



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118660876 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 17

(21) 申请号 202380020485.8

(22) 申请日 2023.02.13

(30) 优先权数据

63/309,467 2022.02.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/012949 2023.02.13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/154528 EN 2023.08.17

(71) 申请人 波涛生命科学有限公司

地址 新加坡

(72) 发明人 帕查穆图·坎德萨米

苏布拉马尼安·马拉潘 清水护

钱德拉·瓦尔格赛

贾亚坎森·库马拉萨米 白益铉

马里萨·索特 阿伦德姆·查特吉

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 张福誉 韩晓帆

(51) Int.Cl.

C07D 307/02 (2006.01)

C07D 307/66 (2006.01)

C07D 307/56 (2006.01)

C07D 307/38 (2006.01)

权利要求书25页 说明书198页 附图2页

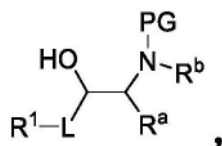
(54) 发明名称

手性化合物的立体选择性技术

(57) 摘要

除了其他方面,本披露提供了用于立体选择性制备手性化合物的技术。在一些实施例中,所制备的手性化合物可用于寡核苷酸的手性控制制备。在一些实施例中,这样的寡核苷酸靶标转录物与各种病症、障碍或疾病相关。

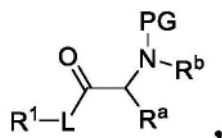
1. 一种用于制备具有式P的化合物:



P

或其盐的方法,

该方法包括还原具有式INT-1的化合物:



INT-1

或其盐,以提供具有式P的化合物或其盐,其中:

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-\text{CH}_2-$;

R^1 是 R 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、或 $-\text{Si}(\text{R})_3$;

R^2 是 R 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、或 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$;并且

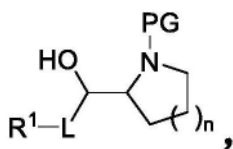
每个 R 独立地是 $-\text{H}$ 或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

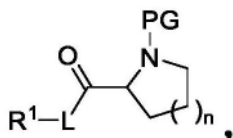
两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

2. 一种用于制备具有式P-a的化合物:

**P-a**

或其盐的方法,

该方法包括还原具有式INT-1-a的化合物:

**INT-1-a**

或其盐,以提供具有式P-a的化合物或其盐,其中:

n是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{A} \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

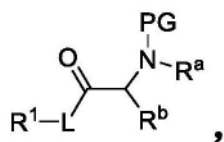
每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

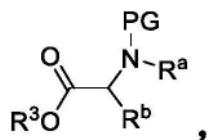
两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

3.一种用于制备具有式INT-1的化合物:

**INT-1**

或其盐的方法；

该方法包括使具有式INT-2的化合物：

**INT-2**

或其盐与具有式INT-3的化合物：

$\text{R}^1-\text{L}-\text{H}$,

INT-3

或其盐反应,以提供该具有式INT-1的化合物或其盐,其中:

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-\text{CH}_2-$;

R^1 是 R 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、或 $-\text{Si}(\text{R})_3$;

R^2 是 R 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、或 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

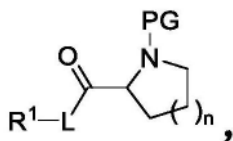
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单

环、双环或多环。

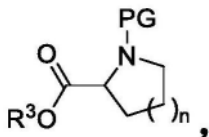
4. 一种用于制备具有式INT-1-a的化合物：



INT-1-a

或其盐的方法；

该方法包括使具有式INT-2-a的化合物：



INT-2-a

或其盐与具有式INT-3的化合物：

R^1-L-H ,

INT-3

或其盐反应,以提供该具有式INT-1的化合物或其盐,其中:

n 是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是R、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是R、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t 是0、1、2、3、4或5;

每个 R' 独立地是R、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

每个R独立地是H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单

环、双环或多环。

5. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, R^1 是 $-S(O)_2R^2$ 。

6. 如权利要求5所述的方法, 其中, R^2 是 $-\text{A}-(R^s)_t$ 。

7. 如权利要求6所述的方法, 其中, 环A是任选地经取代的苯环。

8. 如权利要求5-7中任一项所述的方法, 其中, t 是1。

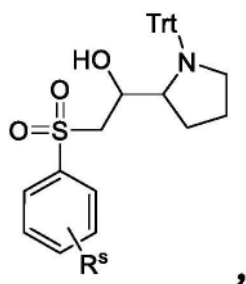
9. 如权利要求5所述的方法, 其中, R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。

10. 如权利要求1-4中任一项所述的方法, 其中, R^1 是 $-\text{Si}(R)_3$ 。

11. 如权利要求10所述的方法, 其中, 每个R独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。

12. 如权利要求10所述的方法, 其中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{Ph})_2\text{Me}$ 。

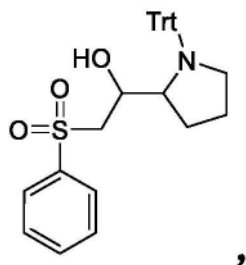
13. 如权利要求1-2和5-12中任一项所述的方法, 其中, 该具有式P-a的化合物具有:



或其盐的结构,

其中 R^s 是 H, Cl, Br, CN, COOMe, COOEt, OMe, NMe₂, 或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。

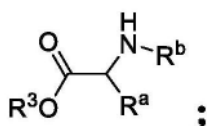
14. 如权利要求13所述的方法, 其中, 该具有式P-a的化合物具有:



或其盐的结构。

15. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其进一步包括:

提供具有式INT-4的化合物:



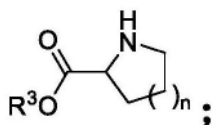
INT-4

或其盐; 和

使具有式INT-4的化合物与氨基保护剂反应以提供具有式INT-2的化合物。

16. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其进一步包括:

提供具有式INT-4-a的化合物:



INT-4-a

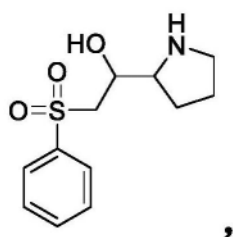
或其盐;和

使具有式INT-4-a的化合物与氨基保护剂反应以提供具有式INT-2-a的化合物。

17. 如权利要求15-16中任一项所述的方法,其中,该氨基保护剂具有PG-LG的结构,其中LG是离去基团。

18. 如权利要求17所述的方法,其中, LG是-C1。

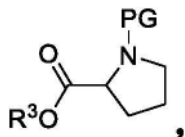
19. 一种用于制备具有式I的化合物:



I

或其盐的方法,该方法包括:

(a) 提供具有:

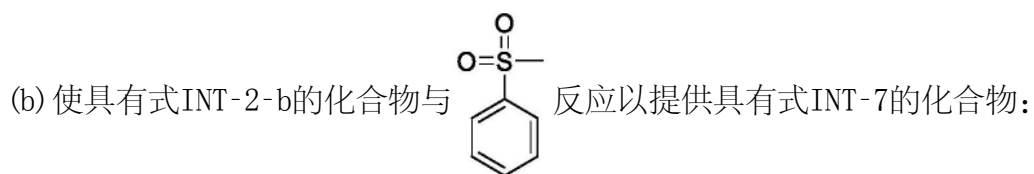


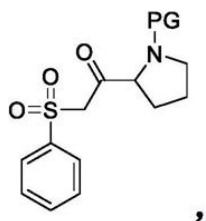
INT-2-b

或其盐的结构的化合物,其中:

PG是氨基保护基团;

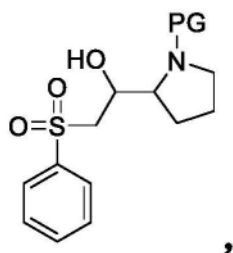
R³是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团, C₆₋₃₀芳基, C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;和



**INT-7**

或其盐;和

(c) 还原该具有式INT-7的化合物以提供具有式P-I的化合物:

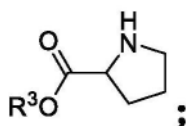
**P-I**

或其盐,其中该具有式INT-7的化合物或其盐的还原在还原剂的存在下进行;和

(e) 使具有式P-I的化合物经受去保护以提供具有式I的化合物。

20. 如权利要求19所述的方法,其进一步包括:

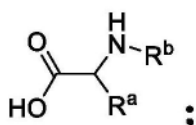
使具有式INT-4-b的化合物:

**INT-4-b**

与氨基保护剂反应以提供具有式INT-2-b的化合物。

21. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其进一步包括:

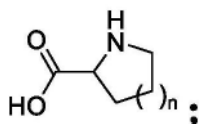
使具有式INT-5的化合物:

**INT-5**

与R³OH的化合物反应以提供该具有式INT-4的化合物。

22. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其进一步包括:

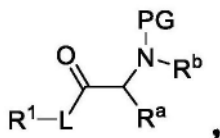
使具有式INT-5-a的化合物:

**INT-5-a**

与 R^3OH 的化合物反应以提供该具有式INT-4-a的化合物。

23. 如权利要求20-22中任一项所述的方法,其中,该氨基保护剂具有LG-PG或其盐的结构,其中LG是离去基团。

24. 一种化合物,其具有式INT-1:

**INT-1**

或其盐的结构,以提供具有式P的化合物或其盐,其中:

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是 R 、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是 R 、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

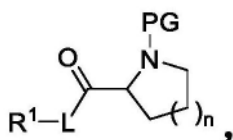
每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

25. 一种化合物,其具有式INT-1-a:

**INT-1-a**

或其盐的结构;其中

n是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---}\text{A}\text{---}(\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

26. 如权利要求24-25中任一项所述的化合物,其中,R¹是-S(O)₂R²。

27. 如权利要求26所述的化合物,其中,R²是 $\text{---}\text{A}\text{---}(\text{R}^s)_t$ 。

28. 如权利要求27所述的化合物,其中,环A是任选地经取代的苯环。

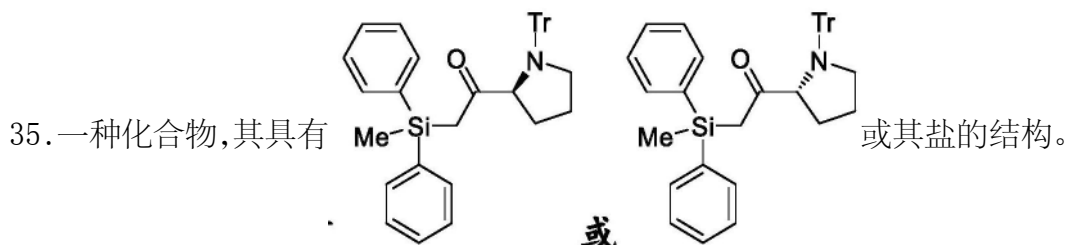
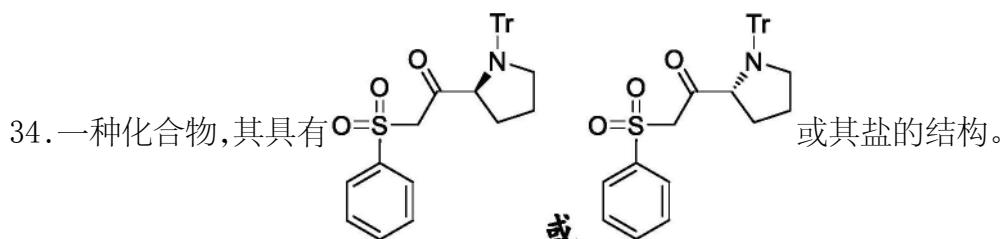
29. 如权利要求27-28中任一项所述的化合物,其中,t是1。

30. 如权利要求26所述的化合物,其中,R²是任选地经取代的C₁₋₆烷基。

31. 如权利要求24-25中任一项所述的化合物,其中,R¹是-Si(R)₃。

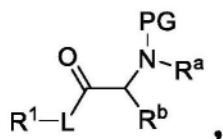
32. 如权利要求31所述的化合物,其中,每个R独立地是选自C₁₋₃₀脂肪族基团和C₆₋₃₀芳基的任选地经取代的基团。

33. 如权利要求31-32中任一项所述的化合物,其中,R¹是-Si(Ph)₂Me。



36. 一种组合物, 其包含:

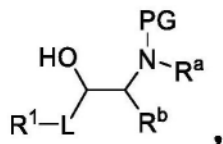
(1) 具有式INT-1的化合物



INT-1

或其盐; 和

(2) 具有式P的化合物:



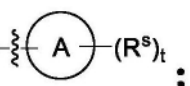
P

或其盐; 其中

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-\text{CH}_2-$;

R^1 是R、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、或 $-\text{Si}(\text{R})_3$;

R^2 是R、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、或  ;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B, 其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是R、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$; 并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

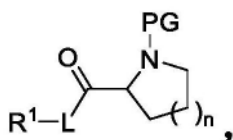
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

37. 一种组合物,其包含:

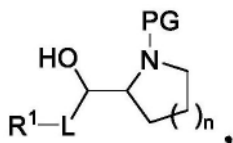
(1) 具有式INT-1-a的化合物:



INT-1-a

或其盐;和

(2) 具有式P-a的化合物:



P-a

或其盐;其中

n是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是R、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是R、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

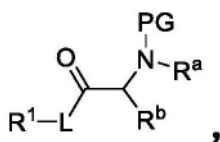
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

38. 一种组合物,其包含:

(1) 具有式INT-1的化合物:



INT-1

或其盐;和

(2) 具有式INT-3的化合物:

R¹-L-H,

INT-3

或其盐;其中

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a和R^b与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了R^b所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个

独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

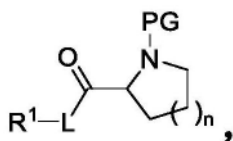
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

39. 一种组合物,其包含:

(1) 具有式INT-1-a的化合物:



INT-1-a

或其盐;和

(2) 具有式INT-3的化合物:

R^1-L-H ,

INT-3

或其盐;其中

n 是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L 是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是 R 、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是 R 、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $-\text{A}-(R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t 是0、1、2、3、4或5;

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

每个 R 独立地是 H 或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

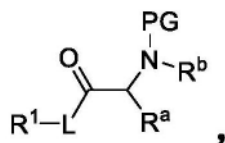
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

40. 一种组合物,其包含:

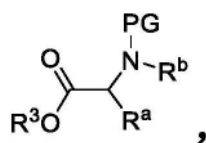
(1) 具有式INT-1的化合物:



INT-1

或其盐;和

(2) 具有式INT-2的化合物:



INT-2

或其盐;其中:

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-\text{CH}_2-$;

R^1 是R、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、或 $-\text{Si}(\text{R})_3$;

R^2 是R、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是R、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

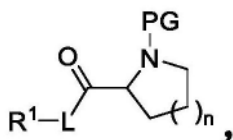
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

41. 一种组合物,其包含:

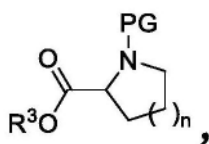
(1) 具有式INT-1-a的化合物:



INT-1-a

或其盐;和

(2) 具有式INT-2-a的化合物:



INT-2-a

或其盐;其中

n是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁-₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁-₃₀杂脂肪族基团,C₆-₃₀芳基,C₆-₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆-₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居

间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

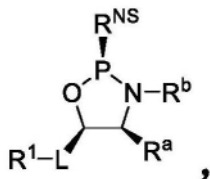
42. 如权利要求36-41中任一项所述的组合物,其中, R^1 是 $-S(O)_2R^2$ 。

43. 如权利要求42所述的组合物,其中, R^2 是 $-\text{A}-(R^s)_t$ 或任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。

44. 如权利要求36-41中任一项所述的组合物,其中, R^1 是 $-\text{Si}(R)_3$,其中每个R独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。

45. 如权利要求44所述的组合物,其中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{Ph})_2\text{Me}$ 。

46. 一种化合物,其中,该化合物具有PMT-A:



PMT-A

或其盐的结构,其中:

R^{NS} 是核苷;

L是任选地经取代的 $-\text{CH}_2-$;

R^1 是 R 、 $-\text{P}(O)(R^2)_2$ 、 $-\text{S}(O)_2R^2$ 、或 $-\text{Si}(R)_3$;

R^2 是 R 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(R')_2$ 、或 $-\text{A}-(R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(O)\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(R')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-\text{C}(O)R$ 、 $-\text{C}(O)\text{OR}$ 、 $-\text{C}(O)\text{N}(R)_2$ 、或 $-\text{S}(O)_2R$;并且

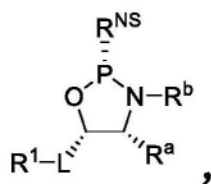
每个R独立地是H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

47. 一种化合物, 其中, 该化合物具有PMT-B:



PMT-B

或其盐的结构, 其中:

R^{NS} 是核苷;

L 是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是 R 、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是 R 、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $-\text{A}-(R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t 是 0、1、2、3、4 或 5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B, 其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$; 并且

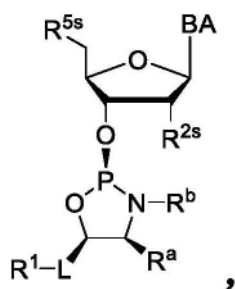
每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基, 以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基; 或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键; 或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环; 或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

48. 一种化合物, 其中, 该化合物具有PMT-A1:



PMT-A1

或其盐的结构,其中:

BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{3-30} 环脂肪族基团, C_{6-30} 芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{3-30} 杂环基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{5-30} 杂芳基,天然核碱基部分,以及经修饰的核碱基部分;

R^{5s} 是 R' 或 $-OR'$;

R^{2s} 是 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-O-L^s-OR'$ 、 $-O-L^s-SR'$ 、或 $-O-L^s-N(R')_2$,或者 R^{2s} 是连接C2与C1、C2、C3、C4或C5的 L^s ;并且

L^s 是共价键或选自以下的任选地经取代的直链或支链二价基团: C_{1-30} 脂肪族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替代:任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、或 $-C(O)O-$;

$-Cy-$ 是选自以下的任选地经取代的二价环:3-30元亚碳环基,6-30元亚芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5-30元亚杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元亚杂环基;

L 是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是 R 、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是 R 、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $\text{---} \left(\text{A} \right)_t \text{---}$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t 是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

每个 R 独立地是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、

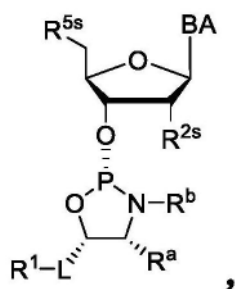
氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

49. 一种化合物, 其中, 该化合物具有PMT-B1:



PMT-B1

或其盐的结构, 其中:

BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{3-30} 环脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{3-30} 杂环基, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{5-30} 杂芳基, 天然核碱基部分, 以及经修饰的核碱基部分;

R^{5s} 是 R' 或 $-OR'$;

R^{2s} 是 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')$ 、 $-O-L^s-OR'$ 、 $-O-L^s-SR'$ 、或 $-O-L^s-N(R')$ 、或者 R^{2s} 是连接C2与C1、C2、C3、C4或C5的 L^s ; 并且

L^s 是共价键或选自以下的任选地经取代的直链或支链二价基团: C_{1-30} 脂肪族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, 其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替代: 任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、或 $-C(O)O-$;

$-Cy-$ 是选自以下的任选地经取代的二价环: 3-30元亚碳环基, 6-30元亚芳基, 具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5-30元亚杂芳基, 以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元亚杂环基;

L 是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是 R 、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是 R 、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t是0、1、2、3、4或5；

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环；

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-S(O)_2R$ ；并且

每个 R 独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

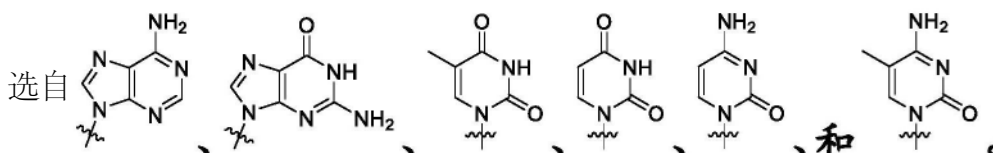
50.如权利要求46-49中任一项所述的化合物,其中, R^{2s} 是连接C2与C4的 L^s ,其中 L^s 是(C2)-O-(任选地经取代的亚甲基)-。

51.如权利要求46-49中任一项所述的化合物,其中, R^{2s} 是 $-OR'$,其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团,或 R^{2s} 选自-H、-F、-OMe、和 $-OCH_2CH_2OMe$ 。

52.如权利要求46-51中任一项所述的化合物,其中, R^{5s} 是 $-OR'$ 。

53.如权利要求46-52中任一项所述的化合物,其中, R^{5s} 是 $-ODMT_r$ 。

54.如权利要求46-53中任一项所述的化合物,其中,BA是任选地经取代的基团,该基团



55.如权利要求46-54中任一项所述的化合物,其中, R^1 是 $-S(O)_2R^2$ 。

56.如权利要求55所述的化合物,其中, R^2 是 $-\left\{ \text{A} \right\}_n$ 或任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。

57.如权利要求46-54中任一项所述的化合物,其中, R^1 是 $-\text{Si}(R)_3$,其中每个 R 独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。

58.如权利要求57所述的化合物,其中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{Ph})_2\text{Me}$ 。

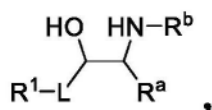
59.如权利要求46-58中任一项所述的化合物,其中, R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成任选地经取代的环B,其中环B是4-10元的且除了该氮原子外还具有0-4个(例如,0、1-4、1、2、3、4个等)杂原子。

60.如权利要求46-59中任一项所述的化合物,其中,环B是

61.一种组合物,其包含如权利要求46-60中任一项所述的化合物,其中,该化合物与其关于手性磷的差向异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约

80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%, 和/或其中, 顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。

62. 一种制备如权利要求46-61中任一项所述的化合物或组合物的方法, 该方法包括使具有式CA:



CA

或其盐的结构的化合物与核苷反应, 其中:

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{-(}\overset{\text{A}}{\text{C}}\text{-(R}^s\text{))}_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a和R^b与居于它们之间的原子合在一起形成环B, 其中环B是除了R^b所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R; 并且

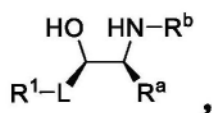
每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C₁₋₃₀脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团, C₆₋₃₀芳基, C₆₋₃₀芳基脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基, 以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基; 或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键; 或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环; 或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

63. 一种制备如权利要求46-61中任一项所述的化合物或组合物的方法, 该方法包括使具有式CA-A:

**CA-A**

或其盐的结构的化合物与核苷反应,其中:

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---}\text{A}\text{---}(\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a和R^b与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了R^b所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

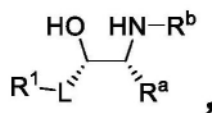
每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

64.一种制备如权利要求46-61中任一项所述的化合物或组合物的方法,该方法包括使具有式CA-B:

**CA-B**

或其盐的结构的化合物与核苷反应,其中:

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---}\text{A}\text{---}(\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ ；

t是0、1、2、3、4或5；

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B，其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环；

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$ ；并且

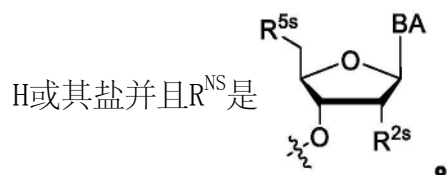
每个 R 独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-30} 脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团， C_{6-30} 芳基， C_{6-30} 芳基脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

65. 如权利要求62-64中任一项所述的制备化合物或组合物的方法，其中，该核苷是 R^{NS} -



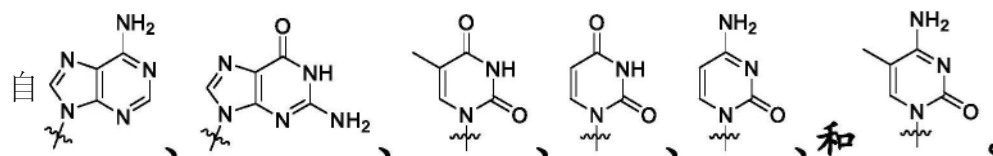
66. 如权利要求62-65中任一项所述的方法，其中， R^{2s} 是连接C2与C4的 L^s ，其中 L^s 是(C2)-O-(任选地经取代的亚甲基)-。

67. 如权利要求62-65中任一项所述的方法，其中， R^{2s} 是 $-OR'$ ，其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团，或者其中 R^{2s} 选自-H、-F、-OMe、和 $-OCH_2CH_2OMe$ 。

68. 如权利要求62-67中任一项所述的方法，其中， R^{5s} 是 $-OR'$ 。

69. 如权利要求62-67中任一项所述的方法，其中， R^{5s} 是 $-ODMTTr$ 。

70. 如权利要求62-69中任一项所述的方法，其中，BA是任选地经取代的基团，该基团选自



71. 如权利要求62-70中任一项所述的方法，其中， R^1 是 $-S(O)_2R^2$ 。

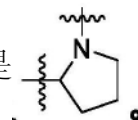
72. 如权利要求71所述的方法，其中， R^2 是 $-\text{A}-(R^s)_t$ 或任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。

73. 如权利要求62-70中任一项所述的方法，其中， R^1 是 $-Si(R)_3$ ，其中每个 R 独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。

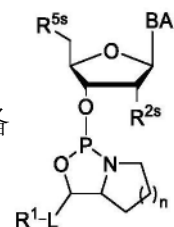
74. 如权利要求73所述的方法，其中， R^1 是 $-Si(Ph)_2Me$ 。

75. 如权利要求62-74中任一项所述的方法,其中, R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成任选地经取代的环B,其中环B是4-10元的且除了该氮原子外还具有0-4个(例如,0、1-4、1、2、3、4个等)杂原子。

76. 如权利要求62-75中任一项所述的方法,其中,环B是



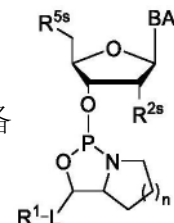
77. 如权利要求62-75中任一项所述的方法,其中,该方法用于制备



的化合

物或其盐,并且反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。

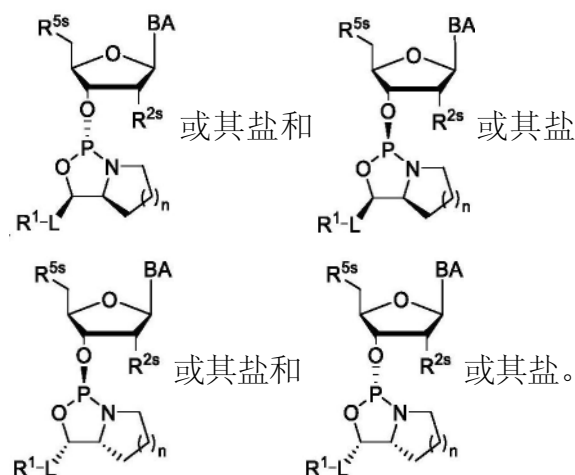
78. 如权利要求62-75中任一项所述的方法,其中,该方法用于制备



的化合

物或其盐,并且反式异构体:顺式异构体的比率为约或小于约50%:50%、约40%:60%、约30%:70%、约20%:80%、约10%:90%、约9%:91%、约8%:92%、约7%:93%、约6%:94%、约5%:95%、约4%:96%、约3%:97%、约2%:98%、约1%:99%、约0.5%:99.5%、或约0.1%:99.9%。

79. 如权利要求77-78中任一项所述的方法,其中,该反式异构体和顺式异构体分别是



80. 如权利要求62-79中任一项所述的方法,其中,该反应在碱的存在下进行。

81. 如权利要求80所述的方法,其中,该碱是DBU或DBN。

82. 如权利要求62-81中任一项所述的方法,其中,该反应在另一种碱的存在下进行。

83. 如权利要求82所述的方法,其中,该另一种碱是TEA。

84. 一种用于使如权利要求45-60中任一项所述的化合物关于其手性磷异构化的方法, 该方法包括使该化合物与亚磷酰胺活化剂接触用于寡核苷酸合成。

85. 一种用于制备寡核苷酸的方法, 该方法包括以下步骤:

1) 使包含如权利要求45-60中任一项所述的化合物的亚磷酰胺组合物与亚磷酰胺活化剂接触以提供异构化的亚磷酰胺组合物, 其中该异构化的亚磷酰胺组合物与该亚磷酰胺组合物相比包含较低水平的该化合物; 和

2) 使该异构化的亚磷酰胺组合物与偶联配偶体接触。

86. 如权利要求84-85中任一项所述的方法, 其中, 该活化剂是CMIMT。

87. 一种用于使如权利要求45-60中任一项所述的化合物关于其手性磷异构化的方法, 该方法包括使该化合物与弱酸性化合物接触。

88. 一种用于评估组合物中化合物的水平的方法, 该方法包括使用如权利要求45-60中任一项所述的化合物或组合物作为参考物。

89. 一种方法, 其包括:

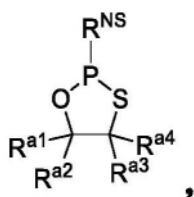
1) 使P(III)试剂与叠氮化物接触以提供用于偶联的组合物;

2) 使该用于偶联的组合物与偶联配偶体接触。

90. 如权利要求89所述的方法, 其中, 该叠氮化物与该偶联配偶体的比率为约或小于约2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、或1.1。

91. 如权利要求89-90中任一项所述的方法, 其中, 该叠氮化物与该P(III)试剂的比率为约或小于约2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、或1.1。

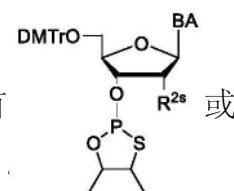
92. 如权利要求89-91中任一项所述的方法, 其中, 该P(III)试剂具有式PIII:



PIII

或其盐的结构, 其中R^{NS}是核苷并且R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}和R^{a4}中的每一个独立地是如本文所述的R'。

93. 如权利要求89-91中任一项所述的方法, 其中, 该P(III)试剂具有



其盐的结构。

94. 说明书中描述的或如实施例1-783中所述的组合物、化合物或方法。

手性化合物的立体选择性技术

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2022年2月11日提交的美国临时申请号63/309,467的优先权,该临时申请的全部内容通过援引并入本文。

背景技术

[0002] 手性化合物可用于许多目的,包括立体选择性合成。例如,手性化合物除了其他方面可以在寡核苷酸的立体选择性合成中用作手性助剂。这些化合物除了其他方面还可用作生物活性剂,包括在许多情况下用作治疗剂。

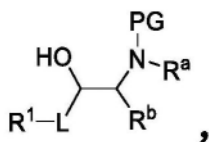
发明内容

[0003] 除了其他方面,立体纯和立体富集的手性化合物是用于立体选择性寡核苷酸合成的重要试剂。在一些实施例中,本披露提供了用于立体选择性制备手性化合物的技术(例如,化合物、方法等)。在一些实施例中,所提供的技术是特别有用的,因为它们提供与参考技术(例如,那些报道的现有技术)相比更高的选择性、更短的合成路线、更高的总产率、更温和的反应条件、更低的制造成本和/或更容易扩大规模。例如,在一些实施例中,与现有技术相比,所提供的技术使用更稳定的中间体(例如,与醛相比更稳定的酮)。

[0004] 在一些实施例中,本披露提供了用于制备手性化合物,例如手性亚磷酰胺或其盐的技术。在一些实施例中,本披露提供了用于制备顺式环状亚磷酰胺(例如,相对于-L-R¹)的技术,其中磷原子是手性的并且是环原子。在一些实施例中,所提供的技术可以递送相对于对应的P差向异构体增加的顺式环状亚磷酰胺水平。在一些实施例中,本披露提供了用于P手性中心的差向异构化的技术。例如,在一些实施例中,本披露提供了用于顺式环状亚磷酰胺在手性磷原子处的差向异构化的技术。

[0005] 在一些实施例中,本披露提供了用于制备包含PN键联的寡核苷酸的技术。在一些实施例中,寡核苷酸包含磺酰基PN键联。在一些实施例中,所提供的技术使用减少量和/或当量的叠氮化物试剂。在一些实施例中,所提供的技术降低了成本和/或改进了安全性。

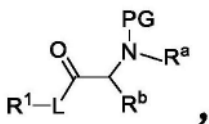
[0006] 在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式P的化合物:



P

或其盐的方法,

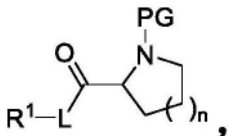
该方法包括还原具有式INT-1的化合物:



或其盐,以提供具有式P的化合物或其盐,其中每个变量独立地如本文所述。

$$\begin{array}{c} \text{PG} \\ | \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \\ | \quad \quad | \\ \text{R}^1-\text{L} \quad \quad \text{(})_n \end{array}$$

或其盐的方法，
该方法包括还原具有式INT-1-a的化合物：



或其盐,以提供具有式P-a的化合物或其盐,其中每个变量独立地如本文所述。

[0008] 在一些实施例中,所提供的技术不需要低温条件,并且可以在更容易操作的条件下以更大的规模实施。在一些实施例中,所提供的技术提供了具有较高立体选择性的手性化合物。在一些实施例中,所提供的技术提供了具有较高立体纯度的手性化合物。在一些实施例中,所提供的技术提供了具有较高化学纯度的手性化合物。

[0010] 图2NMR谱示出了OMeU-L-PSM顺式异构体8-11异构化为反式异构体8-12。

[0011] 如本文所用,除非另外指明,否则以下定义应适用。出于本披露的目的,根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,Handbook of Chemistry and Physics[化学与物理手册],第75版来鉴定化学元素。另外,有机化学的一般原理描述于“Organic Chemistry[有机化学]”,Thomas Sorrell,University Science Books[大学科学书籍],索萨利托(Sausalito):1999以及“March’s Advanced Organic Chemistry[马奇高级有机化学]”,第5版,编者:Smith,M.B.和March,J.,John Wiley&Sons[约翰威利父子公

司], 纽约:2001中, 它们的全部内容特此通过援引并入本文。

[0012] 如本文所用, 除非上下文另有明确说明, 否则(i) 术语“一个/种(a)”或“一个/种(an)”可以理解为意指“至少一个/种”; (ii) 术语“或”可以理解为意指“和/或”; (iii) 术语“包含(comprising)”、“包含(comprise)”、“包括(including)” (无论是否与“不限于”一起使用) 和“包括(include)” (无论是否与“不限于”一起使用) 可以理解为涵盖逐项列出的组分或步骤, 无论是单独显示还是与一个或多个其他组分或步骤一起显示; (iv) 术语“另一个/种”可以理解为意指至少一个/种另外的/第二的一个/种或多个/种; (v) 术语“约”和“大约”可以理解为允许标准差, 如本领域普通技术人员将理解的那样; 和(vi) 在提供范围的情况下, 包括端点。

[0013] 除非另有说明, 否则寡核苷酸及其元件(例如, 碱基序列、糖修饰、核苷酸间键联、键联磷立体化学等)的描述是从5'至3'。除非另有说明, 否则能以盐形式(特别地, 药学上可接受的盐形式)提供和/或使用本文所述的寡核苷酸。如本领域技术人员将理解的, 寡核苷酸可以呈各种形式, 例如酸、碱或盐形式。在一些实施例中, 组合物内的单个寡核苷酸可以被认为具有相同的构成和/或结构, 即使在这样的组合物(例如, 液体组合物)内, 特别地, 这样的寡核苷酸在特定时间可能呈一种或多种不同的盐形式(并且例如在液体组合物中时, 其可以溶解并且寡核苷酸链能以阴离子形式存在)。例如, 本领域技术人员将理解, 在给定的pH下, 沿着寡核苷酸链的单个核苷酸间键联可以呈酸(H)形式, 或呈多种可能的盐形式之一(例如, 钠盐或不同阳离子的盐, 取决于制剂或组合物中可能存在哪些离子), 并且将会理解, 只要它们的酸形式(例如, 用 H^+ 替代所有阳离子(如果有的话))具有相同的构成和/或结构, 这样的单个寡核苷酸可以适当地被认为具有相同的构成和/或结构。

[0014] 脂肪族: 如本文所用, “脂肪族”意指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即, 非支链)或支链的取代或未取代的烃链, 或完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的取代或未取代的单环、双环或多环烃环, 或其组合。除非另有说明, 否则脂肪族基团包含1-100个脂肪族碳原子。在一些实施例中, 脂肪族基团含有1-20个脂肪族碳原子。在其他实施例中, 脂肪族基团含有1-10个脂肪族碳原子。在其他实施例中, 脂肪族基团含有1-9个脂肪族碳原子。在其他实施例中, 脂肪族基团含有1-8个脂肪族碳原子。在其他实施例中, 脂肪族基团含有1-7个脂肪族碳原子。在其他实施例中, 脂肪族基团含有1-6个脂肪族碳原子。在仍其他实施例中, 脂肪族基团含有1-5个脂肪族碳原子, 并且在又其他实施例中, 脂肪族基团含有1、2、3或4个脂肪族碳原子。合适的脂肪族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基、炔基基团及其杂合物。

[0015] 烷基: 如本文所用, 术语“烷基”以其本领域中的一般含义给出, 并且可以包括饱和脂肪族基团, 包括直链烷基基团、支链烷基基团、环烷基(脂环族)基团、经烷基取代的环烷基基团、和经环烷基取代的烷基基团。在一些实施例中, 烷基具有1-100个碳原子。在某些实施例中, 直链或支链烷基的骨架中具有约1-20个碳原子(例如, 直链是 C_1-C_{20} , 支链是 C_2-C_{20}), 且可替代地具有约1-10个碳原子。在一些实施例中, 环烷基环在这样的环是单环、双环或多环时在其环结构中具有约3-10个碳原子, 并且可替代地在环结构中具有约5、6或7个碳。在一些实施例中, 烷基基团可以是低碳数烷基基团, 其中低碳数烷基基团包含1-4个碳原子(例如, 直链低碳数烷基是 C_1-C_4)。

[0016] 烯基: 如本文所用, 术语“烯基”是指如本文所定义的具有一个或多个双键的烷基

基团。

[0017] 炔基:如本文所用,术语“炔基”是指如本文所定义的具有一个或多个三键的烷基基团。

[0018] 芳基:单独使用或作为较大部分如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”是指总共具有五至三十个环成员的单环、双环或多环的环体系,其中体系中的至少一个环是芳香族的。在一些实施例中,芳基基团是总共具有五至十四个环成员的单环、双环或多环的环体系,其中体系中的至少一个环是芳香族的,并且其中体系中的每个环含有3至7个环成员。在一些实施例中,芳基基团是联芳基基团。术语“芳基”与术语“芳基环”可互换使用。在本披露的某些实施例中,“芳基”是指包括但不限于苯基、联苯基、萘基、联萘基、蒽基等的芳香族环体系,其可以带有一个或多个取代基。如本文所用,还包括在术语“芳基”的范围内的是其中芳香族环与一个或多个非芳香族环稠合的基团,诸如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘啶基、啡啶基、或四氢萘基等。在一些实施例中,芳基基团在芳香族环上具有附接基团或附接点。

[0019] 手性控制:如本文所用,“手性控制”是指控制寡核苷酸内的手性核苷酸间键联中的手性键联磷的立体化学标识的能力。在一些实施例中,通过寡核苷酸的糖和碱基部分中不存在的手性元件实现控制,例如,在一些实施例中,通过在寡核苷酸制备期间使用一种或多种手性助剂实现控制,如在本披露中所例示的。与手性控制相反,本领域普通技术人员理解,如果使用常规寡核苷酸合成来形成手性核苷酸间键联,则不使用手性助剂的这样的常规寡核苷酸合成无法控制手性核苷酸间键联处的立体化学。在一些实施例中,控制了寡核苷酸内手性核苷酸间键联中每个手性键联磷的立体化学标识。

[0020] 手性控制的寡核苷酸组合物:如本文所用,术语“手性控制的寡核苷酸组合物”、“手性控制的核酸组合物”等是指包含多个寡核苷酸(或核酸)的组合物,这些寡核苷酸(或核酸)共有:1)共同的碱基序列,2)共同的骨架键联模式,和3)共同的骨架磷修饰模式,其中多个寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联)处共有相同的立体化学,并且多个寡核苷酸在该组合物中的水平是预定的。在一些实施例中,每个手性核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联,并且组合物是完全手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,不是所有的手性核苷酸间键联都是手性控制的核苷酸间键联,并且组合物是部分手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物包含预定水平的单独的寡核苷酸或核酸类型。在一些实施例中,多个寡核苷酸共有相同的构造并且可以任选地呈各种形式(例如,酸、碱、盐等)。

[0021] 环脂肪族:如本文所用,术语“环脂肪族”是指具有例如从3至30个成员的饱和或部分不饱和的脂肪族单环、双环或多环的环体系,其中脂肪族环体系被任选地取代。环脂肪族基团包括而限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、降莰基、金刚烷基、和环辛二烯基。在一些实施例中,环烷基具有3-6个碳。术语“环脂肪族”还可以包括稠合至一个或多个芳香族环或非芳香族环的脂肪族环,诸如十氢萘基或四氢萘基,其中附接基团或附接点是在脂肪族环上。在一些实施例中,碳环基团是双环的。在一些实施例中,碳环基团是三环的。在一些实施例中,碳环基团是多环的。在一些实施例中,“环脂肪族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元但非芳香族的C₃-C₆单环烃或C₈-C₁₀双环烃,其具有附接至分子的其余部分的单一

附接点,或是指完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元但非芳香族的C₉-C₁₆三环烃,其具有附接至分子的其余部分的单一附接点。

[0022] 卤素:术语“卤素”意指F、Cl、Br、或I。

[0023] 杂脂肪族:术语“杂脂肪族”以其在本领域中的普通含义给出,并且是指如本文所述的其中一个或多个碳原子被杂原子(例如,氧、氮、硫、硅、磷等)替代的脂肪族基团。

[0024] 杂烷基:术语“杂烷基”以其在本领域中的普通含义给出,并且是指如本文所述的其中一个或多个碳原子被杂原子(例如,氧、氮、硫、硅、磷等)替代的烷基基团。杂烷基基团的实例包括但不限于烷氧基、聚(乙二醇)-、经烷基取代的氨基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基等。

[0025] 杂芳基:单独使用或作为较大部分例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指总共具有五至三十个环成员的单环、双环或多环的环体系,其中体系中的至少一个环是芳香族的且至少一个芳香族环原子是杂原子。在一些实施例中,杂芳基基团是具有5至10个环原子的基团(即,单环、双环或多环),在一些实施例中,具有5、6、9或10个环原子。在一些实施例中,杂芳基基团具有在环状阵列中共有的6、10或14个 π 电子;并且除碳原子外,还具有一至五个杂原子。杂芳基基团包括而限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、嘌呤基、嘧啶基、和蝶啶基。在一些实施例中,杂芳基是杂联芳基基团,诸如联吡啶基等。如本文所用,术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳香族环与一个或多个芳基环、环脂肪族环或杂环基环稠合的基团,其中附接基团或附接点在杂芳香族环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、呋喃基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基基团可以是单环的、双环的或多环的。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳香族基团”互换使用,这些术语中的任一者包括任选地经取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基基团取代的烷基基团,其中烷基和杂芳基部分独立地任选地经取代。

[0026] 杂原子:术语“杂原子”意指不是碳或氢的原子。在一些实施例中,杂原子是氧、硫、氮、磷、或硅(包括氮、硫、磷、或硅的任何氧化的形式;任何碱性氮或杂环的可取代氮的季铵化形式(例如,如在3,4-二氢-2H-吡咯基中的N)、NH(如在吡咯烷基中)或NR⁺(如在N-取代的吡咯烷基中);等)。

[0027] 杂环基:如本文所用,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基团(heterocyclic radical)”和“杂环(heterocyclic ring)”可互换使用,并且是指饱和或部分不饱和的且具有一个或多个杂原子环原子的单环、双环或多环的环部分(例如,3-30元)。在一些实施例中,杂环基基团是稳定的5元至7元单环或7元至10元双环杂环部分,其是饱和或部分不饱和的且除碳原子外还具有一个或多个、优选地一至四个如上所定义的杂原子。当关于杂环的环原子使用时,术语“氮”包括经取代的氮。举例而言,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或⁺NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基附接,并且任何环原子可以任选地经取代。这样的饱和或部分

不饱和的杂环基团的实例包括而限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂~~草~~基、氧氮杂~~草~~基、硫氮杂~~草~~基、吗啉基、和奎宁环基。术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基环(heterocyclyl ring)”、“杂环基团(heterocyclic group)”、“杂环部分(heterocyclic moiety)”和“杂环基团(heterocyclic radical)”在本文中可互换使用,并且还包括其中杂环基环与一个或多个芳基、杂芳基或环脂肪族环稠合的基团,诸如吲哚基、3H-吲哚基、色烷基、菲啶基、或四氢喹啉基。杂环基基团可以是单环的、双环的或多环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基基团,其中烷基和杂环基部分独立地任选地经取代。

[0028] 寡核苷酸类型:如本文所用,短语“寡核苷酸类型”用于定义具有特定碱基序列、骨架键联模式(即,核苷酸间键联类型(例如,磷酸酯、硫代磷酸酯等)的模式)、骨架手性中心模式(即,键联磷立体化学模式(Rp/Sp))、和骨架磷修饰模式(例如,式I中的“-XLR¹”基团的模式)的寡核苷酸。在一些实施例中,共同的指定“类型”的寡核苷酸彼此在结构上相同。

[0029] 部分不饱和的:如本文所用,术语“部分不饱和的”是指包括至少一个双键或三键的部分。术语“部分不饱和的”旨在涵盖具有多个不饱和位点的基团,但是不旨在包括芳基或杂芳基部分。

[0030] 药物组合物:如本文所用,术语“药物组合物”是指与一种或多种药学上可接受的载剂一起配制的活性剂。在一些实施例中,活性剂以适合于在治疗方案中施用的单位剂量存在,其显示当施用于相关群体时实现预定的治疗效果的统计学显著概率。在一些实施例中,药物组合物能以固体或液体形式被特别配制以进行施用,包括适用于以下的那些:口服施用,例如,浸液(drench)(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如,针对口腔、舌下和全身吸收的那些)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、糊剂(应用于舌);肠胃外施用,例如,作为例如无菌溶液或悬浮液或持续释放的配制品通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射;局部应用,例如,作为乳膏剂、软膏剂、或控制释放贴剂或喷雾剂应用于皮肤、肺或口腔;阴道内或直肠内,例如作为阴道栓剂、乳膏剂或泡沫剂;舌下;眼部;透皮;或经鼻、肺以及应用于其他粘膜表面。

[0031] 药学上可接受的:如本文所用,短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内适合于与人和动物的组织接触使用而无过多毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型。

[0032] 药学上可接受的载剂:如本文所用,术语“药学上可接受的载剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂包封材料,其涉及将主题化合物从一个器官(或身体的一部分)携带或运输到另一个器官或身体的一部分。在与配制品的其他成分相容并且对患者无害的意义上,每种载剂必须是“可接受的”。可以充当药学上可接受的载剂的材料的一些实例包括:糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,诸如丙二醇;多元醇,诸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;以及在药物配制品中采用的其他无毒相容物质。

[0033] 药学上可接受的盐:如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指适合于在制药环境中使用的这样的化合物的盐,即,在合理医学判断的范围内,适合于与人和低等动物的组织接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的效益/风险比相称的盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences[药物科学杂志],66:1-19(1977)中详细地描述了药学上可接受的盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐包括但不限于无毒的酸加成盐,其是用无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或用有机酸(诸如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中使用的其他方法(诸如离子交换)形成的氨基基团的盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐(hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。在一些实施例中,药学上可接受的盐包括但不限于无毒的碱加成盐,诸如通过所提供的化合物的酸性基团(例如,寡核苷酸的磷酸酯键联基团、寡核苷酸的硫代磷酸酯键联基团等)与碱形成的那些。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等的盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐是铵盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐在适当时包括使用抗衡离子(诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有从1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根)形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0034] 预定的:预定的(predetermined或pre-determined)意指有意选择的,例如与随机出现或在无控制的情况下达成相反。阅读本说明书的本领域普通技术人员将理解,本披露提供了以下技术,这些技术允许对将并入寡核苷酸组合物中的特定化学和/或立体化学特征进行选择且进一步允许具有这样的化学和/或立体化学特征的寡核苷酸组合物的控制制备。这样的所提供的组合物是如本文所述的“预定的”。由于通过无法控制以有意产生特定化学和/或立体化学特征的过程而偶然产生某些寡核苷酸,所以可能含有这些寡核苷酸的组合物不是“预定的”组合物。在一些实施例中,预定的组合物是可以有意地复制(例如,通过重复控制过程)的组合物。在一些实施例中,组合物中多个寡核苷酸的预定水平意指该组合物中多个寡核苷酸的绝对量和/或相对量(比率、百分比等)是受控制的。

[0035] 保护基团:如本文所用,短语“保护基团”是指临时取代基,其保护潜在的反应性官能团免于不希望的化学转化。这样的保护基团的实例分别包括羧酸的酯、醇的甲硅烷基醚、以及醛和酮的缩醛和缩酮。“Si保护基团”是包含Si原子的保护基团,诸如Si-三烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三丁基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基)、Si-三芳基、Si-烷基-二苯基(例如,叔丁基二苯基甲硅烷基)、或Si-芳基-二烷基(例如,Si-苯基二烷基)。通常,Si保护基团附接至氧原子。已经综述了保护基团化学领域(Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团],第2版;威利出版社(Wiley):纽约,1991)。这样的保护基团(和相关的受保护部分)在下面详细描述。

[0036] 受保护的羟基基团是本领域中众所周知的并且包括在Protecting Groups in

Organic Synthesis[有机合成中的保护基团], T.W.Greene和P.G.M.Wuts, 第3版, 约翰威利父子出版社(John Wiley&Sons), 1999(将其全部内容通过援引并入本文)中详细描述的那些。适当保护的羟基基团的实例包括但不限于酯、碳酸酯、磺酸酯、烯丙基醚、醚、甲硅烷基醚、烷基醚、芳基烷基醚、和烷氧基烷基醚。合适的酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、戊酸酯、巴豆酸酯、和苯甲酸酯。合适的酯的具体实例包括甲酸酯、甲酸苯甲酰酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯、新戊酸酯(三甲基乙酸酯)、巴豆酸酯、4-甲氧基-巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苄基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯。合适的碳酸酯的实例包括9-苄基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯基磺酰基)乙基、乙烯基、烯丙基、和对硝基苄基的碳酸酯。合适的甲硅烷基醚的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基的醚、和其他三烷基甲硅烷基醚。合适的烷基醚的实例包括甲基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基、和烯丙基的醚、或其衍生物。烷氧基烷基醚包括缩醛, 诸如甲氧基甲基、甲硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基、苄氧基甲基、 β -(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、和四氢吡喃-2-基的醚。合适的芳基烷基醚的实例包括苄基、对甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、0-硝基苄基、对硝基苄基、对卤苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、2-和4-吡啶甲基的醚。

[0037] 受保护的胺是本领域众所周知的并且包括在格林(Greene)(1999)中详细描述的那些。合适的单保护的胺进一步包括但不限于芳烷基胺、氨基甲酸酯、烯丙基胺、酰胺等。合适的单保护的氨基部分的实例包括三苯基甲基氨基(-NH-CPh₃)、叔丁氧羰基氨基(-NHBOC)、乙氧羰基氨基、甲氧羰基氨基、三氯乙氧羰基氨基、烯丙氧羰基氨基(-NHAlloc)、苄氧羰基氨基(-NHCBZ)、烯丙基氨基、苄氨基(-NHBn)、苄基甲基羰基(-NHfmoc)、甲酰胺基、乙酰胺基、氯乙酰胺基、二氯乙酰胺基、三氯乙酰胺基、苯乙酰胺基、三氟乙酰胺基、苯甲酰胺基、叔丁基二苯基甲硅烷基等。合适的二保护的胺包括被两个独立地选自以上作为单保护的胺描述的那些的取代基取代的胺, 并且进一步包括环状酰亚胺, 诸如邻苯二甲酰亚胺、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺等。合适的二保护的胺还包括吡咯等、2,2,5,5-四甲基-[1,2,5]氮杂二硅杂环戊烷等、以及叠氮化物。

[0038] 受保护的醛是本领域众所周知的并且包括在格林(1999)中详细描述的那些。合适的受保护的醛进一步包括但不限于无环缩醛、环状缩醛、腈、亚胺等。这样的基团的实例包括二甲基缩醛、二乙基缩醛、二异丙基缩醛、二苄基缩醛、双(2-硝基苄基)缩醛、1,3-二噁烷、1,3-二氧戊环、半卡巴腈、及其衍生物。

[0039] 受保护的羧酸是本领域众所周知的并且包括在格林(1999)中详细描述的那些。合适的受保护的羧酸进一步包括但不限于任选地经取代的C₁₋₆脂肪族酯、任选地经取代的芳基酯、甲硅烷基酯、活化的酯、酰胺、酰肼等。这样的酯基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、苄基、和苯基的酯, 其中每个基团是任选地经取代的。另外的合适的受保护的羧酸包括噁唑啉和原酸酯。

[0040] 受保护的硫醇是本领域众所周知的并且包括在格林(1999)中详细描述的那些。合适的受保护的硫醇进一步包括但不限于二硫化物、硫醚、甲硅烷基硫醚、硫酯、硫代碳酸酯、和硫代氨基甲酸酯等。这样的基团的实例包括但不限于烷基硫醚、苄基硫醚和经取代的苄

基硫醚、三苯基甲基硫醚、和三氯乙氧羰基硫酯,仅举几例。

[0041] 取代:如本文所述,本披露的化合物可以含有任选地经取代的和/或经取代的部分。通常,术语“经取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,均意指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替代。除非另外指明,否则“任选地经取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置处具有合适的取代基,并且当任何给定结构中的超过一个位置可以被选自指定群组的超过一个取代基取代时,在每一位置处的取代基可以相同或不同。本披露所设想的取代基的组合优选是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的组合。如本文所用,术语“稳定”是指如下化合物,在出于本文所披露的目的中的一个或多个而经历其制备、检测以及在某些实施例中经历其回收、纯化和使用的条件时,它们基本上不发生改变。

[0042] 合适的单价取代基包括卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-O(CH_2)_{0-4}R^0$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, 其可以经 R^0 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, 其可以经 R^0 取代; $-CH=CHPh$, 其可以经 R^0 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可以经 R^0 取代; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$; $-C(S)NR^0_2$; $-C(S)SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$; $-S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$; $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-N(R^0)S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(NH)NR^0_2$; $-P(O)_2R^0$; $-P(O)R^0_2$; $-OP(O)R^0_2$; $-OP(O)(OR^0)_2$; $-SiR^0_3$; $-OSiR^0_3$; $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^0)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^0)_2$, 其中每个 R^0 可以如下所定义取代且独立地是氢; C_{1-20} 脂肪族基团; 具有1-5个独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族基团; $-CH_2-(C_{6-14}$ 芳基); $-O(CH_2)_{0-1}(C_{6-14}$ 芳基); $-CH_2-(5-14$ 元杂芳基环); 具有0-5个独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的杂原子的5-20元单环、双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环; 或者不管上述定义,两个独立出现的 R^0 与居于它们之间的一个或多个原子合在一起形成具有0-5个独立地选自氮、氧、硫、硅及磷的杂原子的5-20元单环、双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环,其可以如下所定义被取代。

[0043] R^0 (或通过两个独立出现的 R^0 与居于它们之间的原子一起形成的环) 上合适的单价取代基独立地是卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)OR^\bullet$ 、或 $-SSR^\bullet$, 其中每个 $R^\bullet$ 是未取代的或在前面带有“卤代”的情况下是仅被一个或多个卤素取代的,并且独立地选自 C_{1-4} 脂肪族基团, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。在 R^0 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0044] 合适的二价取代基包括如下: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 、或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其中每个独立出现的 R^* 选自氢、可以如下所定义经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团, 或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。与“任选地经取代的”基团的邻位可取代碳结

合的合适的二价取代基包括： $-O(CR^*)_{2-3}O-$ ，其中每个独立出现的 R^* 选自氢、可以如下所定义经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团，或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0045] 在 R^* 的脂肪族基团上的合适取代基包括卤素、 $-R^*$ 、 $-(\text{卤代}R^*)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^*$ 、 $-O(\text{卤代}R^*)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^*$ 、 $-NR^*_2$ 、或 $-NO_2$ ，其中每个 R^* 是未取代的或在前面带有“卤代”的情况下是仅被一个或多个卤素取代的，并且独立地是 C_{1-4} 脂肪族基团， $-CH_2Ph$ ， $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0046] 在一些实施例中，可取代氮上的合适的取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 、或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ；其中每个 $R^\dagger$ 独立地是氢，可以如下定义经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团，未取代的 $-OPh$ ，或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，或尽管有上述定义，但两个独立出现的 $R^\dagger$ 及居于它们之间的一个或多个原子合在一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基的单环或双环。

[0047] 在 $R^\dagger$ 的脂肪族基团上的合适取代基独立地是卤素、 $-R^*$ 、 $-(\text{卤代}R^*)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^*$ 、 $-O(\text{卤代}R^*)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^*$ 、 $-NR^*_2$ 、或 $-NO_2$ ，其中每个 R^* 是未取代的或在前面带有“卤代”的情况下是仅被一个或多个卤素取代的，并且独立地是 C_{1-4} 脂肪族基团， $-CH_2Ph$ ， $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0048] 不饱和的：如本文所用，术语“不饱和的”意指具有一个或多个不饱和单元的部分。

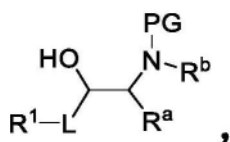
2. 具体实施方式

[0049] 手性化合物具有多种应用。例如，包含 $-OH$ 和 $-NH$ -基团的手性化合物是广泛使用的手性助剂。在一些实施例中，本文所述的手性化合物是包含 $-OH$ 和 $-NH$ -基团的手性助剂。在一些实施例中，本文披露的化合物用于制备亚磷酰胺。在一些实施例中，本披露的亚磷酰胺用作寡核苷酸合成的单体。

[0050] 除了其他方面，本披露提供了用于立体选择性制备手性化合物的技术（例如，化合物、方法等）。在一些实施例中，所提供的技术是特别有用的，因为它们提供了与现有技术（例如，US 9598458中报道的那些）相比更高的选择性、更短的合成路线、更高的总产率、更温和的反应条件、更低的制造成本和/或更容易扩大规模。例如，在一些实施例中，与现有技术相比，所提供的技术使用更稳定的中间体（例如，与醛相比更稳定的酮）。在一些实施例中，所提供的技术不需要低温条件，并且可以在更容易操作的条件下以更大的规模实施。在一些实施例中，所提供的技术提供了具有较高立体纯度的手性化合物。在一些实施例中，所提供的技术提供了具有较高化学纯度的手性化合物。

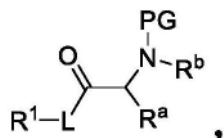
[0051] 在一些实施例中，本披露提供了用于制备手性化合物的立体选择性方法。在一些实施例中，本披露提供了用于制备手性化合物的方法，这些手性化合物可用于各种目的，诸如手性助剂、合成材料、生物试剂等。

[0052] 在一些实施例中，本披露提供了一种用于制备具有式P的化合物：

**P**

或其盐的方法,

该方法包括还原具有式INT-1的化合物:

**INT-1**

或其盐,以提供具有式P的化合物或其盐,其中:

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a和R^b与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了R^b所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

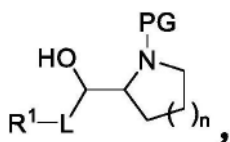
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

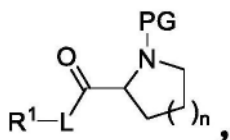
[0053] 在一些实施例中,具有式P的化合物具有式P-a的结构。在一些实施例中,具有式INT-1的化合物具有式INT-1-a的结构。

[0054] 在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式P-a的化合物:

**P-a**

或其盐的方法,

该方法包括还原具有式INT-1-a的化合物:

**INT-1-a**

或其盐,以提供具有式P的化合物或其盐,其中:

具有式INT-1-a的化合物或其盐的还原在还原剂的存在下进行;

n是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

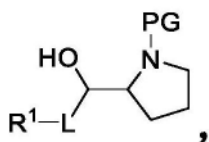
每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

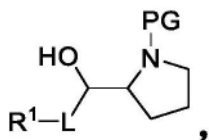
两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

[0055] 在一些实施例中,具有式P或P-a的化合物具有式P-b的结构,其中每个变量独立地如本文所述。

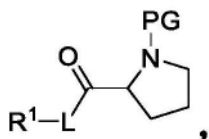
**P-b。**

[0056] 在一些实施例中,具有式INT-1或INT-1-a的化合物具有式INT-1-b的结构。在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式P-b的化合物:

**P-b**

或其盐的方法,

该方法包括还原具有式INT-1-b的化合物:

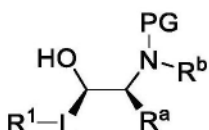
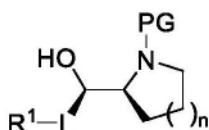
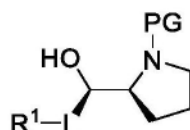
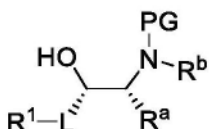
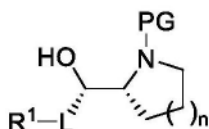
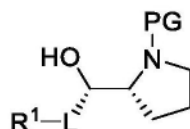
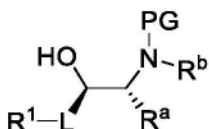
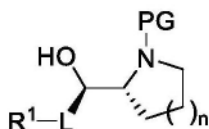
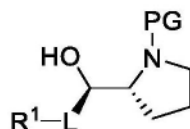
**INT-1-b**

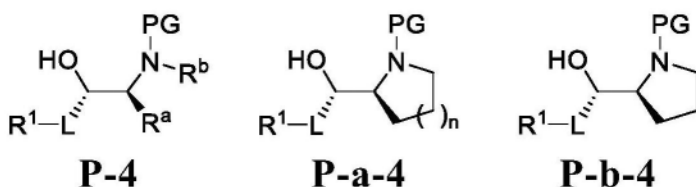
或其盐,以提供具有式P的化合物或其盐,其中:

具有式INT-1-b的化合物或其盐的还原在还原剂的存在下进行;并且

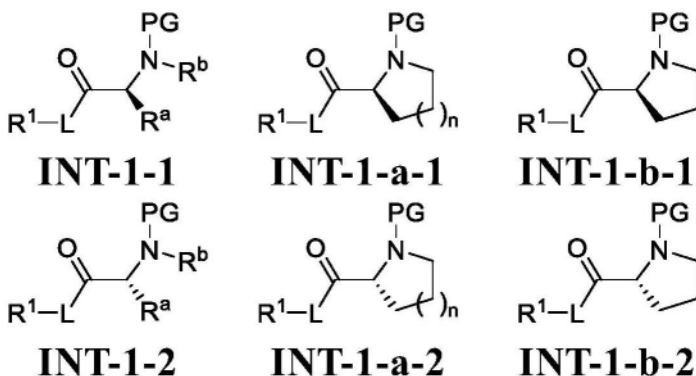
每个变量独立地如本文所述。

[0057] 在一些实施例中,具有式P的化合物具有P-1、P-2、P-3或P-4的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,具有式P-a的化合物具有P-a-1、P-a-2、P-a-3或P-a-4的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,具有式P-b的化合物具有P-b-1、P-b-2、P-b-3或P-b-4的结构,其中每个变量独立地如本文所述。

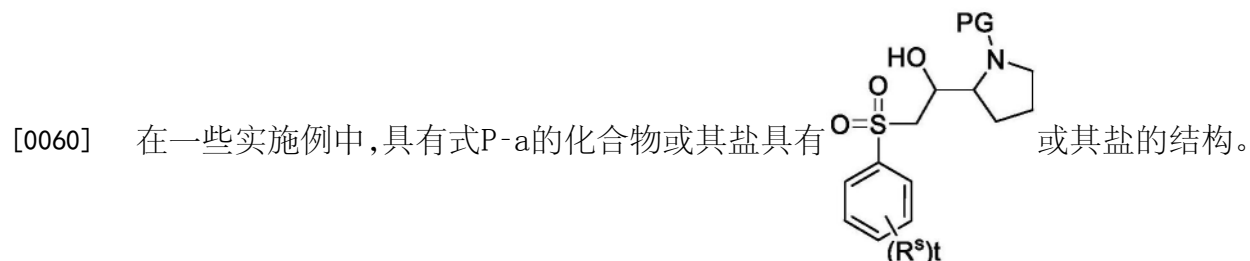
**P-1****P-a-1****P-b-1****P-2****P-a-2****P-b-2****P-3****P-a-3****P-b-3**

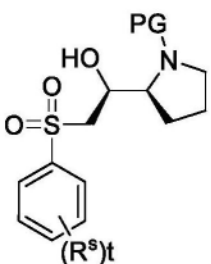


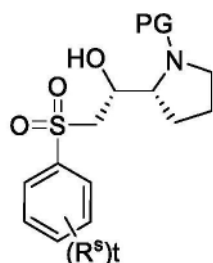
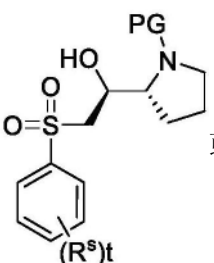
[0058] 在一些实施例中,具有式INT-1的化合物具有INT-1-1或INT-1-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,具有式INT-1-a的化合物具有INT-1-a-1或INT-1-a-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,具有式INT-1的化合物具有INT-1-b-1或INT-1-b-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。

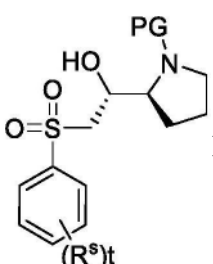
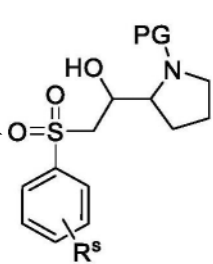


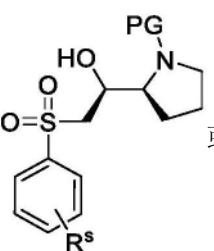
[0059] 在一些实施例中,在所提供的方法中,具有式P的化合物或其盐是具有式P-1、P-a-1、P-b-1的化合物或其盐,并且具有INT-1的化合物分别是具有INT-1-1、INT-1-a-1或INT-1-b-1的化合物或其盐。在一些实施例中,在所提供的方法中,具有式P的化合物或其盐是具有式P-2、P-a-2、P-b-2的化合物或其盐,并且具有INT-1的化合物分别是具有INT-1-2、INT-1-a-2、或INT-1-b-2的化合物或其盐。在一些实施例中,在所提供的方法中,具有式P的化合物或其盐是具有式P-3、P-a-3、P-b-3的化合物或其盐,并且具有INT-1的化合物分别是具有INT-1-2、INT-1-a-2、或INT-1-b-2的化合物或其盐。在一些实施例中,在所提供的方法中,具有式P的化合物或其盐是具有式P-4、P-a-4、P-b-4的化合物或其盐,并且具有INT-1的化合物分别是具有INT-1-1、INT-1-a-1或INT-1-b-1的化合物或其盐。在一些实施例中,使用具有INT-1-1的化合物和具有INT-1-2的化合物、或具有INT-1-a-1的化合物和具有INT-1-a-2的化合物、或具有INT-1-b-1的化合物和具有INT-1-b-2的化合物或其盐的混合物。在一些实施例中,选择性还原具有INT-1-1、INT-1-a-1或INT-1-b-1的化合物或其盐。在一些实施例中,选择性还原具有INT-1-2、INT-1-a-2或INT-1-b-2的化合物或其盐。在一些实施例中,如本文所述立体选择性地形成产物。

