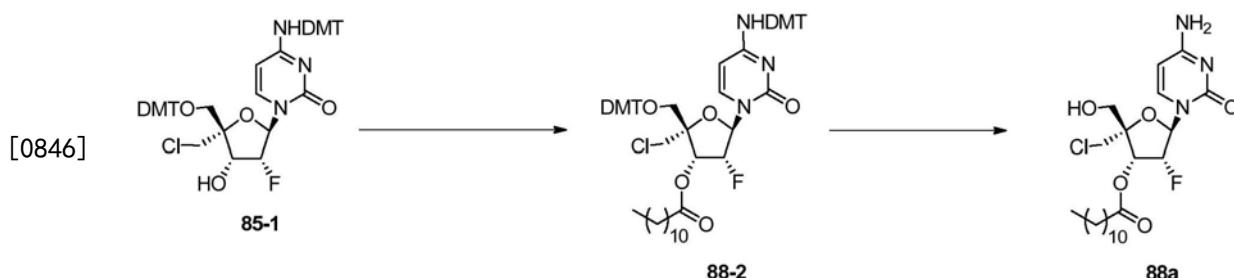
[0842] (87-2) 的制备: 使用下列用于制备 46-2 相似的步骤制备 87-2: 87-1 (178mg, 0.3mmol)、己酸酐 (0.14mL, 2当量)、吡啶 (3mL) 以产生 87-2 (120mg, 50%)。

[0843] (87a) 的制备: 使用下列用于制备 85a 相似的步骤制备 87a: 87-2 (120mg, 0.15mmol)、80% HCOOH 水溶液和 CH₂Cl₂/MeOH (4-10%梯度) 以产生 87a (62mg, 85%)。¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.2 (br, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.8 (br, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.77 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H),

5.51 (ddd, 1H) , 4.43 (dd, 2H) , 3.82 (dd, 2H) , 2.41 (m, 2H) , 2.33 (m, 2H) , 1.64 (m, 4H) , 1.31 (m, 8H) , 0.82 (m, 6H) 。MS: m/z = 488 [M-1] 。

[0844] 实施例85

[0845] 化合物(88a)的制备

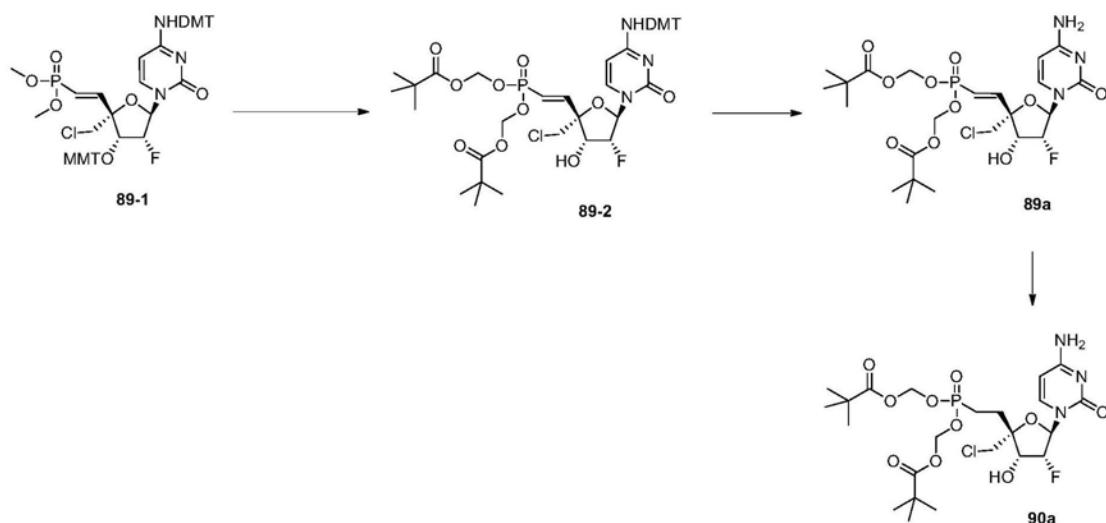


[0847] (88-2) 的制备: 使用下列用于制备 85-2 相似的步骤制备 88-2: 85-1 (220mg; 0.24mmol)、吡啶 (3mL)、十二烷酸酐 (0.12g; 1.3当量)、EtOAc (50mL) 和己烷/EtOAc (25–80% 梯度) 以产生 88-2 (0.22g, 85%)。

[0848] (88a) 的制备: 使用下列用于制备 85a 相似的步骤来制备 88a: 88-2 (0.19g; 0.17mmol)、80% HCOOH 水溶液 (5mL) 和 CH₂Cl₂/MeOH (4–10% 梯度)，以产生 88a (66mg, 82%)。
¹H-NMR (DMSO-d₆): 87.77 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.07 (dd, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H), 5.55 (ddd, 1H), 5.43 (t, 1H), 3.78 (dd, 2H), 3.65 (ddd, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.24 (m, 16H), 0.85 (m, 3H)。MS: m/z = 474 [M-1]。

[0849] 实施例86

[0850] 化合物(89a)和(90a)的制备



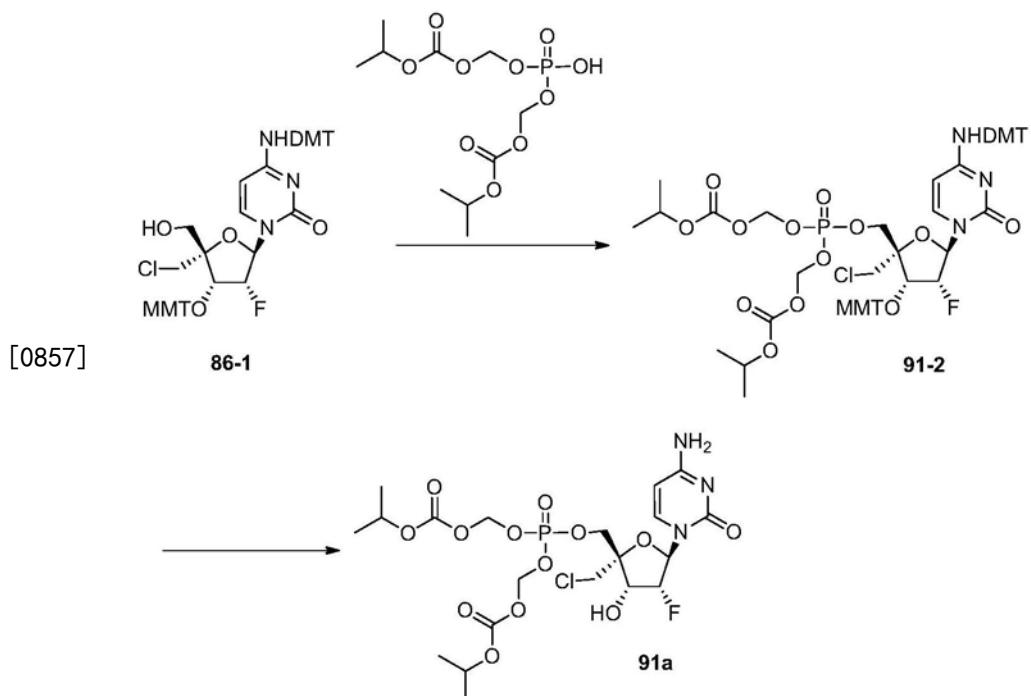
[0852] (89-2) 的制备:在0℃下,向89-1 (175mg; 0.18mmol) 的MeCN (2.5mL) 溶液加入TMSBr (0.28mL; 10当量)。将混合物在R.T. 下搅拌1H, 蒸发并使用水处理。将获得的白色固体过滤, 干燥并使用CH₂Cl₂洗涤。然后, 将白色固体溶于NMP (2mL) 并使用DIPEA (94μL; 3当量) 处理和新戊酰基氧基碘甲烷 (84μL; 3当量)。将混合物在R.T. 下搅拌1天, 然后在水 (20mL) 和叔丁基甲基醚 (TBME; 60mL) 之间分层。使用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤有机层。使用TBME (2 × 20mL) 反萃合并的水溶液洗涤物。干燥合并的有机萃取物并在使用CH₂Cl₂/i-PrOH (2-10% 梯度) 的二氧化硅柱 (10g柱) 上纯化以产生89-2 (42mg, 26%)。

[0853] (89a) 的制备: 将89-2的80% HCOOH水溶液在R.T. 下搅拌3h。将溶剂蒸发，然后使用甲苯共蒸发。在使用CH₂Cl₂/MeOH (4–15% 梯度) 的二氧化硅柱 (10g柱) 上纯化产生89a (17mg, 74%)。¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.04 (dd, 1H), 5.77–5.71 (m, 2H), 5.53 (m, 4H), 5.18 (ddd, 1H), 5.60 (dd, 1H), 3.77 (dd, 2H), 1.08 (m, 18H)。³¹P-NMR (CD₃OD) : δ 17.64。MS: m/z = 598 [M+1]。

[0854] (90a) 的制备: 将89a (12mg; 0.02mmol) 的EtOH (1mL) 和Pd/C (10%; 2.5mg) 混合物在大气压力的氢气下搅拌过夜。通过硅藻土垫过滤混合物。将溶剂蒸发并在使用CH₂Cl₂/MeOH (4-17% 梯度) 的二氧化硅柱 (10g柱) 上纯化产物以产生90a (6mg, 50%)。¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.51 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.65-5.54 (m, 5H), 5.20 (ddd, 1H), 5.60 (dd, 1H), 3.70 (dd, 2H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 3H), 1.13 (m, 18H)。³¹P-NMR (CD₃OD) : δ 33.16. MS: m/z = 600 [M+1]。

