

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01813233.2

[51] Int. Cl.

C07H 19/06 (2006.01)

C07H 19/10 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

C07H 19/20 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100402545C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 31/14 (2006.01)

[22] 申请日 2001.5.23 [21] 申请号 01813233.2

[30] 优先权

[32] 2000.5.23 [33] US [31] 60/206,585

[86] 国际申请 PCT/US2001/016671 2001.5.23

[87] 国际公布 WO2001/090121 英 2001.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.23

[73] 专利权人 艾登尼科斯(开曼)有限公司

地址 英属开曼群岛

共同专利权人 卡利亚里大学研究院

[72] 发明人 J·-P·索马多斯 P·拉科拉

[56] 参考文献

CN1019537A 1988.7.13

审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 杨九昌

权利要求书 9 页 说明书 186 页 附图 3 页

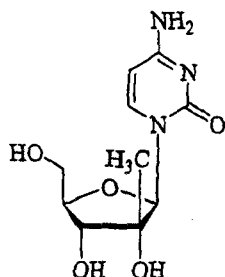
[54] 发明名称

用于治疗丙型肝炎病毒的方法和组合物

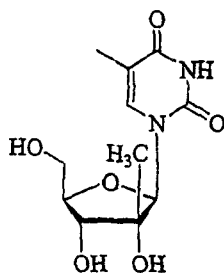
[57] 摘要

本发明提供了一种治疗感染丙型肝炎宿主用的方法和组合物,包括给药丙型肝炎治疗有效量的所述 1', 2' 或 3' - 修饰核苷或其可药用盐或前药。

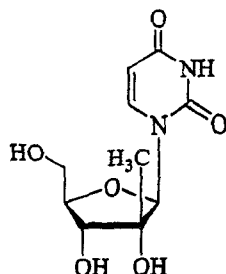
1. 下式结构的化合物或其可药用盐或酯，任选在可药用的载体或稀释剂中，在制备用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物的用途：



2. 下式结构的化合物或其可药用盐或酯，任选在可药用的载体或稀释剂中，在制备用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物的用途：

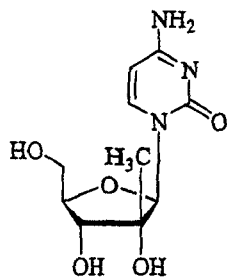


3. 下式结构的化合物或其可药用盐或酯，任选在可药用的载体或稀释剂中，在制备用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物的用途：

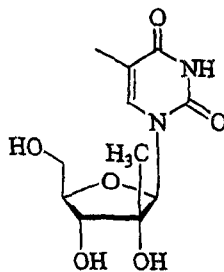


4. 下式结构的化合物或其可药用盐或酯在制备用于治疗宿主中

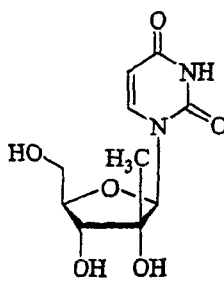
的丙型肝炎病毒感染的药物的用途:



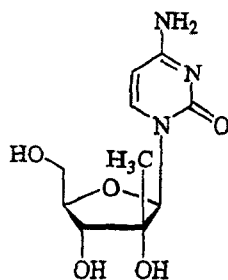
5. 下式结构的化合物或其可药用盐或酯在制备用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物的用途:



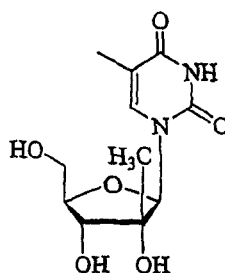
6. 下式结构的化合物或其可药用盐或酯在制备用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物的用途:



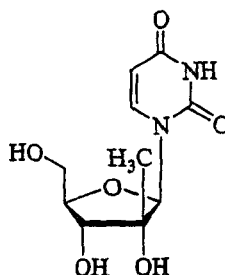
7. 下式结构的化合物或其可药用盐或酯任选在可药用的载体中在制备用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物的用途:



8. 下式结构的化合物或其可药用盐或酯任选在可药用的载体中制备用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物的用途:



9. 下式结构的化合物或其可药用盐或酯任选在可药用的载体中制备用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物的用途:



10. 权利要求 1-9 中任一项的用途, 其中所述化合物基本上为纯形式。

11. 权利要求 1-9 中任一项的用途, 其中所述化合物的至少 90% 重量不含 β -L-异构体。

12. 权利要求 1-9 中任一项的用途, 其中所述化合物的至少 95% 重量不含 β -L-异构体。

13. 2'-C-支链化核苷或其可药用盐或酯在制备用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物的用途。

14. 权利要求 13 的用途, 其中所述核苷为嘧啶核苷。

15. 权利要求 13 的用途, 其中所述核苷为嘌呤核苷。

16. 权利要求 13-15 中任一项的用途, 其中所述 2'-C-支链化核苷为 β -D-核苷。

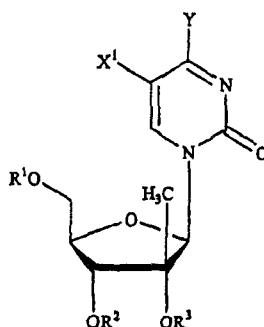
17. 权利要求 16 的用途, 其中所述 β -D 核苷为 β -D-2'-甲基-咪唑核糖基核苷。

18. 权利要求 1-9 中任一项的用途, 其中所述 β -D 核苷基本上为纯形式。

19. 权利要求 1-9 中任一项的用途, 其中所述 β -D 核苷的至少 90 % 重量不含 β -L-异构体。

20. 权利要求 1-9 中任一项的用途, 其中所述 β -D 核苷的至少 95 % 重量不含 β -L-异构体。

21. 下式的化合物或其可药用盐或酯, 任选在可药用的载体或稀释剂中, 在制备用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物的用途:



其中:

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H; 磷酸酯或稳定的磷酸酯; 酰基; 烷基; 磺酸酯; 苄基, 其中的苄基任选被一个或多个取代基取代; 脂质; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用时这种基团能提供其中 R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

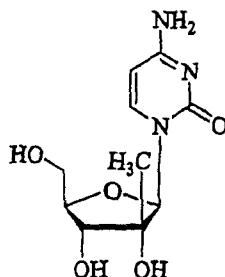
Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ; 和

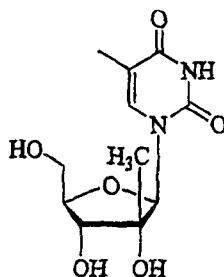
R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基或烷基。

22. 一种用于治疗宿主中丙型肝炎病毒感染的药物组合物, 其包

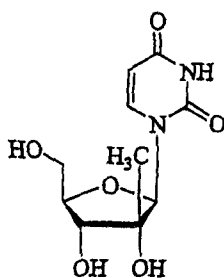
括，任选在可药用的载体或稀释剂中的、抗病毒有效量的下式结构化合物或其可药用盐或酯，以及联合的一种或多种其它的抗丙型肝炎病毒剂：



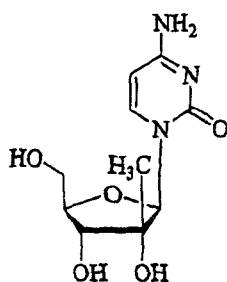
23. 一种用于治疗宿主中丙型肝炎病毒感染的药物组合物，其包括，任选在可药用的载体或稀释剂中的、抗病毒有效量的下式结构化合物或其可药用盐或酯，以及联合的一种或多种其它的抗丙型肝炎病毒剂：



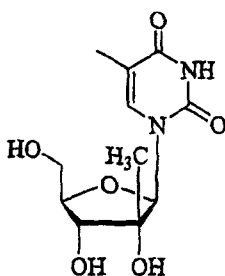
24. 一种用于治疗宿主中丙型肝炎病毒感染的药物组合物，其包括，任选在可药用的载体或稀释剂中的、抗病毒有效量的下式结构化合物或其可药用盐或酯，以及联合的一种或多种其它的抗丙型肝炎病毒剂：



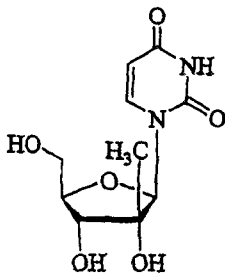
25. 一种用于治疗宿主中丙型肝炎病毒感染的药物组合物，其包括抗病毒有效量的下式结构化合物或其可药用盐或酯，以及联合的一种或多种其它的抗丙型肝炎病毒剂：



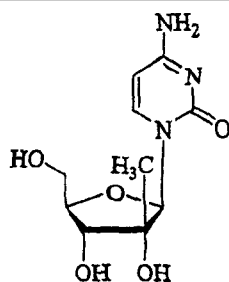
26. 一种用于治疗宿主中丙型肝炎病毒感染的药物组合物，其包括抗病毒有效量的下式结构化合物或其可药用盐或酯，以及联合的一种或多种其它的抗丙型肝炎病毒剂：



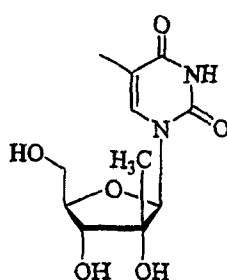
27. 一种用于治疗宿主中丙型肝炎病毒感染的药物组合物，其包括抗病毒有效量的下式结构化合物或其可药用盐或酯，以及联合的一种或多种其它的抗丙型肝炎病毒剂：



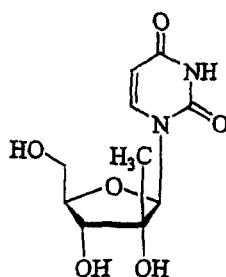
28. 一种用于治疗宿主中丙型肝炎病毒感染的药物组合物，其包括任选在可药用的载体中的、抗病毒有效量的下式结构化合物或其可药用盐或酯，以及联合的一种或多种其它的抗丙型肝炎病毒剂：



29. 一种用于治疗宿主中丙型肝炎病毒感染的药物组合物，其包括任选在可药用的载体中的、抗病毒有效量的下式结构化合物或其可药用盐或酯，以及联合的一种或多种其它的抗丙型肝炎病毒剂：



30. 一种用于治疗宿主中丙型肝炎病毒感染的药物组合物，其包括任选在可药用的载体中的、抗病毒有效量的下式结构化合物或其可药用盐或酯，以及联合的一种或多种其它的抗丙型肝炎病毒剂：



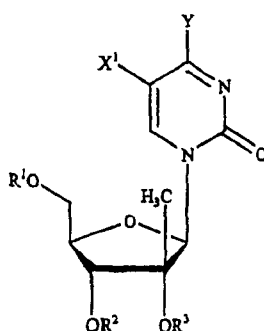
31. 权利要求 22 - 30 中任一项的组合物，其中所述化合物基本上为纯形式。

32. 权利要求 22 - 30 中任一项的组合物，其中所述化合物的至少 90% 重量不含 β -L-异构体。

33. 权利要求 22 - 30 中任一项的组合物，其中所述化合物的至少 95% 重量不含 β -L-异构体。

34. 一种用于治疗宿主中的丙型肝炎病毒感染的药物组合物，其包含抗病毒有效量的 2'-C-支链化核苷或其可药用盐或酯以及联合的一种或多种其它的抗丙型肝炎病毒剂。

35. 权利要求 34 的药物组合物, 其中所述核苷为嘧啶核苷。
36. 权利要求 34 的药物组合物, 其中所述核苷为嘌呤核苷。
37. 权利要求 34-36 中任一项的组合物, 其中所述 2'-C-支链化核苷为 β -D-核苷。
38. 权利要求 37 的药物组合物, 其中所述 β -D 核苷为 β -D-2'-甲基-呋喃核糖基核苷。
39. 权利要求 38 的药物组合物, 其中所述 β -D 核苷基本上为纯形式。
40. 权利要求 39 的药物组合物, 其中所述 β -D 核苷的至少 90% 重量不含 β -L-异构体。
41. 权利要求 39 的药物组合物, 其中所述 β -D 核苷的至少 95% 重量不含 β -L-异构体。
42. 一种用于治疗宿主中丙型肝炎病毒感染的药物组合物, 其包括任选在可药用的载体或稀释剂中的抗病毒有效量的下式化合物或其可药用盐或酯:



其中:

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H, 磷酸酯或稳定的磷酸酯; 酰基; 烷基; 磺酸酯; 苄基, 其中的苯基任选被一个或多个取代基取代; 脂质; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷

氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ; 和
 R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基或烷基。

用于治疗丙型肝炎病毒的方法和组合物

发明领域

本发明涉及药物化学领域，具体讲涉及用于治疗丙型肝炎病毒的化合物、方法和组合物。本申请要求 2000 年 5 月 23 日递交的美国临时申请 60/206,585 为优先权。

发明背景

丙型肝炎病毒(HCV)是全球性慢性肝病的主要病原物(Boyer, N. 等, J. Hepatol. 32:98-112, 2000)。HCV 会引起慢性发展性病毒感染，而且是肝硬化和肝细胞癌的主要致病因子(Di Besceglie, A. M. 和 Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Boyer, N. 等, J. Hepatol, 32:98-112, 2000)。据估计全世界有 170 百万人被 HCV 感染。(Boyer, N 等, J. Hepatol. 32:98-112, 2000)。在美国，每年有 8,000-12,000 人死于慢性丙型肝炎病毒引起的肝硬化，而且 HCV 感染是肝脏移植的主要指征。

已知至少 80% 的输血后肝炎是由 HCV 引起的，急性散发性感染中的比例也大致如此。初步证据还表明 HCV 在与其它病毒如乙型肝炎病毒(HBV)无关的“偶发性”慢性感染、“隐源性”肝硬变和可能的肝细胞癌等多种病变中起作用。健康人群中的一部分可能是慢性 HCV 携带者，该比例随地理位置和流行病学因素而变。尽管这还只是初步资料，但其数量可能显著高于 HBV 携带者；而且这些人中有多少人患有无症状的慢性肝病也是不清楚的。(The Merck Manual, ch. 69, p. 901, 第 16 版, (1992))。

HCV 分类属于黄病毒科(Flaviviridae)病毒家族一员，此科包括黄病毒属、瘟疫病毒属，以及包括丙型肝炎病毒在内的亲肝病毒属(hapaceiviruse) (Rice, C. M., 黄病毒科: 病毒及其复制. 属于: 病毒学领域, 编者: Fields, B. N., Knipe, D. M., 和 Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Chapter 30, 931-959, 1996)。HCV 是含有大约 9.4kb 单股正链 RNA 基因组的包膜病毒。病毒基因组由 5'-非翻译区(UTR)、编码约 3011 个氨基酸的多蛋白前体的长开放阅读框架，和短 3'UTR 组成。5'UTR 是 HCV 基因组中最

高度保守的部分, 而且对于多蛋白翻译的起始和控制是重要的。HCV 基因组的翻译通过称作内部核糖体进入的非帽依赖性的机制启动。这种机制涉及核糖体与称作内部核糖体进入位点(IRES)的 RNA 序列的结合。近年来已经证实 RNA 假结结构是 HCV IRES 的基本结构元件。病毒结构蛋白包括核壳核心蛋白(C)和两种包膜糖蛋白 E1 和 E2。HCV 还编码两种蛋白酶, 即 NS2-NS2 区编码的锌依赖性金属蛋白酶和在 NS3 区中编码的丝氨酸蛋白酶。这些蛋白酶是多蛋白前体的特定区裂解为成熟肽所必需的。非结构蛋白 5 的羧基部分(NS5B)包含 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。剩余非结构蛋白 NS4A 和 NS4B 以及 NS5A (非结构蛋白 5 的氨基端部分)的功能尚不清楚。

当前抗病毒研究的热点集中在研发治疗人慢性 HCV 感染的改进方法(Di Besceglie, A. M. 和 Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999))。目前主要使用两种抗病毒化合物即利巴韦林(Ribavirin)和 α -干扰素来治疗人类慢性 HCV 感染。

利巴韦林治疗 HCV 感染

利巴韦林(1- β -D-呋喃核糖基-1- β -D-2,4-三氧-3-羧酰胺)是一种人工合成的非干扰素诱导性广谱抗病毒核苷类似物, 商品名 Virazole (The Merck Index, 第 11 版, 编者: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989)。美国专利 3798209 和 RE29,835 公开并要求保护利巴韦林。利巴韦林的结构类似于鸟苷, 对包括黄病毒科在内的多种 DNA 和 RNA 病毒都具有体外活性(Gary L. Davis. Gastroenterology 118: S104-S114, 2000)。

利巴韦林能够降低 40% 患者的血清氨基转移酶水平到正常水平, 但它不会降低 HCV-RNA 的血清水平(Gary L. Davis. Gastroenterology 118: S104-S114, 2000)。因此, 单独使用利巴韦林不能有效地降低病毒 RNA 水平。另外, 利巴韦林有较强毒性, 并且可致贫血。

干扰素治疗 HCV 感染

干扰素(TFNs)是近十年来用于治疗慢性感染的一类市售化合物。IFNs 是免疫细胞应答病毒感染产生的一类糖蛋白。IFNs 抑制包括 HCV 在内多种病毒的病毒复制, 当作为丙型肝炎感染治疗物单用时, IFN 抑制血清 HCV-RNA 到不可检测水平。另外, IFN 能够正常化氨基转移酶水平。遗憾的是, IFN 的效力是短暂的, 在 HCV 慢性感染的人群中仅

有 8%-9%会产生持续反应 (Gray L. Davis. Gastroenterology 118: S104-S114, 2000)。

多篇专利公开了使用干扰素基治疗物的 HCV 疗法。例如, 美国专利 5,980,884 (Blatt 等)公开了使用适当干扰素再治疗 HCV 患者的方法。美国专利 5,942,223 (Bazer 等)公开了使用羊或牛干扰素- τ 的抗 HCV 疗法。美国专利 5,928,636 (Alber 等)公开了使用白细胞介素-12 和干扰素- α 联合治疗包括 HCV 在内的传染病方法。美国专利 5,908,621 (Glue 等)公开了聚乙二醇改性干扰素治疗 HCV 的用途。美国专利 5,849,696 (Chretien 等)公开了单用胸腺素或与干扰素联用治疗 HCV 的用途。美国专利 5,830,455 (Valtuna 等)描述了使用干扰素和自由基清除剂的联合 HCV 疗法。美国专利 5,738,845 (Imakawa)公开了人干扰素- τ 蛋白在治疗 HCV 方面的应用。下列文献中公开了其它基于干扰素的 HCV 治疗物: 美国专利 5,676,942 (Testa 等), 美国专利 5,372,808 (Blatt 等)和美国专利 5,849,696。

干扰素和利巴韦林的联用情况

已有报道联用 IFN 和利巴韦林治疗 HCV 感染能够有效地治疗 IFN 缺乏 (navie) 患者 (Battaglia, A.M. 等, Ann. Pharmacother. 34:487-494, 2000)。这种联合治疗对于肝炎形成之前或存在组织学疾病时是有可能的 (Berenguer, M. 等, Antivir. Ther. 3(Suppl. 3): 125-136, 1998)。联合治疗的副作用包括溶血、流感状症状、贫血和疲劳 (Gary L. Davis. Gastroenterology 118: S104-S114, 2000)。

其它公开治疗 HCV 感染方法的文献

Bymock 等在 Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000) 中评述了多种 HCV 治疗物。

文献中已经给出一些基于底物的 NS3 蛋白酶抑制剂, 其中裂解底物中易切断的酰胺键被亲电体置换, 后者与催化丝氨酸相互作用。Attwood 等 (1998) Antiviral peptide derivative, 98/22496; Attwood 等, (1999), Antiviral Chemistry and Chemotherapy 10.259-273; Attwood 等, (1999) 抗病毒剂氨基酸衍生物的制备与应用 (Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents), 德国专利公开 DE 19914474; Tung 等 (1998) 丝氨酸蛋白酶, 特别是丙型肝炎 NS3 蛋白酶的抑制剂 (Inhibitors of

serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease), WO 98/17679. 所报道的这些抑制剂的末端为亲电体如硼酸或磷酸酯。Llinas-Brunet 等 (1999) 丙型肝炎抑制剂肽类似物 (Hepatitis C inhibitor peptide analogues), WO 99/07734. 人们已经描述了两类亲电体基抑制剂即 α -酮酰胺和胍基脲类。

文献中还描述了大量非底物基抑制剂。例如, 下列文献中已经报道了对 2, 4, 6-三羟基-3-硝基-苯甲酰胺衍生物抗 HCV 蛋白酶和其它丝氨酸蛋白酶的抑制效果的评价: Sudo, K. 等, (1997), Biochemical and Biophysical Research Communications, 238: 643-647; Sudo, K. 等, (1998) Antiviral Chemistry and Chemotherapy 9: 186. 采用反相 HPLC 分析法, 鉴定出的两种最有效的化合物为 RD3-4082 和 RD3-4078, 前者在酰胺上被 14 碳链取代, 后者加工对-苯氧基苯基。

利用反相 HPLC 分析法分析 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物, 噻唑烷衍生物被确定为微摩尔级抑制剂。Sudo, K. 等, (1996) Antiviral Research 32: 9-18. 具有长链取代基的稠合肉桂酰部分的化合物 RD-1-6250 对分离的酶具有最强效力。其它两种活性化合物的实例为 RD4 6205 和 RD4 6193.