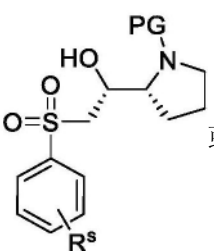
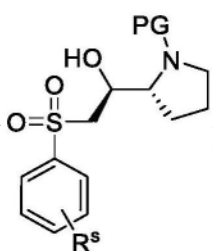


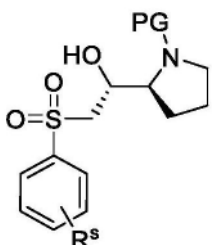
在一些实施例中,其具有  或其盐的结构。在一些实施例中,其具有

 或其盐的结构。在一些实施例中,其具有  或其盐的结构。在一

些实施例中,其具有  或其盐的结构。在一些实施例中,其具有 

或其盐的结构。在一些实施例中,其具有  或其盐的结构。在一些实施例中,其

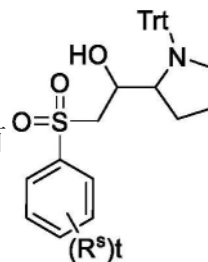
具有  或其盐的结构。在一些实施例中,其具有  或其盐的结构。

在一些实施例中,其具有  或其盐的结构。在一些实施例中, R^s 是如本文所述

的 R 。在一些实施例中, R^s 是H, 卤素, CN, COOR, OR, $N(R)_2$, 或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^s 是H, Cl, Br, CN, COOMe, COOEt, OMe, NMe₂, 或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^s 是H。在一些实施例中, R^s 是卤素。在一些实施例中, R^s 是F。在一些实施例中, R^s 是Cl。在一些实施例中, R^s 是

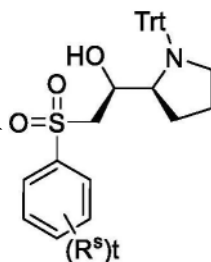
Br。在一些实施例中, R^s 是CN。在一些实施例中, R^s 是COOR。在一些实施例中, R^s 是COOR, 其中R不是H。在一些实施例中, R^s 是OR。在一些实施例中, R^s 是OR, 其中R不是H。在一些实施例中, R^s 是 $N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^s 是如本文所述的R。

[0061] 在一些实施例中, 具有式P-a的化合物或其盐具有

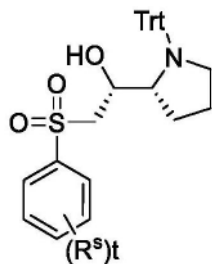


或其盐的结构。

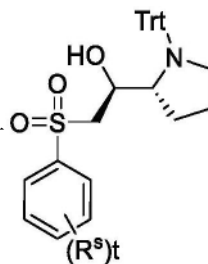
在一些实施例中, 其具有



或其盐的结构。在一些实施例中, 其具有

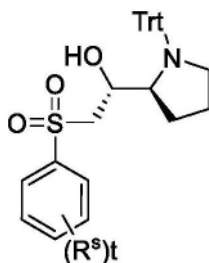


或其盐的结构。在一些实施例中, 其具有

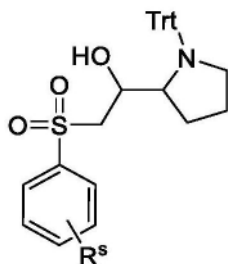


或其盐的结构。在一

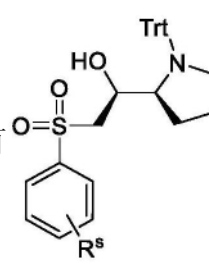
些实施例中, 其具有



或其盐的结构。在一些实施例中, 其具有

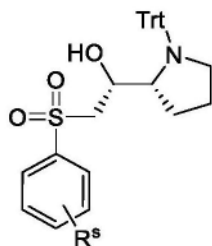


或其盐的结构。在一些实施例中, 其具有

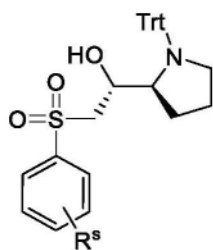


或其盐的结构。在

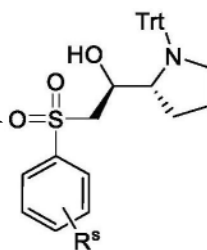
一些实施例中, 其具有



或其盐的结构。在一些实施例中, 其具有



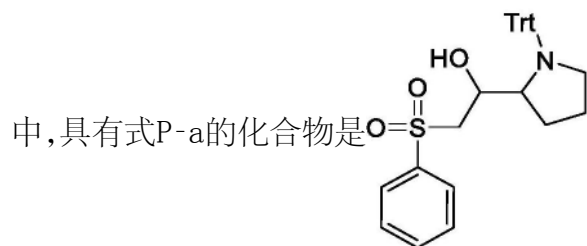
或其盐的结构。在一些实施例中,其具有



或其盐的结构。在一

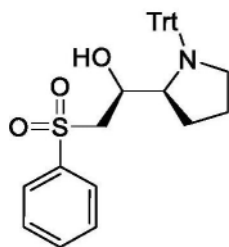
些实施例中, R^S 是如本文所述的R。在一些实施例中, R^S 是H,卤素,CN,COOR,OR, $N(R)_2$,或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^S 是H,Cl,Br,CN,COOMe,COOEt,OMe,NMe₂,或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^S 是H。在一些实施例中, R^S 是卤素。在一些实施例中, R^S 是F。在一些实施例中, R^S 是Cl。在一些实施例中, R^S 是Br。在一些实施例中, R^S 是CN。在一些实施例中, R^S 是COOR。在一些实施例中, R^S 是COOR,其中R不是H。在一些实施例中, R^S 是OR。在一些实施例中, R^S 是OR,其中R不是H。在一些实施例中, R^S 是 $N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^S 是如本文所述的R。

[0062] 在一些实施例中, R^S 是-H。在一些实施例中, R^S 是卤素。在一些实施例中, R^S 是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中, R^S 是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例

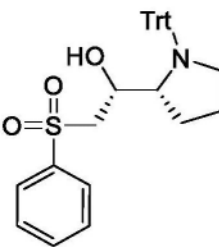


中,具有式P-a的化合物是

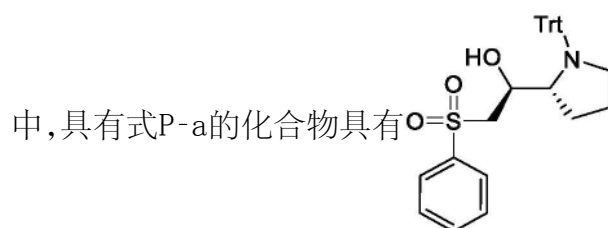
或其盐。在一些实施例中,具有式P-a的化合物是



在一些实施例中,具有式P-a的化合物是



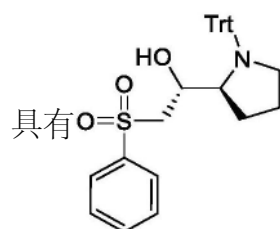
在一些实施例



中,具有式P-a的化合物具有



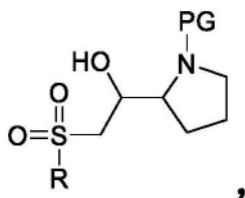
的结构。在一些实施例中,具有式P-a的化合物



具有

的结构。

[0063] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物具有:

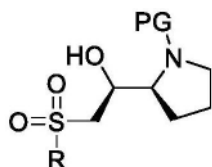


或其盐的结构,其中:

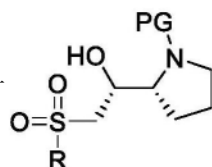
PG是氨基保护基团;并且

R独立地是-H或选自C₁₋₃₀脂肪族基团的任选地经取代的基团。

在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,其具有

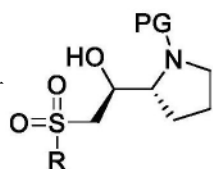


或其盐的结构。在一些实施例中,其具有

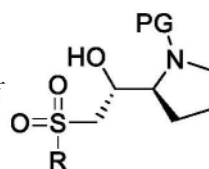


或其盐的结构。在一

些实施例中,其具有

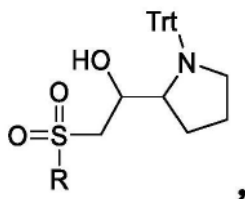


或其盐的结构。在一些实施例中,其具有



或其盐的结构。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₁₀脂肪族基团。

[0064] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物具有:

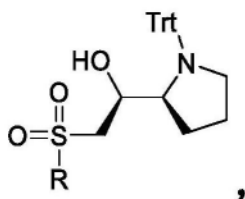


或其盐的结构,其中:

R独立地是-H或选自C₁₋₃₀脂肪族基团的任选地经取代的基团。

在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。

[0065] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物具有:

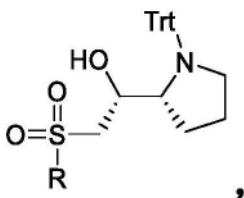


或其盐的结构,其中:

R独立地是-H或选自C₁₋₃₀脂肪族基团的任选地经取代的基团。

在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。

[0066] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物具有:

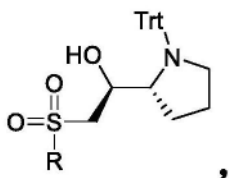


或其盐的结构,其中:

R独立地是-H或选自C₁₋₃₀脂肪族基团的任选地经取代的基团。

在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。

[0067] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物具有:

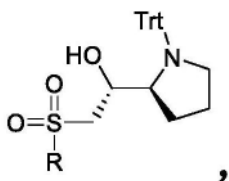


或其盐的结构,其中:

R独立地是-H或选自C₁₋₃₀脂肪族基团的任选地经取代的基团。

在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。

[0068] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物具有:

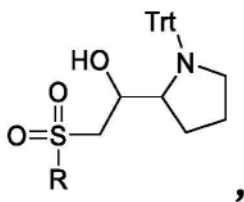


或其盐的结构,其中:

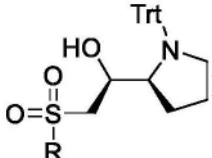
R独立地是-H或选自C₁₋₃₀脂肪族基团的任选地经取代的基团。

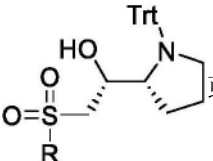
在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。

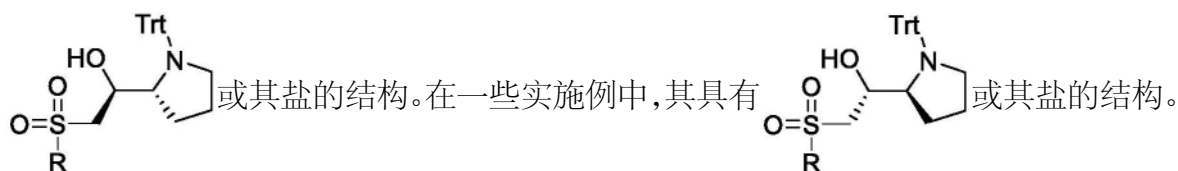
[0069] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物或其盐具有:



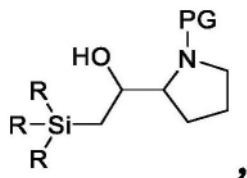
或其盐的结构,其中R是选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、和环己基的任选地经取代的基团。在一些实施例中,R选自甲基、乙基、丙基、异丙基、

正丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、和环己基。在一些实施例中,其具有  或其盐

的结构。在一些实施例中,其具有  或其盐的结构。在一些实施例中,其具有



[0070] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物或其盐具有:



或其盐的结构,其中:

PG是氨基保护基团;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自

氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。在一些实施例中,其具有

或其

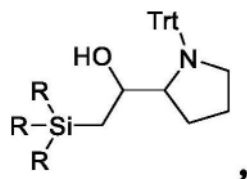
盐的结构。在一些实施例中,其具有

或其盐的结构。在一些实施例中,其具有

或其盐的结构。在一些实施例中,其具有

或其盐的结构。

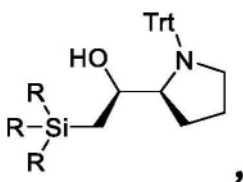
[0071] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物或其盐具有:



或其盐的结构,其中:

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。

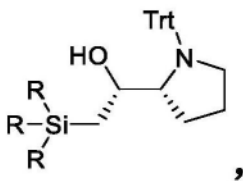
[0072] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物或其盐具有:



或其盐的结构,其中:

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。

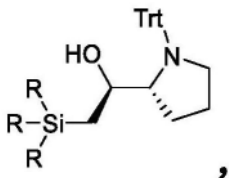
[0073] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物或其盐具有:



或其盐的结构,其中:

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。

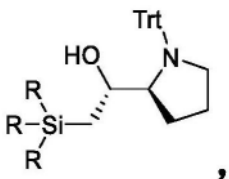
[0074] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物或其盐具有:



或其盐的结构,其中:

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。

[0075] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物或其盐具有:



或其盐的结构,其中:

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-30} 脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团， C_{6-30} 芳基， C_{6-30} 芳基脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。

[0076] 如本文所述，在一些实施例中，每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-10} 脂肪族基团，具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团， C_{6-10} 芳基， C_{6-20} 芳基脂肪族基团，具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族基团，具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-10元杂芳基，以及具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-10元杂环基；或：

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-15元单环、双环或多环；或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-15元单环、双环或多环。

[0077] 在一些实施例中，每个R独立地是选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-10} 脂肪族基团，具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团， C_{6-10} 芳基， C_{6-20} 芳基脂肪族基团，具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族基团，具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-10元杂芳基，以及具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-10元杂环基；或：

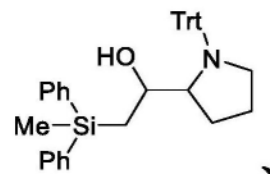
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

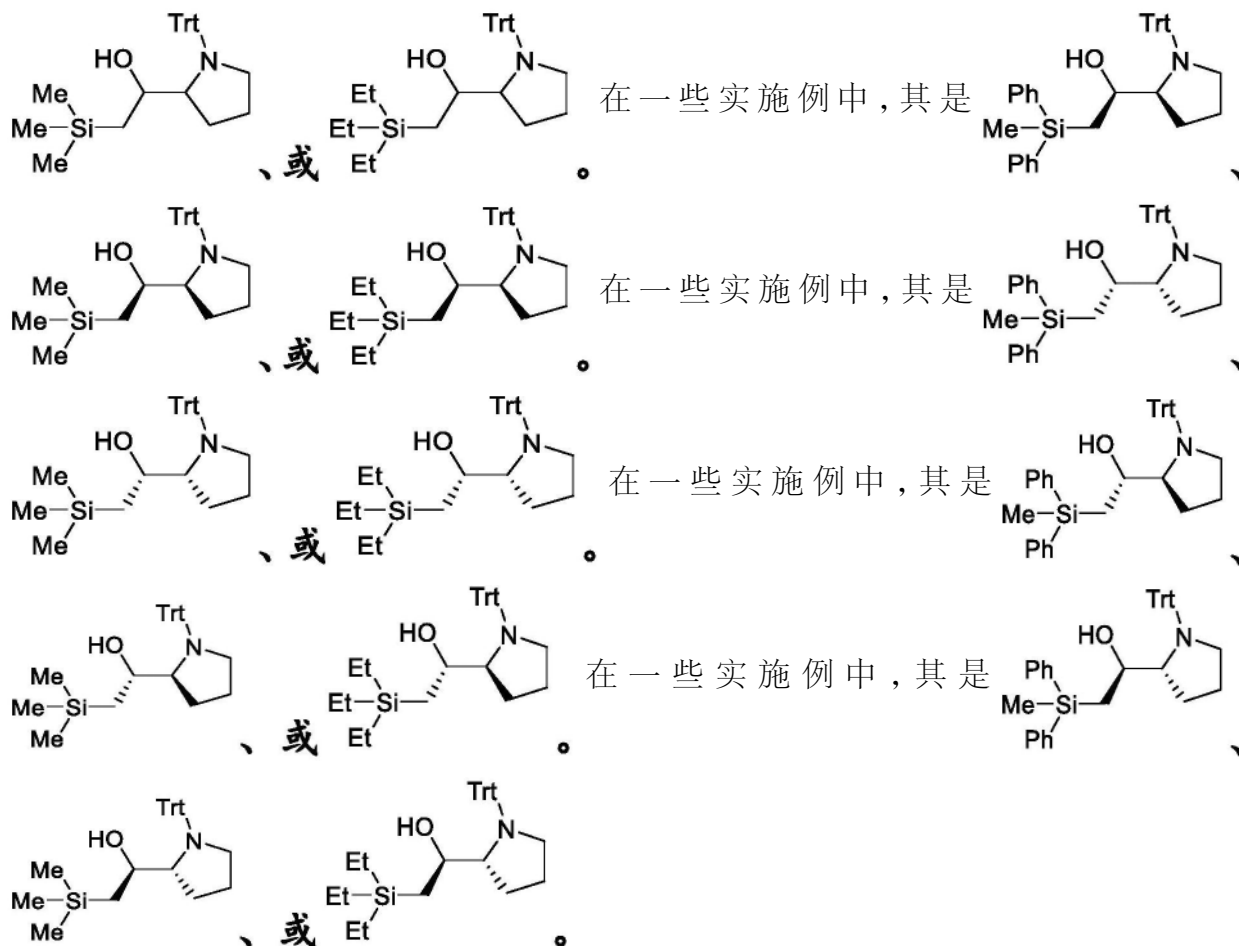
两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-15元单环、双环或多环；或

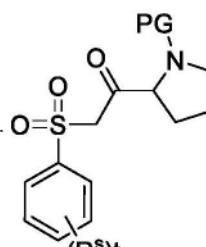
两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-15元单环、双环或多环。

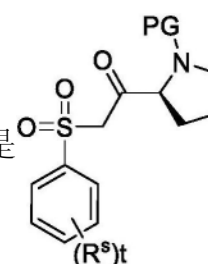
[0078] 在一些实施例中，例如，如在 $-\text{Si}(\text{R})_3$ 中，每个R独立地是选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-10} 脂肪族基团，具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团， C_{6-10} 芳基， C_{6-20} 芳基脂肪族基团，具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族基团，具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-10元杂芳基，以及具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-10元杂环基。

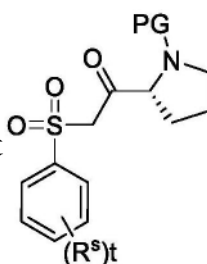
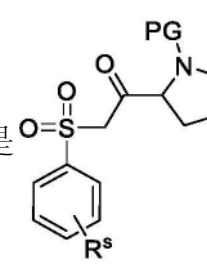
[0079] 在一些实施例中，具有式P-a的化合物是

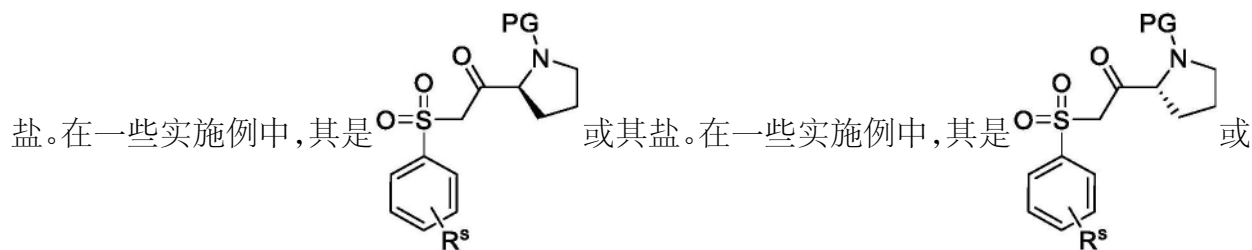




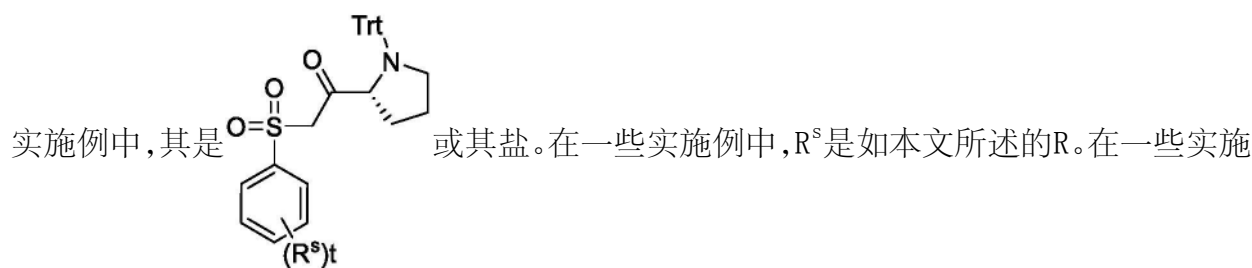
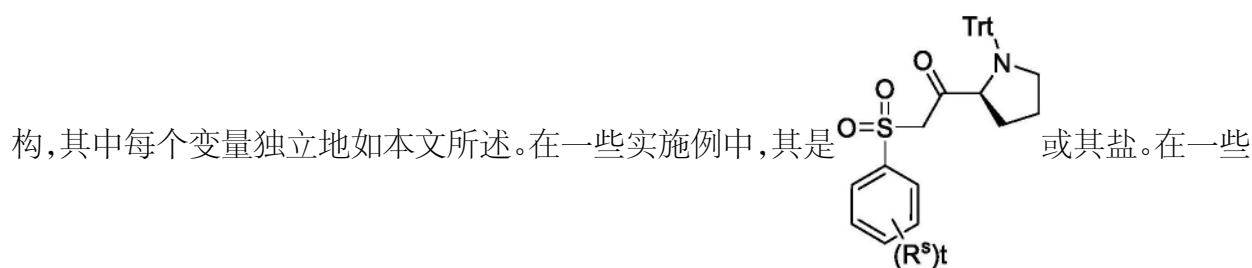
[0080] 在一些实施例中, 具有式INT-1的化合物或其盐具有  或其盐的结

构, 其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中, 其是  或其盐。在一些

实施例中, 其是  或其盐。在一些实施例中, t是1并且其是  或其

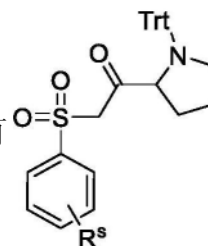


其盐。在一些实施例中, R^s 是如本文所述的R。在一些实施例中, R^s 是H,卤素,CN,COOR,OR, $N(R)_2$,或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^s 是H,Cl,Br,CN,COOMe,COOEt,OMe,NMe₂,或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^s 是H。在一些实施例中, R^s 是卤素。在一些实施例中, R^s 是F。在一些实施例中, R^s 是Cl。在一些实施例中, R^s 是Br。在一些实施例中, R^s 是CN。在一些实施例中, R^s 是COOR。在一些实施例中, R^s 是COOR,其中R不是H。在一些实施例中, R^s 是OR。在一些实施例中, R^s 是OR,其中R不是H。在一些实施例中, R^s 是 $N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^s 是如本文所述的R。



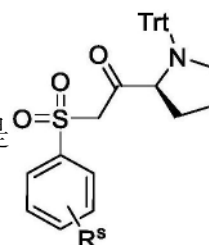
例中, R^s 是H,卤素,CN,COOR,OR, $N(R)_2$,或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^s 是H,Cl,Br,CN,COOMe,COOEt,OMe,NMe₂,或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^s 是H。在一些实施例中, R^s 是卤素。在一些实施例中, R^s 是F。在一些实施例中, R^s 是Cl。在一些实施例中, R^s 是Br。在一些实施例中, R^s 是CN。在一些实施例中, R^s 是COOR。在一些实施例中, R^s 是COOR,其中R不是H。在一些实施例中, R^s 是OR。在一些实施例中, R^s 是OR,其中R不是H。在一些实施例中, R^s 是 $N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^s 是如本文所述的R。

[0082] 在一些实施例中,具有式INT-1的化合物或其盐具有



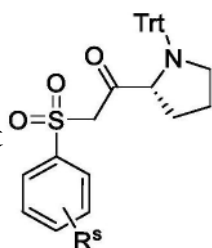
或其盐的结

构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,其是



或其盐。在一些

实施例中,其是

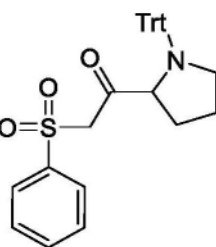


或其盐。在一些实施例中, R^s 是如本文所述的R。在一些实施

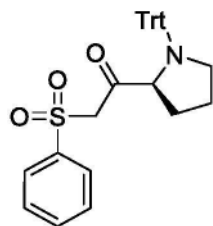
例中, R^s 是H,卤素,CN,COOR,OR, $N(R)_2$,或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^s 是H,Cl,Br,CN,COOMe,COOEt,OMe,NMe₂,或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^s 是H。在一些实施例中, R^s 是卤素。在一些实施例中, R^s 是F。在一些实施例中, R^s 是Cl。在一些实施例中, R^s 是Br。在一些实施例中, R^s 是CN。在一些实施例中, R^s 是COOR。在一些实施例中, R^s 是COOR,其中R不是H。在一些实施例中, R^s 是OR。在一些实施例中, R^s 是OR,其中R不是H。在一些实施例中, R^s 是 $N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^s 是如本文所述的R。

[0083] 在一些实施例中, R^s 是-H。在一些实施例中, R^s 是卤素。在一些实施例中, R^s 是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中, R^s 是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施

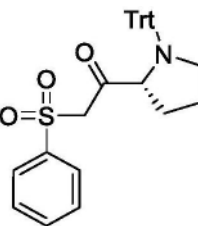
例中,具有式INT-1的化合物或其盐是



或其盐。在一些实施例中,其是

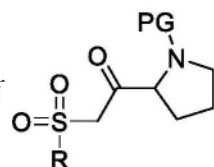


或其盐。在一些实施例中,其是



或其盐。

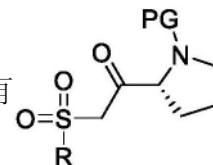
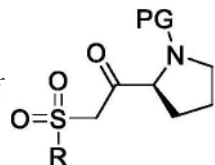
[0084] 在一些实施例中,具有式INT-1的化合物具有



或其盐的结构,其中

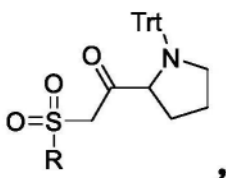
PG是氨基保护基团,并且R独立地是-H或选自 C_{1-30} 脂肪族基团的任选地经取代的基团。在一

些实施例中,其具有



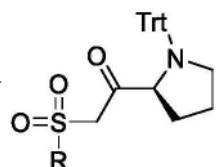
或其盐的结构。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

[0085] 在一些实施例中,具有式INT-1的化合物或其盐具有:

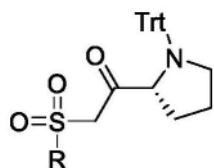


或其盐的结构,其中R独立地是-H或选自 C_{1-30} 脂肪族基团的任选地经取代的基团。

在一些实施例中,其具有

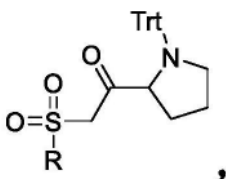


或其盐的结构。在一些实施例中,其具有



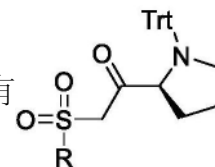
或其盐的结构。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

[0086] 在一些实施例中,具有式INT-1的化合物或其盐具有:



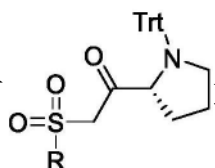
或其盐的结构,其中R是选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、和环己基的任选地经取代的基团。在一些实施例中,R选自甲基、乙基、丙基、异丙基、

正丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、和环己基。在一些实施例中,其具有



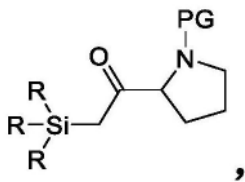
或其盐

的结构。在一些实施例中,其具有



或其盐的结构。

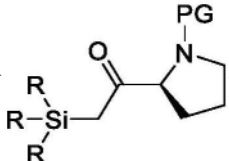
[0087] 在一些实施例中,具有式INT-1的化合物或其盐具有:

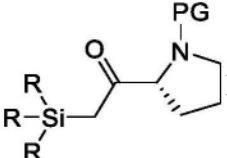


或其盐的结构,其中:

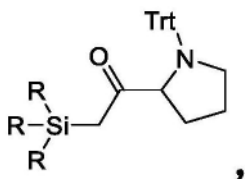
PG是氨基保护基团;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自

氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。在一些实施例中,其具有  或其

盐的结构。在一些实施例中,其具有  或其盐的结构。

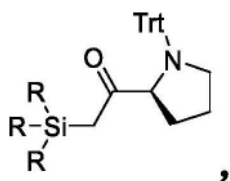
[0088] 在一些实施例中,具有式INT-1的化合物或其盐具有:



或其盐的结构,其中:

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。

[0089] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物或其盐具有:

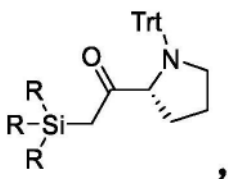


或其盐的结构,其中:

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-

10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。

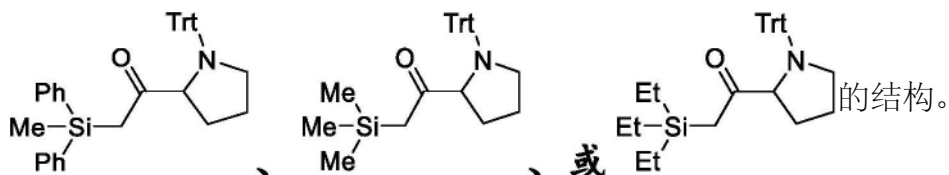
[0090] 在一些实施例中,具有式P-a的化合物或其盐具有:



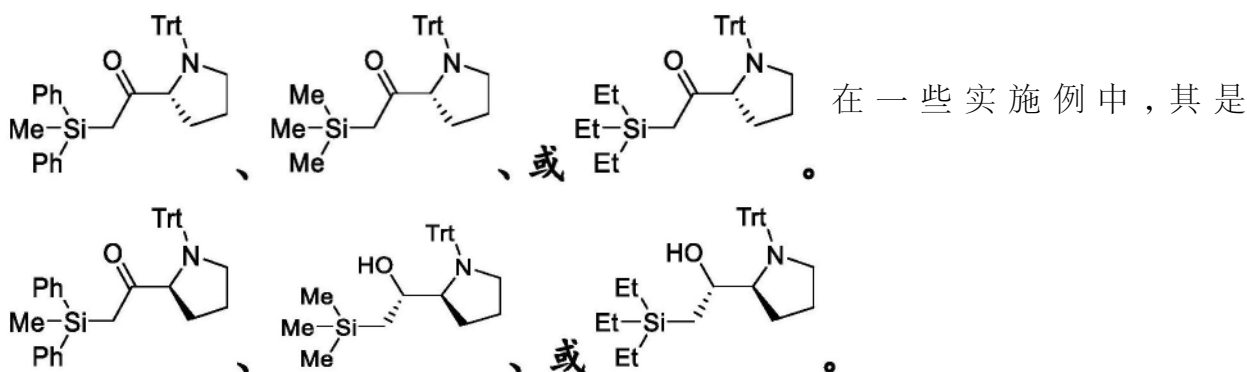
或其盐的结构,其中:

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。

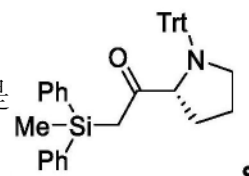
[0091] 在一些实施例中,具有式INT-1的化合物具有:



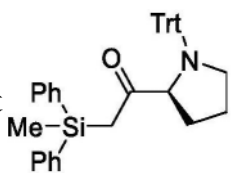
[0092] 在一些实施例中,具有式INT-1、INT-1-a或INT-1-b的化合物是



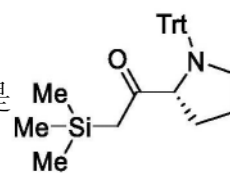
[0093] 在一些实施例中,具有式INT-1、INT-1-a或INT-1-b的化合物是



在一些实施例中,其是

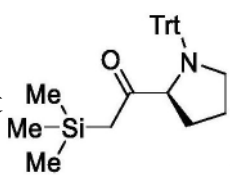


在一些实施例中,其是

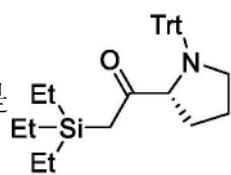


在一些实

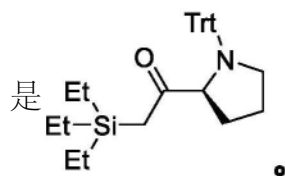
施例中,其是



在一些实施例中,其是



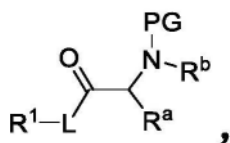
在一些实施例中,其



[0094] 在一些实施例中,还原在还原剂(其是HCOOH或其盐)和金属络合物(例如,如本文所述的Ru络合物)的存在下进行。在一些实施例中,还原剂是HCOONa。在一些实施例中,还原在水的存在下进行。在一些实施例中,根据本披露,还原在合适的溶剂体系中进行,例如,该溶剂体系是或包含EtOAc。

[0095] 根据本披露,可以使用各种技术来制备具有式INT-1的化合物或其盐。

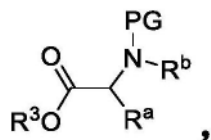
[0096] 在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式INT-1的化合物:



INT-1

或其盐的方法;

该方法包括使具有式INT-2的化合物:



INT-2

或其盐与具有式INT-3的化合物:

R¹-L-H,

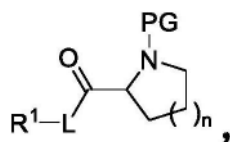
INT-3

或其盐反应,以提供具有式INT-1的化合物或其盐,

其中R³是R,并且每个其他变量独立地如本文所述。

[0097] 在一些实施例中,具有式INT-1的化合物具有式INT-1-a的结构。在一些实施例中,具有式INT-2的化合物具有式INT-2-a的结构。在一些实施例中,具有式INT-2-a的化合物具有式INT-2-b的结构。

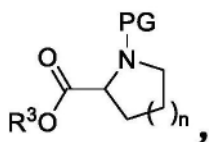
[0098] 在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式INT-1-a的化合物:



INT-1-a

或其盐的方法;

该方法包括使具有式INT-2-a的化合物:

**INT-2-a**

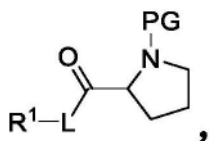
或其盐与具有式INT-3的化合物：

R^1-L-H ,

INT-3

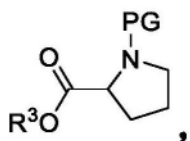
或其盐反应,以提供具有式INT-1-a的化合物或其盐,其中 R^3 是R,并且每个其他变量独立地如本文所述。

[0099] 在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式INT-1-b的化合物:

**INT-1-b**

或其盐的方法;

该方法包括使具有式INT-2-b的化合物:

**INT-2-b**

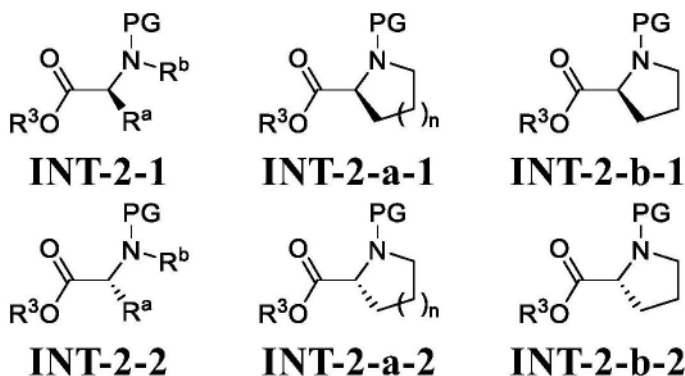
或其盐与具有式INT-3的化合物：

R^1-L-H ,

INT-3

或其盐反应,以提供具有式INT-1-b的化合物或其盐,其中 R^3 是R,并且每个其他变量独立地如本文所述。

[0100] 在一些实施例中,具有式INT-2的化合物具有INT-2-1或INT-2-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,具有式INT-2-a的化合物具有INT-2-a-1或INT-2-a-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,具有式INT-2的化合物具有INT-2-b-1或INT-2-b-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。



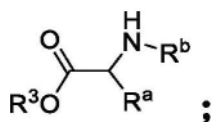
[0101] 在一些实施例中,在所提供的方法中,具有式INT-1的化合物或其盐是具有式INT-1-1、INT-1-a-1、INT-1-b-1的化合物或其盐,并且具有INT-2的化合物分别是具有INT-2-1、INT-2-a-1、或INT-2-b-1的化合物或其盐。在一些实施例中,在所提供的方法中,具有式INT-1的化合物或其盐是具有式INT-1-2、INT-1-a-2、INT-1-b-2的化合物或其盐,并且具有INT-2的化合物分别是具有INT-2-2、INT-2-a-2、或INT-2-b-2的化合物或其盐。在一些实施例中,如本文所述立体选择性地形成产物。

[0102] 在一些实施例中,具有式INT-3的化合物或其盐是盐。在一些实施例中,其是Li⁺盐。

[0103] 在一些实施例中,与具有式INT-3的化合物或其盐的反应在碱的存在下进行。在一些实施例中,碱是锂盐。在一些实施例中,碱是LiHMDS。在一些实施例中,可用的溶剂体系是或包含THF。

[0104] 根据本披露,可以使用各种技术来制备具有式INT-2的化合物或其盐。在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式INT-2的化合物或其盐的方法,该方法包括:

提供具有式INT-4的化合物:



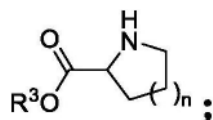
INT-4

或其盐;和

使具有式INT-4的化合物或其盐与氨基保护剂反应以提供具有式INT-2的化合物或其盐,其中每个变量独立地如本文所述。

[0105] 在一些实施例中,具有式INT-4的化合物具有式INT-4-a的结构。在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式INT-2-a的化合物或其盐的方法,该方法包括:

提供具有式INT-4-a的化合物:



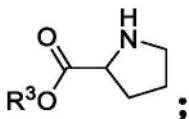
INT-4-a

或其盐;和

使具有式INT-4-a的化合物或其盐与氨基保护剂反应以提供具有式INT-2-a的化合物或其盐,其中每个变量独立地如本文所述。

[0106] 在一些实施例中,具有式INT-4或INT-4-a的化合物具有式INT-4-b的结构。在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式INT-2-b的化合物或其盐的方法,该方法包括:

提供具有式INT-4-b的化合物:

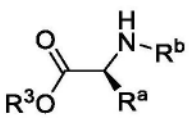


INT-4-b

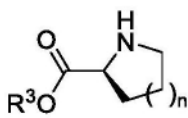
或其盐;和

使具有式INT-4-b的化合物或其盐与氨基保护剂反应以提供具有式INT-2-b的化合物或其盐,其中每个变量独立地如本文所述。

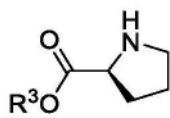
[0107] 在一些实施例中,具有式INT-4的化合物具有INT-4-1或INT-4-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,具有式INT-4-a的化合物具有INT-4-a-1或INT-4-a-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,具有式INT-4的化合物具有INT-4-b-1或INT-4-b-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。



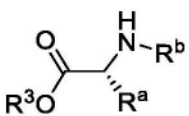
INT-4-1



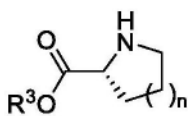
INT-4-a-1



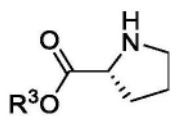
INT-4-b-1



INT-4-2



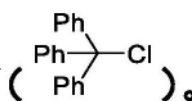
INT-4-a-2



INT-4-b-2

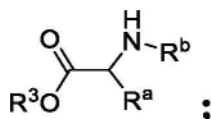
[0108] 在一些实施例中,在所提供的方法中,具有式INT-2的化合物或其盐是具有式INT-2-1、INT-2-a-1、INT-2-b-1的化合物或其盐,并且具有INT-4的化合物分别是具有INT-4-1、INT-4-a-1、或INT-4-b-1的化合物或其盐。在一些实施例中,在所提供的方法中,具有式INT-2的化合物或其盐是具有式INT-2-2、INT-2-a-2、INT-2-b-2的化合物或其盐,并且具有INT-4的化合物分别是具有INT-4-2、INT-4-a-2、或INT-4-b-2的化合物或其盐。在一些实施例中,如本文所述立体选择性地形成产物。

[0109] 用于保护氨基基团的合适技术(例如,氨基保护剂)方法是广泛已知的,并且可以根据本披露使用。在一些实施例中,氨基保护剂具有PG-LG的结构,其中LG是离去基团,并且PG如本文所述。在一些实施例中,LG是-Cl。在一些实施例中,LG是-OH。在一些实施例中,

氨基保护剂是TrtCl 。在一些实施例中,还原反应在碱的存在下进行。在一些实

施例中,碱是N(R)₃。在一些实施例中,每个R独立地是C₁₋₆烷基。在一些实施例中,碱是TEA。在一些实施例中,可用的溶剂体系是或包含DCM。

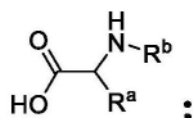
[0110] 根据本披露,可以使用各种技术来制备具有式INT-4-a的化合物或其盐。某些有用的方法在下面描述。本领域技术人员将理解,根据本披露可以使用其他合适的技术,例如各种酯化技术。在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式INT-4的化合物:



INT-4

或其盐的方法,该方法包括:

提供具有式INT-5的化合物:

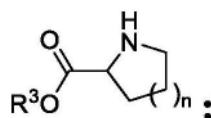


INT-5

或其盐;和

使具有式INT-5的化合物或其盐与具有R³OH的结构的化合物或其盐反应以提供具有式INT-4的化合物或其盐,其中每个变量独立地如本文所述。

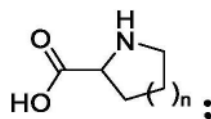
[0111] 在一些实施例中,具有式INT-5的化合物具有式INT-5-a的结构。在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式INT-4-a的化合物:



INT-4-a

或其盐的方法,该方法包括:

提供具有式INT-5-a的化合物:

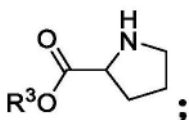


INT-5-a

或其盐;和

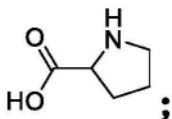
使具有式INT-5-a的化合物或其盐与具有R³OH的结构的化合物或其盐反应以提供具有式INT-4-a的化合物或其盐,其中每个变量独立地如本文所述。

[0112] 在一些实施例中,具有式INT-5或INT-5-a的化合物具有式INT-5-b的结构。在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式INT-4-b的化合物:

**INT-4-b**

或其盐的方法,该方法包括:

提供具有式INT-5-b的化合物:

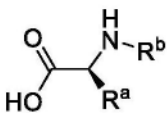
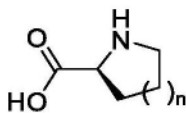
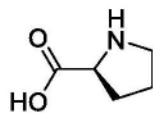
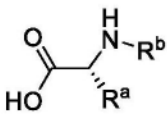
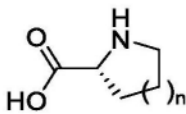
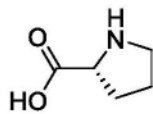
**INT-5-b**

或其盐;和

使具有式INT-5-b的化合物或其盐与具有R³OH的结构化合物或其盐反应以提供具有式INT-4-b的化合物或其盐,其中每个变量独立地如本文所述。

[0113] 在一些实施例中,R³是如本文所述的R。在一些实施例中,R³是任选地经取代的C₁₋₁₀脂肪族基团。在一些实施例中,R³是C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,R³是甲基。在一些实施例中,R³是乙基。在一些实施例中,R³是丙基。在一些实施例中,R³是异丙基。在一些实施例中,R³是丁基。

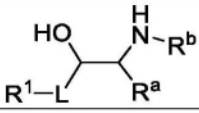
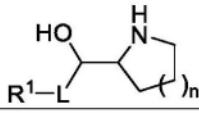
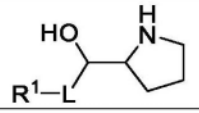
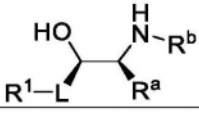
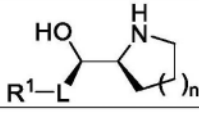
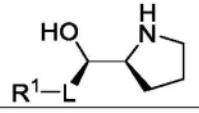
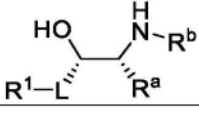
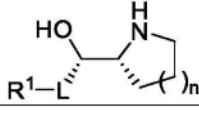
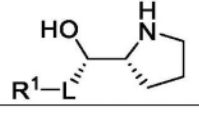
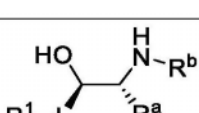
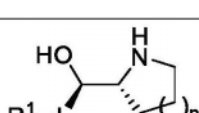
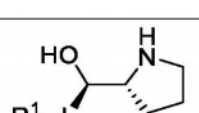
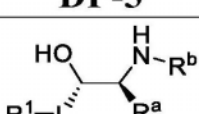
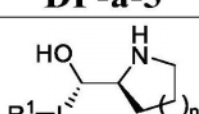
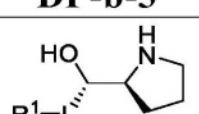
[0114] 在一些实施例中,具有式INT-5的化合物具有INT-5-1或INT-5-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,具有式INT-5-a的化合物具有INT-5-a-1或INT-5-a-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,具有式INT-5的化合物具有INT-5-b-1或INT-5-b-2的结构,其中每个变量独立地如本文所述。

**INT-5-1****INT-5-a-1****INT-5-b-1****INT-5-2****INT-5-a-2****INT-5-b-2**

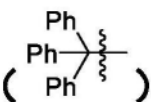
[0115] 在一些实施例中,在所提供的方法中,具有式INT-4的化合物或其盐是具有式INT-4-1、INT-4-a-1、INT-4-b-1的化合物或其盐,并且具有INT-5的化合物分别是具有INT-5-1、INT-5-a-1、或INT-5-b-1的化合物或其盐。在一些实施例中,在所提供的方法中,具有式INT-4的化合物或其盐是具有式INT-4-2、INT-4-a-2、INT-4-b-2的化合物或其盐,并且具有INT-5的化合物分别是具有INT-5-2、INT-5-a-2、或INT-5-b-2的化合物或其盐。在一些实施例中,如本文所述立体选择性地形成产物。

[0116] 在一些实施例中,可以去除化合物,例如具有式P、P-1、P-2、P-3、P-4、P-a、P-a-1、P-a-2、P-a-3、P-a-4、P-b、P-b-1、P-b-2、P-b-3、或P-b-4的结构化合物或其盐的PG。合适的去保护技术在本领域中可用,并且可以根据本披露使用。在一些实施例中,方法包括

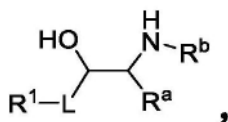
去除保护基团。在一些实施例中,方法包括去除具有式P、P-1、P-2、P-3、P-4、P-a、P-a-1、P-a-2、P-a-3、P-a-4、P-b、P-b-1、P-b-2、P-b-3、或P-b-4的结构的化合物或其盐中的保护基团,以提供分别具有式DP、DP-1、DP-2、DP-3、DP-4、DP-a、DP-a-1、DP-a-2、DP-a-3、DP-a-4、DP-b、DP-b-1、DP-b-2、DP-b-3、或DP-b-4的结构的化合物或其盐,其中每个变量独立地如本文所述。

		
DP	DP-a	DP-b
		
DP-1	DP-a-1	DP-b-1
		
DP-2	DP-a-2	DP-b-2
		
DP-3	DP-a-3	DP-b-3
		
DP-4	DP-a-4	DP-b-4

各种保护/去保护技术对于本领域技术人员是可用的,并且可以根据本披露使用。

例如,在一些实施例中,Trt保护基团  可以在酸性条件下,例如使用HCl去除。

[0117] 本领域技术人员可以将各种制备方法组合以提供多步骤方法。例如,在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式DP的化合物:



DP

或其盐的方法,该方法包括:

(a) 提供具有式INT-2的化合物:



或其盐反应,以提供具有式INT-1的化合物:



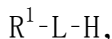
P

[0118] 在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式DP-a的化合物:

**INT-2-a**

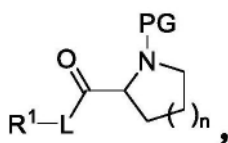
62

(b) 使具有式INT-2-a的化合物或其盐与具有式INT-3的化合物:



INT-3

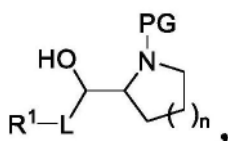
或其盐反应, 以提供具有式INT-1-a的化合物:



INT-1-a

或其盐; 和

(c) 还原具有式INT-1-a的化合物或其盐以提供具有式P-a的化合物:



P-a

或其盐, 其中该具有式INT-1-a的化合物或其盐的还原在还原剂的存在下进行; 和

(d) 使具有式P-a的化合物去保护以提供具有式DP-a的化合物或其盐;

其中:

n是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{A} \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R; 并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C₁₋₃₀脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团, C₆₋₃₀芳基, C₆₋₃₀芳基脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基, 以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基; 或

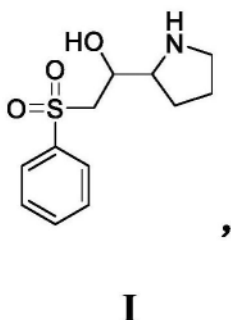
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键; 或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环; 或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这

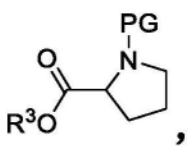
些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

[0119] 在一些实施例中,本披露提供了一种用于制备具有式I的化合物:



或其盐的方法,该方法包括:

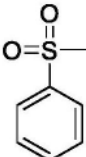
(a) 提供具有式INT-2-b的结构的化合物:



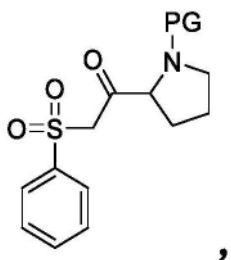
其中:

PG是氨基保护基团;

R³是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;

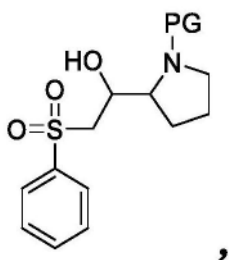
(b) 使具有式INT-2-b的化合物或其盐与  或其盐反应以提供具有式INT-1-c

的化合物:



或其盐;和

(c) 还原具有式INT-1-c的化合物以提供具有式P-I的化合物:

**P-c**

或其盐,其中该具有式INT-1-c的化合物或其盐的还原在还原剂的存在下进行;和
(d) 使具有式P-c的化合物或其盐去保护以提供所述具有式I的化合物或其盐。

[0120] 本领域技术人员在阅读本披露后将理解,可以根据本披露使用各种技术(例如,试剂、条件等)进行各种反应。某些有用的技术在本文中作为实例描述。

还原

[0121] 根据本披露,对于本领域技术人员可用各种还原技术进行还原反应。除了其他方面,可以使用各种还原剂和相关条件以将具有式INT-1的化合物或其盐转化为具有式P的化合物或其盐。

[0122] 在一些实施例中,还原剂是氢化物化合物。在一些实施例中,还原剂包含BH。在一些实施例中,还原剂是硼氢化物。在一些实施例中,如本文所证实的,还原剂是NaBH₄。在一些实施例中,如本文所证实的,还原剂是LiBH₄。在一些实施例中,还原剂是NaBH₃CN。在一些实施例中,还原剂是LiAlH₄。在一些实施例中,硼氢化物还原剂提供反式氨基醇化合物,例如在还原和/或去保护之后(例如,具有式P-3、P-a-3、P-b-3、P-4、P-a-4、P-b-4、DP-3、DP-a-3、DP-b-3、DP-4、DP-a-4、或DP-b-4的化合物或其盐)。

[0123] 在一些实施例中,例如,具有式INT-1的化合物或其盐的还原在HCOOH或其盐的存在下进行。在一些实施例中,还原在HCOONa的存在下进行。在一些实施例中,还原在HCOOK的存在下进行。在一些实施例中,还原在HCOOLi的存在下进行。在一些实施例中,还原在HCOONH₄的存在下进行。在一些实施例中,还原剂是氢气。

[0124] 在一些实施例中,例如,具有式INT-1的化合物或其盐的还原在H₂的存在下进行。在一些实施例中,例如,具有式INT-1的化合物或其盐的还原在原位产生H₂的试剂的存在下进行。在一些实施例中,在H₂的存在下使用另一种试剂,例如促进、加速或催化由H₂进行的还原的试剂。在一些实施例中,这种试剂是或包含金属。在一些实施例中,这种试剂是或包含金属络合物。在一些实施例中,金属是Ru。在一些实施例中,还原在包含金属和一种或多种配体的试剂的存在下进行。在一些实施例中,还原在包含金属和一种或多种手性配体的试剂的存在下进行。在一些实施例中,手性配体包含磷。在一些实施例中,手性配体包含氮。在一些实施例中,还原是立体选择性的,例如在包含金属(例如,Ru)和一种或多种手性配体的试剂的存在下。本文描述了某些有用的金属络合物。

[0125] 在一些实施例中,还原剂是或包含HCOOH或其盐,并且在如本文所述的金属络合物的存在下使用。在一些实施例中,这种还原技术提供顺式氨基醇化合物,例如在还原和/或去保护之后(例如,具有式P-1、P-a-1、P-b-1、P-2、P-a-2、P-b-2、DP-1、DP-a-1、DP-b-1、DP-2、DP-a-2、或DP-b-2的化合物或其盐)。

金属络合物

[0126] 在一些实施例中,还原在包含金属的试剂的存在下进行。在一些实施例中,这种试剂是包含合适的金属和一种或多种合适的配体的金属络合物。在一些实施例中,金属是过渡金属。在一些实施例中,金属是Ru。在一些实施例中,金属是Rh。在一些实施例中,金属是Pd。在一些实施例中,金属是Fe。在一些实施例中,金属是Co。在一些实施例中,金属是Ni。在一些实施例中,金属是Os。在一些实施例中,金属是Ir。在一些实施例中,金属是Pt。

[0127] 在一些实施例中,金属络合物包含一种或多种氮配体。在一些实施例中,配体是 $\text{NHR}^{\text{M}1}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(-)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}2}$,其中 $\text{R}^{\text{M}1}$ 和 $\text{R}^{\text{M}2}$ 中的每一个独立地是如本文所述的R,并且每个 $-\text{CH}_2-$ 独立地如本文所述。在一些实施例中,配体是 $\text{NHR}^{\text{M}1}-\text{C}(\text{R}^{\text{M}3})_2-\text{C}(\text{R}^{\text{M}4})_2-\text{N}(-)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}2}$,其中 $\text{R}^{\text{M}1}$ 、 $\text{R}^{\text{M}2}$ 、 $\text{R}^{\text{M}3}$ 和 $\text{R}^{\text{M}4}$ 中的每一个独立地是如本文所述的R,并且每个 $-\text{CH}_2-$ 独立地如本文所述。在一些实施例中,配体是 $\text{NHR}^{\text{M}1}-\text{CHR}^{\text{M}3}-\text{CHR}^{\text{M}4}-\text{N}(-)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}2}$,其中 $\text{R}^{\text{M}1}$ 、 $\text{R}^{\text{M}2}$ 、 $\text{R}^{\text{M}3}$ 和 $\text{R}^{\text{M}4}$ 中的每一个独立地是如本文所述的R,并且每个 $-\text{CH}_2-$ 独立地如本文所述。在一些实施例中,金属络合物包含 $\text{Ru}[\text{NHR}^{\text{M}1}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(-)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}2}](\text{R}^{\text{M}5})(\text{R}^{\text{M}6}-\text{R}^{\text{M}7})$ 或其盐或具有 $\text{Ru}[\text{NHR}^{\text{M}1}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(-)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}2}](\text{R}^{\text{M}5})(\text{R}^{\text{M}6}-\text{R}^{\text{M}7})$ 或其盐的结构,其中每个 $-\text{CH}_2-$ 是独立地任选地被取代,并且每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,金属络合物包含 $\text{Ru}[\text{NHR}^{\text{M}1}-\text{C}(\text{R}^{\text{M}3})_2-\text{C}(\text{R}^{\text{M}4})_2-\text{N}(-)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}2}](\text{R}^{\text{M}5})(\text{R}^{\text{M}6}-\text{R}^{\text{M}7})$ 或其盐或具有 $\text{Ru}[\text{NHR}^{\text{M}1}-\text{C}(\text{R}^{\text{M}3})_2-\text{C}(\text{R}^{\text{M}4})_2-\text{N}(-)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}2}](\text{R}^{\text{M}5})(\text{R}^{\text{M}6}-\text{R}^{\text{M}7})$ 或其盐的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,金属络合物包含 $\text{Ru}[\text{NHR}^{\text{M}1}-\text{CHR}^{\text{M}3}-\text{CHR}^{\text{M}4}-\text{N}(-)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}2}](\text{R}^{\text{M}5})(\text{R}^{\text{M}6}-\text{R}^{\text{M}7})$ 或其盐或具有 $\text{Ru}[\text{NHR}^{\text{M}1}-\text{CHR}^{\text{M}3}-\text{CHR}^{\text{M}4}-\text{N}(-)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}2}](\text{R}^{\text{M}5})(\text{R}^{\text{M}6}-\text{R}^{\text{M}7})$ 或其盐的结构,其中每个变量独立地如本文所述。

[0128] 在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}1}$ 是-H。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}1}$ 不是-H。

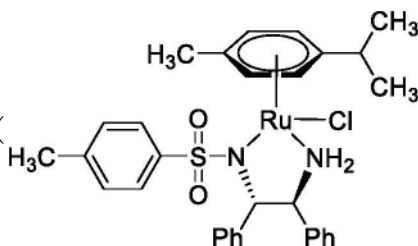
[0129] 在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}2}$ 是-H。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}2}$ 不是-H。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}2}$ 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}2}$ 是对甲基苯基。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}2}$ 是五氟苯基。

[0130] 在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}3}$ 不是-H。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}3}$ 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}3}$ 是苯基。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}4}$ 不是-H。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}4}$ 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}4}$ 是苯基。在一些实施例中, $-\text{NHR}^{\text{M}1}$ 和 $-\text{N}(-)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{M}2}$ 是反式的。在一些实施例中,试剂富集立体异构体。在一些实施例中,试剂是立体异构纯的。

[0131] 在一些实施例中,金属络合物包含为卤素的配体 $\text{R}^{\text{M}5}$ 。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}5}$ 是-Cl。

[0132] 在一些实施例中,金属络合物包含配体 $\text{R}^{\text{M}6}-\text{H}$,其中 $\text{R}^{\text{M}6}$ 是R,其中R是如本文所述的任选地经取代的芳基或杂芳基。在一些实施例中,金属络合物包含配体 $\text{R}^{\text{M}6}-\text{R}^{\text{M}7}$,其中 $\text{R}^{\text{M}6}$ 是R,其中R是如本文所述的任选地经取代的芳基或杂芳基,并且 $\text{R}^{\text{M}7}$ 是如本文所述的R。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}7}$ 是-H。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}7}$ 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}7}$ 是甲基。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}7}$ 是异丙基。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}6}$ 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}6}-\text{H}$ 是对伞花烃。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}6}-\text{H}$ 是均三甲苯。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}7}$ 和 $\text{R}^{\text{M}1}$ 合在一起形成接头,例如,具有1-3个杂原子的任选地经取代的二价 C_{1-6} 直链或支链脂肪族或杂脂肪族基团。在一些实施例中, $\text{R}^{\text{M}7}$ 和 $\text{R}^{\text{M}1}$ 合在一起形成具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的二价 C_{1-6} 直链或支链脂肪族或杂脂肪族基团。在一些实施例中,接头是任选地经取代的 $-(\text{CH}_2)_m-$,其中m是1-6。在一些实施例中,接头是 $-(\text{CH}_2)_n-$,其中n是6。在一些实施例中,m是1。在一些实施例中,m是2。在一些实施例中,m是3。在一些实施例中,m是4。在一些实施例中,m是5。在一些实施例中,m是6。

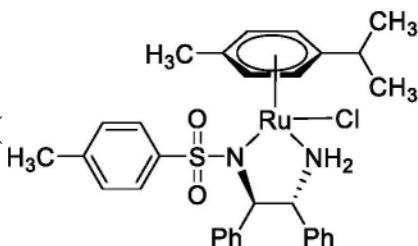
[0133] 在一些实施例中,试剂是N-[(1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基-乙基]-4-甲基-苯磺酰胺;氯钌;1-异丙基-4-甲基-苯(



或Ru-[(S,S)-Ts-DPEN]或

RuCl(对伞花烃) [(S,S)-Ts-DPEN], CAS#:192139-90-5)。

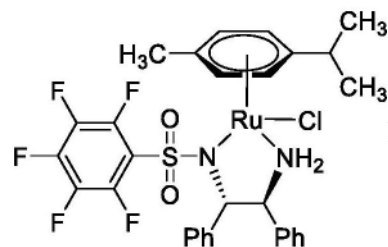
[0134] 在一些实施例中,试剂是N-[(1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙基]-4-甲基-苯磺酰胺;氯钌;1-异丙基-4-甲基-苯(



或Ru-[(R,R)-Ts-DPEN]或

RuCl(对伞花烃) [(R,R)-Ts-DPEN], CAS#:192139-92-7)。

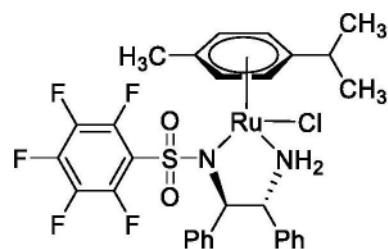
[0135] 在一些实施例中,试剂是[N-[(1S,2S)-2-(氨基-κN)-1,2-二苯基乙基]-2,3,4,5,6-五氟苯磺酰胺合-κN]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]-钌(



或RuCl(对伞花烃) [(S,S)-Fsdpen]或RuCl[(S,S)-FsDPEN](对

伞花烃), CAS#:1026995-72-1)。

[0136] 在一些实施例中,试剂是[N-[(1R,2R)-2-(氨基-κN)-1,2-二苯基乙基]-2,3,4,5,6-五氟苯磺酰胺合-κN]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]-钌(



或RuCl(对伞花烃) [(R,R)-Fsdpen]或RuCl[(R,R)-FsDPEN](对

伞花烃), CAS#:1026995-71-0)。

[0137] 在一些实施例中,试剂是RuCl[(S,S)-TsDPEN](均三甲苯)。在一些实施例中,试剂是RuCl[(R,R)-TsDPEN](均三甲苯)。

[0138] 在一些实施例中,试剂是[(R,R)-Teth-TsDpen RuCl]。在一些实施例中,试剂是[(S,S)-Teth-TsDpen RuCl]。

[0139] 在一些实施例中,试剂(例如,包含金属的试剂)以约或不超过约1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.05、0.04、0.03、0.025、0.02、0.01、或0.005当量的待还原化合物的量使用。在一些实施例中,试剂以约或不超过约0.05当量的量使用。在一些实施例

中,试剂以约或不超过约0.025当量的量使用。在一些实施例中,试剂以约或不超过约0.01当量的量使用。

[0140] 在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(S,S)-Ts-DPEN]以约或不超过约0.05当量的量使用。在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(S,S)-Ts-DPEN]以约或不超过约0.025当量的量使用。在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(S,S)-Ts-DPEN]以约或不超过约0.01当量的量使用。

[0141] 在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Ts-DPEN]以约或不超过约0.05当量的量使用。在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Ts-DPEN]以约或不超过约0.025当量的量使用。在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Ts-DPEN]以约或不超过约0.01当量的量使用。

[0142] 在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(S,S)-Fsdpen]以约或不超过约0.05当量的量使用。在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(S,S)-Fsdpen]以约或不超过约0.025当量的量使用。在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(S,S)-Fsdpen]以约或不超过约0.01当量的量使用。

[0143] 在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Fsdpen]以约或不超过约0.05当量的量使用。在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Fsdpen]以约或不超过约0.025当量的量使用。在一些实施例中,RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Fsdpen]以约或不超过约0.01当量的量使用。

选择性

[0144] 在一些实施例中,所提供的技术提供了高选择性。例如,在各种实施例中,以高选择性形成产物。在一些实施例中,以高立体选择性形成手性元素,例如手性中心。在一些实施例中,立体选择性是或包括非对映选择性。在一些实施例中,选择性是或包括对映选择性。在一些实施例中,选择性是或包括某些立体异构体(例如,非对映异构体、对映异构体等)的选择性转化。在一些实施例中,选择性是或包括对映异构体的选择性转化。在一些实施例中,选择性是或包括非对映异构体的选择性转化。在一些实施例中,选择性是或包括某些立体异构体的选择性产生。在一些实施例中,选择性是或包括某些非对映异构体的选择性产生。在一些实施例中,选择性是或包括某些对映异构体的选择性产生。在一些实施例中,本披露的反应条件不会引起手性中心的差向异构化(例如,在一些实施例中,小于约5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.2%、或0.1%;在一些实施例中,没有可检测的差向异构化)。

[0145] 在一些实施例中,选择性呈现为比率,例如手性中心的两种潜在构型(例如,R或S)或化合物的两种形式(例如,反式或顺式)的比率。在一些实施例中,比率为约或至少约1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、25:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1、100:1、200:1、500:1或更大。在一些实施例中,选择性呈现为非对映异构体过量(de)和/或对映异构体过量(ee)。在一些实施例中,de是 $|D1-D2|$,其中D1和D2是组合物中两种非对映异构体的摩尔分数($D1+D2=1$)。在一些实施例中,de是 $|D1-D2|$,其中D1和D2是反应中形成的两种非对映异构体的摩尔分数产率($D1+D2=1$)。在一些实施例中,ee是 $|F1-F2|$,其中F1和F2是组合物中两种对映异构体的摩尔分数($F1+F2=1$)。在一些实施例中,ee是 $|F1-F2|$,其中F1和F2是反应中形成的两种对映异构体的摩尔分数产率($F1+F2=1$)。在一些实施例中,所提供的技术可以提供处于或高于某些水平的de和/或ee。在一些实施例中,选择性呈现为产物纯度。在

一些实施例中,产物具有处于或高于某些水平的纯度。在一些实施例中,产物具有处于或高于某些水平的某些非对映异构体纯度。在一些实施例中,产物具有处于或高于某些水平的某些对映异构体纯度。在一些实施例中,产物具有处于或高于某些水平的某些立体纯度。在一些实施例中,水平为约或至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或99.5%。在一些实施例中,水平为约或至少约80%。在一些实施例中,水平为约或至少约85%。在一些实施例中,水平为约或至少约90%。在一些实施例中,水平为约或至少约95%。在一些实施例中,水平为约或至少约97%。在一些实施例中,水平为约或至少约99%。

[0146] 在一些实施例中,-OH和-N(PG)-在还原产物中是顺式的。在一些实施例中,-OH和-N(PG)-在还原产物中是顺式的,并且顺式产物以约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的选择性形成。在一些实施例中,选择性为约90%或更高。在一些实施例中,选择性为约94%或更高。在一些实施例中,选择性为约95%或更高。在一些实施例中,选择性为约96%或更高。

[0147] 在一些实施例中,-OH和-N(PG)-在还原产物中是反式的。在一些实施例中,-OH和-N(PG)-在还原产物中是反式的,并且反式产物以约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的选择性形成。在一些实施例中,选择性为约90%或更高。在一些实施例中,选择性为约94%或更高。在一些实施例中,选择性为约95%或更高。在一些实施例中,选择性为约96%或更高。

[0148] 在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.7%、或99.9%。在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约85%。在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约85%。在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约90%。在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约95%。在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约96%。在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约97%。在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约98%。在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约99%。在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约99.7%。在一些实施例中,化合物的纯度是或大于约99.9%。

[0149] 各种化学反应典型地在溶剂体系的存在下进行。在一些实施例中,溶剂体系是单一溶剂。在一些实施例中,溶剂体系是或包含几种溶剂的混合物。在一些实施例中,溶剂是极性的。在一些实施例中,溶剂是非极性的。在一些实施例中,溶剂是质子性的。在一些实施例中,溶剂是非质子性的。在一些实施例中,溶剂是极性的,但不是质子性的。用于各种反应的合适的溶剂体系对于本领域技术人员是可用的,并且可以根据本披露使用。例如,在一些实施例中,例如,具有式INT-1的化合物或其盐的还原在质子性溶剂的存在下进行。在一些实施例中,例如,具有式INT-1的化合物或其盐的还原在两种或更多种质子性溶剂的组合的存在下进行。在一些实施例中,质子性溶剂是甲醇。在一些实施例中,质子性溶剂是乙醇。在一些实施例中,溶剂体系是或包含甲醇。在一些实施例中,溶剂体系是或包含乙醇。

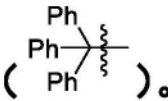
[0150] 在一些实施例中,反应在高于或低于或约标准环境温度(25℃)的温度下进行,或进行一段时间。在一些实施例中,反应温度低于标准环境温度。在一些实施例中,温度为约或不超过约-78℃、-60℃、-50℃、-40℃、-30℃、-20℃、-10℃、0℃或10℃。在一些实施例中,温度为约或不超过约10℃。在一些实施例中,温度为约或不超过约15℃。在一些实施例中,

温度为约或不超过约20℃。在一些实施例中,反应温度为约标准环境温度。在一些实施例中,反应温度高于标准环境温度。在一些实施例中,反应温度为约或至少约35℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃、100℃、或100℃。在一些实施例中,反应包括在沸腾溶剂体系中,例如在醚、甲苯等中回流。在一些实施例中,温度在反应过程期间变化,例如从较低温度升高到较高温度,从较高温度降低到较低温度,或两者。

[0151] 将各种式中的各种变量的某些实施例在本文中作为实例描述。本领域技术人员在阅读本披露后将能够为每个变量选择实施例并将它们组合;这样的组合在本披露的范围内。

PG

[0152] 合适的保护基团是本领域技术人员广泛已知的,并且可以如本文所述使用。在一些实施例中,如本文所述,氨基基团被保护,使得各种反应可以如所述进行。在一些实施例中,基团(例如,氨基基团)的保护减少或防止反应被这种基团干扰,和/或减少或防止在这种基团处的反应。在一些实施例中,保护基团(例如,氨基保护基团)是-C(O)R'。氨基保护基团是-C(O)R,其中R是如本文所述。在一些实施例中,其是-C(O)OR,例如Boc。在一些实施例中,其是-S(O)₂R,其中R是如本文所述。在一些实施例中,其是R,其中R不是氢。在一些实施例中,其是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,其是任选地经取代的甲基,其中一个或多个取代基是芳香族基团。在一些实施例中,其是任选地经取代的苄基。在一些实施例中,其是-CH₂-R,其中-CH₂-是任选地经取代的,并且R如本文所述且不是-H。在一些实施例中,其是-CH₂-R,其中-CH₂-是任选地经取代的,并且R是选自C₆₋₁₀芳基和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中,其是-CH₂-R,其中-CH₂-是任选地经取代的,并且R是选自苯基和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中,其是-CH₂-R,其中-CH₂-是任选地经取代的,并且R是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,其是-CH(R)₂,其中每个R独立地如本文所述并且不是-H。在一些实施例中,其是-CH(R)₂,其中每个R独立地是选自C₆₋₁₀芳基和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中,其是-CH(R)₂,其中每个R独立地是选自苯基和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中,其是-CH(R)₂,其中每个R独立地是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,其是-C(R)₃,其中每个R独立地如本文所述并且不是-H。在一些实施例中,其是-C(R)₃,其中每个R独立地是选自C₆₋₁₀芳基和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中,其是-C(R)₃,其中每个R独立地是选自苯基和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中,其是-C(R)₃,其中每个R独立地是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,其是-Trt

().