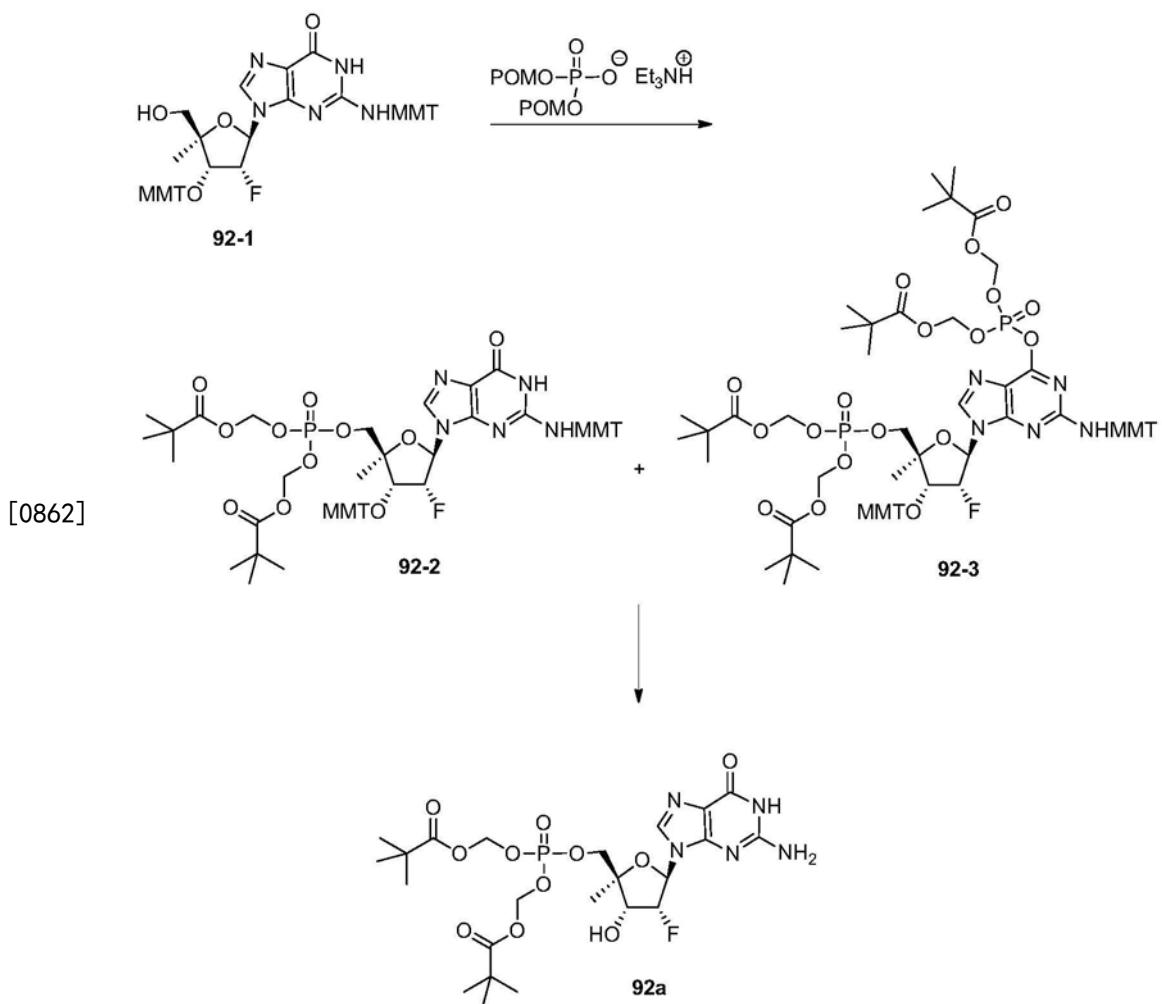
[0855] 实施例87

[0856] 化合物(91a)的制备



[0858] (91-2) 的制备:向双(异丙氧基羰基氧基甲基)磷酸三乙基铵(0.33mmol,从110mg的双(POC)磷酸盐和0.1mL的Et₃N制备的)的THF(2mL)溶液加入86-1(100mg;0.11mmol)、随后加入二异丙基乙胺(0.19mL;10当量)、BOP-Cl(140mg;5当量)和3-硝基-1,2,4-三唑(63mg;5当量)。将混合物在R.T.下搅拌90min.,然后使用CH₂Cl₂(30mL)稀释。使用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤混合物。使用Na₂SO₄干燥混合物。将溶剂蒸发,并在使用己烷/EtOAc(40-100%梯度)的二氧化硅柱(10g柱)上纯化剩余物以产生91-2(117mg,90%)。

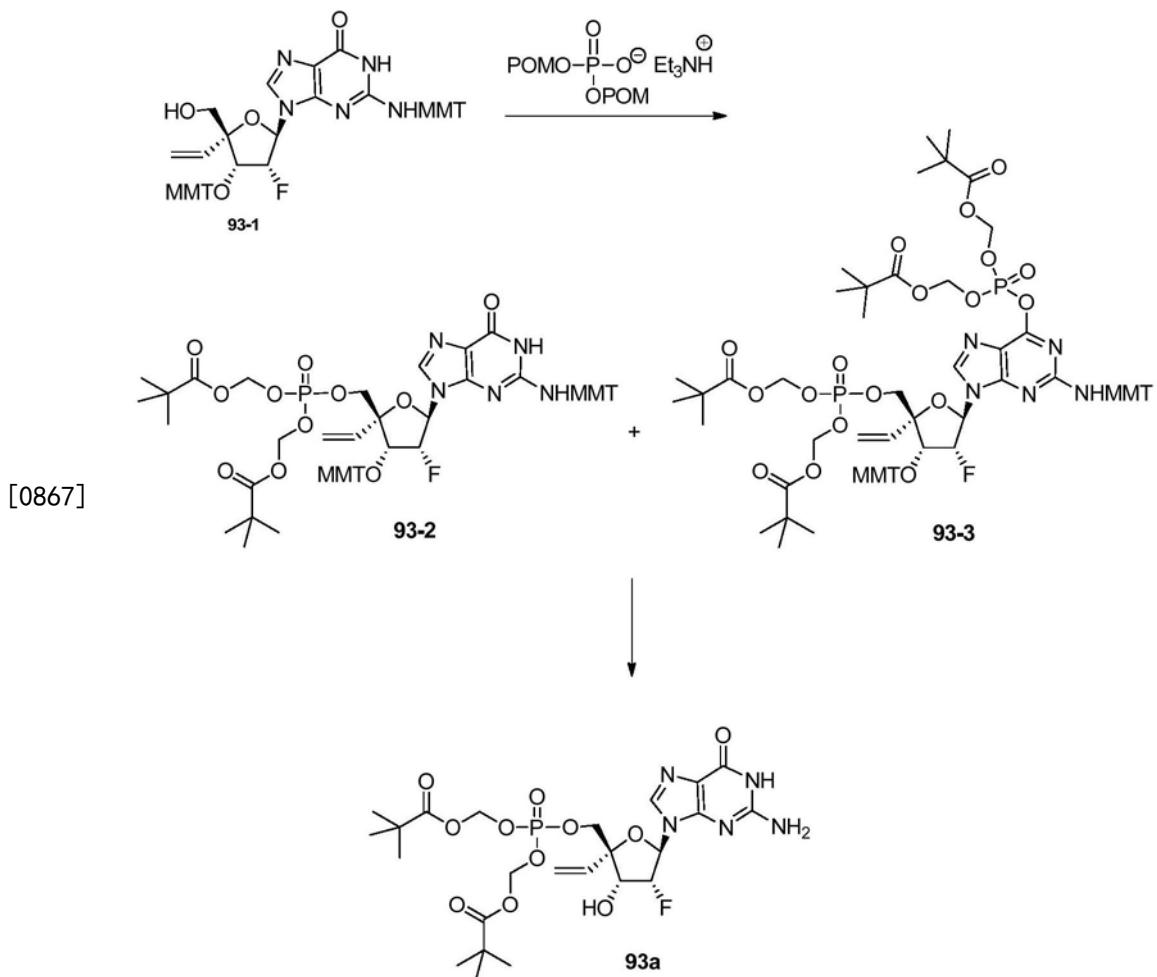
[0859] (91a)的制备:使用下列用于制备85a相似的步骤制备91a:91-2 (87mg; 0.07mmol)、80% HCOOH水溶液 (5mL) 和 CH₂Cl₂/MeOH (4–15% 梯度) 以产生91a (36mg, 85%)。¹H-NMR (CD₃CN) : δ 7.67 (dd, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.1 (br, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.62 (m, 4H), 5.22 (dm, 1H), 4.98 (br, 1H), 4.89 (m, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.88 (dd, 2H), 1.29 (d, 6H), 1,28 (d, 6H); ³¹P-NMR (CD₃CN) : δ 4–4.49。MS: m/z = 606 [M+1]。

[0860] 实施例88[0861] 化合物(92a)的制备

[0863] (92-2) 和 (92-3) 的制备: 向双 (POM) 磷酸三乙基铵 (0.48mmol, 从 176mg 的双 (POM) 磷酸盐和 0.15mL 的 Et_3N 制备的) 的 THF (2mL) 溶液加入 92-1 (150mg; 0.18mmol), 随后加入二异丙基乙胺 (0.31mL; 10当量)、BOP-C1 (229mg; 5当量) 和 3-硝基-1,2,4-三唑 (103mg; 5当量)。将混合物在 R.T. 下搅拌 90mins., 然后使用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释。使用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤混合物。使用 Na_2SO_4 干燥混合物。将溶剂蒸发, 并在使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{i-PrOH}$ (2-10% 梯度) 的二氧化硅柱 (10g 柱) 上纯化剩余物以获得 92-2 (44mg, 21%) 和 92-3 (73mg, 28%)。

[0864] (92a) 的制备: 将 92-2 和 92-3 (73mg and 44mg) 和 80% HCOOH 水溶液 (3mL) 的混合物在 35°C 下加热 30mins。将溶剂蒸发, 然后使用甲苯共蒸发。将溶剂蒸发, 并在使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4-10% 梯度) 的二氧化硅柱 (10g 柱) 上纯化剩余物以获得 92a (40mg, 75%)。¹H-NMR (DMSO-D_6) : δ 10.6 (br, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.44 (br, 2H), 5.99 (dd, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.53-5.27 (2m, 6H), 4.39 (dt, 1H), 4.04 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.06, 1.08 (2s, 18H)。³¹P-NMR (DMSO-D_6) : δ 4-4.09. MS: $m/z = 608 [\text{M}+1]$ 。

[0865] 实施例89[0866] 化合物(93a)的制备

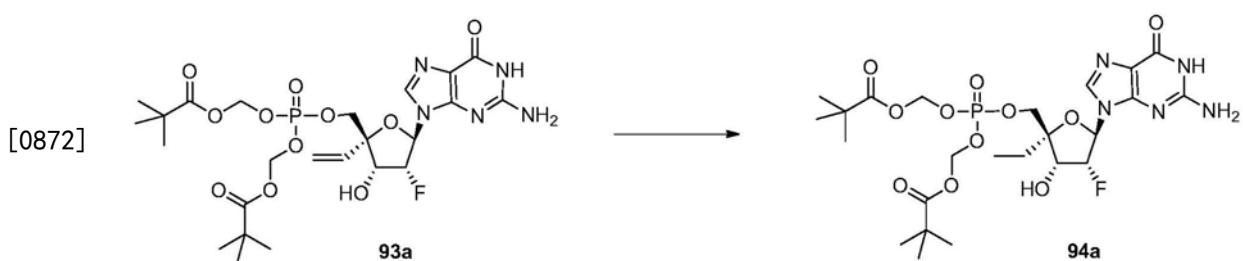


[0868] (93-2) 和 (93-3) 的制备:以与 93-1 (200mg; 0.23mmol) 和使用 DIPEA (0.4mL)、BopCl (290mg) 和 3-硝基-1,2,4-三唑 (130mg) 的 THF (3mL) 的双 (POM) 磷酸盐 (230mg) 作为 92-2 和 来自 92-1 的 92-3 相同方式制备 93-2 和 93-3 (分别为 68mg 和 80mg)。

[0869] (93a) 的制备:以与来自 92-2 和 92-3 的 92 相同的方式使用甲酸将 93-2 和 93-3 (分别为 68mg 和 80mg) 转化为 93 (42mg)。¹H-NMR (DMSO-D₆) : δ 7.73 (s, 1H), 6.46 (br, 2H), 6.04 (dd, 1H), 5.91 (dd, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.48 (d, 4H), 5.33 (m, 1H), 5.24 (ddd, 1H), 4.60 (dt, 1H), 4.07 (m, 2H), 1.07, 1.06, 1.05 (4s, 18H)。³¹P-NMR (DMSO-d₆) : δ -4.37。MS: m/z = 620 [M+1]。