其它文献报道了采用 ELISA 测定筛选小库的方法, 并且确定三种化合物为强效抑制剂 - 噻唑烷和两种 N-苯甲酰苯胺化合物。Kakiuchi N. 等, J. EBS Letters 421: 217-220; Takeshita N. 等, Analytical Biochemistry 247: 242-246, 1997. 一些美国专利公开了用于治疗 HCV 的蛋白酶抑制剂。例如, 美国专利 6, 004, 933 (Spruce 等) 公开了一类用于抑制 HCV 内肽酶 2 的半胱氨酸蛋白酶抑制剂。美国专利 5, 990, 276 (Zhang 等) 公开了丙型肝炎病毒蛋白酶的合成抑制剂。这种抑制剂为 NS3 蛋白酶底物或 NS4A 辅因子底物的亚序列。美国专利 5, 538, 865 (Reyes 等) 公开了限制酶在治疗 HCV 方面的应用。

自链霉菌发酵培养肉汤中分离得到的 Sch 68631 (一种菲醌化合物) 在 SDS-PAGE 和放射自显影测定中对 HCV 蛋白酶具有微摩尔级活性。Chu M. 等, Tetrahedron Letters 37: 7229-7232, 1996. 在同一作者的另一文献中, 自真菌灰棕黄青霉中分离得到的 Sch351633 在闪烁亲近测定法中证实有微摩尔级活性。Chu M. 等, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9: 1949-1952. 通过设计基于大分子

水蛭抑制剂 C 的选择性抑制剂, 可以获得抗 HCV NS3 蛋白酶的纳摩尔级活性。水蛭抑制剂 C 分离自水蛭, 是一些丝氨酸蛋白酶如灰色链霉菌蛋白酶 A 和 B、 α -胰凝乳蛋白酶、胃促胰酶和枯草杆菌蛋白酶的强效抑制剂。Qasim M.A. 等, *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.

人们还报道了 HCV 解旋酶抑制剂。美国专利 5,633,358 (Diana G. D. 等); PCT 公开 W0 97/36554 (Diana G. D. 等)。有少量文献报道了 HCV 聚合酶抑制剂: 核苷酸类似物、胶霉毒素和天然产物浅蓝菌素。Ferrari R. 等, *Journal of Virology* 73:1649-1654, 1999; Lohmann V. 等, *Virology* 249:108-118, 1998.

据报道, 与 HCV 5'-非编码区序列段互补的反义磷酸寡脱氧核苷酸在体内翻译和 Hcpg2 HCV-荧光素酶细胞培养体系中是 HCV 基因表达的有效抑制剂。Alt M. 等, *Hepatology* 22:707-717, 1995. 最近的工作已经证明包括 NCR 3'末端的核苷酸 326-348 和位于 HCV RNA 核心编码区的核苷酸 371-388 是反义介导抑制病毒翻译的有效靶标。Alt M. 等, *Archives of Virology* 142:589-599, 1997. 美国专利 6,001,990 (Wands 等) 公开了用于抑制 HCV 复制的寡核苷酸。PCT 公开 W0 99/29350 公开了治疗丙型肝炎感染用的组合物和方法, 包括施用与 HCV-RNA 互补且可杂交的反义寡核苷酸。美国专利 5,922,857 (Han 等) 公开了对应于瘟病毒属同源性框 IV 的序列的核酸, 用于控制 HCV 的翻译。最近已经报道了用作治疗剂的反义寡核苷酸 (Galderisi U. 等, *Journal of Cellular Physiology* 181:25-257, 1999)。

其它化合物已经报道用作 HCV 的 IRES-依赖性翻译抑制剂。日本专利公开 JP-08268890 (Ikeda N 等); 日本专利公开 JP-10101591 (Kai, Y. 等)。核酸酶抗性核酶已经被确定为 IRES 的靶标, 而且最近报道在 HCV 脊髓灰质炎病毒嵌合体噬斑测定中还用作抑制剂。Maccjak D.J. 等, *Hepatology* 30 abstract 995, 1999. 美国专利 6,043,077 (Barber 等) 以及美国专利 5,869,253 和 5,610,054 (Draper 等) 也公开了核酶治疗 HCV 的用途。

其它专利公开了增强免疫系统能力的化合物在治疗 HCV 方面的应用。例如, 美国专利 6,001,799 (Chretien 等) 公开了治疗干扰素治疗无反应者丙型肝炎的方法, 包括给药增强免疫系统能力剂量的胸腺素或胸腺素片段。美国专利 5,972,347 (Eder 等) 和 5,969,109 (Bona

等)公开了用于治疗 HCV 的抗体疗法。

美国专利 6,034,134 (Gold 等)公开了一些 NMDA 受体激动剂,它们具有免疫调节、抗疟、抗博纳病病毒和抗丙型肝炎的活性。这些 NMDA 受体激动剂属于 1-氨基-烷基环己烷家族。美国专利 6,030,960 (Morris-Natschke 等)公开了某些烷基脂质在抑制肝炎诱导抗原(包括 HCV 病毒所产生的抗原)产生方面的用途。美国专利 5,922,757 (Chojkier 等)公开了维生素 E 和其它抗氧化剂在治疗包括 HCV 在内的肝病方面的应用。美国专利 5,858,389 (Elsherbi 等)公开了角鲨烯在治疗丙型肝炎方面的应用。美国专利 5,849,800 (Smith 等)公开了金刚烷胺治疗丙型肝炎的用途。美国专利 5,846,964 (Ozeki 等)公开了胆汁酸治疗 HCV 的应用。美国专利 5,491,135 (Blough 等)公开了 N-(膦酰基乙酰基)-L-天冬氨酸在治疗黄病毒如 HCV 方面的应用。

推荐用于治疗 HCV 的其它化合物包括植物提取物(美国专利 5,837,257 (Tsai 等), 美国专利 5,725,859 (Omer 等), 和美国专利 6,056,961), 哌啶类(美国专利 5,830,905 (Diana 等)), 苯二甲酰胺类(Diana 等人的美国专利 5,633,388), 多腺苷酸衍生物(Wang 等人的美国专利 5,496,546), 2',3'-二脱氧肌苷(Yarchoan 等人的美国专利 5,026,687), 苯并咪唑类(Colacino 等人的美国专利 5,891,874)。

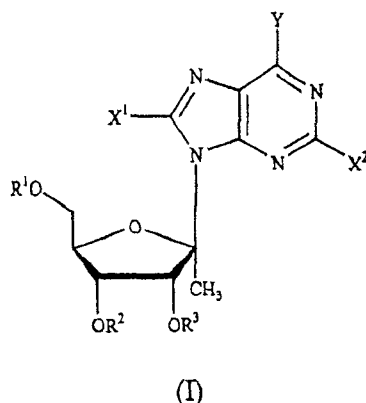
鉴于丙型肝炎病毒已经成为世界范围内的流行病,并且对感染的患者具有悲惨的结果,因此仍然强烈需要对宿主提供新的治疗丙型肝炎的低毒、有效药物。

因此,本发明的目的是提供治疗感染丙型肝炎病毒宿主的化合物、方法和组合物。

发明概述

本发明描述了治疗丙型肝炎感染用的化合物、方法和组合物,包括丙型肝炎治疗有效量的式(I)-(XVIII)的 β -D-或 β -L-核苷或其可药用盐或前药。

在第一个主要实施方案中,本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐或前药:



其中：

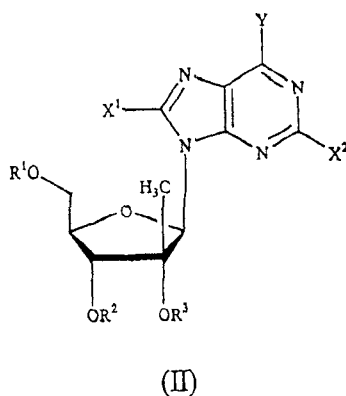
R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H, 磷酸酯 (包括一-、二-或三磷酸酯和稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苯基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 和 X^2 独立地选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^5 ; 和

R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基 (包括低级酰基), 或烷基 (包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

在第二个主要实施方案中, 本发明提供了式 II 化合物, 或其可药用盐或前药:



其中：

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷

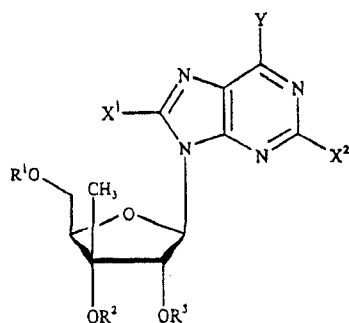
酸酯或稳定的磷酸酯前药)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 ， R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；和

Y 为氢，溴，氯，氟，碘， OR^4 ， NR^4R^5 或 SR^4 ；

X^1 和 X^2 独立地选自 H，直链、支链或环状的烷基，CO-烷基，CO-芳基，CO-烷氧基烷基，氯，溴，氟，碘， OR^4 ， NR^4R^5 或 SR^5 ；和

R^4 和 R^5 独立地为氢，酰基(包括低级酰基)，或烷基(包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

在第三个主要实施方案中，本发明提供了式 III 化合物，或其可药用盐或前药：



(III)

其中：

R^1 ， R^2 和 R^3 独立地为 H，磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 ， R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；和

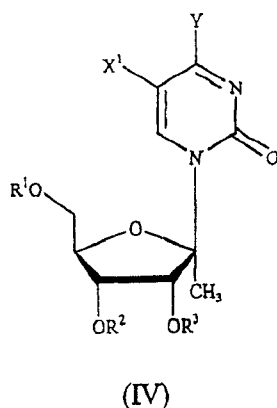
Y 为氢，溴，氯，氟，碘， OR^4 ， NR^4R^5 或 SR^4 ；

X^1 和 X^2 独立地选自 H，直链、支链或环状的烷基，CO-烷基，CO-

芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^5 ; 和

R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基 (包括低级酰基), 或烷基 (包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

在第四个主要实施方案中, 本发明提供了式 IV 化合物, 或其可药用盐或前药:



其中:

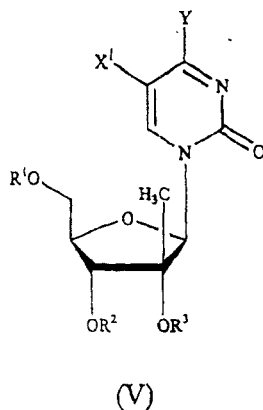
R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H, 磷酸酯 (包括一-、二-或三磷酸酯和稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苯基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^5 ; 和

R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基 (包括低级酰基), 或烷基 (包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

在第五个主要实施方案中, 本发明提供了式 V 化合物, 或其可药用盐或前药:



其中：

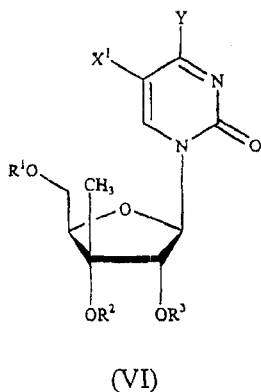
R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H, 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物; 和

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^5 ; 和

R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基 (包括低级酰基), 或烷基 (包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

在第六个主要实施方案中, 本发明提供了式 VI 化合物, 或其可药用盐或前药:



其中:

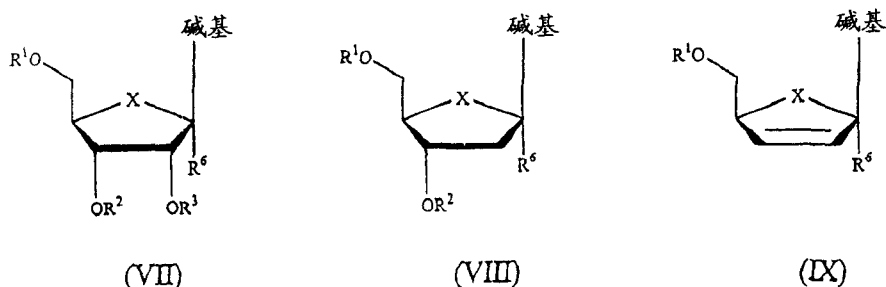
R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯、或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物; 和

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^5 ; 和

R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基 (包括低级酰基), 或烷基 (包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

在第七个主要实施方案中, 本发明提供了选自式 VII、VIII 和 IX 的化合物, 或其可药用盐或前药:



其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

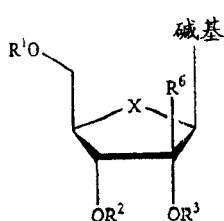
R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

R^6 为氢, 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氨基, 氰基, 链烯基,

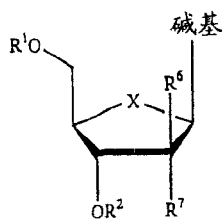
炔基, Br-乙烯基, 2-Br-乙基, $-C(=O)O$ (烷基), $-C(=O)O$ (低级烷基), $-O$ (酰基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), CF_3 , 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基)₂, $-N$ (酰基)₂; 和

X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

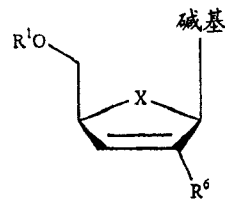
在第八个主要实施方案中, 本发明提供了式 X、XI 和 XII 的化合物, 或其可药用盐或前药:



(X)



(XI)



(XII)

其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

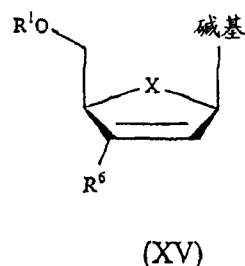
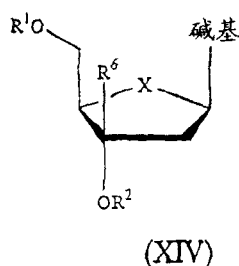
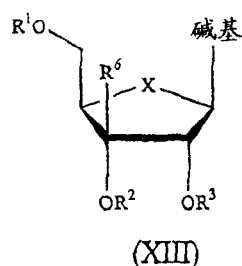
R^6 为氢, 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氨基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, $-C(=O)O$ (烷基), $-C(=O)O$ (低级烷基), $-O$ (酰基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基)₂, $-N$ (酰基)₂;

R^7 为氢, OR^3 , 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氨基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, $-C(=O)O$ (烷基), $-C(=O)O$ (低级烷基), $-O$ (酰基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), 氯, 溴, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基)₂, -

N(酰基)₂; 和

X 为 O, S, SO₂ 或 CH₂。

在第九个主要实施方案中, 本发明提供了选自式 XIII、XIV 和 XV 的化合物, 或其可药用盐或前药:



其中:

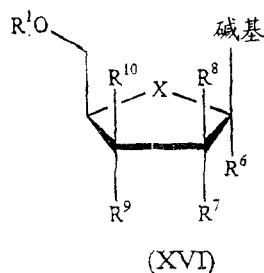
碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R¹, R² 和 R³ 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R¹, R² 或 R³ 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

R⁶ 为氢, 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氮基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, -C(O)O(烷基), -C(O)O(低级烷基), -O(酰基), -O(低级酰基), -O(烷基), -O(低级烷基), -O(链烯基), 氯, 溴, 氟, 碘, NO₂, NH₂, -NH(低级烷基), -NH(酰基), -N(低级烷基)₂, -N(酰基)₂; 和

X 为 O, S, SO₂ 或 CH₂。

在第十个主要实施方案中, 本发明提供了式 XVI 化合物, 或其可药用盐或前药:



其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R^1 和 R^2 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 或 R^2 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

R^6 为氢, 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氮基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, $-C(O)O$ (烷基), $-C(O)O$ (低级烷基), $-O$ (酰基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基) $_2$, $-N$ (酰基) $_2$;

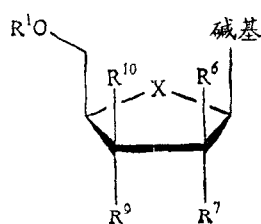
R^7 和 R^9 独立地为氢, OR^2 , 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氮基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, $-C(O)O$ (烷基), $-C(O)O$ (低级烷基), $-O$ (酰基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), 氯, 溴, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基) $_2$, $-N$ (酰基) $_2$;

R^8 和 R^{10} 独立地为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘;

或者, R^7 与 R^9 、 R^7 与 R^{10} 、 R^8 与 R^9 、或 R^8 与 R^{10} 可以一起形成 π 键;
和

X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第十一个主要实施方案中, 本发明提供了式 XVII 化合物, 或其可药用盐或前药:



(XVII)

其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R^1 和 R^2 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用时这种基团能提供其中 R^1 或 R^2 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

R^6 为氢, 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氮基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, $-C(O)O$ (烷基), $-C(O)O$ (低级烷基), $-O$ (酰基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基)₂, $-N$ (酰基)₂;

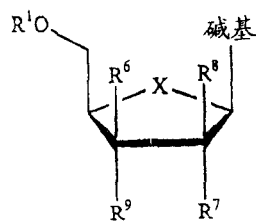
R^7 和 R^9 独立地为氢, OR^2 , 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氮基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, $-C(O)O$ (烷基), $-C(O)O$ (低级烷基), $-O$ (酰基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), 氯, 溴, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基)₂, $-N$ (酰基)₂;

R^{10} 为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘;

或者, R^7 与 R^9 , 或 R^7 与 R^{10} 可以一起形成 π 键; 和

X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第十二个主要实施方案中, 本发明提供了式 XVIII 化合物, 或其可药用盐或前药:



(XVIII)

其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R^1 和 R^2 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 或 R^2 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

R^6 为氢, 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氮基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, $-C(O)O$ (烷基), $-C(O)O$ (低级烷基), $-O$ (酰基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基) $_2$, $-N$ (酰基) $_2$;

R^7 和 R^9 独立地为氢, OR^2 , 烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, O-链烯基, 氯, 溴, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基;

R^8 为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘;

或者, R^7 与 R^9 , 或 R^8 与 R^{10} 可以一起形成 π 键;

X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

本发明的 β -D-和 β -L-核苷能够抑制 HCV 聚合酶活性。这些核苷可以用本文详细描述的方法筛选它们体外抑制 HCV 聚合酶活性的能力。通过用本文所述的测定方法或用其它确认的测定法评价这些化合物, 人们可以很容易地测定它们的活性谱。

在一个实施方案中, 抗 HCV 化合物的效力用按照本文详细描述的方法在体外试验中使病毒的噬斑数减少 50% 所需化合物浓度 (即化合物的 EC_{50}) 测定。在优选实施方案中, 化合物显示出小于 25, 15, 10, 5, 或 1 微摩尔的 EC_{50} 。

在另一个实施方案中, 活性化合物可以与其它抗 HCV 剂联合给药或者交替给药。在联合给药治疗中, 有效剂量的两种或多种药剂一起给药, 而在交替给药治疗期间, 有效剂量的每种药剂顺序给药。所用剂量取决于药物的吸收、失活和排泄速率, 以及本领域技术人员已知

的其它因素。应当注意的是，给药的剂量值随所治疗疾病的严重程度不同而有所变化。还应当理解的是，对于任何一个具体患者，根据个体需要以及给药人员或监督给药组合物人员的职业判断，应该随时调整具体用药剂量和方案。

可以与本发明化合物联用的抗病毒剂的非限制性实例包括：

(1) 干扰素和 / 或 利巴韦林 (Battaglia, A.M. 等, Ann. Pharmacother. 34: 487-494, 2000); Berenguer, M. 等, Antivir. Ther. 3(Suppl. 3): 125-136, 1998);

(2) 基于底物的 NS3 蛋白酶抑制剂 (Attwood 等, 抗病毒肽衍生物, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood 等, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 10:259-273, 1999; Attwood 等, 作为抗病毒剂的氨基酸衍生物的制备与应用, 德国专利公开 DE 19914474; Tung 等, 丝氨酸蛋白酶, 特别是丙型肝炎病毒 NS3 蛋白酶的抑制剂, PCT W098/17679), 包括 α -酮酰胺和胍基脲类在内, 以及末端为亲电体如硼酸或磷酸酯的抑制剂. Llinas-Brunet 等, 丙型肝炎抑制剂肽类似物, W0 99/07734;

(3) 非底物基抑制剂, 如 2,4,6-三羟基-3-硝基-苯甲酰胺衍生物 (Sudo, K. 等, Biochemical and Biophysical Research Communications, 238:643-647, 1997; Sudo, K. 等, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 9:186, 1998), 包括 RD3-4082 和 RD3-4078, 前者在酰胺上被 14 碳链取代, 后者加工对-苯氧基苯基基团;

(4) 在 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物的反相 HPLC 测定中显示出适当抑制作用的噻唑烷衍生物 (Sudo, K. 等, Antiviral Research 32:9-18, 1996), 尤其是化合物 RD-1-6250 (具有长链取代基的稠合肉桂酰部分), RD4 6205 和 RD4 6193;

(5) 噻唑烷类和 N-苯甲酰苯胺类, 见 Kakiuchi N. 等, J. EBS Letters 421:217-220; Takeshita N. 等, Analytical Biochemistry 247:242-246, 1997;

(6) 自链霉菌发酵培养肉汤中分离得到的在 SDS-PAGE 和放射自显影测定中具有抗 HCV 蛋白酶活性的菲醌, Sch 68631 (Chu M. 等, Tetrahedron Letters 37: 7229-7232, 1996), 和自真菌灰棕黄青

霉中分离得到的 Sch 351633, 该化合物在闪烁亲近测定法中显示出活性 (Chu M. 等, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952);

(7) 基于大分子水蛭素 C (分离自水蛭) 的选择性 NS3 抑制剂 (Qasim M. A. 等, *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997);

(8) HCV 解旋酶抑制剂 (Diana G. D. 等, 用于治疗丙型肝炎的化合物、组合物和方法, 美国专利 5,633,358; Diana G. D. 等, 哌啶衍生物、其药物组合物以及它们在治疗丙型肝炎方面的应用, PCT WO 97/36554);

(9) HCV 聚合酶抑制剂如核苷酸类似物、胶霉毒素 (Ferrari R. 等, *Journal of Virology* 73:1649-1654, 1999) 和天然产物浅蓝菌素 (Lohmann V. 等, *Virology* 249:108-118, 1998);

(10) 与 HCV 中 5'-非编码区 (NCR) 序列延伸互补的反义磷酸寡脱氧核苷酸 (S-ODN) (Alt M. 等, *Hepatology* 22:707-717, 1995), 或包括 NCR 3'末端的核苷酸 326-348 和位于 HCV RNA 核心编码区的核苷酸 371-388 (Alt M. 等, *Archives of Virology* 142:589-599, 1997; Galderisi U. 等, *Journal of Cellular Physiology* 181:25-257, 1999);