[0153] 用于引入和去除保护基团的技术是广泛已知的,并且可以根据本披露使用。例如,在一些实施例中,保护基团如Boc、Trt等可以通过使用酸去除。

L

[0154] 在一些实施例中,L是-CH₂-。在一些实施例中,L是经取代的-CH₂-。在一些实施例中,L是经一个或两个合适的取代基取代的-CH₂-。在一些实施例中,L是单取代的。在一些实

施例中,L是二取代的。在一些实施例中,L是-CH(CN)-。

R^1

[0155] 在一些实施例中, R^1 是如本文所述的R。在一些实施例中, R^1 是-H。在一些实施例中, R^1 不是-H。

[0156] 在一些实施例中, R^1 是-P(O)(R^2)₂,其中每个 R^2 独立地如本文所述。在一些实施例中,至少一个 R^2 不是-H。在一些实施例中,每个 R^2 不是-H。在一些实施例中,至少一个 R^2 是-OR。在一些实施例中,至少一个 R^2 是-OR,其中R是如本文所述并且不是-H。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是-OR。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是-OR,其中R是如本文所述并且不是-H。在一些实施例中,至少一个 R^2 独立地是-N(R')₂,其中每个 R' 独立地如本文所述。在一些实施例中,至少一个 R^2 独立地是-N(R)₂,其中每个R独立地如本文所述。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是-N(R')₂,其中每个 R' 独立地如本文所述。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是-N(R)₂,其中每个R独立地如本文所述。在一些实施例中,至少一个 R^2 是如本文所述的

$-\text{A}-(R^s)_t$ 在一些实施例中,每个 R^2 独立地是如本文所述的 $-\text{A}-(R^s)_t$ 。

[0157] 在一些实施例中, R^1 是-S(O)₂ R^2 。在一些实施例中, R^2 是如本文所述的R。在一些实施例中, R^2 是如本文所述的R并且不是-H。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的C₁₋₁₀脂肪族基团。在一些实施例中, R^2 是C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中, R^2 是C₁₋₆烷基。在一些实施例中, R^2 是甲基。在一些实施例中, R^2 是乙基。在一些实施例中, R^2 是正丙基。在一些实施例中, R^2 是异丙基。在一些实施例中, R^2 是正丁基。在一些实施例中, R^2 是环丁基。在一些实施例中, R^2 是环戊基。在一些实施例中, R^2 是环丙基。在一些实施例中, R^2 是环己基。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R^2 是苯基。在一些实施例中, R^2 是-OR。在一些实施例中, R^2 是-OR,其中R不是-H。在一些实施例中, R^2 是-N(R')₂,其中每个 R' 独立地如本文所述。在一些实施例中, R^2 是-N(R)₂,其中每个R独立地如本文所述。在一些实施例中, R^2 是-

NMe₂。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{A}-(R^s)_t$ 在一些实施例中,环A是任选地经取代的苯环(如

本领域技术人员所理解的,除-S(O)₂-和一个或多个 R^s 基团外)。 R^s 和t的各种有用的实施例在本文中作为实例描述。在一些实施例中, R^1 是-S(O)₂ R^2 ,其中 R^2 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R^1 是-S(O)₂ R^2 ,其中 R^2 是苯基。

[0158] 在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地如本文所述。在一些实施例中,每个R不是-H。在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地是任选地经取代的C₁₋₃₀脂肪族基团。在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地是任选地经取代的C₁₋₁₀脂肪族基团。在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、和环己基的组。在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地是任选地经取代的C₁₋₄脂肪族基团。在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地是甲基。在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地是乙基。在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地是丙基。在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地是异丙基。在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地是正丁基。在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地是叔丁基。

[0159] 在一些实施例中, R^1 是-Si(R)₃,其中每个R独立地是选自C₁₋₃₀脂肪族基团和C₆₋₃₀芳

基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$, 其中每个 R 独立地是选自 C_{1-10} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$, 其中每个 R 独立地是选自 C_{1-4} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$, 其中每个 R 独立地是选自 C_{1-4} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团, 其中该取代基是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、或 $-\text{N}(\text{R}')_2$, 其中 R' 是如本文所述。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$, 其中每个 R 独立地是 C_{1-4} 脂肪族基团或任选地经取代的苯基, 其中该取代基是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、或 $-\text{N}(\text{R}')_2$, 其中 R' 是如本文所述。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$, 其中每个 R 独立地是 C_{1-4} 脂肪族基团或苯基。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$, 其中一个 R 基团是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团, 并且另外两个独立地是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{Ph})_2\text{Me}$ 。

R^2

[0160] 在一些实施例中, R^2 是如本文所述的 R 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{H}$ 。在一些实施例中, R^2 不是 $-\text{H}$ 。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的 C_{1-10} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^2 是 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^2 是甲基。在一些实施例中, R^2 是乙基。在一些实施例中, R^2 是异丙基。在一些实施例中, R^2 是正丁基。在一些实施例中, R^2 是环丁基。在一些实施例中, R^2 是环戊基。在一些实施例中, R^2 是环己基。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R^2 是苯基。

[0161] 在一些实施例中, R^2 是 $-\text{OR}$ 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{OH}$ 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{OR}$, 其中 R 不是 $-\text{H}$ 。在一些实施例中, R 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

[0162] 在一些实施例中, R^2 是 $-\text{N}(\text{R}')_2$, 其中每个 R' 独立地如本文所述。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{NHR}'$, 其中 R' 是如本文所述。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{N}(\text{R})_2$, 其中每个 R 独立地如本文所述。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{NHR}$, 其中 R 是如本文所述。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{NH}_2$ 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{N}(\text{R})_2$, 其中每个 R 独立地是 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{NMe}_2$ 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{N}(\text{Me})\text{Et}$ 。

[0163] 在一些实施例中, R^2 是如本文所述的 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$ 。

[0164] 在一些实施例中, 一个出现的 R^2 是 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$ 。在一些实施例中, t 是 1 并且环 A 是

任选地经取代的 $-\text{C}_6\text{H}_4-$ 。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的 $-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{R}^s)_t$ 。在一些实

施例中, 一个出现的 R^2 是 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$, 另一个出现的 R^2 是 $-\text{OR}$ 。在一些实施例中, 一个出现的

R^2 是 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$, 另一个出现的 R^2 是 $-\text{R}$ 。

环 A

[0165] 如本文所述, 环 A 是任选地经取代的 (除与其键合的基团 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$ 以及一个或多个 R^s 基团外)。在一些实施例中, 环 A 是经取代的。在一些实施例中, 环 A 是未取代的。

[0166] 在一些实施例中, 环 A 是具有 0-5 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取

代的5-10元芳香族环。在一些实施例中,环A是具有0-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的5-6元芳香族环。在一些实施例中,环A是任选地经取代的苯环。在一些实施例中,环A是苯环。在一些实施例中,环A是任选地经取代的10元双环芳基环。在一些实施例中,环A是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5-9元杂芳基环。在一些实施例中,环A是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。在一些实施例中,环A是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在一些实施例中,环A是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的9元双环杂芳基环。在一些实施例中,杂原子是氮。在一些实施例中,环A是被保护的。

R^S

[0167] 在一些实施例中,出现的 R^S 是如本文所述的 R' 。在一些实施例中,出现的 R^S 是如本文所述的 R 。在一些实施例中,出现的 R^S 是-H。在一些实施例中,出现的 R^S 是不是-H。在一些实施例中,每个出现的 R^S 不是-H。

[0168] 在一些实施例中,出现的 R^S 是如本文所述的 R 并且不是-H。例如,在一些实施例中,其是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。在一些实施例中,其是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,其是任选地经取代的杂芳基,例如,具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基。

[0169] 在一些实施例中,出现的 R^S 是卤素。在一些实施例中,出现的 R^S 是F。在一些实施例中,出现的 R^S 是Cl。在一些实施例中,出现的 R^S 是Br。在一些实施例中,出现的 R^S 是I。在一些实施例中,出现的 R^S 是-CN。

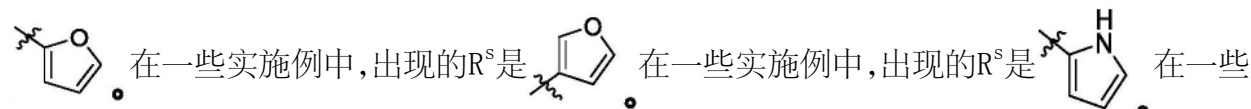
[0170] 在一些实施例中,出现的 R^S 是 $C(O)OR'$,其中 R' 是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。在一些实施例中,出现的 R^S 是 $C(O)OR$,其中 R 是如本文所述。在一些实施例中,出现的 R^S 是 $C(O)OR$,其中 R 是如本文所述并且不是-H。在一些实施例中,出现的 R^S 是 $-C(O)OMe$ 。在一些实施例中,出现的 R^S 是 $-C(O)OEt$ 。

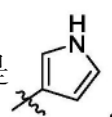
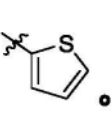
[0171] 在一些实施例中,出现的 R^S 是 $-OR'$,其中 R' 是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。在一些实施例中, R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中,出现的 R^S 是-OH。在一些实施例中,出现的 R^S 是-OR,其中 R 是如本文所述并且不是-H。在一些实施例中,出现的 R^S 是-OMe。在一些实施例中,出现的 R^S 是-OEt。在一些实施例中,出现的 R^S 是-O-丙基。在一些实施例中,出现的 R^S 是-O-异丙基。在一些实施例中,出现的 R^S 是-O-丁基。在一些实施例中,出现的 R^S 是-O-叔丁基。在一些实施例中,出现的 R^S 是-O- CH_2 -Ph。在一些实施例中,出现的 R^S 是-O-Ph。

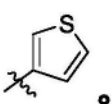
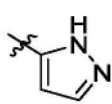
[0172] 在一些实施例中,出现的 R^S 是 $-N(R')_2$,其中 R' 是-H或选自以下的任选地经取代的

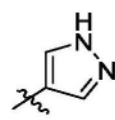
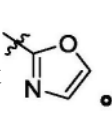
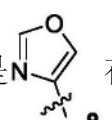
基团： C_{1-30} 脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团， C_{6-30} 芳基， C_{6-30} 芳基脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。在一些实施例中，每个 R' 独立地是H或任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中，出现的 R^s 是 $-NH_2$ 。在一些实施例中，出现的 R^s 是 $-N(R)_2$ ，其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中，出现的 R^s 是 $-NHMe$ 。在一些实施例中，出现的 R^s 是 $-NMe_2$ 。在一些实施例中，出现的 R^s 是 $-NHEt$ 。在一些实施例中，出现的 R^s 是 $-N(Et)_2$ 。

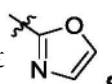
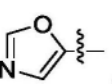
[0173] 在一些实施例中，出现的 R^s 是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。在一些实施例中，其是任选地经取代的苯基。在一些实施例中，其是苯基。在一些实施例中，出现的 R^s 是具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。在一些实施例中，出现的 R^s 是



实施例中，出现的 R^s 是
  在一些实施例中，出现的 R^s 是
  在一些实施例中，出现

的 R^s 是
  在一些实施例中，出现的 R^s 是
  在一些实施例中，出现的 R^s 是

 在一些实施例中，出现的 R^s 是
  在一些实施例中，出现的 R^s 是
  在一些

实施例中，出现的 R^s 是
  在一些实施例中，出现的 R^s 是
 

t

[0174] 在一些实施例中，t是0。在一些实施例中，t是1-5。在一些实施例中，t是1。在一些实施例中，t是2。在一些实施例中，t是3。在一些实施例中，t是4。在一些实施例中，t是5。

n

[0175] 在一些实施例中，n是0。在一些实施例中，n是1。在一些实施例中，n是2。在一些实施例中，n是3。

环B

[0176] 在一些实施例中， R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B。在一些实施例中，环B是任选地经取代的（除键合至 R^a 所键合的氮原子和 R^b 所键合的碳原子的基团外）。在一些实施例中，环B是经取代的。在一些实施例中，环B是未取代的。

[0177] 在一些实施例中，环B是4-15、4-12、4-10、或4-7元的。在一些实施例中，环B是4元的。在一些实施例中，环B是5元的。在一些实施例中，环B是6元的。在一些实施例中，环B是7元的。在一些实施例中，环B是8元的。在一些实施例中，环B是9元的。在一些实施例中，环B是10元的。在一些实施例中，环B是11元的。在一些实施例中，环B是12元的。在一些实施例中，环B是13元的。在一些实施例中，环B是14元的。在一些实施例中，环B是15元的。

[0178] 在一些实施例中,环B是饱和的。在一些实施例中,环B是部分不饱和的。在一些实施例中, R^a 所键合的碳是 sp^3 。

[0179] 在一些实施例中,环B是单环的。在一些实施例中,环B是双环的。在一些实施例中,环B是多环的。在一些实施例中,每个单环单元独立地是具有0-5个杂原子的3-10(例如,3-7、4-7、3-6、3、4、5、6、7、8、9、或10)元饱和、部分饱和或芳香族环。在一些实施例中,每个单环单元独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和、部分不饱和或芳香族环。在一些实施例中,每个单环单元独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或芳香族环。在一些实施例中,每个单环单元独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香族环。在一些实施例中,每个单环单元独立地是饱和的或部分不饱和的。在一些实施例中,每个单环单元独立地是饱和的。

[0180] 在一些实施例中,除 R^b 所附接的氮原子外,环B具有0个杂原子。在一些实施例中,环B具有1-4个另外的杂原子。在一些实施例中,环B具有1个另外的杂原子。在一些实施例中,环B具有2个另外的杂原子。在一些实施例中,环B具有3个另外的杂原子。在一些实施例中,环B具有4个另外的杂原子。在一些实施例中,每个另外的杂原子独立地选自氮、氧和硫。

[0181] 在一些实施例中,环B是任选地经取代的氮杂环丁烷环。在一些实施例中,环B是任选地经取代的吡咯烷环。在一些实施例中,环B是任选地经取代的哌啶环。

R'

[0182] 在一些实施例中, R' 是如本文所述的R。在一些实施例中, R' 是-H。在一些实施例中, R' 不是-H。

[0183] 在一些实施例中, R' 是-C(O)R,其中R是如本文所述。在一些实施例中, R' 是-C(O)OR,其中R是如本文所述。在一些实施例中, R' 是-C(O)N(R)₂,其中每个R独立地如本文所述。在一些实施例中,两个R基团与它们所附接的氮一起形成如本文所述的环。在一些实施例中, R' 是-S(O)₂R,其中R是如本文所述。在一些实施例中, R' 是-S(O)₂R,其中R是如本文所述且不是-H。

R

[0184] 在一些实施例中,每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-10} 脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团, C_{6-10} 芳基, C_{6-20} 芳基脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-10元杂芳基,以及具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-10元杂环基;或:

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-5个(例如,0、1、2、3、4、或5个)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-15(例如,3-12、3-10、3-8、4-6、5-6、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15)元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-5个(例如,0、1、2、3、4、或5个)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-15(例如,3-12、3-10、3-8、4-6、5-6、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、

14或15)元单环、双环或多环。

[0185] 在一些实施例中,每个R独立地是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-10} 脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团, C_{6-10} 芳基, C_{6-20} 芳基脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-10元杂芳基,以及具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-10元杂环基;或:

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-5个(例如,0、1、2、3、4、或5个)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-15(例如,3-12、3-10、3-8、4-6、5-6、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15)元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-5个(例如,0、1、2、3、4、或5个)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-15(例如,3-12、3-10、3-8、4-6、5-6、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15)元单环、双环或多环。

[0186] 在一些实施例中,每个R独立地是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-10} 脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团, C_{6-10} 芳基, C_{6-20} 芳基脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元杂芳基,以及具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-10元杂环基;或:

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-5个(例如,0、1、2、3、4、或5个)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的3-15(例如,3-12、3-10、3-8、4-6、5-6、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15)元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-5个(例如,0、1、2、3、4、或5个)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的3-15(例如,3-12、3-10、3-8、4-6、5-6、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15)元单环、双环或多环。

[0187] 在一些实施例中,每个R独立地是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-10} 脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团, C_{6-10} 芳基, C_{6-20} 芳基脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元杂芳基,以及具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-10元杂环基。

[0188] 在一些实施例中,R是-H。在一些实施例中,R不是-H。

[0189] 在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-30} (例如, C_{1-25} 、 C_{1-20} 、 C_{1-15} 等)脂肪族基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-10} 脂肪族基团。在一些实施例中,脂肪族基团是烷基基团。在一些实施例中,R是 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中,R是 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的甲基。在一些实施例中,R是任选地经取代的乙基。在一些实施例中,R是任选地经取代的正丙基。在一些实施例中,R是任选地经取代的异丙基。在一些实施例中,

中,R是正丁基。在一些实施例中,R是叔丁基。在一些实施例中,R是戊基。在一些实施例中,R是己基。

[0190] 在一些实施例中,脂肪族基团是或包括环脂肪族环。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{3-30} (例如, C_{3-25} 、 C_{3-20} 、 C_{3-15} 、 C_{4-10} 、 C_{3-9} 、 C_{3-7} 、或3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30等)环脂肪族基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{3-10} 环脂肪族基团。在一些实施例中,脂肪族基团是环烷基基团。在一些实施例中,环脂肪族基团是单环的。在一些实施例中,其是双环的。在一些实施例中,其是多环的。在一些实施例中,每个单环单元独立地是3-10(例如, C_{4-10} 、 C_{3-9} 、 C_{3-7} 、或3、4、5、6、7、8、9、或10等)元环脂肪族环。在一些实施例中,环脂肪族基团是饱和的。在一些实施例中,其是部分不饱和的。在一些实施例中,R是任选地经取代的环丙基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环丁基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环戊基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环己基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环庚基。

[0191] 在一些实施例中,R是具有1-10个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的 C_{1-30} (例如, C_{1-25} 、 C_{1-20} 、 C_{1-15} 等)杂脂肪族基团。在一些实施例中,R是具有1-10个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的 C_{1-30} (例如, C_{1-25} 、 C_{1-20} 、 C_{1-15} 等)杂脂肪族基团。在一些实施例中,R是具有1-5个(例如,1、2、3、4、或5个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 C_{1-15} 杂脂肪族基团。在一些实施例中,R是具有1-5个(例如,1、2、3、4、或5个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团。在一些实施例中,R是具有1-2个(例如,1、2、3、4、或5个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团。在一些实施例中,R是有一个选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团。在一些实施例中,杂原子是氮。在一些实施例中,杂原子是氧。在一些实施例中,杂原子是硫。

[0192] 在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{6-30} (例如, C_{6-30} 、 C_{6-20} 、 C_{6-10} 等)芳基。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-10} 芳基。在一些实施例中,芳基环是单环的。在一些实施例中,芳基环是双环的。在一些实施例中,芳基环是多环的。在一些实施例中,每个单环单元独立地是6元芳香族环。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,R是苯基。在一些实施例中,R是任选地经取代的10元芳基。在一些实施例中,R是任选地经取代的萘基。在一些实施例中,R是萘基。

[0193] 在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{6-30} (例如, C_{7-30} 、 C_{7-20} 、 C_{7-15} 等)芳基脂肪族基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-20} 脂肪族基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-15} 脂肪族基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 脂肪族基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯基- C_{1-15} 脂肪族基团。合适的芳基和脂肪族基团包括上述的那些。

[0194] 在一些实施例中,R是具有1-10个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} (例如, C_{7-30} 、 C_{7-20} 、 C_{7-15} 等)芳基杂脂肪族基团。在一些实施例中,R是具有1-10个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-20} 杂脂肪族基团。在一些实施例中,R是具有1-10个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取

代的C₆₋₁₀芳基-C₁₋₂₀杂脂肪族基团。在一些实施例中,R是具有1-10个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的C₆₋₁₀芳基-C₁₋₁₅杂脂肪族基团。在一些实施例中,R是具有1-5个(例如,1、2、3、4、或5个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的C₆₋₁₀芳基-C₁₋₁₀杂脂肪族基团。在一些实施例中,芳基是苯基。合适的芳基和杂脂肪族基团包括上述的那些。

[0195] 在一些实施例中,R是具有1-10个(例如,1-5、1-4、或1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30(例如,5-25、5-20、5-15、5-10、5-9、或5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30等)元杂芳基。在一些实施例中,R是具有1-4个(例如,1、2、3、或4个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10(例如,5-9、或5或6等)元杂芳基。在一些实施例中,杂芳基环是单环的。在一些实施例中,杂芳基环是双环的。在一些实施例中,杂芳基环是多环的。在一些实施例中,每个单环单元独立地是具有0-4个例如独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元或6元芳香族环,其中至少一个单环单元含有1-4个杂原子。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元单环杂芳基。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元单环杂芳基。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的9元双环杂芳基。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的10元双环杂芳基。在一些实施例中,杂芳基环具有一个杂原子。在一些实施例中,杂芳基环具有两个或更多个杂原子。在一些实施例中,杂芳基环具有三个或更多个杂原子。在一些实施例中,杂芳基环具有四个或更多个杂原子。在一些实施例中,杂原子是氮。在一些实施例中,杂原子是氧。在一些实施例中,杂原子是硫。

[0196] 在一些实施例中,R是具有1-10个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30(例如,3-25、3-20、3-15、3-10、或3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30等)元杂环基。在一些实施例中,R是具有1-10个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-30(例如,3-25、3-20、3-15、3-10、或3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30等)元杂环基。在一些实施例中,R是具有1-5个(例如,1、2、3、4、或5个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-20(例如,3-20、3-15、3-10、或3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20等)元杂环基。在一些实施例中,R是具有1-5个(例如,1、2、3、4、或5个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-10(例如,3、4、5、6、7、8、9、或10等)元杂环基。在一些实施例中,杂环基基团是单环的。在一些实施例中,其是双环的。在一些实施例中,其是多环的。在一些实施例中,每个单环单元独立地是具有1-5个(例如,1、2、3、4、或5个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-10(例如,C₄₋₁₀、C₃₋₉、C₃₋₇、或3、4、5、6、7、8、9、或10等)元杂环基环。在一些实施例中,杂环基基团是饱和的。在一些实施例中,其是部分不饱和的。在一些实施例中,杂环基环具有一个杂原子。在一些实施例中,杂环基环具有两个或更多个杂原子。在一些实施例中,杂环基环具有三个或更多个杂原子。在一些实施例中,杂环基环具有四个或更多个杂原子。在一些实施例中,杂原子是氮。在一些实施例中,杂原子是氧。在一些实施例中,杂原子是硫。

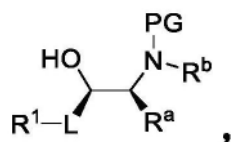
[0197] 在一些实施例中,两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键。在一些实施例

中,附接至相邻原子的两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键。

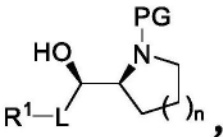
[0198] 在一些实施例中,两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个(例如,0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30(例如,3-25、3-20、3-15、3-10、或3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30等)元单环、双环或多环。在一些实施例中,两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个(例如,0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30(例如,3-25、3-20、3-15、3-10、或3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30等)元单环、双环或多环。

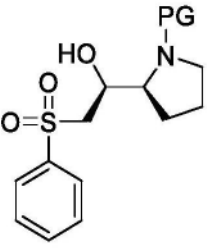
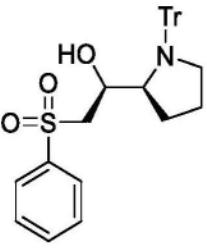
[0199] 如本文所述,在各种情况下,两个或更多个R基团,或者是或可以是R的两个或更多个基团(例如, R^s 、 R' 等),可以与居于它们之间的原子一起形成如本文所述的任选地经取代的环。在一些实施例中,所形成的环是经取代的(除附接至一个或多个居间原子的基团外)。在一些实施例中,所形成的环是未取代的。在一些实施例中,所形成的环是3-30(3-25、3-20、3-15、3-10、3-8、3-6、5-6、或3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30等)元的。在一些实施例中,所形成的环是3元的。在一些实施例中,所形成的环是4元的。在一些实施例中,所形成的环是5元的。在一些实施例中,所形成的环是6元的。在一些实施例中,所形成的环是7元的。在一些实施例中,所形成的环是8元的。在一些实施例中,所形成的环是9元的。在一些实施例中,所形成的环是10元的。在一些实施例中,所形成的环是11元的。在一些实施例中,所形成的环是12元的。在一些实施例中,所形成的环是饱和的。在一些实施例中,所形成的环是部分不饱和的。在一些实施例中,所形成的环是芳香族的。在一些实施例中,所形成的环是单环的。在一些实施例中,其是双环的。在一些实施例中,其是多环的。在一些实施例中,每个单环单元独立地是3-15(例如,3-15、3-10、3-8、3-6、5-6、或3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或15等)元环,其独立地是饱和的、部分不饱和的或芳香族的并具有0-4个杂原子。在一些实施例中,每个单环单元独立地是3-10(例如,3-10、3-8、3-6、5-6、或3、4、5、6、7、8、9、或10等)元环,其独立地是饱和的、部分不饱和的或芳香族的并具有0-4个(例如,0、1、2、3、或4个等)独立地选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施例中,每个单环单元独立地是3-7元的。在一些实施例中,每个单环单元独立地是3-6元的。在一些实施例中,每个单环单元独立地是5-7元的。在一些实施例中,每个单环单元独立地是饱和的或部分不饱和的。在一些实施例中,至少一个单环单元是饱和的。在一些实施例中,至少一个单环单元是部分不饱和的。在一些实施例中,至少一个单环单元是芳香族的。在一些实施例中,所形成的环除了一个或多个居间原子外还具有0-10个(例如,0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个等)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施例中,所形成的环除了一个或多个居间原子外还具有0-5个(例如,0、1、2、3、4、或5个等)独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施例中,不存在另外的杂原子。在一些实施例中,存在一个另外的杂原子。在一些实施例中,存在2个另外的杂原子。在一些实施例中,存在3个另外的杂原子。在一些实施例中,存在4个另外的杂原子。在一些实施例中,存在5个另外的杂原子。在一些实施例中,存在6个或更多个另外的杂原子。在一些实施例中,另外的杂原子是氮。在一些实施例中,另外的杂原子是氧。在一些实施例中,另外的杂原子是硫。

[0200] 在一些实施例中,还原在Ru-[(S,S)-Ts-DPEN]的存在下进行,并且产物是



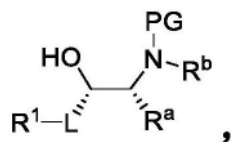
其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,还原在Ru-[(S,S)-Ts-

DPEN]的存在下进行,并且产物是  其中R¹、L、PG和n独立地如本文所述。在一

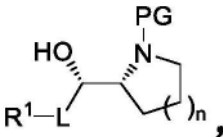
些实施例中,产物是  在一些实施例中,产物是  在一些实施

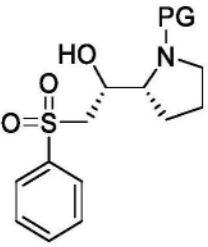
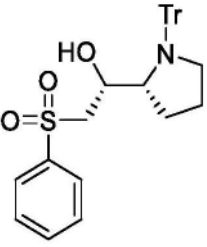
例中,如本文所述立体选择性地形成这种产物。

[0201] 在一些实施例中,还原在Ru-[(R,R)-Ts-DPEN]的存在下进行,并且产物是



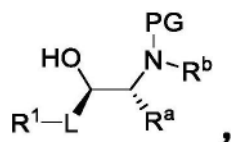
其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,还原在Ru-[(R,R)-Ts-

DPEN]的存在下进行,并且产物是  其中R¹、L、PG和n独立地如本文所述。在一

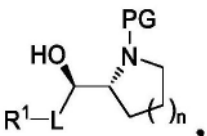
些实施例中,产物是  在一些实施例中,产物是  在一些实施

例中,如本文所述立体选择性地形成这种产物。

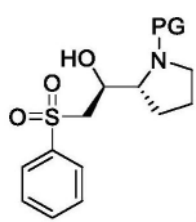
[0202] 在一些实施例中,还原在递送氢化物的试剂的存在下进行,并且产物是



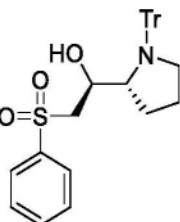
其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,还原在递送氢化物的

试剂的存在下进行,并且产物是  其中R¹、L、PG和n独立地如本文所述。在一些

实施例中,试剂是NaBH₄。在一些实施例中,试剂是LiBH₄。在一些实施例中,产物是



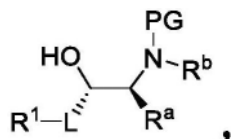
在一些实施例中,产物是



在一些实施例中,如本文所述立体

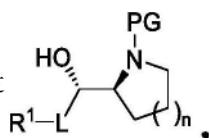
选择性地形成这种产物。

[0203] 在一些实施例中,还原在递送氢化物的试剂的存在下进行,并且产物是



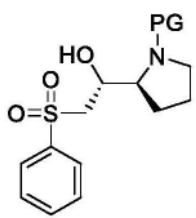
其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,还原在递送氢化物的

试剂的存在下进行,并且产物是

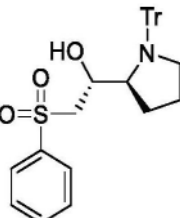


其中R¹、L、PG和n独立地如本文所述。在一些

实施例中,试剂是NaBH₄。在一些实施例中,试剂是LiBH₄。在一些实施例中,产物是



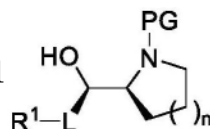
在一些实施例中,产物是



在一些实施例中,如本文所述立体

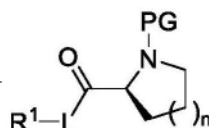
选择性地形成这种产物。

[0204] 在一些实施例中,本披露提供了一种制备具有式P-a-1



的化合物或

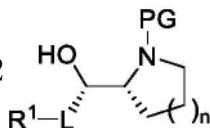
其盐的方法,该方法包括还原具有式INT-1-a-1



的化合物或其盐的步骤。在

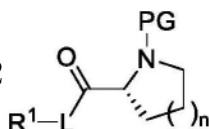
一些实施例中,还原在Ru-[(S,S)-Ts-DPEN]的存在下进行。

[0205] 在一些实施例中,本披露提供了一种制备具有式P-a-2



的化合物或

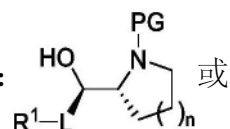
其盐的方法,该方法包括还原具有式INT-1-a-2



的化合物或其盐的步骤。在

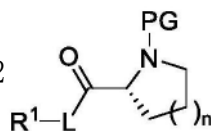
一些实施例中,还原在Ru-[(R,R)-Ts-DPEN]的存在下进行。

[0206] 在一些实施例中,本披露提供了一种制备具有式P-a-3的化合物:



或

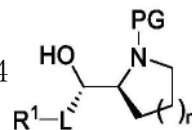
其盐的方法,该方法包括还原具有式INT-1-a-2



的化合物或其盐的步骤。在

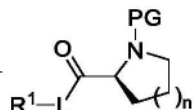
一些实施例中,还原在 NaBH_4 的存在下进行。在一些实施例中,试剂是 LiBH_4 。

[0207] 在一些实施例中,本披露提供了一种制备具有式P-a-4



的化合物或

其盐的方法,该方法包括还原具有式INT-1-a-1



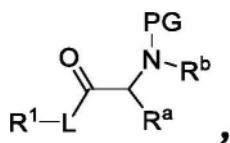
的化合物或其盐的步骤。在

一些实施例中,还原在 NaBH_4 的存在下进行。在一些实施例中,试剂是 LiBH_4 。

某些化合物和组合物

[0208] 在一些实施例中,本披露提供了具有如本文所述的纯度和/或以如本文所述的选择性产生的各种化合物和组合物。

[0209] 在一些实施例中,本披露提供了一种化合物或其盐,该化合物具有式INT-1的结构:



INT-1

其中:

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-\text{CH}_2-$;

R^1 是 R 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、或 $-\text{Si}(\text{R})_3$;

R^2 是 R 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、或 $\text{A}-(\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$;并且

每个 R 独立地是 $-\text{H}$ 或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

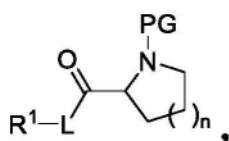
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

[0210] 在一些实施例中，本披露提供了一种具有式INT-1-1的化合物或其盐。在一些实施例中，本披露提供了一种具有式INT-1-2的化合物或其盐。在一些实施例中，具有式INT-1的化合物具有INT-1-a的结构。在一些实施例中，具有式INT-1的化合物具有INT-1-b的结构。

[0211] 在一些实施例中，本披露提供了一种化合物或其盐，该化合物具有式INT-1-a的结构：



INT-1-a

其中

n是0、1、2、或3；

PG是氨基保护基团；

L是任选地经取代的-CH₂-；

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃；

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \text{A} \text{---} (\text{R}^s)_t$ ；

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂；

t是0、1、2、3、4或5；

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R；并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团：C₁-₃₀脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁-₃₀杂脂肪族基团，C₆-₃₀芳基，C₆-₃₀芳基脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆-₃₀芳基杂脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

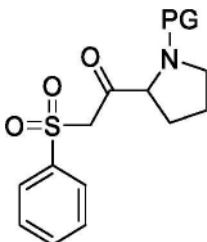
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

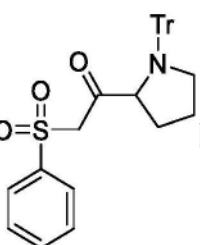
两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

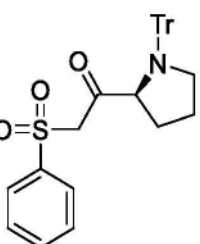
[0212] 在一些实施例中,本披露提供了一种具有式INT-1-a-1的化合物或其盐。在一些实施例中,本披露提供了一种具有式INT-1-a-2的化合物或其盐。在一些实施例中,本披露提供了一种具有式INT-1-b-1的化合物或其盐。在一些实施例中,本披露提供了一种具有式INT-1-b-2的化合物或其盐。

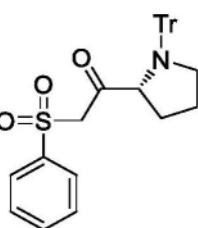
[0213] 上文描述了变量的某些实施例,并且本领域技术人员在阅读本披露后将能够选择和组合它们。

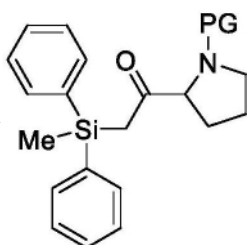
[0214] 在一些实施例中,本披露提供了一种具有  的结构的化合物或其盐。

在一些实施例中,PG是不同于Boc的氨基保护基团。在一些实施例中,PG是-Trt。在一些实施

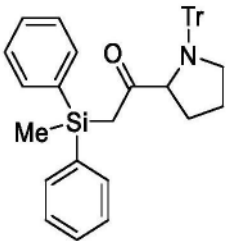
例中,本披露提供了一种具有  的结构的化合物或其盐。在一些实施例中,本

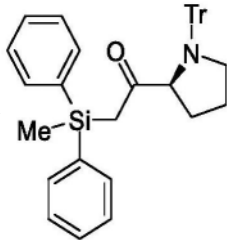
披露提供了一种具有  的结构的化合物或其盐。在一些实施例中,本披露提供

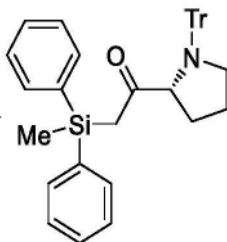
了一种具有  的结构的化合物或其盐。

[0215] 在一些实施例中,本披露提供了一种具有  的结构的化合物或其

盐。在一些实施例中,PG是不同于Boc的氨基保护基团。在一些实施例中,PG是-Trt。在一些

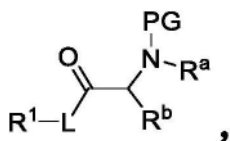
实施例中,本披露提供了一种具有  的结构化合物或其盐。在一些实施例

中,本披露提供了一种具有  的结构化合物或其盐。在一些实施例中,本披

露提供了一种具有  的结构化合物或其盐。

[0216] 在一些实施例中,本披露提供了一种组合物,其包含:包含:

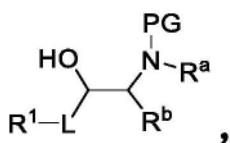
(1) 具有式INT-1的化合物



INT-1

或其盐;和

(2) 具有式P的化合物:



P

或其盐;其中

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')$ ；

t 是0、1、2、3、4或5；

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环；

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$ ；并且

每个 R 独立地是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

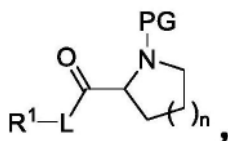
两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

[0217] 在一些实施例中,本披露提供了一种组合物,其包含：

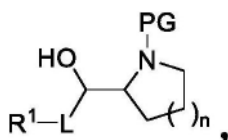
(1) 具有式INT-1-a的化合物：



INT-1-a

或其盐；和

(2) 具有式P-a的化合物：



P-a

或其盐；其中

n 是0、1、2、或3；

PG是氨基保护基团；

L 是任选地经取代的 $-CH_2-$ ；

R^1 是 R 、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$ ；

R^2 是 R 、 $-OR$ 、 $-N(R')$ 、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (R^s)_t$ ；

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t 是0、1、2、3、4或5;

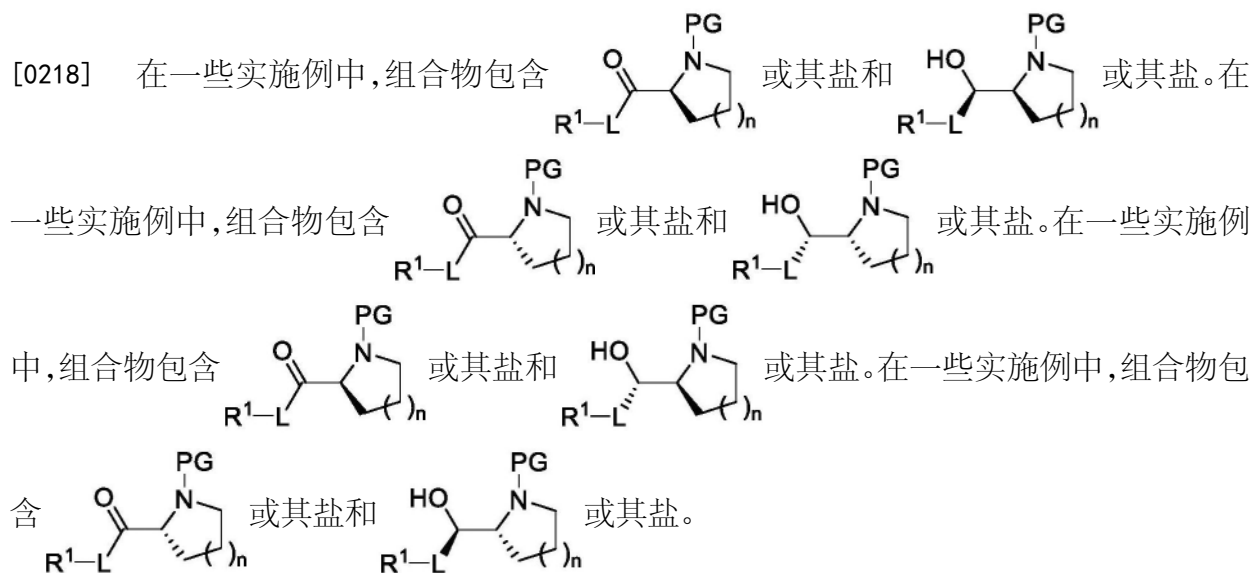
每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

每个 R 独立地是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。



[0219] 在一些实施例中,组合物进一步包含如本文所述的金属络合物。在一些实施例中,组合物进一步包含如本文所述的还原剂。

[0220] 在一些实施例中,具有式P的化合物是具有式P-1或P-4的化合物,并且具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-1的化合物。

[0221] 在一些实施例中,具有式P的化合物是具有式P-1的化合物,并且具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-1的化合物。在一些实施例中,分别地,具有式P的化合物是具有式P-a-1或P-b-1的化合物,并且具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-a-1或INT-1-b-1的化合物。在一些实施例中,这种组合物进一步包含金属络合物,例如,如本文所述的Ru络合物(例如, $Ru-[(S,S)-Ts-DPEN]$)。在一些实施例中,这种组合物进一步包含还原剂如HCOOH或其盐。在一些实施例中,相对于具有式P-2、P-a-2、P-b-2、P-3、P-a-3、P-b-3、P-4、P-a-4和/或P-b-4的化合物或其盐富集具有式P-1、P-a-1或P-b-1的化合物或其盐。在一些实施例中,具有式P-1、P-a-1或P-b-1的化合物或盐具有独立地如本文所述的纯度、非对映异构体纯度和/或对映异构体纯度。

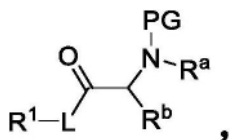
[0222] 在一些实施例中,具有式P的化合物是具有式P-2的化合物,并且具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-2的化合物。在一些实施例中,分别地,具有式P的化合物是具有式P-a-2或P-b-2的化合物,并且具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-a-2或INT-1-b-2的化合物。在一些实施例中,这种组合物进一步包含金属络合物,例如,如本文所述的Ru络合物(例如,Ru-[(R,R)-Ts-DPEN])。在一些实施例中,这种组合物进一步包含还原剂如HCOOH或其盐。在一些实施例中,相对于具有式P-1、P-a-1、P-b-1、P-3、P-a-3、P-b-3、P-4、P-a-4和/或P-b-4的化合物或其盐富集具有式P-2、P-a-2或P-b-2的化合物或其盐。在一些实施例中,具有式P-1、P-a-1或P-b-1的化合物或盐具有独立地如本文所述的纯度、非对映异构体纯度和/或对映异构体纯度。

[0223] 在一些实施例中,具有式P的化合物是具有式P-3的化合物,并且具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-2的化合物。在一些实施例中,分别地,具有式P的化合物是具有式P-a-3或P-b-3的化合物,并且具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-a-2或INT-1-b-2的化合物。在一些实施例中,这种组合物不含过渡金属络合物,例如,如本文所述的Ru络合物(例如,Ru-[(R,R)-Ts-DPEN]或Ru-[(S,S)-Ts-DPEN])。在一些实施例中,这种组合物进一步包含还原剂如硼氢化物(例如,LiBH₄、NaBH₄等)。在一些实施例中,相对于具有式P-1、P-a-1、P-b-1、P-2、P-a-2、P-b-2、P-4、P-a-4和/或P-b-4的化合物或其盐富集具有式P-3、P-a-3或P-b-3的化合物或其盐。在一些实施例中,具有式P-1、P-a-1或P-b-1的化合物或盐具有独立地如本文所述的纯度、非对映异构体纯度和/或对映异构体纯度。

[0224] 在一些实施例中,具有式P的化合物是具有式P-4的化合物,并且具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-1的化合物。在一些实施例中,分别地,具有式P的化合物是具有式P-a-4或P-b-4的化合物,并且具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-a-1或INT-1-b-1的化合物。在一些实施例中,这种组合物不含过渡金属络合物,例如,如本文所述的Ru络合物(例如,Ru-[(R,R)-Ts-DPEN]或Ru-[(S,S)-Ts-DPEN])。在一些实施例中,这种组合物进一步包含还原剂如硼氢化物(例如,LiBH₄、NaBH₄等)。在一些实施例中,相对于具有式P-1、P-a-1、P-b-1、P-2、P-a-2、P-b-2、P-3、P-a-3和/或P-b-3的化合物或其盐富集具有式P-4、P-a-4或P-b-4的化合物或其盐。在一些实施例中,具有式P-1、P-a-1或P-b-1的化合物或盐具有独立地如本文所述的纯度、非对映异构体纯度和/或对映异构体纯度。

[0225] 在一些实施例中,本披露提供了一种组合物,其包含:

(1) 具有式INT-1的化合物:



INT-1

或其盐;和

(2) 具有式INT-3的化合物:

R¹-L-H,

INT-3

或其盐;其中

PG是氨基保护基团；

L是任选地经取代的-CH₂-；

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃；

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$ ；

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂；

t是0、1、2、3、4或5；

R^a和R^b与居于它们之间的原子合在一起形成环B，其中环B是除了R^b所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环；

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R；并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团：C₁₋₃₀脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团，C₆₋₃₀芳基，C₆₋₃₀芳基脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

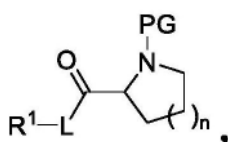
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

[0226] 在一些实施例中，本披露提供了一种组合物，其包含：

(1) 具有式INT-1-a的化合物：



INT-1-a

或其盐；和

(2) 具有式INT-3的化合物：

R¹-L-H，

INT-3

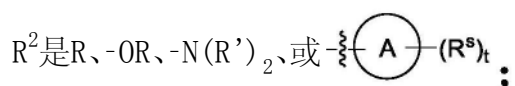
或其盐；其中

n是0、1、2、或3；

PG是氨基保护基团；

L是任选地经取代的-CH₂-；

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃；



环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ ；

t是0、1、2、3、4或5；

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$ ；并且

每个 R 独立地是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-30} 脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团， C_{6-30} 芳基， C_{6-30} 芳基脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

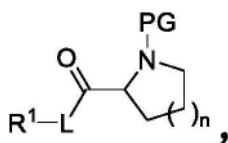
两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

[0227] 在一些实施例中，具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-a的化合物。在一些实施例中，具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-b的化合物。在一些实施例中，具有INT-1的化合物是具有式INT-1-1的化合物。在一些实施例中，具有INT-1的化合物是具有式INT-1-2的化合物。在一些实施例中，具有INT-1-a的化合物是具有式INT-1-a-1的化合物。在一些实施例中，具有INT-1的化合物是具有式INT-1-a-2的化合物。在一些实施例中，具有INT-1的化合物是具有式INT-1-1的化合物。在一些实施例中，具有INT-1的化合物是具有式INT-1-2的化合物。

[0228] 在一些实施例中，本披露提供了一种组合物，其包含：

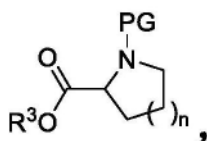
(1) 具有式INT-1的化合物：



INT-1

或其盐；和

(2) 具有式INT-2的化合物：



INT-2

或其盐;其中:

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-\text{CH}_2-$;

R^1 是 R 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、或 $-\text{Si}(\text{R})_3$;

R^2 是 R 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、或 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

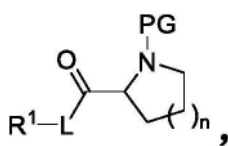
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

[0229] 在一些实施例中,本披露提供了一种组合物,其包含:

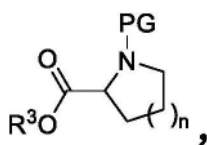
(1) 具有式INT-1-a的化合物:



INT-1-a

或其盐;和

(2) 具有式INT-2-a的化合物:



INT-2-a

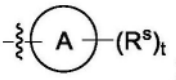
或其盐;其中

n是0、1、2、或3；

PG是氨基保护基团；

L是任选地经取代的-CH₂-；

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃；

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 ；

R³是R；

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂；

t是0、1、2、3、4或5；

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R；并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团：C₁₋₃₀脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团，C₆₋₃₀芳基，C₆₋₃₀芳基脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

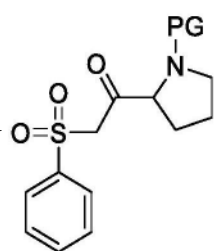
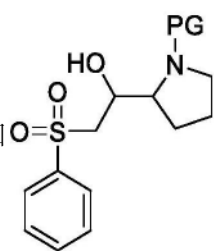
[0230] 在一些实施例中，具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-a的化合物。在一些实施例中，具有式INT-1的化合物是具有式INT-1-b的化合物。在一些实施例中，具有INT-1的化合物是具有式INT-1-1的化合物。在一些实施例中，具有INT-1的化合物是具有式INT-1-2的化合物。在一些实施例中，具有INT-1-a的化合物是具有式INT-1-a-1的化合物。在一些实施例中，具有INT-1的化合物是具有式INT-1-a-2的化合物。在一些实施例中，具有INT-1的化合物是具有式INT-1-1的化合物。在一些实施例中，具有INT-1的化合物是具有式INT-1-2的化合物。在一些实施例中，具有式INT-2的化合物是具有式INT-2-a的化合物。在一些实施例中，具有式INT-2的化合物是具有式INT-2-b的化合物。在一些实施例中，具有INT-2的化合物是具有式INT-2-1的化合物。在一些实施例中，具有INT-2的化合物是具有式INT-2-2的化合物。在一些实施例中，具有INT-2-a的化合物是具有式INT-2-a-1的化合物。在一些实施例中，具有INT-2的化合物是具有式INT-2-a-2的化合物。在一些实施例中，具有INT-2的化合物是具有式INT-2-1的化合物。在一些实施例中，具有INT-2的化合物是具有式INT-2-2的化合物。

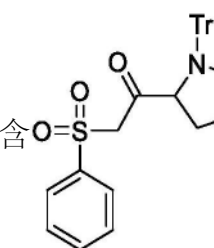
[0231] 在一些实施例中，组合物包含具有式INT-1-1、INT-1-a-1、或INT-1-b-1的化合物或其盐以及具有式INT-2-1、INT-2-a-1、或INT-2-b-1的化合物或其盐。在一些实施例中，每种具有式INT-1-1、INT-1-a-1、INT-1-b-1、INT-2-1、INT-2-a-1、或INT-2-b-1的化合物或其

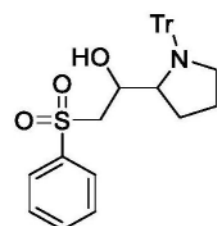
盐独立地具有如本文所述的纯度、非对映异构体纯度和/或对映异构体纯度。

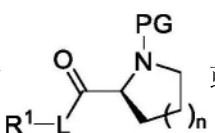
[0232] 在一些实施例中,组合物包含具有式INT-1-2、INT-1-a-2、或INT-1-b-2的化合物或其盐以及具有式INT-2-2、INT-2-a-2、或INT-2-b-2的化合物或其盐。在一些实施例中,每种具有式INT-1-2、INT-1-a-2、INT-1-b-2、INT-2-2、INT-2-a-2、或INT-2-b-2的化合物或其盐独立地具有如本文所述的纯度、非对映异构体纯度和/或对映异构体纯度。

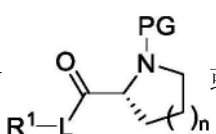
[0233] 在一些实施例中,包含具有式INT-1的化合物或其盐和具有式INT-2的化合物或其盐的组合物进一步包含具有式INT-3的化合物或其盐。在一些实施例中,化合物具有式INT-3或其盐(例如, Li^+ 盐)的结构。

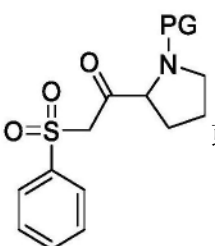
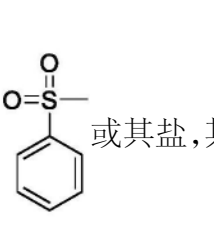
[0234] 在一些实施例中,组合物包含  或其盐和  或其盐,其

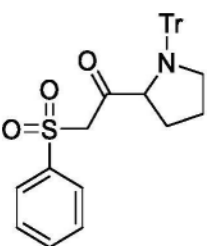
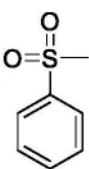
中PG是如本文所述的氨基保护基团。在一些实施例中,组合物包含  或其盐和

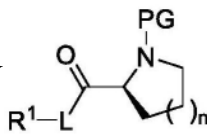
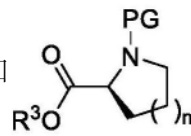
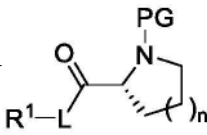
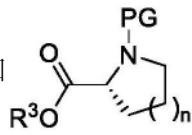
 或其盐。

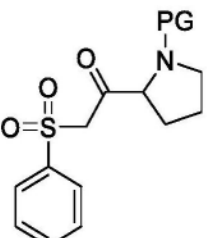
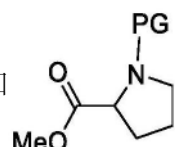
[0235] 在一些实施例中,组合物包含  或其盐和 $\text{R}^1\text{-L-H}$ 或其盐。在一些实施

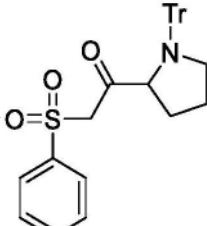
例中,组合物包含  或其盐和 $\text{R}^1\text{-L-H}$ 或其盐。

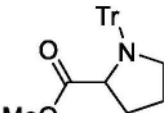
[0236] 在一些实施例中,组合物包含  或其盐和  或其盐,其中PG是氨

基保护基团。在一些实施例中,组合物包含  或其盐和  或其盐。

[0237] 在一些实施例中,组合物包含  或其盐和  或其盐。在一些实施例中,组合物包含  或其盐和  或其盐。

[0238] 在一些实施例中,组合物包含  或其盐和  或其盐,其中

PG是如本文所述的氨基保护基团。在一些实施例中,组合物包含  或其盐和

 或其盐。

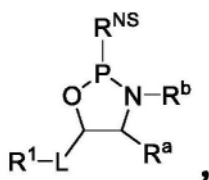
化合物和组合物的某些应用

[0239] 如本领域技术人员所理解的,本披露的化合物(例如,具有式P、DP等的化合物或其盐)可用于许多目的,例如作为药物、手性助剂等或可用于其制备的试剂。

[0240] 在一些实施例中,所提供的化合物(例如,具有式P、DP的化合物或其盐)可用作立体选择性合成的手性试剂。例如,在一些实施例中,它们可用于寡核苷酸的手性控制制备。某些用途描述于例如WO 2019/055951、WO 2020/191252中,并通过援引并入本文。

某些亚磷酰胺技术

[0241] 在一些实施例中,本披露提供了一种具有式PMT的化合物:



PMT

或其盐,其中:

R^{NS} 是核苷;

L是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是R、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是R、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是R、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

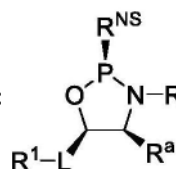
两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

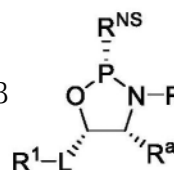
[0242] 如本领域技术人员所理解的,具有式PMT的化合物可以作为各种非对映异构体存在。在一些实施例中,本披露提供了具有式PMT的结构亚磷酰胺或其盐的顺式异构体。在

一些实施例中,顺式异构体包含指向由环结构 限定的平面的相同方向的 R^{NS} 、-L- R^1 和 R^a ,例如,两者在该平面上面或两者在该平面下面。在一些实施例中,具有式PMT的亚磷

酰胺或其盐的顺式异构体具有式PMT-A的结构:

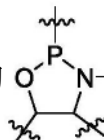


有式PMT的亚磷酰胺或其盐的顺式异构体具有式PMT-B



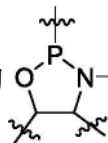
[0243] 在一些实施例中,本披露提供了具有式PMT的结构亚磷酰胺或其盐的反式异构

体。在一些实施例中,反式异构体包含指向由环结构



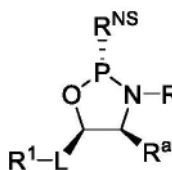
和-L-R¹,例如,一个在该平面上面且一个在该平面下面。在一些实施例中,反式异构体包含

指向由环结构

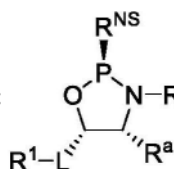


在该平面下面。在一些实施例中,具有式PMT的亚磷酰胺或其盐的反式异构体具有式PMT-A'

的结构:

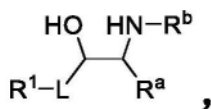


体具有式PMT-B'的结构:



[0244] 在一些实施例中,-L-R¹和R^a是顺式的。

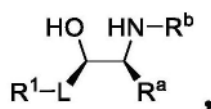
[0245] 在一些实施例中,本披露提供了一种制备如本文所述的化合物或组合物的方法,该方法包括使具有式CA的结构的化合物:



CA

或其盐与核苷反应,其中可变基团中的每一个独立地如本文所述。

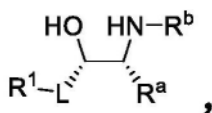
[0246] 在一些实施例中,具有式CA的化合物具有式CA-A:



CA-A

或其盐的结构,其中可变基团中的每一个独立地如本文所述。

[0247] 在一些实施例中,具有式CA的化合物具有式CA-B:



CA-B

或其盐的结构,其中可变基团中的每一个独立地如本文所述。

R^{NS}

[0248] 在一些实施例中, R^{NS} 是包含保护基团的核苷。在一些实施例中, R^{NS} 是合适地被保护用于寡核苷酸合成的核苷。

[0249] 在一些实施例中, R^{NS} 是-SU-BA,其中每个SU和BA独立地如本文所述。在一些实施例中, R^{NS} 是-O-SU-BA,其中每个SU和BA独立地如本文所述。在一些实施例中,SU是如本文所述的糖。在一些实施例中,BA是如本文所述的核碱基。

[0250] 在一些实施例中, R^{NS} 是-O-SU-BA,其中BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 环脂肪族基团, C_{6-30} 芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{3-30} 杂环基、具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{5-30} 杂芳基,天然核碱基部分,和经修

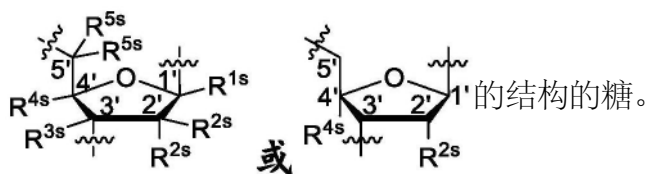
饰的核碱基部分;-O-SU-是-O- L^s -或 其中-O-SU-通过氧原子连接至式PMT-A

或PMT-B中的磷原子; L^s 是共价键或选自以下的任选地经取代的直链或支链二价基团: C_{1-30} 脂肪族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替代:任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-; R^{5s} 是R'或-OR'; R^{2s} 是-F-、-CN-、-N₃-、-NO-、-NO₂-、-R'-、-OR'-、-SR'-、-N(R')₂-、-O- L^s -OR'-、-O- L^s -SR'-、或-O- L^s -N(R')₂,或者 R^{2s} 是连接C2与C1、C2、C3、C4或C5的 L^s ;并且-Cy-是选自以下的任选地经取代的二价环:3-30元亚碳环基,6-30元亚芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5-30元亚杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元亚杂环基。

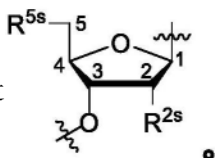
SU

[0251] 在一些实施例中,SU是如本文所述的糖。例如,在一些实施例中,SU是任选地经取

代的 在一些实施例中,SU是具有如本文所述的



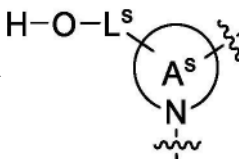
[0252] 在一些实施例中, -O-SU- 是



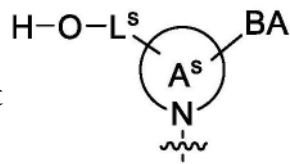
[0253] 在一些实施例中, -O-SU- 是 -O-L^s-。在一些实施例中, L^s 是 -Cy-。在一些实施例中, L^s 是任选地经取代的3-30元亚碳环基。在一些实施例中, L^s 是任选地经取代的6-30元亚芳基。在一些实施例中, L^s 是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的5-30元亚杂芳基。在一些实施例中, L^s 是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的5-30元亚杂芳基。在一些实施例中, L^s 是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元亚杂环基。在一些实施例中, L^s 是具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元亚杂环基。在一些实施例中, L^s 是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-30元亚杂环基。在一些实施例中, L^s 是具有一个氧原子的任选地经取代的5-10元亚杂环基。在一些实施例中, L^s 是具有一个氧原子的任选地经取代的5元亚杂环基。在一些实施例中, L^s 是具有一个氧原子的任选地经取代的6元亚杂环基。在一些实施例中, L^s 是具有一个或两个氧原子的任选地经取代的5-10元双环亚杂环基。在一些实施例中, L^s 是具有一个或两个氧原子的任选地经取代的7-10元双环亚杂环基。在一些实施例中, L^s 是具有两个氧原子的任选地经取代的7元双环亚杂环基。

[0254] 在一些实施例中, SU 是用于寡核苷酸合成的糖部分。在一些实施例中, SU 是任选地经取代的饱和单环、双环或多环饱和脂肪族环, 其中一个或多个亚甲基单元被 -O- 替代。在一些实施例中, SU 是天然DNA或RNA分子中发现的核糖或脱氧核糖部分。

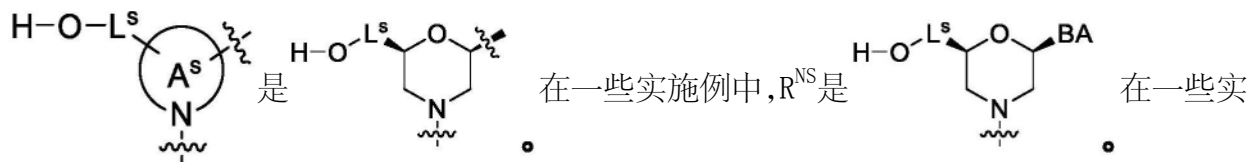
[0255] 在一些实施例中, R^{NS} 是 -SU-BA, 其中 SU 是如本文所述的糖部分。在一些实施例中,

糖具有  的结构, 其中环 A^s 是除了氮外还具有0-10个杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。环 A^s 通过氮原子连接至式PMT-A或PMT-B中的磷原子, 并且 L^s

是如本文所述。在一些实施例中, R^{NS} 是

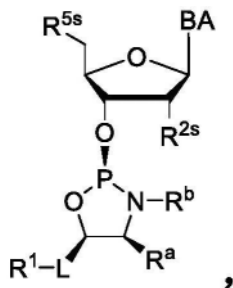


在一些实施例中,



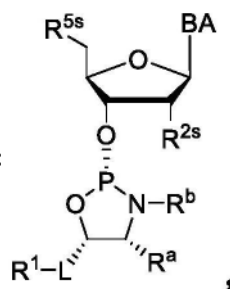
施例中, -OH 是任选地经取代的或被保护的, 例如 -ODMTTr。

[0256] 在一些实施例中, 本披露提供了一种化合物或其盐, 该化合物具有 PMT-A1 的结构:



其中可变基团中的每一个独立地如本文所述。在一些实施例中, 本披露提

供了一种化合物或其盐, 该化合物具有 PMT-B1 的结构:



其中可变基团中的

每一个独立地如本文所述。

R^{5s}

[0257] 在一些实施例中, R^{5s} 是 R' 。在一些实施例中, R^{5s} 是 $-OR'$ 。在一些实施例中, R^{5s} 是适用于寡核苷酸合成的受保护的羟基基团。在一些实施例中, R^{5s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^{5s} 是 DMTTrO-。本领域中用于根据本披露使用的示例保护基团是广泛已知的。对于另外的实例, 参见 Greene, T.W., Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis [有机合成中的保护基团], 第2版; Wiley [威利出版社]: 纽约, 1991; 以及 WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO/2010/064146、WO/2014/010250、WO/2011/108682、WO/2012/039448、和 WO/2012/073857, 将其各自的保护基团特此通过援引并入。

R^{2s}

[0258] 在一些实施例中, R^{2s} 是 $-H$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-F$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-CN$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-N_3$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-NO$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-NO_2$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-R'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OMe$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-SR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-N(R')_2$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-O-L-OR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-O-L-OR'$, 其中 L 是任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基, 并且 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-O-$ (任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基) $-OR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-O-$ (任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基) $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OCH_2CH_2OMe$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-O-L-SR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-O-L-N(R')_2$ 。在一些

实施例中, R^{2s} 是连接C2与C1、C2、C3、C4或C5的L。在一些实施例中, R^{2s} 是连接C2与C1的L。在一些实施例中, R^{2s} 是连接C2与C2的L。在一些实施例中, R^{2s} 是连接C2与C3的L。在一些实施例中, R^{2s} 是连接C2与C4的L。在一些实施例中, R^{2s} 是连接C2与C5的L。在一些实施例中, R^{2s} 是(C2)-O-(任选地经取代的亚甲基)-(C4)。在一些实施例中, R^{2s} 是(C2)-O-(亚甲基)-(C4)。在一些实施例中, R^{2s} 是(C2)-O-(甲基亚甲基)-(C4)。在一些实施例中, R^{2s} 是(C2)-O-((R)-甲基亚甲基)-(C4)。在一些实施例中, R^{2s} 是(C2)-O-((S)-甲基亚甲基)-(C4)。在一些实施例中, R^{2s} 是(C2)-O-(乙基亚甲基)-(C4)。在一些实施例中, R^{2s} 是(C2)-O-((R)-乙基亚甲基)-(C4)。在一些实施例中, R^{2s} 是(C2)-O-((S)-乙基亚甲基)-(C4)。在一些实施例中, R^{2s} 包含R构型中的手性碳。在一些实施例中, R^{2s} 包含S构型中的手性碳。

BA/核碱基

[0259] 在一些实施例中,在各种式中,BA是如本文所述的核碱基。在一些实施例中,BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{3-30} 环脂肪族基团、 C_{6-30} 芳基、具有1-10个杂原子的 C_{5-30} 杂芳基、具有1-10个杂原子的 C_{3-30} 杂环基、天然核碱基部分、和经修饰的核碱基部分。在一些实施例中,BA是具有0-10个(例如,0、1-10、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个等)杂原子的任选地经取代的饱和、部分不饱和或芳香族 C_{3-30} (例如, C_{3-25} 、 C_{3-20} 、 C_{3-15} 、 C_{5-30} 、 C_{5-20} 、 C_{5-15} 、 C_{5-10} 、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30等)单环、双环或多环。在一些实施例中,BA是任选地经取代的 C_{6-30} (例如, C_{6-25} 、 C_{6-20} 、 C_{6-14} 、6、10、14等)芳基。在一些实施例中,BA是任选地经取代的6-14元芳基。在一些实施例中,BA是具有1-5个(例如,1-3、1、2、3、4、5个等)杂原子的任选地经取代的 C_{5-30} (例如, C_{5-25} 、 C_{5-20} 、 C_{5-15} 、 C_{5-14} 、5、6、9、10、12、13、14等)杂芳基。在一些实施例中,杂原子是氮。在一些实施例中,BA中的每个单环是具有1-5个(例如,1-3、1、2、3、4、5个等)杂原子的任选地经取代的3-10(例如,3-7、5-10、3、4、5、6、7、8、9、10等)元饱和、部分饱和或芳香族环。在一些实施例中,一个或多个环杂原子是氮。在一些实施例中,BA包含一个或多个部分不饱和的单环。在一些实施例中,BA包含一个或多个芳香族环。在一些实施例中,BA包含一个或多个杂芳基环。在一些实施例中,BA包含一个或多个杂芳基环,其中的一个或多个独立地包含氮原子。在一些实施例中,BA包含一个或多个杂环基环,其中的一个或多个独立地包含氮原子。在一些实施例中,BA中的环(例如,单环单元)或BA是5元的。在一些实施例中,BA中的单环单元或BA是6元的。在一些实施例中,BA中的双环单元或BA是8-10元的。在一些实施例中,其是8元的。在一些实施例中,其是9元的。在一些实施例中,其是10元的。根据本披露,各种核碱基可以用于所提供的寡核苷酸中。在一些实施例中,核碱基是天然核碱基,最常见存在的天然核碱基是A、T、C、G和U。在一些实施例中,核碱基是经修饰的核碱基,因为它不是A、T、C、G或U。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的A、T、C、G或U,或经取代的A、T、C、G或U的互变异构体。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的A、T、C、G或U,例如5mC、5-羟甲基C等。在一些实施例中,核碱基是烷基取代的A、T、C、G或U。在一些实施例中,核碱基是A。在一些实施例中,核碱基是T。在一些实施例中,核碱基是C。在一些实施例中,核碱基是G。在一些实施例中,核碱基是U。在一些实施例中,核碱基是5mC。在一些实施例中,核碱基是经取代的A、T、C、G或U。在一些实施例中,核碱基是经取代的A、T、C、G或U的互变异构体。在一些实施例中,取代保护核碱基中的某些官能团以最少化寡核苷酸合成期间的不希望的反应。在寡核苷酸合成中用于核碱基保护的合适技术是本领域中广泛已知的,并且可以根据本披露使用。在一些实施例中,经修

饰的核碱基改进了寡核苷酸的特性和/或活性。例如,在许多情况下,可以使用5mC代替C来调节某些不希望的生物学效应,例如免疫应答。在一些实施例中,当确定序列同一性时,将具有相同氢键结合模式的经取代的核碱基与未经取代的核碱基相同处理,例如,5mC可以与C相同处理[例如,具有5mC代替C的寡核苷酸(例如,AT5mCG)被认为与在一个或多个相应位置具有C的寡核苷酸(例如,ATCG)具有相同的碱基序列]。在一些实施例中,核碱基是或包含具有至少一个氮原子的任选地经取代的环。在一些实施例中,核碱基包含如本文所述的环BA,其中环BA的至少一个单环包含氮环原子。

[0260] 在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个A、T、C、G或U。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个任选地经取代的A、T、C、G或U。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-甲酰基胞嘧啶、或5-羧基胞嘧啶。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个5-甲基胞苷。在一些实施例中,寡核苷酸中的每个核碱基选自任选地经取代的A、T、C、G和U,以及任选地经取代的A、T、C、G和U的互变异构体组成的组。在一些实施例中,寡核苷酸中的每个核碱基是任选地被保护的A、T、C、G和U。在一些实施例中,寡核苷酸中的每个核碱基是任选地经取代的A、T、C、G或U。在一些实施例中,寡核苷酸中的每个核碱基选自A、T、C、G、U、和5mC组成的组。

[0261] 在一些实施例中,核碱基(例如,BA)包含至少一个任选地经取代的环,该环包含杂原子环原子。在一些实施例中,核碱基包含至少一个任选地经取代的环,该环包含氮环原子。在一些实施例中,这种环是芳香族的。在一些实施例中,核碱基通过杂原子键合至糖。在一些实施例中,核碱基通过氮原子键合至糖。在一些实施例中,核碱基通过环氮原子键合至糖。

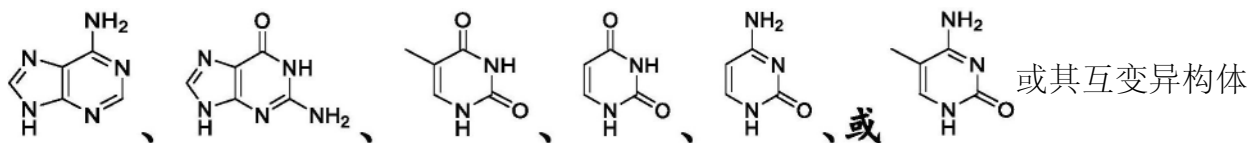
[0262] 在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是描述于US 9394333、US 9744183、US 9605019、US 9598458、US 9982257、US10160969、US10479995、US2020/0056173、US2018/0216107、US2019/0127733、US10450568、US2019/0077817、US2019/0249173、US2019/0375774、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159中的核碱基,其各自的核碱基通过援引并入本文。

[0263] 在一些实施例中,BA是任选地经取代的或被保护的U,或是U的任选地经取代的或被保护的互变异构体,或是任选地经取代的或被保护的C,或是C的任选地经取代的或被保护的互变异构体,或是任选地经取代的或被保护的A,或是A的任选地经取代的或被保护的互变异构体,或是任选地经取代的或被保护的假异胞嘧啶的核碱基,或是假异胞嘧啶的核碱基的任选地经取代的或被保护的互变异构体。

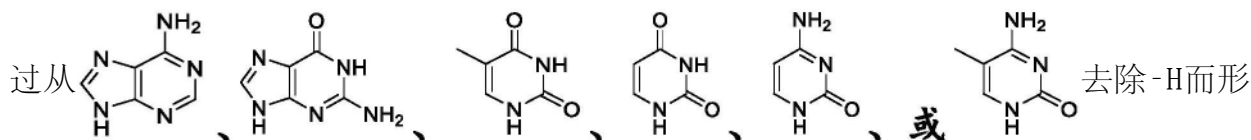
[0264] 在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是任选地经取代的嘌呤碱基残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的嘌呤碱基残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的腺嘌呤残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的腺嘌呤残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的鸟嘌呤残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的鸟嘌呤残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的胞嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的胞嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的胸腺嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的胸腺嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的尿嘧啶残基。在一些实施例

中,核碱基是被保护的尿嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的5-甲基胞嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的5-甲基胞嘧啶残基。

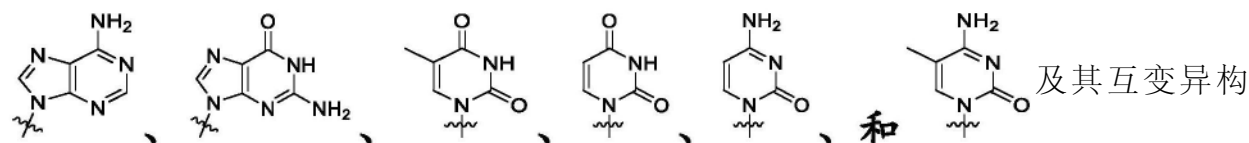
[0265] 在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是任选地经取代的基团,该基团是通过从



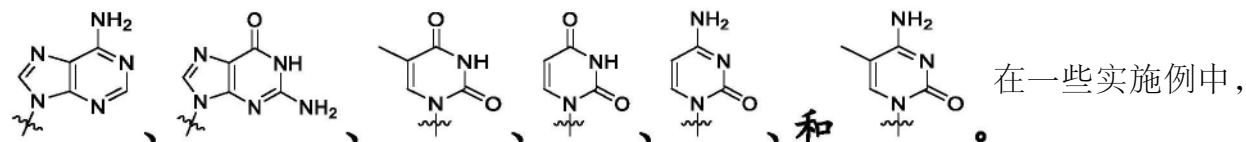
去除-H而形成的。在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是任选地经取代的基团,该基团是通过



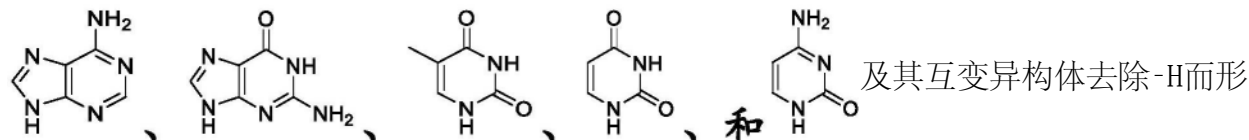
成的。在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是任选地经取代的基团,该基团选自



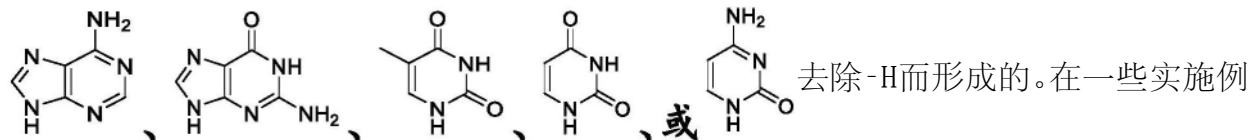
形式。在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是任选地经取代的基团,该基团选自



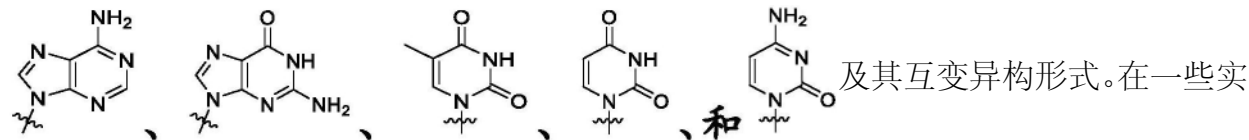
核碱基(例如,BA)是任选地经取代的基团,该基团是通过从



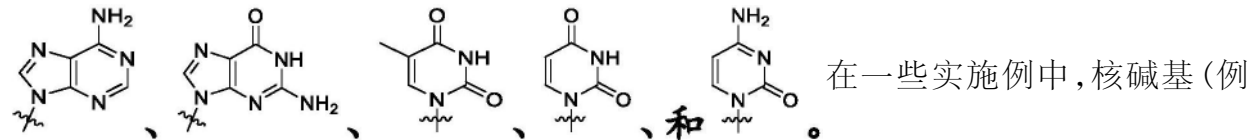
成的。在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是任选地经取代的基团,该基团是通过从

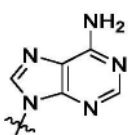


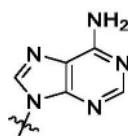
中,核碱基(例如,BA)是任选地经取代的基团,该基团选自

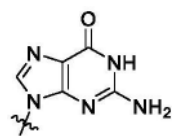


施例中,核碱基(例如,BA)是任选地经取代的基团,该基团选自

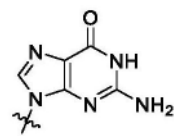


如,BA) 是任选地经取代的  或其互变异构形式。在一些实施例中,核碱基(例如,BA)

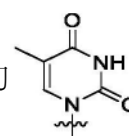
是任选地经取代的  在一些实施例中,核碱基(例如,BA) 是任选地经取代的



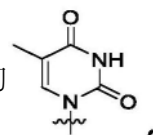
或其互变异构形式。在一些实施例中,核碱基(例如,BA) 是任选地经取代的



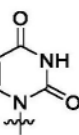
在一些实施例中,核碱基(例如,BA) 是任选地经取代的



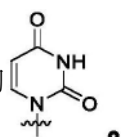
或其互变异构形式。在一些实施例中,核碱基(例如,BA) 是任选地经取代的



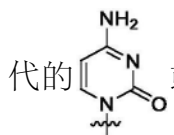
中,核碱基(例如,BA) 是任选地经取代的



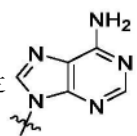
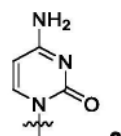
基(例如,BA) 是任选地经取代的



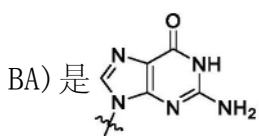
代的



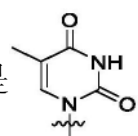
在一些实施例中,核碱基(例如,BA) 是



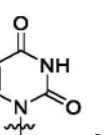
BA) 是



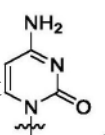
在一些实施例中,核碱基(例如,BA) 是



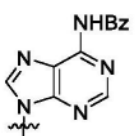
碱基(例如,BA) 是

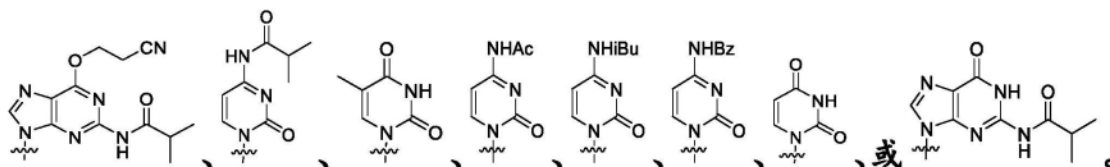


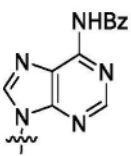
在一些实施例中,核碱基(例如,BA) 是

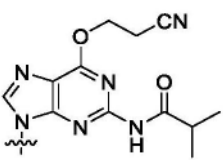
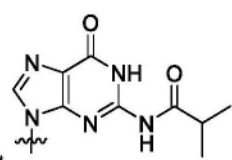


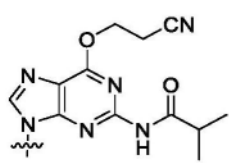
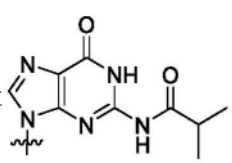
[0266] 在一些实施例中,核碱基(例如,BA) 是

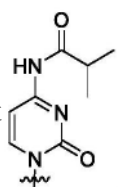
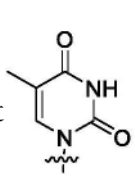


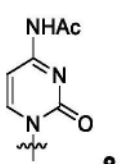
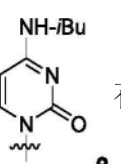


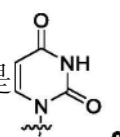
在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是  在一些实施例中,核碱基(例如,

BA)是  或  在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是

 在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是  在一些实施例

中,核碱基(例如,BA)是  在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是  在一些

实施例中,核碱基(例如,BA)是  在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是  在一

些实施例中,核碱基(例如,BA)是  在一些实施例中,保护基团是-Ac。在一些实施例

中,保护基团是-Bz。在一些实施例中,保护基团是用于核碱基的-iBu。

[0267] 在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是任选地经取代的次黄嘌呤或其互变异构体。

[0268] 在一些实施例中,核碱基(例如,BA)是任选地经取代的嘌呤碱基残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的嘌呤碱基残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的腺嘌呤残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的腺嘌呤残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的鸟嘌呤残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的鸟嘌呤残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的胞嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的胞嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的胸腺嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的胸腺嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的尿嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的尿嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的5-甲基胞嘧啶残基。在一些实施例中,核碱基是被保护的5-甲基胞嘧啶残基。

[0269] 在一些实施例中,核碱基是在US2011/0294124、US2015/0211006、US2015/

0197540、WO 2015/107425、WO 2017/192679、WO 2018/022473、WO 2018/098264、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159中展示的碱基残基,其各自的碱基残基独立地通过援引并入本文。在一些实施例中,BA是这种核碱基。

R^1

[0270] 在一些实施例中, R^1 是如本文所述的R。在一些实施例中, R^1 是-H。在一些实施例中, R^1 不是-H。

[0271] 在一些实施例中, R^1 是 $-P(O)(R^2)_2$,其中每个 R^2 独立地如本文所述。在一些实施例中,至少一个 R^2 不是-H。在一些实施例中,每个 R^2 不是-H。在一些实施例中,至少一个 R^2 是-OR。在一些实施例中,至少一个 R^2 是-OR,其中R是如本文所述并且不是-H。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是-OR。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是-OR,其中R是如本文所述并且不是-H。在一些实施例中,至少一个 R^2 独立地是 $-N(R')_2$,其中每个 R' 独立地如本文所述。在一些实施例中,至少一个 R^2 独立地是 $-N(R)_2$,其中每个R独立地如本文所述。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是 $-N(R')_2$,其中每个 R' 独立地如本文所述。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是 $-N(R)_2$,其中每个R独立地如本文所述。在一些实施例中,至少一个 R^2 是如本文所述的



[0272] 在一些实施例中, R^1 是 $-S(O)_2R^2$ 。在一些实施例中, R^2 是如本文所述的R。在一些实施例中, R^2 是如本文所述的R并且不是-H。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的 C_{1-10} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^2 是 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^2 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^2 是甲基。在一些实施例中, R^2 是乙基。在一些实施例中, R^2 是正丙基。在一些实施例中, R^2 是异丙基。在一些实施例中, R^2 是正丁基。在一些实施例中, R^2 是环丁基。在一些实施例中, R^2 是环戊基。在一些实施例中, R^2 是环丙基。在一些实施例中, R^2 是环己基。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R^2 是苯基。在一些实施例中, R^2 是-OR。在一些实施例中, R^2 是-OR,其中R不是-H。在一些实施例中, R^2 是 $-N(R')_2$,其中每个 R' 独立地如本文所述。在一些实施例中, R^2 是 $-N(R)_2$,其中每个R独立地如本文所述。在一些实施例中, R^2 是-

NMe_2 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{A}-(R^s)_t$ 。在一些实施例中,环A是任选地经取代的苯环(如

本领域技术人员所理解的,除 $-S(O)_2$ -和一个或多个 R^s 基团外)。 R^s 和t的各种有用的实施例在本文中作为实例描述。在一些实施例中, R^1 是 $-S(O)_2R^2$,其中 R^2 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R^1 是 $-S(O)_2R^2$,其中 R^2 是苯基。

[0273] 在一些实施例中, R^1 是 $-Si(R)_3$,其中每个R独立地如本文所述。在一些实施例中,每个R不是-H。在一些实施例中, R^1 是 $-Si(R)_3$,其中每个R独立地是任选地经取代的 C_{1-30} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^1 是 $-Si(R)_3$,其中每个R独立地是任选地经取代的 C_{1-10} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^1 是 $-Si(R)_3$,其中每个R独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丁基、环戊基、和环己基的组。在一些实施例中, R^1 是 $-Si(R)_3$,其中每个R独立地是任选地经取代的 C_{1-4} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^1 是 $-Si(R)_3$,其中每个R独立地是甲基。在一些实施例中, R^1 是 $-Si(R)_3$,其中每个R独立地是乙基。在一些实施例中, R^1 是 $-Si(R)_3$,其中

每个R独立地是丙基。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$,其中每个R独立地是异丙基。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$,其中每个R独立地是正丁基。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$,其中每个R独立地是叔丁基。

[0274] 在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$,其中每个R独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$,其中每个R独立地是选自 C_{1-10} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$,其中每个R独立地是选自 C_{1-4} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$,其中每个R独立地是选自 C_{1-4} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团,其中该取代基是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、或 $-\text{N}(\text{R}')_2$,其中 R' 是如本文所述。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$,其中每个R独立地是 C_{1-4} 脂肪族基团或任选地经取代的苯基,其中该取代基是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、或 $-\text{N}(\text{R}')_2$,其中 R' 是如本文所述。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$,其中每个R独立地是 C_{1-4} 脂肪族基团或苯基。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{R})_3$,其中一个R基团是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团,并且另外两个独立地是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R^1 是 $-\text{Si}(\text{Ph})_2\text{Me}$ 。

R^2

[0275] 在一些实施例中, R^2 是如本文所述的 R' 。在一些实施例中, R^2 是如本文所述的R。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{H}$ 。在一些实施例中, R^2 不是 $-\text{H}$ 。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的 C_{1-10} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^2 是 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^2 是甲基。在一些实施例中, R^2 是乙基。在一些实施例中, R^2 是异丙基。在一些实施例中, R^2 是正丁基。在一些实施例中, R^2 是环丁基。在一些实施例中, R^2 是环戊基。在一些实施例中, R^2 是环己基。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R^2 是苯基。

[0276] 在一些实施例中, R^2 是 $-\text{OR}$ 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{OH}$ 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{OR}$,其中R不是 $-\text{H}$ 。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

[0277] 在一些实施例中, R^2 是 $-\text{N}(\text{R}')_2$,其中每个 R' 独立地如本文所述。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{NHR}'$,其中 R' 是如本文所述。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{N}(\text{R})_2$,其中每个R独立地如本文所述。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{NHR}$,其中R是如本文所述。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{NH}_2$ 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{N}(\text{R})_2$,其中每个R独立地是 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{NMe}_2$ 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 。在一些实施例中, R^2 是 $-\text{N}(\text{Me})\text{Et}$ 。

[0278] 在一些实施例中, R^2 是如本文所述的 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$ 。

[0279] 在一些实施例中,一个出现的 R^2 是 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$ 。在一些实施例中,t是1并且环A是

任选地经取代的 $-\text{C}_6\text{H}_4-$ 。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^s)_t-$ 。在一些

实施例中,一个出现的 R^2 是 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$,另一个出现的 R^2 是 $-\text{OR}$ 。在一些实施例中,一个出现

的 R^2 是 $\text{---} \bigcirc \text{A} \text{---} (R^s)_t$, 另一个出现的 R^2 是 $-R$ 。
环A

[0280] 如本文所述,环A是任选地经取代的(除与其键合的基团 $\text{---} \bigcirc \text{A} \text{---} (R^s)_t$ 以及一个或多个 R^s 基团外)。在一些实施例中,环A是经取代的。在一些实施例中,环A是未取代的。

[0281] 在一些实施例中,环A是具有0-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环。在一些实施例中,环A是具有0-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的5-6元芳香族环。在一些实施例中,环A是任选地经取代的苯环。在一些实施例中,环A是苯环。在一些实施例中,环A是任选地经取代的10元双环芳基环。在一些实施例中,环A是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5-9元杂芳基环。在一些实施例中,环A是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。在一些实施例中,环A是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在一些实施例中,环A是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的9元双环杂芳基环。在一些实施例中,杂原子是氮。在一些实施例中,环A是被保护的。

R^s

[0282] 在一些实施例中,出现的 R^s 是如本文所述的 R' 。在一些实施例中,出现的 R^s 是如本文所述的 R 。在一些实施例中,出现的 R^s 是 $-H$ 。在一些实施例中,出现的 R^s 是不是 $-H$ 。在一些实施例中,每个出现的 R^s 不是 $-H$ 。

[0283] 在一些实施例中,出现的 R^s 是如本文所述的 R 并且不是 $-H$ 。例如,在一些实施例中,其是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。在一些实施例中,其是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,其是任选地经取代的杂芳基,例如,具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基。

[0284] 在一些实施例中,出现的 R^s 是卤素。在一些实施例中,出现的 R^s 是 F 。在一些实施例中,出现的 R^s 是 Cl 。在一些实施例中,出现的 R^s 是 Br 。在一些实施例中,出现的 R^s 是 I 。在一些实施例中,出现的 R^s 是 $-CN$ 。

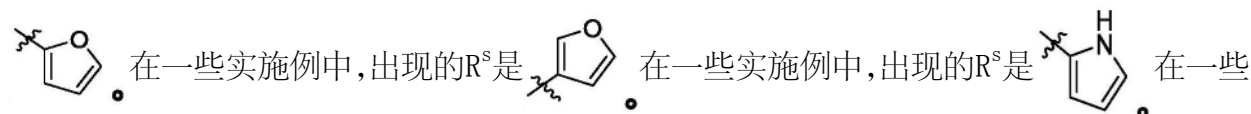
[0285] 在一些实施例中,出现的 R^s 是 $C(O)OR'$,其中 R' 是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。在一些实施例中,出现的 R^s 是 $C(O)OR$,其中 R 是如本文所述。在一些实施例中,出现的 R^s 是 $C(O)OR$,其中 R 是如本文所述并且不是 $-H$ 。在一些实施例中,出现的 R^s 是 $-C(O)OMe$ 。在一些实施例中,出现的 R^s 是 $-C(O)OEt$ 。

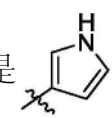
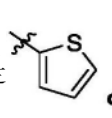
[0286] 在一些实施例中,出现的 R^s 是 $-OR'$,其中 R' 是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳

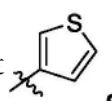
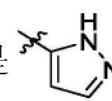
基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。在一些实施例中, R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中,出现的 R^s 是-OH。在一些实施例中,出现的 R^s 是-OR,其中R是如本文所述并且不是-H。在一些实施例中,出现的 R^s 是-OMe。在一些实施例中,出现的 R^s 是-OEt。在一些实施例中,出现的 R^s 是-O-丙基。在一些实施例中,出现的 R^s 是-O-异丙基。在一些实施例中,出现的 R^s 是-O-丁基。在一些实施例中,出现的 R^s 是-O-叔丁基。在一些实施例中,出现的 R^s 是-O-CH₂-Ph。在一些实施例中,出现的 R^s 是-O-Ph。

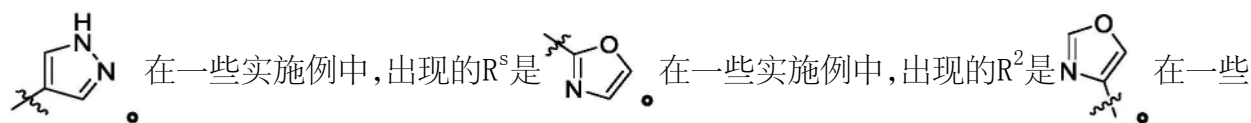
[0287] 在一些实施例中,出现的 R^s 是-N(R')₂,其中 R' 是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。在一些实施例中,每个 R' 独立地是H或任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中,出现的 R^s 是-NH₂。在一些实施例中,出现的 R^s 是-N(R)₂,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,出现的 R^s 是-NHMe。在一些实施例中,出现的 R^s 是-NMe₂。在一些实施例中,出现的 R^s 是-NHEt。在一些实施例中,出现的 R^s 是-N(Et)₂。

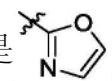
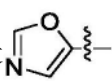
[0288] 在一些实施例中,出现的 R^s 是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。在一些实施例中,其是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,其是苯基。在一些实施例中,出现的 R^s 是具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。在一些实施例中,出现的 R^s 是



实施例中,出现的 R^s 是  在一些实施例中,出现的 R^s 是  在一些实施例中,出现

的 R^s 是  在一些实施例中,出现的 R^s 是  在一些实施例中,出现的 R^s 是



实施例中,出现的 R^s 是  在一些实施例中,出现的 R^s 是 。

t

[0289] 在一些实施例中,t是0。在一些实施例中,t是1-5。在一些实施例中,t是1。在一些实施例中,t是2。在一些实施例中,t是3。在一些实施例中,t是4。在一些实施例中,t是5。

L

[0290] 在一些实施例中,L是-CH₂-。在一些实施例中,L是经取代的-CH₂-。在一些实施例中,L是经一个或两个合适的取代基取代的-CH₂-。在一些实施例中,L是单取代的。在一些实施例中,L是二取代的。在一些实施例中,L是-CH(CN)-。

环B

[0291] 如本文所述, R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成任选地经取代的环B。在一些实施例中, 环B是任选地经取代的(除键合至 R^a 所键合的氮原子和 R^b 所键合的碳原子的基团外)。在一些实施例中, 环B是经取代的。在一些实施例中, 环B是未取代的。

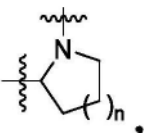
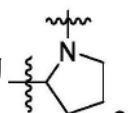
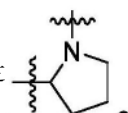
[0292] 在一些实施例中, 环B是4-15、4-12、4-10、或4-7元的。在一些实施例中, 环B是4元的。在一些实施例中, 环B是5元的。在一些实施例中, 环B是6元的。在一些实施例中, 环B是7元的。在一些实施例中, 环B是8元的。在一些实施例中, 环B是9元的。在一些实施例中, 环B是10元的。在一些实施例中, 环B是11元的。在一些实施例中, 环B是12元的。在一些实施例中, 环B是13元的。在一些实施例中, 环B是14元的。在一些实施例中, 环B是15元的。

[0293] 在一些实施例中, 环B是饱和的。在一些实施例中, 环B是部分不饱和的。在一些实施例中, R^a 所键合的碳是 sp^3 。

[0294] 在一些实施例中, 环B是单环的。在一些实施例中, 环B是双环的。在一些实施例中, 环B是多环的。在一些实施例中, 每个单环单元独立地是具有0-5个(例如, 0、1-5、1、2、3、4、5个等) 杂原子的3-10(例如, 3-7、4-7、3-6、3、4、5、6、7、8、9、或10) 元饱和、部分饱和或芳香族环。在一些实施例中, 每个单环单元独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7(例如, 3、4、5、6、7等) 元饱和、部分不饱和或芳香族环。在一些实施例中, 每个单环单元独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或芳香族环。在一些实施例中, 每个单环单元独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香族环。在一些实施例中, 每个单环单元独立地是饱和的或部分不饱和的。在一些实施例中, 每个单环单元独立地是饱和的。

[0295] 在一些实施例中, 除 R^b 所附接的氮原子外, 环B具有0个杂原子。在一些实施例中, 环B具有1-4个另外的杂原子。在一些实施例中, 环B具有1个另外的杂原子。在一些实施例中, 环B具有2个另外的杂原子。在一些实施例中, 环B具有3个另外的杂原子。在一些实施例中, 环B具有4个另外的杂原子。在一些实施例中, 每个另外的杂原子独立地选自氮、氧和硫。

[0296] 在一些实施例中, 环B是任选地经取代的氮杂环丁烷环。在一些实施例中, 环B是任选地经取代的吡咯烷环。在一些实施例中, 环B是任选地经取代的哌啶环。

[0297] 在一些实施例中, 环B是任选地经取代的  并且n是0、1、2、或3。在一些实施例中, 环B是任选地经取代的  在一些实施例中, 环B是 。

n

[0298] 在一些实施例中, n是0。在一些实施例中, n是1。在一些实施例中, n是2。在一些实施例中, n是3。

[0299] 在一些实施例中, 本披露提供了如本文所述的化合物, 其具有约或至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或100%的非对映异构体纯度。在一些实施例中, 如本文所述的化合物具有约或至少约10%的非对映异构体纯度。在一些实施例中, 如本文所述的化合物具有约或至少约15%的非对映异构体纯度。在一些实施例中, 如本文所述的化合物具有约或至少约20%的非对映异构体纯度。

映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约25%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约30%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约35%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约40%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约45%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约50%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约55%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约60%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约65%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约70%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约75%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约80%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约85%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约90%的非对映异构体纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约100%的非对映异构体纯度。

[0300] 在一些实施例中,本披露提供了如本文所述的化合物,其具有约或至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或100%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约10%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约15%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约20%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约25%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约30%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约35%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约40%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约45%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约50%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约55%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约60%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约65%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约70%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约75%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约80%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约85%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约90%的纯度。在一些实施例中,如本文所述的化合物具有约或至少约100%的纯度。

[0301] 在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约50%:50%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约60%:40%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约70%:30%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约80%:20%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映

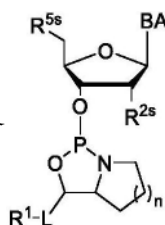
异构体的比率为约或至少约90%:10%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约91%:9%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约92%:8%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约93%:7%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约94%:6%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约95%:5%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约96%:4%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约97%:3%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约98%:2%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约99%:1%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约99.5%:0.5%。在一些实施例中,如本文所述的化合物与其关于手性磷的非对映异构体的比率为约或至少约99.9%:0.1%。

[0302] 在一些实施例中,如本文所述的化合物的关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约50%:50%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约60%:40%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约70%:30%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约80%:20%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约90%:10%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约91%:9%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约92%:8%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约93%:7%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约94%:6%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约95%:5%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约96%:4%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约97%:3%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约98%:2%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约99%:1%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约99.5%:0.5%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约99.9%:0.1%。

[0303] 在一些实施例中,如本文所述的化合物的关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约50%:50%。在一些实施例中,关于手性

磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约60%:40%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约70%:30%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约80%:20%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约90%:10%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约91%:9%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约92%:8%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约93%:7%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约94%:6%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约95%:5%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约96%:4%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约97%:3%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约98%:2%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约99%:1%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约99.5%:0.5%。在一些实施例中,关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约99.9%:0.1%。

[0304] 在一些实施例中,本披露提供了一种制备

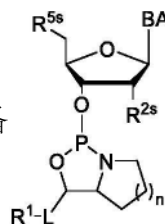


的化合物或其盐的方法,并

且关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约50%:50%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约60%:40%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约70%:30%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约80%:20%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约90%:10%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约91%:9%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约92%:8%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约93%:7%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约94%:6%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约95%:5%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约96%:4%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约97%:3%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约98%:2%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约99%:1%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约99.5%:0.5%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少

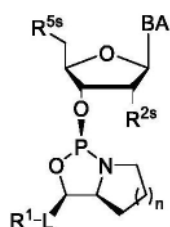
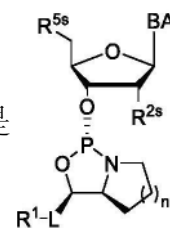
约99.9%:0.1%。

[0305] 在一些实施例中,本披露提供了一种制备

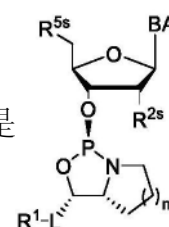


且关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或小于约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约50%:50%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约60%:40%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约70%:30%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约80%:20%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约90%:10%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约91%:9%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约92%:8%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约93%:7%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约94%:6%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约95%:5%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约96%:4%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约97%:3%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约98%:2%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约99%:1%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约99.5%:0.5%。在一些实施例中,关于手性磷的顺式异构体:反式异构体的比率为约或小于约99.9%:0.1%。

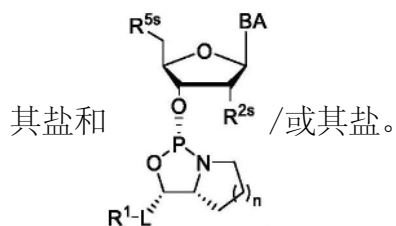
[0306] 在一些实施例中,一对反式异构体和顺式异构体分别是



/或其盐。在一些实施例中,一对反式异构体和顺式异构体分别是



或



[0307] 在一些实施例中,本文提供的方法在碱的存在下进行。在一些实施例中,碱是空间位阻碱(与三乙胺相比)。在一些实施例中,碱具有低亲核性(与三乙胺相比)。在一些实施例中,碱是具有 $N(R)_3$ 的结构叔胺,其中三个R基团与氮合在一起形成除了该氮原子外还具有0-3个(例如,0、1-3、1、2、3个等)杂原子的任选地经取代的8-20(例如,8-10、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20等)元双环或多环。在一些实施例中,碱是具有 $N(R)_3$ 的结构叔胺,其中三个R基团与氮合在一起形成除了该氮原子外还具有0-3个(例如,0、1-3、1、2、3个等)氮原子的任选地经取代的8-20(例如,8-10、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20等)元双环或多环。在一些实施例中,碱是DBU。在一些实施例中,碱是DBN。在一些实施例中,碱是DABCO。在一些实施例中,碱是N-甲基吗啉(NMM)。在一些实施例中,碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。在一些实施例中,碱是二丁基苯胺。在一些实施例中,与参考碱(例如,TEA)相比,碱或包含碱的碱混合物提供更高水平的顺式亚磷酰胺。

[0308] 在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、或10。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1.1。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1.2。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1.3。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1.4。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1.5。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1.6。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1.7。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1.8。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约1.9。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约2。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约2.5。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约3。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约3.5。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约4。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约4.5。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约5。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约6。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约7。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约8。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约9。在一些实施例中,碱相对于核苷的当量为约或至少约10。

[0309] 在一些实施例中,本文提供的方法在另一种碱的存在下进行。在一些实施例中,第一碱与另一种碱的比率为约或至少约5:1。在一些实施例中,第一碱与另一种碱的比率为约或至少约4:1。在一些实施例中,第一碱与另一种碱的比率为约或至少约3:1。在一些实施例中,第一碱与另一种碱的比率为约或至少约2:1。在一些实施例中,第一碱与另一种碱的比率为约或至少约1:1。在一些实施例中,另一种碱是三乙胺(TEA)。在一些实施例中,另一种碱是N-甲基吗啉(NMM)。在一些实施例中,第一碱是DBU。在一些实施例中,第一碱是DBN。在一些实施例中,第一碱相对于如本文所述的核苷的当量为约或至少约1、1.1、1.2、1.3、1.4、

1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、或10。在一些实施例中，混合物是1:1NMM:DBu。在一些实施例中，混合物是1:1NMM:DBN。在一些实施例中，混合物是1:1DBU:TEA。在一些实施例中，混合物是1:1DBN:TEA。在一些实施例中，混合物是2:1DBN:TEA。在一些实施例中，混合物是3:1DBN:TEA。

[0310] 在一些实施例中，酸（例如，弱酸性化合物）提供增加水平的顺式环状亚磷酰胺。在一些实施例中，酸是五氟苯酚。

[0311] 在一些实施例中，本文提供的方法在降低的温度下进行。在一些实施例中，所提供的方法包括从降低的温度至环境温度（约25℃）的反应温度。在一些实施例中，降低的温度为约-78℃。在一些实施例中，降低的温度为约-20℃。在一些实施例中，降低的温度为约0℃。

[0312] 在一些实施例中，本披露提供了一种用于使如本文所述的化合物关于其手性磷异构化的方法，该方法包括使该化合物与亚磷酰胺活化剂接触用于寡核苷酸合成。

[0313] 在一些实施例中，本披露提供了一种用于使如本文所述的化合物关于其手性磷异构化的方法，该方法包括使该化合物与酸接触用于寡核苷酸合成。

[0314] 在一些实施例中，本披露提供了一种用于制备寡核苷酸的方法，该方法包括以下步骤：

1) 使包含如本文所述的化合物的亚磷酰胺组合物与酸接触以提供异构化的亚磷酰胺组合物，其中该异构化的亚磷酰胺组合物与该亚磷酰胺组合物相比包含较低水平的该化合物；和

2) 使该异构化的亚磷酰胺组合物与偶联配偶体接触。

[0315] 在一些实施例中，本披露提供了一种用于制备寡核苷酸的方法，该方法包括以下步骤：

1) 使包含如本文所述的化合物的亚磷酰胺组合物与亚磷酰胺活化剂接触以提供异构化的亚磷酰胺组合物，其中该异构化的亚磷酰胺组合物与该亚磷酰胺组合物相比包含较低水平的该化合物；和

2) 使该异构化的亚磷酰胺组合物与偶联配偶体接触。

[0316] 在一些实施例中，偶联配偶体包含-OH。在一些实施例中，偶联配偶体是或包含如本文所述的核苷。在一些实施例中，偶联配偶体是寡核苷酸。在一些实施例中，偶联配偶体连接至固体支持物。在一些实施例中，偶联配偶体通过接头连接至固体支持物。在一些实施例中，所提供的技术提供了例如在如本文所述的亚磷酰胺中的P手性中心的差向异构化。

[0317] 所提供的技术可以与各种亚磷酰胺一起使用，例如，US 9394333、US 9744183、US 9605019、US 9982257、US20170037399、US20180216108、US20180216107、US 9598458、WO 2017/062862、WO 2018/067973、WO 2017/160741、WO 2017/192679、WO 2017/210647、WO 2018/098264、WO 2018/022473、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/032612、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或 WO 2022/099159，其各自的亚磷酰胺独立地通过援引并入本文。

[0318] 在一些实施例中，活化剂是酸。在一些实施例中，活化剂是弱酸性化合物。在一些实施例中，酸是弱酸。在一些实施例中，一种用于使如本文所述的化合物关于其手性磷异构

化的方法,该方法包括使该化合物与弱酸性化合物接触。在一些实施例中,弱酸性化合物是碱与酸的盐。在一些实施例中,碱具有 $N(R)_3$ 的结构,其中两个R基团与氮合在一起形成除了该氮原子外还具有0-3个(例如,0、1-3、1、2、3个等)杂原子的任选地经取代的5-10元环。在一些实施例中,弱酸性化合物是包含 sp^2 氮原子的杂芳基碱的盐。在一些实施例中,弱酸性化合物是包含 sp^3 氮原子的杂芳基碱的盐。

[0319] 在一些实施例中,活化剂是弱酸性化合物。在一些实施例中,一种用于使如本文所述的化合物关于其手性磷异构化的方法,该方法包括使该化合物与碱的盐接触。在一些实施例中,盐是三氟甲磺酸盐。

[0320] 在一些实施例中,活化剂是CMPT。在一些实施例中,活化剂是CMIMT。在一些实施例中,活化剂是4-硝基苯酚。

[0321] 在一些实施例中,化合物(例如,酸、活化剂等)的 pK_a 为约或至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、或13。在一些实施例中,其为约或至少约4。在一些实施例中,其为约或至少约5。在一些实施例中,其为约或至少约6。在一些实施例中,其为约或至少约7。在一些实施例中,其为约或至少约8。在一些实施例中,其为约或至少约9。在一些实施例中,其为约或至少约10。在一些实施例中, pK_a 是在特定温度(例如,约25℃)下对于溶剂(例如,水)而言的。

[0322] 某些活化剂描述于US 9394333、US 9744183、US 9605019、US 9982257、US20170037399、US20180216108、US20180216107、US 9598458、WO 2017/062862、WO 2018/067973、WO 2017/160741、WO 2017/192679、WO 2017/210647、WO 2018/098264、WO 2018/022473、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/032612、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159中,其各自的活化剂独立地通过援引并入本文。

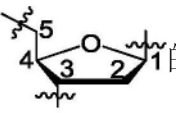
[0323] 如图中所示,在一些实施例中,所提供的技术可以提供亚磷酰胺中的手性磷的快速差向异构化。在一些实施例中,实现约或至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、或约100%的差向异构化。在一些实施例中,这样的差向异构化水平在例如约或不超过约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20分钟内实现。

[0324] 在一些实施例中,本披露提供了一种用于评估组合物中的化合物的水平的方法,该方法包括使用如本文所述的化合物或组合物作为参考物。

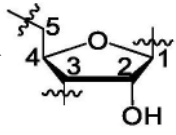
糖

[0325] 根据本披露,可以使用各种糖,包括经修饰的糖。在一些实施例中,本披露任选地与其他结构元件(例如,核苷酸间键联修饰及其模式、其骨架手性中心模式等)组合地提供糖修饰及其模式,这些其他结构元件在掺入寡核苷酸中时可以提供改进的特性和/或活性。

[0326] 最常见的天然存在的核苷包括连接至核碱基腺苷(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)的核糖(例如,在RNA中)或脱氧核糖(例如,在DNA中)。在一些实施例中,糖,例如表1中的许多寡核苷酸中的各种糖(除非另外说明),是DNA核酸或寡核苷酸中的

天然DNA糖,其具有的结构,其中核碱基附接至1'位,并且3'和5'位连接至核苷

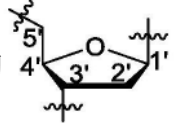
酸间键联(如本领域技术人员所理解的,如果在寡核苷酸的5'末端,则5'位可以连接至5'末端基团(例如,-OH),并且如果在寡核苷酸的3'末端,则3'位可以连接至3'末端基团(例如,-

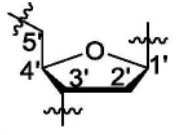
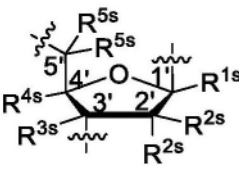
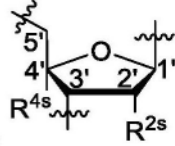
OH))。在一些实施例中,糖是在RNA核酸或寡核苷酸中的天然RNA糖,其具有的

结构,其中核碱基附接至1'位,并且3'和5'位连接至核苷酸间键联(如本领域技术人员所理解的,如果在寡核苷酸的5'末端,则5'位可以连接至5'末端基团(例如,-OH),并且如果在寡核苷酸的3'末端,则3'位可以连接至3'末端基团(例如,-OH))。在一些实施例中,糖是经修饰的糖,因为它不是天然DNA糖或天然RNA糖。除了其他方面,经修饰的糖可以提供改进的稳定性。在一些实施例中,经修饰的糖可以用于改变和/或优化一种或多种杂交特性。在一些实施例中,经修饰的糖可以用于改变和/或优化靶核酸识别。在一些实施例中,经修饰的糖可以用于优化T_m。在一些实施例中,经修饰的糖可以用于改进寡核苷酸活性。

[0327] 糖可以在各种位置结合至核苷酸间键联。作为非限制性实例,核苷酸间键联可以键合至糖的2'、3'、4'或5'位。在一些实施例中,如天然核酸中最常见的,除非另外指明,否则核苷酸间键联在5'位与一个糖连接并且在3'位与另一个糖连接。

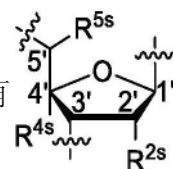
[0328] 在一些实施例中,糖是任选地经取代的天然DNA或RNA糖。在一些实施例中,糖是任

选地经取代的。在一些实施例中,2'位是任选地经取代的。在一些实施例中,糖

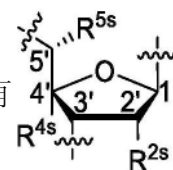
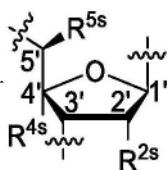
是。在一些实施例中,糖具有或的结构,其中

R^{1s} 、 R^{2s} 、 R^{3s} 、 R^{4s} 、和 R^{5s} 中的每一个独立地是-H、合适的取代基或合适的糖修饰(例如,US 9394333、US 9744183、US 9605019、US 9982257、US20170037399、US20180216108、US20180216107、US 9598458、WO 2017/062862、WO 2018/067973、WO 2017/160741、WO 2017/192679、WO 2017/210647、WO 2018/098264、WO 2018/022473、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/032612、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159中描述的那些,其各自的取代基,糖修饰, R^{1s} 、 R^{2s} 、 R^{3s} 、 R^{4s} 和 R^{5s} 的描述,以及经修饰的糖独立地通过援引并入本文)。在一些实施例中, R^{1s} 、 R^{2s} 、 R^{3s} 、 R^{4s} 和 R^{5s} 中的每一个独立地是 R^s ,其中每个 R^s 独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-L^s-R'、-L^s-OR'、-L^s-SR'、-L^s-N(R')₂、-O-L^s-OR'、-O-L^s-SR'、或-O-L^s-N(R')₂,其中每个R'独立地如本文所述,并且每个L^s独立地是共价键或任选地经取代的二价C₁₋₆脂肪族基团或具有1-4个杂原子的杂脂肪族基团;或两个 R^s 合在一起形成桥-L^s-。在一些

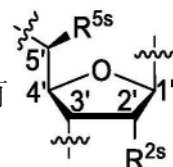
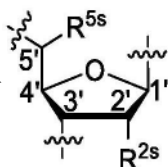
实施例中, R' 是任选地经取代的 C_{1-10} 脂肪族基团。在一些实施例中, 糖具有



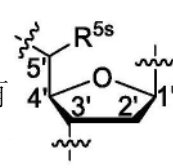
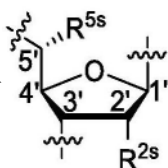
构。在一些实施例中, 糖具有



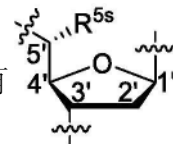
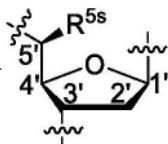
构。在一些实施例中, 糖具有



构。在一些实施例中, 糖具有

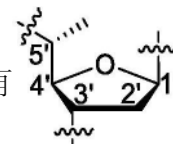
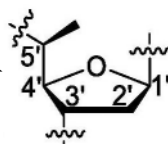


构。在一些实施例中, 糖具有

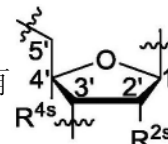


构。在一些实施例中, R^{5s} 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^{5s} 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^{5s} 是任选地经取代的甲基。在一些实施例中, R^{5s} 是甲

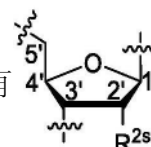
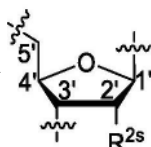
基。在一些实施例中, 糖具有



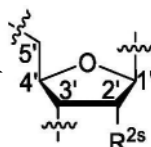
构。在一些实施例中, 糖具有



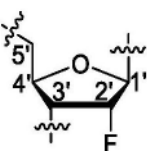
例中, 糖具有

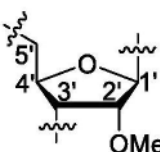


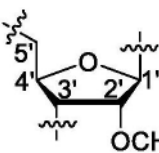
其中 R^{2s} 是 2'-修饰。在一些实施例中, 糖具有



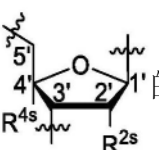
中 R 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-H$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-F$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OMe$ 。在一些实施例中, 经修饰的核苷是 mA 、 mT 、 mC 、 $m5mC$ 、 mG 、 mU 等, 其中 R^{2s} 是 $-OMe$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OCH_2CH_2OMe$ 。在一些实施例中, 经修饰的核苷是 Aeo 、 Teo 、 Ceo 、 $m5Ceo$ 、 Geo 、 Ueo 等, 其中 R^{2s} 是 $-OCH_2CH_2OMe$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OCH_2CH_2OH$ 。在一

些实施例中,寡核苷酸包含具有  的结构经2'-F修饰的糖。在一些实施例中,寡

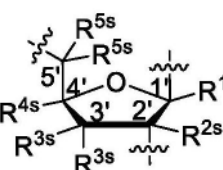
核苷酸包含具有  的结构经2'-OMe修饰的糖(例如,如在m(U)、m(A)等中)。在

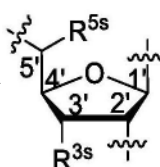
一些实施例中,寡核苷酸包含具有  的结构经2'-MOE修饰的糖(例

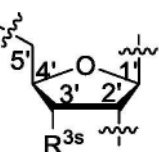
如,如在[moe](G)、[moe]([m5C])等中)。

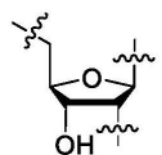
[0329] 在一些实施例中,糖具有  的结构,其中 R^{2s} 和 R^{4s} 合在一起形成 L^s ,其中

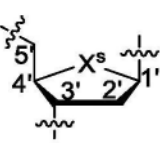
L^s 是共价键或任选地经取代的二价 C_{1-6} 脂肪族基团或具有1-4个杂原子的杂脂肪族基团。在一些实施例中,每个杂原子独立地选自氮、氧或硫。在一些实施例中, L^s 是任选地经取代的 $C2-O-CH_2-C4$ 。在一些实施例中, L^s 是 $C2-O-CH_2-C4$ 。在一些实施例中, L^s 是 $C2-O-(R)-CH(CH_2CH_3)-C4$ 。在一些实施例中, L^s 是 $C2-O-(S)-CH(CH_2CH_3)-C4$ 。

[0330] 在一些实施例中,糖具有  的结构,其中每个变量独立地如本文所

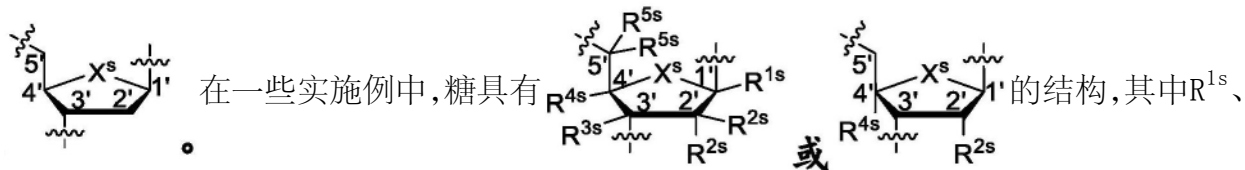
述。在一些实施例中,糖具有  的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些

实施例中, R^{5s} 是-H。在一些实施例中,糖具有  的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中, R^{3s} 是-OH。在一些实施例中, R^{3s} 是-H。在一些实施例中,糖是

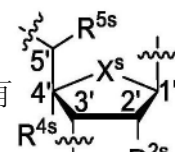
在一些实施例中,糖是  。

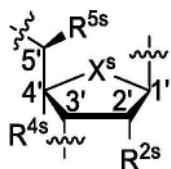
[0331] 在一些实施例中,糖是任选地经取代的  , 其中 X^s 是-S-、-Se-、或任选地

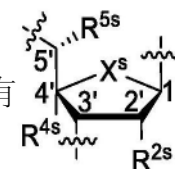
经取代的 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施例中,2'位是任选地经取代的。在一些实施例中,糖是

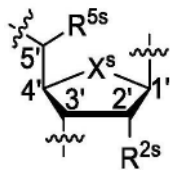
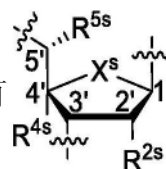


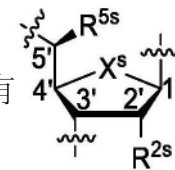
R^{2s} 、 R^{3s} 、 R^{4s} 和 R^{5s} 中的每一个独立地是-H、合适的取代基或合适的糖修饰(例如,US 9394333、US 9744183、US 9605019、US 9982257、US20170037399、US 20180216108、US20180216107、US 9598458、WO 2017/062862、WO 2018/067973、WO 2017/160741、WO 2017/192679、WO 2017/210647、WO 2018/098264、WO 2018/022473、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/032612、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159中描述的那些,其各自的取代基, R^{1s} 、 R^{2s} 、 R^{3s} 、 R^{4s} 和 R^{5s} 的描述,和经修饰的糖独立地通过援引并入本文)。在一些实施例中, R^{1s} 、 R^{2s} 、 R^{3s} 、 R^{4s} 和 R^{5s} 中的每一个独立地是 R^s ,其中每个 R^s 独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-L^s-R'、-L^s-OR'、-L^s-SR'、-L^s-N(R')₂、-O-L^s-OR'、-O-L^s-SR'、或-O-L^s-N(R')₂,其中每个R'独立地如本文所述,并且每个L^s独立地是共价键或任选地经取代的二价C₁₋₆脂肪族基团或具有1-4个杂原子的杂脂肪族基团;或两个 R^s 合在一起形成桥-L^s。在一些实施例中,R'是任选地经取代

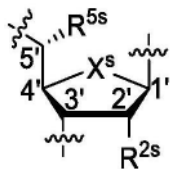
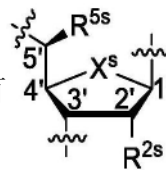
的C₁₋₁₀脂肪族基团。在一些实施例中,糖具有  的结构。在一些实施例中,糖具有

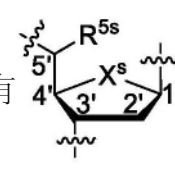


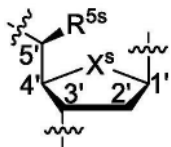
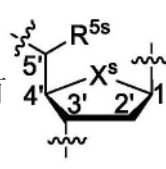
的结构。在一些实施例中,糖具有  的结构。在一些实施例中,糖具有

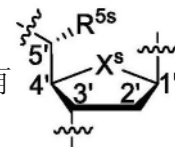


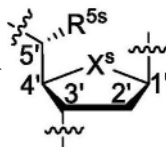
的结构。在一些实施例中,糖具有  的结构。在一些实施例中,糖具有



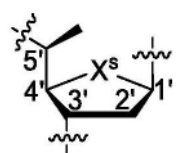
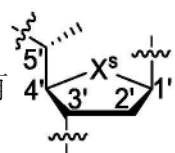
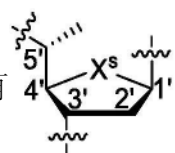
的结构。在一些实施例中,糖具有  的结构。在一些实施例中,糖具有

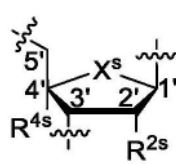
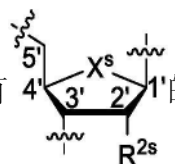


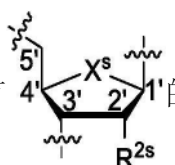
的结构。在一些实施例中,糖具有  的结构。在一些实施例中, R^{5s} 是任

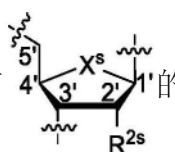


选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中, R^{5s} 是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中, R^{5s} 是任选地经取代的甲基。在一些实施例中, R^{5s} 是甲基。在一些实施例中,糖具有

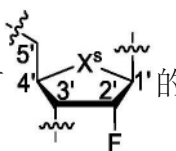
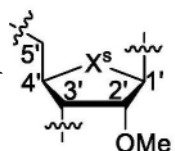


 的结构。在一些实施例中,糖具有
 
 的结构。在一些实施例中,糖具有

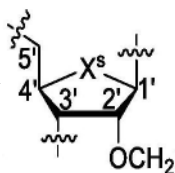


 的结构。表1中使用了各种这样的糖。在一些实施例中,糖具有

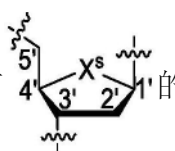
构。在一些实施例中,经2'-修饰的糖具有
 
 的结构,其中R^{2s}是2'-修饰。在一些实

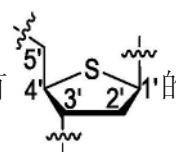
施例中,糖具有
 
 的结构,其中R^{2s}是-H、卤素或-OR,其中R是任选地经取代的C₁₋₆脂

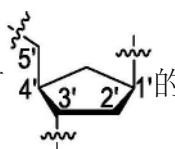
肪族基团。在一些实施例中,R^{2s}是-H。在一些实施例中,R^{2s}是-F。在一些实施例中,R^{2s}是-OMe。在一些实施例中,R^{2s}是-OCH₂CH₂OMe。在一些实施例中,R^{2s}是-OCH₂CH₂OH。在一些实施例

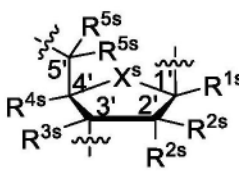
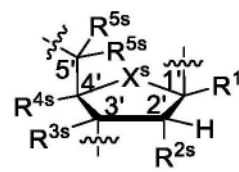
中,经修饰的糖具有
 
 的结构。在一些实施例中,经修饰的糖具有
 
 的结

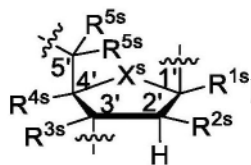
构。在一些实施例中,经修饰的糖具有
 
 的结构。在一些实施例中,经修

饰的糖具有
 
 的结构。在一些实施例中,X^s是-S-。在一些实施例中,X^s是任选地经

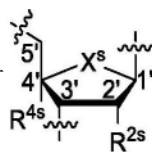
取代的-CH₂-。在一些实施例中,X^s是-CH₂-。在一些实施例中,经修饰的糖具有
 
 的

结构。在一些实施例中,经修饰的糖具有
 
 的结构。

[0332] 在一些实施例中,糖具有
 
 ,
 
 或

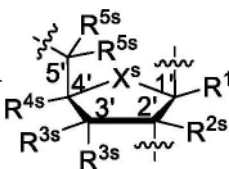


的结构,其中每个 R^{2s} 独立地是-H、-F、-OH或-OR^{ak},其中R^{ak}是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团,并且其他变量中的每一个独立地如本文所述。在一些实施例中,R^{1s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}中的每一个独立地是-H。在一些实施例中,R^{1s}、R^{3s}和R^{4s}中的每一个以及R^{5s}之一独立地是-H,并且另一个R^{5s}独立地是C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,出现的R^{5s}是C₁₋₆脂肪族基团,例如甲基。在一些实施例中,R^{2s}是-H。在一些实施例中,R^{2s}是-F。在一些实施例中,R^{2s}是-OR^{ak}。在一些实施例中,R^{2s}是-OMe。在一些实施例中,R^{2s}是-OCH₂CH₂CH₃。在一些实施例中,至少一个出现的R^{2s}是-H。在一些实施例中,至少一个出现的R^{2s}不是-H。在一些实施例中,X^s是-O-。在一些实施例中,X^s是-S-。在一些实施例中,X^s是任选地经取代的-CH₂-。在一些实施例中,X^s是-CH₂-。

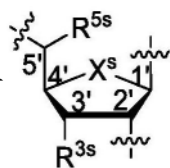


[0333] 在一些实施例中,糖具有 的结构,其中R^{2s}和R^{4s}合在一起形成-L^s-,其中

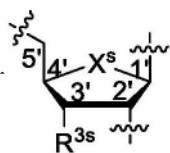
L^s是共价键或任选地经取代的二价C₁₋₆脂肪族基团或具有1-4个杂原子的杂脂肪族基团。在一些实施例中,每个杂原子独立地选自氮、氧或硫)。在一些实施例中,L^s是任选地经取代的C2-O-CH₂-C4。在一些实施例中,L^s是C2-O-CH₂-C4。在一些实施例中,L^s是C2-O-(R)-CH(CH₂CH₃)-C4。在一些实施例中,L^s是C2-O-(S)-CH(CH₂CH₃)-C4。在一些实施例中,X^s是-S-。在一些实施例中,X^s是任选地经取代的-CH₂-。在一些实施例中,X^s是-CH₂-。在一些实施例中,X^s是-Se-。



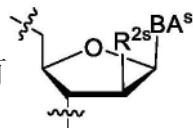
[0334] 在一些实施例中,糖具有 的结构,其中每个变量独立地如本文所



述。在一些实施例中,糖具有 的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些



实施例中,R^{5s}是-H。在一些实施例中,糖具有 的结构,其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中,R^{3s}是-OH。在一些实施例中,R^{3s}是-H。在一些实施例中,X^s是-S-。在一些实施例中,X^s是任选地经取代的-CH₂-。在一些实施例中,X^s是-CH₂-。

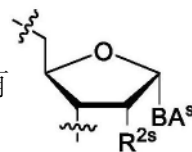


[0335] 在一些实施例中,包含经修饰的糖的核苷具有 或其盐形式的结构,

其中BA^s是-H或任选地经取代的或被保护的核碱基(例如,BA),并且R^{2s}是如本文所述。在一

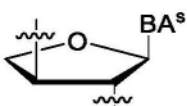
些实施例中, R^{2s} 是 -OH、卤素、或任选地经取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, BA^s 是 -H。在一些实施例中, BA^s 是任选地经取代的或被保护的核碱基。在一些实施例中, BA^s 是 BA。在一些

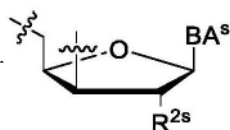
实施例中, R^{2s} 是 -F。在一些实施例中, 包含经修饰的糖的核苷具有



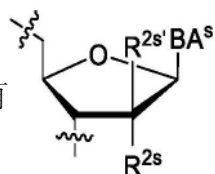
或其盐形式

的结构, 其中每个变量独立地如本文所述。在一些实施例中, R^{2s} 是 -H、-OH、卤素、或任选地经取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{2s} 是 -H。在一些实施例中, R^{2s} 是 -F。在一些实施例中,

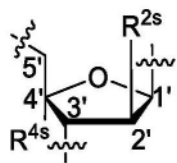
包含经修饰的糖的核苷具有  的结构, 其中每个变量是如本文所述。在一些实

施例中, 包含经修饰的糖的核苷具有  或其盐形式的结构, 其中每个变量独

立地如本文所述。在一些实施例中, R^{2s} 是 -H、-OH、卤素、或任选地经取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{2s} 是 -H。在一些实施例中, R^{2s} 是 -F。在一些实施例中, 包含经修饰的糖的核