[0870] 实施例 90

[0871] 化合物 (94a) 的制备

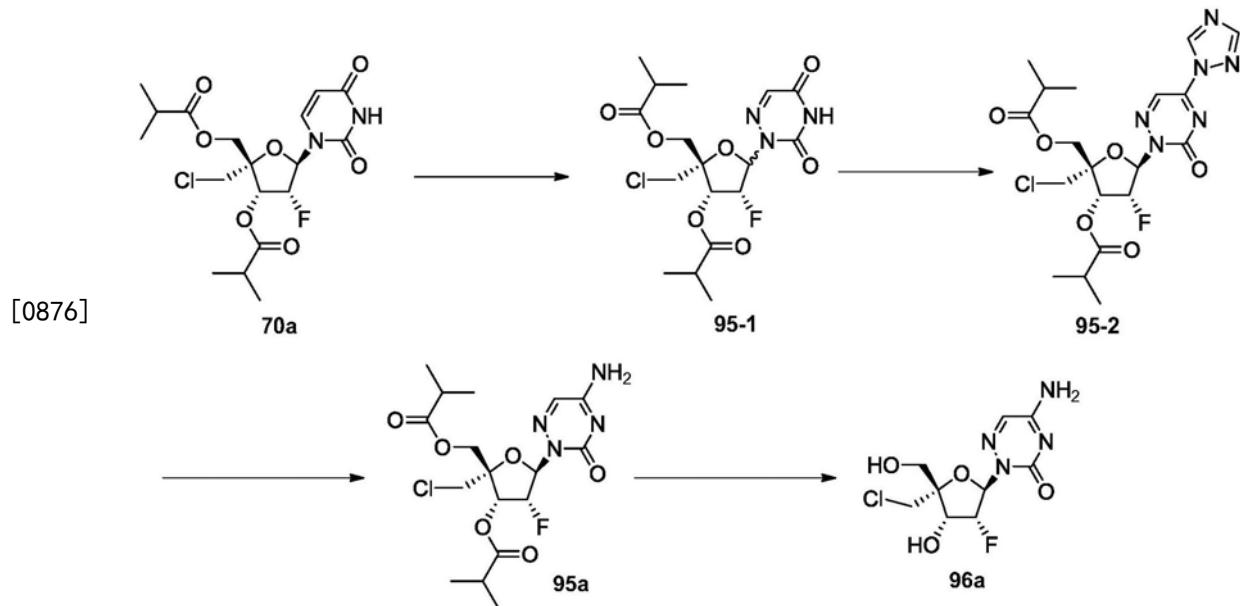


[0873] 向 93a (53mg; 0.09mmol) 的 EtOH (2mL) 溶液加入 10% Pd/C (10mg)。将混合物在大气压力的氢气下搅拌 1h。通过硅藻土垫过滤混合物，并将滤液蒸发。在使用 CH₂Cl₂/MeOH (4-11% 梯度) 的二氧化硅柱 (10g 柱) 上纯化产生 94a (45mg, 81%)。¹H-NMR (DMSO-D₆) : δ 10.6 (br,

1H) , 7.81 (s, 1H) , 6.4 (br, 2H) , 5.97 (dd, 1H) , 5.85 (d, 1H) , 5.60–5.44 (m, 5H) , 4.37 (m, 1H) , 4.11 (ddd, 2H) , 1.66 (m, 2H) , 1.09、1.06 (2s, 18H) , 0.81 (7, 3H) ; ^{31}P -NMR (DMSO-d₆) : δ -4.10。MS:m/z=622[M+1]。

[0874] 实施例91

[0875] 化合物(95a)和(96a)的制备



[0877] (95-1)的制备:向5-氨基-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮(180mg, 1.5mmol)的HMDS溶液加入催化量的(NH₄)₄SO₄。将混合物加热至回流5h。将HMDS蒸发以产生粗产物。向粗产物的无水CH₃CN溶液加入70a(220mg, 0.5mmol)和TMSOTf(0.45mL, 2.5mmol)。在密封管中将混合物加热至回流24h。使用NaHCO₃淬灭反应并使用EA稀释。将有机溶剂去除，并首先通过制备-TLC并通过RP-HPLC(0.5% HCOOH的水和MeCN)纯化剩余物以产生纯95-1(100mg, 46%)。

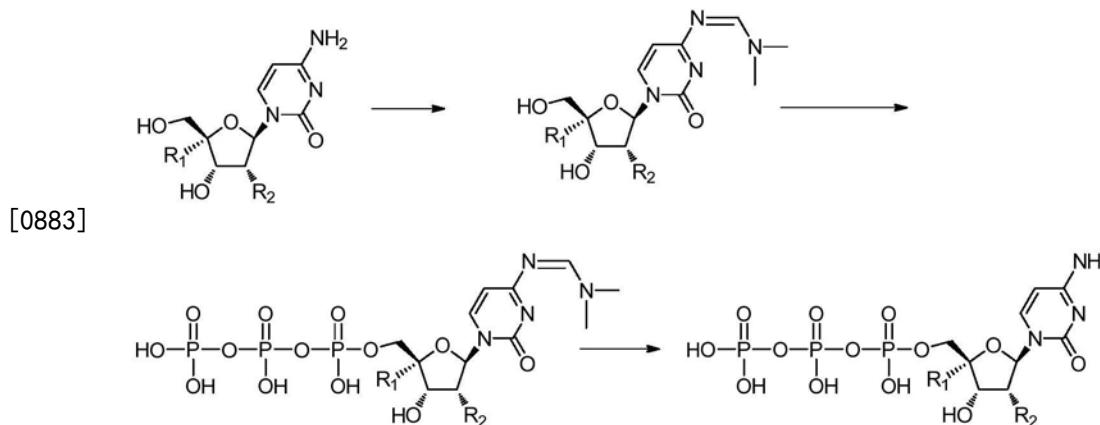
[0878] (95-2)的制备:向95-1(80mg, 0.18mmol)的无水CH₃CN溶液加入1,2,4-三唑(911mg, 11.7mmol)和TEA(1.45g, 14.4mmol)。将混合物冷却至0℃并加入POCl₃。将反应混合物在25℃下搅拌24h。将溶剂蒸发并使用EA和水分层。将有机层浓缩以产生粗95-2(80mg, 90%)。

[0879] (95a)的制备:将95-2(90mg, 0.18mmol)溶于20mL的饱和THF氨。将生成的溶液在25℃下搅拌2h。将溶剂去除，并在硅胶柱上(EA:PE=6:1)纯化剩余物以产生白色固体形式的95a(70mg, 70%)。

[0880] (96a)的制备:将95a(70mg, 0.16mmol)溶于20mL的饱和MeOH氨。将生成的溶液在25℃下搅拌2h。将溶剂去除，并通过RP-HPLC(0.5% HCOOH的水和MeCN)纯化剩余物以产生白色固体形式的96a(5mg, 11%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.57 (s, 1H) , 6.35 (dd, J=3.6Hz, J=15.6Hz, 1H) , 5.45–5.47 (m, 1H) , 4.70 (dd, J=4.8Hz, J=16.2Hz, 1H) , 3.83 (s, 2H) , 3.71 (d, J=1.6Hz, 2H) 。ESI-TOF-MS:m/z 295.1 [M+H]⁺。

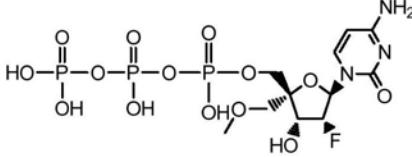
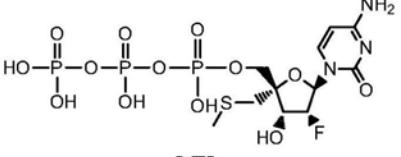
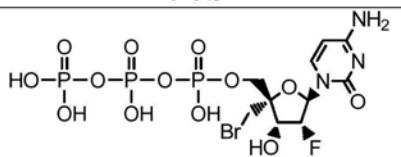
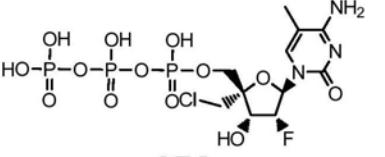
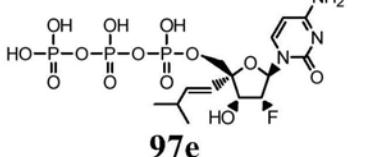
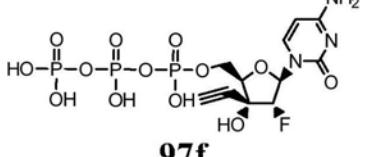
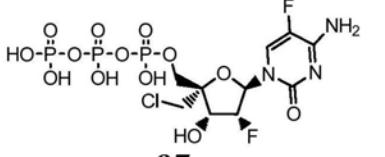
[0881] 实施例92

[0882] 化合物(97a-g)的制备



[0884] 将干燥的核昔(0.05mmol)溶于DMF(3mL)和DMA-DMF(0.04mL,0.1mmol)的混合物。将反应在环境温度下保持4h,然后蒸发至干燥。将剩余物溶于PO(OMe)₃(0.7mL)和吡啶(0.3mL)的混合物。将混合物在42℃下真空蒸发15min.,然后冷却至R.T.加入N-甲基咪唑(0.009mL,0.11mmol),随后加入POCl₃(9μl、0.11mmol)。将混合物在R.T.下保持20-40mins。通过LCMS控制反应并通过相应核昔5' -单磷酸盐的外观监测。在反应完成后,加入焦磷酸的四丁基铵盐(150mg),随后加入DMF(0.5mL)以获得均匀溶液。在环境温度下1.5h后,使用水(10mL)稀释反应。将混合物装载在具有Q琼脂糖高效的柱HiLoad 16/10上并在线性梯度为0至1N的NaCl的50mM TRIS-缓冲液(pH7.5)中进行分离。在75-80% B下洗脱三磷酸盐(97a-f)。将相应部分浓缩。将剩余物溶于5%氢氧化铵,在R.T.下保持15min并浓缩。通过Synergy 4微米Hydro-RP柱上的RP HPLC(Phenominex)完成脱盐。线性梯度为0至30%的甲醇的50mM醋酸三乙铵缓冲液(pH 7.5)用于洗脱。将相应部分合并,浓缩并冻干3次以去除过量缓冲液。

[0885] 表4-从实施例92获得的三磷酸盐

结构	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
 97a	528.0	-6.71 -6.82(d)	-21.43(t)	-11.35 -11.47(d)
 97b	544.0	-6.25(bs)	-21.45(bs)	-11.44 -11.56(d)
 97c	575.7	-8.86 -9.00(d)	-22.95(t)	-11.81 -11.94(d)
[0886]  97d	545.9	-9.41 -9.44(d)	-23.04 (t)	-12.00 -12.13(d)
 97e	552.1	-10.32 -10.44(d)	-23.26(t)	-11.84 -11.96(d)
 97f	508.4	-8.30 (bs)	-22.72(bs)	-11.51 -11.63(d)
 97g	550.1	-9.17 -9.29 (d)	-23.04 (t)	-11.97 -12.09(d)