(11) IRES-依赖性翻译抑制剂 (Ikeda N 等, 预防和治疗丙型肝炎用的药剂, 日本专利公开 JP-08268890; Kai Y. 等, 病毒性疾病的预防与治疗, 日本专利公开 JP-10101591);

(12) 抗核酸酶核酶 (Maccjak D. J. 等, *Hepatology* 30 abstract 995, 1999); 和

(13) 其它各种化合物, 包括 1-氨基-烷基环己烷类 (Gold 等的美国专利 6,034,134), 烷基脂质 (Chojkier 等的美国专利 5,922,757), 维生素 E 和其它抗氧化剂 (Chojkier 等的美国专利 5,922,757), 角鲨烯、金刚烷胺和胆汁酸 (Ozeki 等的美国专利 5,846,964), N-(膦酰基乙酰基)-L-天冬氨酸, (Diana 等的美国专利 5,830,905), 苯二甲酰胺类 (Diana 等的美国专利 5,633,388), 多腺苷酸衍生物 (Wang 等人的美国专利 5,496,546), 2',3'-二脱氧肌苷 (Yarchoan 等人的美国专利 5,026,687), 以及苯并咪唑类 (Colacino 等人的美国专利 5,891,874)。

附图简述

图 1 提供了本发明核苷的多个非限制性实例, 以及在本文中用作比较例的其它已知核苷 FIAU 和利巴韦林。

图 2 是六只猕猴(Cynomolgus Monkey)给药 β -D-2'-CH₃-riboG 后的药代动力学(血药浓度)-时间折线图。

图 3a 和 3b 是猕猴静注(3a)或口服(3b) β -D-2'-CH₃-riboG 后的药代动力学(血药浓度)-时间折线图。

发明详述

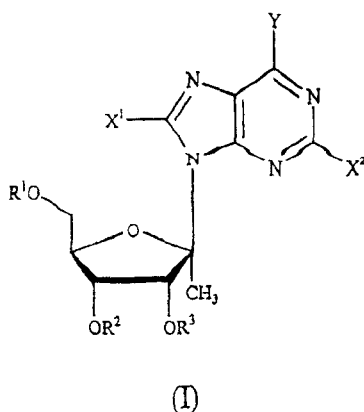
本发明公开了治疗人或其它宿主动物丙型肝炎用的化合物、方法和组合物, 包括施用任选存在于可药用载体中的 HCV 治疗有效量的本文所述 β -D-或 β -L-核苷或其可药用盐或前药。本发明的化合物或具有抗病毒(即抗 HCV)活性, 或者能代谢生成显示这种活性的化合物。

概括地讲, 本发明包括下列特征:

- (a) 本文所述的 β -D-和 β -L-核苷及其可药用盐和前药;
- (b) 用于治疗或预防 HCV 感染(特别是诊断为 HCV 感染或者 HCV 感染高危人群)的本文所述 β -D-和 β -L-核苷及其可药用盐和前药;
- (c) β -D-和 β -L-核苷及其可药用盐和前药在制备治疗 HCV 感染的药物中的应用;
- (d) 包含 β -D-和 β -L-核苷及其可药用盐和前药以及可药用载体或稀释剂的药物制剂;
- (e) 基本上不存在所述核苷的对映体、或者基本上与其它化学实体分离的本文所述 β -D-和 β -L-核苷;
- (f) 制备 β -D-和 β -L-核苷的方法(详述如下); 和
- (g) 制备基本上不存在所述核苷的对映体、或者基本上与其它化学实体分离的 β -D-和 β -L-核苷的方法。

I. 活性化合物及其可药用盐和前药

在第一个主要实施方案中, 本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐或前药:



其中：

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H, 磷酸酯 (包括一-、二-或三磷酸酯和稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用时这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 和 X^2 独立地选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^5 ; 和

R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基 (包括低级酰基), 或烷基 (包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

在优选的次级实施方案中, 本发明提供了式 I 化合物, 或其可药用盐或前药, 其中:

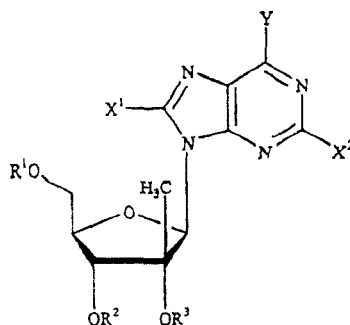
R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯 (优选 H);

X^1 为 H;

X^2 为 H 或 NH_2 ; 和

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, NH_2 或 OH。

在第二个主要实施方案中, 本发明提供了式 II 化合物, 或其可药用盐或前药:



(II)

其中：

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H；磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；和

Y 为氢，溴，氯，氟，碘， OR^4 ， NR^4R^5 或 SR^4 ；

X^1 和 X^2 独立地选自 H，直链、支链或环状的烷基，CO-烷基，CO-芳基，CO-烷氧基烷基，氯，溴，氟，碘， OR^4 ， NR^4R^5 或 SR^5 ；和

R^4 和 R^5 独立地为氢，酰基（包括低级酰基），或烷基（包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基）。

在优选的次级实施方案中，本发明提供了式 II 化合物或其可药用盐或前药，其中：

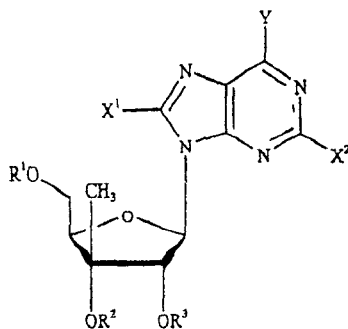
R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯（优选 H）；

X^1 为 H；

X^2 为 H 或 NH_2 ；和

Y 为氢，溴，氯，氟，碘， NH_2 或 OH。

在第三个主要实施方案中，本发明提供了式 III 化合物，或其可药用盐或前药：



(III)

其中：

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H, 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物; 和

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 和 X^2 独立地选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^5 ; 和

R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基 (包括低级酰基), 或烷基 (包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

在优选的次级实施方案中, 本发明提供了式 III 化合物或其可药用盐或前药, 其中:

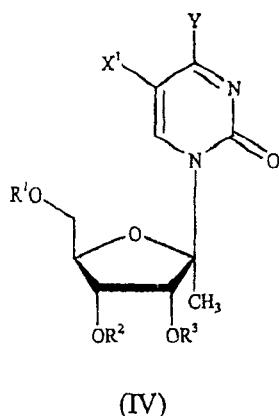
R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯 (优选 H);

X^1 为 H;

X^2 为 H 或 NH_2 ; 和

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, NH_2 或 OH。

在第四个主要实施方案中, 本发明提供了式 IV 化合物, 或其可药用盐或前药:



其中：

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H, 磷酸酯 (包括一-、二-或三磷酸酯和稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^5 ; 和

R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基 (包括低级酰基), 或烷基 (包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

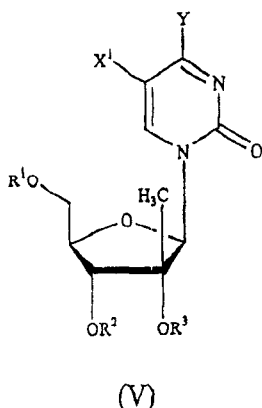
在优选的次级实施方案中, 本发明提供了式 IV 化合物或其可药用盐或前药, 其中:

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯 (优选 H);

X^1 为 H 或 CH_3 ; 和

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, NH_2 或 OH。

在第五个主要实施方案中, 本发明提供了式 V 化合物, 或其可药用盐或前药:



其中：

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H, 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物; 和

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^5 ; 和

R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基 (包括低级酰基), 或烷基 (包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

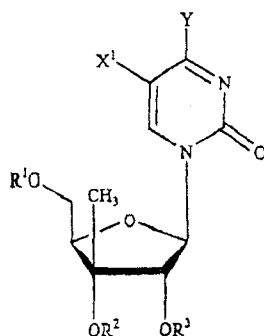
在优选的次级实施方案中, 本发明提供了式 V 化合物或其可药用盐或前药, 其中:

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯 (优选 H);

X^1 为 H 或 CH_3 ; 和

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, NH_2 或 OH。

在第六个主要实施方案中, 本发明提供了式 VI 化合物, 或其可药用盐或前药:



(VI)

其中:

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯、或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物; 和

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 选自 H, 直链、支链或环状的烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4R^5 或 SR^5 ; 和

R^4 和 R^5 独立地为氢, 酰基 (包括低级酰基), 或烷基 (包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

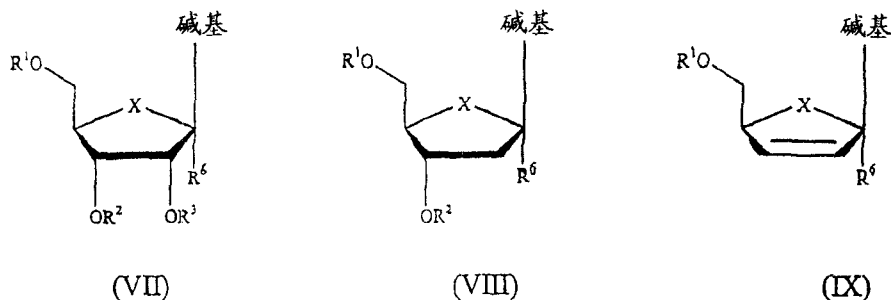
在优选的次级实施方案中, 本发明提供了式 VI 化合物或其可药用盐或前药, 其中:

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯 (优选 H);

X^1 为 H 或 CH_3 ; 和

Y 为氢, 溴, 氯, 氟, 碘, NH_2 或 OH。

在第七个主要实施方案中, 本发明提供了选自式 VII、VIII 和 IX 的化合物, 或其可药用盐或前药:



其中：

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H；磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苯基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；

R^6 为氢，羟基，烷基（包括低级烷基），叠氮基，氰基，链烯基，炔基，Br-乙烯基，2-Br-乙基， $-C(O)O$ (烷基)， $-C(O)O$ (低级烷基)， $-O$ (酰基)， $-O$ (低级酰基)， $-O$ (烷基)， $-O$ (低级烷基)， $-O$ (链烯基)， CF_3 ，氯，溴，氟，碘， NO_2 ， NH_2 ， $-NH$ (低级烷基)， $-NH$ (酰基)， $-N$ (低级烷基) $_2$ ， $-N$ (酰基) $_2$ ；和

X 为 O，S， SO_2 或 CH_2 。

在第一个优选次级实施方案中，本发明提供了式 VII、VIII 或 IX 的化合物或其可药用盐或前药，其中：

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯；

R^6 为烷基；和

X 为 O，S， SO_2 或 CH_2 。

在第二个优选次级实施方案中，本发明提供了式 VII、VIII 或 IX 的化合物或其可药用盐或前药，其中：

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；

R^1 , R^2 和 R^3 为 H；

R^6 为烷基；和

X 为 O, S, SO₂ 或 CH₂。

在第三个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 VII、VIII 或 IX 的化合物或其可药用盐或前药, 其中:

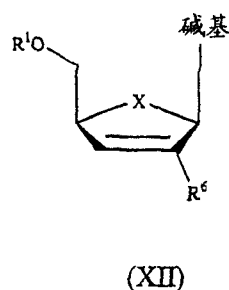
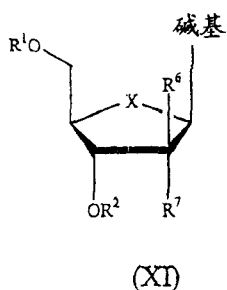
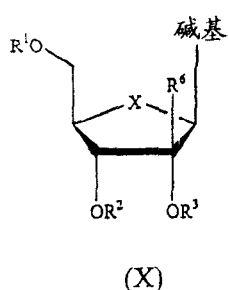
碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R¹, R² 和 R³ 独立地为 H 或磷酸酯;

R⁶ 为烷基; 和

X 为 O。

在第八个主要实施方案中, 本发明提供了式 X、XI 和 XII 的化合物, 或其可药用盐或前药:



其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R¹, R² 和 R³ 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R¹, R² 或 R³ 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

R⁶ 为氢, 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氨基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, -C(O)O(烷基), -C(O)O(低级烷基), -O(酰基), -O(低级酰基), -O(烷基), -O(低级烷基), -O(链烯基), 氯, 溴, 氟, 碘, NO₂, NH₂, -NH(低级烷基), -NH(酰基), -N(低级烷基)₂, -N(酰基)₂;

R⁷ 为氢, OR³, 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氨基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, -C(O)O(烷基), -C(O)O(低级烷基), -O(酰基)

基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), 氯, 溴, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基)₂, $-N$ (酰基)₂; 和

X 为 O , S , SO_2 或 CH_2 。

在第一个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 X 、 XI 或 XII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯;

R^6 为烷基; 和

X 为 O , S , SO_2 或 CH_2 。

在第二个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 X 、 XI 或 XII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R^1 , R^2 和 R^3 为 H ;

R^6 为烷基; 和

X 为 O , S , SO_2 或 CH_2 。

在第三个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 X 、 XI 或 XII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中:

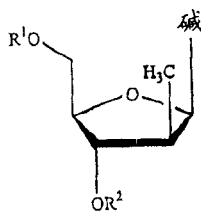
碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H 或磷酸酯;

R^6 为烷基; 和

X 为 O 。

在更优选的次级实施方案中, 本发明提供了式 XI 化合物或其可药用盐或前药:



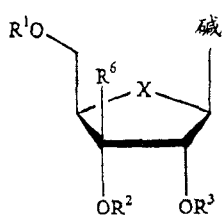
(XI)

其中:

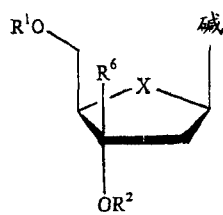
碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; 任选被胺或环丙基取代(例如 2-氨基, 2, 6-二氨基或环丙基鸟苷); 和

R^1 和 R^2 独立地为 H; 磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 或 R^2 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

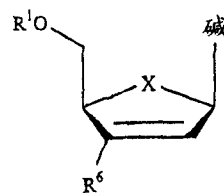
在第九个主要实施方案中, 本发明提供了选自式 XIII、XIV 和 XV 的化合物, 或其可药用盐或前药:



(XIII)



(XIV)



(XV)

其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R^1 , R^2 和 R^3 独立地为 H; 磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 , R^2 或 R^3 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

R^6 为氢, 羟基, 烷基(包括低级烷基), 叠氨基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, $-C(O)O$ (烷基), $-C(O)O$ (低级烷基), $-O$ (酰基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基)₂, $-N$ (酰基)

基)₂; 和

X 为 O, S, SO₂ 或 CH₂。

在第一个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XIII、XIV 或 XV 的化合物, 或其可药用盐或前药, 其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R¹, R² 和 R³ 独立地为 H 或磷酸酯;

R⁶ 为烷基; 和

X 为 O, S, SO₂ 或 CH₂。

在第二个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XIII、XIV 或 XV 的化合物, 或其可药用盐或前药, 其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R¹, R² 和 R³ 为 H;

R⁶ 为烷基; 和

X 为 O, S, SO₂ 或 CH₂。

在第三个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XIII、XIV 或 XV 的化合物, 或其可药用盐或前药, 其中:

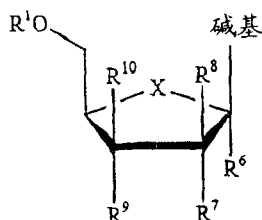
碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R¹, R² 和 R³ 独立地为 H 或磷酸酯;

R⁶ 为烷基; 和

X 为 O。

在第十个主要实施方案中, 本发明提供了式 XVI 化合物, 或其可药用盐或前药:



(XVI)

其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R¹ 和 R² 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯

或稳定的磷酸酯前药)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 或 R^2 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；

R^6 为氢，羟基，烷基(包括低级烷基)，叠氮基，氰基，链烯基，炔基，Br-乙烯基， $-C(O)O$ (烷基)， $-C(O)O$ (低级烷基)， $-O$ (酰基)， $-O$ (低级酰基)， $-O$ (烷基)， $-O$ (低级烷基)， $-O$ (链烯基)，氯，溴，氟，碘， NO_2 ， NH_2 ， $-NH$ (低级烷基)， $-NH$ (酰基)， $-N$ (低级烷基) $_2$ ， $-N$ (酰基) $_2$ ；

R^7 和 R^9 独立地为氢， OR^2 ，羟基，烷基(包括低级烷基)，叠氮基，氰基，链烯基，炔基，Br-乙烯基， $-C(O)O$ (烷基)， $-C(O)O$ (低级烷基)， $-O$ (酰基)， $-O$ (低级酰基)， $-O$ (烷基)， $-O$ (低级烷基)， $-O$ (链烯基)，氯，溴，碘， NO_2 ， NH_2 ， $-NH$ (低级烷基)， $-NH$ (酰基)， $-N$ (低级烷基) $_2$ ， $-N$ (酰基) $_2$ ；

R^8 和 R^{10} 独立地为 H，烷基(包括低级烷基)，氯，溴或碘；

或者， R^7 与 R^9 、 R^7 与 R^{10} 、 R^8 与 R^9 、或 R^8 与 R^{10} 可以一起形成 π 键；和

X 为 O，S， SO_2 或 CH_2 。

在第一个优选次级实施方案中，本发明提供了式 XVI 的化合物，或其可药用盐或前药，其中：(1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；(3) R^6 为烷基；(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ，烷基，链烯基，炔基，Br-乙烯基，O-链烯基，氯，溴，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(5) R^8 和 R^{10} 独立地为 H，烷基(包括低级烷基)，氯，溴或碘；和(6) X 为 O，S， SO_2 或 CH_2 。

在第二个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVI 的化合物,或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药);酰基(包括低级酰基);烷基(包括低级烷基);磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基,和苄基,其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代;脂质,包括磷脂;氨基酸;糖;肽;胆固醇;或其它可药用的离去基团,当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;(3) R^6 为烷基,链烯基,炔基,Br-乙烯基,羟基,0-烷基,0-链烯基,氯,溴,氟,碘, NO_2 , 氨基,低级烷基氨基,或二(低级烷基)氨基;(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^8 和 R^{10} 独立地为 H, 烷基(包括低级烷基), 氯, 溴或碘; 和(6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第三个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVI 的化合物,或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药);酰基(包括低级酰基);烷基(包括低级烷基);磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基,和苄基,其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代;脂质,包括磷脂;氨基酸;糖;肽;胆固醇;或其它可药用的离去基团,当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;(3) R^6 为烷基,链烯基,炔基,Br-乙烯基,羟基,0-烷基,0-链烯基,氯,溴,氟,碘, NO_2 , 氨基,低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基;(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 , 烷基,链烯基,炔基,Br-乙烯基,0-链烯基,氯,溴,碘, NO_2 , 氨基,低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基;(5) R^8 和 R^{10} 均为 H; 和(6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第四个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVI 的化合物,或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药);酰基(包括低级酰基);烷基(包括低级烷基);磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基,和苄基,其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代;脂质,包括磷脂;氨基酸;糖;肽;胆固醇;或其它可药用的

离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；(3) R^6 为烷基，链烯基，炔基，Br-乙烯基，羟基，O-烷基，O-链烯基，氯，溴，氟，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基，或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ，烷基，链烯基，炔基，Br-乙烯基，O-链烯基，氯，溴，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基，或二(低级烷基)氨基；(5) R^8 和 R^{10} 独立地为 H，烷基（包括低级烷基），氯，溴或碘；和(6) X 为 O。

在第五个优选次级实施方案中，本发明提供了式 XVI 的化合物，或其可药用盐或前药，其中：(1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；(3) R^6 为烷基；(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^1 ；(5) R^8 和 R^{10} 独立地为 H，烷基（包括低级烷基），氯，溴或碘；和(6) X 为 O，S， SO_2 或 CH_2 。

在第六个优选次级实施方案中，本发明提供了式 XVI 的化合物，或其可药用盐或前药，其中：(1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；(3) R^6 为烷基；(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ，烷基（包括低级烷基），链烯基，炔基，Br-乙烯基，O-链烯基，氯，溴，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基，或二(低级烷基)氨基；(5) R^8 和 R^{10} 均为 H；和(6) X 为 O，S， SO_2 或 CH_2 。

在第七个优选次级实施方案中，本发明提供了式 XVI 的化合物，或其可药用盐或前药，其中：(1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱

基；(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；(3) R^6 为烷基；(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ，烷基（包括低级烷基），链烯基，炔基，Br-乙烯基，O-链烯基，氯，溴，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基或二（低级烷基）氨基；(5) R^8 和 R^{10} 独立地为 H，烷基（包括低级烷基），氯，溴或碘；和(6) X 为 O。

在第八个优选次级实施方案中，本发明提供了式 XVI 的化合物，或其可药用盐或前药，其中：(1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；(3) R^6 为烷基（包括低级烷基），链烯基，炔基，Br-乙烯基，羟基，O-烷基，O-链烯基，氯，溴，氟，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基或二（低级烷基）氨基；(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ；(5) R^8 和 R^{10} 均为 H；和(6) X 为 O，S， SO_2 或 CH_2 。

在第九个优选次级实施方案中，本发明提供了式 XVI 的化合物，或其可药用盐或前药，其中：(1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；(3) R^6 为烷基（包括低级烷基），链烯基，炔基，Br-乙烯基，羟基，O-烷基，O-链烯基，氯，溴，氟，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基

基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^8 和 R^{10} 独立地为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘; 和 (6) X 为 O,

在第十个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVI 的化合物, 或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物; (3) R^6 为烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 , 烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, O-链烯基, 氯, 溴, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基, 或二(低级烷基)氨基; (5) R^8 和 R^{10} 均为 H; 和 (6) X 为 O。

在第十一个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVI 的化合物, 或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯; (3) R^6 为烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^8 和 R^{10} 均为 H; 和 (6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第十二个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVI 的化合物, 或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^8 和 R^{10} 均为 H; 和 (6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第十三个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVI 的化合物, 或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^8 和 R^{10} 独立地为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘; 和 (6) X 为 O。