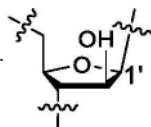
苷具有  或其盐形式的结构, 其中 $R^{2s'}$ 是 R^s , 并且 R^s 、 R^{2s} 和 BA^s 中的每一个独立地

如本文所述。在一些实施例中, R^{2s} 和 $R^{2s'}$ 中的每一个独立地是 -H、-OH、卤素、或任选地经取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{2s} 是 -H。在一些实施例中, R^{2s} 是 -OH。在一些实施例中, R^{2s} 是卤素。在一些实施例中, R^{2s} 是 -F。在一些实施例中, R^{2s} 是任选地经取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, $R^{2s'}$ 是 -H。在一些实施例中, $R^{2s'}$ 是 -OH。在一些实施例中, $R^{2s'}$ 是卤素。在一些实施例中, $R^{2s'}$ 是 -F。在一些实施例中, $R^{2s'}$ 是任选地经取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, BA^s 是 -H。在一些实施例中, BA^s 是任选地经取代的或被保护的核碱基。在一些实施例中, BA^s 是 BA。在一些实施例中, 核碱基诸如 BA 任选地经取代或被保护用于寡核苷酸合成。某些这样的包括糖和核碱基的核苷及其用途描述于 WO 2020/154342 中。在一些实施例中, 寡核苷酸包含阿拉伯糖苷、2'-脱氧-2'-氟-阿拉伯糖苷、2'-OR 阿拉伯糖苷、脱氧胞苷、DNA-无碱基、RNA-无碱基、或 2'-OR 无碱基, 其中 R 不是氢 (例如, 任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团)。在一些实施例中, 2'-OR 是 2'-OMe。在一些实施例中, 2'-OR 是 2'-MOE。在一些实施例中, 寡核苷酸包含 2'-O-甲基-阿拉伯胞苷 (amC)。在一些实施例中, 寡核苷酸包含这样的核苷。在一些实施例中, 单体包含这样的核苷。在一些实施例中, 亚磷酰胺包含这样的核苷 (在一些实施例中, 一个连接位点 (例如, $-CH_2$ -连接位点) 键合至任选地经取代的 -OH, 例如, (-ODMTTr), 并且一个连接位点 (例如, 环连接位点) 键合至也键合至亚磷酰胺的 P 的 O)。在一些实施例中, 5' 紧邻核苷 (例如, N_1)、相反核苷 (N_0) 和 3' 紧邻核苷 (例如, N_{-1}) 中的一个或多个或每一个独立地是这样的核苷。在一些实施例中, 5'- $N_1N_0N_{-1}$ -3' 是 amCCA。在一些实施例中, 糖具有

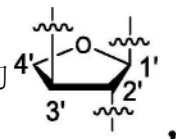


的结构,其中每个变量是如本文所述并且C1'键合至核碱基。在一些实施例中,

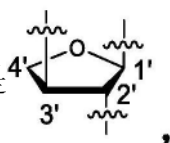
糖是阿拉伯糖。在一些实施例中,糖具有



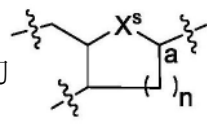
[0336] 在一些实施例中,糖是任选地经取代的



一些实施例中,糖是

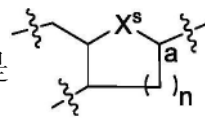


[0337] 在一些实施例中,糖是任选地经取代的



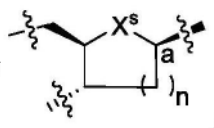
其中位置a键合至核碱基,

X^s 是-O-、-S-、-Se-或任选地经取代的-CH₂-。在一些实施例中,糖是



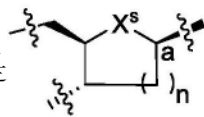
在一些

实施例中,糖是任选地经取代的



其中位置a键合至核碱基, X^s 是-O-、-S-、-

Se-或任选地经取代的-CH₂-。在一些实施例中,糖是

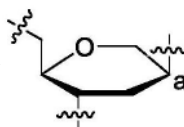


在一些实施例中, X^s 是-

O-。在一些实施例中, X^s 是-S-。在一些实施例中, X^s 是-Se-。在一些实施例中, X^s 是任选地经取代的-CH₂-。在一些实施例中, X^s 是-CH₂-。在一些实施例中,n是0。在一些实施例中,n是1。在一些实施例中,n是2。在一些实施例中,n是3。

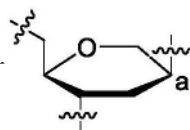
[0338] 在一些实施例中,经修饰的糖包含具有0-1个氧原子的任选地经取代的6元环。在一些实施例中,经修饰的糖包含具有氧原子的任选地经取代的6元环。例如,在一些实施例中,

经修饰的糖具有任选地经取代的



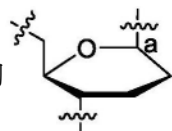
的结构,其中位置a键合至核碱基。在一

些实施例中,经修饰的糖具有

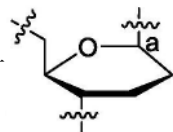


的结构,其中位置a键合至核碱基。在一些实施

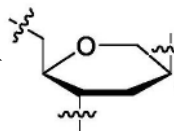
例中,经修饰的糖具有任选地经取代的



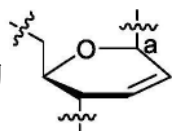
些实施例中,经修饰的糖具有



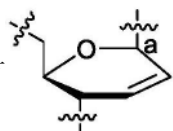
中,经修饰的糖具有



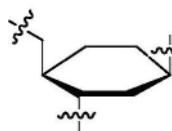
饰的糖具有任选地经取代的



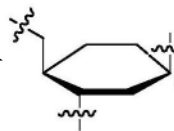
中,经修饰的糖具有



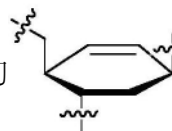
的糖具有任选地经取代的



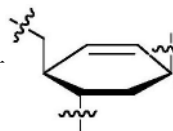
中,经修饰的糖具有



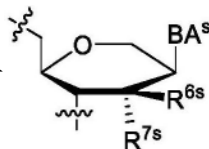
饰的糖具有任选地经取代的



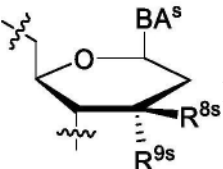
中,经修饰的糖具有



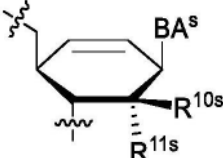
[0339] 在一些实施例中,包含经修饰的糖的核苷具有



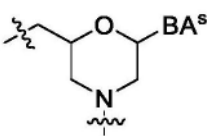
其中R^{6s}和R^{7s}中的每一个独立地是R^s,BA^s是-H或任选地经取代的或被保护的核碱基(例如,BA),并且R^s独立地如本文所述。在一些实施例中,R^{6s}是-H、-OH或卤素,并且R^{7s}是-H、-OH、卤素或任选地经取代的C₁-C₆烷氧基。在一些实施例中,BA^s是-H。在一些实施例中,BA^s是任选地经取代的或被保护的核碱基。在一些实施例中,BA^s是BA。在一些实施例中,包含经修饰的

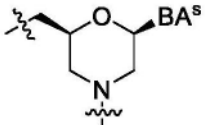
糖的核苷具有  或其盐形式的结构,其中R^{8s}和R^{9s}中的每一个独立地是R^s,并

且R^s和BA^s中的每一个独立地如本文所述。在一些实施例中,R^{8s}是-H或卤素,并且R^{9s}是-H、-OH、卤素、或任选地经取代的C₁-C₆烷氧基。在一些实施例中,包含经修饰的糖的核苷具有

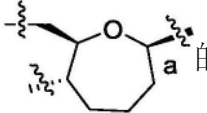
 或其盐形式的结构,其中R^{10s}和R^{11s}中的每一个独立地是R^s,并且R^s和BA^s中

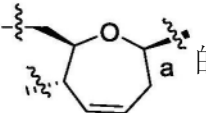
的每一个独立地如本文所述。在一些实施例中,R^{10s}是-H或卤素,并且R^{11s}是-H、-OH、卤素、或任选地经取代的C₁-C₆烷氧基。在一些实施例中,包含经修饰的糖的核苷具有

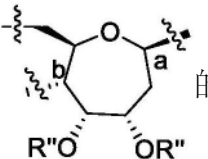
 或其盐形式的结构,其中BA^s是如本文所述。在一些实施例中,包含经修饰的

糖的核苷具有  或其盐形式的结构,其中BA^s是如本文所述。本领域技术人员

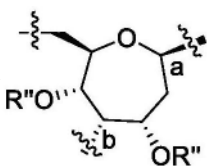
理解,在一些实施例中,氮可以直接键合至键联磷。在一些实施例中,卤素是-F。在一些实施例中,BA^s是-H。在一些实施例中,BA^s是任选地经取代的或被保护的核碱基。在一些实施例中,BA^s是BA。在一些实施例中,核碱基诸如BA任选地经取代或被保护用于寡核苷酸合成。在一些实施例中,寡核苷酸包含 α -同源-DNA、 β -同源-DNA部分。某些这样的包括糖和核碱基的核苷及其用途描述于WO 2020/154343中。在一些实施例中,寡核苷酸包含这样的核苷。在一些实施例中,单体包含这样的核苷。在一些实施例中,亚磷酰胺包含这样的核苷(在一些实施例中,一个连接位点(例如,-CH₂-连接位点)键合至任选地经取代的-OH,例如-ODMTTr,并且一个连接位点(例如,环连接位点)键合至亚磷酰胺的P(例如,当连接环原子是N时)或键合至也键合至亚磷酰胺的P的O(例如,当连接环原子是C时))。在一些实施例中,5'紧邻核苷(例如,N₁)、相反核苷(N₀)和3'紧邻核苷(例如,N₁)中的一个或多个或每一个独立地是这样的核苷。

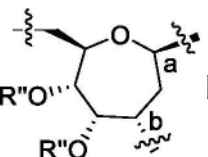
[0340] 在一些实施例中,经修饰的糖具有  的结构,其中位置a键合至核碱

基。在一些实施例中,经修饰的糖具有  的结构,其中位置a键合至核碱基。在一

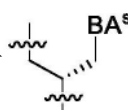
些实施例中,经修饰的糖具有  的结构,其中位置a键合至核碱基,位置b键合至

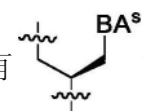
核苷间键联,并且R^{''}是-H或任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,经修饰的糖

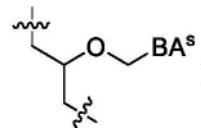
具有  的结构,其中位置a键合至核碱基,位置b键合至核苷间键联,并且R^{''}是-

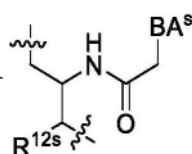
H或C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,经修饰的糖具有  的结构,其中位置a键

合至核碱基,位置b键合至核苷间键联,并且R^{''}是-H或C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,R^{''}是甲基。

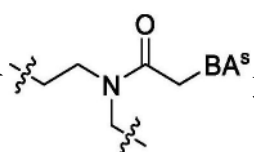
[0341] 在一些实施例中,包含经修饰的糖的核苷具有  或其盐形式的结构,其中

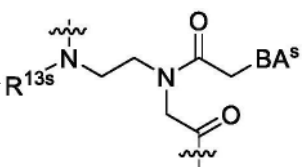
每个变量是如本文所述。在一些实施例中,包含经修饰的糖的核苷具有  或其盐形

式的结构,其中每个变量是如本文所述。在一些实施例中,包含经修饰的糖的核苷具有  或其盐形式的结构,其中每个变量是如本文所述。在一些实施例中,包含经修

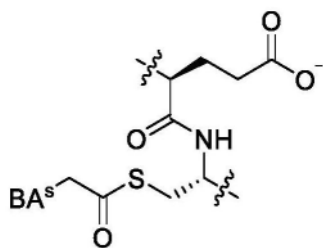
饰的糖的核苷具有  或其盐形式的结构,其中R^{12s}是R^s,并且R^s和BA^s中的每一个

独立地如本文所述。在一些实施例中,R^{12s}是-H、-OH、卤素、任选地经取代的C₁₋₆烷基、任选地经取代的C₁₋₆杂烷基或任选地经取代的C₁₋₆烷氧基。在一些实施例中,卤素是-F。在一些实施

例中,包含经修饰的糖的核苷具有  或其盐形式的结构,其中每个变量是如

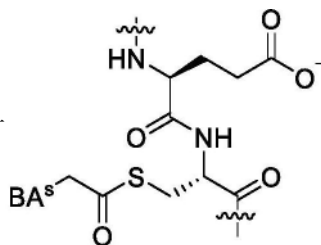
本文所述。在一些实施例中,包含经修饰的糖的核苷酸具有  或其盐形

式的结构,其中R^{13s}是R^s,并且R^s和BA^s中的每一个独立地如本文所述。在一些实施例中,R^{13s}是-H或任选地经取代的C₁-C₆烷基。在一些实施例中,包含经修饰的糖的核苷具有



或其盐形式的结构,其中每个变量是如本文所述。在一些实施例中,

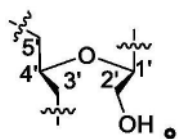
包含经修饰的糖的核苷酸具有



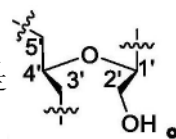
或其盐形式的结构,其中每个变量如

本文所述。在一些实施例中,键联是酰胺键联。在一些实施例中, BA^s 是-H。在一些实施例中, BA^s 是任选地经取代的或被保护的核碱基。在一些实施例中, BA^s 是BA。在一些实施例中,核碱基诸如BA任选地经取代或被保护用于寡核苷酸合成。某些这样的包括糖和核碱基的核苷和核苷酸及其用途描述于WO 2020/154344中。在一些实施例中,寡核苷酸包含这样的核苷。在一些实施例中,寡核苷酸包含这样的核苷(在一些实施例中,一个连接位点(例如,- CH_2 -连接位点)键合至任选地经取代的-OH,例如,(-ODMTTr),并且一个连接位点(例如,环连接位点)键合至也键合至亚磷酰胺的P的O)。在一些实施例中,5'紧邻核苷(例如, N_1)、相反核苷(N_0)和3'紧邻核苷(例如, N_{-1})中的一个或多个或每一个独立地是这样的核苷。

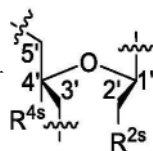
[0342] 在一些实施例中,糖是无环糖,例如UNA糖。在一些实施例中,糖是任选地经取代的



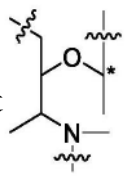
在一些实施例中,2'位是任选地经取代的。在一些实施例中,糖是



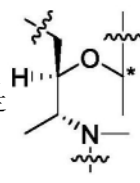
在一些实施例中,糖具有



糖是

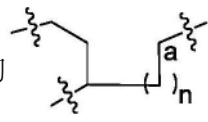


其中“*”表示键合至核碱基的碳原子。在一些实施例中,糖是



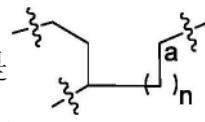
中“*”表示键合至核碱基的碳原子。在一些实施例中,键合至核碱基的氮原子的碳原子具有R构型(例如,sm18)。在一些实施例中,寡核苷酸包含本文所述的糖。

[0343] 在一些实施例中,糖是任选地经取代的



其中位置a键合至核碱基,

X^s 是-O-、-S-、-Se-或任选地经取代的- CH_2 -。在一些实施例中,糖是



在一些

实施例中, X^s 是 $-O-$ 。在一些实施例中, X^s 是 $-S-$ 。在一些实施例中, X^s 是 $-Se-$ 。在一些实施例中, X^s 是任选地经取代的 $-CH_2-$ 。在一些实施例中, X^s 是 $-CH_2-$ 。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, n 是 1。在一些实施例中, n 是 2。在一些实施例中, n 是 3。

[0344] 在一些实施例中, 糖不通过 5' 和 3' 位置连接。本领域技术人员理解, 对于这样的糖, 5' 可以指朝向寡核苷酸的 5' 末端的侧面/方向, 并且 3' 可以指朝向寡核苷酸的 3' 末端的侧面/方向。

[0345] 在一些实施例中, R^{1s} 、 R^{2s} 、 R^{3s} 、 R^{4s} 和 R^{5s} 中的每一个独立地是 R^s , 其中 R^s 独立地是 $-H$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^s-R'$ 、 $-L^s-Si(R')_3$ 、 $-L^s-OR'$ 、 $-L^s-SR'$ 、 $-L^s-N(R')_2$ 、 $-O-L^s-R'$ 、 $-O-L^s-Si(R')_3$ 、 $-O-L^s-OR'$ 、 $-O-L^s-SR'$ 、或 $-O-L^s-N(R')_2$; 其中 L^s 是如本文所述的 L^B , 并且每个其他变量独立地如本文所述。在一些实施例中, R^{1s} 和 R^{2s} 中的每一个独立地是 R^s 。在一些实施例中, R^s 是 $-H$ 。在一些实施例中, R^s 不是 $-H$ 。在一些实施例中, L^s 是共价键。在一些实施例中, R^{2s} 和 R^{4s} 中的每一个独立地是 $-H$ 、 $-F$ 、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-H$ 、 $-F$ 、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-H$ 。在一些实施例中, R^{2s} 和 R^{4s} 形成 $2'-O-L^s-$, 其中 L^s 是任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基。在一些实施例中, L^s 是任选地经取代的 $-CH_2-$ 。在一些实施例中, L^s 是任选地经取代的 $-CH_2-$ 。

[0346] 在一些实施例中, R 是氢。在一些实施例中, R 不是氢。在一些实施例中, R 是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-10} 脂肪族基团、具有 1-10 个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团、 C_{6-20} 芳基、具有 1-10 个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 5-20 元杂芳基环以及具有 1-10 个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 3-20 元杂环。

[0347] 在一些实施例中, R 是任选地经取代的 C_{1-30} 脂肪族基团。在一些实施例中, R 是任选地经取代的 C_{1-20} 脂肪族基团。在一些实施例中, R 是任选地经取代的 C_{1-15} 脂肪族基团。在一些实施例中, R 是任选地经取代的 C_{1-10} 脂肪族基团。在一些实施例中, R 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中, R 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R 是任选地经取代的己基、戊基、丁基、丙基、乙基或甲基。在一些实施例中, R 是任选地经取代的己基。在一些实施例中, R 是任选地经取代的戊基。在一些实施例中, R 是任选地经取代的丁基。在一些实施例中, R 是任选地经取代的丙基。在一些实施例中, R 是任选地经取代的乙基。在一些实施例中, R 是任选地经取代的甲基。在一些实施例中, R 是己基。在一些实施例中, R 是戊基。在一些实施例中, R 是丁基。在一些实施例中, R 是丙基。在一些实施例中, R 是乙基。在一些实施例中, R 是甲基。在一些实施例中, R 是异丙基。在一些实施例中, R 是正丙基。在一些实施例中, R 是叔丁基。在一些实施例中, R 是仲丁基。在一些实施例中, R 是正丁基。在一些实施例中, R 是 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。

[0348] 在一些实施例中, R 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R 是苯基。

[0349] 在一些实施例中, R^{2s} 是如本披露中所述的 2' - 修饰, 并且 R^{4s} 是 $-H$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OR$, 其中 R 不是氢。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-F$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OMe$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OCH_2CH_2CH_3$, 例如在表 1 中使用的各种 X_{eo} 中 (X 是 $m5C$ 、 T 、 G 、 A 等)。在一些实施例中, R^{2s} 选自 $-H$ 、 $-F$ 、和 $-OR$, 其中 R 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^{2s} 选自 $-H$ 、 $-F$ 、和 $-OMe$ 。

[0350] 在一些实施例中, 糖是双环糖, 例如其中 R^{2s} 和 R^{4s} 形成如本披露中所述的任选地经取代的环的糖。在一些实施例中, 糖选自 LNA 糖、BNA 糖、cEt 糖等。在一些实施例中, 桥在 2' -

碳原子和4'-碳原子之间(对应于 R^{2s} 和 R^{4s} 与居于它们之间的原子合在一起形成如本文所述的任选地经取代的环)。在一些实施例中,桥是2'- L^a-L^b-4' ,其中 L^a 是-O-、-S-或N(R),并且 L^b 是任选地经取代的 C_{1-4} 二价脂肪族链,例如亚甲基。

[0351] 在一些实施例中,糖是2'-OMe、2'-MOE、2'-F、LNA(锁核酸)糖、ENA(乙烯桥接核酸)糖、BNA(NMe)(甲基氨基桥接核酸)糖、2'-F ANA(2'-F阿拉伯糖)、 α -DNA(α -D-核糖)、2'/5' ODN(例如,2'/5'连接的寡核苷酸)、Inv(转化糖、例如转化脱氧核糖)、AmR(氨基-核糖)、ThioR(硫代-核糖)、HNA(己糖核酸)、CeNA(环己烯核酸)、或MOR(吗啉代)糖。

[0352] 本领域技术人员在阅读本披露后将理解,各种类型的糖修饰是已知的并且可以根据本披露使用。在一些实施例中,糖修饰是2'-修饰(例如, R^{2s})。在一些实施例中,2'-修饰是2'-F。在一些实施例中,2'-修饰是2'-OR,其中R不是氢。在一些实施例中,2'-修饰是2'-OR,其中R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中,2'-修饰是2'-OR,其中R是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,2'-修饰是2'-OMe。在一些实施例中,2'-修饰是2'-MOE。在一些实施例中,2'-修饰是-O- L^b -或- L^b-L^b -,其将糖部分的2'-碳连接至糖部分的另一个碳。在一些实施例中,2'-修饰是2'-O- L^b-4' 或2'- L^b-L^b-4' ,其将糖部分的2'-碳连接至糖部分的4'-碳。在一些实施例中,2'-修饰是S-cEt。在一些实施例中,经修饰的糖是LNA糖。在一些实施例中,- L^b -是-C(R)₂-。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-C(R)₂-C4),其中每个R独立地如本披露中所述。在一些实施例中,2'-修饰是LNA糖修饰(C2-O-CH₂-C4)。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-CHR-C4),其中R是如本披露中所述。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-(R)-CHR-C4),其中R是如本披露中所述并且不是氢。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-(S)-CHR-C4),其中R是如本披露中所述并且不是氢。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,R是未经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,R是甲基。在一些实施例中,R是乙基。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-CHR-C4),其中R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-CHR-C4),其中R是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-CHR-C4),其中R是甲基。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-CHR-C4),其中R是乙基。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-(R)-CHR-C4),其中R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-(R)-CHR-C4),其中R是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-(R)-CHR-C4),其中R是甲基。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-(R)-CHR-C4),其中R是乙基。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-(S)-CHR-C4),其中R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-(S)-CHR-C4),其中R是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-(S)-CHR-C4),其中R是甲基。在一些实施例中,2'-修饰是(C2-O-(S)-CHR-C4),其中R是乙基。在一些实施例中,2'-修饰是C2-O-(R)-CH(CH₂CH₃)-C4。在一些实施例中,2'-修饰是C2-O-(S)-CH(CH₂CH₃)-C4。在一些实施例中,糖是天然DNA糖。在一些实施例中,糖是天然RNA糖。在一些实施例中,糖是任选地经取代的天然DNA糖。在一些实施例中,糖是任选地在2'取代的天然DNA糖。在一些实施例中,糖是在2'取代的天然DNA糖(2'-修饰)。在一些实施例中,糖是在2'修饰的天然DNA糖(2'-修饰)。

[0353] 在一些实施例中,糖是任选地经取代的核糖或脱氧核糖。在一些实施例中,糖是任选地经修饰的核糖或脱氧核糖,其中该核糖或脱氧核糖部分的一个或多个羟基基团任选地

且独立地被卤素、 R' 、 $-N(R')$ ₂、 $-OR'$ 、或 $-SR'$ 替代,其中每个 R' 是如本文所述。在一些实施例中,糖是任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2'位是任选地经取代的。在一些实施例中,糖是任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2'位任选地被卤素、 R' 、 $-N(R')$ ₂、 $-OR'$ 、或 $-SR'$ 取代,其中每个 R' 独立地描述于本披露中。在一些实施例中,糖是任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2'位任选地被卤素取代。在一些实施例中,糖是任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2'位任选地被一个或多个 $-F$ 取代。在一些实施例中,糖是任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2'位任选地被 $-OR'$ 取代,其中每个 R' 独立地描述于本披露中。在一些实施例中,糖是任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2'位任选地被 $-OR'$ 取代,其中每个 R' 独立地是任选地经取代的 C_1-C_6 脂肪族基团。在一些实施例中,糖是任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2'位任选地被 $-OR'$ 取代,其中每个 R' 独立地是任选地经取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中,糖是任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2'位任选地被 $-OMe$ 取代。在一些实施例中,糖是任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2'位任选地被 $-O$ -甲氧基乙基取代。

[0354] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的糖。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的糖和一个或多个天然糖。

[0355] 双环糖的实例包括 α -L-亚甲基氧基(4'- CH_2 -O-2') LNA、 β -D-亚甲基氧基(4'- CH_2 -O-2') LNA、亚乙基氧基(4'-(CH_2)₂-O-2') LNA、氨基氧基(4'- CH_2 -O-N(R)-2') LNA、和氧基氨基(4'- CH_2 -N(R)-O-2') LNA的糖。在一些实施例中,双环糖(例如,LNA或BNA糖)是在两个糖碳之间具有至少一个桥的糖。在一些实施例中,核苷中的双环糖可以具有 α -L-呋喃核糖或 β -D-呋喃核糖的立体化学构型。

[0356] 在一些实施例中,双环糖可以通过异构体构型进一步定义。例如,包含4'-(CH_2)-O-2'桥的糖可以呈 α -L构型或 β -D构型。在一些实施例中,4'至2'桥是-L-4'-(CH_2)-O-2'、b-D-4'- CH_2 -O-2'、4'-(CH_2)₂-O-2'、4'- CH_2 -O-N(R')-2'、4'- CH_2 -N(R')-O-2'、4'-CH(R')-O-2'、4'-CH(CH₃)-O-2'、4'- CH_2 -S-2'、4'- CH_2 -N(R')-2'、4'- CH_2 -CH(R')-2'、4'- CH_2 -CH(CH₃)-2'、和4'-(CH_2)₃-2',其中每个 R' 是如本披露中所述。在一些实施例中, R' 是-H、保护基团或任选地经取代的 C_1-C_{12} 烷基。在一些实施例中, R' 是-H或任选地经取代的 C_1-C_{12} 烷基。

[0357] 在一些实施例中,双环糖是 α -L-亚甲基氧基(4'- CH_2 -O-2') BNA、 β -D-亚甲基氧基(4'- CH_2 -O-2') BNA、亚乙基氧基(4'-(CH_2)₂-O-2') BNA、氨基氧基(4'- CH_2 -O-N(R)-2') BNA、氧基氨基(4'- CH_2 -N(R)-O-2') BNA、甲基(亚甲基氧基)(4'-CH(CH₃)-O-2') BNA(也称为受限的乙基或cEt)、亚甲基-硫代(4'- CH_2 -S-2') BNA、亚甲基-氨基(4'- CH_2 -N(R)-2') BNA、甲基碳环(4'- CH_2 -CH(CH₃)-2') BNA、亚丙基碳环(4'-(CH_2)₃-2') BNA、或乙烯基BNA的糖。

[0358] 在一些实施例中,糖修饰是US 9006198中描述的修饰。在一些实施例中,经修饰的糖描述于US 9006198中。在一些实施例中,糖修饰是在US 9394333、US 9744183、US 9605019、US 9982257、US 20170037399、US20180216108、US20180216107、US 9598458、WO2017/062862、WO 2018/067973、WO 2017/160741、WO 2017/192679、WO 2017/210647、WO 2018/098264、WO 2018/022473、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/032612、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159中描述的修饰,其各自的糖修饰和经修饰的糖独立地通过援引并入本文。

[0359] 在一些实施例中,经修饰的糖是在以下文献中描述的糖:US 5658873、US 5118800、US 5393878、US 5514785、US 5627053、US 7034133;7084125、US 7399845、US 5319080、US 5591722、US 5597909、US 5466786、US 6268490、US 6525191、US 5519134、US 5576427、US 6794499、US 6998484、US 7053207、US 4981957、US 5359044、US 6770748、US 7427672、US 5446137、US 6670461、US 7569686、US 7741457、US 8022193、US 8030467、US 8278425、US 5610300、US 5646265、US 8278426、US 5567811、US 5700920、US 8278283、US 5639873、US 5670633、US 8314227、US2008/0039618、US2009/0012281、WO 2021/030778、WO 2020/154344、WO 2020/154343、WO 2020/154342、WO 2020/165077、WO 2020/201406、WO 2020/216637、或WO 2020/252376。

[0360] 在一些实施例中,糖修饰是2'-OMe、2'-MOE、2'-LNA、2'-F、5'-乙烯基、或S-cEt。在一些实施例中,经修饰的糖是FRNA糖、FANA糖或吗啉代糖。在一些实施例中,寡核苷酸包含核酸类似物,例如GNA、LNA、PNA、TNA、F-HNA(F-THP或3'-氟四氢吡喃)、MNA(甘露醇核酸,例如Leumann 2002Bioorg.Med.Chem.[生物有机化学与医药化学杂志]10:841-854)、ANA(安尼妥(anitol)核酸)、或吗啉代或其一部分。在一些实施例中,糖是如在柔性核酸或丝氨酸核酸中的糖。在一些实施例中,糖修饰用另一个环状或无环状部分替代天然糖。这样的部分的实例在本领域中是广泛已知的,例如用于吗啉代、二醇核酸等中的那些,并且可以根据本披露使用。如本领域技术人员所理解的,当与经修饰的糖一起使用时,在一些实施例中,核苷酸间键联可以被修饰,例如,如在吗啉代、PNA等中。在一些实施例中,糖是(R)-GNA糖。在一些实施例中,糖是(S)-GNA糖。在一些实施例中,具有GNA糖的核苷作为 N_{-1} 、 N_0 和/或 N_1 使用。在一些实施例中, N_0 是具有GNA糖的核苷。在一些实施例中,糖是双环糖。在一些实施例中,糖是LNA糖。在一些实施例中,糖是无环糖。在一些实施例中,糖是UNA糖。在一些实施例中,具有UNA糖的核苷作为 N_{-1} 、 N_0 和/或 N_1 使用。在一些实施例中, N_0 是具有UNA糖的核苷。在一些实施例中,核苷是无碱基的。在一些实施例中,无碱基糖作为 N_{-1} 、 N_0 和/或 N_1 使用。在一些实施例中, N_0 是具有无碱基糖的核苷。

[0361] 在一些实施例中,糖是在6'-位具有(R)或(S)-手性的6'-修饰的双环糖,例如在US 7399845中所述的那些。在一些实施例中,糖是在5'-位具有(R)或(S)-手性的5'-修饰的双环糖,例如在US20070287831中所述的那些。

[0362] 在一些实施例中,经修饰的糖在2'位含有一个或多个取代基(典型地一个取代基,并且通常在轴向位置),这些取代基独立地选自-F;-CF₃、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-OR'、-SR'、或-N(R')₂,其中每个R'独立地描述于本披露中;-O-(C₁-C₁₀烷基)、-S-(C₁-C₁₀烷基)、-NH-(C₁-C₁₀烷基)、或-N(C₁-C₁₀烷基)₂;-O-(C₂-C₁₀烯基)、-S-(C₂-C₁₀烯基)、-NH-(C₂-C₁₀烯基)、或-N(C₂-C₁₀烯基)₂;-O-(C₂-C₁₀炔基)、-S-(C₂-C₁₀炔基)、-NH-(C₂-C₁₀炔基)、或-N(C₂-C₁₀炔基)₂;或-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基)、-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH-(C₁-C₁₀烷基)或-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH(C₁-C₁₀烷基)₂、-NH-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基)、或-N(C₁-C₁₀烷基)-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基),其中烷基、亚烷基、烯基和炔基中的每一个独立地且任选地经取代。在一些实施例中,取代基是-O(CH₂)_nOCH₃、-O(CH₂)_nNH₂、MOE、DMAOE、或DMAEOE,其中n是从1至约10。在一些实施例中,经修饰的糖是描述于以下文献中的糖:WO 2001/088198;Martin等人,Helv.Chim.Acta[瑞士化学学报],1995,78,486-504。在一些实施例中,经修饰的糖包含一个或多个选自以下的基团:经取代的甲硅烷基基团、裂解RNA的基团、报告基团、荧光标

记、嵌入剂、用于改进核酸的药代动力学特性的基团、用于改进核酸的药效学特性的基团、或其他具有类似特性的取代基。在一些实施例中,在2'、3'、4'或5'位中的一个或多个上进行修饰,包括在3'-末端核苷上的糖的3'位或在5'-末端核苷的5'位。

[0363] 在一些实施例中,核糖的2'-OH被选自以下的基团替代:-H、-F;-CF₃、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-OR'、-SR'、或-N(R')₂,其中每个R'独立地描述于本披露中;-O-(C₁-C₁₀烷基)、-S-(C₁-C₁₀烷基)、-NH-(C₁-C₁₀烷基)、或-N(C₁-C₁₀烷基)₂;-O-(C₂-C₁₀烯基)、-S-(C₂-C₁₀烯基)、-NH-(C₂-C₁₀烯基)、或-N(C₂-C₁₀烯基)₂;-O-(C₂-C₁₀炔基)、-S-(C₂-C₁₀炔基)、-NH-(C₂-C₁₀炔基)、或-N(C₂-C₁₀炔基)₂;或-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基)、-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH-(C₁-C₁₀烷基)或-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH(C₁-C₁₀烷基)₂、-NH-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基)、或-N(C₁-C₁₀烷基)-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基),其中烷基、亚烷基、烯基和炔基中的每一个独立地且任选地经取代。在一些实施例中,2'-OH被-H(脱氧核糖)替代。在一些实施例中,2'-OH被-F替代。在一些实施例中,2'-OH被-OR'替代。在一些实施例中,2'-OH被-OMe替代。在一些实施例中,2'-OH被-OCH₂CH₂OMe替代。

[0364] 在一些实施例中,糖修饰是2'-修饰。通常使用的2'-修饰包括但不限于2'-OR,其中R不是氢并且是如本披露中所述。在一些实施例中,修饰是2'-OR,其中R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,修饰是2'-OR,其中R是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,修饰是2'-OMe。在一些实施例中,修饰是2'-MOE。在一些实施例中,2'-修饰是S-cEt。在一些实施例中,经修饰的糖是LNA糖。在一些实施例中,2'-修饰是-F。在一些实施例中,2'-修饰是FANA。在一些实施例中,2'-修饰是FRNA。在一些实施例中,糖修饰是5'-修饰,例如5'-Me。在一些实施例中,糖修饰改变糖环的大小。在一些实施例中,糖修饰是FHNA中的糖部分。在一些实施例中,糖修饰用另一个环状或非环状部分替代糖部分。这样的部分的实例是本领域广泛已知的,包括但不限于吗啉代(任选地具有其二氨基磷酸酯键联)、二醇核酸等中所使用的那些部分。

[0365] 在一些实施例中,寡核苷酸的糖中的一个或多个被修饰。在一些实施例中,经修饰的糖包含2'-修饰。在一些实施例中,每个经修饰的糖独立地包含2'-修饰。在一些实施例中,2'-修饰是2'-OR。在一些实施例中,2'-修饰是2'-OMe。在一些实施例中,2'-修饰是2'-MOE。在一些实施例中,2'-修饰是LNA糖修饰。在一些实施例中,2'-修饰是2'-F。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-修饰。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-OR或2'-F。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-OR或2'-F,其中R是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-OR或2'-F,其中至少一个是2'-F。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-OR或2'-F,其中R是任选地经取代的C₁₋₆烷基,并且其中至少一个是2'-OR。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-OR或2'-F,其中至少一个是2'-F,并且至少一个是2'-OR。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-OR或2'-F,其中R是任选地经取代的C₁₋₆烷基,并且其中至少一个是2'-F,并且至少一个是2'-OR。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-OR。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-OR,其中R是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,每个糖修饰是2'-OMe。在一些实施例中,每个糖修饰是2'-MOE。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-OMe或2'-MOE。在一些实施例中,每个糖修饰独立地是2'-OMe、2'-MOE、或LNA糖。

[0366] 经修饰的糖包括代替呋喃戊糖基糖的环丁基或环戊基部分。这样的经修饰的糖的

代表性实例包括在US 4,981,957、US 5,118,800、US 5,319,080或US 5,359,044中描述的那些。在一些实施例中,核糖环内的氧原子被氮、硫、硒、或碳替代。在一些实施例中,-O-被-N(R')-、-S-、-Se-或-C(R')₂-替代。在一些实施例中,经修饰的糖是经修饰的核糖,其中核糖环内的氧原子被氮替代,并且其中氮任选地被烷基基团(例如,甲基、乙基、异丙基等)取代。

[0367] 经修饰的糖的非限制性实例是甘油,其是甘油核酸(GNA)的一部分,例如,如以下文献中所述:Zhang, R等人, J. Am. Chem. Soc. [美国化学会志], 2008, 130, 5846-5847; Zhang L等人, J. Am. Chem. Soc. [美国化学会志], 2005, 127, 4174-4175以及Tsai CH等人, PNAS [美国国家科学院院刊], 2007, 14598-14603中。

[0368] 柔性核酸(FNA)是基于甲酰甘油的混合乙缩醛缩醛胺,例如如Joyce GF等人, PNAS [美国国家科学院院刊], 1987, 84, 4398-4402以及Heuberger BD和Switzer C, J. Am. Chem. Soc. [美国化学会志], 2008, 130, 412-413中所述。

[0369] 在一些实施例中,寡核苷酸和/或其经修饰的核苷包含在以下文献中描述的糖或经修饰的糖:WO 2018/022473、WO 2018/098264、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159,其各自的糖和经修饰的糖独立地通过援引并入本文。

[0370] 在一些实施例中,糖中的一个或多个羟基基团任选地且独立地被卤素、R'-N(R')₂、-OR'、或-SR'替代,其中每个R'独立地描述于本披露中。

[0371] 在一些实施例中,经修饰的核苷是在以下文献中描述的任何经修饰的核苷:WO 2018/022473、WO 2018/098264、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159,其各自的经修饰的核苷独立地通过援引并入本文。

[0372] 在一些实施例中,糖修饰是5'-乙烯基(R或S)、5'-甲基(R或S)、2'-SH、2'-F、2'-OCH₃、2'-OCH₂CH₃、2'-OCH₂CH₂F或2'-O(CH₂)₂₀CH₃。在一些实施例中,在2'位上的取代基(例如2'-修饰)是烯丙基、氨基、叠氮基、硫代、O-烯丙基、O-C₁-C₁₀烷基、OCF₃、OCH₂F、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)、和O-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n),其中每个烯丙基、氨基和烷基任选地经取代,并且R₁、R_m和R_n中的每一个独立地是如本披露中所述的R'。在一些实施例中,R₁、R_m和R_n中的每一个独立地是-H或任选地经取代的C₁-C₁₀烷基。

[0373] 在一些实施例中,双环糖在两个糖碳原子之间,例如在4'核糖基环碳原子和2'核糖基环碳原子之间包含桥,例如,-L^b-L^b-、-L-等。在一些实施例中,桥是4'-(CH₂)-O-2'(例如,LNA糖)、4'-(CH₂)-S-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'(例如,ENA糖)、4'-CH(R')-O-2'(例如,4'-CH(CH₃)-O-2'、4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'、和US 7399845中的实例等)、4'-CH(R')₂-O-2'(例如,4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'和WO 2009006478中的实例等)、4'-CH₂-N(OR')-2'(例如,4'-CH₂-N(OCH₃)-2'、WO 2008150729中的实例等)、4'-CH₂-O-N(R')-2'(例如,4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'、US 20040171570中的实例等)、4'-CH₂-N(R')-O-2'[例如,其中R是-H、C₁-C₁₂烷基、或保护基团(例如,参见US 7427672)]、4'-C(R')₂-C(H)(R')-2'(例如,4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'、

Chattopadhyaya等人, J. Org. Chem. [有机化学杂志], 2009, 74, 118-134中的实例等)、或4'-C(R')₂-C(=C(R')₂)-2' (例如, 4'-CH₂-C(=CH₂)-2', WO 2008154401中的实例等)。

[0374] 在一些实施例中, 糖是四氢吡喃或THP糖。在一些实施例中, 经修饰的核苷是四氢吡喃核苷或THP核苷 (其是用六元四氢吡喃糖取代典型的天然核苷中的呋喃戊糖基残基的核苷)。THP糖和/或核苷包括用于己糖醇核酸(HNA)、安尼妥核酸(ANA)、甘露糖醇核酸(MNA) (例如, Leumann, Bioorg. Med. Chem. [生物有机化学与医药化学], 2002, 10, 841-854) 或氟代HNA(F-HNA)中的那些。

[0375] 在一些实施例中, 糖包含具有多于5个原子和/或多于一个杂原子的环, 例如吗啉代糖, 其描述于以下文献中: 例如Braasch等人, Biochemistry [生物化学], 2002, 41, 4503-4510; US 5698685; US 5166315; US 5185444; US 5034506; 等)。

[0376] 如本领域技术人员将理解的, 糖、核碱基、核苷酸间键联等的修饰可以并且通常与寡核苷酸 (例如, 参见表1中的各种寡核苷酸) 组合使用。

[0377] 在一些实施例中, 核苷具有代替天然存在的核苷中的呋喃戊糖基残基的六元环己烯基。示例环己烯基核苷及其制备和用途描述于以下文献中: 例如WO 2010036696; Robeyns等人, J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志], 2008, 130 (6), 1979-1984; Horvath等人, Tetrahedron Letters [四面体快报], 2007, 48, 3621-3623; Nauwelaerts等人, J. Am. Chem. Soc. [美国化学会志], 2007, 129 (30), 9340-9348; Gu等人, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids [核苷、核苷酸与核酸], 2005, 24 (5-7), 993-998; Nauwelaerts等人, Nucleic Acids Research [核酸研究], 2005, 33 (8), 2452-2463; Robeyns等人, Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications [晶体学报, 章节F: 结构生物学和结晶通讯], 2005, F61 (6), 585-586; Gu等人, Tetrahedron [四面体], 2004, 60 (9), 2111-2123; Gu等人, Oligonucleotides [寡核苷酸], 2003, 13 (6), 479-489; Wang等人, J. Org. Chem. [有机化学杂志], 2003, 68, 4499-4505; Verbeure等人, Nucleic Acids Research [核酸研究], 2001, 29 (24), 4941-4947; Wang等人, J. Org. Chem. [有机化学杂志], 2001, 66, 8478-82; Wang等人, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids [核苷、核苷酸与核酸], 2001, 20 (4-7), 785-788; Wang等人, J. Am. Chem. [美国化学杂志], 2000, 122, 8595-8602; WO 2006047842; WO 2001049687; 等。

[0378] 许多单环、双环和三环的环体系适合作为糖代替物 (经修饰的糖), 并且可以根据本披露使用。参见例如Leumann, Christian J. Bioorg. & Med. Chem. [生物有机化学与医药化学杂志], 2002, 10, 841-854。这样的环体系可以进行各种另外的取代以进一步增强其特性和/或活性。

[0379] 在一些实施例中, 2'-修饰的糖是在2'位被修饰的呋喃糖基糖。在一些实施例中, 2'-修饰是卤素、-R' (其中R'不是-H)、-OR' (其中R'不是-H)、-SR'、-N(R')₂、任选地经取代的-CH₂-CH=CH₂、任选地经取代的烯基、或任选地经取代的炔基。在一些实施例中, 2'-修饰选自-O[(CH₂)_nO]_mCH₃、-O(CH₂)_nNH₂、-O(CH₂)_nCH₃、-O(CH₂)_nF、-O(CH₂)_nONH₂、-OCH₂C(=O)N(H)CH₃、和-O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, 其中每个n和m独立地是从1至约10。在一些实施例中, 2'-修饰是任选地经取代的C₁-C₁₂烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的烷芳基、任选地经取代的芳烷基、任选地经取代的-O-烷芳基、任选地经取代的-O-芳烷基、-SH、-SCH₃、-OCN、-Cl、-Br、-CN、-F、-CF₃、-OCF₃、-SOCH₃、-SO₂CH₃、-ONO₂、-NO₂、-N₃、-NH₂、

任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的杂环烷基芳基、任选地经取代的氨基烷基氨基、任选地经取代的聚烷基氨基、经取代的甲硅烷基、报告基团、嵌入剂、用于改进药代动力学特性的基团、用于改进药效学特性的基团、和其他取代基。在一些实施例中,2'-修饰是2'-MOE修饰(例如,参见Baker等人,J.Biol.Chem.[生物化学杂志],1997,272,11944-12000)。在一些情况下,据报道,与未修饰的糖和一些其他经修饰的核苷(诸如2'-O-甲基、2'-O-丙基和2'-O-氨基丙基)相比,2'-MOE修饰具有改进的结合亲和力。还报道了具有2'-MOE修饰的寡核苷酸能够抑制基因表达,具有体内应用前景(参见,例如Martin,Helv.Chim.Acta[瑞士化学学报],1995,78,486-504;Altmann等人,Chimia[化学],1996,50,168-176;Altmann等人,Biochem.Soc.Trans.[生化学会汇刊],1996,24,630-637;以及Altmann等人,Nucleosides Nucleotides[核苷与核苷酸],1997,16,917-926;等)。

[0380] 在一些实施例中,2'-修饰的或2'-取代的糖或核苷是在糖的2'位包含除-H(典型地不被视为取代基)或-OH以外的取代基的糖或核苷。在一些实施例中,2'-修饰的糖是双环糖,该双环糖包含连接糖环的两个碳原子(其中的一个是2'碳)的桥。在一些实施例中,2'-修饰是非桥接的,例如烯丙基、氨基、叠氮基、硫代、任选地经取代的-O-烯丙基、任选地经取代的-O-C₁-C₁₀烷基、-OCF₃、-O(CH₂)₂OCH₃、2'-O(CH₂)₂SCH₃、-O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)、或-OCH₂C(=O)N(R_m)(R_n),其中每个R_m和R_n独立地是-H或任选地经取代的C₁-C₁₀烷基。

[0381] 某些经修饰的糖、其制备和用途描述于US 4981957、US 5118800、US 5319080、US 5359044、US 5393878、US 5446137、US 5466786、US 5514785、US 5519134、US 5567811、US 5576427、US 5591722、US 5597909、US 5610300、US 5627053、US 5639873、US 5646265、US 5670633、US 5700920、US 5792847、US 6600032和WO 2005121371中。

[0382] 在一些实施例中,糖是N-甲醇卡巴(N-methanocarba)、LNA、cMOE BNA、cEt BNA、 α -L-LNA或相关类似物、HNA、Me-ANA、MOE-ANA、Ara-FHNA、FHNA、R-6'-Me-FHNA、S-6'-Me-FHNA、ENA、或c-ANA的糖。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是C3-酰胺(例如,具有附接至C3'的酰胺修饰的糖,Mutisya等人2014Nucleic Acids Res.[核酸研究]2014年6月1日;42(10):6542-6551),甲缩醛,硫代甲缩醛,MMI[例如,亚甲基(甲基亚氨基),Peoc'h等人2006Nucleosides and Nucleotides[核苷与核苷酸]16(7-9)],PMO(二氨基磷酸酯连接的吗啉代)键联(其连接两个糖)或PNA(肽核酸)键联。在一些实施例中,核苷酸间键联和/或糖的实例描述于以下文献中:Allerson等人.2005J.Med.Chem.[医药化学杂志]48:901-4;BMCL[生物有机化学与医药化学通讯]2011 21:1122;BMCL[生物有机化学与医药化学通讯]2011 21:588;BMCL[生物有机化学与医药化学通讯]201222:296;Chattopadhyaya等人2007J.Am.Chem.Soc.[美国化学会志]129:8362;Chem.Bio.Chem.[有机化学杂志]2013 14:58;Curr.Prot.Nucl.Acids Chem.[核酸化学当前方案]2011 1.24.1;Egli等人2011J.Am.Chem.Soc.[美国化学会志]133:16642;Hendrix等人1997Chem.Eur.J.[欧洲化学杂志]3:110;Hyrup等人1996Bioorg.Med.Chem.[生物有机化学与医药化学]4:5;Imanishi 1997Tet.Lett.[四面体快报]38:8735;J.Am.Chem.Soc.[美国化学会志]1994,116,3143;J.Med.Chem.[药物化学杂志]2009 52:10;J.Org.Chem.[有机化学杂志]201075:1589;Jepsen等人2004Oligo.[寡核苷酸]14:130-146;Jones等人J.Org.Chem.[有机化学杂志]1993,58,2983;Jung等人2014ACIEE 53:9893;Kodama等人2014AGDS;Koizumi 2003BMC 11:2211;Koizumi等人2003Nuc.Acids Res.[核酸研究]12:3267-3273;Koshkin等人

1998Tetrahedron[四面体]54:3607-3630;Kumar等人1998Bioo.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报]8:2219-2222;Lauritsen等人2002Chem.Comm.[化学通讯]5:530-531;Lauritsen等人2003Bioo.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报]13:253-256;Lima等人2012Cell[细胞]150:883-894;Mesmaeker等人Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.[应用化学英文国际版]1994,33,226;Migawa等人2013Org.Lett.[有机快报]15:4316;Mol.Ther.Nucl.Acids[分子疗法-核酸]2012 1:e47;Morita等人2001Nucl.Acids Res.[核酸研究]增刊1:241-242;Morita等人2002Bioo.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报]12:73-76;Morita等人2003Bioo.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报]2211-2226;Murray等人2012Nucl.Acids Res.[核酸研究]40:6135;Nielsen等人1997Chem.Soc.Rev.[化学学会评论]73;Nielsen等人1997J.Chem.Soc.Perkins Transl.[化学学会杂志博金斯译版]1:3423-3433;Obika等人1997Tetrahedron Lett.[四面体快报]38(50):8735-8;Obika等人1998Tetrahedron Lett.[四面体快报]39:5401-5404;Obika等人2008J.Am.Chem.Soc.[美国化学会志]130:4886;Obika等人2011Org.Lett.[有机快报]13:6050;Oestergaard等人2014JOC 79:8877;Pallan等人2012Biochem.[生物化学]51:7;Pallan等人2012Chem.Comm.[化学通讯]48:8195-8197;Petersen等人2003TRENDS Biotech.[生物技术趋势]21:74-81;Prakash等人2010J.Med.Chem.[药物化学杂志]53:1636;Prakash等人2015Nucl.Acids Res.[核酸研究]43:2993-3011;Prakash等人2016Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报]26:2817-2820;Rajwanshi等人1999Chem.Comm.[化学通讯]1395-1396;Schultz等人1996Nucleic Acids Res.[核酸研究]24:2966;Seth等人2008Nucl.Acid Sym.Ser.[核酸研讨会丛刊]52:553;Seth等人2009J.Med.Chem.[药物化学杂志]52:10-13;Seth等人2010J.Am.Chem.Soc.[美国化学会志]132:14942;Seth等人2010J.Med.Chem.[药物化学杂志]53:8309-8318;Seth等人2010J.Org.Chem.[有机化学杂志]75:1569-1581;Seth等人2011BMCL[生物有机化学与医药化学通讯]21:4690;Seth等人2012Bioo.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报]22:296-299;Seth等人2012Mol.Ther-Nuc.Acids.[分子疗法-核酸]1,e47;Seth等人,Nucleic Acids Symposium Series[核酸研讨会丛刊](2008),52(1),553-554;Singh等人1998Chem.Comm.[化学通讯]1247-1248;Singh等人1998J.Org.Chem.[有机化学杂志]63:10035-39;Singh等人 1998 J. Org.Chem.[有机化学杂志] 63: 6078-6079;Sorensen 2003 Chem. Comm.[化学通讯]2130-2131;Starrup等人 2010Nucl.Acids Res.[核酸研究]38:7100;Swayze等人2007Nucl.Acids Res.[核酸研究]35:687;Ts'o等人Ann.N.Y.Acad.Sci.[纽约科学院年刊]1988,507,220;Van Aerschot等人1995Angew.Chem.Int.Ed.Engl.[应用化学英文国际版]34:1338;Vasseur等人J.Am.Chem.Soc.[美国化学会志],1992,114,4006;WO 2007090071;WO 2016079181;US 6326199;US 6066500;或US 6440739。

核苷酸间键联

[0383] 除了其他方面,本披露提供了多种核苷酸间键联,包括多种经修饰的核苷酸间键联,这些核苷酸间键联可以与其他结构元件(例如,如本文所述的多种糖)一起使用,以提供寡核苷酸及其组合物。

[0384] 根据本披露,多种核苷酸间键联可以用于寡核苷酸中。在一些实施例中,寡核苷酸

包含一种或多种类型的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含两种或更多种类型的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少三种类型的核苷酸间键联。在一些实施例中,键联含有键合至氧原子的键联磷原子,该氧原子未与骨架糖键合或者不是骨架糖的一部分(“P0键联”,例如天然磷酸酯键联)。在一些实施例中,键联含有与硫原子键合的键联磷原子,该硫原子不与骨架糖键合或者不是骨架糖的一部分(“PS键联”,例如硫代磷酸酯核苷酸间键联)。在一些实施例中,键联含有与氮原子键合的键联磷原子,该氮原子不与骨架糖键合或者不是骨架糖的一部分(“PN键联”,例如,n001)。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个PS键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个P0键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个PN键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个PS键联和一个或多个P0键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个PS键联和一个或多个PN键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个PS键联、一个或多个PN键联和一个或多个P0键联。

[0385] 在一些实施例中,寡核苷酸包含碱基修饰、糖修饰、和/或核苷酸间键联修饰。根据本披露,可以使用多种核苷酸间键联来连接包含核碱基的单元,例如核苷。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷酸间键联和一个或多个天然磷酸酯键联两者。如本领域技术人员广泛已知的,天然磷酸酯键联广泛存在于天然DNA和RNA分子中;它们具有 $-OP(O)(OH)O-$ 的结构,连接DNA和RNA的核苷中的糖,并且可以呈多种盐形式,例如在生理pH值(约7.4)下,天然磷酸酯键联主要是以具有 $-OP(O)(O^-)O-$ 阴离子的盐形式存在。经修饰的核苷酸间键联或非天然磷酸酯键联是不为天然磷酸酯键联或其盐形式的核苷酸间键联。经修饰的核苷酸间键联取决于它们的结构也可以呈其盐形式。例如,如本领域技术人员所理解的,具有 $-OP(O)(SH)O-$ 结构的硫代磷酸酯核苷酸间键联可以呈多种盐形式,例如在生理pH(约7.4)下,其中阴离子是 $-OP(O)(S^-)O-$ 。

[0386] 在一些实施例中,寡核苷酸包含核苷酸间键联,该核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联,例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、甲基磷酸酯、氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、3'-硫代磷酸酯、或5'-硫代磷酸酯。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是PN键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是PS键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是P0键联(例如,除天然磷酸酯键联以外)。在一些实施例中,每个经修饰的核苷酸间键联独立地是PN核苷酸间键联或PS核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个PN核苷酸间键联、一个或多个PS核苷酸间键联、和一个或多个P0核苷酸间键联。在一些实施例中,一个或多个PN核苷酸间键联独立地是磷酰基胍核苷酸间键联。在一些实施例中,一个或多个PN核苷酸间键联独立地是n001。在一些实施例中,一个或多个PS核苷酸间键联独立地是硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施例中,每个PS核苷酸间键联独立地是硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施例中,一个或多个P0核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。在一些实施例中,每个P0核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[0387] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是包含手性键联磷的手性核苷酸间键联。在一些实施例中,手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施例中,手性核苷酸间键联是不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,手性核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施例中,手性核苷酸间键联关于其手性键联磷是手性控制的。在一些实施例中,手性核苷酸间键联关于其手性键联磷是立体化学纯的。在一些实施例中,手性核苷酸

间键联不是手性控制的。在一些实施例中,骨架手性中心模式包含以下或由以下组成:手性控制的核苷酸间键联(R_p 或 S_p)的位置和键联磷构型以及非手性核苷酸间键联(例如,天然磷酸酯键联)的位置。

[0388] 在一些实施例中,核苷酸间键联包含P-修饰,其中P-修饰是键联磷处的修饰。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是不含磷但用于例如在肽核酸(PNA)中连接两个糖或两个各自独立地包含核碱基的部分的部分。

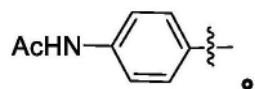
[0389] 在一些实施例中,寡核苷酸包含经修饰的核苷酸间键联,例如本文中和/或以下文献中描述的具有式I、I-a、I-b或I-c的结构的那些:WO 2018/022473、WO 2018/098264、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159,其各自的核苷酸间键联(例如,具有式I、I-a、I-b、I-c等的那些)独立地通过援引并入本文。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯核苷酸间键联。

[0390] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联是带正电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施例中,本披露提供了包含一个或多个中性核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有式I-n-1、I-n-2、I-n-3、I-n-4、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2等或其盐形式的结构,如本文和/或以下文献中所述:US 9394333、US 9744183、US 9605019、US 9982257、US20170037399、US20180216108、US20180216107、US9598458、WO 2017/062862、WO 2018/067973、WO 2017/160741、WO 2017/192679、WO 2017/210647、WO 2018/098264、WO 2018/022473、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/032612、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159,其各自的不带负电荷的核苷酸间键联(例如,具有式I-n-1、I-n-2、I-n-3、I-n-4、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2等的那些或其合适的盐形式)独立地通过援引并入本文。

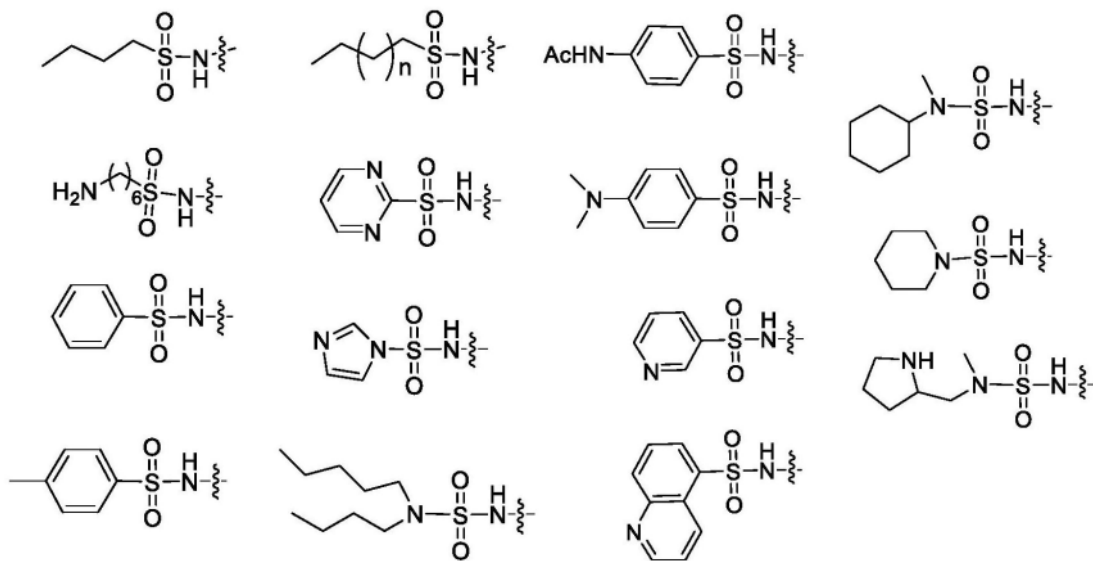
[0391] 在一些实施例中,核苷酸间键联是PN键联。在一些实施例中,PN键联包含磷酰基胍键联。

[0392] 在一些实施例中,核苷酸间键联具有 $-OP(O)(NHSO_2R^s)O-$ 或其盐形式的结构,其中 R^s 是如本文所述。在一些实施例中,核苷酸间键联具有 $-P(O)(NHSO_2R^s)O-$ 或其盐形式的结构,其中 R^s 是如本文所述。在一些实施例中,核苷酸间键联具有 $-P(O)(NHSO_2R^s)-$ 或其盐形式的结构,其中 R^s 是如本文所述。在一些实施例中, R^s 是如本文所述的 R' 。在一些实施例中, R^s 是 $-N(R')_2$,其中每个 R' 独立地如本文所述。在一些实施例中, R^s 是 $-NHR'$,其中 R' 是如本文所述。在一些实施例中, R' 是如本文所述的 R 。例如,在一些实施例中, R 是任选地经取代的 C_{1-15} (例如, C_{1-14} 、 C_{1-13} 、 C_{1-12} 、 C_{1-10} 、 C_{1-6} 等)脂肪族基团。在一些实施例中, R 是任选地经取代的 C_{1-12} 脂肪族基团。在一些实施例中, R 是任选地经取代的 C_{1-15} (例如, C_{1-14} 、 C_{1-13} 、 C_{1-12} 、 C_{1-10} 、 C_{1-6} 等)

烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₂₋₁₅ (例如,C₂₋₁₄、C₂₋₁₃、C₂₋₁₂、C₂₋₁₀、C₂₋₆等) 炔基。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₁₂烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₂₋₁₂炔基。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₂₋₁₀炔基。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₂₋₆炔基。在一些实施例中,R包含任选地经取代的末端炔基基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的HC≡C(CH₂)_n-,其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20。在一些实施例中,R'是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,R是任选地经取代的杂芳基。在一些实施例中,R是选自C₁₋₆脂肪族基团、芳基、杂环基、和杂芳基的任选地经取代的基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆烯基。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆炔基。在一些实施例中,R是任选地经取代的甲基。在一些实施例中,R是甲基。在一些实施例中,R是-CF₃。在一些实施例中,R是甲基。在一些实施例中,R是任选地经取代的乙基。在一些实施例中,R是乙基。在一些实施例中,R是-CH₂CHF₂。在一些实施例中,R是-CH₂CH₂OCH₃。在一些实施例中,R是任选地经取代的丙基。在一些实施例中,R是任选地经取代的丁基。在一些实施例中,R是正丁基。在一些实施例中,R是-(CH₂)₆NH₂。在一些实施例中,R是任选地经取代的直链C₂₋₂₀脂肪族基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的直链C₂₋₂₀烷基。在一些实施例中,R是直链C₂₋₂₀烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、或C₂₀脂肪族基团。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、或C₂₀烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的直链C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、或C₂₀烷基。在一些实施例中,R是直链C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、或C₂₀烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,R是苯基。在一些实施例中,R是对甲基苯基。在一些实施例中,R是4-二甲基氨基苯基。在一些实施例中,R是3-吡啶基。在一些实施例中,R是



在一些实施例中,R是n-C₁₂H₂₅-。在一些实施例中,R是n-C₆H₁₃-。在一些实施例中,-NHSO₂R^s选自:



[0393] 在一些实施例中,核苷酸间键联描述于US 9394333、US 9744183、US 9605019、US

9982257、US20170037399、US 20180216108、US20180216107、US 9598458、WO 2017/062862、WO 2018/067973、WO 2017/160741、WO 2017/192679、WO 2017/210647、WO 2018/098264、WO 2018/022473、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/032612、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159中,其各自的核苷酸间键联独立地通过援引并入本文。

用于制备寡核苷酸的某些技术

[0394] 根据本披露,多种技术可以用于制备寡核苷酸,例如,US 9394333、US 9744183、US 9605019、US 9982257、US20170037399、US20180216108、US20180216107、US 9598458、WO 2017/062862、WO 2018/067973、WO 2017/160741、WO 2017/192679、WO 2017/210647、WO 2018/098264、WO 2018/022473、WO 2018/223056、WO 2018/223073、WO 2018/223081、WO 2018/237194、WO 2019/032607、WO 2019/032612、WO 2019/055951、WO 2019/075357、WO 2019/200185、WO 2019/217784、WO 2019/032612、WO 2020/191252、WO 2021/071858、和/或WO 2022/099159中描述的那些,其各自的寡核苷酸制备技术独立地通过援引并入本文。

[0395] 在一些实施例中,本披露提供了可以减少用于构建PN键联的叠氮化物的量和/或等同物的技术。在一些实施例中,PN键联是磺酰基PN键联。如本领域技术人员所理解的,特别是当大规模(例如,商业制造规模)时使用叠氮化物可能存在安全挑战。在一些实施例中,所提供的技术降低了成本和/或改进了安全性。

[0396] 在一些实施例中,本披露提供了一种方法,其包括:

- 1) 使P(III)试剂与叠氮化物接触以提供用于偶联的组合物;
- 2) 使该用于偶联的组合物与偶联配偶体接触。

[0397] 在一些实施例中,P(III)试剂在不存在偶联配偶体的情况下与叠氮化物接触。在一些实施例中,使P(III)试剂(例如亚磷酰胺)与叠氮化物彼此接触以提供用于偶联的组合物。在一些实施例中,用于偶联的组合物作为单一组合物形成,并且然后将其添加到核苷或寡核苷酸中进行偶联。

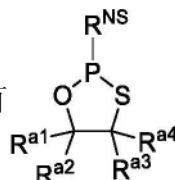
[0398] 在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、或1.1。在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约2。在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约1.9。在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约1.8。在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约1.7。在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约1.6。在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约1.5。在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约1.4。在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约1.3。在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约1.2。在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约或小于约1.1。

[0399] 在一些实施例中,叠氮化物与偶联配偶体的比率为约1.5-1。

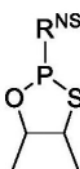
[0400] 在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约或小于约2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、或1.1。在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约或小于约2。在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约或小于约1.9。在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约或小于约1.8。在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂

的比率为约或小于约1.7。在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约或小于约1.6。在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约或小于约1.5。在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约或小于约1.4。在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约或小于约1.3。在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约或小于约1.2。在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约或小于约1.1。

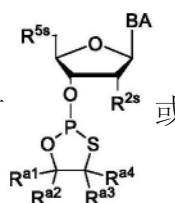
[0401] 在一些实施例中,叠氮化物与P(III)试剂的比率为约1.5-1。

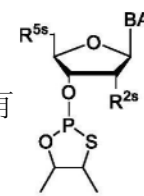
[0402] 在一些实施例中,P(III)试剂具有  或其盐的结构,其中R^{NS}是如本文所

述的核苷并且R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}和R^{a4}中的每一个独立地是如本文所述的R。在一些实施例中,R^{a2}是-H。在一些实施例中,R^{a2}是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,R^{a2}是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,R^{a4}是-H。在一些实施例中,R^{a4}是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。在一些实施例中,R^{a4}是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,R^{a4}是甲基。在一些实施例中,R^{a1}是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,R^{a1}是甲基。在一些实施例中,R^{a3}是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,R^{a3}是甲基。在一些实施例中,P(III)

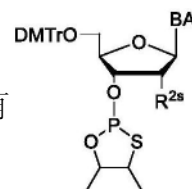
试剂具有  或其盐的结构。

[0403] 在一些实施例中,R^{a1}和R^{a3}合在一起形成具有0-5个(例如,0、1-5、1、2、3、4、5个等)杂原子的任选地经取代的3-10(例如,3-6、4-10、5-6、3、4、5、6、7、8、9、或10等)元环。在一些实施例中,R^{a1}和R^{a3}合在一起形成任选地经取代的3-6元环。在一些实施例中,R^{a1}和R^{a3}合在一起形成任选地经取代的5-6元环。在一些实施例中,R^{a1}和R^{a3}合在一起形成任选地经取代的5元环。在一些实施例中,R^{a1}和R^{a3}合在一起形成任选地经取代的6元环。在一些实施例中,所形成的环不具有杂原子。