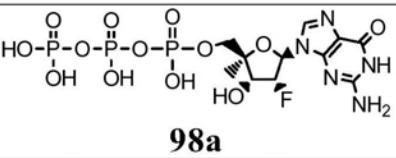
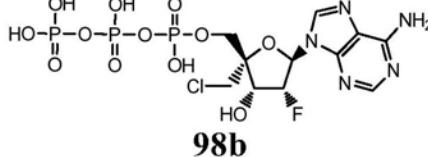
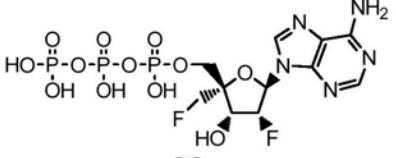
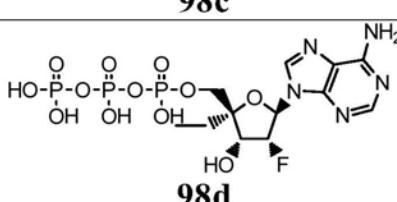
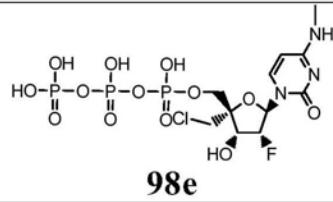
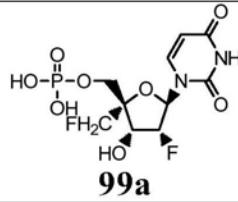
[0887] 实施例93

[0888] 化合物(98a-e)和(99a)的制备

[0889] 将干燥的核苷(0.05mmol)溶于PO(OMe)₃(0.7mL)和吡啶(0.3mL)混合物。将混合物在42℃下真空蒸发15mins，然后冷却至R.T.。加入N-甲基咪唑(0.009mL, 0.11mmol)，随后加入POCl₃(9μl, 0.11mmol)。将混合物在R.T.下保持20-40mins。通过LCMS控制反应并通过相应核苷5'-单磷酸盐的外观监测。在反应完成后，加入焦磷酸的四丁基铵盐(150mg)，随后加入DMF(0.5mL)以获得均匀溶液。在环境温度下1.5h后，使用水(10mL)稀释反应并装载在具有Q琼脂糖高效的柱HiLoad 16/10上。在线性梯度为0至1N的NaCl的50mM TRIS-缓冲液(pH7.5)中进行分离。在75-80% B下洗脱三磷酸盐(98a-e)。将相应部分浓缩。通过Synergy

4微米Hydro-RP柱上的RP HPLC (Phenominex) 完成脱盐。线性梯度为0至30%的甲醇的50mM 醋酸三乙铵缓冲液 (pH 7.5) 用于洗脱。将相应部分合并,浓缩并冻干3次以去除过量缓冲液。

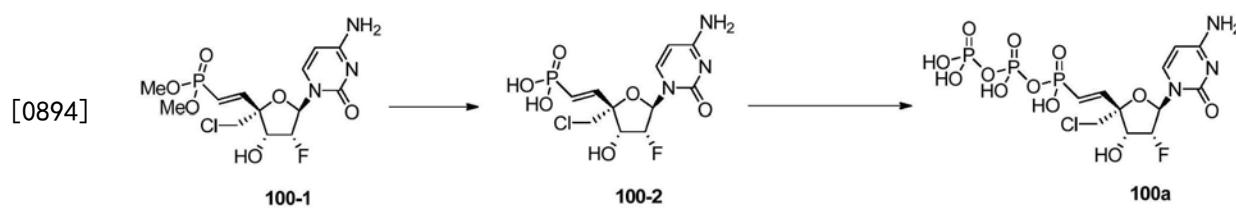
[0890] 表5-从实施例93获得的化合物

结构	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
	538.0	-5.21 -5.33(d)	-20.56(t)	-11.09 -11.20(t)
	556.2	-10.85(bs)	-23.11(bs)	-11.76 -11.88(d)
	540.4	-8.86(bs)	-23.84(t)	-11.68 -11.80(d)
	536.0	-9.35 -9.47(d)	-23.05(t)	-11.60 -11.72(d)
	545.9	-10.54 -10.66	-23.26	-11.80 -11.93(d)
	357.2	1.42(s)	NA	NA

[0891]

[0892] 实施例94

[0893] 化合物(100a)的制备



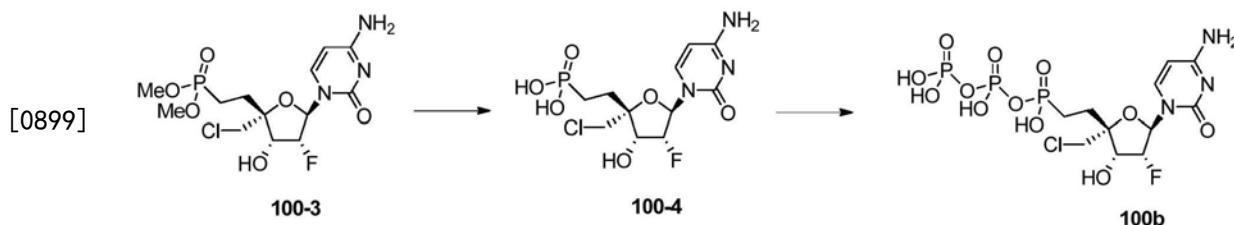
[0895] (100-2) 的制备:向冰冷的100-1 (22mg; 0.055mmol) 的乙腈 (0.5mL) 溶液加入TMSBr (80 μ L; 10当量)。将生成的混合物在R.T. 下搅拌1h。将混合物浓缩,并在水和乙醚之间将剩余物分层。使用Et₂O洗涤水溶液层,使用三乙基碳酸氢铵缓冲液中和并冻干以产生100-2的

三乙基铵盐。

[0896] (100a) 的制备:通过与吡啶和甲苯共蒸发使100-2无水。将无水100-2溶于HMPA (1mL) 并加入1,1-羧基二咪唑 (32mg; 0.2mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌6h。加入焦磷酸四丁基铵 (0.22g; 约0.2mmol) 的DMF (2mL) 溶液。将混合物在R.T. 下搅拌过夜。使用三乙基醋酸铵缓冲液稀释混合物并通过使用梯度0-60% B (A: 50mM水溶液TEAA, B: 50mM TEAA的MeOH) 的RP-HPLC纯化并通过使用梯度胃0-30% B的RP-HPLC再纯化以产生100a。³¹P-NMR (D₂O) : δ 3.22 (d, 1P), -8.21 (br, 1P), -22.91 (br, 1P)。MS:m/z = 528 (M-1)。

[0897] 实施例95

[0898] 化合物(100b) 的制备

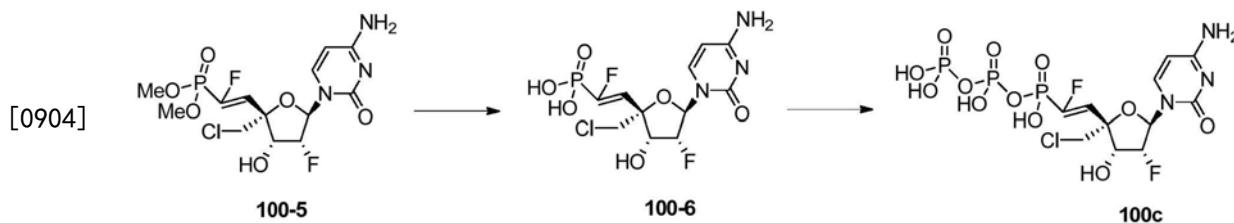


[0900] (100-4) 的制备:使用与100-2的制备描述的相似步骤, 使用TMSBr (0.18mL) 从100-3 (54mg; 0.13mmol) 的乙腈 (1.3mL) 制备100-4。

[0901] (100b) 的制备:使用与100a的制备描述的相似步骤, 使用CDI (84mg) 和焦磷酸四丁基铵 (0.5g) 的DMF (2mL) 从100-4的HMPA (2mL) 制备100b。³¹P-NMR (D₂O) : δ 17.90 (d, 1P), -9.00 (d, 1P), -22.91 (t, 1P)。MS:m/z = 530 (M-1)。

[0902] 实施例96

[0903] 化合物(100c) 的制备

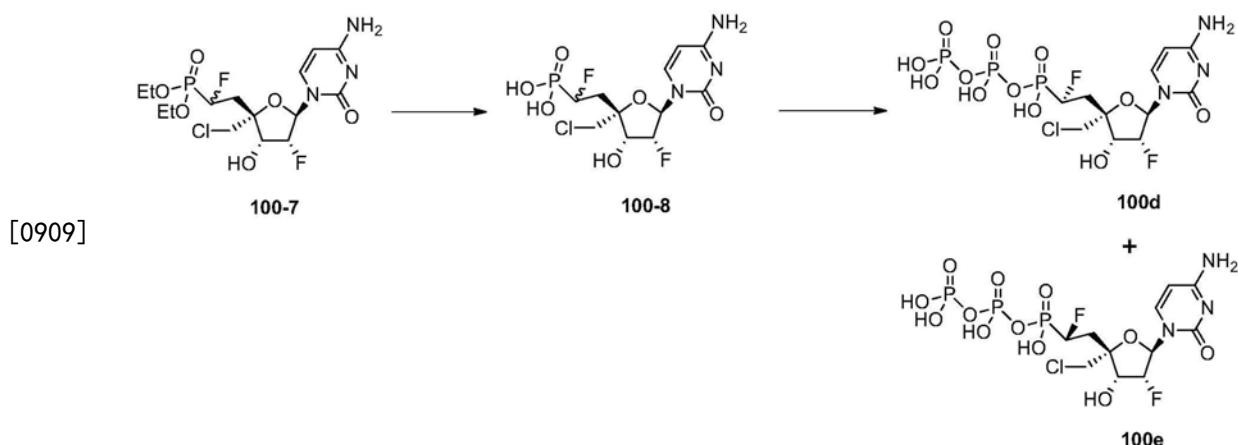


[0905] (100-6) 的制备:使用与100-2的制备描述的相似步骤, 使用TMSBr (0.1mL) 从100-5 (40mg; 0.09mmol) 的乙腈 (1mL) 制备100-6。

[0906] (100c) 的制备:使用与100a的制备描述的相似步骤, 使用CDI (50mg) 和焦磷酸四丁基铵 (0.3g) 从100-6的HMPA (1.5mL) 制备100c。³¹P-NMR (D₂O) : δ -7.13 (br, 1P), -10.14 (d, 1P), -22.84 (br, 1P)。¹⁹F-NMR (D₂O) : δ -117.53 (dd, 1F), -197.8 (m, 1F)。MS:m/z = 545.5 (M-1)。

[0907] 实施例97

[0908] 化合物(100d) 和(100e) 的制备

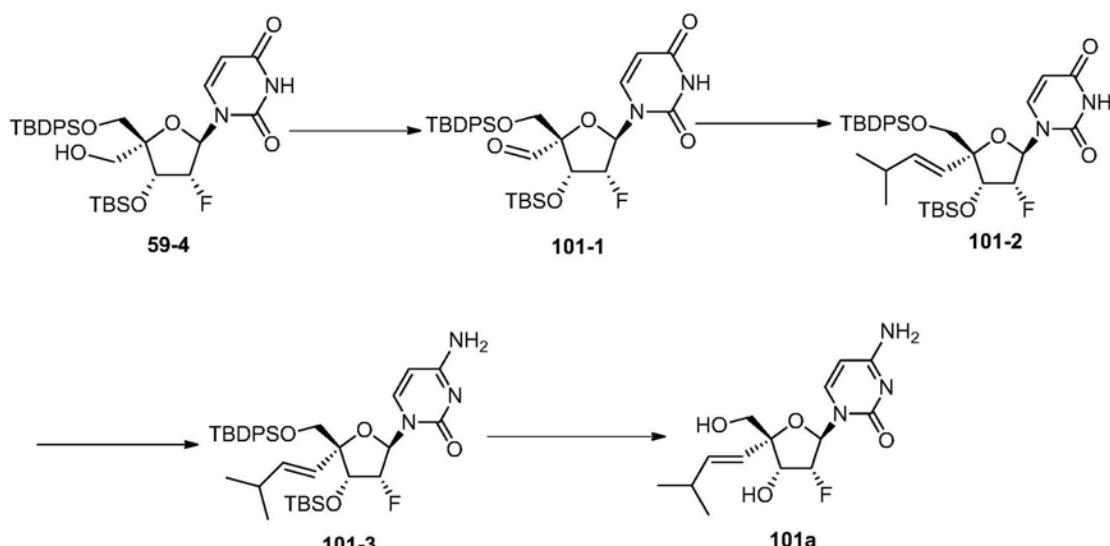


[0910] (100-8) 的制备:向冰冷的非对映异构体100-7 (35mg; 0.08mmol) 的乙腈 (1mL) 溶液加入TMSBr (0.1mL; 10当量)。将生成的混合物在R.T. 下搅拌过夜, 然后浓缩。在水和CH₂Cl₂之间将剩余物分层。使用CH₂Cl₂洗涤水溶液层, 使用三乙基碳酸氢铵缓冲液中和并冻干以产生100-8的三乙基铵盐。