在第十四个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVI 的化合物,

或其可药用盐或前药，其中：(1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯；(3) R^6 为烷基；(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ，烷基（包括低级烷基），链烯基，炔基，Br-乙烯基，O-链烯基，氯，溴，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基或二（低级烷基）氨基；(5) R^8 和 R^{10} 均为 H；和(6) X 为 O。

在更优选的次级实施方案中，本发明提供了式 XVI 的化合物或其可药用盐或前药，其中：

(1) 碱基为腺嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 O；

(1) 碱基为鸟嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 O；

(1) 碱基为胞嘧啶；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 O；

(1) 碱基为胸腺嘧啶；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 O；

(1) 碱基为尿嘧啶；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 O；

(1) 碱基为腺嘌呤；(2) R^1 为磷酸酯；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 O；

(1) 碱基为腺嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为乙基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 O；

(1) 碱基为腺嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为丙基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 O；

(1) 碱基为腺嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为丁基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 O；

(1) 碱基为腺嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 为氢且 R^9 为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 O；

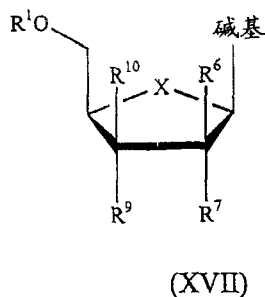
(1) 碱基为腺嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 S；

(1) 碱基为腺嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 均为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 SO_2 ；

(1) 碱基为腺嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 均

为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 均为氢；和(6) X 为 CH_2 ；

在第十一个主要实施方案中，本发明提供了式 XVII 化合物，或其可药用盐或前药：



其中：

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；

R^1 为 H；磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；

R^6 为氢，羟基，烷基（包括低级烷基），叠氨基，氰基，链烯基，炔基，Br-乙烯基， $-C(O)O$ (烷基)， $-C(O)O$ (低级烷基)， $-O$ (酰基)， $-O$ (低级酰基)， $-O$ (烷基)， $-O$ (低级烷基)， $-O$ (链烯基)，氯，溴，氟，碘， NO_2 ， NH_2 ， $-NH$ (低级烷基)， $-NH$ (酰基)， $-N$ (低级烷基) $_2$ ， $-N$ (酰基) $_2$ ；

R^7 和 R^9 独立地为氢， OR^2 ，羟基，烷基（包括低级烷基），叠氨基，氰基，链烯基，炔基，Br-乙烯基， $-C(O)O$ (烷基)， $-C(O)O$ (低级烷基)， $-O$ (酰基)， $-O$ (低级酰基)， $-O$ (烷基)， $-O$ (低级烷基)， $-O$ (链烯基)，氯，溴，碘， NO_2 ， NH_2 ， $-NH$ (低级烷基)， $-NH$ (酰基)， $-N$ (低级烷基) $_2$ ， $-N$ (酰基) $_2$ ；

R^{10} 为 H，烷基（包括低级烷基），氯，溴或碘；

或者， R^7 与 R^9 ，或 R^7 与 R^{10} 可以一起形成 π 键；和

X 为 O，S， SO_2 或 CH_2 。

在第一个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基,和苄基,其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质,包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团,当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;(3) R^6 为烷基(包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基, 或二(低级烷基)氨基;(4) R^7 和 R^9 独立地为氢, OR^2 , 烷基(包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, O-链烯基, 氯, 溴, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基;(5) R^{10} 为 H; 和(6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第二个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基,和苄基,其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质,包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团,当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;(3) R^6 为烷基(包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基;(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^{10} 为 H, 烷基(包括低级烷基), 氯, 溴, 或碘; 和(6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第三个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基,和苄基,其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂

质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

(3) R^6 为烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基, 或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立地为氢, OR^2 , 烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, O-链烯基, 氯, 溴, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5) R^{10} 为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘; 和 (6) X 为 O。

在第四个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苯基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

(3) R^6 为烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^{10} 为 H; 和 (6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第五个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苯基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

(3) R^6 为烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基, 或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^{10} 为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘; 和 (6) X 为 O。

在第六个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苯基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;(3) R^6 为烷基(包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基, 或二(低级烷基)氨基;(4) R^7 和 R^9 独立地为氢, OR^2 , 烷基(包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, O-链烯基, 氯, 溴, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基;(5) R^{10} 为 H; 和(6) X 为 O。

在第七个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯(包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苯基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;(3) R^6 为烷基(包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基, 或二(低级烷基)氨基;(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^{10} 为 H; 和(6) X 为 O。

在第八个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯;(3) R^6 为烷基;(4) R^7 和 R^9 独立地为氢, OR^2 , 烷基(包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, O-链烯基, 氯, 溴, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基;(5) R^{10} 为 H; 烷基(包括低级烷基), 氯, 溴或碘; 和(6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第九个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯;(3) R^6 为烷基(包括低级烷基),链烯基,炔基,Br-乙烯基,羟基, O-烷基, O-链烯基,氯,溴,氟,碘, NO_2 , 氨基,低级烷基氨基,或二(低级烷基)氨基;(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ;(5) R^{10} 为 H; 和(6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第十个优选次级实施方案中,本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药,其中:(1)碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;(2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯;(3) R^6 为烷基;(4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ;(5) R^{10} 为 H; 和(6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在更优选的次级实施方案中,本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药,其中:

(1) 碱基为腺嘌呤;(2) R^1 为氢;(3) R^6 为甲基;(4) R^7 和 R^9 均为羟基;(5) R^{10} 为氢; 和(6) X 为 O;

(1) 碱基为鸟嘌呤;(2) R^1 为氢;(3) R^6 为甲基;(4) R^7 和 R^9 均为羟基;(5) R^{10} 为氢; 和(6) X 为 O;

(1) 碱基为胞嘧啶;(2) R^1 为氢;(3) R^6 为甲基;(4) R^7 和 R^9 均为羟基;(5) R^{10} 为氢; 和(6) X 为 O;

(1) 碱基为胸腺嘧啶;(2) R^1 为氢;(3) R^6 为甲基;(4) R^7 和 R^9 均为羟基;(5) R^{10} 为氢; 和(6) X 为 O;

(1) 碱基为尿嘧啶;(2) R^1 为氢;(3) R^6 为甲基;(4) R^7 和 R^9 均为羟基;(5) R^{10} 为氢; 和(6) X 为 O;

(1) 碱基为腺嘌呤;(2) R^1 为磷酸酯;(3) R^6 为甲基;(4) R^7 和 R^9 均为羟基;(5) R^{10} 为氢; 和(6) X 为 O;

(1) 碱基为腺嘌呤;(2) R^1 为氢;(3) R^6 为乙基;(4) R^7 和 R^9 均为羟基;(5) R^{10} 为氢; 和(6) X 为 O;

(1) 碱基为腺嘌呤;(2) R^1 为氢;(3) R^6 为丙基;(4) R^7 和 R^9 均为羟基;(5) R^{10} 为氢; 和(6) X 为 O;

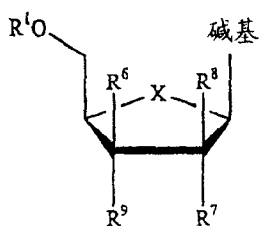
(1) 碱基为腺嘌呤;(2) R^1 为氢;(3) R^6 为丁基;(4) R^7 和 R^9 均为羟基;(5) R^{10} 为氢; 和(6) X 为 O;

(1) 碱基为腺嘌呤;(2) R^1 为氢;(3) R^6 为甲基;(4) R^7 和 R^9 均为羟基;(5) R^{10} 为氢; 和(6) X 为 S;

(1) 碱基为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^{10} 为氢; 和 (6) X 为 SO_2 ; 或

(1) 碱基为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^{10} 为氢; 和 (6) X 为 CH_2 。

在第十二个主要实施方案中, 本发明提供了式 XVIII 化合物, 或其可药用盐或前药:



(XVIII)

其中:

碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基;

R^1 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 或 R^2 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

R^6 为氢, 羟基, 烷基 (包括低级烷基), 叠氨基, 氰基, 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, $-C(O)O$ (烷基), $-C(O)O$ (低级烷基), $-O$ (酰基), $-O$ (低级酰基), $-O$ (烷基), $-O$ (低级烷基), $-O$ (链烯基), 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (低级烷基), $-NH$ (酰基), $-N$ (低级烷基) $_2$, $-N$ (酰基) $_2$;

R^7 和 R^9 独立地为氢, OR^2 , 烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, O -链烯基, 氯, 溴, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基;

R^8 为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘;

或者, R^7 与 R^9 , 或 R^8 与 R^{10} 可以一起形成 π 键;

X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第一个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVIII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立地为氢, OR^2 , 烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, O-链烯基, 氯, 溴, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5) R^8 为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘; 和 (6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第二个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVIII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物; (3) R^6 为烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二-(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^8 为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘; 和 (6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第三个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVIII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取

代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用时这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；(3) R^6 为烷基（包括低级烷基），链烯基，炔基，Br-乙烯基，羟基，O-烷基，O-链烯基，氯，溴，氟，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基，或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立地为氢， OR^2 ，烷基（包括低级烷基），链烯基，炔基，Br-乙烯基，O-链烯基，氯，溴，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(5) R^8 为 H；和(6) X 为 O，S， SO_2 或 CH_2 。

在第四个优选次级实施方案中，本发明提供了式 XVIII 的化合物或其可药用盐或前药，其中：(1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；(2) R^1 独立地为 H；磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用时这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；(3) R^6 为烷基（包括低级烷基），链烯基，炔基，Br-乙烯基，羟基，O-烷基，O-链烯基，氯，溴，氟，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基，或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立地为氢， OR^2 ，烷基（包括低级烷基），链烯基，炔基，Br-乙烯基，O-链烯基，氯，溴，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(5) R^8 为 H，烷基（包括低级烷基），氯，溴，或碘；和(6) X 为 O。

在第五个优选次级实施方案中，本发明提供了式 XVIII 的化合物或其可药用盐或前药，其中：(1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；(2) R^1 独立地为 H；磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离去基团，当体内施用时这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；(3) R^6 为烷基（包括低级烷基），链烯基，炔基，Br-乙烯基，羟基，O-烷基，O-链烯基，氯，溴，氟，碘， NO_2 ，氨基，低级烷基氨基

基, 或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^8 为 H; 和 (6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第六个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVIII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物; (3) R^6 为烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基, 或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^8 为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴, 或碘; 和 (6) X 为 O。

在第七个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVIII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 独立地为 H 或磷酸酯的化合物; (3) R^6 为烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基, 或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立地为氢, OR^2 , 烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, O-链烯基, 氯, 溴, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5) R^8 为 H; 和 (6) X 为 O。

在第八个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVIII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯; (3) R^6 为烷基 (包括低级烷基), 链烯基, 炔基, Br-乙烯基, 羟基, O-烷基, O-链烯基, 氯, 溴, 氟, 碘, NO_2 , 氨基, 低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立

地为 OR^2 ; (5) R^8 为 H; 和 (6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第九个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVIII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^8 为 H; 和 (6) X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

在第十个优选次级实施方案中, 本发明提供了式 XVIII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中: (1) 碱基为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基; (2) R^1 独立地为 H 或磷酸酯; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立地为 OR^2 ; (5) R^8 为 H; 和 (6) X 为 O。

在更优选的次级实施方案中, 本发明提供了式 XVII 的化合物或其可药用盐或前药, 其中:

(1) 碱基为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 O;

(1) 碱基为鸟嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 O;

(1) 碱基为胞嘧啶; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 O;

(1) 碱基为胸腺嘧啶; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 O;

(1) 碱基为尿嘧啶; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 O;

(1) 碱基为腺嘌呤; (2) R^1 为磷酸酯; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 O;

(1) 碱基为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为乙基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 O;

(1) 碱基为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为丙基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 O;

(1) 碱基为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为丁基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 O;

(1) 碱基为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 S;

(1) 碱基为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均

为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 SO_2 ; 或

(1) 碱基为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 均为羟基; (5) R^8 为氢; 和 (6) X 为 CH_2 。

本发明的 β -D-和 β -L-核苷能够抑制 HCV 聚合酶活性。这些核苷可以用本文详细描述的方法筛选它们体外抑制 HCV 聚合酶活性的能力。通过使用本文所述的测定方法或用其它证实性试验评价这些化合物, 可以很容易地测定它们的活性谱。

在一个实施方案中, 抗 HCV 化合物的效力是按照本文详细描述的方法用体外试验中使病毒的噬斑数减少 50% 所需化合物的浓度 (即化合物的 EC_{50}) 测定。在优选实施方案中, 按照下面文献中描述的聚合酶测定法测得化合物具有小于 15 或 10 微摩尔的 EC_{50} : Ferrari 等, *Jnl. of Vir.*, 73: 1649-1654, 1999; Ishii 等, *Hepatology*, 29: 1227-1235, 1999; Lohmann 等, *Jnl. of Bio. Chem.*, 274: 10807-10815, 1999; 或 Yamashita 等, *Jnl. of Bio. Chem.*, 273: 15479-15486, 1998.

活性化合物可以以给药接受者后能够直接或间接提供该母体化合物或者其本身显示活性的任何盐或前药形式。非限制性的实例是可药用盐 (或者称为“生理上可接受的盐”) 和其 5'-位或嘌呤或嘧啶碱基已被烷基化或酰化的化合物 (即“可药用前药”类)。另外, 这些修饰可以影响化合物的生物活性, 在某些情形下能够增强母体化合物活性。根据本文所述方法或本领域专业技术人员已知的其它方法制备此类盐或前药并测试其抗病毒活性, 可以很容易地评价上述结论。

II. 定义

在本文中, 除非另有说明, 所用术语烷基是指饱和的直链、支链或环状的伯、仲或叔烃, 典型的是 C_1 - C_{10} 这种烃, 且具体包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、环己基甲基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、和 2,3-二甲基丁基。此术语包括取代和未取代的烷基。可用于取代烷基的基团选自羟基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、磺酸酯、磷酸、磷酸酯或膦酸酯, 这些基团可以是未保护形式或根据需要加以保护, 这些是本领域技术人员已知的, 例如见 Greene 等人在 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 第二版, 1991 中所教

导, 该文在此引入作为参考。

本文所述的术语低级烷基, 除非特别说明, 是指饱和的直链、支链或者环状(如果适当的话, 例如环丙基)的 C_1 - C_4 烷基, 并且包括取代和未取代的形式。在本申请中, 除非另有说明, 当烷基为合适基团时, 优选低级烷基。同样, 当烷基或低级烷基是合适的基团时, 优选未取代形式的烷基或低级烷基。

术语烷基氨基或芳基氨基是指分别带有一个或两个烷基或芳基取代基的氨基。

本文所述术语“保护的”, 除另有说明外, 是指加在氧、氮或磷原子上以防止其进一步反应或用于其它目的而引入的基团。许多不同种类的氧和氮保护基是有机合成领域技术人员已知的。

本文所用术语芳基, 除非另有说明, 是指苯基、联苯基或萘基, 且优选苯基。该术语包括取代和未取代两种形式。芳基可以被一个或多个选自以下的基团取代: 羟基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、磺酸酯、磷酸、磷酸酯、或膦酸酯, 这些基团可以是未保护形式或根据需要加以保护, 这种保护作用是本领域技术人员已知的, 例如参见 Greene 等人的教导: Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 第二版, 1991。

术语烷芳基或烷基芳基是指带有芳基取代基的烷基。术语芳烷基或芳基烷基是指带有烷基取代基的芳基。

本文所用术语卤素包括氟、溴、碘、和氯。

术语嘌呤或嘧啶碱基包括但不限于腺嘌呤, N^6 -烷基嘌呤, N^6 -酰基嘌呤(其中的酰基为 $C(=O)$ (烷基, 芳基, 烷芳基或芳烷基), N^6 -苄基嘌呤, N^6 -卤代嘌呤, N^6 -乙烯基嘌呤, N^6 -炔基嘌呤, N^6 -酰基嘌呤, N^6 -羟基烷基嘌呤, N^6 -烷硫基嘌呤, N^2 -烷基嘌呤, N^2 -烷基-6-硫基嘌呤, 胸腺嘧啶, 胞嘧啶, 5-氟胞嘧啶, 5-甲基胞嘧啶, 6-氮杂嘧啶, 包括 6-氮杂胞嘧啶, 2-和/或 4-硫基嘧啶, 尿嘧啶, 5-卤代尿嘧啶, 包括 5-氟尿嘧啶, C^5 -烷基嘧啶, C^5 -苄基嘧啶, C^5 -卤代嘧啶, C^5 -乙烯基嘧啶, C^5 -炔基嘧啶, C^5 -酰基嘧啶, C^5 -羟烷基嘌呤, C^5 -酰氨基嘧啶, C^5 -氰基嘧啶, C^5 -硝基嘧啶, C^5 -氨基嘧啶, N^2 -烷基嘌呤, N^2 -烷基-6-硫代嘌呤, 5-氮杂胞苷基, 5-氮杂尿嘧啶基, 三唑并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 吡咯并嘧啶基, 和吡唑并嘧啶基。嘌呤碱基包括但不限于鸟嘌呤

呤、腺嘌呤、次黄嘌呤、2,6-二氨基嘌呤和6-氯嘌呤。必要或需要时,可以将碱基上的功能性氧和氨基团加以保护。适宜的保护基是本领域技术人员公知的,包括三甲基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯甲基、烷基、以及酰基如乙酰基和丙烯基,甲磺酰基和对-甲苯磺酰基。

术语酰基是指羧酸酯,其中酯基的非羰基部分选自直链、支链或环状的烷基或低级烷基,包括甲氧基甲基在内的烷氧基烷基,包括苄基在内的芳烷基,芳氧基烷基如苯氧基甲基,芳基包括任选被氯、溴、氟、碘、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基取代的苯基,磺酸酯如烷基或芳烷基磺酰基,包括甲磺酰基,一、二或三磷酸酯,三苯甲基或单甲氧基三苯甲基,取代苄基,三烷基甲硅烷基(例如二甲基-叔丁基甲硅烷基)或二苯基甲基甲硅烷基。酯中的芳基优先包括苯基。术语“低级酰基”是指其中的非羰基部分为低级烷基的酰基。

在本文中,所用术语“基本上没有”或“基本上不存在”是指核苷组分包含至少85或90%重量,优选95%-98%重量,更优选99%-100%重量所述核苷的指定对映体。在优选实施方案中,在本发明的方法与化合物中,所述化合物基本上不含对映体。

同样,术语“分离的”是指含有至少85或90%重量,优选95%-98%重量,更优选99%-100%重量所述核苷组分,剩余部分包括其它化学物质或对映体。

本文所用术语“独立地”表示独立使用的变量在每次使用时是独立变化的。例如,在化合物如 $R''XYR''$ 中,其中的 R'' 是“独立地为碳或氮”,则表示两个 R'' 可以同时为碳,两个 R'' 同时为氮,或者一个 R'' 为碳而另一个 R'' 为氮。

本文所用术语“宿主”是指病毒可以在其内复制的单细胞或多细胞生物体,包括细胞系和动物,优选人类。另一方面,宿主可以携带丙型肝炎病毒基因组部分,其复制或功能可以被本发明化合物改变。术语宿主具体指感染细胞,转染了全部或部分HCV基因组的细胞以及动物,尤其是灵长目动物(包括黑猩猩)和人。在本发明的大多数动物应用中,宿主是指人类患者。但在某些适应征下,本发明清楚地指出适用兽医领域(如黑猩猩)。

术语“可药用盐或前药”在本说明书中用于描述核苷化合物的任

何可药用盐形式（如酯，磷酸酯，酯或相关基团的盐），当给药于患者时它们能够提供核苷化合物。可药用盐包括由可药用的无机或有机碱与酸反应生成的盐。除了衍生自药物领域公知的多种其它酸的盐外，适宜的盐还包括衍生自碱金属如钾和钠、碱土金属如钙和镁的盐。可药用的前药是指在宿主中能代谢（例如水解或氧化）成本发明化合物的化合物。前药的典型实例包括活性化合物的官能团上带有生物不稳定性保护基的化合物。前药包括通过氧化、还原、胺化、脱胺化、羟基化、脱羟基化、水解、脱水、烷基化、脱烷基化、酰化、脱酰化、磷酸化、脱磷酸化而能生成活性化合物的化合物。本发明化合物具有抗 HCV 的抗病毒活性，或者可以代谢成显示出这种活性的化合物。

III. 核苷酸盐或前药制剂

在化合物具有足以形成稳定的无毒酸或碱盐的碱性或酸性强度情况下，所述化合物宜以可药用盐形式给药。可药用盐的实例是与能提供生理上可接受阴离子的酸形成的有机酸加成盐，例如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸和 α -甘油基磷酸盐。也可以形成合适的无机酸盐，包括硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

可药用盐可以使用本领域公知的标准方法制得，例如使具有足够碱性的化合物（例如胺）与能提供生理上可接受阴离子的合适酸反应。也可以制备羧酸的碱金属（例如钠、钾或锂）或碱土金属（例如钙）盐。

为了增加核苷的活性、生物利用度、稳定性或改变它们的其它性质，可以将本文所述的核苷以核苷前药的形式施用。许多核苷酸前药配体是已知的。总的来说，对核苷的一、二或三磷酸酯进行烷基化、酰基化或其它亲脂性修饰会增加核苷酸的稳定性。能够替换磷酸酯部分上一个或多个氢原子的取代基的实例为烷基，芳基，甾类，碳水化合物（包括糖），1,2-二酰基甘油和醇。许多这些基团记载在 R. Jones 和 N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 27 (1995), 1-17 中。这些化合物都可以与本文公开的核苷联用以达到预期效果。

活性核苷也可以以 5'-磷酸醚 (phosphoether) 脂或 5'-醚脂的形式提供，参见下列文献所述（并且在此引入它们作为参考）：Kucera, L. S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E. K., D.L.W., 和 C. Piantadosi. 1990. “抑制感染性 HIV-1 产生和诱导缺陷病毒形成的

新型膜相互作用醚脂类”, AIDS Res. Hum. Retro Viruses. 6:491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L. Meyer, F. Gumus, J.R. Surles, K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N. Iyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi, 和 E.J. Modest. 1991, “新的醚脂核苷共轭物的合成及其抗 HIV 活性评价”, J. Med. Chem. 34:1408.1414; Hosteller, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M. T. van Wijk, 和 H. van den Bosch. 1992, “3'-脱氧胸腺嘧啶二磷酸酯二肉豆蔻酰基甘油 (3'-脱氧胸腺嘧啶的脂类前药)对 CEM 和 HT4-6C 细胞中人 1 型免疫缺陷病毒复制的极强抑制作用”, Antimicrob. Agents Chemother. 36:2025.2029; Hostetler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch, 和 D.D. Richman, 1990. “叠氮基胸苷和其它抗病毒核苷的磷脂类似物的合成与抗逆转录病毒活性”, J. Biol. Chem. 265:61127.