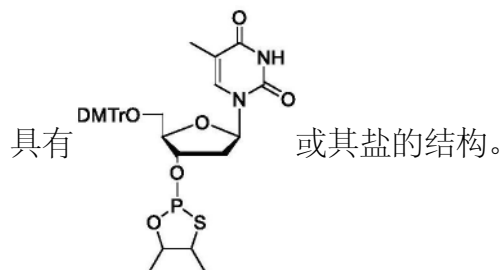
[0404] 在一些实施例中,P(III)试剂具有  或其盐的结构,其中变量基团中的每

一个独立地如本文所述。在一些实施例中,P(III)试剂具有  或其盐的结构,其中

变量基团中的每一个独立地如本文所述。在一些实施例中,P(III)试剂具有

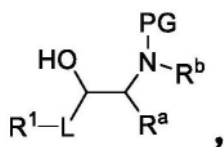


或其盐的结构,其中变量基团中的每一个独立地如本文所述。在一些实施例中,P(III)试剂



[0405] 除了其他方面,本披露提供了以下实施例作为实例:

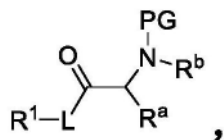
1.一种用于制备具有式P的化合物:



P

或其盐的方法,

该方法包括还原具有式INT-1的化合物:



INT-1

或其盐,以提供具有式P的化合物或其盐,其中:

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{--}\left(\text{A}\right)_t\text{--}$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a和R^b与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了R^b所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

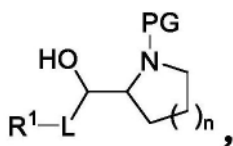
每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

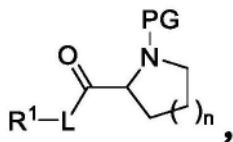
2.一种用于制备具有式P-a的化合物:



P-a

或其盐的方法,

该方法包括还原具有式INT-1-a的化合物:



INT-1-a

或其盐,以提供具有式P-a的化合物或其盐,其中:

n是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10

个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

3.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该还原在 $HCOOH$ 或其盐的存在下进行。

4.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该还原在包含金属的试剂的存在下进行。

5.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该还原在包含Ru的试剂的存在下进行。

6.如实施例5所述的方法,其中该试剂是包含一种或多种配体的Ru络合物。

7.如实施例5所述的方法,其中该试剂包含具有 $NHR^{M1}-CH_2-CH_2-N(-)S(O)_2R^{M2}$ 、 $NHR^{M1}-C(R^{M3})_2-C(R^{M4})_2-N(-)S(O)_2R^{M2}$ 、或 $NHR^{M1}-CHR^{M3}-CHR^{M4}-N(-)S(O)_2R^{M2}$ 的结构配体,其中 R^{M1} 、 R^{M2} 、 R^{M3} 和 R^{M4} 中的每一个独立地是R。

8.如实施例5所述的方法,其中该试剂包含具有 $R^{M6}-R^{M7}$ 的结构配体,其中 R^{M6} 是R,其中R是任选地经取代的芳基或杂芳基, R^{M7} 是R,或如果存在包含 R^{M1} 的配体,则与 R^{M1} 合在一起形成接头。

9.如实施例5所述的方法,其中该试剂具有 $Ru[NHR^{M1}-CH_2-CH_2-N(-)S(O)_2R^{M2}](R^{M5})(R^{M6}-R^{M7})$ 或其盐的结构,其中:

每个 $-CH_2-$ 独立地是任选地经取代的;

R^{M1} 和 R^{M2} 中的每一个独立地是R;

R^{M5} 是卤素;

R^{M6} 是R,其中R是任选地经取代的芳基或杂芳基;并且

R^{M7} 是R,或与 R^{M1} 合在一起形成接头。

10.如实施例5所述的方法,其中该试剂具有 $Ru[NHR^{M1}-C(R^{M3})_2-C(R^{M4})_2-N(-)S(O)_2R^{M2}](R^{M5})(R^{M6}-R^{M7})$ 或其盐的结构,其中:

每个 $-CH_2-$ 独立地是任选地经取代的;

R^{M1} 、 R^{M2} 、 R^{M3} 和 R^{M4} 中的每一个独立地是R;

R^{M5} 是卤素;

R^{M6} 是R,其中R是任选地经取代的芳基或杂芳基;并且

R^{M7} 是R,或与 R^{M1} 合在一起形成接头。

11.如实施例5所述的方法,其中该试剂具有 $Ru[NHR^{M1}-CHR^{M3}-CHR^{M4}-N(-)S(O)_2R^{M2}](R^{M5})(R^{M6}-R^{M7})$ 或其盐的结构,其中:

每个 $-CH_2-$ 独立地是任选地经取代的;

R^{M1} 、 R^{M2} 、 R^{M3} 和 R^{M4} 中的每一个独立地是R；

R^{M5} 是卤素；

R^{M6} 是R，其中R是任选地经取代的芳基或杂芳基；并且

R^{M7} 是R，或与 R^{M1} 合在一起形成接头。

12. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中 R^{M1} 是-H。

13. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中 R^{M2} 是任选地经取代的甲基。

14. 如实施例13所述的方法，其中 R^{M2} 是对甲基苯基。

15. 如实施例13所述的方法，其中 R^{M2} 是五氟苯基。

16. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中 $-NHR^{M1}$ 和 $-N(-)S(O)_2R^{M2}$ 是反式的。

17. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中 R^{M3} 是-H。

18. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中 R^{M4} 是-H。

19. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中 R^{M5} 是-Cl。

20. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中 R^{M6} 是任选地经取代的苯基。

21. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中 R^{M7} 是-H或任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。

22. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中 $R^{M6}-R^{M7}$ 是对伞花烃。

23. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中 $R^{M6}-R^{M7}$ 是均三甲苯。

24. 如实施例8-11和13-20中任一项所述的方法，其中 R^{M1} 和 R^{M7} 合在一起形成接头。

25. 如实施例24所述的方法，其中接头是任选地经取代的二价 C_{1-6} 直链或支链脂肪族基团。

26. 如实施例24所述的方法，其中接头是具有1-3个各自独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的二价 C_{1-6} 直链或支链杂脂肪族基团。

27. 如实施例24所述的方法，其中接头是任选地经取代的 $-(CH_2)_m-$ ，其中m是1-6。

28. 如实施例27所述的方法，其中m是3。

29. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中具有式P的化合物或其盐是具有式P-1、P-a-1、或P-b-1的化合物或其盐。

30. 如前述实施例中任一项所述的方法，其中具有式INT-1的化合物或其盐是具有式INT-1-1、INT-1-a-1、或INT-1-b-1的化合物或其盐。

31. 如实施例1-28中任一项所述的方法，其中具有式P的化合物或其盐是具有式P-2、P-a-2、或P-b-2的化合物或其盐。

32. 如实施例31所述的方法，其中具有式INT-1的化合物或其盐是具有式INT-1-2、INT-1-a-2、或INT-1-b-2的化合物或其盐。

33. 如实施例29-30中任一项所述的方法，其中该还原在RuCl (对伞花烃) [(S,S)-Ts-DPEN]的存在下进行。

34. 如实施例29-30中任一项所述的方法，其中该还原在RuCl (对伞花烃) [(S,S)-Fsdpen]的存在下进行。

35. 如实施例29-30中任一项所述的方法，其中该还原在RuCl [(S,S)-TsDPEN] (均三甲苯)的存在下进行。

36. 如实施例31-32中任一项所述的方法，其中该还原在RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Ts-DPEN]的存在下进行。

37. 如实施例31-32中任一项所述的方法,其中该还原在RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Fsdpen]的存在下进行。

38. 如实施例31-32中任一项所述的方法,其中该还原在RuCl [(R,R)-TsDPEN] (均三甲苯)的存在下进行。

39. 如实施例1-2中任一项所述的方法,其中该还原在H₂的存在下进行。

40. 如实施例1-2中任一项所述的方法,其中该还原在递送氢化物的试剂的存在下进行。

41. 如实施例40所述的方法,其中该递送氢化物的试剂包括或是NaBH₄。

42. 如实施例40所述的方法,其中该递送氢化物的试剂包括或是LiBH₄。

43. 如实施例40-42中任一项所述的方法,其中具有式P的化合物或其盐是具有式P-3、P-a-3、或P-b-3的化合物或其盐。

44. 如实施例43所述的方法,其中具有式INT-1的化合物或其盐是具有式INT-1-2、INT-1-a-2、或INT-1-b-2的化合物或其盐。

45. 如实施例40-42中任一项所述的方法,其中具有式P的化合物或其盐是具有式P-4、P-a-4、或P-b-4的化合物或其盐。

46. 如实施例45所述的方法,其中具有式INT-1的化合物或其盐是具有式INT-1-1、INT-1-a-1、或INT-1-b-1的化合物或其盐。

47. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中该还原在质子性溶剂的存在下进行。

48. 如实施例47所述的方法,其中该质子性溶剂是甲醇。

49. 如实施例47所述的方法,其中该质子性溶剂是乙醇。

50. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中L是-CH₂-。

51. 如实施例1-50中任一项所述的方法,其中L是-CH(CN)-。

52. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中R¹是-S(O)₂R²。

53. 如实施例52所述的方法,其中R²是 $\text{--}\left(\text{A}\right)_t\text{--}$ 。

54. 如实施例53所述的方法,其中环A是任选地经取代的苯环。

55. 如实施例52-54中任一项所述的方法,其中t是1。

56. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的R^s是卤素。

57. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的R^s是Cl。

58. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的R^s是Br。

59. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的R^s是CN。

60. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的R^s是COOR',其中R'是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。

61. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的R^s是-COOMe。

62. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的R^s是-COOEt。

63. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的R^s是-OR'。

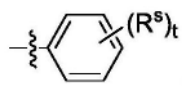
64. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的R^s是-OR',其中R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团。

65. 如实施例63所述的方法,其中出现的R^s是-OMe。

66. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 $N(R')_2$ 。
67. 如实施例66所述的方法,其中出现的 R^s 是 NMe_2 。
68. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。
69. 如实施例68所述的方法,其中出现的 R^s 是苯基。
70. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是具有1-4个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。
71. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是具有1-4个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-10元杂芳基。
72. 如实施例1-52中任一项所述的方法,其中 R^2 是任选地经取代的苯基。
73. 如实施例1-52中任一项所述的方法,其中 R^2 是苯基。
74. 如实施例1-52中任一项所述的方法,其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。
75. 如实施例74所述的方法,其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。
76. 如实施例75所述的方法,其中 R^2 是甲基。
77. 如实施例75所述的方法,其中 R^2 是乙基。
78. 如实施例75所述的方法,其中 R^2 是丙基。
79. 如实施例75所述的方法,其中 R^2 是异丙基。
80. 如实施例75所述的方法,其中 R^2 是正丁基。
81. 如实施例75所述的方法,其中 R^2 是环戊基。
82. 如实施例75所述的方法,其中 R^2 是环己基。
83. 如实施例75所述的方法,其中 R^2 是环丁基。
84. 如实施例1-51中任一项所述的方法,其中 R^2 是 $-N(R')_2$ 。
85. 如实施例84所述的方法,其中 R^2 是 $-NMe_2$ 。
86. 如实施例1-51中任一项所述的方法,其中 R^1 是 $-Si(R)_3$ 。
87. 如实施例86所述的方法,其中每个R不是-H。
88. 如实施例86所述的方法,其中每个R独立地是任选地经取代的 C_{1-30} 脂肪族基团。
89. 如实施例87所述的方法,其中每个R独立地是 C_{1-10} 脂肪族基团。
90. 如实施例89所述的方法,其中每个R独立地是甲基。
91. 如实施例89所述的方法,其中每个R独立地是乙基。
92. 如实施例86所述的方法,其中每个R独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。
93. 如实施例92所述的方法,其中每个R独立地是选自 C_{1-10} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团。
94. 如实施例86所述的方法,其中 R^1 是 $-Si(Ph)_2Me$ 。
95. 如实施例1-51中任一项所述的方法,其中 R^1 是 $-P(O)(R^2)_2$ 。
96. 如实施例95所述的方法,其中出现的 R^2 是 $-\text{[A]}_t(R^s)_t$ 。

97. 如实施例95-96中任一项所述的方法, 其中环A是任选地经取代的苯环。

98. 如实施例95-97中任一项所述的方法, 其中出现的 R^2 是任选地经取代的



99. 如实施例95-98中任一项所述的方法, 其中 t 是1。

100. 如实施例95-99中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是卤素。

101. 如实施例95-100中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是Cl。

102. 如实施例95-100中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是Br。

103. 如实施例95-99中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是CN。

104. 如实施例95-99中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $COOR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

105. 如实施例104所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $-COOMe$ 。

106. 如实施例104所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $-COOEt$ 。

107. 如实施例95-99中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $-OR'$ 。

108. 如实施例107所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $-OMe$ 。

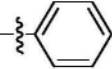
109. 如实施例95-99中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $N(R')_2$ 。

110. 如实施例109所述的方法, 其中出现的 R^s 是 NMe_2 。

111. 如实施例95-99中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。

112. 如实施例111所述的方法, 其中出现的 R^s 是苯基。

113. 如实施例95-99中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。

114. 如实施例95-99中任一项所述的方法, 其中出现的 R^2 是.

115. 如实施例95所述的方法, 其中出现的 R^2 是 $-N(R')_2$ 。

116. 如实施例116所述的方法, 其中出现的 R^2 是 $-NMe_2$ 。

117. 如实施例95-116中任一项所述的方法, 其中另一个出现的 R^2 是 $-OR$ 。

118. 如实施例1-51中任一项所述的方法, 其中 R^1 是 $-H$ 。

119. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中 n 是0。

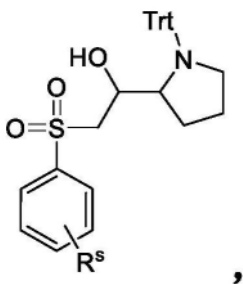
120. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中 n 是1。

121. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中 n 是2。

122. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中 n 是3。

123. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该具有式P的化合物或其盐以约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的 d_e 形成。

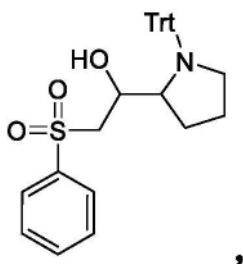
124. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该具有式P-a的化合物具有:



或其盐的结构,

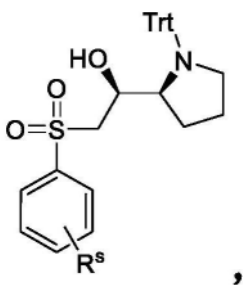
其中 R^s 是H, Cl, Br, CN, COOMe, COOEt, OMe, NMe₂, 或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。

125. 如实施例124所述的方法, 其中该具有式P-a的化合物具有:



或其盐的结构。

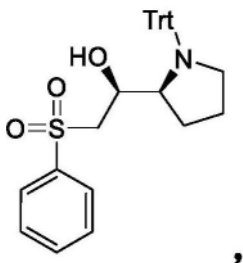
126. 如实施例1-123中任一项所述的方法, 其中该具有式P-a的化合物具有:



或其盐的结构,

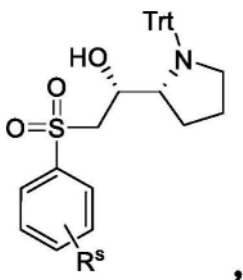
其中 R^s 是H, Cl, Br, CN, COOMe, COOEt, OMe, NMe₂, 或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。

127. 如实施例126所述的方法, 其中该具有式P-a的化合物具有:



或其盐的结构。

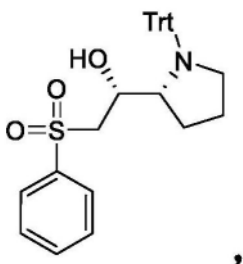
128. 如实施例1-123中任一项所述的方法, 其中该具有式P-a的化合物具有:



或其盐的结构,

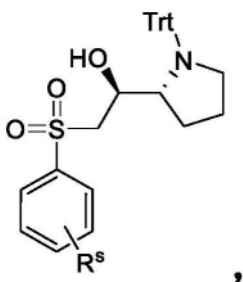
其中 R^s 是H, Cl, Br, CN, COOMe, COOEt, OMe, NMe₂, Ph, 或具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。

129. 如实施例128所述的方法, 其中该具有式P-a的化合物具有:



或其盐的结构。

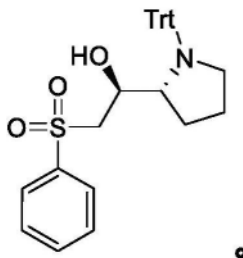
130. 如实施例1-123中任一项所述的方法, 其中该具有式P-a的化合物具有:



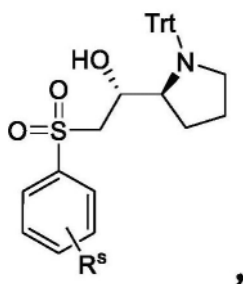
或其盐的结构,

其中 R^s 是H, Cl, Br, CN, COOMe, COOEt, OMe, NMe₂, Ph, 或具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。

131. 如实施例130所述的方法, 其中该具有式P-a的化合物具有以下结构:



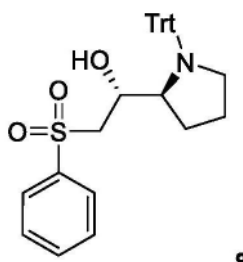
132. 如实施例1-123中任一项所述的方法, 其中该具有式P-a的化合物具有:



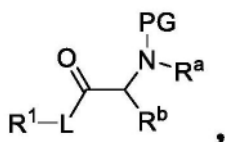
或其盐的结构,

其中 R^s 是H, Cl, Br, CN, COOMe, COOEt, OMe, NMe₂, 或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。

133. 如实施例132所述的方法, 其中该具有式P-a的化合物具有以下的结构:



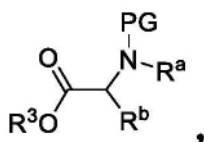
134. 一种用于制备具有式INT-1的化合物:



INT-1

或其盐的方法;

该方法包括使具有式INT-2的化合物:



INT-2

或其盐与具有式INT-3的化合物:

R^1-L-H ,

INT-3

或其盐反应, 以提供具有式INT-1的化合物或其盐, 其中:

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是R、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是R、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $-\text{A}-(R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')$ ；

t是0、1、2、3、4或5；

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环；

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$ ；并且

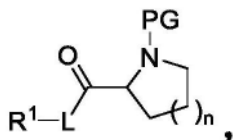
每个 R 独立地是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

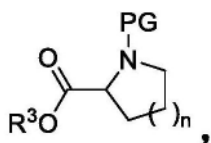
135. 一种用于制备具有式INT-1-a的化合物：



INT-1-a

或其盐的方法；

该方法包括使具有式INT-2-a的化合物：



INT-2-a

或其盐与具有式INT-3的化合物：

R^1-L-H ,

INT-3

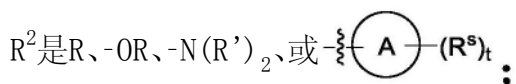
或其盐反应,以提供具有式INT-1的化合物或其盐,其中：

n是0、1、2、或3；

PG是氨基保护基团；

L是任选地经取代的 $-CH_2-$ ；

R^1 是 R 、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$ ；



环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ ；

t是0、1、2、3、4或5；

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$ ；并且

每个 R 独立地是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-30} 脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团， C_{6-30} 芳基， C_{6-30} 芳基脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

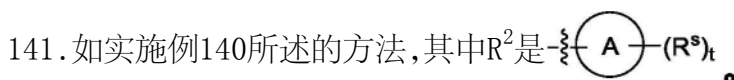
136. 如实施例1-133中任一项所述的方法，其进一步包括如实施例134所述的方法。

137. 如实施例1-133中任一项所述的方法，其进一步包括如实施例135所述的方法。

138. 如实施例134-137中任一项所述的方法，其中L是 $-CH_2-$ 。

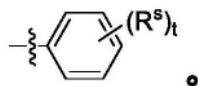
139. 如实施例134-137中任一项所述的方法，其中L是 $-CH(CN)-$ 。

140. 如实施例134-139中任一项所述的方法，其中 R^1 是 $-S(O)_2R^2$ 。



142. 如实施例141所述的方法，其中环A是任选地经取代的苯基。

143. 如实施例141-142中任一项所述的方法，其中 R^2 是任选地经取代的



144. 如实施例141-143中任一项所述的方法，其中t是1。

145. 如实施例141-144中任一项所述的方法，其中出现的 R^s 是卤素。

146. 如实施例141-145中任一项所述的方法，其中出现的 R^s 是Cl。

147. 如实施例141-145中任一项所述的方法，其中出现的 R^s 是Br。

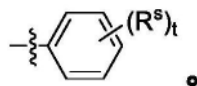
148. 如实施例141-144中任一项所述的方法，其中出现的 R^s 是CN。

149. 如实施例141-144中任一项所述的方法，其中出现的 R^s 是 $COOR'$ ，其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

150. 如实施例149所述的方法，其中出现的 R^s 是 $-COOMe$ 。

151. 如实施例149所述的方法,其中出现的 R^s 是 $-COOEt$ 。
152. 如实施例141-144中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 $-OR'$ 。
153. 如实施例152所述的方法,其中出现的 R^s 是 $-OMe$ 。
154. 如实施例141-144中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 $N(R')_2$ 。
155. 如实施例154所述的方法,其中出现的 R^s 是 NMe_2 。
156. 如实施例141-144中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。
157. 如实施例156所述的方法,其中出现的 R^s 是苯基。
158. 如实施例141-144中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。
159. 如实施例140-144中任一项所述的方法,其中 R^2 是任选地经取代的苯基。
160. 如实施例140-144中任一项所述的方法,其中 R^2 是苯基。
161. 如实施例140所述的方法,其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。
162. 如实施例161所述的方法,其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。
163. 如实施例162所述的方法,其中 R^2 是甲基。
164. 如实施例162所述的方法,其中 R^2 是乙基。
165. 如实施例162所述的方法,其中 R^2 是丙基。
166. 如实施例162所述的方法,其中 R^2 是异丙基。
167. 如实施例162所述的方法,其中 R^2 是正丁基。
168. 如实施例162所述的方法,其中 R^2 是环戊基。
169. 如实施例162所述的方法,其中 R^2 是环己基。
170. 如实施例162所述的方法,其中 R^2 是环丁基。
171. 如实施例140所述的方法,其中 R^2 是 $-N(R')_2$ 。
172. 如实施例171所述的方法,其中 R^2 是 $-NMe_2$ 。
173. 如实施例134-139中任一项所述的方法,其中 R^1 是 $-Si(R)_3$ 。
174. 如实施例173所述的方法,其中每个R独立地是任选地经取代的 C_{1-30} 脂肪族基团。
175. 如实施例174所述的方法,其中每个R独立地是 C_{1-10} 脂肪族基团。
176. 如实施例175所述的方法,其中每个R独立地是甲基。
177. 如实施例175所述的方法,其中每个R独立地是乙基。
178. 如实施例173所述的方法,其中每个R独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。
179. 如实施例178所述的方法,其中每个R独立地是选自 C_{1-10} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团。
180. 如实施例179所述的方法,其中 R^1 是 $-Si(Ph)_2Me$ 。
181. 如实施例134-139中任一项所述的方法,其中 R^1 是 $-P(O)(R^2)_2$ 。
182. 如实施例181所述的方法,其中出现的 R^2 是 $-\text{A}-(R^s)_t$ 。
183. 如实施例181-182中任一项所述的方法,其中环A是任选地经取代的苯环。

184. 如实施例181-183中任一项所述的方法, 其中 R^2 是任选地经取代的



185. 如实施例181-184中任一项所述的方法, 其中 t 是1。

186. 如实施例181-185中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是卤素。

187. 如实施例181-186中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是Cl。

188. 如实施例181-186中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是Br。

189. 如实施例181-185中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是CN。

190. 如实施例181-185中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $COOR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

191. 如实施例190所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $-COOMe$ 。

192. 如实施例190所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $-COOEt$ 。

193. 如实施例181-185中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $-OR'$ 。

194. 如实施例193所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $-OMe$ 。

195. 如实施例181-185中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是 $N(R')_2$ 。

196. 如实施例195所述的方法, 其中出现的 R^s 是 NMe_2 。

197. 如实施例181-185中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。

198. 如实施例197所述的方法, 其中出现的 R^s 是苯基。

199. 如实施例181-185中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。

200. 如实施例181-185中任一项所述的方法, 其中出现的 R^2 是

The diagram shows a benzene ring with a wavy line on the left indicating a point of attachment. A substituent group is attached to the ring at the top position. A small circle is located below the ring.

201. 如实施例181所述的方法, 其中出现的 R^2 是 $-N(R')_2$ 。

202. 如实施例201所述的方法, 其中出现的 R^2 是 $-NMe_2$ 。

203. 如实施例181-202中任一项所述的方法, 其中出现的 R^2 是 $-OR$ 。

204. 如实施例134-139中任一项所述的方法, 其中 R^1 是H。

205. 如实施例134-204中任一项所述的方法, 其中 n 是0。

206. 如实施例134-204中任一项所述的方法, 其中 n 是1。

207. 如实施例134-204中任一项所述的方法, 其中 n 是2。

208. 如实施例134-204中任一项所述的方法, 其中 n 是3。

209. 如实施例134-208中任一项所述的方法, 其中 R^3 是任选地经取代的 C_{1-10} 脂肪族基团。

210. 如实施例209所述的方法, 其中 R^3 是甲基。

211. 如实施例134-210中任一项所述的方法, 其中该反应在碱的存在下进行。

212. 如实施例211所述的方法, 其中该碱是LiHMDS。

213. 如实施例134-212中任一项所述的方法, 其中具有INT-1的化合物或其盐是具有式INT-1-1、INT-1-a-1或INT-1-b-1的化合物或其盐。

214. 如实施例213所述的方法, 其中具有INT-2的化合物或其盐是具有式INT-2-1、

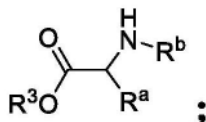
INT-2-a-1或INT-2-b-1的化合物或其盐。

215. 如实施例134-212中任一项所述的方法,其中具有INT-1的化合物或其盐是具有式INT-1-2、INT-1-a-2或INT-1-b-2的化合物或其盐。

216. 如实施例215所述的方法,其中具有INT-2的化合物或其盐是具有式INT-2-2、INT-2-a-2或INT-2-b-2的化合物或其盐。

217. 如前述实施例中任一项所述的方法,其进一步包括:

提供具有式INT-4的化合物:



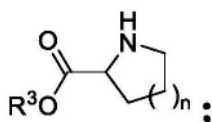
INT-4

或其盐;和

使具有式INT-4的化合物与氨基保护剂反应以提供具有式INT-2的化合物。

218. 如前述实施例中任一项所述的方法,其进一步包括:

提供具有式INT-4-a的化合物:



INT-4-a

或其盐;和

使具有式INT-4-a的化合物与氨基保护剂反应以提供具有式INT-2-a的化合物。

219. 如实施例217-218中任一项所述的方法,其中该氨基保护剂具有PG-LG的结构,其中LG是离去基团。

220. 如实施例219所述的方法,其中LG是-Cl。

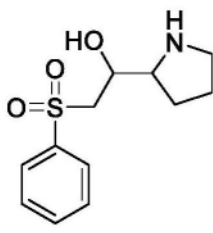
221. 如实施例217-220中任一项所述的方法,其中具有INT-2的化合物或其盐是具有式INT-2-1、INT-2-a-1或INT-2-b-1的化合物或其盐。

222. 如实施例221所述的方法,其中具有INT-4的化合物或其盐是具有式INT-4-1、INT-4-a-1或INT-4-b-1的化合物或其盐。

223. 如实施例217-220中任一项所述的方法,其中具有INT-2的化合物或其盐是具有式INT-2-2、INT-2-a-2或INT-2-b-2的化合物或其盐。

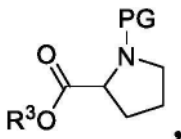
224. 如实施例223所述的方法,其中具有INT-4的化合物或其盐是具有式INT-4-2、INT-4-a-2或INT-4-b-2的化合物或其盐。

225. 一种用于制备具有式I的化合物:



或其盐的方法,该方法包括:

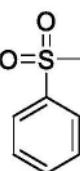
(a) 提供具有:

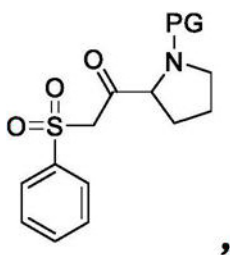


或其盐的结构的化合物,其中:

PG是氨基保护基团;

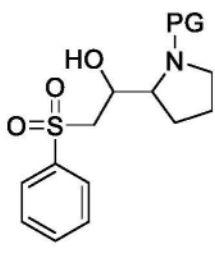
R^3 是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;和

(b) 使具有式INT-2-b的化合物与  反应以提供具有式INT-7的化合物:



或其盐;和

(c) 还原该具有式INT-7的化合物以提供具有式P-I的化合物:



P-I

或其盐,其中该具有式INT-7的化合物或其盐的还原在还原剂的存在下进行;和
(e)使具有式P-I的化合物经受去保护以提供具有式I的化合物。

226.如实施例225所述的方法,其中该具有式INT-7的化合物或其盐的还原在HCOOH或其盐的存在下进行。

227.如实施例225所述的方法,其中该具有式INT-7的化合物或其盐的还原在H₂的存在下进行。

228.如实施例225-227中任一项所述的方法,其中该还原在包含金属的试剂的存在下进行。

229.如实施例225-228中任一项所述的方法,其中该还原在包含Ru的试剂的存在下进行。

230.如实施例225-229中任一项所述的方法,其中该还原在Ru-[(S,S)-Ts-DPEN]的存在下进行。

231.如实施例225-229中任一项所述的方法,其中该还原在Ru-[(R,R)-Ts-DPEN]的存在下进行。

232.如实施例225-229中任一项所述的方法,其中该还原在RuCl[(S,S)-TsDPEN](均三甲苯)的存在下进行。

233.如实施例225-229中任一项所述的方法,其中该还原在RuCl[(R,R)-TsDPEN](均三甲苯)的存在下进行。

234.如实施例225-229中任一项所述的方法,其中该还原在RuCl(对伞花烃)[(S,S)-Fsdpen]的存在下进行。

235.如实施例225-229中任一项所述的方法,其中该还原在RuCl(对伞花烃)[(R,R)-Fsdpen]的存在下进行。

236.如实施例225所述的方法,其中该具有式INT-7的化合物或其盐的还原在递送氢化物的试剂的存在下进行。

237.如实施例236所述的方法,其中该递送氢化物的试剂包括或是NaBH₄。

238.如实施例236所述的方法,其中该递送氢化物的试剂包括或是NaBH₃CN。

239.如实施例236所述的方法,其中该递送氢化物的试剂包括或是LiAlH₄。

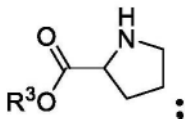
240.如实施例225-239中任一项所述的方法,其中该具有式INT-7的化合物或其盐的还原在质子性溶剂的存在下进行。

241.如实施例240所述的方法,其中该质子性溶剂是甲醇。

242.如实施例240所述的方法,其中该质子性溶剂是乙醇。

243.如实施例225-242中任一项所述的方法,其进一步包括:

使具有式INT-4-b的化合物:

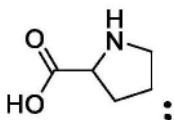


INT-4-b

与氨基保护剂反应以提供具有式INT-2-b的化合物。

244. 如实施例225-243中任一项所述的方法,其进一步包括:

(a) 提供具有式INT-5-b的化合物:



INT-5-b

和

(b) 使具有式INT-5-b的化合物与R³OH反应以提供具有式INT-4-b的化合物。

245. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中该氨基保护剂具有LG-PG或其盐的结构,其中LG是离去基团。

246. 如实施例245所述的方法,其中该离去基团是氯。

247. 如实施例245所述的方法,其中该离去基团是tBu-O-COO-。

248. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中PG是-C(R)₃。

249. 如实施例248所述的方法,其中PG是-C(R)₃,其中每个R是任选地经取代的C₆-10

芳基。

250. 如实施例248所述的方法,其中PG是-C(R)₃,其中每个R是任选地经取代的苯

基。

251. 如实施例248所述的方法,其中PG是三苯甲基基团。

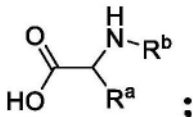
252. 如实施例1-245中任一项所述的方法,其中PG是-C(O)O-C(R)₃。

253. 如实施例252所述的方法,其中PG是Boc。

254. 如实施例1-245中任一项所述的方法,其中PG是R'。

255. 如前述实施例中任一项所述的方法,其进一步包括:

使具有式INT-5的化合物:

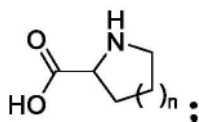


INT-5

与R³OH的化合物反应以提供具有式INT-4的化合物。

256. 如前述实施例中任一项所述的方法,其进一步包括:

使具有式INT-5-a的化合物:

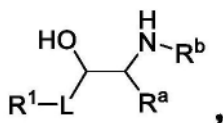
**INT-5-a**

与R³OH的化合物反应以提供具有式INT-4-a的化合物。

257. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中R³是任选地经取代的C₁₋₁₀脂肪族基团。

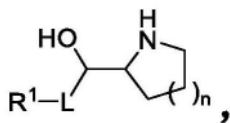
258. 如实施例256所述的方法, 其中R³是甲基。

259. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其进一步包括使具有式P的化合物经受氨基基团去保护条件以提供具有式DP的化合物:

**DP**

或其盐。

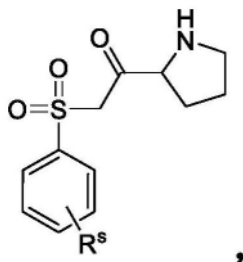
260. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其进一步包括使具有式P-a的化合物经受氨基基团去保护条件以提供具有式DP-a的化合物:

**DP-a,**

或其盐。

261. 如实施例259或260所述的方法, 其中该去保护在HCl的存在下进行。

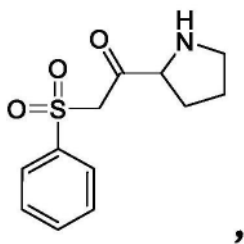
262. 如实施例259或260所述的方法, 其中该具有式DP或DP-a的化合物具有:



或其盐的结构,

其中R^s是H, Cl, Br, CN, COOMe, COOEt, OMe, NMe₂, 或选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基的任选地经取代的基团。

263. 如实施例259或260所述的方法, 其中该具有式DP或DP-a的化合物具有:



或其盐的结构。

264. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该包含金属的试剂(如果存在的话)具有约或不超过约0.05当量的量。

265. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该包含金属的试剂(如果存在的话)具有约或不超过约0.025当量的量。

266. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该包含金属的试剂(如果存在的话)具有约或不超过约0.01当量的量。

267. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中-OH和-N(PG)-在还原产物中是顺式的。

268. 如实施例266所述的方法, 其中-OH和-N(PG)-在还原产物中是顺式的, 并且顺式产物以约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的选择性形成。

269. 如实施例268所述的方法, 其中该选择性为约90%或更大。

270. 如实施例268所述的方法, 其中该选择性为约94%或更大。

271. 如实施例268所述的方法, 其中该选择性为约95%或更大。

272. 如实施例268所述的方法, 其中该选择性为约96%或更大。

273. 如实施例1-263中任一项所述的方法, 其中-OH和-N(PG)-在还原产物中是反式的。

274. 如实施例273所述的方法, 其中-OH和-N(PG)-在还原产物中是反式的, 并且反式产物以约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的选择性形成。

275. 如实施例274所述的方法, 其中该选择性为约90%或更大。

276. 如实施例274所述的方法, 其中该选择性为约94%或更大。

277. 如实施例274所述的方法, 其中该选择性为约95%或更大。

278. 如实施例274所述的方法, 其中该选择性为约96%或更大。

279. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是4-10元的。

280. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是4元的。

281. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是5元的。

282. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是6元的。

283. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是7元的。

284. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是8元的。

285. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是单环的。

286. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是双环的。

287. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是多环的。

288. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中每个单环单元独立地是具有0-4个杂原子的3-10元的。

289. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中每个单环单元独立地是具有1-4个杂原子的3-10元的。

290. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B不含除了该氮原子外的杂原子。

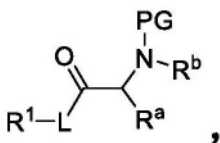
291. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是饱和的。

292. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中环B是部分不饱和的。

293. 如实施例292所述的方法, 其中每个单环单元独立地是饱和的、部分饱和的或芳香族的。

294. 如前述实施例中任一项所述的实施例, 其中环B是不饱和的。

295. 一种化合物, 其具有式INT-1:



INT-1

或其盐的结构, 以提供具有式P的化合物或其盐, 其中:

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a和R^b与居于它们之间的原子合在一起形成环B, 其中环B是除了R^b所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R; 并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C₁₋₃₀脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团, C₆₋₃₀芳基, C₆₋₃₀芳基脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基, 以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基; 或

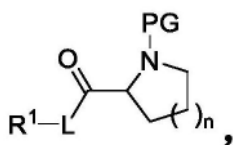
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键; 或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环; 或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30

元单环、双环或多环。

296. 一种化合物, 其具有式INT-1-a:



INT-1-a

或其盐的结构; 其中

n是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R; 并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C₁₋₃₀脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团, C₆₋₃₀芳基, C₆₋₃₀芳基脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团, 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基, 以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基; 或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键; 或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环; 或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

297. 如实施例295或296所述的化合物, 其中该化合物是如前述实施例中任一项所述的具有式INT-1-1的化合物或其盐。

298. 如实施例295或296所述的化合物, 其中该化合物是如前述实施例中任一项所述的具有式INT-1-2的化合物或其盐。

299. 如实施例295或296所述的化合物, 其中该化合物是如前述实施例中任一项所述的具有式INT-1-a-1的化合物或其盐。

300. 如实施例295或296所述的化合物, 其中该化合物是如前述实施例中任一项所述的具有式INT-1-a-2的化合物或其盐。

301. 如实施例295或296所述的化合物, 其中该化合物是如前述实施例中任一项所

述的具有式INT-1-b-1的化合物或其盐。

302. 如实施例295或296所述的化合物, 其中该化合物是如前述实施例中任一项所述的具有式INT-1-b-2的化合物或其盐。

303. 如实施例302中任一项所述的化合物, 其中L是 $-\text{CH}_2-$ 。

304. 如实施例302中任一项所述的化合物, 其中L是 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 。

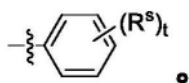
305. 如实施例295-304中任一项所述的化合物, 其中 R^1 是 $-\text{H}$ 。

306. 如实施例295-304中任一项所述的化合物, 其中 R^1 是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 。

307. 如实施例306所述的化合物, 其中 R^2 是 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$ 。

308. 如实施例295-307中任一项所述的化合物, 其中环A是任选地经取代的苯环。

309. 如实施例295-308中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是任选地经取代的



310. 如实施例295-309中任一项所述的化合物, 其中 t 是1。

311. 如实施例295-310中任一项所述的化合物, 其中出现的 R^s 是卤素。

312. 如实施例295-311中任一项所述的化合物, 其中出现的 R^s 是 Cl 。

313. 如实施例295-311中任一项所述的化合物, 其中出现的 R^s 是 Br 。

314. 如实施例295-310中任一项所述的化合物, 其中出现的 R^s 是 CN 。

315. 如实施例295-310中任一项所述的化合物, 其中出现的 R^s 是 COOR' , 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

316. 如实施例315所述的化合物, 其中出现的 R^s 是 $-\text{COOMe}$ 。

317. 如实施例315所述的化合物, 其中出现的 R^s 是 $-\text{COOEt}$ 。

318. 如实施例295-310中任一项所述的化合物, 其中出现的 R^s 是 $-\text{OR}'$ 。

319. 如实施例318所述的化合物, 其中出现的 R^s 是 $-\text{OMe}$ 。

320. 如实施例295-310中任一项所述的化合物, 其中出现的 R^s 是 $\text{N}(\text{R}')_2$ 。

321. 如实施例320所述的化合物, 其中出现的 R^s 是 NMe_2 。

322. 如实施例295-310中任一项所述的化合物, 其中出现的 R^s 是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。

323. 如实施例322所述的化合物, 其中出现的 R^s 是苯基。

324. 如实施例295-310中任一项所述的化合物, 其中出现的 R^s 是具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。

325. 如实施例295-310中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是任选地经取代的苯基。

326. 如实施例295-310中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是苯基。

327. 如实施例295-306中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

328. 如实施例327所述的化合物, 其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。

329. 如实施例328所述的化合物, 其中 R^2 是甲基。

330. 如实施例328所述的化合物, 其中 R^2 是乙基。

331. 如实施例328所述的化合物, 其中 R^2 是丙基。

332. 如实施例328所述的化合物,其中 R^2 是异丙基。
333. 如实施例328所述的化合物,其中 R^2 是正丁基。
334. 如实施例328所述的化合物,其中 R^2 是环戊基。
335. 如实施例328所述的化合物,其中 R^2 是环己基。
336. 如实施例328所述的化合物,其中 R^2 是环丁基。
337. 如实施例295-306中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 $-N(R')_2$ 。
338. 如实施例337所述的化合物,其中 R^2 是 NMe_2 。
339. 如实施例295-304中任一项所述的化合物,其中 R^1 是 $-Si(R)_3$ 。
340. 如实施例339所述的化合物,其中每个R独立地是任选地经取代的 C_{1-30} 脂肪族基团。
341. 如实施例340所述的化合物,其中每个R独立地是 C_{1-10} 脂肪族基团。
342. 如实施例341所述的化合物,其中每个R独立地是甲基。
343. 如实施例341所述的化合物,其中每个R独立地是乙基。
344. 如实施例339所述的化合物,其中每个R独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。
345. 如实施例344所述的化合物,其中每个R独立地是选自 C_{1-10} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团。
346. 如实施例345所述的化合物,其中 R^1 是 $-Si(Ph)_2Me$ 。
347. 如实施例295-346中任一项所述的化合物,其中n是0。
348. 如实施例295-346中任一项所述的化合物,其中n是1。
349. 如实施例295-346中任一项所述的化合物,其中n是2。
350. 如实施例295-346中任一项所述的化合物,其中n是3。
351. 如实施例295-350中任一项所述的化合物,其中PG是 $-C(R')_3$ 。
352. 如实施例351所述的化合物,其中PG中的每个 R' 独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。
353. 如实施例351或352所述的化合物,其中PG中的每个 R' 独立地是任选地经取代的 C_{6-30} 芳基或具有1-4个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。
354. 如实施例353所述的化合物,其中PG中的每个 R' 独立地是任选地经取代的苯基。
355. 如实施例354所述的化合物,其中PG是-Tr。
356. 如实施例295-350中任一项所述的化合物,其中PG是 $-C(O)R$ 。
357. 如实施例295-350中任一项所述的化合物,其中PG是 $-C(O)OR$ 。
358. 如实施例295-350中任一项所述的化合物,其中PG是Boc。
359. 如前述实施例中任一项所述的化合物,其中环B是4-10元的。
360. 如前述实施例中任一项所述的化合物,其中环B是4元的。
361. 如前述实施例中任一项所述的化合物,其中环B是5元的。

362. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中环B是6元的。

363. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中环B是7元的。

364. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中环B是8元的。

365. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中环B是单环的。

366. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中环B是双环的。

367. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中环B是多环的。

368. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中每个单环单元独立地是具有0-4个杂原子的3-10元的。

369. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中每个单环单元独立地是具有1-4个杂原子的3-10元的。

370. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中环B不含除了该氮原子外的杂原子。

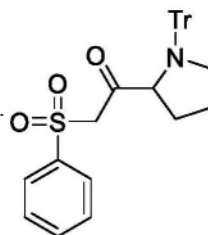
371. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中环B是饱和的。

372. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中环B是部分不饱和的。

373. 如实施例372所述的化合物, 其中每个单环单元独立地是饱和的、部分饱和的或芳香族的。

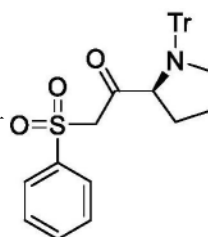
374. 如前述实施例中任一项所述的化合物, 其中环B是不饱和的。

375. 如实施例295-306中任一项所述的化合物, 其中该化合物具有



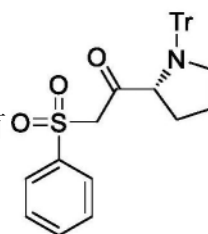
或其盐的结构。

376. 如实施例295-306中任一项所述的化合物, 其中该化合物具有

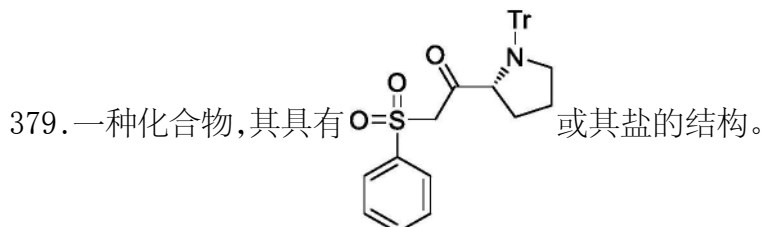
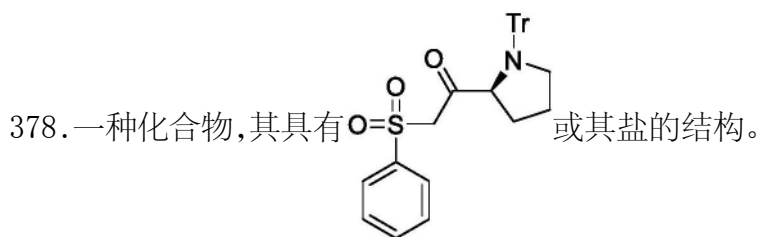


或其盐的结构。

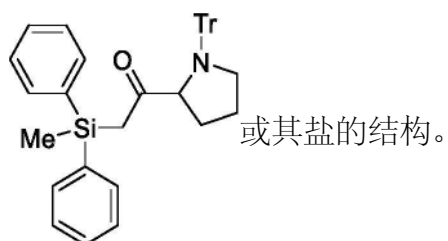
377. 如实施例295-306中任一项所述的化合物, 其中该化合物具有



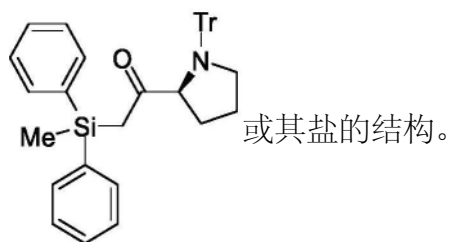
或其盐的结构。



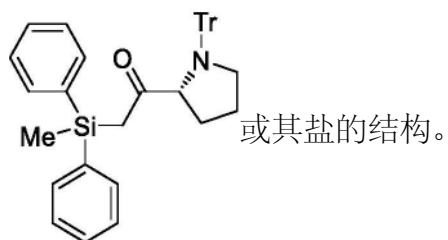
380. 如实施例 295 - 306 中任一项所述的化合物, 其中该化合物具有



381. 如实施例 295 - 306 中任一项所述的化合物, 其中该化合物具有



382. 如实施例 295 - 306 中任一项所述的化合物, 其中该化合物具有





385. 如实施例295-384中任一项所述的化合物, 其中该化合物的纯度为或大于约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.7%、或99.9%。

386. 如实施例295-384中任一项所述的化合物, 其中该化合物的纯度为或大于约85%。

387. 如实施例295-384中任一项所述的化合物, 其中该化合物的纯度为或大于约90%。

388. 如实施例295-384中任一项所述的化合物, 其中该化合物的纯度为或大于约95%。

389. 如实施例295-384中任一项所述的化合物, 其中该化合物的纯度为或大于约96%。

390. 如实施例295-384中任一项所述的化合物, 其中该化合物的纯度为或大于约97%。

391. 如实施例295-384中任一项所述的化合物, 其中该化合物的纯度为或大于约98%。

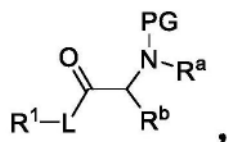
392. 如实施例295-384中任一项所述的化合物, 其中该化合物的纯度为或大于约99%。

393. 如实施例295-384中任一项所述的化合物, 其中该化合物的纯度为或大于约99.7%。

394. 如实施例295-384中任一项所述的化合物, 其中该化合物的纯度为或大于约99.9%。

395. 一种组合物, 其包含:

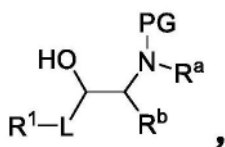
(1) 具有式INT-1的化合物



INT-1

或其盐; 和

(2) 具有式P的化合物:

**P**

或其盐;其中

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{A} \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a和R^b与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了R^b所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

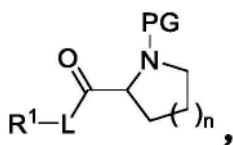
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

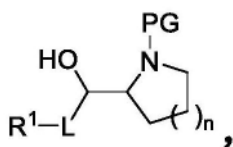
396.一种组合物,其包含:

(1) 具有式INT-1-a的化合物:

**INT-1-a**

或其盐;和

(2) 具有式P-a的化合物:

**P-a**

或其盐;其中

n是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \text{A} \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a和R^b与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了R^b所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

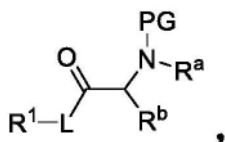
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

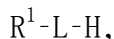
397.一种组合物,其包含:

(1) 具有式INT-1的化合物:

**INT-1**

或其盐;和

(2) 具有式INT-3的化合物:



INT-3

或其盐;其中

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是R、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是R、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $-\text{A}-(R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是R、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

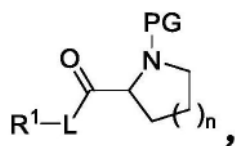
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

398. 一种组合物,其包含:

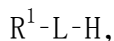
(1) 具有式INT-1-a的化合物:



INT-1-a

或其盐;和

(2) 具有式INT-3的化合物:



INT-3

或其盐;其中

n是0、1、2、或3；

PG是氨基保护基团；

L是任选地经取代的-CH₂-；

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃；

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{---} (\text{R}^s)_t$ ；

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂；

t是0、1、2、3、4或5；

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R；并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团：C₁₋₃₀脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团，C₆₋₃₀芳基，C₆₋₃₀芳基脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

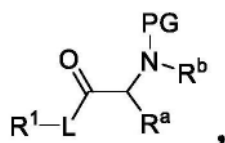
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

399. 一种组合物，其包含：

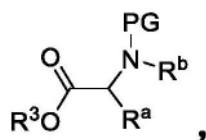
(1) 具有式INT-1的化合物：



INT-1

或其盐；和

(2) 具有式INT-2的化合物：



INT-2

或其盐；其中：

PG是氨基保护基团；

L是任选地经取代的 $-\text{CH}_2-$;

R^1 是 R 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、或 $-\text{Si}(\text{R})_3$;

R^2 是 R 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、或 $\text{---}\text{A---}(\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$;并且

每个 R 独立地是 $-\text{H}$ 或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

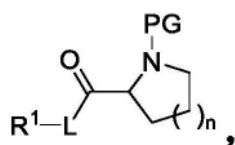
两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

400. 一种组合物,其包含:

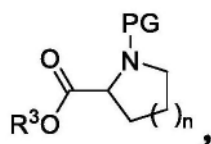
(1) 具有式INT-1-a的化合物:



INT-1-a

或其盐;和

(2) 具有式INT-2-a的化合物:



INT-2-a

或其盐;其中

n是0、1、2、或3;

PG是氨基保护基团;

L是任选地经取代的 $-\text{CH}_2-$;

R^1 是 R 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、或 $-\text{Si}(\text{R})_3$;

R^2 是 R 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、或 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

每个 R' 独立地是 R 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$;并且

每个 R 独立地是 H 或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

401. 如实施例395-400中任一项所述的组合物,其中L是 $-\text{CH}_2-$ 。

402. 如实施例395-400中任一项所述的组合物,其中L是 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 。

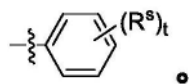
403. 如实施例395-402中任一项所述的组合物,其中 R^1 是 H 。

404. 如实施例395-402中任一项所述的组合物,其中 R^1 是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 。

405. 如实施例404所述的组合物,其中 R^2 是 $-\text{A}-(\text{R}^s)_t$ 。

406. 如实施例395-405中任一项所述的组合物,其中环A是任选地经取代的苯环。

407. 如实施例395-406中任一项所述的组合物,其中 R^2 是任选地经取代的



408. 如实施例395-407中任一项所述的组合物,其中t是1。

409. 如实施例395-408中任一项所述的组合物,其中出现的 R^s 是卤素。

410. 如实施例395-409中任一项所述的组合物,其中出现的 R^s 是 Cl 。

411. 如实施例395-409中任一项所述的组合物,其中出现的 R^s 是 Br 。

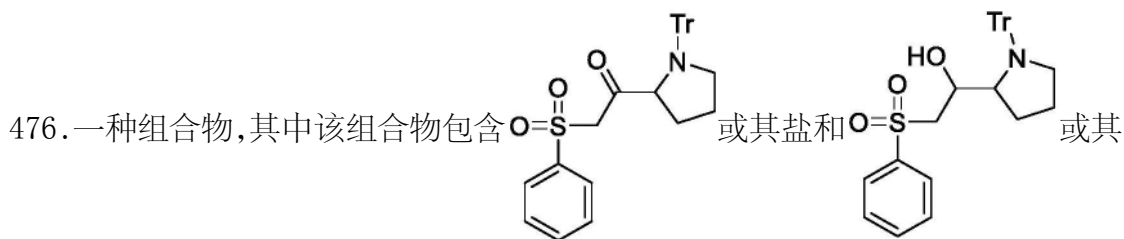
412. 如实施例395-408中任一项所述的组合物,其中出现的 R^s 是 CN 。

413. 如实施例395-408中任一项所述的组合物,其中出现的 R^s 是 COOR' ,其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

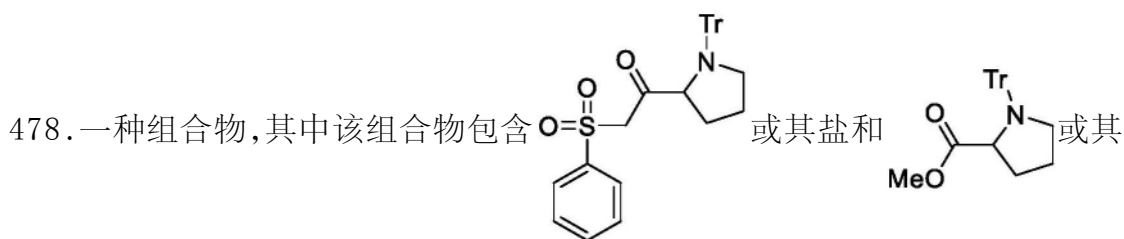
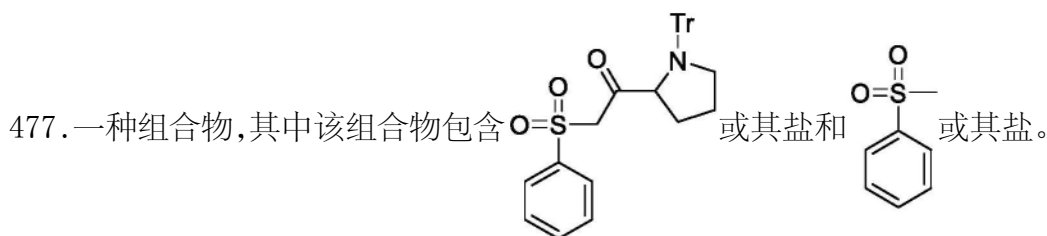
414. 如实施例413所述的组合物,其中出现的 R^s 是 $-\text{COOMe}$ 。

415. 如实施例413所述的组合物,其中出现的 R^s 是 $-COOEt$ 。
416. 如实施例395-408中任一项所述的组合物,其中出现的 R^s 是 $-OR'$ 。
417. 如实施例416所述的组合物,其中出现的 R^s 是 $-OMe$ 。
418. 如实施例395-408中任一项所述的组合物,其中出现的 R^s 是 $N(R')_2$ 。
419. 如实施例419所述的化合物,其中出现的 R^s 是 NMe_2 。
420. 如实施例395-408中任一项所述的组合物,其中出现的 R^s 是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。
421. 如实施例420所述的组合物,其中出现的 R^s 是苯基。
422. 如实施例395-408中任一项所述的组合物,其中出现的 R^s 是具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。
423. 如实施例395-407中任一项所述的组合物,其中 R^2 是任选地经取代的苯基。
424. 如实施例395-407中任一项所述的组合物,其中 R^2 是苯基。
425. 如实施例395-404中任一项所述的组合物,其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。
426. 如实施例425所述的组合物,其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。
427. 如实施例426所述的组合物,其中 R^2 是甲基。
428. 如实施例426所述的组合物,其中 R^2 是乙基。
429. 如实施例426所述的组合物,其中 R^2 是丙基。
430. 如实施例426所述的组合物,其中 R^2 是异丙基。
431. 如实施例426所述的组合物,其中 R^2 是正丁基。
432. 如实施例426所述的组合物,其中 R^2 是环戊基。
433. 如实施例426所述的组合物,其中 R^2 是环己基。
434. 如实施例426所述的组合物,其中 R^2 是环丁基。
435. 如实施例395-404中任一项所述的组合物,其中 R^2 是 $-N(R')_2$ 。
436. 如实施例435所述的组合物,其中 R^2 是 NMe_2 。
437. 如实施例395-402中任一项所述的组合物,其中 R^1 是 $-P(O)(R^2)_2$ 。
438. 如实施例395-402中任一项所述的组合物,其中 R^1 是 $-Si(R)_3$ 。
439. 如实施例438所述的组合物,其中每个 R 独立地是任选地经取代的 C_{1-30} 脂肪族基团。
440. 如实施例439所述的组合物,其中每个 R 独立地是 C_{1-10} 脂肪族基团。
441. 如实施例440所述的组合物,其中每个 R 独立地是甲基。
442. 如实施例440所述的组合物,其中每个 R 独立地是乙基。
443. 如实施例438所述的组合物,其中每个 R 独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。
444. 如实施例443所述的组合物,其中每个 R 独立地是选自 C_{1-10} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团。
445. 如实施例444所述的组合物,其中 R^1 是 $-Si(Ph)_2Me$ 。
446. 如实施例395-445中任一项所述的组合物,其中 n 是0。
447. 如实施例395-445中任一项所述的组合物,其中 n 是1。

448. 如实施例395-445中任一项所述的组合物,其中n是2。
449. 如实施例395-445中任一项所述的组合物,其中n是3。
450. 如实施例395-449中任一项所述的组合物,其中R³是任选地经取代的C₁₋₁₀脂肪族基团。
451. 如实施例450所述的组合物,其中R³是甲基。
452. 如实施例395-451中任一项所述的组合物,其中PG是-C(O)R。
453. 如实施例395-451中任一项所述的组合物,其中PG是-C(O)OR。
454. 如实施例395-451中任一项所述的组合物,其中PG是-Boc。
455. 如实施例395-451中任一项所述的组合物,其中PG是-C(R')₃。
456. 如实施例455所述的组合物,其中PG中的每个R'独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。
457. 如实施例455或456所述的组合物,其中PG中的每个R'独立地是任选地经取代的C₆₋₃₀芳基或具有1-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。
458. 如实施例457所述的组合物,其中PG中的每个R'独立地是任选地经取代的苯基。
459. 如实施例458所述的组合物,其中PG是-Tr。
460. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是4-10元的。
461. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是4元的。
462. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是5元的。
463. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是6元的。
464. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是7元的。
465. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是8元的。
466. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是单环的。
467. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是双环的。
468. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是多环的。
469. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中每个单环单元独立地是具有0-4个杂原子的3-10元的。
470. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中每个单环单元独立地是具有1-4个杂原子的3-10元的。
471. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B不含除了该氮原子外的杂原子。
472. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是饱和的。
473. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是部分不饱和的。
474. 如实施例473所述的组合物,其中每个单环单元独立地是饱和的、部分饱和的或芳香族的。
475. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中环B是不饱和的。



盐。



盐。

479. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其包含具有式P-1、P-a-1、P-b-1的化合物或其盐。

480. 如实施例479所述的组合物, 其中该具有式P-1、P-a-1、P-b-1的化合物或其盐独立地相对于该组合物中其非对映异构体中的每一种具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的de。

481. 如实施例479或480所述的组合物, 其中该具有式P-1、P-a-1、P-b-1的化合物或其盐在该组合物中具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的ee。

482. 如实施例479-481中任一项所述的组合物, 其中该组合物包含具有式INT-1-1、INT-1-a-1或INT-1-b-1的化合物或其盐。

483. 如实施例482所述的组合物, 其中该具有式INT-1-1、INT-1-a-1或INT-1-b-1的化合物或其盐在该组合物中具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的ee。

484. 如实施例479-483中任一项所述的组合物, 其进一步包含如实施例4-28和33-35中任一项所述的试剂。

485. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其包含具有式P-2、P-a-2、P-b-2的化合物或其盐。

486. 如实施例485所述的组合物, 其中该具有式P-2、P-a-2、P-b-2的化合物或其盐独立地相对于该组合物中其非对映异构体中的每一种具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的de。

487. 如实施例485或486所述的组合物, 其中该具有式P-2、P-a-2、P-b-2的化合物

或其盐在该组合物中具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的ee。

488. 如实施例485-487中任一项所述的组合物,其中该组合物包含具有式INT-1-2、INT-1-a-2或INT-1-b-2的化合物或其盐。

489. 如实施例482所述的组合物,其中该具有式INT-1-2、INT-1-a-2或INT-1-b-2的化合物或其盐在该组合物中具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的ee。

490. 如实施例485-489中任一项所述的组合物,其进一步包含如实施例4-28和36-38中任一项所述的试剂。

491. 如实施例479-490中任一项所述的组合物,其包含HCOOH或其盐。

492. 如实施例479-490中任一项所述的组合物,其包含HCOONa。

493. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其包含具有式P-4、P-a-4、P-b-4的化合物或其盐。

494. 如实施例493所述的组合物,其中该具有式P-4、P-a-4、P-b-4的化合物或其盐独立地相对于该组合物中其非对映异构体中的每一种具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的de。

495. 如实施例493或494所述的组合物,其中该具有式P-4、P-a-4、P-b-4的化合物或其盐在该组合物中具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的ee。

496. 如实施例493-495中任一项所述的组合物,其中该组合物包含具有式INT-1-1、INT-1-a-1或INT-1-b-1的化合物或其盐。

497. 如实施例496所述的组合物,其中该具有式INT-1-1、INT-1-a-1或INT-1-b-1的化合物或其盐在该组合物中具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的ee。

498. 如实施例479-483中任一项所述的组合物,其进一步包含如实施例40-42中任一项所述的试剂。

499. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其包含具有式P-3、P-a-3、P-b-3的化合物或其盐。

500. 如实施例499所述的组合物,其中该具有式P-3、P-a-3、P-b-3的化合物或其盐独立地相对于该组合物中其非对映异构体中的每一种具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的de。

501. 如实施例499或500所述的组合物,其中该具有式P-3、P-a-3、P-b-3的化合物或其盐在该组合物中具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的ee。

502. 如实施例499-501中任一项所述的组合物,其中该组合物包含具有式INT-1-2、INT-1-a-2或INT-1-b-2的化合物或其盐。

503. 如实施例502所述的组合物,其中该具有式INT-1-2、INT-1-a-2或INT-1-b-2的化合物或其盐在该组合物中具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的ee。

504. 如实施例499-503中任一项所述的组合物,其进一步包含如实施例40-42中任一项所述的试剂。

505. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其包含具有式INT-2-1、INT-2-a-1、INT-2-b-1的化合物或其盐。

506. 如实施例505所述的组合物,其中该具有式INT-2-1、INT-2-a-1、INT-2-b-1的化合物或其盐在该组合物中具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的ee。

507. 如实施例1-506中任一项所述的组合物,其包含具有式INT-2-2、INT-2-a-2、INT-2-b-2的化合物或其盐。

508. 如实施例507所述的组合物,其中该具有式INT-2-2、INT-2-a-2、INT-2-b-2的化合物或其盐在该组合物中具有约或至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的ee。

509. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中该de为约或至少约80%。

510. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中该de为约或至少约85%。

511. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中该de为约或至少约90%。

512. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中该de为约或至少约95%。

513. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中该de为约或至少约98%。

514. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中该ee为约或至少约80%。

515. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中该ee为约或至少约85%。

516. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中该ee为约或至少约90%。

517. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中该ee为约或至少约95%。

518. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中该ee为约或至少约98%。

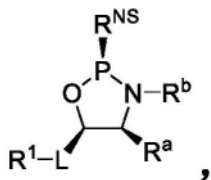
519. 如前述实施例中任一项所述的方法、化合物或组合物,其中每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-10} 脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-10} 杂脂肪族基团, C_{6-10} 芳基, C_{6-20} 芳基脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族基团,具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-10元杂芳基,以及具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-10元杂环基;或:

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-15元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-15元单环、双环或多环。

520. 一种化合物,其中该化合物具有PMT-A:



PMT-A

或其盐的结构,其中:

R^{NS} 是核苷;

L是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是R、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是R、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $-\text{A}-(R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是R'、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

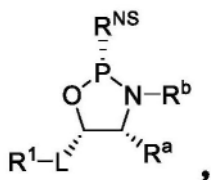
每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

521. 一种化合物,其中该化合物具有PMT-B:



PMT-B

或其盐的结构,其中:

R^{NS} 是核苷;

L是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是R、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是R、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $-\text{A}-(R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是R、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

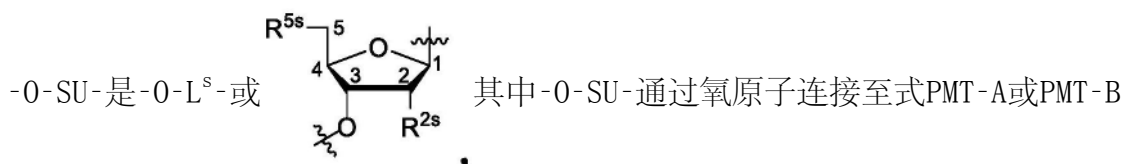
两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

522. 如实施例520或521所述的化合物,其中 R^{NS} 是包含保护基团的核苷。

523. 如实施例520-522中任一项所述的化合物,其中 R^{NS} 是合适地被保护用于寡核苷酸合成的核苷。

524. 如实施例520-523中任一项所述的化合物,其中 R^{NS} 是 $-O-SU-BA$,其中:

BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{3-30} 环脂肪族基团, C_{6-30} 芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{3-30} 杂环基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{5-30} 杂芳基,天然核碱基部分,以及经修饰的核碱基部分;