[0911] (100d) 和 (100e) 的制备:通过与吡啶和甲苯共蒸发使100-8无水。将无水100-8溶于DMF (1.5mL) 并CDI (54mg; 0.3mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌7h。加入焦磷酸四丁基铵 (0.3g; 约0.3mmol) 的DMF (4mL) 溶液。将混合物在R.T. 下搅拌3天。使用三乙基醋酸铵缓冲液稀释混合物。使用梯度0–60% B (A: 50mM水溶液TEAA, B: 50mM TEAA的MeOH) 和0–40% B的两个连续RP-HPLC纯化产生单一非对映异构体形式的100d和100e。100d: ³¹P-NMR (D₂O) : δ 84.28 (dd, 1P), -6.37 (d, 1P), -22.36 (t, 1P)。MS: m/z = 548.1 (M-1)。100e: ³¹P-NMR (D₂O) : δ 84.13 (dd, 1P), -6.38 (d, 1P), -22.46 (t, 1P)。MS: m/z = 548.1 (M-1)。

[0912] 实施例98

[0913] 化合物(101a)的制备



[0915] (101-1) 的制备:在氮气下, 在0℃下向59-4 (1.5g, 2.39mmol) 的无水DCM (100mL) 溶液加入戴斯-马丁氧化剂 (5.2g, 11.95mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌5h。将混合物倾入NaHCO₃和Na₂S₂O₃水溶液。使用盐水洗涤有机层, 在无水Na₂SO₄上干燥, 并浓缩至干燥以产生白色固体形式的粗101-1 (1.5g), 将其用于下一步而不进一步纯化。

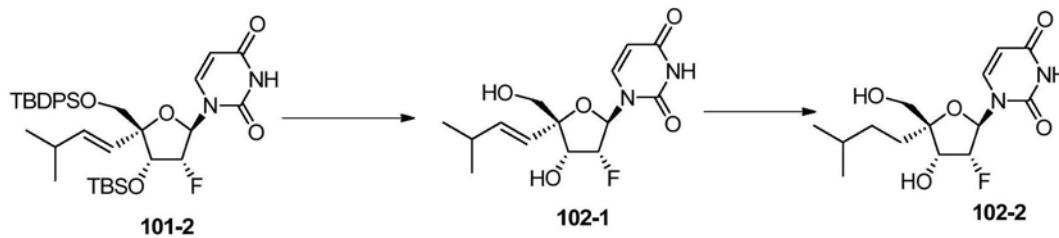
[0916] (101-2) 的制备:在氮气下,在0℃下向溴(异丁基)三苯基膦(4.8g,12.03mmol)的无水THF(8mL)混合物加入t-BuOK(11.2mL,11.2mmol)。将混合物在R.T.下搅拌1h。在0℃下滴加101-1(1.0g,1.6mmol)的无水THF(4mL)溶液。将混合物在R.T.下搅拌3h。使用NH₄Cl水溶液淬灭反应并使用DCM萃取。干燥有机层并浓缩以产生剩余物,通过硅胶柱层析(5%EtOAc的PE)将其纯化以产生白色固体形式的101-2(793mg,74.4%)。

[0917] (101-3) 的制备:在R.T.下,向101-2(364mg,0.547mmol)的无水CH₃CN(6mL)溶液加入TPSC1(414mg,1.37mmol)、DMAP(167mg,1.37mmol)和NEt₃(138mg,1.37mmol)。将混合物在R.T.下搅拌2h。加入NH₄OH(6mL),并将混合物搅拌另外1h。使用DCM稀释混合物并使用NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层分离并浓缩以产生剩余物,通过硅胶柱层析(2%MeOH的DCM溶液)将其纯化以产生白色固体形式的101-3(347mg,95.0%)。

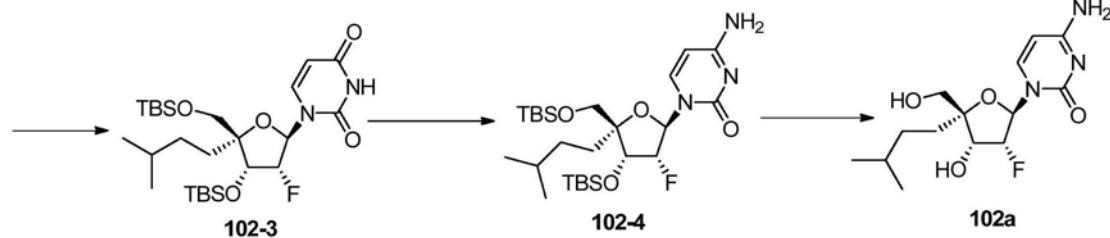
[0918] (101a) 的制备:在R.T.下,向27-3(347mg,0.52mmol)的MeOH(10mL)溶液加入NH₄F(1.5g)。将反应混合物回流12H,然后过滤。真空浓缩滤液,并通过硅胶柱层析(10%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的101a(87mg,53%)。¹H NMR(CD₃OD,400MHz)δ8.11(d,J=7.6Hz,1H),6.03(dd,J=1.2,17.6Hz,1H),5.88(d,J=7.2Hz,1H),6.03(dd,J=1.6,11.6Hz,1H),5.39(d,J=10.8Hz,1H),4.88(dd,J=3.2,60.0Hz,1H),4.41(dd,J=4.8,24.4Hz,1H),3.70(d,J=12.4Hz,1H),3.57(d,J=12.0Hz,1H),3.08-3.14(m,1H),0.94-0.98(m,6H)。ESI-MS:m/z 626.9[2M+H]⁺。

[0919] 实施例99

[0920] 化合物(102a)的制备



[0921]



[0922] (102-1) 的制备:在R.T.下,向101-2(1.0g,1.5mmol)的MeOH(20mL)溶液加入NH₄F(6g),并将混合物回流过夜。在冷却至R.T.后,将混合物过滤,并将滤液浓缩。通过硅胶柱层析(8%MeOH的DCM溶液)纯化剩余物以产生白色固体形式的102-1(400mg,85%)。

[0923] (102-2) 的制备:在R.T.下,向102-1(400mg,1.27mmol)的MeOH(10mL)溶液加入Pd/C(400mg)。在H₂气球下,将混合物在R.T.下搅拌1.5h。将混合物过滤,并真空浓缩滤液以产生白色固体形式的102-2(400mg,99%)。

[0924] (102-3) 的制备:在R.T.下,向102-2(400mg,1.26mmol)的无水DMF(5mL)溶液加入咪唑(968mg,14.2mmol)和TBSCl(1.5g,10.0mmol)。将混合物在50℃下搅拌过夜。使用DCM稀释混合物并使用NaHCO₃水溶液洗涤。干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析(10%EA的PE)纯

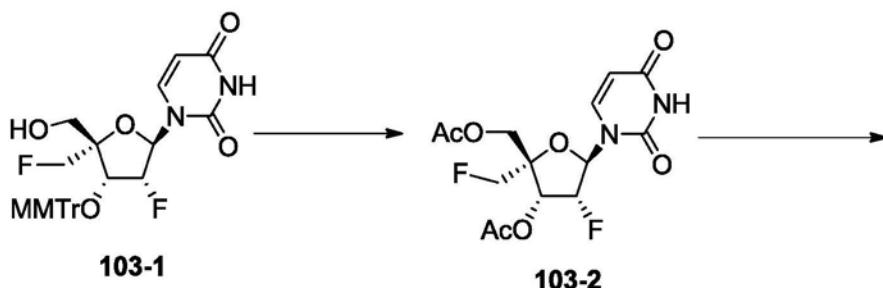
化剩余物以产生白色固体形式的102-3 (676mg, 98%)。

[0925] (102-4) 的制备: 在R.T. 下, 向102-3 (676mg, 1.24mmol) 的无水CH₃CN (6mL) 溶液加入TPSC1 (941mg, 13.11mmol)、DMAP (379mg, 3.11mmol) 和NEt₃ (314mg, 3.11mmol)。将反应在R.T. 下搅拌3h。加入NH₄OH (1mL), 并将反应搅拌4h。使用DCM稀释混合物并使用NaHCO₃溶液洗涤。干燥有机层并浓缩。通过硅胶柱层析 (2% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生白色固体形式的102-4 (450mg, 67%)。

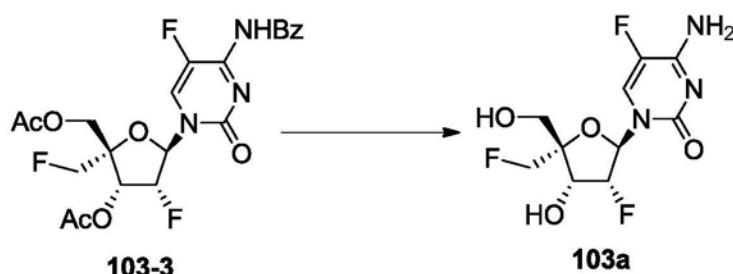
[0926] (102a) 的制备: 在R.T. 下, 向102-4 (450mg, 0.83mmol) 的MeOH (10mL) 溶液加入NH₄F (2g)。将反应混合物回流过夜。在冷却至R.T. 后, 将混合物过滤, 并将滤液浓缩。通过硅胶柱层析 (8% MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生白色固体形式的102a (166.6mg, 64%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.09 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.07 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.05 (d, J=2.8Hz, 1H), 5.89 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.03 (dd, J=5.2、57.2Hz, 1H), 4.41 (dd, J=4.2、17.2Hz, 1H), 3.74 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.54 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.23–1.78 (m, 5H), 0.90 (d, J=6.4Hz, 6H)。ESI-MS:m/z 631.1 [2M+H]⁺。

[0927] 实施例100

[0928] 化合物(103a)的制备



[0929]



[0930] (103-2) 的制备: 将103-1 (3.8g, 6.9mmol) 的80% AcOH水溶液在50℃下搅拌4h。将混合物浓缩以产生剩余物, 通过硅胶柱层析 (5% MeOH的DCM溶液) 将其纯化以产生白色固体形式的尿苷衍生物 (1.5g, 78.2%)。在R.T. 下, 向尿苷衍生物 (1.5g, 5.4mmol) 的Py (10mL) 溶液加入Ac₂O (1.38g, 13.5mmol)。将混合物在R.T. 下搅拌12h。将混合物浓缩以产生剩余物, 通过硅胶柱层析 (20% EA的PE) 将其纯化以产生白色固体形式的103-2 (1.3g, 68%)。