多篇美国专利公开了能够与核苷共价结合, 优选与核苷 5'-OH 位共价结合的适当亲脂性取代基或亲脂性制剂, 这些美国专利的非限制性实例包括 USP 5,149,794 (1992 年 9 月 22 日, Yatvin 等); 5,194,654 (1993 年 3 月 16 日, Hostetler 等), 5,223,263 (1993 年 6 月 29 日, Hostetler 等); 5,256,641 (1993 年 10 月 26 日, Yatvin 等); 5,411,947 (1995 年 5 月 2 日, Hostetler 等); 5,463,092 (1995 年 10 月 31 日, Hostetler 等); 5,543,389 (1996 年 8 月 6 日, Yatvin 等); 5,543,390 (1996 年 8 月 6 日, Yatvin 等); 5,543,391 (1996 年 8 月 6 日, Yatvin 等); 和 5,554,728 (1996 年 9 月 10 日; Basava 等), 所有这些文献在此引入作为参考。一些外国专利申请也公开了可以连接到本发明核苷三高度亲脂性取代基或亲脂性制剂, 包括 WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0350287, EP 93917054.4 和 WO 91/19721.

IV. 联合给药或交替给药疗法

人们已经认识到, 在长时间用抗病毒剂治疗后会出现抗药性的 HCV 变体。抗药性最典型的是因编码病毒复制所用酶的基因突变而造成的。通过联合或交替给药本发明化合物与第二种甚至第三种能诱导不同于主药所引起的突变的抗病毒剂, 可以延长、增强或恢复所述抗 HCV

感染药物的效力。或者,通过这种联合或交替给药治疗可以改变药物的药代动力学、生物分布或其它参数。总的来说,较之交替给药疗法通常更优选联合给药疗法,因为后一种方法会对病毒同时产生多重作用。

可以与本文所述化合物联合使用的抗病毒剂的非限制性实例包括:

(1) 干扰素和/或利巴韦林 (Battaglia, A.M. 等, Ann. Pharmacother. 34: 487-494, 2000); Berenguer, M. 等, Antivir. Ther. 3(Suppl. 3): 125-136, 1998);

(2) 基于底物的 NS3 蛋白酶抑制剂 (Attwood 等, 抗病毒肽衍生物, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood 等, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 10:259-273, 1999; Attwood 等, 作为抗病毒剂的氨基酸衍生物的制备与应用, 德国专利公开 DE 19914474; Tung 等, 丝氨酸蛋白酶, 特别是丙型肝炎病毒 NS3 蛋白酶的抑制剂, PCT W098/17679), 包括 α -酮酰胺和胍基脲类在内, 以及末端为亲电体如硼酸或磷酸酯的抑制剂. Llinas-Brunet 等, 丙型肝炎抑制剂肽类似物, WO 99/07734;

(3) 非底物基抑制剂, 如 2,4,6-三羟基-3-硝基-苯甲酰胺衍生物 (Sudo, K. 等, Biochemical and Biophysical Research Communications, 238:643-647, 1997; Sudo, K. 等, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 9:186, 1998), 包括 RD3-4082 和 RD3-4078, 前者在酰胺上被 14 碳链取代, 后者加工对-苯氧基苯基基团;

(4) 在 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5N 底物的反相 HPLC 测定中显示出适当抑制作用的噻唑烷衍生物 (Sudo, K. 等, Antiviral Research 32:9-18, 1996), 尤其是化合物 RD-1-6250 (具有长链取代基的稠合肉桂酰部分), RD4 6205 和 RD4 6193;

(5) 噻唑烷类和 N-苯甲酰苯胺类, 见 Kakiuchi N. 等, J. EBS Letters 421:217-220; Takeshita N. 等, Analytical Biochemistry 247:242-246, 1997;

(6) 自链霉菌发酵培养肉汤中分离得到的在 SDS-PAGE 和放射自显影测定中具有抗 HCV 蛋白酶活性的菲醌, Sch 6831 (Chu M. 等,

Tetrahedron Letters 37: 7229-7232, 1996), 和自真菌灰棕黄青霉中分离得到的 Sch 351633, 该化合物在闪烁亲近测定法中显示出活性 (Chu M. 等, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952);

(7) 基于大分子水蛭素 C (由水蛭分离得到) 的选择性 NS3 抑制剂 (Qasim M.A. 等, Biochemistry 36:1598-1607, 1997);

(8) HCV 解旋酶抑制剂 (Diana G.D. 等, 用于治疗丙型肝炎的化合物、组合物和方法, 美国专利 5,633,358; Diana G.D. 等, 哌啶衍生物、其药物组合物以及它们在治疗丙型肝炎方面的应用, PCT W0 97/36554);

(9) HCV 聚合酶抑制剂如核苷酸类似物、胶霉毒素 (Ferrari R. 等, Journal of Virology 73:1649-1654, 1999) 和天然产物浅蓝菌素 (Lohmann V. 等, Virology 249:108-118, 1998);

(10) 与 HCV 中 5'-非编码区 (NCR) 序列延伸互补的反义磷酸寡脱氧核苷酸 (S-ODN) (Alt M. 等, Hepatology 22:707-717, 1995), 或包括 NCR 3'末端的核苷酸 326-348 和位于 HCV RNA 核心编码区的核苷酸 371-388 (Alt M. 等, Archives of Virology 142:589-599, 1997; Galderisi U. 等, Journal of Cellular Physiology 181:25-257, 1999);

(11) IRES-依赖性翻译抑制剂 (Ikeda N 等, 预防和治疗丙型肝炎用的药剂, 日本专利公开 JP-08268890; Kai Y. 等, 病毒性疾病的预防与治疗, 日本专利公开 JP-10101591);

(12) 抗核酸酶核酶 (Maccjak D.J. 等, Hepatology 30 abstract 995, 1999); 和

(13) 其它各种化合物, 包括 1-氨基-烷基环己烷类 (Gold 等的美国专利 6,034,134), 烷基脂类 (Chojkier 等的美国专利 5,922,757), 维生素 E 和其它抗氧化剂 (Chojkier 等的美国专利 5,922,757), 角鲨烯、金刚烷胺和胆汁酸 (Ozeki 等的美国专利 5,846,964), N-(膦酰基乙酰基)-L-天冬氨酸, (Diana 等的美国专利 5,830,905), 苯二甲酰胺类 (Diana 等的美国专利 5,633,388), 多腺苷酸衍生物 (Wang 等人的美国专利 5,496,546), 2',3'-二脱氧肌苷 (Yarchoan 等人的美国专利 5,026,687), 以及苯并咪唑类 (Colacino 等人的美国专利

5,891,874)。

V. 药物组合物

感染 HCV 的宿主(包括人在内)或其基因片段可以通过对患者施用存在于可药用载体或稀释剂中的有效量的活性化合物或其可药用前药或盐进行治疗。活性物质可以以液体或固体形式经任何适当的途径给药,例如通过口服、非肠道、静脉内、真皮内、皮下或局部途径给药。

就 HCV 而言,化合物的优选剂量为每天每千克体重约 1-50mg,优选 1-20mg,更常见的为每天每千克体重受药者 0.1 - 约 100mg。根据要给用的母体核苷重量,可以推算出可药用盐和前药的有效剂量范围。如果所述盐或前药本身显示活性,则可以如上所述根据所用盐或前药的重量,或者应用本领域技术人员已知的其它方法计算有效剂量。

化合物宜以合适的单位剂量形式给药,包括但不限于每单位剂型中含有 7-3000mg,有效 70-1400mg 活性成分的单位剂量形式。通常适宜的是 50-1000mg 的口服剂量。

理想的是,给药活性成分后应能使活性化合物的血药浓度峰值达到约 0.2 - 70 μ M,优选约 1.0 - 10 μ M。为此可以通过静脉注射 0.1 - 5%活性成分溶液(任选存在于生理盐水中)或者给药活性成分的药团形式实现。

药物组合物中活性化合物的浓度依据药物的吸收、失活和排泄速率以及本领域技术人员已知的其它因素而定。应当指出的是,剂量值还随所缓解病症的严重程度而变化。进一步应当理解的是,对于任何一个具体患者,根据个体需要以及给药人员或监督给药组合物人员的职业判断,应该随时调整具体用药剂量和方案,此处给出的浓度范围仅仅是举例性的,不能用来限制所要求保护组合物的范围或实施。活性成分可以一次给药,或者细分成多个小剂量在不同的间隔时间给药。

活性化合物的优选给药方式是口服。口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用载体。它们可以包封在胶囊内,或者压制成片剂。对于口服治疗给药,可以将活性化合物掺入到赋形剂中,以片剂、锭剂或胶囊剂形式使用。作为组合物中的一部分,还可以包含可药用的粘合剂和/或辅料物质。

片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可含有任何一种下列成分或类似性质的化合物：粘合剂如微晶纤维素、黄耆胶或明胶；赋形剂如淀粉或乳糖，崩解剂如藻酸、Primogel 或玉米淀粉；润滑剂如硬脂酸镁或Sterotes；助流剂如胶体二氧化硅；甜味剂如蔗糖或糖精；或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或柑橘调味品。当单位剂型是胶囊时，除了上述种类物质外，它还可以含有液体载体如脂肪油。另外，单位剂型还可含有能改变剂量单位之物理形态的其它各种物质，例如糖、虫胶或其它肠溶剂的包衣物。

化合物可以作为酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂或口香糖等制剂的组分给药。除活性成分外，糖浆剂还可以含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、染料和着色剂以及矫味品。

化合物或其可药用前药或盐还可以与不会影响预期活性的其它活性物质混合，或者与能增补其预期活性的物质混合，这些物质如抗生素、抗真菌剂、抗炎症剂、或其它抗病毒剂（包括其它核苷化合物）。用于非肠道、真皮内、皮下或局部给药的溶液剂或混悬剂可以包含下列组分：无菌稀释剂如注射用水、生理盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成性溶剂；抗菌剂如苧醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂如乙二胺四乙酸；缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐以及渗透压调节剂如氯化钠或葡萄糖。非肠道制剂可以包封在安瓿、一次性注射器或用玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

如果静脉内给药，优选的载体是生理盐水或磷酸缓冲盐水(PBS)。

在优选实施方案中，活性化合物与能保护化合物防止其在体内快速消除的载体一同配制，例如制成缓释剂，包括植入剂或微囊给药系统。可以使用生物可降解的、生物相容聚合物，如乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚酞类、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。此类制剂的制备方法对本领域技术人员而言是显而易见的。这些物质还可以从 Alza Corporation 购得。

脂质体混悬剂（包括靶向病毒抗原单克隆抗体感染细胞的脂质体）也是优选的可药用载体。这些制剂可以按照本领域技术人员已知的方法制备，例如见美国专利 4,522,811 所述（其全部内容在此引入作为参考）。例如，脂质体制剂的制备包括在无机溶剂中溶解合适的脂类

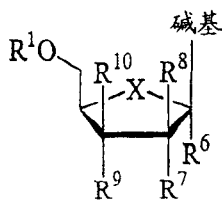
(如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、硬脂酰磷脂酰胆碱、二十烷酰基磷脂酰胆碱和胆固醇)，然后蒸发，在容器的表面上留下干燥脂薄膜。之后向容器中加入活性化合物或其一磷酸酯、二磷酸酯和/或三磷酸酯衍生物的水溶液。随后用手转动容器使脂类物质从容器壁上脱落并分散到脂类聚集物中，由此形成脂质体混悬液。

VI. 活性化合物的制备方法

本发明的核苷化合物可以用本领域已知的任何方法合成。特别是，本发明核苷的合成可以通过先烷基化适当修饰的糖、然后再糖基化的方式或者先进行糖基化、之后再烷基化核苷的方式完成。下列非限制性实施方案举例说明获得本发明核苷化合物的一些通用方法。

A. 1'-C-支链化核苷化合物的全合成

具有下式结构的 1'-C-支链化核糖核苷化合物可以用下列通用方法之一制备：



其中 BASE 为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；

R⁷ 和 R⁹ 独立地为氢，OR²，羟基，烷基（包括低级烷基），叠氮基，氰基，链烯基，炔基，Br-乙烯基，-C(O)O(烷基)，-C(O)O(低级烷基)，-O(酰基)，-O(低级酰基)，-O(烷基)，-O(低级烷基)，-O(链烯基)，氯，溴，碘，NO₂，NH₂，-NH(低级烷基)，-NH(酰基)，-N(低级烷基)₂，-N(酰基)₂；

R⁸ 和 R¹⁰ 独立地为 H，烷基（包括低级烷基），氯，溴或碘；

或者，

R⁷ 与 R⁹、R⁷ 与 R¹⁰、R⁸ 与 R⁹ 或 R⁸ 与 R¹⁰ 可以一起形成π键；

R¹ 和 R² 独立地为 H；磷酸酯（包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药）；酰基（包括低级酰基）；烷基（包括低级烷基）；磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基，和苄基，其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；糖；肽；胆固醇；或其它可药用的离

去基团，当体内施用时这种基团能提供其中 R^1 或 R^2 独立地为 H 或磷酸酯的化合物；

R^6 为烷基，氯-、溴-、氟-、或碘-烷基（即 CF_3 ），链烯基，或炔基（即烯丙基）；和

X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

1) 以内酯为原料进行修饰

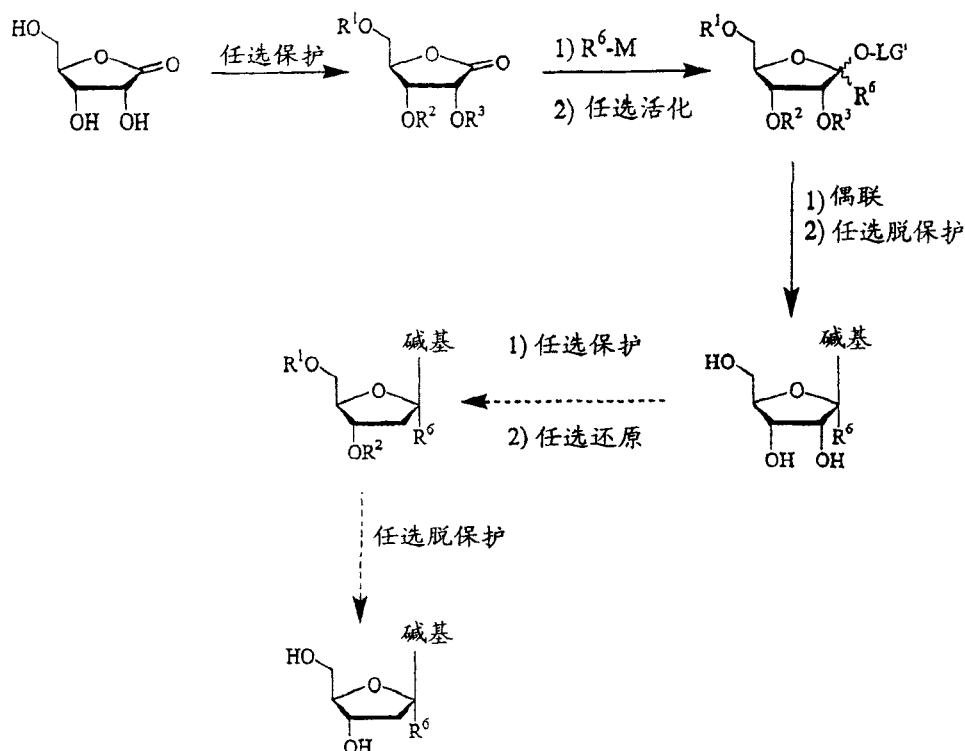
本方法的关键原料是适当取代的内酯。这些内酯可以是市售品或者用任何已知方法制备，包括标准的差向异构化、取代和环化方法等方法。它们任选用合适的保护基保护，例如用酰基或甲硅烷基保护，引入这些保护基的方法是本领域技术人员公知的[参见 Greene 等人的教导：有机合成中的保护基，John Wiley and Sons，第二版，1991]。被护内酯然后可以与合适的偶联剂在适当温度和适当非质子溶剂进行偶联，生成 1'-烷基化糖，这些偶联剂例如有机金属碳亲核试剂，如格式试剂，有机锂、二烷基铜锂或 R^6-SiMe_3 /TBAF。

如 Townsend 所教导(核苷与核苷酸化学，Plenum Press，1994)，任选活化的糖然后可以用本领域公知的方法与 BASE 偶联。例如，适当温度下，在适当溶剂中，利用路易斯酸（如四氯化锡、四氯化钛或三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯）可以将酰化的糖偶联到甲硅烷基化的碱基上。

随后所得核苷可以用本领域公知的方法脱保护[参见 Greene 等人的教导：有机合成中的保护基，John Wiley and Sons，第二版，1991]。

在具体实施方案中，需要 1'-C-支链化核苷。核苷的合成见路线 1 所示。另一方面，也需要脱氧核苷。为获得这些核苷，可以任选地将所生成的核苷用本领域公知的方法保护[参见 Greene 等人的教导：有机合成中的保护基，John Wiley and Sons，第二版，1991]；然后用合适的还原剂还原 2'-OH。可选择的是，为促进还原作用，可以对 2'-OH 加以活化；即通过 Barton 还原进行。

路线1



2. 制备 1'-C-支链化核苷的另一方法

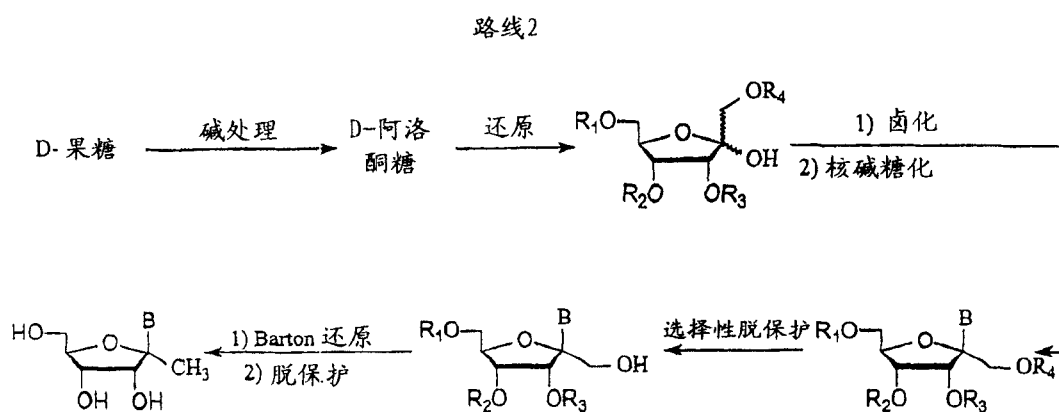
此方法的关键原料是适当取代的己糖。这些己糖可以是市售品或者用包括标准差向异构化（如碱处理）、取代和偶联技术在内的任何已知方法制备[参见 Townsend 的教导：核苷与核苷酸化学，Plenum Press, 1994]，己糖可以选择性加以保护以得到合适的呋喃己糖。

1'-羟基可以任选地活化成合适的离去基团，例如通过酰化或卤代反应分别形成酰基或氯、溴、氟、碘的离去基团。如 Townsend 所教导（核苷与核苷酸化学，Plenum Press, 1994）任选活化的糖然后可以用本领域公知的方法偶联到 BASE 上。例如，适当温度下，在适当溶剂中，利用路易斯酸（如四氯化锡、四氯化钛或三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯）可以将酰化的糖偶联到甲硅烷基化的碱基上。或者，在三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯存在下可以将卤代-糖与甲硅烷基化的碱基进行偶联。

1'-CH₂-OH 如果是被护形式则可以用本领域公知的方法选择性脱保护。所得伯羟基随后可以进行官能化以形成各种不同的 C-支链核苷。例如，伯羟基可以用合适的还原剂还原产生甲基。或者，为了促进反应，羟基可以在还原之前先加以活化，亦即通过 Barton 还原进行。

在另一可供选择的实施方案中，伯羟基可以先氧化成醛，然后在适当温度和适当非质子溶剂存在下与碳亲核试剂（如格式试剂，有机锂、二烷基铜锂或 $R^6-SiMe_3/TBAF$ ）进行偶联。

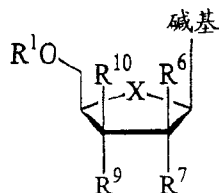
在具体实施方案中，需要 1'-C-支链化核糖核苷。核糖核苷的合成见路线 2 所示。另一方面也需要脱氧核糖核苷。为获得这些核苷，可以任选地将所生成的核糖核苷用本领域公知的方法脱保护[参见 Greene 等人的教导：有机合成中的保护基，John Wiley and Sons，第二版，1991]；然后用合适的还原剂还原 2'-OH。可选择的是，为了促进还原作用，可以对 2'-OH 加以活化；即通过 Barton 还原进行。