中的磷原子；

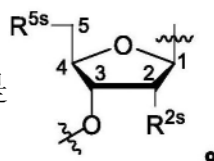
L^S是共价键或选自以下的任选地经取代的直链或支链二价基团：C₁₋₃₀脂肪族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替代：任选地经取代的C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-；

R^{5s}是R'或-OR'；

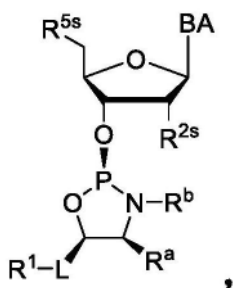
R^{2s}是-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L^S-OR'、-O-L^S-SR'、或-O-L^S-N(R')₂，或者R^{2s}是连接C2与C1、C2、C3、C4或C5的L^S；并且

-Cy-是选自以下的任选地经取代的二价环：3-30元亚碳环基，6-30元亚芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5-30元亚杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元亚杂环基。

525. 如实施例524所述的化合物，其中-O-SU-是



526. 一种化合物，其中该化合物具有PMT-A1：



PMT-A1

或其盐的结构，其中：

BA是选自以下的任选地经取代的基团：C₃₋₃₀环脂肪族基团，C₆₋₃₀芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₃₋₃₀杂环基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₅₋₃₀杂芳基，天然核碱基部分，以及经修饰的核碱基部分；

R^{5s}是R'或-OR'；

R^{2s}是-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L^S-OR'、-O-L^S-SR'、或-O-L^S-N(R')₂，或者R^{2s}是连接C2与C1、C2、C3、C4或C5的L^S；并且

L^S是共价键或选自以下的任选地经取代的直链或支链二价基团：C₁₋₃₀脂肪族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团，其中一个或多个

个亚甲基单元任选地且独立地被以下替代:任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、或 $-C(O)O-$;

$-Cy-$ 是选自以下的任选地经取代的二价环:3-30元亚碳环基,6-30元亚芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5-30元亚杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元亚杂环基;

L是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是 R 、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是 R 、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $-\text{A}-(R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

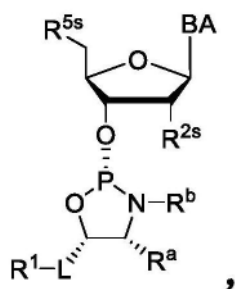
每个R独立地是H或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

527. 一种化合物,其中该化合物具有PMT-B1:



PMT-B1

或其盐的结构,其中:

BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{3-30} 环脂肪族基团, C_{6-30} 芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{3-30} 杂环基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{5-30} 杂芳基,天然核碱基部分,以及经修饰的核碱基部分;

R^{5s} 是 R' 或 $-OR'$;

R^{2s} 是 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')$ 、 $-O-L^s-OR'$ 、 $-O-L^s-SR'$ 、或 $-O-L^s-N(R')$ 、或者 R^{2s} 是连接C2与C1、C2、C3、C4或C5的 L^s ;并且

L^s 是共价键或选自以下的任选地经取代的直链或支链二价基团: C_{1-30} 脂肪族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替代:任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、或 $-C(O)O-$;

$-Cy-$ 是选自以下的任选地经取代的二价环:3-30元亚碳环基,6-30元亚芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5-30元亚杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元亚杂环基;

L 是任选地经取代的 $-CH_2-$;

R^1 是 R 、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-Si(R)_3$;

R^2 是 R 、 $-OR$ 、 $-N(R')$ 、或 $-\textcircled{A}-(R^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')$;

t 是0、1、2、3、4或5;

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

每个 R 独立地是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

528. 如实施例524-542中任一项所述的化合物,其中 R^{2s} 是连接C2与C4的 L^s ,其中 L^s 是 $(C2)-O-$ (任选地经取代的亚甲基)-。

529. 如实施例524-542中任一项所述的化合物, 其中 R^{2s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

530. 如实施例524-542中任一项所述的化合物, 其中 R^{2s} 选自 $-H$ 、 $-F$ 、 $-OMe$ 、和 $-OCH_2CH_2OMe$ 。

531. 如实施例524-542中任一项所述的化合物, 其中 R^{2s} 是 $-OMe$ 。

532. 如实施例524-542中任一项所述的化合物, 其中 R^{2s} 是 $-OCH_2CH_2OMe$ 。

533. 如实施例524-542中任一项所述的化合物, 其中 R^{2s} 是 $-F$ 。

534. 如实施例524-542中任一项所述的化合物, 其中 R^{2s} 是 $-H$ 。

535. 如实施例524-534中任一项所述的化合物, 其中 R^{5s} 是 $-OR'$ 。

536. 如实施例524-535中任一项所述的化合物, 其中 R^{5s} 是 $-ODMTTr$ 。

537. 如实施例524-536中任一项所述的化合物, 其中BA是天然核碱基部分或经修饰的核碱基部分。

538. 如实施例524-536中任一项所述的化合物, 其中BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{3-15} 环脂肪族基团, C_{6-14} 芳基, 具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{3-15} 杂环基、具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{5-14} 杂芳基。

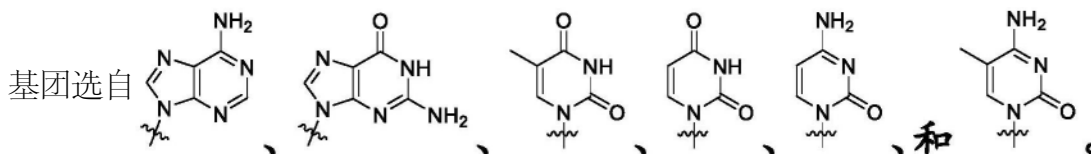
539. 如实施例524-536中任一项所述的化合物, 其中BA是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的 C_{5-14} 杂芳基。

540. 如实施例524-536中任一项所述的化合物, 其中BA是任选地经取代的A、T、C、G、U或其互变异构体。

541. 如实施例524-536中任一项所述的化合物, 其中BA是任选地被保护的A、T、C、G、U或其互变异构体。

542. 如实施例524-537中任一项所述的化合物, 其中BA是任选地经取代的或被保护的U, 或是U的任选地经取代的或被保护的互变异构体, 或是任选地经取代的或被保护的C, 或是C的任选地经取代的或被保护的互变异构体, 或是任选地经取代的或被保护的A, 或是A的任选地经取代的或被保护的互变异构体, 或是任选地经取代的或被保护的假异胞嘧啶的核碱基, 或是假异胞嘧啶的核碱基的任选地经取代的或被保护的互变异构体。

543. 如实施例524-542中任一项所述的化合物, 其中BA是任选地经取代的基团, 该



544. 如实施例524-542中任一项所述的化合物, 其中BA是任选地经取代的鸟嘌呤残基, 其中其 O^6 是未被保护的。

545. 如实施例520-544中任一项所述的化合物, 其中 R^1 是 $-S(O)_2R^2$ 。

546. 如实施例520-545中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是 $-\text{A}-(R^s)_t$ 。

547. 如实施例520-546中任一项所述的化合物, 其中环A是任选地经取代的苯环。

548. 如实施例520-547中任一项所述的化合物, 其中 t 是1。

549. 如实施例520-548中任一项所述的化合物, 其中出现的 R^s 是卤素。

550. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是Cl。
551. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是Br。
552. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是CN。
553. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是 $COOR'$,其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。
554. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是 $-COOMe$ 。
555. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是 $-COOEt$ 。
556. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是 $-OR'$ 。
557. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是 $-OR'$,其中R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。
558. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是 $-OMe$ 。
559. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是 $N(R')_2$ 。
560. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是 NMe_2 。
561. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。
562. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是苯基。
563. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是具有1-4个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。
564. 如实施例520-548中任一项所述的化合物,其中出现的 R^s 是具有1-4个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-10元杂芳基。
565. 如实施例520-545中任一项所述的化合物,其中 R^2 是任选地经取代的苯基。
566. 如实施例520-545中任一项所述的化合物,其中 R^2 是苯基。
567. 如实施例520-545中任一项所述的化合物,其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。
568. 如实施例520-545中任一项所述的化合物,其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。
569. 如实施例568所述的化合物,其中 R^2 是甲基。
570. 如实施例568所述的化合物,其中 R^2 是乙基。
571. 如实施例568所述的化合物,其中 R^2 是丙基。
572. 如实施例568所述的化合物,其中 R^2 是异丙基。
573. 如实施例568所述的化合物,其中 R^2 是正丁基。
574. 如实施例568所述的化合物,其中 R^2 是环戊基。
575. 如实施例568所述的化合物,其中 R^2 是环己基。
576. 如实施例568所述的化合物,其中 R^2 是环丁基。
577. 如实施例520-545中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 $-N(R')_2$ 。
578. 如实施例577所述的化合物,其中 R^2 是 $-NMe_2$ 。
579. 如实施例520-544中任一项所述的化合物,其中 R^1 是 $-Si(R)_3$ 。
580. 如实施例579所述的化合物,其中每个R不是-H。
581. 如实施例580所述的化合物,其中每个R独立地是任选地经取代的 C_{1-30} 脂肪族

基团。

582. 如实施例580所述的化合物, 其中每个R独立地是 C_{1-10} 脂肪族基团。

583. 如实施例580所述的化合物, 其中每个R独立地是甲基。

584. 如实施例580所述的化合物, 其中每个R独立地是乙基。

585. 如实施例579所述的化合物, 其中每个R独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。

586. 如实施例579所述的化合物, 其中每个R独立地是选自 C_{1-10} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团。

587. 如实施例579所述的化合物, 其中 R^1 是 $-\text{Si}(\text{Ph})_2\text{Me}$ 。

588. 如实施例520-587中任一项所述的化合物, 其中L是 $-\text{CH}_2-$ 。

589. 如实施例520-588中任一项所述的化合物, 其中L是 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 。

590. 如实施例520-589中任一项所述的化合物, 其中 R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成任选地经取代的环B, 其中环B是4-10元的且除了该氮原子外还具有0-4个(例如, 0、1-4、1、2、3、4个等)杂原子。

591. 如实施例520-590中任一项所述的化合物, 其中环B是4元的。

592. 如实施例520-590中任一项所述的化合物, 其中环B是5元的。

593. 如实施例520-590中任一项所述的化合物, 其中环B是6元的。

594. 如实施例520-590中任一项所述的化合物, 其中环B是单环的。

595. 如实施例520-590中任一项所述的化合物, 其中环B是双环的。

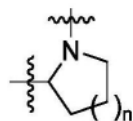
596. 如实施例520-590中任一项所述的化合物, 其中环B是多环的。

597. 如实施例520-596中任一项所述的化合物, 其中每个单环单元独立地是具有0-4个杂原子的3-10元的。

598. 如实施例520-596中任一项所述的化合物, 其中每个单环单元独立地是具有1-4个杂原子的3-10元的。

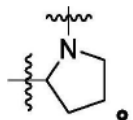
599. 如实施例520-598中任一项所述的化合物, 其中环B不含除了该氮原子外的杂原子。

600. 如实施例520-589中任一项所述的化合物, 其中环B是任选地经取代的

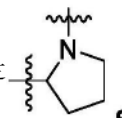


并且n是0、1、2、或3。

601. 如实施例520-589中任一项所述的化合物, 其中环B是任选地经取代的



602. 如实施例520-589中任一项所述的化合物, 其中环B是



603. 如实施例520-602中任一项所述的化合物, 其具有约或至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或

100%的非对映异构体纯度。

604.如实施例520-603中任一项所述的化合物,其具有约或至少约50%的非对映异构体纯度。

605.如实施例520-604中任一项所述的化合物,其具有约或至少约90%的非对映异构体纯度。

606.如实施例520-605中任一项所述的化合物,其具有约或至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或100%的纯度。

607.如实施例520-606中任一项所述的化合物,其具有约或至少约50%的纯度。

608.如实施例520-607中任一项所述的化合物,其具有约或至少约90%的纯度。

609.一种组合物,其包含如实施例520-609中任一项所述的化合物,其中该化合物与其关于手性磷的差向异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。

610.一种组合物,其包含如实施例520-610中任一项所述的化合物,其中顺式异构体:反式异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。

611.一种组合物,其包含如实施例520-610中任一项所述的化合物,其中反式异构体:顺式异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。

612.一种组合物,其包含如实施例520-611中任一项所述的化合物,其中该比率为约或至少约50%:50%。

613.一种组合物,其包含如实施例520-611中任一项所述的化合物,其中该比率为约或至少约75%:25%。

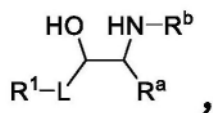
614.一种组合物,其包含如实施例520-611中任一项所述的化合物,其中该比率为约或至少约80%:20%。

615.一种组合物,其包含如实施例520-611中任一项所述的化合物,其中该比率为约或至少约90%:10%。

616.一种组合物,其包含如实施例520-611中任一项所述的化合物,其中该比率为约或至少约95%:5%。

617.一种组合物,其包含如实施例520-611中任一项所述的化合物,其中该比率为约或至少约99%:1%。

618.一种制备如实施例520-617中任一项所述的化合物或组合物的方法,该方法包括使具有式CA:



CA

或其盐的结构化合物与核苷反应,其中:

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{A} \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环;

每个R^s独立地是R'、卤素、-CN、-C(O)OR'、-OR'、-N(R')₂;

t是0、1、2、3、4或5;

R^a和R^b与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了R^b所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环;

每个R'独立地是R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、或-S(O)₂R;并且

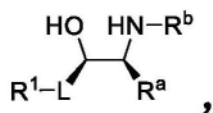
每个R独立地是-H或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族基团,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

619.一种制备如实施例520-618中任一项所述的化合物或组合物的方法,该方法包括使具有式CA-A:



CA-A

或其盐的结构化合物与核苷反应,其中:

L是任选地经取代的-CH₂-;

R¹是R、-P(O)(R²)₂、-S(O)₂R²、或-Si(R)₃;

R²是R、-OR、-N(R')₂、或 $\text{---} \bigcirc \text{A} \text{---} (\text{R}^s)_t$;

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ ；

t是0、1、2、3、4或5；

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环；

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$ ；并且

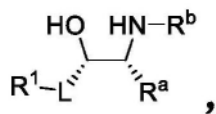
每个 R 独立地是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基；或

两个 R 基团任选地且独立地合在一起形成共价键；或：

两个 R 基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环；或

两个或更多个 R 基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

620.一种制备如实施例520-618中任一项所述的化合物或组合物的方法,该方法包括使具有式CA-B:



CA-B

或其盐的结构化合物与核苷反应,其中:

L是任选地经取代的 $-\text{CH}_2-$ ；

R^1 是 R 、 $-P(O)(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、或 $-\text{Si}(R)_3$ ；

R^2 是 R 、 $-OR$ 、 $-N(R')_2$ 、或 $-\text{A}-(R^s)_t$ ；

环A是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-10元芳香族环；

每个 R^s 独立地是 R' 、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ ；

t是0、1、2、3、4或5；

R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成环B,其中环B是除了 R^b 所附接的氮原子外还具有0-4个杂原子的任选地经取代的4-15元环；

每个 R' 独立地是 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、或 $-S(O)_2R$ ；并且

每个 R 独立地是 $-H$ 或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-30} 脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族

基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族基团,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基;或

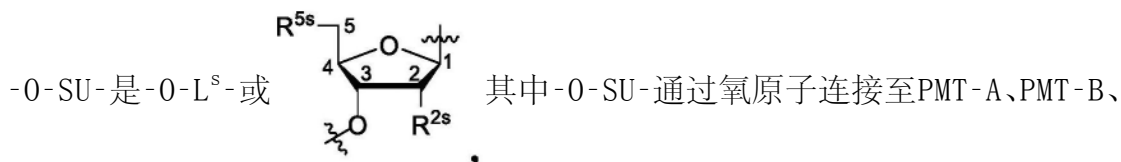
两个R基团任选地且独立地合在一起形成共价键;或:

两个R基团任选地且独立地与原子合在一起形成除了该原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个R基团任选地且独立地与居于它们之间的原子合在一起形成除了这些居间原子外还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

621. 如实施例618-620中任一项所述的制备化合物或组合物的方法,其中该核苷是 R^{NS} -H或其盐,其中 R^{NS} 是-O-SU-BA,其中:

BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{3-30} 环脂肪族基团, C_{6-30} 芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{3-30} 杂环基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{5-30} 杂芳基,天然核碱基部分,以及经修饰的核碱基部分;



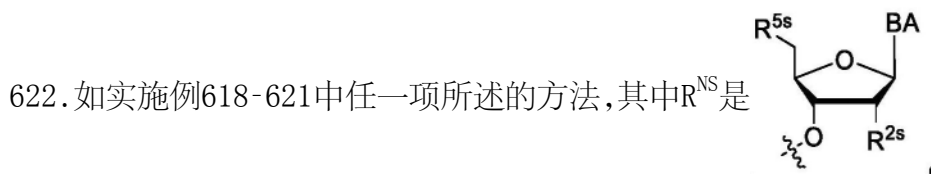
PMT-A1、或PMT-B1中的磷原子;

L^s是共价键或选自以下的任选地经取代的直链或支链二价基团: C_{1-30} 脂肪族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替代:任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-;

R^{5s}是R'或-OR';

R^{2s}是-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L^s-OR'、-O-L^s-SR'、或-O-L^s-N(R')₂,或者R^{2s}是连接C2与C1、C2、C3、C4或C5的L^s;并且

-Cy-是选自以下的任选地经取代的二价环:3-30元亚碳环基,6-30元亚芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5-30元亚杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元亚杂环基。



623. 如实施例621-622中任一项所述的方法,其中R^{2s}是连接C2与C4的L^s,其中L^s是(C2)-O-(任选地经取代的亚甲基)-。

624. 如实施例621-622中任一项所述的方法,其中R^{2s}是-OR',其中R'是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

625. 如实施例621-622中任一项所述的方法, 其中 R^{2s} 选自-H、-F、-OMe、和- OCH_2CH_2OMe 。

626. 如实施例621-622中任一项所述的方法, 其中 R^{2s} 是-OMe。

627. 如实施例621-622中任一项所述的方法, 其中 R^{2s} 是- OCH_2CH_2OMe 。

628. 如实施例621-622中任一项所述的方法, 其中 R^{2s} 是-F。

629. 如实施例621-622中任一项所述的方法, 其中 R^{2s} 是-H。

630. 如实施例621-629中任一项所述的方法, 其中 R^{5s} 是-OR'。

631. 如实施例621-629中任一项所述的方法, 其中 R^{5s} 是-ODMTr。

632. 如实施例621-631中任一项所述的方法, 其中BA是天然核碱基部分或经修饰的核碱基部分。

633. 如实施例621-631中任一项所述的方法, 其中BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{3-15} 环脂肪族基团, C_{6-14} 芳基, 具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{3-15} 杂环基、具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{5-14} 杂芳基。

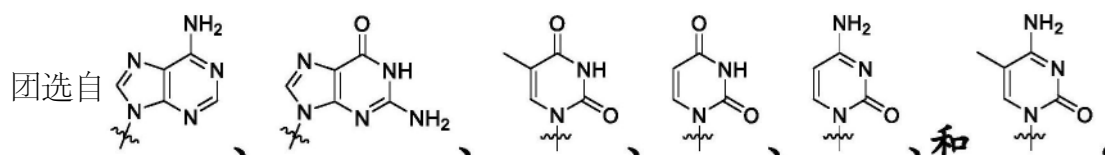
634. 如实施例621-631中任一项所述的方法, 其中BA是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的 C_{5-14} 杂芳基。

635. 如实施例621-631中任一项所述的方法, 其中BA是任选地经取代的A、T、C、G、U或其互变异构体。

636. 如实施例621-631中任一项所述的方法, 其中BA是任选地被保护的A、T、C、G、U或其互变异构体。

637. 如实施例621-631中任一项所述的方法, 其中BA是核碱基, 是任选地经取代的或被保护的U, 或是U的任选地经取代的或被保护的互变异构体, 或是任选地经取代的或被保护的C, 或是C的任选地经取代的或被保护的互变异构体, 或是任选地经取代的或被保护的A, 或是A的任选地经取代的或被保护的互变异构体, 或是任选地经取代的或被保护的假异胞嘧啶的核碱基, 或是假异胞嘧啶的核碱基的任选地经取代的或被保护的互变异构体。

638. 如实施例621-631中任一项所述的方法, 其中BA是任选地经取代的基团, 该基



639. 如实施例621-631中任一项所述的方法, 其中BA是任选地经取代的鸟嘌呤残基, 其中其 O^6 是未被保护的。

640. 如实施例621-639中任一项所述的方法, 其中 R^1 是- $S(O)_2R^2$ 。

641. 如实施例621-640中任一项所述的方法, 其中 R^2 是

642. 如实施例621-641中任一项所述的方法, 其中环A是任选地经取代的苯环。

643. 如实施例621-641中任一项所述的方法, 其中 t 是1。

644. 如实施例621-643中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是卤素。

645. 如实施例621-643中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是Cl。

646. 如实施例621-643中任一项所述的方法, 其中出现的 R^s 是Br。

647. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是CN。

648. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 $COOR'$,其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

649. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 $-COOMe$ 。

650. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 $-COOEt$ 。

651. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 $-OR'$ 。

652. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 $-OR'$,其中 R 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

653. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 $-OMe$ 。

654. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 $N(R')_2$ 。

655. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是 NMe_2 。

656. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是任选地经取代的 C_{6-10} 芳基。

657. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是苯基。

658. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是具有1-4个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基。

659. 如实施例621-643中任一项所述的方法,其中出现的 R^s 是具有1-4个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-10元杂芳基。

660. 如实施例621-640中任一项所述的方法,其中 R^2 是任选地经取代的苯基。

661. 如实施例621-640中任一项所述的方法,其中 R^2 是苯基。

662. 如实施例621-640中任一项所述的方法,其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族基团。

663. 如实施例621-640中任一项所述的方法,其中 R^2 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。

664. 如实施例663所述的方法,其中 R^2 是甲基。

665. 如实施例663所述的方法,其中 R^2 是乙基。

666. 如实施例663所述的方法,其中 R^2 是丙基。

667. 如实施例663所述的方法,其中 R^2 是异丙基。

668. 如实施例663所述的方法,其中 R^2 是正丁基。

669. 如实施例663所述的方法,其中 R^2 是环戊基。

670. 如权利要求663所述的方法,其中 R^2 是环己基。

671. 如实施例663所述的方法,其中 R^2 是环丁基。

672. 如实施例621-640中任一项所述的方法,其中 R^2 是 $-N(R')_2$ 。

673. 如实施例672所述的方法,其中 R^2 是 $-NMe_2$ 。

674. 如实施例621-639中任一项所述的方法,其中 R^1 是 $-Si(R)_3$ 。

675. 如实施例674所述的方法,其中每个 R 不是 $-H$ 。

676. 如实施例675所述的方法,其中每个 R 独立地是任选地经取代的 C_{1-30} 脂肪族基团。

677. 如实施例675所述的方法,其中每个 R 独立地是 C_{1-10} 脂肪族基团。

678. 如实施例675所述的方法,其中每个 R 独立地是甲基。

679. 如实施例675所述的方法, 其中每个R独立地是乙基。

680. 如实施例675所述的方法, 其中每个R独立地是选自 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{6-30} 芳基的任选地经取代的基团。

681. 如实施例675所述的方法, 其中每个R独立地是选自 C_{1-10} 脂肪族基团和苯基的任选地经取代的基团。

682. 如实施例675所述的方法, 其中 R^1 是 $-\text{Si}(\text{Ph})_2\text{Me}$ 。

683. 如实施例618-682中任一项所述的方法, 其中L是 $-\text{CH}_2-$ 。

684. 如实施例618-682中任一项所述的方法, 其中L是 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 。

685. 如实施例618-684中任一项所述的方法, 其中 R^a 和 R^b 与居于它们之间的原子合在一起形成任选地经取代的环B, 其中环B是4-10元的且除了该氮原子外还具有0-4个(例如, 0、1-4、1、2、3、4个等)杂原子。

686. 如实施例618-684中任一项所述的方法, 其中环B是4元的。

687. 如实施例618-684中任一项所述的方法, 其中环B是5元的。

688. 如实施例618-684中任一项所述的方法, 其中环B是6元的。

689. 如实施例618-684中任一项所述的方法, 其中环B是单环的。

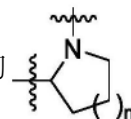
690. 如实施例618-684中任一项所述的方法, 其中环B是双环的。

691. 如实施例618-684中任一项所述的方法, 其中环B是多环的。

692. 如实施例618-691中任一项所述的方法, 其中每个单环单元独立地是具有0-4个杂原子的3-10元的。

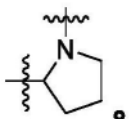
693. 如实施例618-691中任一项所述的方法, 其中每个单环单元独立地是具有1-4个杂原子的3-10元的。

694. 如实施例618-684中任一项所述的方法, 其中环B是任选地经取代的

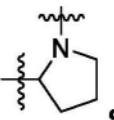


并且n是0、1、2、或3。

695. 如实施例618-684中任一项所述的方法, 其中环B是任选地经取代的

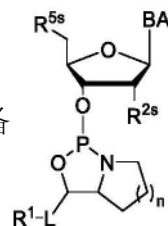


696. 如实施例618-684中任一项所述的方法, 其中环B是



697. 如实施例618-696中任一项所述的方法, 其中该方法用于制备如实施例520-617中任一项所述的化合物或组合物。

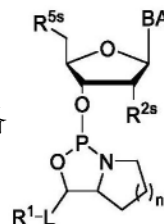
698. 如实施例618所述的方法, 其中该方法用于制备



并且关于手性磷的反式异构体: 顺式异构体的比率为约或至少约50%:50%、约60%:40%、

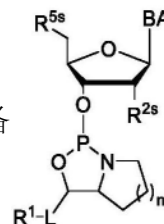
约70%:30%、约80%:20%、约90%:10%、约91%:9%、约92%:8%、约93%:7%、约94%:6%、约95%:5%、约96%:4%、约97%:3%、约98%:2%、约99%:1%、约99.5%:0.5%、或约99.9%:0.1%。

699. 如实施例698所述的方法, 其中该方法用于制备



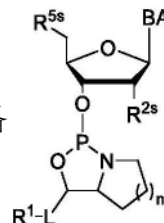
并且关于手性磷的反式异构体: 顺式异构体的比率为约或至少约90%:10%。

700. 如实施例698所述的方法, 其中该方法用于制备



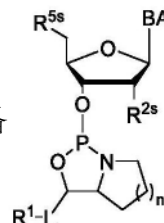
并且关于手性磷的反式异构体: 顺式异构体的比率为约或至少约95%:5%。

701. 如实施例698所述的方法, 其中该方法用于制备



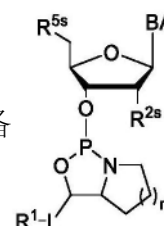
并且关于手性磷的反式异构体: 顺式异构体的比率为约或至少约99%:1%。

702. 如实施例698所述的方法, 其中该方法用于制备



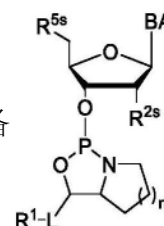
并且关于手性磷的反式异构体: 顺式异构体的比率为约或至少约99.5%:0.5%。

703. 如实施例698所述的方法, 其中该方法用于制备



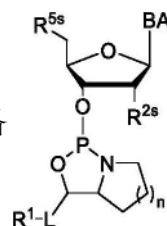
并且关于手性磷的反式异构体: 顺式异构体的比率为约或至少约99.9%:0.1%。

704. 如实施例618所述的方法, 其中该方法用于制备



并且关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或小于约50%:50%、约40%:60%、约30%:70%、约20%:80%、约10%:90%、约9%:91%、约8%:92%、约7%:93%、约6%:94%、约5%:95%、约4%:96%、约3%:97%、约2%:98%、约1%:99%、约0.5%:99.5%、或约0.1%:99.9%。

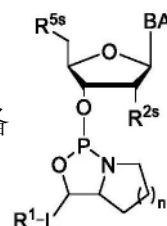
705. 如实施例704所述的方法, 其中该方法用于制备



或其盐, 并且关于

手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或小于约10%:90%。

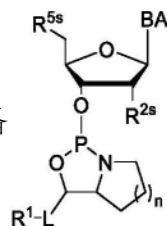
706. 如实施例704所述的方法, 其中该方法用于制备



的化合物或其盐,

并且关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或小于约5%:95%。

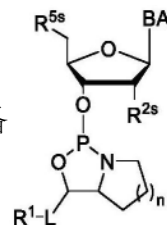
707. 如实施例704所述的方法, 其中该方法用于制备



的化合物或其盐,

并且关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或小于约1%:99%。

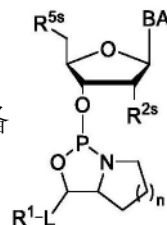
708. 如实施例704所述的方法, 其中该方法用于制备



的化合物或其盐,

并且关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或小于约0.5%:99.5%。

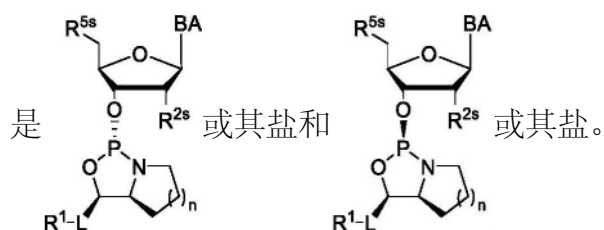
709. 如实施例704所述的方法, 其中该方法用于制备



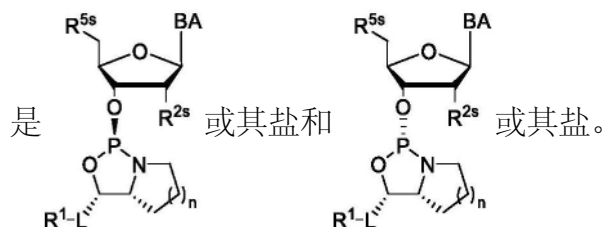
的化合物或其盐,

并且关于手性磷的反式异构体:顺式异构体的比率为约或小于约0.1%:99.9%。

710. 如实施例698-709中任一项所述的方法, 其中反式异构体和顺式异构体分别



711. 如实施例698-709中任一项所述的方法, 其中反式异构体和顺式异构体分别



712. 如实施例618-696中任一项所述的方法, 其中该反应在碱的存在下进行。

713. 如实施例618-712中任一项所述的方法, 其中该碱是空间位阻碱(与三乙胺相比)。

714. 如实施例618-712中任一项所述的方法, 其中该碱具有低亲核性(与三乙胺相比)。

715. 如实施例618-712中任一项所述的方法, 其中该碱是具有 $N(R)_3$ 的结构叔胺, 其中三个R基团与氮合在一起形成除了该氮原子外还具有0-3个(例如, 0、1-3、1、2、3个等)杂原子的任选地经取代的8-20(例如, 8-10、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20等)元双环或多环。

716. 如实施例618-712中任一项所述的方法, 其中该碱是具有 $N(R)_3$ 的结构叔胺, 其中三个R基团与氮合在一起形成除了该氮原子外还具有0-3个(例如, 0、1-3、1、2、3个等)氮原子的任选地经取代的8-20(例如, 8-10、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20等)元双环或多环。

717. 如实施例618-712中任一项所述的方法, 其中该碱是DBU。

718. 如实施例618-712中任一项所述的方法, 其中该碱是DBN。

719. 如实施例618-712中任一项所述的方法, 其中该碱是DABCO。

720. 如实施例618-712中任一项所述的方法, 其中该碱是N-甲基吗啉(NMM)。

721. 如实施例618-712中任一项所述的方法, 其中该碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

722. 如实施例618-721中任一项所述的方法, 其中该碱相对于该核苷的当量为约或至少约1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、或10。

723. 如实施例618-722中任一项所述的方法, 其中该反应在另一种碱的存在下进行。

724. 如实施例618-723中任一项所述的方法, 其中该另一种碱是TEA。

725. 如实施例618-724中任一项所述的方法, 其中该碱与该另一种碱的比率为约或至少约3:1。

726. 如实施例618-724中任一项所述的方法, 其中该碱与该另一种碱的比率为约

或至少约1:1。

727. 如实施例618-726中任一项所述的方法, 其中该反应在降低的温度下进行。

728. 如实施例618-727中任一项所述的方法, 其包括将反应温度从降低的温度升高至环境温度(约25℃)。

729. 一种用于使如实施例520-617中任一项所述的化合物关于其手性磷异构化的方法, 该方法包括使该化合物与亚磷酰胺活化剂接触用于寡核苷酸合成。

730. 一种用于制备寡核苷酸的方法, 该方法包括以下步骤:

1) 使包含如实施例520-617中任一项所述的化合物的亚磷酰胺组合物与亚磷酰胺活化剂接触以提供异构化的亚磷酰胺组合物, 其中该异构化的亚磷酰胺组合物与该亚磷酰胺组合物相比包含较低水平的该化合物; 和

2) 使该异构化的亚磷酰胺组合物与偶联配偶体接触。

731. 如实施例730-731中任一项所述的方法, 其中该偶联配偶体包含-OH。

732. 如实施例730-731中任一项所述的方法, 其中该偶联配偶体是或包含核苷。

733. 如实施例730-731中任一项所述的方法, 其中该偶联配偶体是寡核苷酸。

734. 如实施例730-733中任一项所述的方法, 其中将该偶联配偶体连接至固体支持物。

735. 如实施例730-734中任一项所述的方法, 其中将该偶联配偶体通过接头连接至固体支持物。

736. 如实施例729-735中任一项所述的方法, 其中该活化剂是弱酸性化合物。

737. 一种用于使如实施例520-608中任一项所述的化合物关于其手性磷异构化的方法, 该方法包括使该化合物与弱酸性化合物接触。

738. 如实施例736-737中任一项所述的方法, 其中该弱酸性化合物是 $N(R)_3$ 的盐, 其中两个R基团与氮合在一起形成除了该氮原子外还具有0-3个(例如, 0、1-3、1、2、3个等)杂原子的任选地经取代的5-10元环。

739. 如实施例736-737中任一项所述的方法, 其中该活化剂是CMPT。

740. 如实施例736-737中任一项所述的方法, 其中该弱酸性化合物是包含 sp^2 氮原子的杂芳基碱的盐。

741. 如实施例736-737中任一项所述的方法, 其中该弱酸性化合物是包含 sp^3 氮原子的杂芳基碱的盐。

742. 如实施例729-741中任一项所述的方法, 其中该方法包括接触该碱的盐。

743. 如实施例742所述的方法, 其中该盐是三氟甲磺酸盐。

744. 如实施例729-741中任一项所述的方法, 其中该活化剂是CMIMT。

745. 如实施例729-741中任一项所述的方法, 其中该活化剂是4-硝基苯酚。

746. 一种用于评估组合物中化合物的水平的方法, 该方法包括使用如实施例520-617中任一项所述的化合物或组合物作为参考物。

747. 一种方法, 其包括:

1) 使P(III)试剂与叠氮化物接触以提供用于偶联的组合物;

2) 使该用于偶联的组合物与偶联配偶体接触。

748. 如实施例747所述的方法, 其中使该P(III)试剂在不存在该偶联配偶体的情

况下与叠氮化物接触。

749. 如实施例747-748中任一项所述的方法, 其中该叠氮化物与该偶联配偶体的比率为约或小于约2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、或1.1。

750. 如实施例747-749中任一项所述的方法, 其中该叠氮化物与该偶联配偶体的比率为约或小于约1.5。

751. 如实施例747-749中任一项所述的方法, 其中该叠氮化物与该偶联配偶体的比率为约或小于约1.5-1。

752. 如实施例747-751中任一项所述的方法, 其中该叠氮化物与该P(III)试剂的比率为约或小于约2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、或1.1。

753. 如实施例747-751中任一项所述的方法, 其中该叠氮化物与该P(III)试剂的比率为约或小于约1.5。

754. 如实施例747-751中任一项所述的方法, 其中该叠氮化物与该P(III)试剂的比率为约或小于约1.5-1。

755. 如实施例747-754中任一项所述的方法, 其中该偶联配偶体包含-OH。

756. 如实施例747-754中任一项所述的方法, 其中该偶联配偶体是或包含核苷。

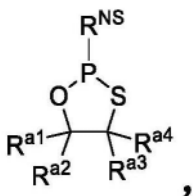
757. 如实施例747-754中任一项所述的方法, 其中该偶联配偶体是寡核苷酸。

758. 如实施例747-757中任一项所述的方法, 其中将该偶联配偶体连接至固体支持物。

759. 如实施例747-758中任一项所述的方法, 其中将该偶联配偶体通过接头连接至固体支持物。

760. 如实施例747-759中任一项所述的方法, 其中该P(III)试剂是亚磷酰胺。

761. 如实施例747-760中任一项所述的方法, 其中该P(III)试剂具有式PIII:



PIII

或其盐的结构, 其中 R^{NS} 是核苷并且 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 和 R^{a4} 中的每一个独立地是如本文所述的 R' 。

762. 如实施例747-761中任一项所述的方法, 其中 R^{a2} 是-H。

763. 如实施例747-762中任一项所述的方法, 其中 R^{a4} 是-H。

764. 如实施例747-763中任一项所述的方法, 其中 R^{a1} 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。

765. 如实施例747-764中任一项所述的方法, 其中 R^{a1} 是甲基。

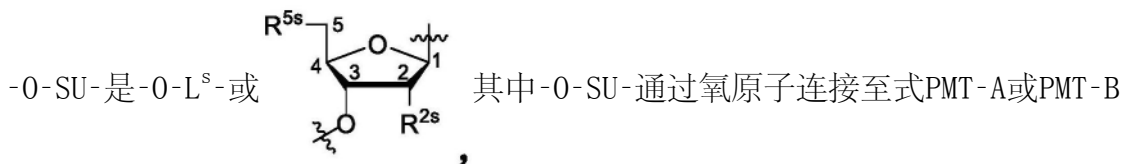
766. 如实施例747-765中任一项所述的方法, 其中 R^{a3} 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。

767. 如实施例747-766中任一项所述的方法, 其中 R^{a3} 是甲基。

768. 如实施例747-763中任一项所述的方法, 其中 R^{a1} 和 R^{a3} 合在一起形成任选地经取代的3-10 (例如, 3-6、4-10、5-6、3、4、5、6、7、8、9、或10等) 元环。

769. 如实施例747-768中任一项所述的方法, 其中 R^{NS} 是-O-SU-BA, 其中:

BA是选自以下的任选地经取代的基团： C_{3-30} 环脂肪族基团， C_{6-30} 芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{3-30} 杂环基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{5-30} 杂芳基，天然核碱基部分，以及经修饰的核碱基部分；



中的磷原子；

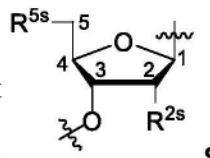
L^s是共价键或选自以下的任选地经取代的直链或支链二价基团： C_{1-30} 脂肪族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替代：任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、或 $-C(O)O-$ ；

R^{5s}是R'或-OR'；

R^{2s}是-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L^s-OR'、-O-L^s-SR'、或-O-L^s-N(R')₂，或者R^{2s}是连接C2与C1、C2、C3、C4或C5的L^s；并且

-Cy-是选自以下的任选地经取代的二价环： $3-30$ 元亚碳环基， $6-30$ 元亚芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的 $5-30$ 元亚杂芳基，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 $3-30$ 元亚杂环基。

770. 如实施例769所述的方法，其中-O-SU-是



771. 如实施例769-770中任一项所述的方法，其中R^{2s}选自-H、-F、-OMe、和-OCH₂CH₂OMe。

772. 如实施例769-771中任一项所述的方法，其中R^{5s}是-ODMTTr。

773. 如实施例769-772中任一项所述的方法，其中BA是天然核碱基部分或经修饰的核碱基部分。

774. 如实施例769-772中任一项所述的方法，其中BA是选自以下的任选地经取代的基团： C_{3-15} 环脂肪族基团， C_{6-14} 芳基，具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{3-15} 杂环基、具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{5-14} 杂芳基。

775. 如实施例769-772中任一项所述的方法，其中BA是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的 C_{5-14} 杂芳基。

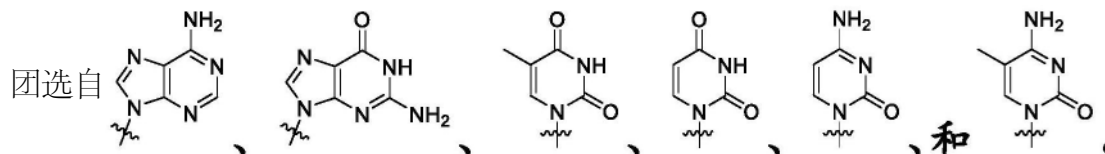
776. 如实施例769-772中任一项所述的方法，其中BA是任选地经取代的A、T、C、G、U或其互变异构体。

777. 如实施例769-772中任一项所述的方法，其中BA是任选地被保护的A、T、C、G、U或其互变异构体。

778. 如实施例769-772中任一项所述的方法，其中BA是任选地经取代的或被保护

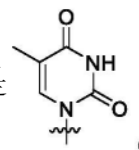
的U,或是U的任选地经取代的或被保护的互变异构体,或是任选地经取代的或被保护的C,或是C的任选地经取代的或被保护的互变异构体,或是任选地经取代的或被保护的A,或是A的任选地经取代的或被保护的互变异构体,或是任选地经取代的或被保护的假异胞嘧啶的核碱基,或是假异胞嘧啶的核碱基的任选地经取代的或被保护的互变异构体。

779.如实施例769-772中任一项所述的方法,其中BA是任选地经取代的基团,该基

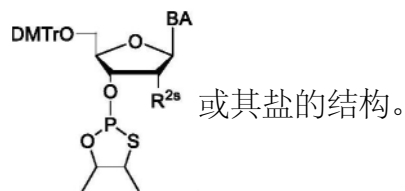


780.如实施例769-772中任一项所述的方法,其中BA是任选地经取代的鸟嘌呤残基,其中其O⁶是未被保护的。

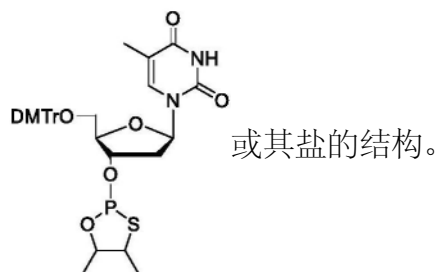
781.如实施例769-772中任一项所述的方法,其中BA是



782.如实施例747-769中任一项所述的方法,其中该P(III)试剂具有



783.如实施例747-769中任一项所述的方法,其中该P(III)试剂具有

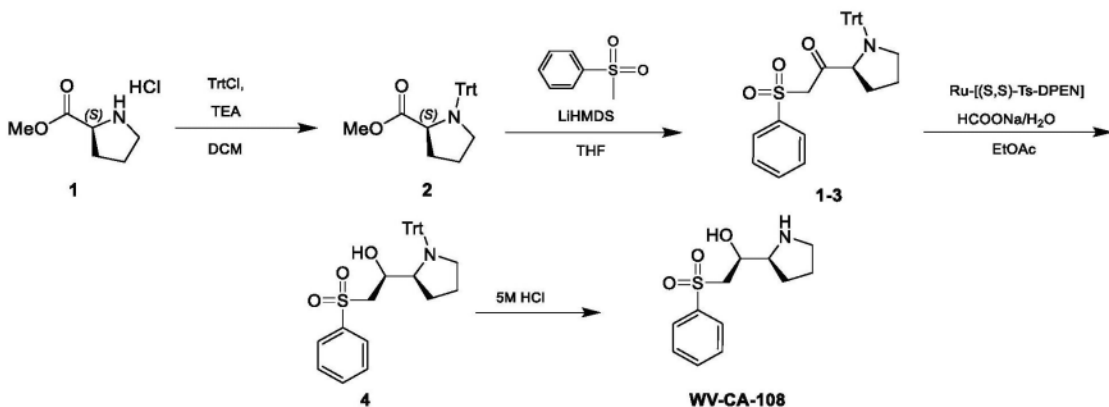


实例

[0406] 下面提供了非限制性实例。本领域普通技术人员理解,根据本披露,在本发明技术中还可以使用其他技术,例如化合物、组合物、方法等。

[0407] 如本文所述,所提供的技术可以提供许多优点,例如高合成效率(例如,步骤更少、产率更高等)、改进的制造方法(例如,避免或减少低温操作、使用更稳定的中间体等)、高立体选择性、高产率、高产物纯度等。多种优点在以下实例中得到证明。

实例1:WV-CA-108的合成。



[0408] 化合物2的制备:向化合物1 (50g, 301.90mmol, 1当量, HCl) 在DCM (500mL) 中的溶液中添加TEA (61.10g, 603.80mmol, 84.04mL, 2当量) 和TrtCl (92.58g, 332.09mmol, 1.1当量)。将混合物在15℃下搅拌12小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1, $R_f=0.5$) 指示化合物1被完全消耗, 并且形成一个新斑点。将四批反应混合物合并, 并将饱和 NaHCO_3 (1500mL) 添加到反应混合物中, 然后将反应混合物用EtOAc (900mL, 300mL x 3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1) 纯化。获得呈白色固体的化合物2 (424g, 粗品)。如从SFC所观察到的, 对映异构体比率(er)=0.44:99.56, SFC分离两种对映异构体。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1, $R_f=0.5$)。

[0409] 化合物1-3的制备:向化合物2 (25g, 67.30mmol, 1当量) 在THF (250mL) 中的溶液中添加LiHMDS (1M, 134.60mL, 2当量) 和甲基磺酰基苯 (10.51g, 67.30mmol, 1当量)。将混合物在0℃下搅拌2小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.65$) 指示化合物2被消耗, 并且形成一个新斑点。将两批反应混合物合并, 且通过在0℃下添加饱和 NH_4Cl (300mL) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (450mL, 150mL x 3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物1-3 (66g, 粗品)。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.65$)。

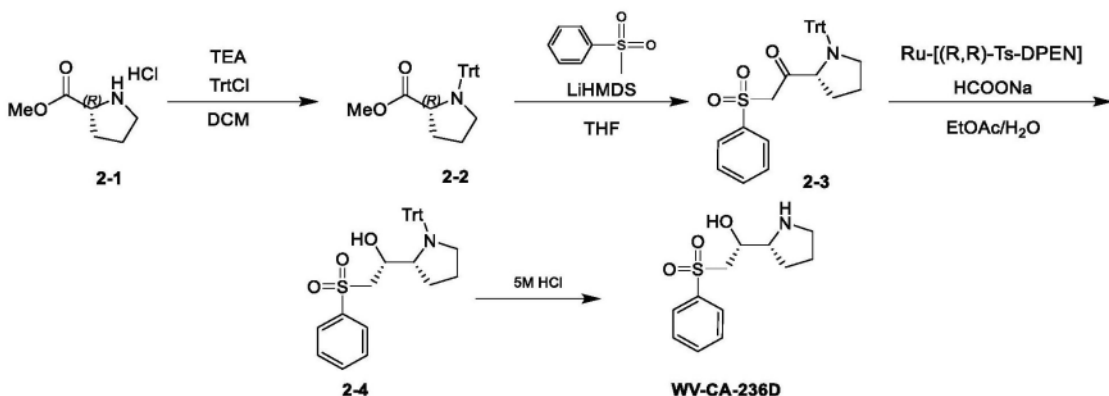
[0410] 化合物4的制备:向化合物1-3 (30g, 60.53mmol, 1当量) 在EtOAc (150mL) 中的溶液中添加在 H_2O (600mL) 中的 HCOONa (192.24g, 2.83mol, 152.57mL, 46.7当量), 然后在 N_2 中, 添加N-[(1S, 2S)-2-氨基-1, 2-二苯基-乙基]-4-甲基-苯磺酰胺; 氯钌; 1-异丙基-4-甲基-苯 (1.93g, 3.03mmol, 0.05当量)。将混合物在30℃下搅拌16小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.6$) 指示化合物1-3被完全消耗, 并且形成一个新斑点。将反应混合物减压浓缩以去除溶剂。将残余物通过MPLC (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=1/0至2/1) 纯化。对于化合物4, ^1H NMR-1显示dr=18.51:1。将粗品通过在20℃从THF (30mL) 和甲醇 (300mL) 中重结晶来纯化。 ^1H NMR指示干净的化合物4产物。获得呈白色固体的化合物4 (15g, 30.14mmol, 49.80%产率)。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.6$)。

[0411] 化合物WV-CA-108的制备:向化合物4 (15g, 30.14mmol, 1当量) 在THF (150mL) 中的溶液中添加HCl (5M, 60.28mL, 10当量)。将混合物在15℃下搅拌2小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0$) 指示化合物4被完全消耗, 并且形成一个新斑点。将反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释并用 H_2O (20mL x 3) 萃取。将合并的水层用5M NaOH水溶液调节至pH 12, 并用DCM (10mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。TLC (乙

酸乙酯:甲醇=5:1, $R_f=0.1$)。获得呈棕色固体的化合物WV-CA-108 (7g, 27.12mmol, 89.98%产率, 98.93%纯度)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.54-1.82 (m, 4H) 2.67-2.95 (m, 4H) 3.16-3.23 (m, 1H) 3.24-3.38 (m, 2H) 4.05 (ddd, $J=8.38, 5.25, 2.75\text{Hz}$, 1H) 7.53-7.62 (m, 2H) 7.63-7.72 (m, 1H) 7.92-8.00 (m, 2H)。LCMS ($M+H^+$): 256.1; 纯度: 98.93%。SFC: de=100%。TLC (乙酸乙酯:甲醇=5:1, $R_f=0.1$)。AAS: Ru含量为35ppm。

[0412] 化合物1-3还原为化合物4还在多种其他规模和Ru络合物负载量(例如, 0.01、0.025、0.05等当量)下进行。在各种情况下, 观察到约10:1或更高的非对映异构体比率。在一些实施例中, 在较低的Ru络合物负载量下, 观察到与较高的Ru络合物负载量相比较低的转化率; 例如, 在一组条件下, 用2g起始酮, 分别地, 对于0.01当量的Ru络合物, 剩余约1/2反应物(1:0顺式:反式, 通过 ^1H NMR) 和对于0.025当量的Ru络合物, 剩余约1/3反应物(1:0.11顺式:反式, 通过 ^1H NMR), 对于0.05当量的Ru络合物, 所有反应物被消耗(1:0.077顺式:反式, 通过 ^1H NMR)。

实例2: WV-CA-236D的合成。



[0413] 化合物2-2的制备: 向化合物2-1 (24g, 144.91mmol, HCl盐) 在DCM (250mL) 中的溶液中添加TEA (29.33g, 289.82mmol) 和TrtCl (40.40g, 144.91mmol)。将混合物在15℃下搅拌3小时。TLC指示化合物2-1被完全消耗, 并且形成一个新斑点。根据TLC, 反应是干净的。将反应混合物通过添加NH₄Cl (200mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (500mL) 萃取。将合并物经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1) 纯化。获得呈白色固体的化合物2-2 (50g, 96.15%产率)。TLC: 石油醚:乙酸乙酯=4:1, $R_f=0.38$ 。对映异构体过量 (ee%) = 96.76%。

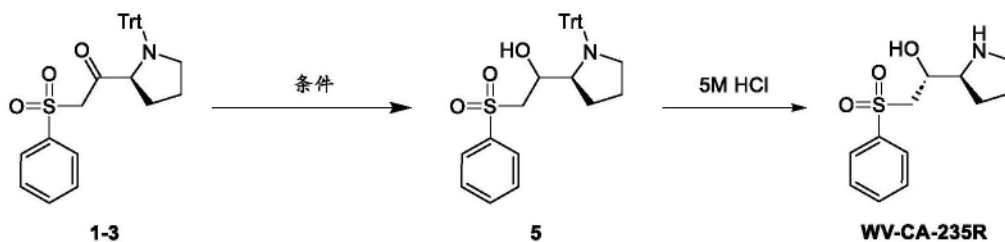
[0414] 化合物2-3的制备: 向化合物2-2 (50g, 134.60mmol) 在THF (500mL) 中的溶液中添加LiHMDS (1M, 269.20mL) 和甲基磺酰基苯 (21.02g, 134.60mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。TLC指示化合物2-2被完全消耗, 并且形成一个新斑点。根据TLC, 反应是干净的。将反应混合物通过添加NH₄Cl (500mL) 淬灭, 并且然后用乙酸乙酯1000mL (500mL x 2) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=30/1至1/1) 纯化。获得呈黄色固体的化合物2-3 (58g, 87.88%产率)。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1), $R_f=0.28$ 。ee=100%。

[0415] 化合物2-4的制备: 向化合物2-3 (20g, 40.35mmol) 在EtOH (200mL) 中的溶液中添加在H₂O (400mL) 中的HCOONa (128.16g, 1.88mol), 然后在N₂中, 添加[(1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙基]-(对甲苯磺酰基)氨基]-氯-钌; 1-异丙基-4-甲基-苯 (1.28g, 2.02mmol)。将混

合物在30℃下搅拌16小时。TLC指示化合物2-3被完全消耗,并且形成一个新斑点。根据TLC,反应是干净的。将合并的有机层用饱和盐水(200mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩以得到残余物。将粗产物溶解在THF(20mL)中,并且然后缓慢添加甲醇(200mL),搅拌并在15℃下研磨5小时。获得呈白色固体的化合物2-4(10.1g, 50.30%产率)。TLC:石油醚:乙酸乙酯=3/1, $R_f=0.39$ 。粗产物:dr=99.68:0.32。纯化后:dr=99.86:0.14。

[0416] 化合物WV-CA-236D的制备:向化合物2-4(10g, 20.09mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加HCl(5M, 40.19mL)。将混合物在15℃下搅拌3小时。LCMS($M+H^+$)显示化合物2-4被完全消耗,和一个具有所希望m/z的主峰。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释并用 H_2O (30mL x 3)萃取。将合并的水层用5M NaOH水溶液调节至pH 12,并用DCM(100mL x 5)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物WV-CA-236D(5g, 97.51%产率)。TLC:乙酸乙酯:甲醇=5:1, $R_f=0.22$ 。LCMS($M+H^+$):256.0;纯度:97.79%。非对映异构体过量(de)=100%。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.53-1.67(m, 1H), 1.67-1.93(m, 4H), 2.76-2.84(m, 1H), 2.91(dt, $J=10.58, 6.44\text{Hz}$, 1H), 2.97-3.05(m, 1H), 3.28-3.39(m, 2H), 3.46-3.53(m, 1H), 4.04(ddd, $J=8.77, 5.92, 2.85\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.76(m, 3H), 和7.94-8.01(m, 2H)。

实例3:WV-CA-235R的合成。

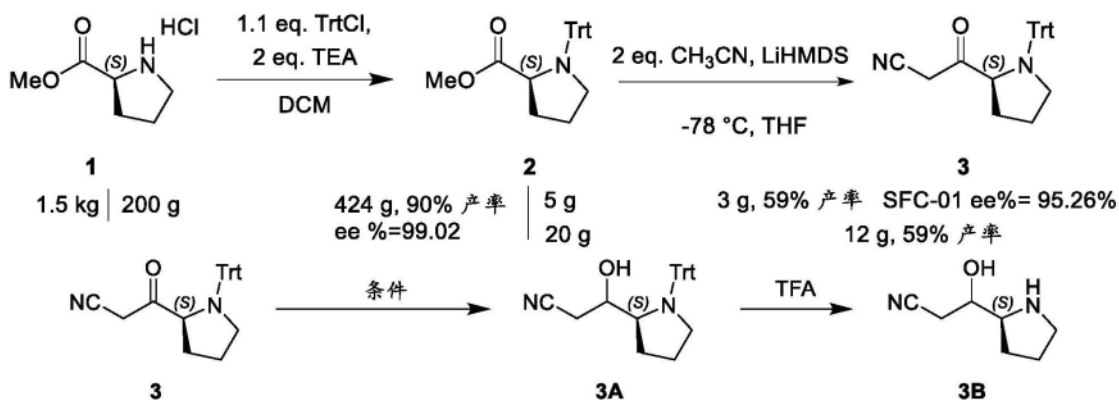


[0417] 化合物5的制备:向化合物1-3(0.5g, 1.01mmol, 1当量)在EtOH(5mL)中的溶液中添加 NaBH_4 (381.63g, 10.09mmol, 10当量)。将混合物在15℃下搅拌16小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.6$)指示化合物1-3被完全消耗,并且形成一个主要新斑点。将反应混合物减压浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型TLC(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化以得到呈黄色油状物的化合物5(0.2g, 粗品)。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.6$)。

[0418] 向化合物5(0.1g, 200.95 μmol , 1当量)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(22.91mg, 200.95 μmol , 14.88 μL , 1当量)。将混合物在15℃下搅拌10分钟。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0$)指示化合物5被完全消耗,并形成一个新斑点。将反应混合物用水(10mL x 3)萃取,向合并的水层中添加饱和 Na_2CO_3 水溶液,直到pH~10,然后用DCM(10mL x 3)萃取,将合并的水层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩以得到残余物。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) $\delta=8.02-7.90$ (m, 2H), 7.71-7.62(m, 1H), 7.62-7.54(m, 2H), 3.86(dt, $J=2.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.35-3.13(m, 2H), 3.00-2.79(m, 2H), 2.02-1.39(m, 8H)。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1), $R_f=0$ 。 ^1H NMR仅显示反式异构体。当使用 LiBH_4 时,观察到类似的选择性。

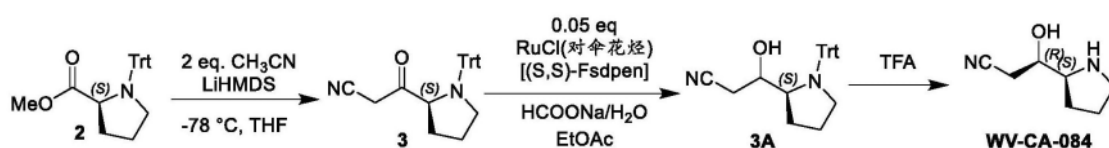
实例4:所提供的技术可以用于制造各种化合物。

[0419] 本领域技术人员理解,所提供的技术可以用于制造各种化合物。某些另外的实例和结果在下面呈现。

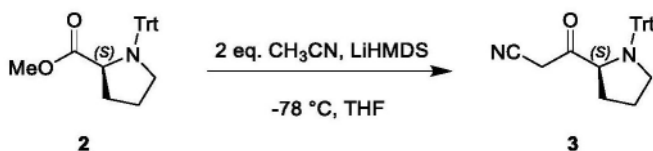


金属络合物	酮的规模	当量	3A 的顺式/反式比 (¹ H NMR)
RuCl(对伞花 烃)[(S,S)-Fsdpen]]	1 g	0.05	1 : 0.13
RuCl(对伞花 烃)[(S,S)-Ts-DPEN]	1 g	0.025	1 : 0.28
RuCl(对伞花 烃)[(S,S)-Ts-DPEN]	1 g	0.05	1 : 0.31

实例5: WV-CA-084的合成。

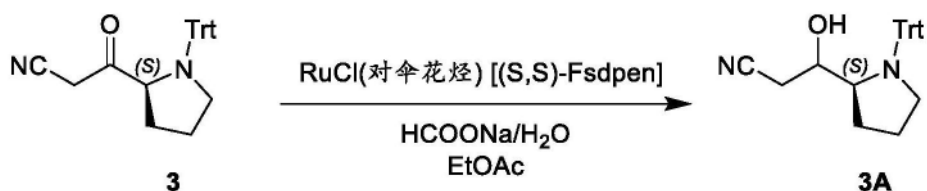


[0420] 化合物3的制备。



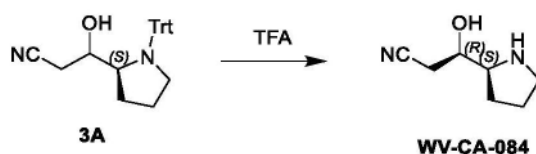
[0421] 形成3个批次:在-78℃下,向ACN(3.69g,89.91mmol,4.73mL,2.0当量)在THF(500mL)中的溶液中添加LiHMDS(1M,89.91mL,2当量),0.5小时后,添加化合物2(16.7g,44.96mmol,1当量)。将混合物在-78℃下搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1)指示化合物2被完全消耗,并形成许多新斑点。将混合物通过在0℃下添加饱和NH₄Cl水溶液(100.0mL)淬灭,并用EtOAc 300mL(100mL x 3)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)纯化。获得呈黄色固体的化合物3(33.2g,87.26mmol,64.70%产率)。TLC:(石油醚:乙酸乙酯=0:1),R_f=0.69。

[0422] 化合物3的制备。



[0423] 向化合物3 (15.0g, 39.42mmol, 1当量) 在EtOAc (30mL) 中的溶液中添加在H₂O (120mL) 中的RuCl (对伞花烃) [(S,S)-Fsdpen] (1.40g, 1.97mmol, 0.05当量) 和HCOONa (111.54g, 1.64mol, 88.52mL, 41.6当量)。在N₂下, 将混合物在30℃下搅拌60小时。TLC (板1: 石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 指示化合物3被剩下并形成一个新斑点。将反应混合物减压浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1) 纯化。获得呈棕色固体的产物3A (12.4g, 32.42mmol, 82.23%产率)。¹HNMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.57-7.48 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, J=1.0Hz, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.50 (ddd, J=3.1, 5.7, 8.5Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.39 (dd, J=8.0, 16.5Hz, 1H), 2.20 (dd, J=6.1, 16.6Hz, 1H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H)。TLC: (石油醚: 乙酸乙酯=2:1, R_f=0.30)。

[0424] WV-CA-084的制备。

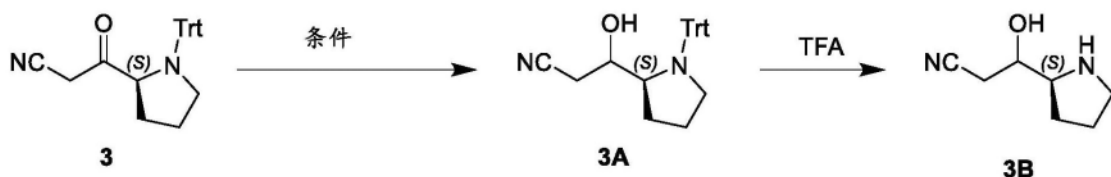


[0425] 在0℃下, 向化合物3A (7.4g, 19.35mmol, 1当量) 在DCM (90mL) 中的溶液中添加TFA (4.41g, 38.69mmol, 2.86mL, 2.0当量)。将混合物在15℃下搅拌2小时。LCMS (ET32900-198-p1a1) 显示化合物3A被完全消耗, 并检测到一个具有所希望质量的主峰。向混合物中添加饱和NaHCO₃溶液以将pH调节到7, 并通过DCM 50.0mL洗涤, 并且将有机物用H₂O 10mL*2洗涤三次。将H₂O相通过冷冻干燥来干燥。将粗产物通过反相HPLC (柱: C18 20-35um 100A 20g; 流动相: [水-ACN]; B%: 0%-60% @50mL/min) 纯化。获得呈黄色固体的WV-CA-084 (1.97g, 14.00mmol, 72.35%产率, 99.6%纯度)。¹HNMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ=4.43-4.34 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 1H)。¹³CNMR (101MHz, 甲醇-d₄) δ=164.73, 118.32, 115.41, 73.86, 73.14, 72.55, 67.09, 43.23, 42.88, 28.16, 27.56, 27.11, 21.72。LCMS (M+H⁺): 141.1。

[0426] 对于另外的条件, 参见例如实例1和实例2。

实例6: 所提供的技术可以用于制造各种化合物。

[0427] 本领域技术人员理解, 所提供的技术可以用于制造各种化合物。某些另外的实例和结果在下面呈现。



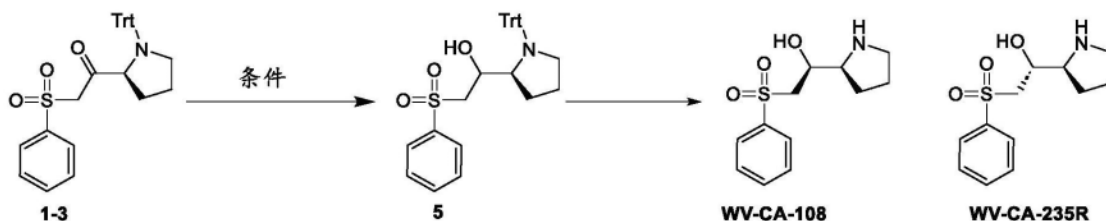
[0428] 在一些实施例中, 观察到RuCl (对伞花烃) [(S,S)-Fsdpen] 提供高选择性。某些结

果在下面呈现(各自80mg,金属络合物,HCOONa/H₂O,EtOAc):

金属络合物/催化剂	当量	3A 的顺式/反式比 (¹ H NMR)
RuCl(对伞花烃)[(S,S)-Fsdpen]		1 : 0.09
Ru-[(S,S)-Ts-DPEN]	0.01	约 1 : 0.31
Ru-[(S,S)-Ts-DPEN]	0.05	约 1 : 0.33

实例7:所提供的技术可以提供各种立体异构体。

[0429] 如本文所证明的,所提供的技术可以提供各种化合物的所有立体异构体的立体选择性制备。本文中描述了实例。

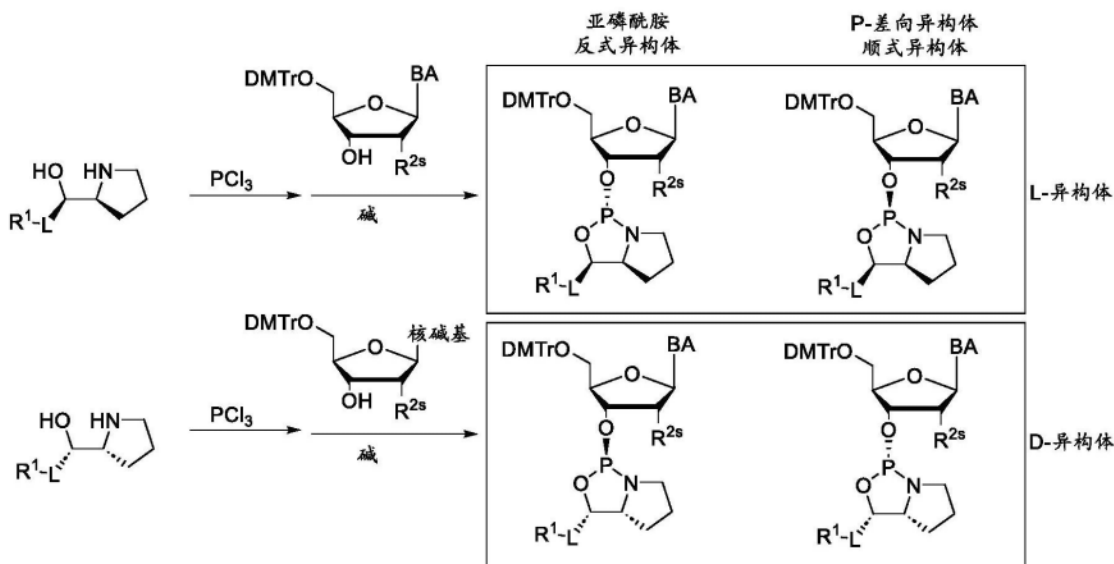


[0430] 在一些实施例中,使用NaBH₄用于WV-CA-235R的立体选择性制备。在一些实施例中,使用10当量NaBH₄,并且在15℃下在EtOH(0.5g酮)中进行还原,并且在¹H NMR中,仅观察到WV-CA-235R。在一些实施例中,使用LiBH₄作为还原剂,并且观察到与NaBH₄类似的结果。在一些实施例中,还原是使用Ru-[(S,S)-Ts-DPEN]、HCOONa/H₂O在EtOAc(0.5g酮)中进行的,并且在¹H NMR中,仅观察到WV-CA-108。在一些实施例中,还原是使用Ru-[(S,S)-Ts-DPEN]、HCOONa/H₂O在EtOAc(3g酮)中进行的,并且在去保护后,获得一定量的化合物5WV-CA-108和WV-CA-235R,通过¹H NMR观察到比率为约1:0.05。