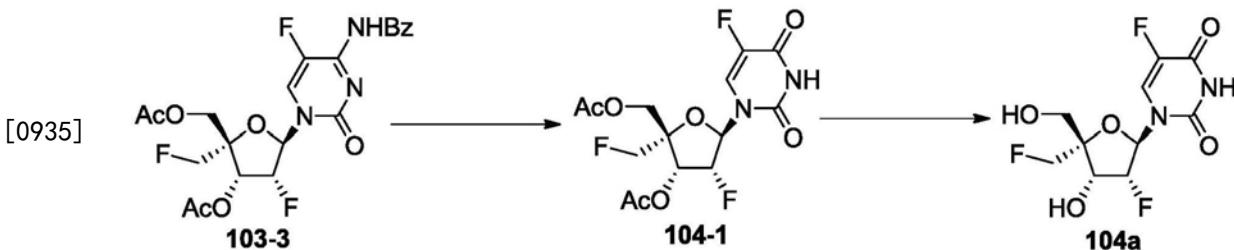
[0931] (103-3) 的制备: 向N-(5-氟-2-羟基-1,2-二氢嘧啶-4-基) 苯甲酰胺 (0.5g, 2.1mmol) 的无水PhCl (5mL) 溶液加入硫酸铵 (6mg, 0.043mmol), 随后加入HMDS (0.7g, 4.3mmol)。将混合物加热至130℃, 时间为8h。将混合物在真空下浓缩至2mL, 然后冷却至0℃。然后加入TMSOTf (310mg, 1.4mmol)。在0℃下搅拌10min后, 加入103-2 (150mg, 0.4mmol) 的PhCl (5mL)。将混合物在130℃下搅拌10h。将混合物浓缩, 并将剩余物再溶于DCM (10mL), 使用水 (5mL) 和饱和NaHCO₃洗涤。在Na₂SO₄上干燥有机层、蒸发至干燥并通过硅胶柱层析

(60%PE的EA溶液) 纯化粗产物以产生白色固体形式的103-3 (30mg, 16%)。

[0932] (103a) 的制备: 将103-3 (150mg, 0.34mmol) 的NH₃/MeOH (10mL) 溶液在R.T. 下搅拌3h。将混合物浓缩，并通过HPLC分离 (0.1%HCOOH的水和MeCN) 纯化剩余物以产生白色固体形式的103a (60mg, 60%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.28 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.0, 15.2Hz, 1H), 4.99–5.15 (m, 1H), 4.62–4.65 (m, 1H), 4.49–4.55 (m, 2H), 3.89 (dd, J=1.6, 12.0Hz, 1H), 3.75 (dd, J=1.2, 12.0Hz, 1H)。ESI-MS:m/z 613.1 [2M+Na]⁺。

[0933] 实施例101

[0934] 化合物(104a) 的制备

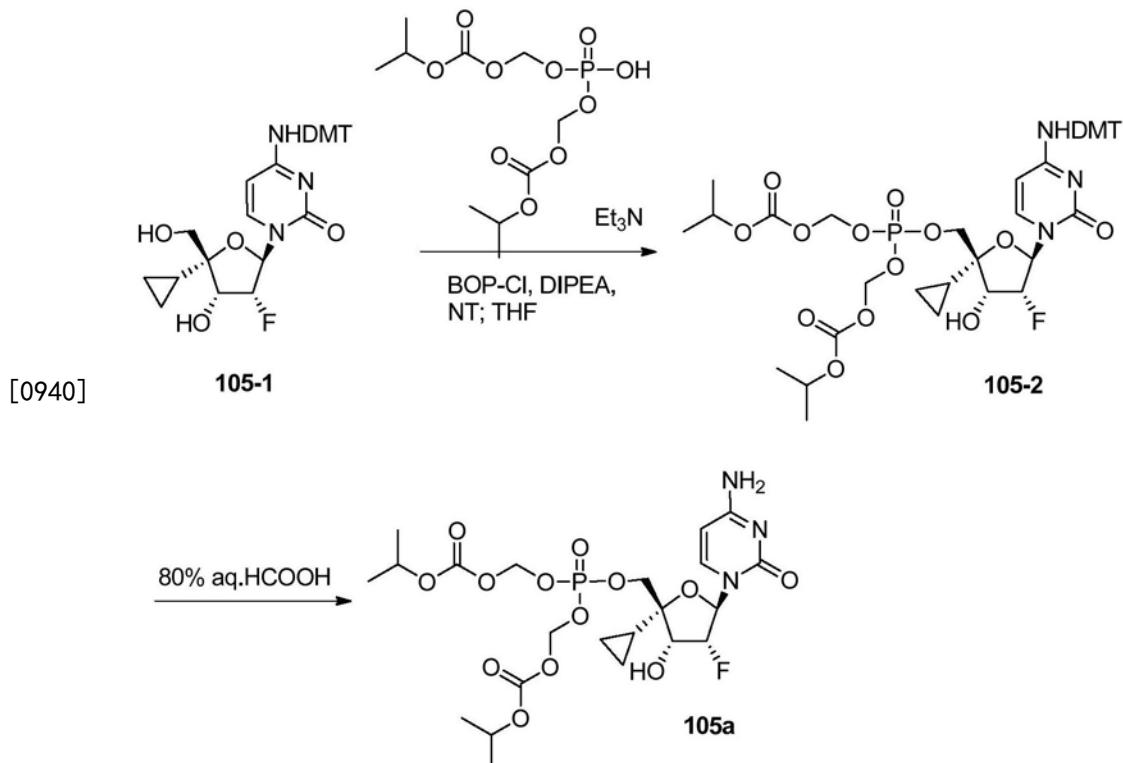


[0936] (104-1) 的制备: 将103-3 (150mg, 0.31mmol) 溶于80%乙酸水溶液 (3mL)。将溶液加热至回流2h。将混合物冷却至环境温度并使用水 (5mL) 稀释，使用饱和NaHCO₃中和至pH>7并使用EA萃取。干燥有机层并蒸发至干燥。通过硅胶柱层析 (50%EA的PE) 纯化剩余物以产生白色固体形式的104-1 (80mg, 70%)。

[0937] (104a) 的制备: 将104-1 (80mg, 0.22mmol) 的饱和NH₃/MeOH (10mL) 在R.T. 下搅拌3h。将混合物浓缩，并通过硅胶柱层析 (5%MeOH的DCM溶液) 纯化剩余物以产生白色固体形式的104a (40mg, 60%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.30 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.18 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H), 5.13–5.65 (m, 1H), 4.52–4.56 (m, 1H), 3.980–3.95 (m, 2H), 3.76 (s, 3H)。ESI-MS:m/z 319.1 [M+Na]⁺。

[0938] 实施例102

[0939] 化合物(105a) 的制备

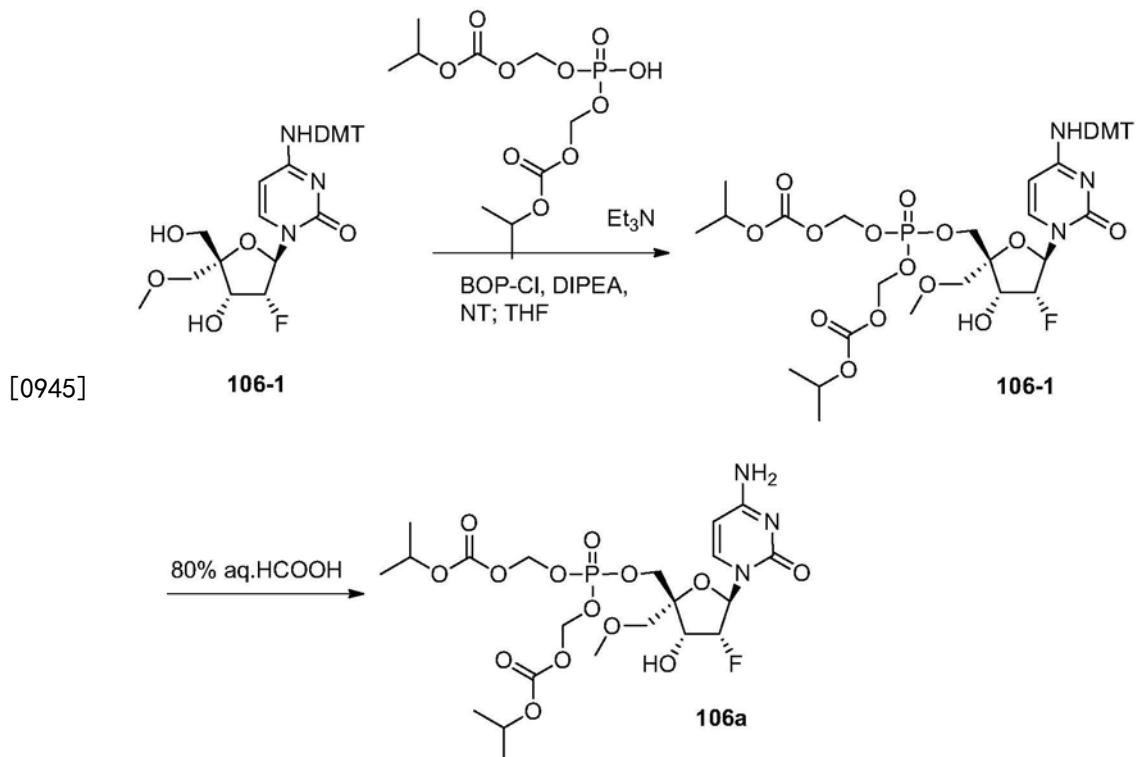


[0940] (105-2) 的制备: 向双(异丙氧基羰基氧基甲基)磷酸三乙基铵(0.065mmol, 从22mg的双(POC)磷酸盐和Et₃N制备的)的THF溶液加入105-1(31mg; 0.05mmol)。将生成的混合物蒸发, 并通过与吡啶, 随后甲苯共蒸发使剩余物无水。将无水蒸发的剩余物溶于THF(1mL)并在冰浴中冷却。向溶液加入二异丙基乙胺(35L; 4当量), 随后加入BOP-Cl(25mg; 2当量)和3-硝基-1,2,4-三唑(11mg; 2当量)。将混合物在0℃下搅拌90min。使用CH₂Cl₂稀释混合物, 使用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤, 并使用Na₂SO₄干燥。在使用CH₂Cl₂/i-PrOH溶剂体系(3-10%梯度)的二氧化硅(10g柱)上纯化蒸发的剩余物以产生105-2(13mg, 28%)。

[0941] (105a) 的制备: 将105-2(13mg; 0.014mmol)的80%HCOOH水溶液(2mL)在R.T.下搅拌3h。将混合物蒸发, 然后使用甲苯共蒸发。在使用CH₂Cl₂/MeOH溶剂体系(4-15%梯度)的二氧化硅(10g柱)上纯化产物以产生105a(7mg, 78%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.52 (d, 1H), 7.28、7.24 (2brs, 2H) 5.92 (dd, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 5.62 (d, 4H), 4.97 (ddd, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.38 (dt, 1H), 4.07 (m, 2H), 1.23 (m, 12H), 1.04 (m, 1H), 0.37 (m, 4H)。³¹P-NMR(DMSO-d₆): δ -4.51。¹⁹F-NMR(DMSO-d₆): δ -199.23 (dt)。MS: m/z = 598.4 (M+1)。