另外，与本发明化合物相对应的 L-对映体可以以相应的 L-糖或核苷 L-对映体为原料按照相同的通用方法 (1 或 2) 制备。

B. 2'-C-支链化核苷的全合成

具有下式结构的 2'-C-支链化核糖核苷化合物可以用下述通用方法之一制备：



其中 BASE 为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；

R^7 和 R^9 独立地为氢， OR^7 ，羟基，烷基（包括低级烷基），叠氮基，氰基，链烯基，炔基，Br-乙烯基， $-C(=O)O$ (烷基)， $-C(=O)O$ (低级烷基)， $-O$ (酰基)， $-O$ (低级酰基)， $-O$ (烷基)， $-O$ (低级烷基)， $-O$ (链烯基)，

氯, 溴, 碘, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}$ (低级烷基), $-\text{NH}$ (酰基), $-\text{N}$ (低级烷基)₂, $-\text{N}$ (酰基)₂;

R^{10} 为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘;

或者, R^7 与 R^9 或 R^7 与 R^{10} 可以一起形成 π 键;

R^1 和 R^2 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 或 R^2 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

R^6 为烷基, 氯-、溴-、氟-、或碘-烷基 (即 CF_3), 链烯基, 或炔基 (即烯丙基); 和

X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

1) 用适当修饰的糖糖基化核碱

本方法的关键原料是具有 2'-OH 和 2'-H、且带有适当离去基团 (LG) 的适当取代糖, 这种离去基团例如为酰基或氯、溴、氟或碘。这些糖可以是市售品或者用任何已知方法制备, 包括标准的差向异构化、取代、氧化和还原方法。取代糖然后可以在相容的溶剂中于适当温度下用合适的氧化剂氧化, 生成 2'-修饰糖。可能的氧化剂为 Jones 试剂 (铬酸与硫酸的混合物), Collins 试剂 (联吡啶 Cr(VI) 氧化物), Corey 试剂 (氯铬酸吡啶翁)、重铬酸吡啶翁, 酸式重铬酸盐, 高锰酸钾, MnO_2 , 四氧化钼, 相转移催化剂如负载在聚合物上的铬酸或高锰酸盐, Cl_2 -吡啶, H_2O_2 -钼酸铵, NaBrO_2 -CAN, NaOCl/HOAc , 亚铬酸铜, 氧化铜, 阮氏镍, 乙酸钨, Meerwin-Pondorf-Verley 试剂 (在其它酮存在下的叔丁醇铝) 和 N-溴代琥珀酰亚胺。

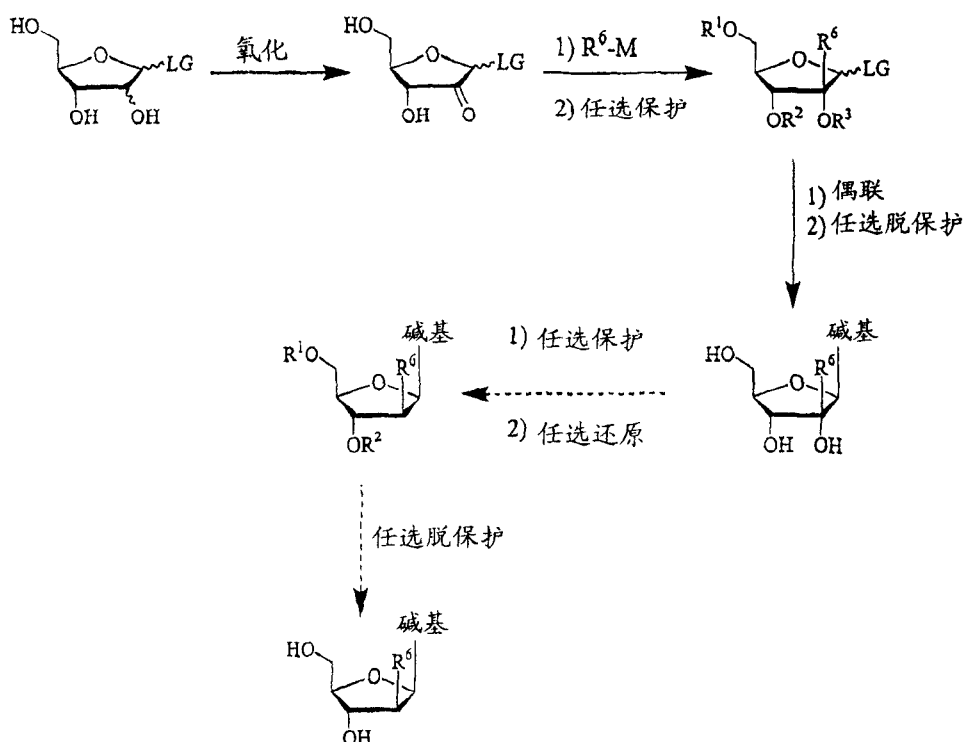
然后在适当温度和合适的非质子溶剂存在下, 偶联有机金属碳亲核试剂 (如格式试剂, 有机锂、二烷基铜锂或 $\text{R}^6\text{-SiMe}_3/\text{TBAF}$) 与酮, 生成 2'-烷基化糖。烷基化的糖可以任选地用适当保护基保护, 优选使用酰基或甲硅烷基基团, 保护采用本领域技术人员公知的方法进行 [参见 Greene 等人的教导: 有机合成中的保护基, John Wiley and Sons, 第二版, 1991]。

正如 Townsend 核苷与核苷酸化学, Plenum Press, 1994 中所教导, 任选保护的糖然后可以用本领域技术人员公知的方法与 BASE 偶联。例如, 适当温度下, 在合适的溶剂中, 利用路易斯酸 (如四氯化锡、四氯化钛或三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯) 可以将酰化的糖偶联到甲硅烷基化的碱基上。或者, 在三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯存在下可以将卤代-糖偶联到甲硅烷基化的碱基上。

随后可以用本领域公知的方法脱保护所得核苷 [参见 Greene 等人的教导: 有机合成中的保护基, John Wiley and Sons, 第二版, 1991]。

在具体实施方案中, 需要 2'-C-支链化核糖核苷。核糖核苷的合成见路线 3 所示。另一方面, 也需要脱氧核糖核苷。为获得这些核苷, 可以任选地将所生成的核苷用本领域公知的方法保护 [参见 Greene 等人的教导: 有机合成中的保护基, John Wiley and Sons, 第二版, 1991]; 然后用合适的还原剂还原 2'-OH。可选择的是, 为促进还原作用, 可以对 2'-羟基加以活化; 即通过 Barton 还原进行。

路线3



2. 修饰预形成的核苷

此方法的关键原料是具有 2'-OH 和 2'-H 的适当取代核苷。这些核

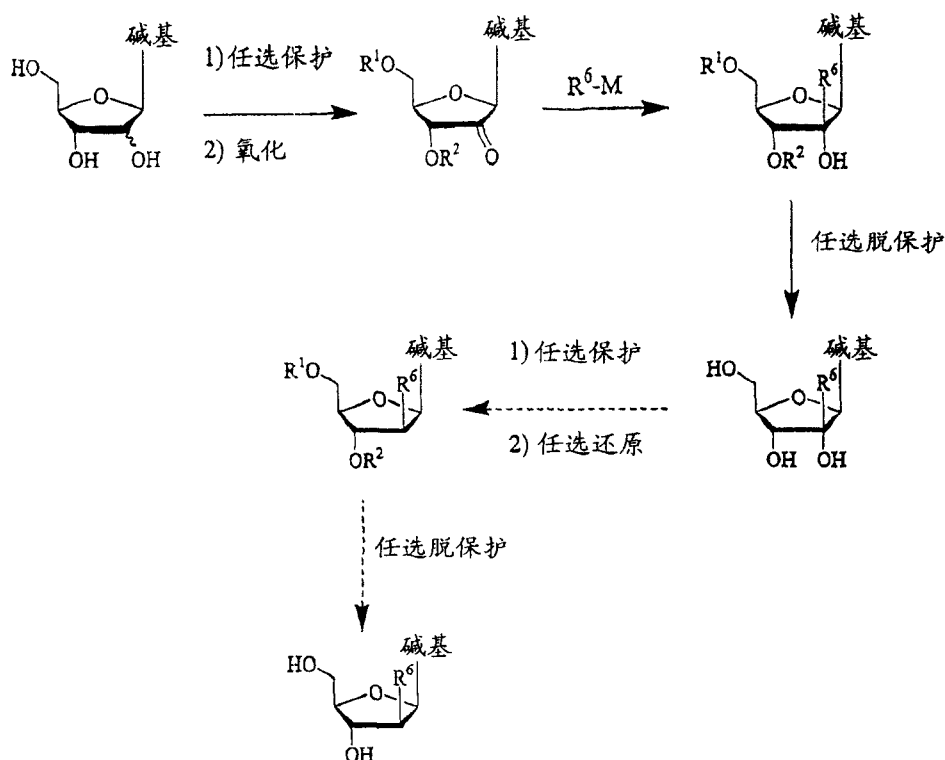
昔可以是市售品或者可以用包括偶联技术在内的任何已知方法制备。所述核苷可以任选地用合适的保护基保护, 优选使用酰基或甲硅烷基基团, 保护采用本领域技术人员公知的方法进行[参见 Greene 等人的教导: 有机合成中的保护基, John Wiley and Sons, 第二版, 1991]。

适当保护的核苷然后可以在相容的溶剂中于适当温度下用合适的氧化剂氧化, 生成 2'-修饰糖。可能的氧化剂为 Jones 试剂(铬酸与硫酸的混合物), Collins 试剂(联吡啶 Cr(VI) 氧化物), Corey 试剂(氯铬酸吡啶翁)、重铬酸吡啶翁, 酸式重铬酸盐, 高锰酸钾, MnO_2 , 四氧化钇, 相转移催化剂如负载在聚合物上的铬酸或高锰酸盐, Cl_2 -吡啶, H_2O_2 -钼酸铵, NaBrO_2 -CAN, NaOCl/HOAc , 亚铬酸铜, 氧化铜, 阮氏镍, 乙酸钼, Meerwin-Pondorf-Verley 试剂(在其它酮存在下的叔丁醇铝)和 N-溴代琥珀酰亚胺。

随后可以用本领域公知的方法脱保护所得核苷[参见 Greene 等人的教导: 有机合成中的保护基, John Wiley and Sons, 第二版, 1991]。

在具体实施方案中, 需要 2'-C-支链化核糖核苷。核糖核苷的合成见路线 4 所示。另一方面, 也需要脱氧核糖核苷。为获得这些核苷, 可以任选地将所生成的核糖核苷用本领域公知的方法保护[参见 Greene 等人的教导: 有机合成中的保护基, John Wiley and Sons, 第二版, 1991]; 然后用合适的还原剂还原 2'-OH。可供选择的是, 为促进还原作用, 可以对 2'-羟基加以活化; 即通过 Barton 还原进行。

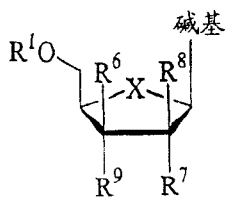
路线4



在本发明的另一实施方案中，需要 L-对映体。因此，本发明化合物的 L-对映体可以以相应的 L-糖或核苷 L-对映体为原料按照相同的上述通用方法制备。

C. 3'-支链化核苷的全合成

具有下式结构的 3'-C-支链化核糖核苷化合物可以用下述通用方法之一制备：



其中 BASE 为本文所定义的嘌呤或嘧啶碱基；

R^7 和 R^9 独立地为氢， OR^2 ，羟基，烷基（包括低级烷基），叠氮基，氰基，链烯基，炔基，Br-乙烯基， $-C(=O)O$ (烷基)， $-C(=O)O$ (低级烷基)， $-O$ (酰基)， $-O$ (低级酰基)， $-O$ (烷基)， $-O$ (低级烷基)， $-O$ (链烯基)，氯，溴，碘， NO_2 ， NH_2 ， $-NH$ (低级烷基)， $-NH$ (酰基)， $-N$ (低级烷基) $_2$ ， $-N$ (酰基) $_2$ ；

R^8 为 H, 烷基 (包括低级烷基), 氯, 溴或碘;

或者, R^7 与 R^9 或 R^8 与 R^9 可以一起形成 π 键;

R^1 和 R^2 独立地为 H; 磷酸酯 (包括一磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯或稳定的磷酸酯前药); 酰基 (包括低级酰基); 烷基 (包括低级烷基); 磺酸酯包括烷基或芳烷基磺酰基、包括甲磺酰基, 和苄基, 其中的苄基任选被一个或多个本文所给出的芳基定义中描述的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 糖; 肽; 胆固醇; 或其它可药用的离去基团, 当体内施用这种基团能提供其中 R^1 或 R^2 独立地为 H 或磷酸酯的化合物;

R^6 为烷基, 氯-、氟-、溴-、或碘-烷基 (即 CF_3), 链烯基, 或炔基 (即烯丙基); 和

X 为 O, S, SO_2 或 CH_2 。

1. 用适当修饰的糖糖基化核碱

本方法的关键原料是具有 3'-OH 和 3'-H、且带有适当离去基团 (LG) 的适当取代糖, 这种离去基团例如为酰基或氯、溴、氟或碘。这些糖可以是市售品或者用任何已知方法制备, 包括标准的差向异构化、取代、氧化和还原方法。取代糖然后可以在相容的溶剂中于适当温度下用合适的氧化剂氧化, 生成 3'-修饰糖。可能的氧化剂为 Jones 试剂 (铬酸与硫酸的混合物), Collins 试剂 (联吡啶 Cr(VI) 氧化物), Corey 试剂 (氯铬酸吡啶翁)、重铬酸吡啶翁, 酸式重铬酸盐, 高锰酸钾, MnO_2 , 四氧化钼, 相转移催化剂如负载在聚合物上的铬酸或高锰酸盐, Cl_2 -吡啶, H_2O_2 -钼酸铵, $NaBrO_2$ -CAN, $NaOCl/HOAc$, 亚铬酸铜, 氧化铜, 阮氏镍, 乙酸钼, Meerwin-Pondorf-Verley 试剂 (在其它酮存在下的叔丁醇铝) 和 N-溴代琥珀酰亚胺。

然后在适当温度和合适的非质子溶剂存在下, 偶联有机金属碳亲核试剂 (如格式试剂, 有机锂、二烷基铜锂或 $R^6-SiMe_3/TBAF$) 和酮, 生成 3'-C-支链化糖。3'-C-支链化糖可以任选地用适当保护基保护, 优选使用酰基或甲硅烷基基团, 保护采用本领域技术人员公知的方法进行 [参见 Greene 等人的教导: 有机合成中的保护基, John Wiley and Sons, 第二版, 1991]。

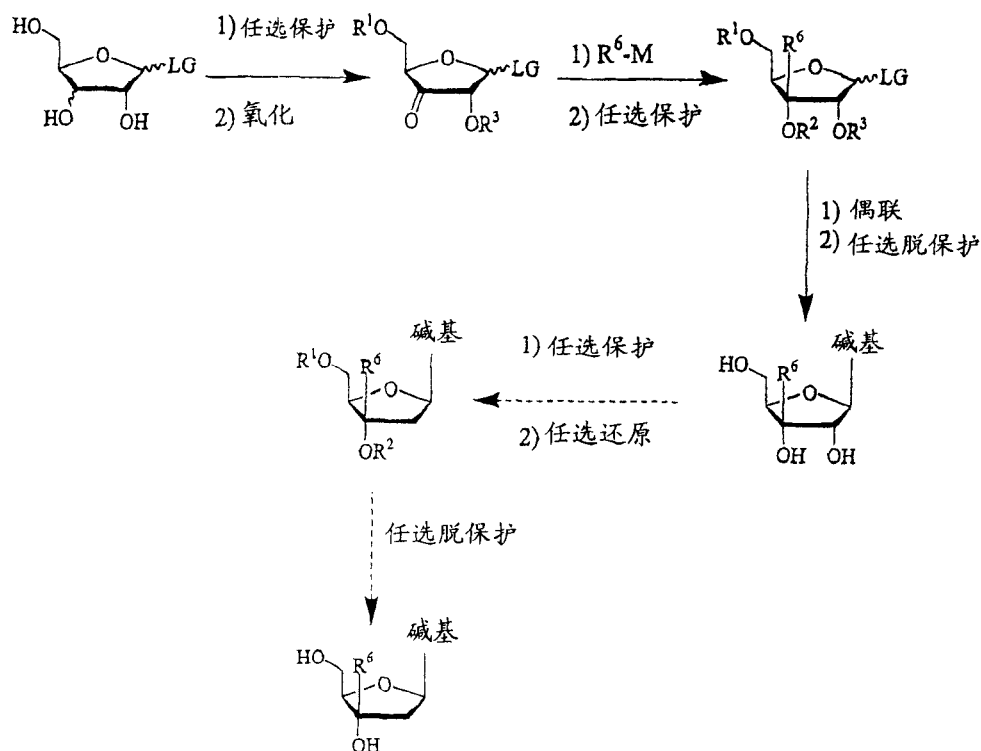
正如 Townsend 所教导 (核苷与核苷酸化学, Plenum Press, 1994), 任选保护的糖然后可以用本领域技术人员公知的方法与 BASE

偶联。例如，适当温度下，在合适的溶剂中，利用路易斯酸（如四氯化锡、四氯化钛或三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯）可以将酰化的糖偶联到甲硅烷基化的碱基上。或者，在三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯存在下可以将卤代-糖偶联到甲硅烷基化的碱基上。

随后可以用本领域公知的方法脱保护所得核苷[参见 Greene 等人的教导：有机合成中的保护基，John Wiley and Sons，第二版，1991]。

在具体实施方案中，需要 3'-C-支链化核糖核苷。核糖核苷的合成见路线 5 所示。另一方面，也需要脱氧核糖核苷。为获得这些核苷，可以任选地将所生成的核苷用本领域公知的方法保护[参见 Greene 等人的教导：有机合成中的保护基，John Wiley and Sons，第二版，1991]；然后用合适的还原剂还原 2'-OH。可选择的是，为促进还原作用，可以对 2'-羟基加以活化；即通过 Barton 还原进行。

路线5



2. 修饰预形成的核苷

此方法的关键原料是具有 3'-OH 和 3'-H 的适当取代核苷。这些核苷可以是市售品或者可以用包括标准偶联技术在内的任何已知方法制备。所述核苷可以任选地用合适的保护基保护，优选使用酰基或甲硅

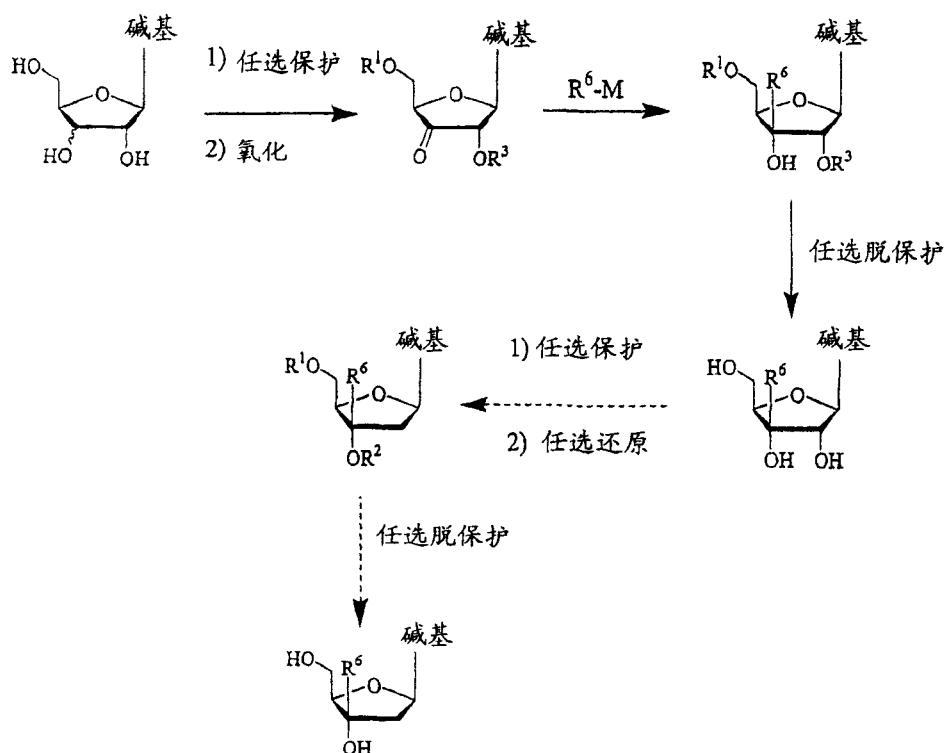
烷基基团，保护采用本领域技术人员公知的方法进行[参见 Greene 等人的教导：有机合成中的保护基，John Wiley and Sons，第二版，1991]。

适当保护的核苷然后可以在相容的溶剂中于适当温度下用合适的氧化剂氧化，生成 2'-修饰糖。可能的氧化剂为 Jones 试剂(铬酸与硫酸的混合物)，Collins 试剂(联吡啶 Cr(VI)氧化物)，Corey 试剂(氯铬酸吡啶翁)、重铬酸吡啶翁，酸式重铬酸盐，高锰酸钾， MnO_2 ，四氧化钼，相转移催化剂如负载在聚合物上的铬酸或高锰酸盐， Cl_2 -吡啶， H_2O_2 -钼酸铵， NaBrO_2 -CAN， NaOCl/HOAc ，亚铬酸铜，氧化铜，阮氏镍，乙酸钼，Meerwin-Pondorf-Verley 试剂(在其它酮存在下的叔丁醇铝)和 N-溴代琥珀酰亚胺。

随后可以用本领域公知的方法脱保护所得核苷[参见 Greene 等人的教导：有机合成中的保护基，John Wiley and Sons，第二版，1991]。

在具体实施方案中，需要 3'-C-支链化核糖核苷。这些核糖核苷的合成见路线 6 所示。另一方面，也需要脱氧核糖核苷。为获得这些核苷，可以任选地将所生成的核糖核苷用本领域公知的方法保护[参见 Greene 等人的教导：有机合成中的保护基，John Wiley and Sons，第二版，1991]；然后用合适的还原剂还原 2'-OH。可供选择的是，为促进还原作用，可以对 2'-羟基加以活化；即通过 Barton 还原进行。