[0431] 所提供的技术可以用于制造可用于各种目的的手性纯化合物。例如,在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,具有式DP的化合物或其盐)用于手性控制的寡核苷酸合成,例如,如WO 2019/055951、WO 2020/191252等中所述。

实例8:制备亚磷酰胺的技术。

[0432] 如本文所证明的,所提供的技术可以提供手性亚磷酰胺的立体选择性制备。本文中描述了某些实例。

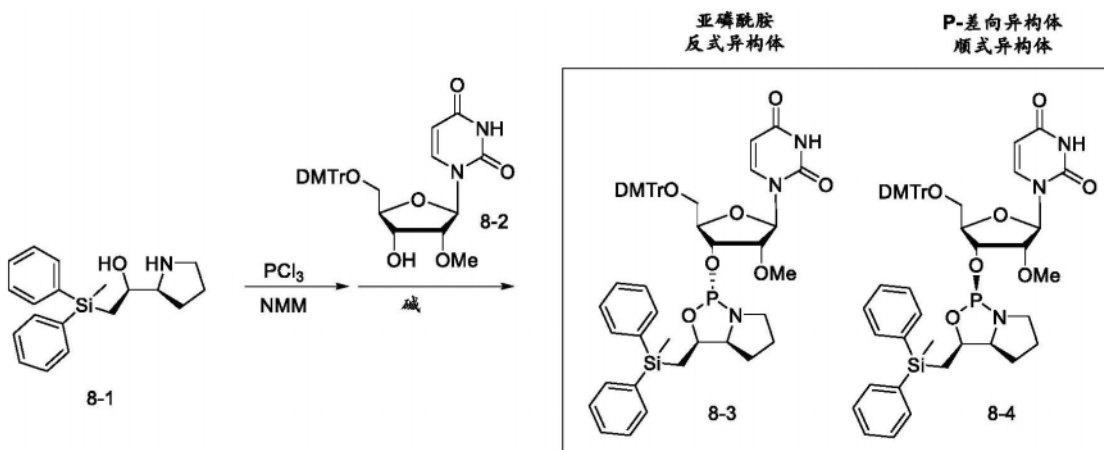


[0433] 如本文所述, 在一些实施例中, $-\text{L}-\text{R}^1$ 是 $-\text{CH}_2-\text{SiMePh}_2$ 。在一些实施例中, $-\text{L}-\text{R}^1$ 是 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{Ph}$ 。在一些实施例中, BA 是任选地经取代的 A、T、C、G 或 U 或其互变异构体。在一些实施例中, BA 是任选地被保护的 (例如, 用于寡核苷酸合成) A、T、C、G 或 U 或其互变异构体。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-\text{H}$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-\text{OMe}$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-\text{MOE}$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-\text{F}$ 。

[0434] 在一些实施例中, 立体选择性地产生产物, 例如亚磷酸胺, 诸如 8-3 或 8-4。在一些实施例中, 反式异构体 (例如, 8-3) 相对于顺式异构体 (例如, 8-4) 立体选择性地产生。在一些实施例中, 反式异构体: 顺式异构体的比率为约或至少约 1.1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、20:1、25:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1、95:1、99:1、或 100:1。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 相对于反式异构体 (例如, 8-3) 立体选择性地产生。在一些实施例中, 顺式异构体: 反式异构体的比率为约或至少约 1.1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、20:1、25:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1、95:1、99:1、或 100:1。在一些实施例中, 化合物 8-1 转化为亚磷酸胺 8-3 和 8-4, 比率为约 100%:0。在一些实施例中, 化合物 8-1 转化为亚磷酸胺 8-3 和 8-4, 比率为约 0:100%。在一些实施例中, 产生顺式亚磷酸胺和反式亚磷酸胺, 其中顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 60%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 70%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 80%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 90%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 91%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 92%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 93%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 94%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 95%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 96%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 97%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 98%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 99%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 99.5%。在一些实施例中, 顺式异构体 (例如, 8-4) 大于约 99.9%。

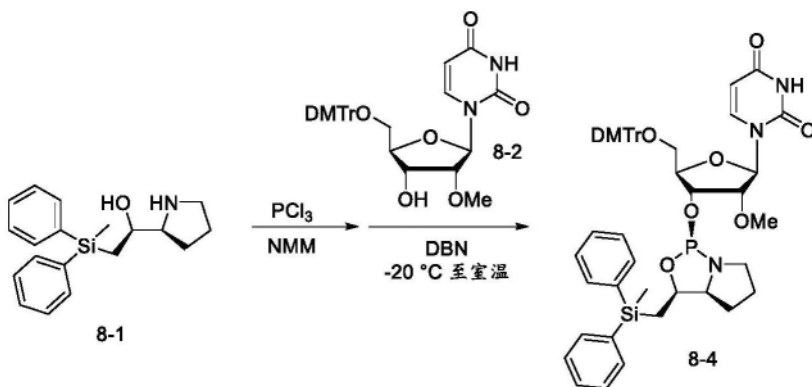
[0435] 在一些实施例中, 如下表所示, 与参考条件 (例如, TEA) 相比, 顺式异构体相对于反式异构体以更高的百分比形成, 在一些实施例中, 以更高的选择性形成。在一些实施例中,

如本文所述的某些碱(例如,DBU、DBN等)提供较高百分比的顺式异构体。在一些实施例中,较低的反应温度提供较高百分比的顺式异构体。



碱	温度 (°C)	顺式异构体 (%)
TEA	20	0
DBU	20	7.1
DBU	0°C 至室温	10.9
DBU	-15°C 至室温	13.0
DBU	-20°C 至室温	56.1
DBN	-20°C 至室温	91.5

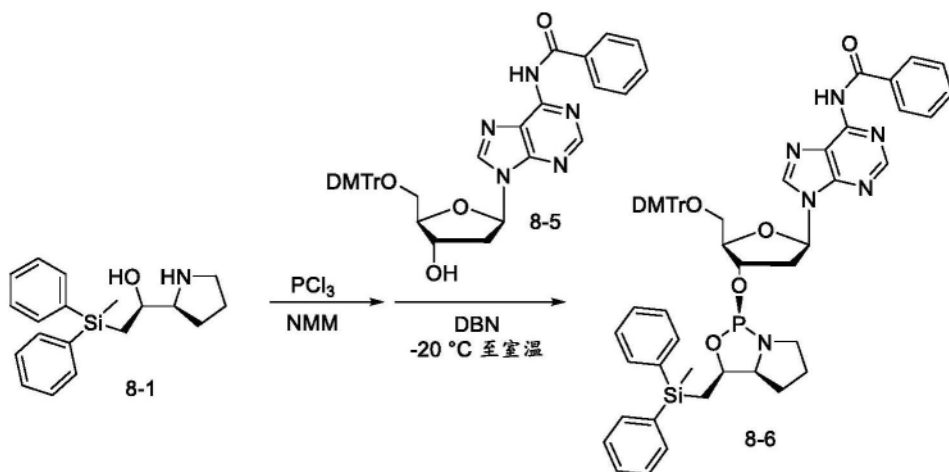
[0436] OMeU-L-DPSE P-差向异构体产物(8-4,顺式异构体)的制备。



[0437] 在20°C下,向OMeU核苷(8-2)(5.2g,9.28mmol,1.0当量)在THF(21mL)中的溶液中添加DBN(5.76g,46.38mmol,5.7mL,5.0当量)。将混合物使用干冰/异丙醇浴冷却至-20°C。在-20°C下在4分钟内,将L-DPSE-C1(13.6mL的0.9574M THF溶液,13.03mmol,1.4当量)滴加到反应物中。添加后,通过去除干冰/异丙醇浴使反应物升温至20°C,并在20°C下搅拌1小时。LCMS显示化合物被完全消耗,并检测到一个具有所希望质量的主峰。将反应物用水(80μL,0.5当量)淬灭并在20°C下搅拌5分钟。添加4 Å分子筛粉末(1.29g)并在20°C下搅拌10分钟。将反应物使用真空过滤,然后在30°C下减压浓缩以得到白色发泡体。将粗产物通过柱色

谱法(SiO_2 , 乙酸乙酯/己烷=20/1至100/1, 溶剂含有5% TEA)纯化。获得呈白色固体的化合物(1.61g, 1.79mmol, 19.3%产率, 91.5%p-差向异构体, 8-4)。 ^1H NMR (600.13MHz, 氯仿-d) δ =9.79(bs, 1H), 8.02(d, J =8.1Hz, 1H), 7.47-7.44(m, 4H), 7.32(d, J =7.8Hz, 2H), 7.27-7.20(m, 14H), 7.16-7.13(m, 2H), 6.76(dd, J =8.9, 2.8Hz, 4H), 5.82(s, 1H), 5.19(d, J =8.1Hz, 1H), 4.59-4.55(m, 2H), 4.01-3.99(m, 1H), 3.68(d, J =2.3Hz, 6H), 3.55-3.52(m, 2H), 3.37(s, 3H), 3.27(d, J =10.2Hz, 2H), 2.79-2.73(m, 1H), 2.69-2.62(m, 1H), 1.64(dd, J =14.6, 8.7Hz, 1H), 1.58-1.49(m, 4H), 1.40(dd, J =14.6, 6.0Hz, 1H), 1.31-1.27(m, 1H), 1.22-1.14(m, 2H), 0.80-0.74(m, 1H), 0.58(s, 3H)。 ^{13}C NMR (150.92MHz, 氯仿-d) δ =163.74, 158.83, 158.80, 150.22, 144.10, 140.14, 136.61, 136.30, 135.03, 134.89, 134.67, 134.59, 134.40, 130.36, 130.31, 129.47, 129.44, 128.34, 128.08, 127.97, 127.94, 127.27, 113.36, 102.04, 87.77, 87.15, 83.92, 81.79, 81.77, 80.02, 79.94, 69.97, 69.83, 66.90, 66.85, 60.32, 58.53, 55.30, 43.09, 31.62, 26.82, 26.65, 22.69, 19.16, 14.18, -3.24。 ^{31}P NMR (242.96MHz, 氯仿-d) δ =146.33ppm。LCMS($\text{M}+\text{K}^+$): 938.58。

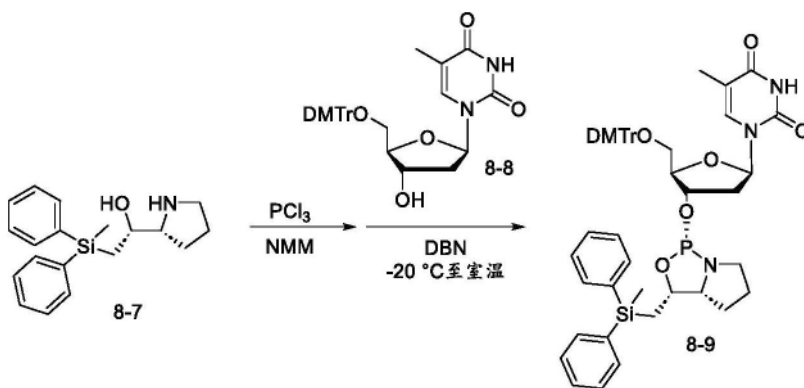
[0438] dA(N6-Bz)-L-DPSE P-差向异构体产物(8-6, 顺式异构体)的制备。



[0439] 在20℃下,向dA(N6-Bz)核苷(8-5)(5.0g, 7.60mmol, 1.0当量)在THF(18mL)中的溶液中添加DBN(4.82g, 38.84mmol, 4.8mL, 5.0当量)。将混合物使用干冰/异丙醇浴冷却至-20℃。在-20℃下在4分钟内,将L-DPSE-C1(11.4mL的0.9574M THF溶液, 10.64mmol, 1.4当量)滴加到反应物中。添加后,通过去除干冰/异丙醇浴使反应物升温至20℃,并在20℃下搅拌1小时。LCMS显示化合物被完全消耗,并检测到一个具有所希望质量的主峰。将反应物用水(80 μL , 0.5当量)淬灭并在20℃下搅拌5分钟。添加4 Å分子筛粉末(1.24g)并在20℃下搅拌10分钟。将反应物使用真空过滤,然后在30℃下减压浓缩以得到黄色油状物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2 , 乙酸乙酯/己烷=20/1至100/1, 溶剂含有5% TEA)纯化。获得呈白色固体的化合物(0.96g, 0.96mmol, 12.7%产率, 93.1%p-差向异构体, 8-6)。 ^1H NMR (600.13MHz, 氯仿-d) δ =8.58(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.91(d, J =7.5Hz, 2H), 7.46-7.40(m, 6H), 7.35(t, J =7.6Hz, 2H), 7.30(d, J =7.8Hz, 2H), 7.25-7.19(m, 8H), 7.16-7.14(m, 5H), 7.09(t, J =7.2Hz, 1H), 6.69(d, J =8.5Hz, 4H), 6.22(t, J =6.6Hz, 1H), 4.75-4.71(m, 1H), 4.62-4.57(m, 1H), 4.01-3.98(m, 2H), 3.64(s, 6H), 3.37(ddt, J =17.4, 10.0, 6.5Hz, 1H), 3.26(ddd, J =31.6, 10.5, 4.4Hz, 2H), 3.04-2.98(m, 1H), 2.84-2.76(m, 1H), 2.56(dt, J =13.4, 6.5Hz, 1H), 2.13(ddd, J =13.6, 6.1, 3.4Hz, 1H), 1.80-1.54(m, 5H), 1.46-1.42(m, 1H), 1.37(dd, J

$=14.6, 4.6\text{Hz}, 1\text{H}$), $0.58(\text{s}, 3\text{H})$ 。 ^{13}C NMR (150.92MHz, 氯仿-d) $\delta=158.65, 144.49, 141.39, 136.79, 136.50, 135.64, 135.63, 134.68, 134.57, 134.54, 133.84, 132.82, 130.12, 130.10, 129.47, 129.39, 128.93, 128.20, 127.98, 127.94, 127.90, 127.04, 123.47, 113.27, 86.65, 86.24, 86.21, 84.47, 79.87, 79.79, 74.10, 73.95, 67.06, 67.01, 63.25, 60.46, 55.31, 43.24, 39.72, 39.71, 27.34, 26.92, 21.13, 19.45, 14.29, -3.32$ 。 ^{31}P NMR (242.96MHz, 氯仿-d) $\delta=145.76\text{ppm}$ 。LCMS ($\text{M}-\text{H}^+$): 996.80。

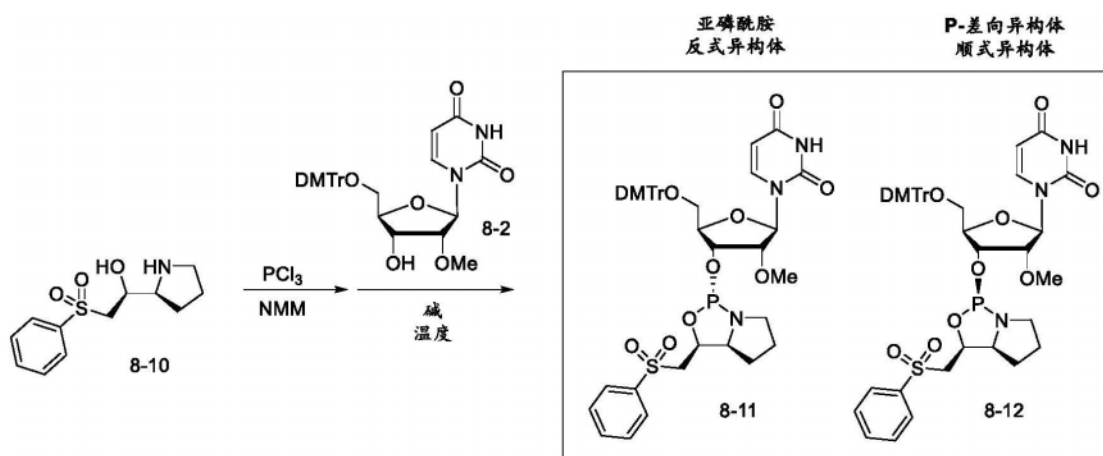
[0440] dT-D-DPSE P-差向异构体产物(8-9, 顺式异构体)的制备。



[0441] 在 20°C 下,向dT核苷(8-8) (5.1g, 9.36mmol, 1.0当量)在THF (22mL)中的溶液中添加DBN (6.03g, 48.56mmol, 6.0mL, 5.0当量)。将混合物使用干冰/异丙醇浴冷却至 -20°C 。在 -20°C 下在7分钟内,将D-DPSE-Cl (14.0mL的0.9574M THF溶液, 13.40mmol, 1.4当量)滴加到反应物中。添加后,通过去除干冰/异丙醇浴使反应物升温至 20°C ,并在 20°C 下搅拌1小时。LCMS显示化合物被完全消耗,并检测到一个具有所希望质量的主峰。将反应物用水 (80 μL , 0.5当量)淬灭并在 20°C 下搅拌5分钟。添加 $4\text{ \AA}$ 分子筛粉末 (1.30g)并在 20°C 下搅拌10分钟。将反应物使用真空过滤,然后在 30°C 下减压浓缩以得到黄色油状物。将粗产物通过柱色谱法 (SiO_2 , 乙酸乙酯/己烷=20/1至100/1, 溶剂含有5% TEA)纯化。获得呈白色固体的化合物 (1.66g, 1.88mmol, 20.1%产率, 81.2% p-差向异构体, 8-9)。 ^1H NMR (600.13MHz, 氯仿-d) $\delta=9.55(\text{bs}, 1\text{H}), 7.53(\text{s}, 2\text{H}), 7.46-7.38(\text{m}, 7\text{H}), 7.32-7.30(\text{m}, 4\text{H}), 7.25-7.17(\text{m}, 18\text{H}), 7.13(\text{dd}, J=8.5, 6.1\text{Hz}, 2\text{H}), 6.75(\text{d}, J=8.9\text{Hz}, 6\text{H}), 6.25(\text{t}, J=6.9\text{Hz}, 1\text{H}), 4.73-4.70(\text{m}, 1\text{H}), 4.51(\text{ddd}, J=12.1, 9.9, 5.5\text{Hz}, 1\text{H}), 3.80(\text{q}, J=2.7\text{Hz}, 1\text{H}), 3.67(\text{s}, 9\text{H}), 3.37-3.24(\text{m}, 4\text{H}), 3.18-3.11(\text{m}, 3\text{H}), 2.87(\text{dddd}, J=20.2, 11.0, 9.3, 5.8\text{Hz}, 1\text{H}), 2.24(\text{dd}, J=7.0, 4.4\text{Hz}, 2\text{H}), 1.93(\text{s}, 3\text{H}), 1.85-1.77(\text{m}, 1\text{H}), 1.74-1.66(\text{m}, 2\text{H}), 1.58-1.48(\text{m}, 3\text{H}), 1.14(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 3\text{H}), 0.48(\text{s}, 3\text{H})$ 。 ^{13}C NMR (150.92MHz, 氯仿-d) $\delta=170.07, 163.16, 157.71, 157.69, 149.60, 143.31, 135.51, 135.31, 134.49, 134.36, 134.31, 133.56, 133.54, 133.43, 133.38, 129.13, 129.09, 129.07, 128.31, 128.27, 127.15, 126.97, 126.92, 126.87, 126.84, 126.80, 126.10, 112.27, 112.21, 112.19, 110.23, 85.98, 84.76, 83.54, 78.66, 78.58, 73.46, 73.30, 65.78, 65.74, 62.00, 59.34, 54.19, 42.11, 39.58, 39.55, 26.13, 25.74, 19.99, 18.09, 13.17, 10.76, 10.72, -4.23, -4.32$ 。 ^{31}P NMR (242.96MHz, 氯仿-d) $\delta=146.52\text{ppm}$ 。LCMS ($\text{M}-\text{H}^+$): 882.97。

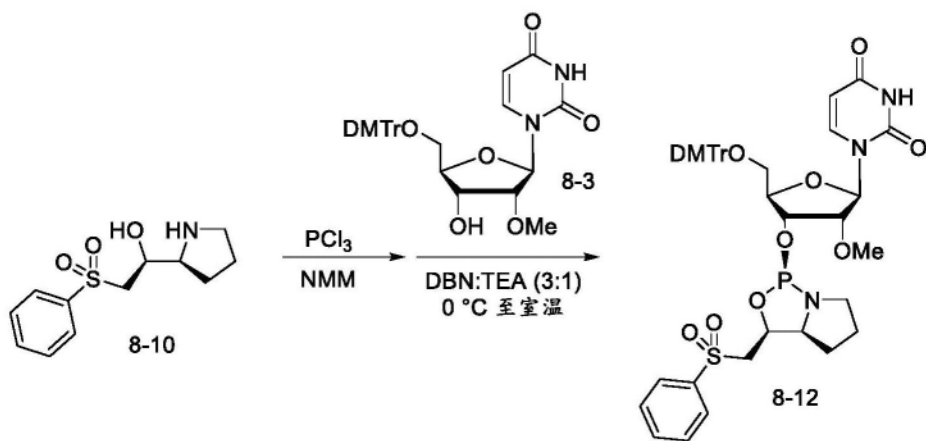
[0442] 另外的顺式异构体的制备在下面作为实例呈现。在一些实施例中,使用碱的混合物。在一些实施例中,碱是DBU。在一些实施例中,碱是DBN。在一些实施例中,碱是TEA。在一

些实施例中,使用两种碱,其中的一种是DBU。在一些实施例中,使用两种碱,其中的一种是DBN。在一些实施例中,使用两种碱,其中的一种是TEA。在一些实施例中,使用DBU和TEA的混合物。在一些实施例中,使用DBN和TEA的混合物。在一些实施例中,混合物中碱(例如,DBU、DBN等)与TEA的比率为约或至少1:1、2:1、或3:1。在一些实施例中,其为约或至少约1:1。在一些实施例中,其为约或至少约2:1。在一些实施例中,其为约或至少约3:1。在一些实施例中,较高比率的DBU或DBN提供较高百分比的顺式异构体。在一些实施例中,使用约1当量的碱。在一些实施例中,使用超过1当量的碱(单一碱或碱的混合物)。在一些实施例中,碱(单一碱或碱的混合物)的当量为约或至少约1.5、2、2.5、或3。在一些实施例中,其为约2。在一些实施例中,其为约3。在一些实施例中,较高当量的碱提供较高百分比的顺式异构体。在一些实施例中,碱的当量高于氯化磷试剂(例如,PSM-Cl)的当量。某些制备在下面作为实例呈现。



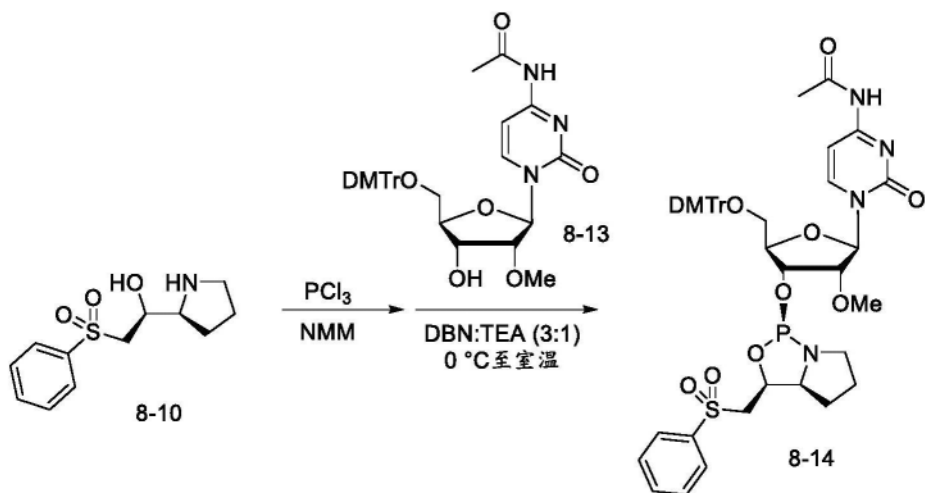
碱	碱当量	温度 (°C)	顺式异构体 (%)
DBU	1.0	-20°C 至室温	2.2
DBU : TEA (1 : 1)	2.0	-20°C 至室温	13.3
DBN : TEA (1 : 1)	2.0	-20°C 至室温	32.0
DBN : TEA (3 : 1)	2.0	-20°C 至室温	33.6
DBN : TEA (1 : 1)	3.0	-20°C 至室温	54.2
DBN : TEA (3 : 1)	2.0	0°C 至室温	65.5

[0443] OMeU-L-PSM P-差向异构体产物(8-12,顺式异构体)的制备。



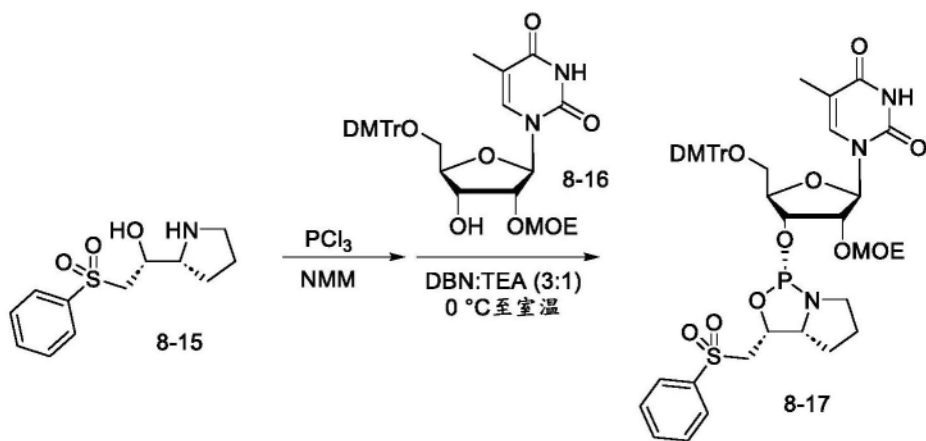
[0444] 在20℃下,向OMeU核苷(8-3)(1.05g,1.87mmol,1.0当量)在THF(5.3mL)中的溶液中添加DBN(0.35g,2.83mmol,0.35mL,1.5当量)和TEA(94.38mg,0.93mmol,0.13mL,0.5当量)在THF(1.1mL)中的溶液。将混合物使用干冰/异丙醇浴冷却至0℃。在0℃下在4分钟内,将L-PSM-C1(13.6mL的0.9M THF溶液,12.24mmol,1.6当量)滴加到反应物中。添加后,通过去除干冰/异丙醇浴使反应物升温至20℃,并在20℃下搅拌1小时。LCMS显示化合物被完全消耗,并检测到一个具有所希望质量的主峰。将反应物用水(80μL,0.5当量)淬灭并在20℃下搅拌5分钟。添加4 Å分子筛粉末(1.29g)并在20℃下搅拌10分钟。将反应物使用真空过滤,然后在30℃下减压浓缩以得到白色发泡体。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,乙酸乙酯/己烷=50/1至100/1)纯化。获得呈白色固体的化合物(383mg,0.45mmol,24.2%产率,65.5% p-差向异构体(8-12),34.5%反式异构体(8-11))。¹H NMR(600.13MHz,氯仿-d)δ=10.01(bs,2H),8.06(d,J=8.1Hz,1H),7.98-7.96(m,3H),7.89(d,J=7.8Hz,1H),7.66-7.63(m,1H),7.61-7.55(m,3H),7.49(t,J=7.7Hz,2H),7.39(d,J=7.8Hz,4H),7.32-7.28(m,10H),7.24(t,J=7.4Hz,2H),6.86(d,J=8.4Hz,7H),6.02(d,J=3.0Hz,1H),5.94(s,1H),5.31(d,J=8.1Hz,1H),5.27(d,J=8.1Hz,1H),5.06(q,J=6.1Hz,1H),4.88(dq,J=7.1,4.9Hz,1H),4.70-4.65(m,2H),4.17-4.16(m,1H),4.11(q,J=7.1Hz,3H),4.06-4.04(m,1H),3.92(dd,J=4.9,3.1Hz,1H),3.78(s,12H),3.75-3.70(m,3H),3.68-3.63(m,1H),3.61(dd,J=11.4,2.3Hz,2H),3.55(s,3H),3.47(s,6H),3.40(dd,J=14.6,5.4Hz,1H),3.32(dd,J=11.4,2.4Hz,1H),3.13(qd,J=10.0,4.1Hz,1H),2.86-2.76(m,2H),2.03(s,4H),1.88-1.69(m,5H),1.66-1.62(m,1H),1.59-1.54(m,1H),1.25(t,J=7.2Hz,4H),1.15-1.09(m,1H)。¹³C NMR(150.92MHz,氯仿-d)δ=171.14,163.76,158.79,158.77,158.73,150.41,150.31,144.37,144.01,140.17,139.91,139.45,139.43,135.17,135.03,134.91,134.78,134.00,133.96,130.29,130.26,130.22,129.37,129.31,128.26,128.22,128.11,128.06,128.02,127.25,127.19,113.33,113.31,102.21,87.36,87.13,87.12,86.99,83.60,83.35,83.32,82.37,82.35,81.79,81.76,74.97,74.90,74.83,74.76,69.85,69.80,69.73,66.22,66.20,65.74,65.69,61.20,60.38,60.32,59.32,58.59,58.11,58.04,58.02,55.27,55.26,46.49,46.26,42.43,27.66,27.32,27.29,26.02,26.00,21.04,14.21。³¹P NMR(242.96MHz,氯仿-d)δ=144.73ppm。LCMS(M-H⁺):842.32。

[0445] OMeC(N4-Ac)-L-PSM P-差向异构体产物(8-14,顺式异构体)的制备。



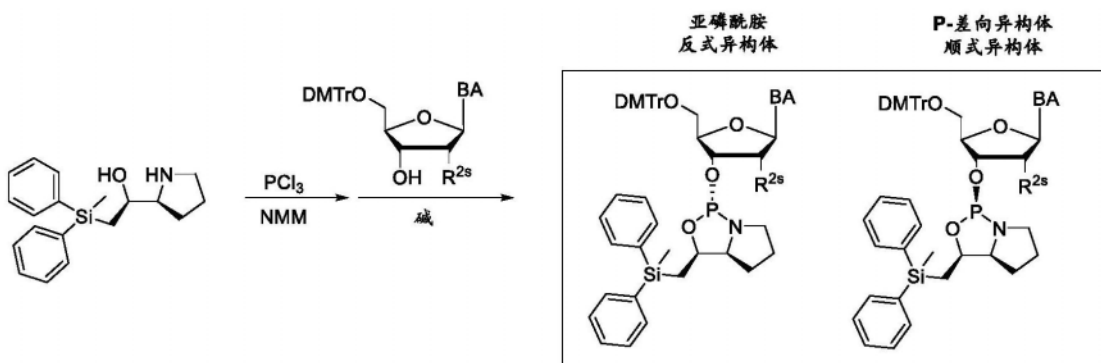
[0446] 在20℃下,向OMeC(N4-Ac)核苷(8-13)(9.96g,16.55mmol,1.0当量)在THF(47mL)中的溶液中添加DBN(3.12g,25.09mmol,3mL,1.5当量)和TEA(0.87g,8.61mmol,1.20mL,0.5当量)在THF(9.2mL)中的溶液。将混合物使用干冰/异丙醇浴冷却至0℃。在0℃下在4分钟内,将L-PSM-C1(29.0mL的0.9M THF溶液,26.10mmol,1.6当量)滴加到反应物中。添加后,通过去除干冰/异丙醇浴使反应物升温至20℃,并在20℃下搅拌1小时。LCMS显示化合物被完全消耗,并检测到一个具有所希望质量的主峰。将反应物用水(0.2mL,0.5当量)淬灭并在20℃下搅拌5分钟。添加4 Å分子筛粉末(2.54g)并在20℃下搅拌10分钟。将反应物使用真空过滤,然后在30℃下减压浓缩以得到白色发泡体。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,乙酸乙酯/己烷=60/1至100/1)纯化。获得呈白色固体的化合物(2.61g,2.95mmol,17.8%产率,91.2%p-差向异构体(8-14))。¹H NMR(600.13MHz,氯仿-d) δ=10.41(bs,2H),8.59(d,J=7.5Hz,1H),7.95(d,J=7.5Hz,2H),7.63(t,J=7.4Hz,1H),7.56(t,J=7.7Hz,2H),7.42(d,J=7.4Hz,2H),7.35-7.31(m,7H),7.27(t,J=7.2Hz,1H),7.14(d,J=7.5Hz,1H),6.87(d,J=8.0Hz,4H),5.99(s,1H),4.83(p,J=6.7Hz,1H),4.63-4.59(m,1H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),3.81(d,J=1.8Hz,6H),3.70-3.63(m,3H),3.53(s,3H),3.49(dd,J=14.7,5.5Hz,1H),3.30(dd,J=11.5,2.3Hz,1H),2.76-2.73(m,2H),2.29(s,3H),1.81-1.75(m,1H),1.73-1.66(m,2H),1.60-1.53(m,1H)。¹³C NMR(150.92MHz,氯仿-d) δ=171.13,171.02,163.24,158.79,144.67,143.86,139.38,135.01,134.90,134.01,130.24,130.22,129.40,128.27,128.26,128.15,128.10,128.06,127.26,113.38,113.37,96.95,88.35,87.12,83.64,81.35,81.32,75.01,74.93,69.17,69.04,65.68,65.63,60.38,59.80,59.38,58.04,55.28,42.43,27.68,27.23,24.88,21.06,14.22。³¹P NMR(242.96MHz,氯仿-d) δ=144.38ppm。LCMS(M+H⁺):885.30。

[0447] OMOE-T-D-PSM P-差向异构体产物(8-17,顺式异构体)的制备。

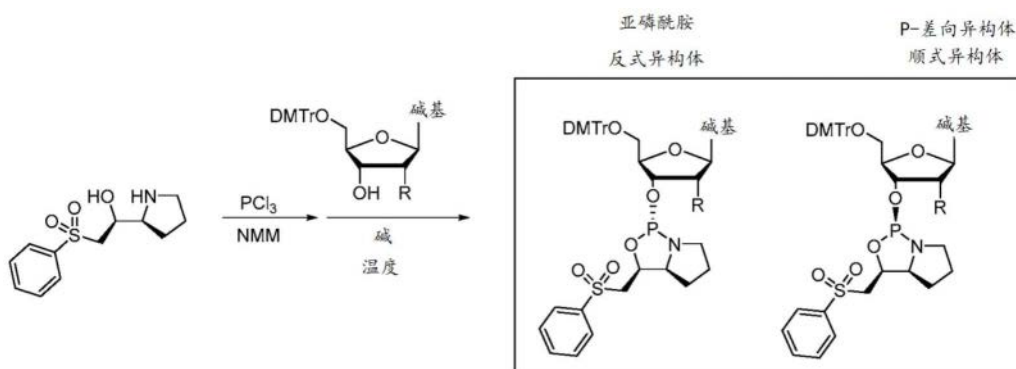


[0448] 在20℃下,向OMOE-T核苷(8-16)(25.32g,40.78mmol,1.0当量)在THF(114mL)中的溶液中添加DBN(7.61g,61.25mmol,7.3mL,1.5当量)和TEA(2.11g,20.81mmol,2.9mL,0.5当量)在THF(23mL)中的溶液。将混合物使用干冰/异丙醇浴冷却至0℃。在0℃下在15钟内,将D-PSM-Cl(82mL的0.8M THF溶液,65.6mmol,1.6当量)滴加到反应物中。添加后,通过去除干冰/异丙醇浴使反应物升温至20℃,并在20℃下搅拌3小时。LCMS显示化合物被完全消耗,并检测到一个具有所希望质量的主峰。将反应物用水(0.36mL,0.5当量)淬灭并在20℃下搅拌5分钟。添加4 Å分子筛粉末(6.08g)并在20℃下搅拌10分钟。将反应物使用真空过滤,然后在30℃下减压浓缩以得到黄色油状物。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,乙酸乙酯/己烷=60/1至100/1)纯化。获得呈白色固体的化合物(19.2g,21.29mmol,52.2%产率,49.1%p-差向异构体(8-17),50.9%反式异构体)。¹H NMR(600.13MHz,氯仿-d)δ=9.52(bs,2H),7.84(d,J=7.8Hz,2H),7.79(d,J=7.6Hz,2H),7.64(s,1H),7.56(t,J=7.2Hz,1H),7.48(dd,J=16.2,8.6Hz,3H),7.38(t,J=7.2Hz,7H),7.35-7.31(m,6H),7.27-7.14(m,13H),6.78-6.75(m,7H),5.94(t,J=5.8Hz,2H),4.97(q,J=6.2Hz,1H),4.74(qd,J=7.6,4.0Hz,1H),4.62(dt,J=10.5,5.5Hz,1H),4.44(ddd,J=8.2,4.6,2.6Hz,1H),4.25(t,J=4.8Hz,1H),4.15-4.14(m,1H),4.09(t,J=4.3Hz,1H),3.85-3.81(m,2H),3.76-3.65(m,15H),3.57-3.40(m,9H),3.35-3.31(m,2H),3.29-3.27(m,1H),3.25(s,3H),3.23(d,J=4.1Hz,1H),3.20(s,3H),3.15-3.12(m,1H),3.01(qd,J=9.6,3.9Hz,1H),2.89-2.82(m,1H),1.92-1.88(m,1H),1.86-1.74(m,2H),1.72-1.61(m,2H),1.57-1.53(m,1H),1.40(dq,J=11.7,9.0Hz,1H),1.26(s,3H),1.24(s,3H),1.04(p,J=9.6Hz,1H)。¹³C NMR(150.92MHz,氯仿-d)δ=171.18,164.16,164.03,158.88,158.87,158.79,158.77,150.85,150.42,144.21,144.16,139.89,139.51,135.72,135.71,135.28,135.24,135.13,134.12,133.74,130.31,130.24,129.44,129.13,128.35,128.33,128.31,128.20,128.10,128.04,127.32,127.20,113.39,113.32,113.29,111.29,110.80,87.67,87.36,86.98,85.67,83.49,83.47,82.37,82.34,81.92,81.72,81.71,74.36,74.28,74.12,74.06,72.68,72.56,72.50,72.37,70.42,70.40,70.29,70.20,66.14,66.12,65.69,65.63,63.15,61.52,60.43,59.54,59.11,59.05,58.13,58.11,55.34,55.30,46.62,46.39,42.94,27.92,27.36,26.09,26.06,21.09,14.25,11.73,11.62。³¹P NMR(242.96MHz,氯仿-d)δ=145.55ppm。LCMS(M+K⁺):940.33。

[0449] 各种亚磷酰胺的顺式异构体的另外制备在下面作为实例呈现。



亚磷酸胺	% P-差向异构体 (顺式异构体)	P-差向异构体 31P 化学位移 (ppm)
dT-L-DPSE	93.9%	145.34
dC(N4-Ac)-L-DPSE	99.1%	145.22
dC(N4-Ac)-D-DPSE	87.1%	146.82
OMeA(N6-Bz)-L-DPSE	92.0%	147.26
dG(N2-iBu)-L-DPSE	19.7%	145.75
dG(N2-iBu)-D-DPSE	23.3%	145.86
OMeG(N2-iBu)-L-DPSE	51.0%	147.06
MOE-5MeC(N4-Bz)-L-DPSE	94.2%	147.25
5Me-dC(N4-Bz)-L-DPSE	83.3%	145.28
FdA(N6-Bz)-L-DPSE	92.2%	145.94
FdC(N4-Ac)-L-DPSE	93.2%	146.01
FdU-L-DPSE	93.3%	145.96
FdG(N2-iBu)-L-DPSE	84.0%	145.76

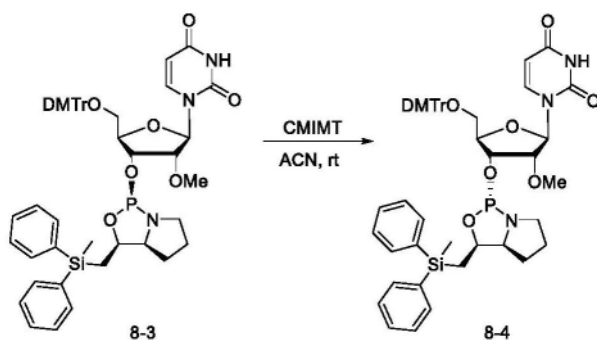


亚磷酰胺	% P-差向异构体	P-差向异构体 ^{31}P 化学位移 (ppm)
FdC(N4-Ac)-L-PSM	86.0%	144.75
FdG(N2-iBu)-L-PSM	69.8%	144.09
MOE-5MeC(N4-Bz)-L-PSM	99.8%	145.83
OMeG(N2-iBu)-L-PSM	75.4%	142.91
MOE-G(N2-iBu)-L-PSM	75.4%	142.33

实例9:用于转化手性磷构型的技术。

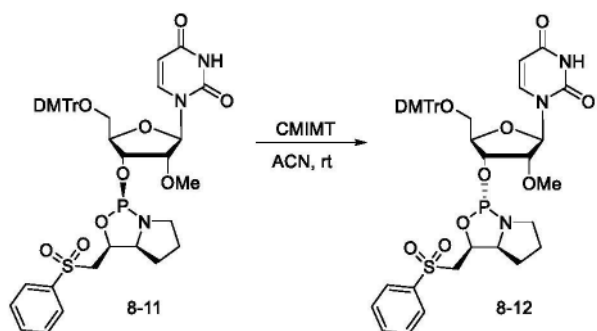
[0450] 在一些实施例中,本披露提供了用于转化化合物(例如,如本文所述的顺式亚磷酰胺)中手性磷的构型的技术。如本文所证明的,在一些实施例中,某些试剂,例如弱酸(例如,胺的某些盐)、亚磷酰胺活化剂等,可以将顺式环状亚磷酰胺转化为反式环状亚磷酰胺。某些实例在下面呈现。

[0451] OMeU-L-DPSE顺式异构体(8-3)的异构化。



[0452] 在一个实例中,使用CMIMT以使顺式异构体8-3异构化为反式异构体8-4。制备0.5M CMIMT在ACN中的储备溶液。在NMR管中制备OMeU-L-DPSE的顺式异构体和反式异构体(100mg, 0.11mmol, 1.0当量)在ACN(0.5mL)中的混合物。在室温下,向NMR管中添加CMIMT(10.3mg, 0.2mL的0.5M溶液, 0.1mmol, 0.9当量)。连续添加三次后立即进行 ^{31}P NMR。记录在上述条件下在15分钟过程中NMR光谱的变化并将其示于图1中。

[0453] OMeU-L-PSM顺式异构体(8-11)的异构化。



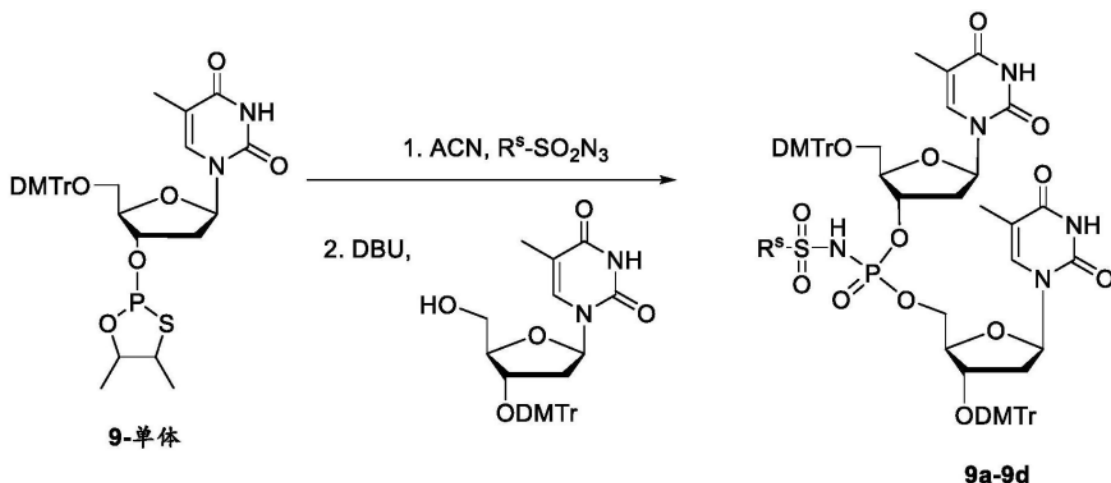
[0454] 在一个实例中,使用CMIMT以使顺式异构体8-11异构化为反式异构体8-12。制备0.5M CMIMT在ACN中的储备溶液。在NMR管中制备OMeU-L-PSM的顺式异构体和反式异构体(100mg, 0.12mmol, 1.0当量)在ACN(0.5mL)中的混合物。在室温下,向NMR管中添加CMIMT(10.3mg, 0.2mL的0.5M溶液, 0.1mmol, 0.8当量)。连续添加三次后立即进行 ^{31}P NMR。记录在

上述条件下在15分钟过程中NMR光谱的变化并将其示于图2中。

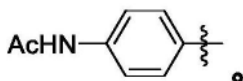
实例10:用于寡核苷酸合成的技术。

[0455] 在一些实施例中,本披露提供了用于制造寡核苷酸的技术。在一些实施例中,本披露提供了用于构建磺酰基PN键联的技术,这些磺酰基PN键联例如具有或包含-OP(O)(NHSO₂R^S)O-的结构的那些,其中R^S是如本文所述(例如,在一些实施例中,R^S是如本文所述的R;在一些实施例中,R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族基团;在一些实施例中,R是任选地经取代的芳基或杂芳基;等)。在一些实施例中,使用减少量和/或当量(例如,相对于新单元添加到其中的亚磷酰胺和/或核苷/寡核苷酸等)的叠氮化物试剂。在一些实施例中,叠氮化物试剂的当量为约或不超过约2.0当量。在一些实施例中,其为约或不超过1.5当量。在一些实施例中,其为约1当量。在一些实施例中,当量是相对于亚磷酰胺而言的。如本领域技术人员所理解的,降低量的叠氮化物试剂可以提供更安全的制造方法和/或可以降低制造成本。在一些实施例中,所提供的技术包括使P(III)试剂(例如,亚磷酰胺)与叠氮化物试剂(例如,R²-SO₂N₃)反应以提供组合物,并且然后使该组合物与偶联配偶体接触,该偶联配偶体是或包含核苷酸或寡核苷酸,其可以任选地经由接头连接至固体支持物(例如,如在基于固体支持物的寡核苷酸合成中)。某些实例在下面作为实例呈现。

[0456] 用于形成磺酰基PN键联的有用实验程序:



9a:R^S=-CH₃;9b:R^S=-C₆H₁₃;9c:R^S=-C₁₂H₂₅;9d:R^S=



[0457] 在氩气氛下在室温下,向9-单体(0.091mmol,2当量,通过与无水乙腈共蒸发预干燥,随后在真空下保持至少12小时)在无水乙腈(0.5mL)中的搅拌溶液中添加磺酰叠氮(0.18mmol,4当量,在各种情况下,粗品)在乙腈(0.3mL)中的溶液中。将所得反应混合物搅拌30分钟,然后添加在无水乙腈(0.2mL)中的DMTr保护的醇(0.046mmol,通过与无水乙腈共蒸发进行预干燥并在真空下干燥至少12小时)以及1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22mmol,5当量,在无水乙腈中的1M溶液)。反应完成后,10-20分钟,通过LCMS进行分析。

[0458] 9a的数据(R:Me):MS(ES)m/z C₆₃H₆₆N₅O₁₇PS的计算分子量:1228.27,观察质量[M-H]⁻:1227.01。

[0459] 9b的数据(R:C₆H₁₃):MS(ES)m/z C₆₈H₇₆N₅O₁₇PS的计算分子量:1298.41,观察质量

[M-H]⁻:1296.95。

[0460] 9c的数据(R:C₁₂H₂₅):MS(ES)m/z C₇₄H₈₈N₅O₁₇PS的计算分子量:1382.57,观察质量[M-H]⁻:1380.92。

[0461] 9d的数据(R:NHAc-Ph):MS(ES)m/z C₇₀H₇₁N₆O₁₈PS的计算分子量:1347.40,观察质量[M-H]⁻:1345.85。

[0462] 用于制备寡核苷酸的有用方法在下面作为实例描述。某些缩写:DS1试剂:TEA-3HF:TEA:H₂O:DMSO=5.0:7.0:14.7:73.3(v/v/v/v);ETT:5-(乙硫基)-1H-四唑;CMIMT:N-氰基甲基咪唑鎓三氟甲磺酸盐;CPG:可控孔玻璃;DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯;DCM:二氯甲烷,CH₂Cl₂;DMTr:4,4'-二甲氧基三苯甲基;IBN:异丁腈;MeIm:N-甲基咪唑;TCA:三氯乙酸;TEA:三乙胺;TEA-3HF:三乙胺三氟化氢;XH:苍耳烷氢化物。

[0463] 在一个实例中,根据下面显示的循环进行寡核苷酸的自动固相合成:常规的亚磷酰胺循环(例如,对于天然磷酸酯键联、立体随机硫代磷酸酯核苷酸间键联等)、DPSE亚磷酰胺循环(例如,使用2'-脱氧核苷亚磷酰胺,对于手性PS键联,诸如硫代磷酸酯核苷酸间键联等)、PSM亚磷酰胺循环(例如,使用2'-O-甲基和2'-O-甲氧基乙基核苷亚磷酰胺,对于手性PS键联,诸如硫代磷酸酯核苷酸间键联等)、MBR亚磷酰胺循环(例如,对于立体随机PN键联,诸如磺酰基PN键联)。在一些实施例中,MBR亚磷酰胺循环中的亚磷酰胺具有PIII或其盐的结构,例如9-单体。对于使用MBR亚磷酰胺的立体随机PN循环,将磺酰叠氮溶解到亚磷酰胺溶液中,在4Å分子筛下干燥至少2小时并且将所得混合物用于合成循环中。

常规亚磷酰胺循环

步骤	操作	试剂和溶剂	体积	等待时间
1	脱三苯甲基	3% TCA/DCM	10 mL	65 s
2	偶联	0.2 M 单体/20% IBN-MeCN 0.5 M ETT/MeCN	0.5 mL 1.0 mL	8 min
3	氧化	50 mM I ₂ /吡啶-H ₂ O (9:1, v/v)	2.0 mL	1 min
4	封端-2	20% Ac ₂ O, 30% 2,6-二甲基吡啶/MeCN 20% MeIm/MeCN	1.0 mL 1.0 mL	45 s

DPSE亚磷酰胺循环

步骤	操作	试剂和溶剂	体积	等待时间
1	脱三苯甲基	3% TCA/DCM	10 mL	65 s

2	偶联	0.2 M 单体/20% IBN-MeCN 0.5 M CMIMT/MeCN	0.5 mL 1.0 mL	8 min
3	封端-1	20% Ac ₂ O, 30% 2,6-二甲基吡啶/MeCN	2.0 mL	2 min
4	硫化	0.2 M XH/吡啶	2.0 mL	6 min
5	封端-2	20% Ac ₂ O, 30% 2,6-二甲基吡啶/MeCN 20% MeIm/MeCN	1.0 mL 1.0 mL	45 s

PSM亚磷酰胺循环

步骤	操作	试剂和溶剂	体积	等待时间
1	脱三苯甲基	3% TCA/DCM	10 mL	65 s
2	偶联	0.2 M 单体/20% IBN-MeCN 0.5 M CMIMT/MeCN	0.5 mL 1.0 mL	8 min
3	封端-1	20% Ac ₂ O, 30% 2,6-二甲基吡啶/MeCN	2.0 mL	2 min
4	硫化	0.2 M XH/吡啶	2.0 mL	6 min
5	封端-2	20% Ac ₂ O, 30% 2,6-二甲基吡啶/MeCN 20% MeIm/MeCN	1.0 mL 1.0 mL	45 s

MBR亚磷酰胺循环

步骤	操作	试剂和溶剂	体积	等待时间
1	脱三苯甲基	3% TCA/DCM	10 mL	65 s
2	偶联	0.2 M 单体/20% IBN-MeCN 1.0 M DBU/MeCN	0.5 mL 1.0 mL	10 min
3	封端-2	20% Ac ₂ O, 30% 2,6-二甲基吡啶/MeCN 20% MeIm/MeCN	1.0 mL 1.0 mL	45 s

[0464] 用于裂解和去保护的有用程序在下面描述。

[0465] 合成完成后,将CPG固体支持物干燥并转移到50mL塑料管中。将CPG在27℃下用DS1试剂(2.4mL;100uL/umol)处理3小时,然后在45℃下添加浓NH₃(4.8mL;200umol/umol)保持16小时。将反应混合物冷却至室温,并将CPG通过膜过滤分离,用15mL H₂O洗涤。将粗材料(滤液)通过LTQ和RP-UPLC分析。来自某些制备的结果在下面呈现。在一些实施例中,寡核苷酸包含下面描述的寡核苷酸的碱基序列(或其部分)、一种或多种核碱基修饰、核碱基修饰的模式(或其部分)、一种或多种糖修饰、糖修饰的模式(或其部分)、一种或多种核苷酸间键联、核苷酸间键联修饰的模式(或其部分)、键联磷立体化学的模式(或其部分)。

ID	粗 OD	计算 [M]	实测 [M]	UPLC 纯度
0140094	2283.3 OD (97.16 OD/umol)	7386.1	7385.0	19.81%
0140095	1064.58 OD (45.30 OD/umol)	7028.8	7027.3	36.60%
0140096	1733.85 OD (73.78 OD/umol)	7491.7	7491.2	22.64%
0140097	1959.75 OD (83.39 OD/umol)	7239.2	7238.3	28.64%

ID	描述	碱基序列
0140094	m(U)[n006].[moe](G)p.[moe]([m5C])[Ssp].[moe]([m5C])[n006].m(A)[Ssp].d(G)[Ssp].d(G)[Rsp].d(C)[Ssp].d(T)[Ssp].d(G)[Rsp].d(G)[Ssp].d(T)[Ssp].d(T)[Rsp].d(A)[Ssp].d(T)[Ssp].m(G)[Ssp].m(A)[n006].m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(C)	UGCCA GGCTG GTTATG ACUC
0140095	m(U)[n064].[moe](G)p.[moe]([m5C])[Ssp].[moe]([m5C])[n064].m(A)[Ssp].d(G)[Ssp].d(G)[Rsp].d(C)[Ssp].d(T)[Ssp].d(G)[Rsp].d(G)[Ssp].d(T)[Ssp].d(T)[Rsp].d(A)[Ssp].d(T)[Ssp].m(G)[Ssp].m(A)[n064].m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(C)	UGCCA GGCTG GTTATG ACUC

0140096	m(U)[n074].[moe](G)p.[moe]([m5C])[Ssp].[moe]([m5C])[n074].m(A)[Ssp].d(G)[Ssp].d(G)[Rsp].d(C)[Ssp].d(T)[Ssp].d(G)[Rsp].d(G)[Ssp].d(T)[Ssp].d(T)[Rsp].d(A)[Ssp].d(T)[Ssp].m(G)[Ssp].m(A)[n074].m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(C)	UGCCA GGCTG GTTATG ACUC
0140097	m(U)[n075].[moe](G)p.[moe]([m5C])[Ssp].[moe]([m5C])[n075].m(A)[Ssp].d(G)[Ssp].d(G)[Rsp].d(C)[Ssp].d(T)[Ssp].d(G)[Rsp].d(G)[Ssp].d(T)[Ssp].d(T)[Rsp].d(A)[Ssp].d(T)[Ssp].m(G)[Ssp].m(A)[n075].m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(C)	UGCCA GGCTG GTTATG ACUC

注意：

描述和碱基序列(由于它们的长度)可以被分成多行。除非另有说明,否则上表中的所有寡核苷酸均为单链的。如本领域技术人员所理解的,除非另外指明(例如,用m、m5、meo等),否则核苷单元是未经修饰的并且含有未经修饰的核碱基和2'-脱氧糖;除非另外指

明,否则键联是天然磷酸酯键联;并且酸性/碱性基团可以独立地以其盐形式存在。如果未指定糖,则该糖是天然DNA糖;并且如果未指定核苷酸间键联,则核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。天然DNA糖也可以用“d”指示,如在d(G)、d(A)、d(C)、d(T)等中,并且天然磷酸酯键联可以用上表中的“p”指示。

部分和修饰:

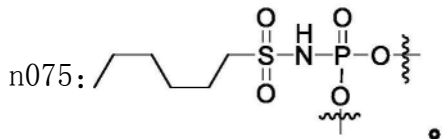
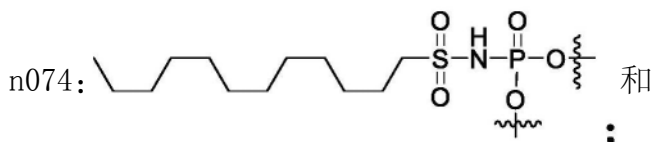
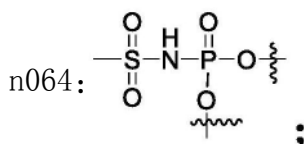
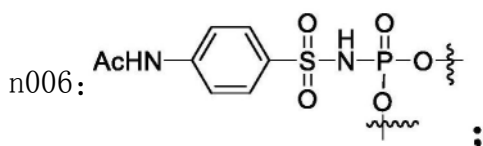
m:2'-OMe;

m5:C的5位处的甲基(核碱基是5-甲基胞嘧啶);

moe:2'-MOE(2'-OCH₂CH₂OCH₃);

Rsp:呈Rp构型的硫代磷酸酯;

Ssp:呈Sp构型的硫代磷酸酯;



等同物

[0466] 已经描述了本披露的一些说明性实施例,对于本领域技术人员来说显而易见的是,前述仅仅是说明性的而非限制性的,仅作为实例呈现。根据本披露,许多修改和其他说明性实施例在本领域普通技术人员的范围内,并且在本披露和权利要求书的范围内。特别地,尽管本文呈现的许多实例涉及方法行为或系统元素的特定组合,但应理解,那些行为和那些元素能以其他方式组合以实现相同的目标。仅结合一个实施例讨论的行为、元素和特征不旨在从其他实施例中的类似角色中排除。此外,对于在以下权利要求中列举的一个或多个手段加功能限制,这些手段不旨在限于本文披露的用于执行所列举功能的手段,而是旨在覆盖范围内用于执行所列举功能的任何手段(现在已知或以后开发的)。

[0467] 在权利要求书中使用诸如“第一”、“第二”、“第三”等序数术语来修改权利要求元素,这本身并不表示一个权利要求元素相对于另一权利要求元素的任何优先、居先或次序,或执行方法的行为的时间顺序,而是仅用作标记,以区分具有某一名称的一个权利要求元素与具有相同名称的另一元素(但使用序数词)以区分权利要求元素。类似地,使用a)、b)等,或i)、ii)等本身并不表示权利要求中的步骤的任何优先、居先或次序。类似地,在说明书中使用这些术语本身并不表示任何需要的优先、居先或次序。

[0468] 前述书面说明足以使本领域技术人员能够实践本披露的技术。本披露的范围不限于所提供的实例。实例旨在说明本披露的技术的一个或多个方面,并且其他功能上等等的实施例在本披露的技术或权利要求的范围内。除了本文示出和描述的那些之外,本披露的各种修改可以通过前述描述而对于本领域技术人员变得显而易见并且在所附权利要求的范围内。本披露的优点和目的不一定被本披露的每个实施例涵盖。

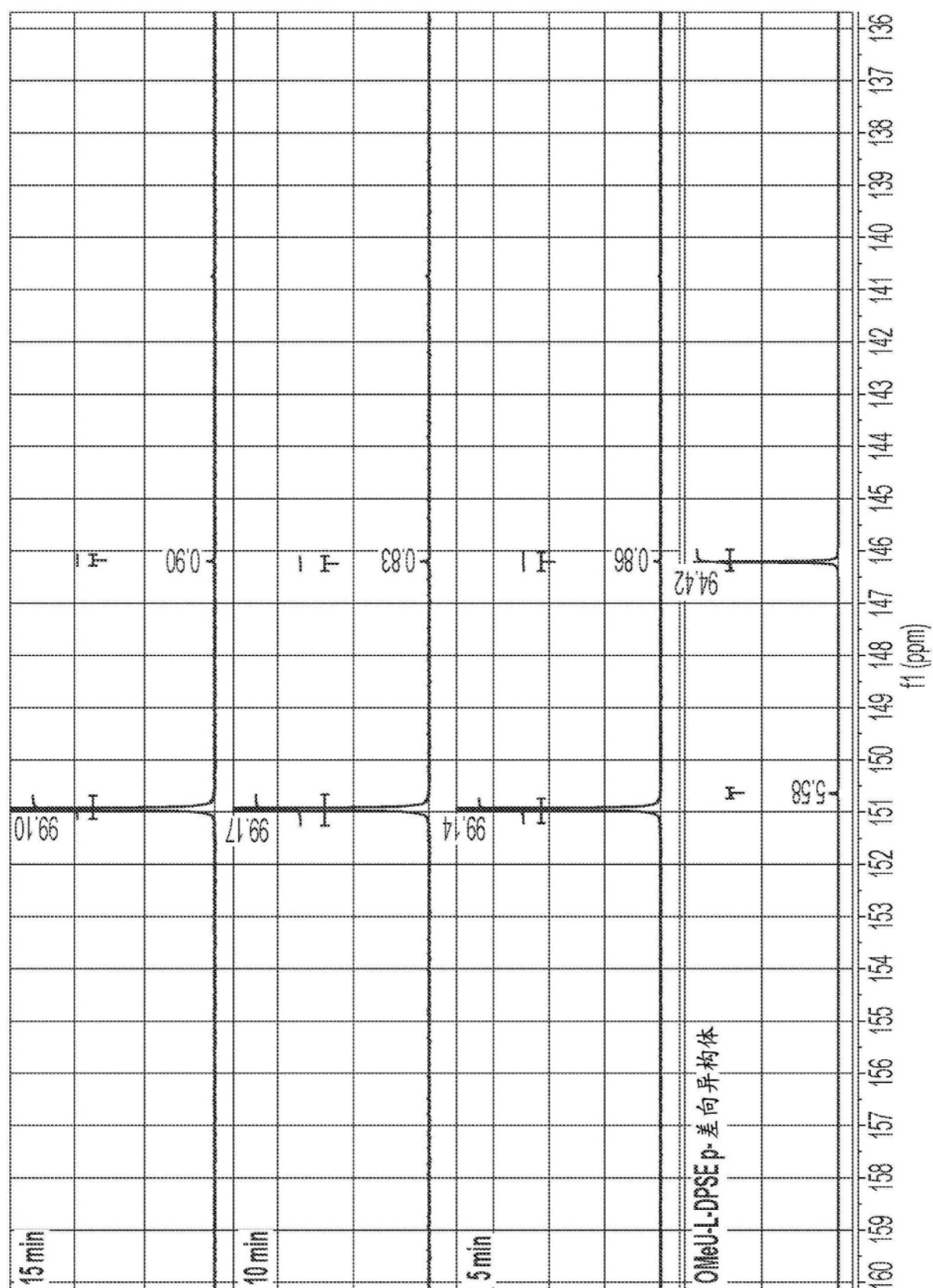


图1

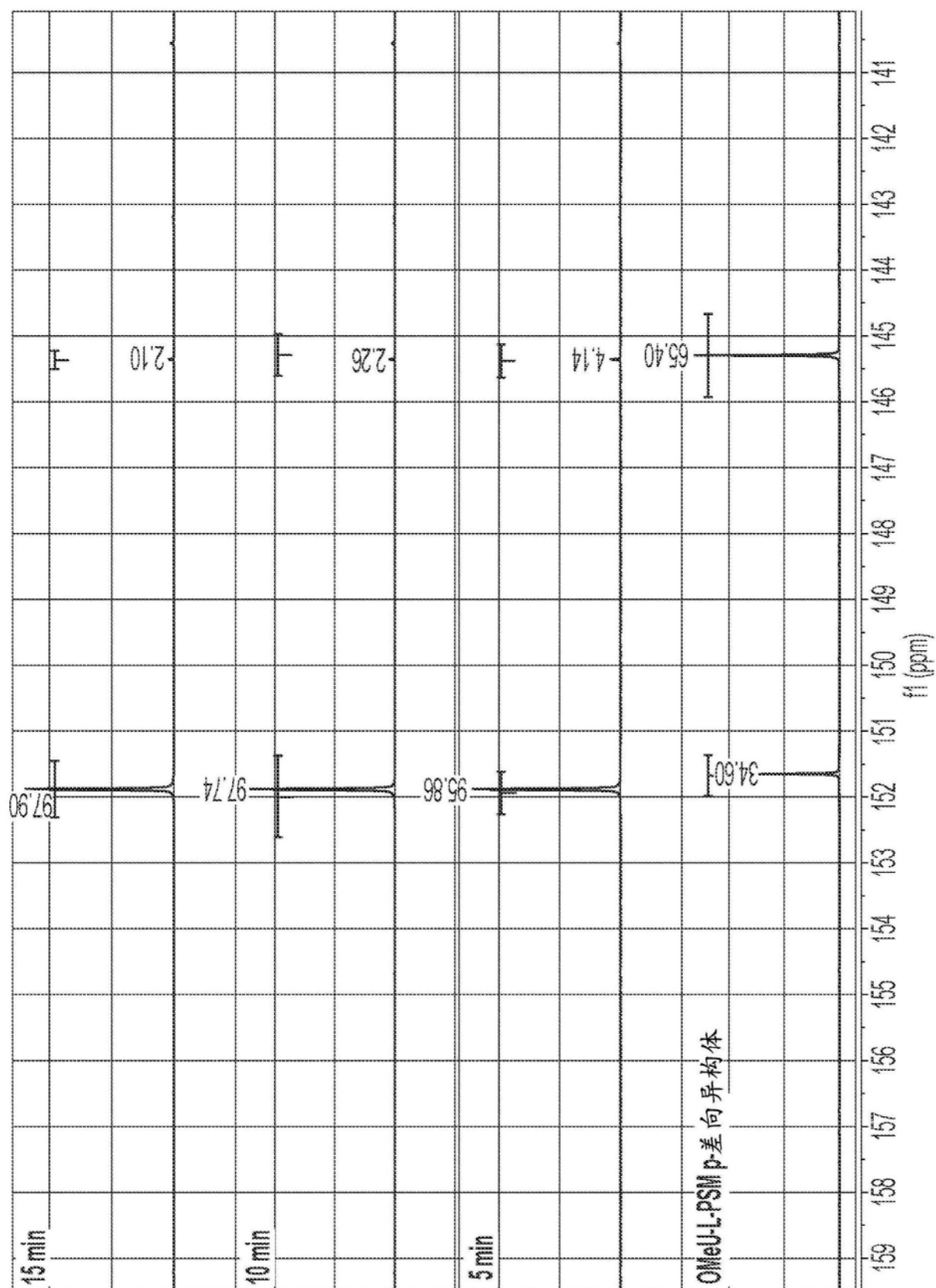


图2