[0942] 实施例103

[0943] 化合物(106a)的制备

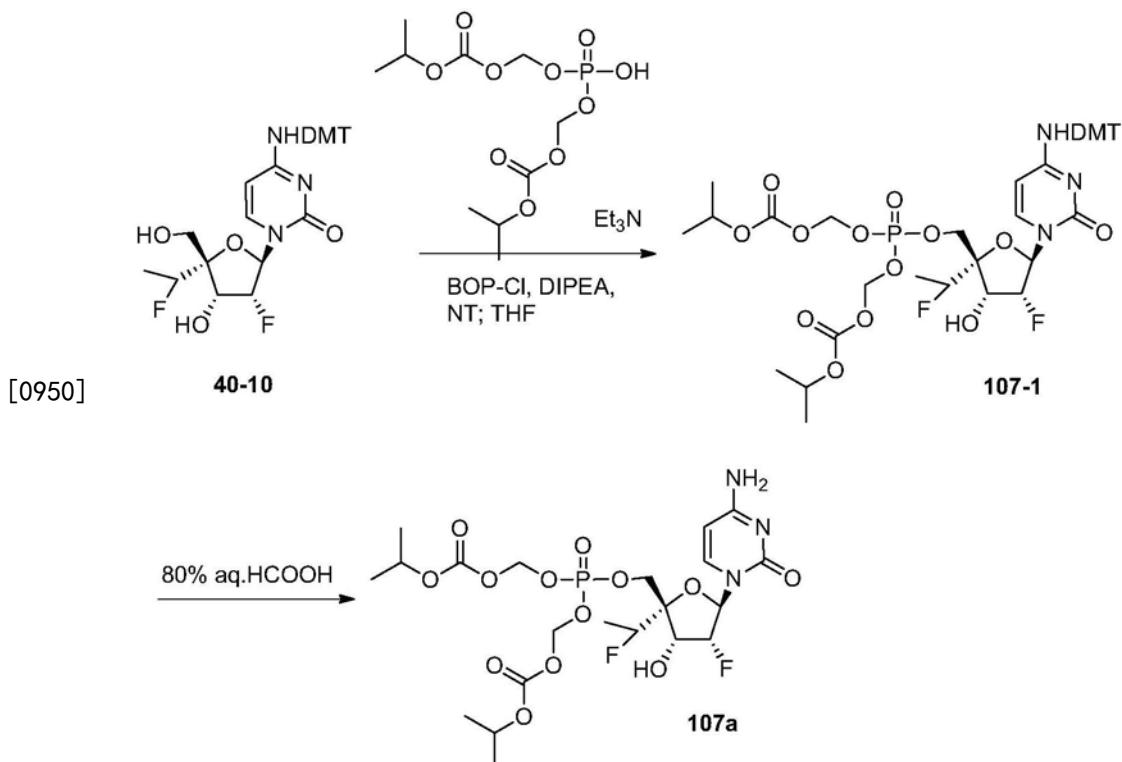


[0946] (106-1) 的制备:以使用DIPEA (40μL)、BopCl (29mg) 和3-硝基-1,2,4-三唑 (13mg)作为来自105-1的105-2的双(POC)磷酸盐 (24mg)相同的方式从43-5 (32mg; 0.057mmol) 制备106-1 (15mg; 30%产率)。

[0947] (106a) 的制备:以与105-2至105a相同的方式在甲酸中将106-1 (15mg) 转化为106a (8mg; 78%产率)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.55 (d, 1H), 7.32、7.27 (2br s, 2H) 6.06 (dd, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.61 (d, 4H), 5.08 (ddd, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.28 (s, 3H), 1,25, 1.24 (2d, 12H)。³¹P-NMR (DMSO-d₆) : δ -4.45. MS:m/z = 602.4 (M+1)。

[0948] 实施例104

[0949] 化合物(107a)的制备

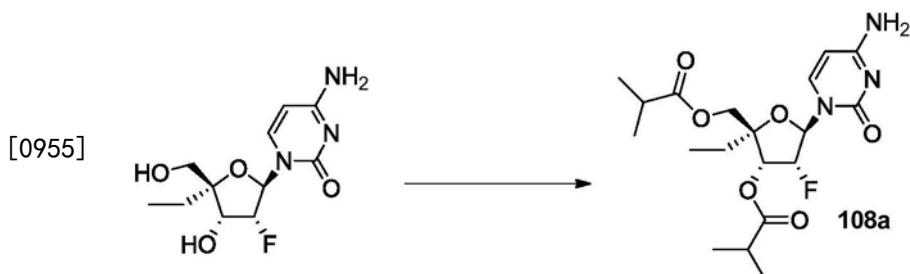


[0951] (107-1) 的制备:以使用DIPEA (80μL)、BopCl (58mg) 和3-硝基-1,2,4-三唑 (26mg)作为来自105-1的105-2的双(POC)磷酸盐 (49mg)相同的方式从40-10 (65mg; 0.115mmol) 制备107-1 (30mg; 30%产率)。

[0952] (106a) 的制备:以与105-2至105a相同的方式在甲酸中将107-1 (30mg) 转化为107a (15mg; 73%产率)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.60 (d, 1H), 7.36, 7.32 (2br s, 2H) 6.02 (m, 2H), 5.74 (d, 1H), 5.62 (m, 4H), 5.17 (ddd, 1H), 4.99 (dq, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 1.40 (dd, 3H), 1.24, 1.23 (2d, 12H)。³¹P-NMR (DMSO-d₆) : δ -4.52。¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) : δ -185.92 (m, 1F), -200.48 (d, 1F)。MS: m/z = 604.3 (M+1)。

[0953] 实施例105

[0954] 化合物(108a)的制备

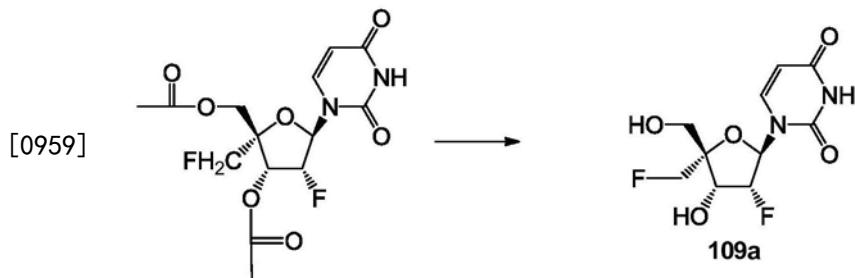


[0956] 向4'-乙基-2'-氟胞嘧啶核苷(50mg, 0.183mmol)的DMF(1mL)溶液加入DCC(113mg, 0.55mmol)、异丁酸(48.5μl, 0.55mmol)和DMAP(22mg, 0.183mmol)。将混合物在R.T.下搅拌过夜。将混合物过滤，并使用旋转蒸发仪浓缩滤液直至达到其最初体积的一半。将EA加入至混合物。使用水，随后盐水洗涤混合物。在无水Na₂SO₄上干燥混合物并真空浓缩以产生剩余物，通过使用DCM/MeOH=95:5的硅胶将其纯化以产生白色固体形式的108a(40.8mg, 54%)。
¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 5.85, 5.8 (2d, J=21.2,

22Hz, 1H), 5.72 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.55–5.41 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 2.68–2.52 (m, 2H), 1.77–1.64 (m, 2H), 1.13, 1.14 (2s, 2x3H), 1.09–1.07 (m, 6H), 0.96 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H); MS m/z 414 ($\text{M}-\text{H}^+$)、829 (2M+ H^+)。

[0957] 实施例106

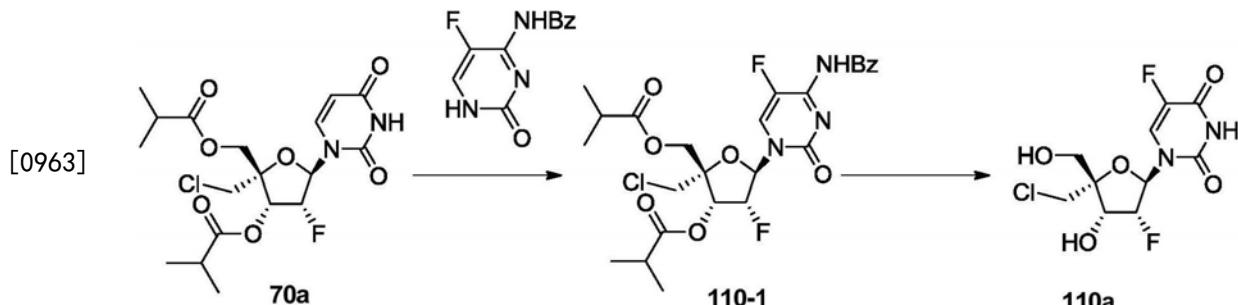
[0958] 化合物(109a)的制备



[0960] 将3',5' -二乙酰基核苷(36mg, 1mmol)溶于使用NH₄OH饱和的甲醇并在在R.T.下保持过夜。将溶剂蒸发，并通过在10g Biotage盒上的梯度为0至15%的甲醇的DCM的柱层析分离产物。产物为获得的109a (20mg, 73%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11.4 (s, 1H), 11.84–11.82 (d, 1H); 6.10–6.05 (m, 1H), 5.95–5.83 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.65–5.63 (d, 1H), 5.37–3.36 (t, 1H), 5.26–5.20 (t, 1H), 5.11–5.07 (t, 1H), 4.56–4.55 (m, 1H), 4.46–4.33 (m, 2H), 3.58–3.56 (m, 2H)。MS 277.2 ($\text{M}-\text{H}$)。

[0961] 实施例107

[0962] 化合物(110a)的制备



[0964] (110-1)的制备:向70a (6.55g, 2.1mmol)和苯甲酰基保护的碱基部分 (2.3g, 5.3mmol)的PhCl (50mL)溶液加入TMSOTf (3.6g, 16.1mmol)。在加入后,将混合物加热至140 °C时间为8h。将混合物冷却至R.T.,并蒸发以产生剩余物。将剩余物再溶于DCM并使用饱和NaHCO₃和盐水洗涤。干燥有机层并浓缩以产生剩余物,通过硅胶柱 (40% EA的PE)将其纯化以产生白色固体形式的110-1 (300mg, 10%)。

[0965] (110a)的制备:将110-1 (300mg, 0.55mmol)的80%乙酸水溶液 (5mL)加热至回流2h。将混合物冷却至环境温度并使用水 (5mL)稀释,然后使用EA萃取。使用饱和NaHCO₃和盐水洗涤有机层。将混合物干燥并浓缩以产生剩余物,通过硅胶柱 (10% EA的PE)将其纯化以产生白色固体形式的保护的尿苷衍生物 (180mg, 70%)。将保护的尿苷衍生物 (180mg, 0.4mmol)的饱和NH₃/MeOH (10mL)在R.T.下搅拌3h。将混合物浓缩以产生剩余物,通过制备HPLC (0.1% HCOOH的水和MeCN)将其纯化以产生白色固体形式的110a (80mg, 60%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 88.31 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.17 (dd, $J=4.0, 14.0\text{Hz}$, 1H), 5.13–5.27 (m, 1H), 4.52–4.56 (m, 1H), 3.92 (dd, $J=12.0, 58.8\text{Hz}$, 2H)。ESI-TOF-MS:m/z 334.7 [M+Na]⁺。