路线6



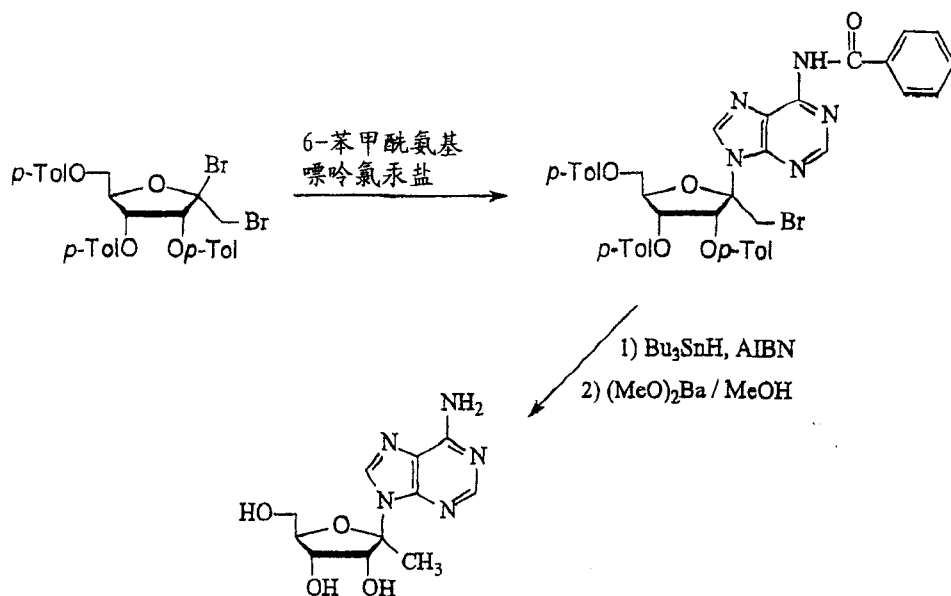
在本发明的另一实施方案中，需要 L-对映体。为此，本发明化合物的 L-对映体可以以相应的 L-糖或核苷 L-对映体为原料按照相同的上述通用方法制备。

实施例

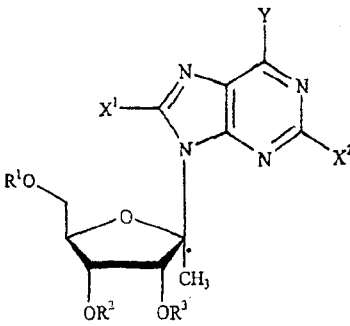
实施例 1: 经 6-氨基-9-(1-脱氧-呋喃阿洛酮糖基) 嘌呤制备 1'-C-甲基腺嘌呤核苷 (riboadenine)

作为另一种可选择的制备方法，标题化合物还可以按照公开方法制备 (J. Farkas, 和 F. Sorm, “核酸组分及其类似物. XCIV. 6-氨基-9-(1-脱氧-β-D-呋喃阿洛酮糖基) 嘌呤”, Collect. Czech. Chem. Commun. 1967, 32, 2663-2667. J. Farkas”, Collect. Czech. Chem. Commun. 1966, 31, 1535) (路线 7)。

路线7



按照类似方法，但使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基，可以制得下列式 I 核苷化合物。



(I)

其中:

R^1	R^2	R^3	X^1	X^2	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH_2
H	H	H	H	H	NH-环丙基
H	H	H	H	H	NH-甲苯
H	H	H	H	H	NH-乙苯
H	H	H	H	H	NH-乙酰基
H	H	H	H	H	OH
H	H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	H	OBt
H	H	H	H	H	O-环丙基
H	H	H	H	H	O-乙酰基
H	H	H	H	H	SH
H	H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	H	S-环丙基
H	H	H	H	H	F
H	H	H	H	H	Cl
H	H	H	H	H	Br
H	H	H	H	H	I
一磷酸酯	H	H	H	H	NH_2
一磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	H	NH-环丙基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
一磷酸酯	H	H	H	H	NH- 甲基
一磷酸酯	H	H	H	H	NH- 乙基
一磷酸酯	H	H	H	H	OH
一磷酸酯	H	H	H	H	O- 乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	H	OMe
一磷酸酯	H	H	H	H	OEt
一磷酸酯	H	H	H	H	O- 环丙基
一磷酸酯	H	H	H	H	SH
一磷酸酯	H	H	H	H	SMe
一磷酸酯	H	H	H	H	SEt
一磷酸酯	H	H	H	H	S- 环丙基
一磷酸酯	H	H	H	H	F
一磷酸酯	H	H	H	H	Cl
一磷酸酯	H	H	H	H	Br
一磷酸酯	H	H	H	H	I
二磷酸酯	H	H	H	H	NH ₂
二磷酸酯	H	H	H	H	NH- 乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	H	NH- 环丙基
二磷酸酯	H	H	H	H	NH- 甲基
二磷酸酯	H	H	H	H	NH- 乙基
二磷酸酯	H	H	H	H	OH
二磷酸酯	H	H	H	H	O- 乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	H	OMe
二磷酸酯	H	H	H	H	OEt
二磷酸酯	H	H	H	H	O- 环丙基
二磷酸酯	H	H	H	H	SH
二磷酸酯	H	H	H	H	SMe
二磷酸酯	H	H	H	H	SEt
二磷酸酯	H	H	H	H	S- 环丙基
二磷酸酯	H	H	H	H	F
二磷酸酯	H	H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	H	H	H	H	Br
二磷酸酯	H	H	H	H	I
三磷酸酯	H	H	H	H	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	H	NH-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	H	NH-甲基
三磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙基
三磷酸酯	H	H	H	H	OH
三磷酸酯	H	H	H	H	OMe
三磷酸酯	H	H	H	H	OEt
三磷酸酯	H	H	H	H	O-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	H	O-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	H	SH
三磷酸酯	H	H	H	H	SMe
三磷酸酯	H	H	H	H	SEt
三磷酸酯	H	H	H	H	S-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	H	F
三磷酸酯	H	H	H	H	Cl
三磷酸酯	H	H	H	H	Br
三磷酸酯	H	H	H	H	I
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	NH-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	OH
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	F
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	Cl
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	NH ₂
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	F
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	Cl
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	NH-环醛
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	F
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-环醛
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-环醛
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-环醛
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-环醛
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂
H	H	H	SH	H	NH-环醛
H	H	H	SH	H	OH
H	H	H	SH	H	F
H	H	H	SH	H	Cl
乙酰基	H	H	H	H	NH ₂
乙酰基	H	H	H	H	NH-环醛

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
乙酰基	H	H	H	H	OH
乙酰基	H	H	H	H	F
乙酰基	H	H	H	H	Cl
乙酰基	H	H	F	H	NH ₂
乙酰基	H	H	F	H	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	H	OH
乙酰基	H	H	F	H	F
乙酰基	H	H	F	H	Cl
H	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	H	F
H	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	F
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	F
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	F
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	F
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
H	H	H	H	NH ₂	H
H	H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	H	NH ₂	NH- 环丙基
H	H	H	H	NH ₂	NH- 甲基
H	H	H	H	NH ₂	NH- 乙基
H	H	H	H	NH ₂	NH- 乙酰基
H	H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	H	NH ₂	OMe
H	H	H	H	NH ₂	OBt
H	H	H	H	NH ₂	O- 环丙基
H	H	H	H	NH ₂	O- 乙酰基
H	H	H	H	NH ₂	SH
H	H	H	H	NH ₂	SMe
H	H	H	H	NH ₂	SBt
H	H	H	H	NH ₂	S- 环丙基
H	H	H	H	NH ₂	F
H	H	H	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	NH ₂	Br
H	H	H	H	NH ₂	I
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH- 乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH- 环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH- 甲基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH- 乙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OH
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O- 乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OMe
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OBt
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O- 环丙基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SH
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SMe
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SEt
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	S-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	F
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Cl
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Br
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	I
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH ₂
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-甲基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OH
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OMe
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OEt
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SH
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SMe
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SEt
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	S-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	F
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Cl
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Br
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	I
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-甲基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OH
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OMe
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OEt
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O- 乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SH
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SMe
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SEt
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	S- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	F
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Cl
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Br
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	I
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	NH- 环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	OH
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	F
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	Cl
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	NH ₂
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	NH- 环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	F
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	Cl
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	NH- 环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	F
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂
H	H	H	F	NH ₂	NH- 环丙基
H	H	H	F	NH ₂	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	F	NH ₂	F
H	H	H	F	NH ₂	Cl
H	H	H	Cl	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Cl	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	Cl	NH ₂	OH
H	H	H	Cl	NH ₂	F
H	H	H	Cl	NH ₂	Cl
H	H	H	Br	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Br	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	Br	NH ₂	OH
H	H	H	Br	NH ₂	F
H	H	H	Br	NH ₂	Cl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	NH ₂	NH ₂	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂	F
H	H	H	NH ₂	NH ₂	Cl
H	H	H	SH	NH ₂	NH ₂
H	H	H	SH	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	SH	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂	F
H	H	H	SH	NH ₂	Cl
乙酰基	H	H	H	NH ₂	NH ₂
乙酰基	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
乙酰基	H	H	H	NH ₂	OH
乙酰基	H	H	H	NH ₂	F
乙酰基	H	H	H	NH ₂	Cl
乙酰基	H	H	F	NH ₂	NH ₂
乙酰基	H	H	F	NH ₂	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	NH ₂	OH
乙酰基	H	H	F	NH ₂	F

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
乙酰基	H	H	F	NH ₂	Cl
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-环丙基
H	H	H	H	Cl	NH-甲基

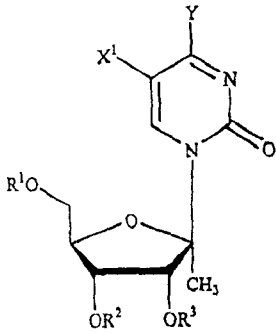
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	Cl	NH- 乙基
H	H	H	H	Cl	NH- 乙酰基
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O- 环丙基
H	H	H	H	Cl	O- 乙酰基
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S- 环丙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 环丙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 甲基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 乙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	OH
一磷酸酯	H	H	H	Cl	O- 乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	OMe
一磷酸酯	H	H	H	Cl	OEt
一磷酸酯	H	H	H	Cl	O- 环丙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	SH
一磷酸酯	H	H	H	Cl	SMe
一磷酸酯	H	H	H	Cl	SEt
一磷酸酯	H	H	H	Cl	S- 环丙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH ₂
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 环丙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 甲基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 乙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	H	H	H	Cl	O- 乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	OMe
二磷酸酯	H	H	H	Cl	OEt
二磷酸酯	H	H	H	Cl	O- 环丙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	SH
二磷酸酯	H	H	H	Cl	SMe
二磷酸酯	H	H	H	Cl	SEt
二磷酸酯	H	H	H	Cl	S- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 甲基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH- 乙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	OH
三磷酸酯	H	H	H	Cl	OMe
三磷酸酯	H	H	H	Cl	OEt
三磷酸酯	H	H	H	Cl	O- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	O- 乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	SH
三磷酸酯	H	H	H	Cl	SMe
三磷酸酯	H	H	H	Cl	SEt
三磷酸酯	H	H	H	Cl	S- 环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	Cl	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	Cl	NH- 环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	Cl	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	Cl	NH ₂
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	Cl	NH- 环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	Cl	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	Cl	NH ₂
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	Cl	NH- 环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	Cl	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH- 环丙基
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH- 环丙基
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH- 环丙基
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH- 环丙基
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH- 环丙基
H	H	H	SH	Cl	OH
乙酰基	H	H	H	Cl	NH ₂
乙酰基	H	H	H	Cl	NH- 环丙基
乙酰基	H	H	H	Cl	OH
乙酰基	H	H	F	Cl	NH ₂
乙酰基	H	H	F	Cl	NH- 环丙基
乙酰基	H	H	F	Cl	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH- 环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH- 环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH- 环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-环丙基
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-环丙基
H	H	H	H	Br	OH

或者，使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 IV 核苷化合物。



(IV)

其中：

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-环丙基
H	H	H	H	NH-甲基
H	H	H	H	NH-乙基
H	H	H	H	NH-乙酰基

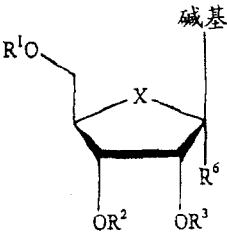
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-环丙基
H	H	H	H	O-乙酰基
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	NH-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	NH-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH-甲基
一磷酸酯	H	H	H	NH-乙基
一磷酸酯	H	H	H	OH
一磷酸酯	H	H	H	O-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	OMe
一磷酸酯	H	H	H	OEt
一磷酸酯	H	H	H	O-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	SH
一磷酸酯	H	H	H	SMe
一磷酸酯	H	H	H	SEt
一磷酸酯	H	H	H	S-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂
二磷酸酯	H	H	H	NH-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH-甲基
二磷酸酯	H	H	H	NH-乙基
二磷酸酯	H	H	H	OH
二磷酸酯	H	H	H	O-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	OMe

R^1	R^2	R^3	X^1	Y
二磷酸酯	H	H	H	OEt
二磷酸酯	H	H	H	O- 环丙基
二磷酸酯	H	H	H	SH
二磷酸酯	H	H	H	SMe
二磷酸酯	H	H	H	SEt
二磷酸酯	H	H	H	S- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	NH- 乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	NH- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH- 甲基
三磷酸酯	H	H	H	NH- 乙基
三磷酸酯	H	H	H	OH
三磷酸酯	H	H	H	OMe
三磷酸酯	H	H	H	OEt
三磷酸酯	H	H	H	O- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	O- 乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	SH
三磷酸酯	H	H	H	SMe
三磷酸酯	H	H	H	SEt
三磷酸酯	H	H	H	S- 环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH- 环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH- 环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH- 环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH- 环丙基

R^1	R^2	R^3	X^1	Y
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-环丙基
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-环丙基
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-环丙基
H	H	H	SH	OH
乙酰基	H	H	H	NH ₂
乙酰基	H	H	H	NH-环丙基
乙酰基	H	H	H	OH
乙酰基	H	H	F	NH ₂
乙酰基	H	H	F	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	OH

R^1	R^2	R^3	X^1	Y
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH_2
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	OH

或者，使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 VII 核苷化合物。



(VII)

其中：

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
H	H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
H	H	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶

一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶

二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	0	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	0	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	0	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	0	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	0	胞嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	胸腺嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	5-氟尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙 烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙 烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤

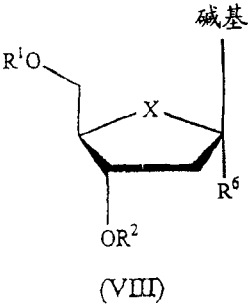
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
H	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-0-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2, 8-二氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-0-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2, 8-二氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	6-0-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2-氟腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	0	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	0	2, 8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	0	腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	0	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2, 8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	腺嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	0	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙 烯基	0	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙 烯基	S	鸟嘌呤

或者，使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 VIII 核苷化合物。



其中:

R ¹	R ²	R ⁶	X	碱基
H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶

R ¹	R ²	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	胞嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	尿嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

R ¹	R ²	R ⁶	X	碱基
三磷酸酯	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	尿嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	5-氟尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

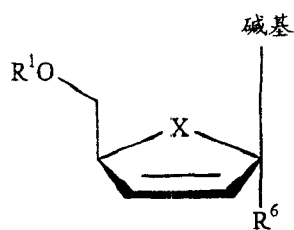
R ¹	R ²	R ⁶	X	碱基
乙酰基	乙酰基	2-溴-乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	2-溴-乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基-鸟嘌呤
H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
H	H	CH ₃	O	2,8-二氟-腺嘌呤
H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基-鸟嘌呤
H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
H	H	CH ₃	S	2,8-二氟-腺嘌呤
H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基-鸟嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	2,8-二氟-腺嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	腺嘌呤

R ¹	R ²	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	H	CH ₃	S	2-(N, N-二乙酰基)-鸟嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	S	6-0-乙酰基-鸟嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)-腺嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	S	2, 8-二氟-腺嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	S	腺嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	O	2-(N, N-二乙酰基)-鸟嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	O	6-0-乙酰基-鸟嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	O	6-(N, N-二乙酰基)-腺嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	O	2, 8-二氟-腺嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	O	腺嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	2-(N, N-二乙酰基)-鸟嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	6-0-乙酰基-鸟嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)-腺嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	2, 8-二氟-腺嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	腺嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	O	2-(N, N-二乙酰基)-鸟嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	O	6-0-乙酰基-鸟嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	O	鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ⁶	X	碱基
三磷酸酯	H	CH ₃	O	6-(N, N-二乙酰基)-腺嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	O	2, 8-二氟-腺嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	O	腺嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	2-(N, N-二乙酰基)-鸟嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基-鸟嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)-腺嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	2, 8-二氟-腺嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2-(N, N-二乙酰基)-鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	6-O-乙酰基-鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	6-(N, N-二乙酰基)-腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2, 8-二氟-腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2-(N, N-二乙酰基)-鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	6-O-乙酰基-鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)-腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2, 8-二氟-腺嘌呤

R^1	R^2	R^6	X	碱基
一磷酸酯	一磷酸酯	CF_3	S	腺嘌呤
乙酰基	乙酰基	CF_3	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	CF_3	S	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	2-溴乙烯基	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	2-溴乙烯基	S	鸟嘌呤

或者, 使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 IX 核苷化合物。



(IX)

其中:

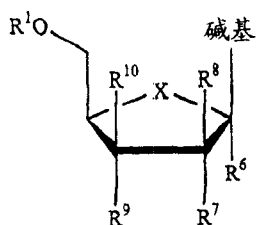
R^1	R^6	X	碱基
H	CH_3	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	CH_3	O	次黄嘌呤
H	CH_3	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	CH_3	O	胸腺嘧啶
H	CH_3	O	胞嘧啶
H	CH_3	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	CH_3	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH_3	O	尿嘧啶
H	CH_3	O	5-氟尿嘧啶
H	CH_3	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	CH_3	S	次黄嘌呤
H	CH_3	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶

R ¹	R ⁶	X	碱基
H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

R ¹	R ⁶	X	碱基
二磷酸酯	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶

R ¹	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	5-氟尿嘧啶
乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴-乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴-乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

或者，使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 XVI 核苷化合物。



其中：

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	碱基	R ¹⁰	R ⁹
H	CH ₃	H	H	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	次黄嘌呤	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	胸腺嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	OH	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	碱基	R ¹⁰	R ⁹
H	CH ₃	H	H	O	尿嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	5-氟尿嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	次黄嘌呤	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	胸腺嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	尿嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	5-氟尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	O	次黄嘌呤	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	O	胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	O	胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	O	尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	O	5-氟尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	S	次黄嘌呤	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	S	胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	S	胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	S	尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	H	S	5-氟尿嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	O	次黄嘌呤	OH	Me

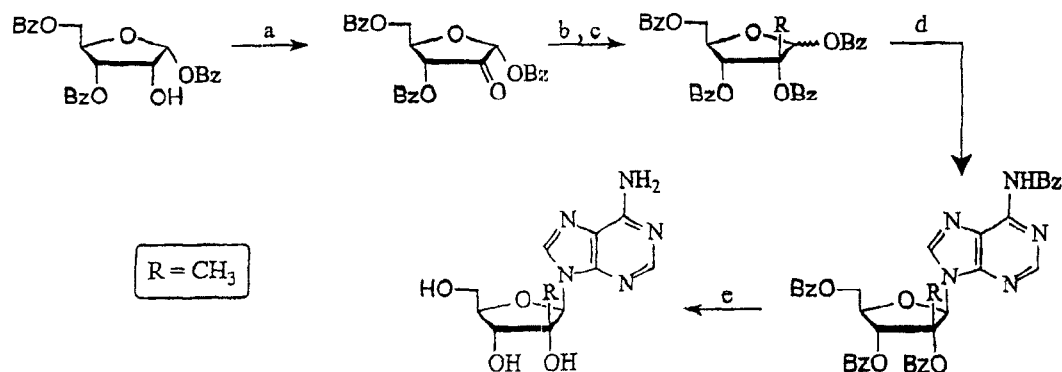
R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	碱基	R ¹⁰	R ⁹
二磷酸酯	CH ₃	H	H	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	O	胸腺嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	O	胞嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	O	尿嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	O	5-氟尿嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	S	次黄嘌呤	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	S	胸腺嘧啶	OH	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	H	S	胞嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	O	次黄嘌呤	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	O	胸腺嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	O	胞嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	O	尿嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	O	5-氟尿嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	S	次黄嘌呤	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	S	胸腺嘧啶	OH	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	H	S	胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	O	次黄嘌呤	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	O	胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	O	胞嘧啶	OH	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	碱基	R ¹⁰	R ⁹
一磷酸酯	CF ₃	H	H	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	O	尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	O	5-氟尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	S	次黄嘌呤	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	S	胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	S	胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	S	尿嘧啶	OH	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	H	S	5-氟尿嘧啶	OH	Me
乙酰基	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Br
乙酰基	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Br
乙酰基	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Br
乙酰基	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Br

实施例 2: 2'-C-甲基腺嘌呤核苷的制备

标题化合物参照公开方法制备 (R. E. Harry-O'kuru, J. M. Smith, 和 M. S. Wolfe, “获得 2'-C-支链化核糖核苷用的简便、通用途径”, J. Org. Chem. 1997, 62, 1754-1759) (路线 8)

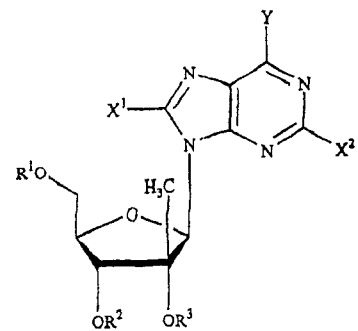
路线 8



(a) Dess-Martin periodinane; (b) MeMgBr / TiCl₄; (c) BzCl, DMAP, Et₃N; (d)

双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺, N⁶-苯甲酰基腺嘌呤, TMSOTf; (e) NH₃ / MeOH

按照类似方法, 但使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基, 可以制得下列式 II 核苷化合物.