[0966] 实施例108

[0967] RSV抗病毒检验

[0968] 如对Sidwell和Huffman等人,Appl Microbiol.(1971) 22 (5) :797-801描述的进行细微修改而进行CPE降低的检验。在0.01的多重感染(m.o.i.)下,使浓度为6000细胞/孔的HEp-2细胞(ATCC)感染RSV长菌株(ATCC),并且提供各个试验化合物以使用1/3逐级稀释在从100 μ M开始的最终浓度下复制孔。对于各个化合物,将两个孔放置在一旁作为未感染的、未处理的细胞对照(CC),并且两个孔每个试验化合物仅接受病毒作为用于病毒复制的对照(VC)。在病毒感染的未处理对照孔中的所有细胞显示病毒细胞病理学标志(巨细胞形成、合胞体)之前,在6天后停止检验。在培养结束时,将20 μ l的细胞计数试剂盒-8试剂(CCK-8,Dojindo Molecular Technologies, Inc.)加入至各个孔。在培养4小时后,根据制造商的说明检测各个孔中的吸光度,并基于各个浓度的化合物下的平均O.D.通过使用回归分析计算计算50%有效浓度(EC₅₀)。

[0969] 以20000细胞/孔的浓度,在HEp-2细胞(ATCC:CCL-23)中进行基于RT-PCR的检验,并在96孔板中制板和培养过夜。各个试验化合物为1/3连续稀释的并且一式两份地给予HEp-2细胞。各个化合物的最高最终浓缩为100 μ M。在24小时化合物预培养后,在0.1的MOI下加入RSV A2(ATCC:VR-1540)。将两个孔每个化合物放置在一旁作为未感染的、未处理的细胞对照(CC),并且四个孔每个试验化合物仅接受病毒作为用于病毒复制的对照(VC)。在病毒感染4后天停止检验并去除条件培养基用于病毒RNA分离。通过使用一组RSV特异性引物和探针的实时对RSV病毒的数量进行PCR检测。使用Prism软件分析数据,并将EC₅₀定义为从病毒对照(VC)减少病毒载量50%的药物浓度。

[0970] 在包含50mM醋酸tris pH 8、120mM醋酸K、4.5mM MgCl₂、5%甘油、2mM EDTA、50ug/mL BSA和3mM DTT的反应缓冲液中,在3 μ L RSV-感染细胞提取物的存在下进行标准RSV聚合酶检验。在30°C下不同浓度的试验化合物用于开始RNA合成时间为120mins,并且放射性³³P GTP(15uCi)用作示踪物。通过加入50mM EDTA停止反应,并通过G-50尺寸排阻旋转柱和苯酚-氯仿萃取纯化RNA样品。通过在6%聚丙烯酰胺TBE凝胶上的电泳法拆分放射标记的RNA产物,并在暴露于磷成像屏后显影和定量。在提高浓度的试验化合物的存在下以相同方式进行聚合酶抑制实验(IC₅₀)。

[0971] 在表6和7所示检验中式(I)的化合物、式(II)和式(III)是具有活性的。在表6中,‘A’表示EC₅₀<2 μ M,‘B’表示≥2 μ M且<10 μ M的EC₅₀且‘C’表示EC₅₀≥10 μ M且<50 μ M。在表7中,‘A’表示EC₅₀<1 μ M,‘B’表示≥1 μ M且<10 μ M的EC₅₀且‘C’表示EC₅₀≥10 μ M且<100 μ M。

[0972] 表6-通过RSV聚合酶检验测定的化合物的活性

[0973]

编号	EC ₅₀	编号	EC ₅₀	编号	EC ₅₀	编号	EC ₅₀	编号	EC ₅₀
35a	A	36i	B	56c	A	97b	A	97g	A
36a	A	36j	B	56da	A	97c	A	98b	A
36c	A	56a	B	56e	A	97d	A	98c	A
36e	A	56a	B	97a	A				

[0974] 表7-通过RT-PCR检验测定的化合物的活性

[0975]

编号	EC ₅₀	编号	EC ₅₀	编号	EC ₅₀	编号	EC ₅₀	编号	EC ₅₀
1a	C	14a	A	28a	B	48a	B	81a	B
								106a	C

2a	C	20a	B	30a	A	50a	A	82a	A	108a	B
3a	A	21a	A	31a	B	52a	A	83a	B	-	-
4a	C	22a	C	33a	A	58a	C	85a	A	-	-
7a	A	23a	A	39a	B	69a	A	86a	A	-	-
9a	C	25a	C	41a	B	71a	A	87a	A	-	-
11a	B	26a	B	46a	B	73a	C	92a	C	-	-
13a	C	27a	B	45a	C	76a	A	105a	C	-	-

[0976] 实施例109

[0977] 流感抗病毒检验

[0978] 在黑色96-孔板中,在检验培养基(补充有0.3%FBS、1%盘尼西林/链霉素(全部Mediatech, Manassas, VA)和1%DMSO(Sigma-Aldrich, St Louis, MO)的Ham氏F12培养基)中以 5×10^4 细胞/mL(5×10^3 细胞/孔)的密度将人肺癌A549细胞(ATCC, Manassas, VA)制板。在24小时后,将连续稀释的试验化合物加入至细胞并培养另外24小时。使细胞感染250IU/孔的流感菌株A/WSN/33(H1N1)(Virapur, San Diego CA)并在37°C、5%CO₂下培养20小时。抽出细胞培养基上清液并将溶于33mM MES, pH 6.5的50μL的25μM 2'-(4-甲基伞形基)-a-D-N-乙酰基神经氨酸(Sigma-Aldrich)(Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA)加入至细胞。在30°C下培养45mins后,通过加入150μL停止溶液(100mM甘氨酸,pH 10.5、25%乙醇、全部Sigma-Aldrich)将反应停止。在Victor X3多标记板读数仪(Perkin Elmer, Waltham, MA)上分别使用355和460nm的激发和发射过滤器检测荧光性。通过加入100μL的CellTiter-Glo®reagent(Promega, Madison, WI)测定未感染的平行培养基的细胞毒性,并在R.T.下培养10mins。在Victor X3多标记板读数仪上检测发光。

[0979] 在表8所示检验中式(I)的化合物、式(II)和式(III)是具有活性的,其中‘A’表示EC₅₀<20μM,‘B’表示≥20μM且<100μM的EC₅₀且‘C’表示EC₅₀≥100μM且<250μM。

[0980] 表8-化合物的活性

编号	%抑制	编号	%抑制
1a	C	20a	C
2a	C	21a	C
3a	C	22a	C
4a	C	23a	C
6a	C	25a	A
7a	C	26a	C
9a	C	27a	B
12a	C	28a	C
16a	C	30a	C
17a	C	31a	C
18a	C	39a	B

[0982] 实施例110

[0983] 流感P01检验

[0984] 如(Aggarwal S.等人,PLoS ONE 2010)描述的获得重组流感聚合酶三聚物。在0.15uM酶的存在下进行标准RNA聚合检验,将1.5uM 50-mer寡核苷酸模板、400uM AG引物和不同浓度的试验化合物在30℃下在一起培养40分钟。放射性33P GTP用作示踪物并在15%聚丙烯酰胺TBE凝胶上通过电泳法拆分放射标记的RNA产物,并在暴露于磷成像屏后显影和定量。在增加浓度的试验化合物的存在下以相同方式进行聚合酶抑制实验(IC_{50})。

[0985] 尽管为了清楚和理解目的通过例示和实施例非常详细地描述上述内容,但本领域技术人员理解在不违背本公开实质下能进行许多和各种修改。因此,应当清楚地理解本文公开的形式仅为例示性的并且不意图限制本公开的范围,而相反还包括所有属于本发明真实范围和实质的所有修改和替代。

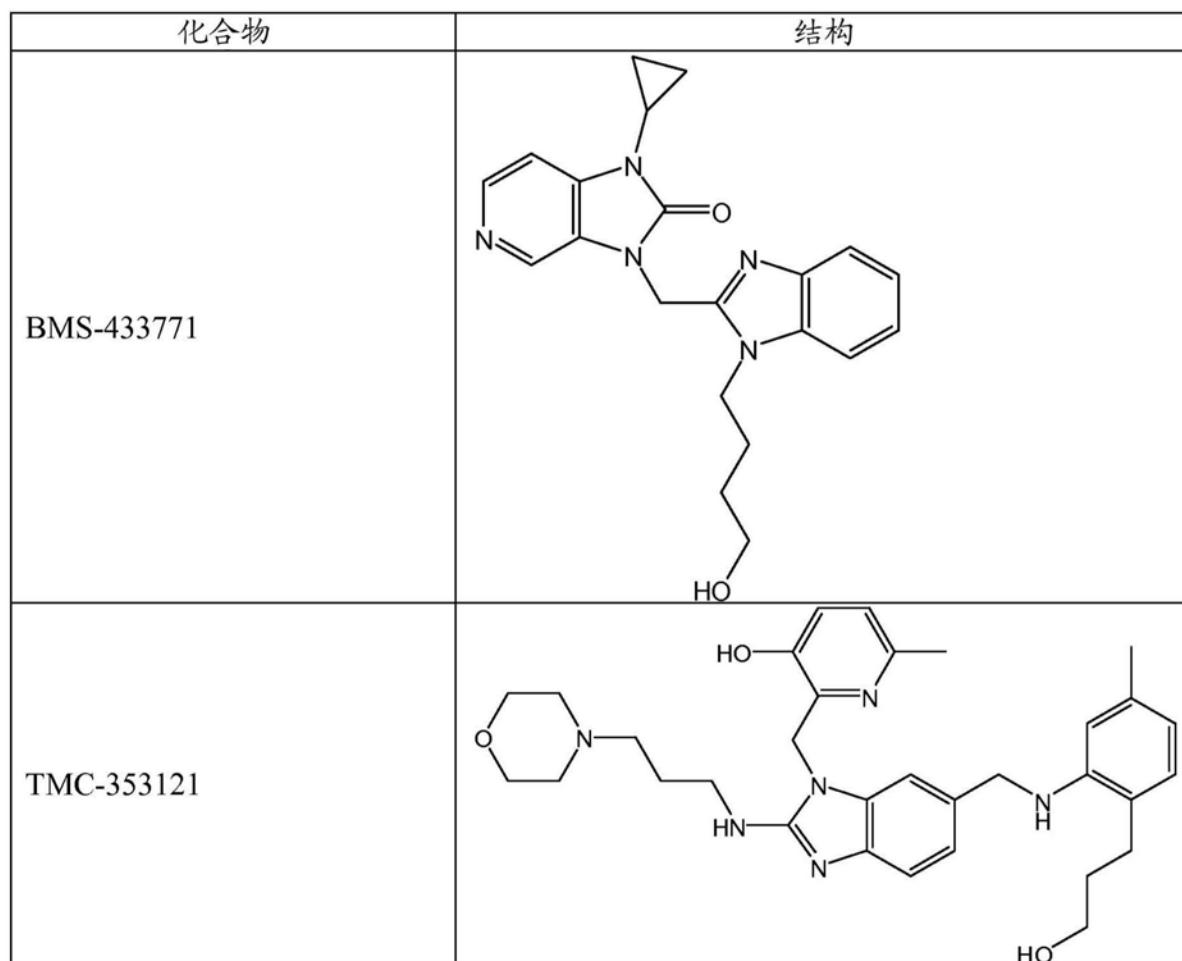


图1