(II)

其中：

R^1	R^2	R^3	X^1	X^2	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	H	NH- 环丙基
H	H	H	H	H	NH- 甲基
H	H	H	H	H	NH- 乙基
H	H	H	H	H	NH- 乙酰基
H	H	H	H	H	OH
H	H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	H	OE _t
H	H	H	H	H	O- 环丙基
H	H	H	H	H	O- 乙酰基
H	H	H	H	H	SH
H	H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	H	SE _t
H	H	H	H	H	S- 环丙基
H	H	H	H	H	F
H	H	H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	Br
H	H	H	H	H	I
一磷酸酯	H	H	H	H	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	H	NH-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	H	NH-甲基
一磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙基
一磷酸酯	H	H	H	H	OH
一磷酸酯	H	H	H	H	O-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	H	OMe
一磷酸酯	H	H	H	H	OEt
一磷酸酯	H	H	H	H	O-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	H	SH
一磷酸酯	H	H	H	H	SMe
一磷酸酯	H	H	H	H	SEt
一磷酸酯	H	H	H	H	S-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	H	F
一磷酸酯	H	H	H	H	Cl
一磷酸酯	H	H	H	H	Br
一磷酸酯	H	H	H	H	I
二磷酸酯	H	H	H	H	NH ₂
二磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	H	NH-甲基
二磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙基
二磷酸酯	H	H	H	H	OH
二磷酸酯	H	H	H	H	O-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	H	OMe
二磷酸酯	H	H	H	H	OEt
二磷酸酯	H	H	H	H	O-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	H	SH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	H	H	H	H	SMc
二磷酸酯	H	H	H	H	SEt
二磷酸酯	H	H	H	H	S- 环丙基
二磷酸酯	H	H	H	H	F
二磷酸酯	H	H	H	H	Cl
二磷酸酯	H	H	H	H	Br
二磷酸酯	H	H	H	H	I
三磷酸酯	H	H	H	H	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	H	NH- 乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	H	NH- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	H	NH- 甲基
三磷酸酯	H	H	H	H	NH- 乙基
三磷酸酯	H	H	H	H	OH
三磷酸酯	H	H	H	H	OMe
三磷酸酯	H	H	H	H	OEt
三磷酸酯	H	H	H	H	O- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	H	O- 乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	H	SH
三磷酸酯	H	H	H	H	SMe
三磷酸酯	H	H	H	H	SEt
三磷酸酯	H	H	H	H	S- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	H	F
三磷酸酯	H	H	H	H	Cl
三磷酸酯	H	H	H	H	Br
三磷酸酯	H	H	H	H	I
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	NH- 环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	OH
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	F
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	Cl
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	F
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	Cl
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	NH ₂
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	NH-环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	F
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-环丙基
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-环丙基
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-环丙基
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-环丙基
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂
H	H	H	SH	H	NH-环丙基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	SH	H	OH
H	H	H	SH	H	F
H	H	H	SH	H	Cl
乙酰基	H	H	H	H	NH ₂
乙酰基	H	H	H	H	NH-环丙基
乙酰基	H	H	H	H	OH
乙酰基	H	H	H	H	F
乙酰基	H	H	H	H	Cl
乙酰基	H	H	F	H	NH ₂
乙酰基	H	H	F	H	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	H	OH
乙酰基	H	H	F	H	F
乙酰基	H	H	F	H	Cl
H	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	H	F
H	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	F
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	F
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	F
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	F
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
H	H	H	H	NH ₂	H
H	H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	H	NH ₂	NH-甲基
H	H	H	H	NH ₂	NH-乙基
H	H	H	H	NH ₂	NH-乙酰基
H	H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	H	NH ₂	OMe
H	H	H	H	NH ₂	OEt
H	H	H	H	NH ₂	O-环丙基
H	H	H	H	NH ₂	O-乙酰基
H	H	H	H	NH ₂	SH
H	H	H	H	NH ₂	SMe
H	H	H	H	NH ₂	SEt
H	H	H	H	NH ₂	S-环丙基
H	H	H	H	NH ₂	F
H	H	H	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	NH ₂	Br
H	H	H	H	NH ₂	I
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-甲基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OH
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OMe
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OEt
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SH
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SMe
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SEt
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	S-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	F
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Cl
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Br
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	I
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH ₂
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-甲基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OH
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OMe
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OEt
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SH
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SMe
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SEt
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	S-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	F
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Cl
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Br
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	I

R^1	R^2	R^3	X^1	X^2	Y
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-甲基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OH
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OMe
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OE _t
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SH
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SMe
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SE _t
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	S-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	F
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Cl
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Br
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	I
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	NH-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	OH
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	F
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	Cl
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	NH ₂
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	NH-环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	F
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	Cl
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	NH-环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	F
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂
H	H	H	F	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	F	NH ₂	OH
H	H	H	F	NH ₂	F
H	H	H	F	NH ₂	Cl
H	H	H	Cl	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Cl	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	Cl	NH ₂	OH
H	H	H	Cl	NH ₂	F
H	H	H	Cl	NH ₂	Cl
H	H	H	Br	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Br	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	Br	NH ₂	OH
H	H	H	Br	NH ₂	F
H	H	H	Br	NH ₂	Cl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	NH ₂	NH ₂	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂	F
H	H	H	NH ₂	NH ₂	Cl
H	H	H	SH	NH ₂	NH ₂
H	H	H	SH	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	SH	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂	F
H	H	H	SH	NH ₂	Cl
乙酰基	H	H	H	NH ₂	NH ₂
乙酰基	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
乙酰基	H	H	H	NH ₂	OH
乙酰基	H	H	H	NH ₂	F

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
乙酰基	H	H	H	NH ₂	Cl
乙酰基	H	H	F	NH ₂	NH ₂
乙酰基	H	H	F	NH ₂	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	NH ₂	OH
乙酰基	H	H	F	NH ₂	F
乙酰基	H	H	F	NH ₂	Cl
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl

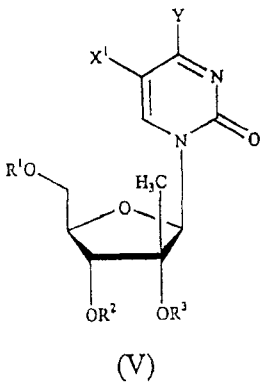
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-环丙基
H	H	H	H	Cl	NH-甲基
H	H	H	H	Cl	NH-乙基
H	H	H	H	Cl	NH-乙酰基
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-环丙基
H	H	H	H	Cl	O-乙酰基
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-甲基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	OH
一磷酸酯	H	H	H	Cl	O-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	OMe
一磷酸酯	H	H	H	Cl	OEt
一磷酸酯	H	H	H	Cl	O-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	SH
一磷酸酯	H	H	H	Cl	SMe
一磷酸酯	H	H	H	Cl	SEt
一磷酸酯	H	H	H	Cl	S-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-甲基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	OH
二磷酸酯	H	H	H	Cl	O-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	OMe
二磷酸酯	H	H	H	Cl	OEt
二磷酸酯	H	H	H	Cl	O-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	SH
二磷酸酯	H	H	H	Cl	SMe
二磷酸酯	H	H	H	Cl	SEt
二磷酸酯	H	H	H	Cl	S-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-甲基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	OH
三磷酸酯	H	H	H	Cl	OMe
三磷酸酯	H	H	H	Cl	OEt
三磷酸酯	H	H	H	Cl	O-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	O-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	SH
三磷酸酯	H	H	H	Cl	SMe
三磷酸酯	H	H	H	Cl	SEt
三磷酸酯	H	H	H	Cl	S-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	Cl	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	Cl	NH-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	Cl	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	Cl	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	Cl	NH-环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	Cl	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	Cl	NH ₂
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	Cl	NH-环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	Cl	OH
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH-环丙基
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH-环丙基
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH-环丙基
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH-环丙基
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-环丙基
H	H	H	SH	Cl	OH
乙酰基	H	H	H	Cl	NH ₂
乙酰基	H	H	H	Cl	NH-环丙基
乙酰基	H	H	H	Cl	OH
乙酰基	H	H	F	Cl	NH ₂
乙酰基	H	H	F	Cl	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	Cl	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-环丙基
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-环丙基
H	H	H	H	Br	OH

或者，使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 V 核苷化合物。



其中：

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂

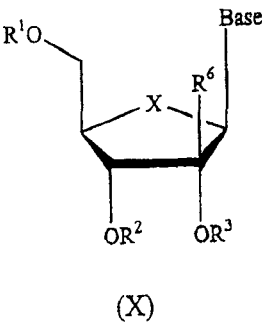
R^1	R^2	R^3	X^1	Y
H	H	H	H	NH-环丙基
H	H	H	H	NH-甲基
H	H	H	H	NH-乙基
H	H	H	H	NH-乙酰基
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-环丙基
H	H	H	H	O-乙酰基
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	NH-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	NH-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH-甲基
一磷酸酯	H	H	H	NH-乙基
一磷酸酯	H	H	H	OH
一磷酸酯	H	H	H	O-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	OMe
一磷酸酯	H	H	H	OEt
一磷酸酯	H	H	H	O-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	SH
一磷酸酯	H	H	H	SMe
一磷酸酯	H	H	H	SEt
一磷酸酯	H	H	H	S-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂
二磷酸酯	H	H	H	NH-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH-甲基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
二磷酸酯	H	H	H	NH-乙基
二磷酸酯	H	H	H	OH
二磷酸酯	H	H	H	O-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	OMe
二磷酸酯	H	H	H	OEt
二磷酸酯	H	H	H	O-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	SH
二磷酸酯	H	H	H	SMe
二磷酸酯	H	H	H	SEt
二磷酸酯	H	H	H	S-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	NH-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	NH-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH-甲基
三磷酸酯	H	H	H	NH-乙基
三磷酸酯	H	H	H	OH
三磷酸酯	H	H	H	OMe
三磷酸酯	H	H	H	OEt
三磷酸酯	H	H	H	O-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	O-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	SH
三磷酸酯	H	H	H	SMe
三磷酸酯	H	H	H	SEt
三磷酸酯	H	H	H	S-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH-环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH-环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH-环丙基
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-环丙基
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-环丙基
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-环丙基
H	H	H	SH	OH
乙酰基	H	H	H	NH ₂
乙酰基	H	H	H	NH-环丙基
乙酰基	H	H	H	OH
乙酰基	H	H	F	NH ₂
乙酰基	H	H	F	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	OH
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	OH

或者，使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 X 核苷化合物。



其中：

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
H	H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶

R^1	R^2	R^3	R^6	X	碱基
H	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	5-氟尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙 烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙 烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	6-0-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤

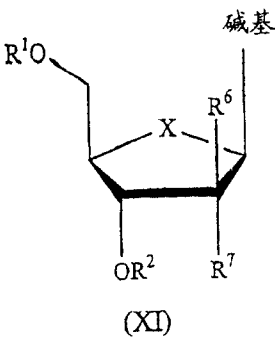
R^1	R^2	R^3	R^6	X	碱基
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2, 8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-0-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2, 8-二氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-0-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2, 8-二氟腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-0-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2, 8-二氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N, N-二乙烯基)鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-0-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2, 8-二氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	6-0-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	0	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	0	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	0	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	0	2, 8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	0	腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	0	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	6-0-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2, 8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	腺嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	0	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙 烯基	0	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙 烯基	S	鸟嘌呤

或者, 使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 XI 核苷化合物.



其中：

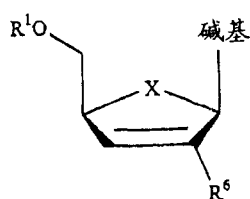
R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	碱基
H	H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	4- (N-乙酰基) 胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	4- (N, N-二乙酰基) 胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4- (N-乙酰基) 胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4- (N, N-二乙酰基) 胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
			CH ₃		
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	碱基
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	S	胞嘧啶

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	Br	CF ₃	S	5-氟尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	NO ₂	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	NO ₂	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	NO ₂	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	NO ₂	2-溴乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

或者, 使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 XII 核苷化合物。



(XII)

其中:

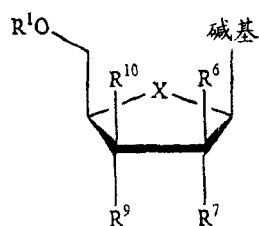
R ¹	R ⁶	X	碱基
H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	O	尿嘧啶
H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶

R ¹	R ⁶	X	碱基
H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸酯	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	胸腺嘧啶

R ¹	R ⁶	X	碱基
二磷酸酯	CH ₃	0	胞嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	0	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	0	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	0	尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	0	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	0	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	0	次黄嘌呤
三磷酸酯	CH ₃	0	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	0	胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	0	胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	0	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	0	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	0	尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	0	5-氟尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	0	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	0	次黄嘌呤
一磷酸酯	CF ₃	0	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	0	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	0	胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	0	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	0	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

R ¹	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	CF ₃	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	5-氟尿嘧啶
乙酰基	CF ₃	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	CF ₃	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴-乙烯基	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴-乙烯基	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶

或者, 使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 XVII 核苷化合物。



(XVII)

其中:

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	碱基	R ⁹	R ¹⁰
H	CH ₃	H	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	次黄嘌呤	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	胸腺嘧啶	NH ₂	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	碱基	R ⁹	R ¹⁰
H	CH ₃	H	O	胞嘧啶	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	尿嘧啶	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	5-氟尿嘧啶	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	次黄嘌呤	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	胞嘧啶	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	尿嘧啶	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	5-氟尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	NHAc	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	O	次黄嘌呤	NH ₂	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	NHAc	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	O	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	O	胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	O	尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	O	5-氟尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	NHAc	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	S	次黄嘌呤	NH ₂	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	NHAc	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	S	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	S	胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
一磷酸酯	CH ₃	H	S	尿嘧啶	NH ₂	Me

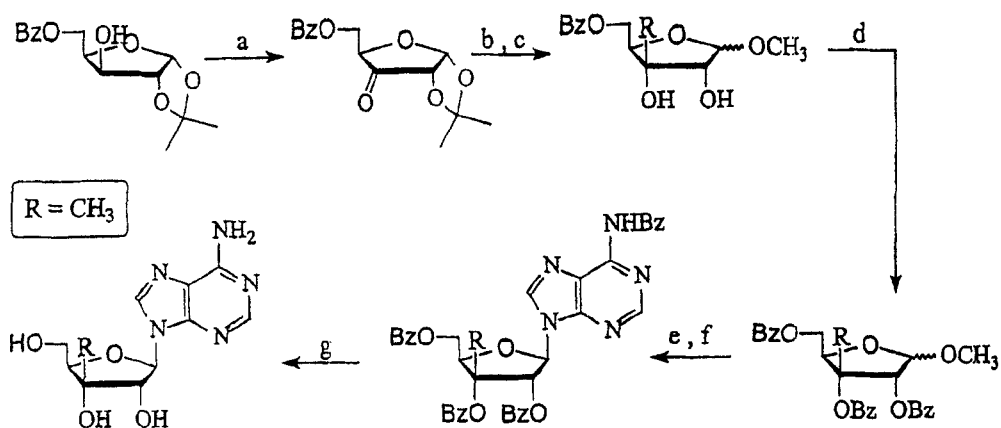
R ¹	R ⁶	R ⁷	X	碱基	R ⁹	R ¹⁰
一磷酸酯	CH ₃	H	S	5-氟尿嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	NHAc	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	O	次黄嘌呤	NH ₂	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	O	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	O	胞嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	O	尿嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	O	5-氟尿嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	S	次黄嘌呤	NH ₂	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	NHAc	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	S	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸酯	CH ₃	H	S	胞嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	NHAc	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	O	次黄嘌呤	NHAc	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	NHAc	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	O	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	O	胞嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	O	尿嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	O	5-氟尿嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	S	次黄嘌呤	NH ₂	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	S	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸酯	CH ₃	H	S	胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	O	次黄嘌呤	NH ₂	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	碱基	R ⁹	R ¹⁰
一磷酸酯	CF ₃	H	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	O	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	O	胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	O	尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	O	5-氟尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	S	次黄嘌呤	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	S	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	S	胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	S	尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸酯	CF ₃	H	S	5-氟尿嘧啶	NH ₂	Me
乙酰基	CH ₃	H	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Br
乙酰基	CH ₃	H	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Br
乙酰基	CH ₃	OH	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Br
乙酰基	CH ₃	OH	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Br

实施例 3: 3'-C-甲基腺嘌呤核苷的制备

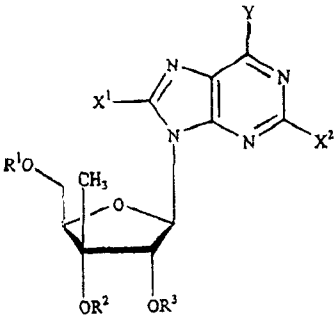
标题化合物参照公开方法制备 (R. F. Nutt, M. J. Dickinson, F. W. Holly, 和 E. Walton, “支链糖核苷类化合物 III. 3'-C-甲基腺嘌呤”, J. Org. Chem. 1968, 33, 1789-1795) (路线 9)

路线 9



(a) RuO_2 / NaIO_4 ; (b) MeMgI / TiCl_4 ; (c) HCl / MeOH / H_2O ;
 (d) BzCl / 吡啶; (e) AcBr , HBr / AcOH ; (f) 氯汞基-6-苯基酰氨基嘌呤;
 (g) NH_3 / MeOH .

按照类似方法, 但使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基, 可以制得下列式 III 核苷化合物.



(III)

其中：

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	H	NH-环丙基
H	H	H	H	H	NH-甲基
H	H	H	H	H	NH-乙基
H	H	H	H	H	NH-乙酰基
H	H	H	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	H	O-环丙基
H	H	H	H	H	O-乙酰基
H	H	H	H	H	SH
H	H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	H	S-环丙基
H	H	H	H	H	F
H	H	H	H	H	Cl
H	H	H	H	H	Br
H	H	H	H	H	I
一磷酸酯	H	H	H	H	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	H	NH-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	H	NH-甲基
一磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙基
一磷酸酯	H	H	H	H	OH
一磷酸酯	H	H	H	H	O-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	H	OMe
一磷酸酯	H	H	H	H	OEt
一磷酸酯	H	H	H	H	O-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	H	SH
一磷酸酯	H	H	H	H	SMe
一磷酸酯	H	H	H	H	SEt
一磷酸酯	H	H	H	H	S-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	H	F
一磷酸酯	H	H	H	H	Cl
一磷酸酯	H	H	H	H	Br
一磷酸酯	H	H	H	H	I
二磷酸酯	H	H	H	H	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	H	NH-甲基
二磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙基
二磷酸酯	H	H	H	H	OH
二磷酸酯	H	H	H	H	O-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	H	OMe
二磷酸酯	H	H	H	H	OEt
二磷酸酯	H	H	H	H	O-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	H	SH
二磷酸酯	H	H	H	H	SMe
二磷酸酯	H	H	H	H	SEt
二磷酸酯	H	H	H	H	S-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	H	F
二磷酸酯	H	H	H	H	Cl
二磷酸酯	H	H	H	H	Br
二磷酸酯	H	H	H	H	I
三磷酸酯	H	H	H	H	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	H	NH-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	H	NH-甲基
三磷酸酯	H	H	H	H	NH-乙基
三磷酸酯	H	H	H	H	OH
三磷酸酯	H	H	H	H	OMe
三磷酸酯	H	H	H	H	OEt
三磷酸酯	H	H	H	H	O-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	H	O-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	H	SH
三磷酸酯	H	H	H	H	SMe
三磷酸酯	H	H	H	H	SEt
三磷酸酯	H	H	H	H	S-环丙基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
三磷酸酯	H	H	H	H	F
三磷酸酯	H	H	H	H	Cl
三磷酸酯	H	H	H	H	Br
三磷酸酯	H	H	H	H	I
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	NH-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	OH
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	F
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	H	Cl
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	NH ₂
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	F
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	H	Cl
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	NH ₂
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	NH-环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	F
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-环丙基
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-环丙基
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-环丙基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-环丙基
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂
H	H	H	SH	H	NH-环丙基
H	H	H	SH	H	OH
H	H	H	SH	H	F
H	H	H	SH	H	Cl
乙酰基	H	H	H	H	NH ₂
乙酰基	H	H	H	H	NH-环丙基
乙酰基	H	H	H	H	OH
乙酰基	H	H	H	H	F
乙酰基	H	H	H	H	Cl
乙酰基	H	H	F	H	NH ₂
乙酰基	H	H	F	H	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	H	OH
乙酰基	H	H	F	H	F
乙酰基	H	H	F	H	Cl
H	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	H	F
H	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	F
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	F
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	F
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	OH
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	F
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	H	Cl
H	H	H	H	NH ₂	H
H	H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	H	NH ₂	NH-甲基
H	H	H	H	NH ₂	NH-乙酰基
H	H	H	H	NH ₂	NH-乙基
H	H	H	H	NH ₂	NH-乙酰基
H	H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	H	NH ₂	OMe
H	H	H	H	NH ₂	OE _t
H	H	H	H	NH ₂	O-环丙基
H	H	H	H	NH ₂	O-乙酰基
H	H	H	H	NH ₂	SH
H	H	H	H	NH ₂	SMe
H	H	H	H	NH ₂	SE _t

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	NH ₂	S-环丙基
H	H	H	H	NH ₂	F
H	H	H	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	NH ₂	Br
H	H	H	H	NH ₂	I
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-甲基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OH
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OMe
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OEt
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SH
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SMe
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SEt
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	S-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	F
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Cl
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Br
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂	I
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH ₂
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-甲基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH-乙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OH
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OMe

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OE _t
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O- 环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SH
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SMe
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SE _t
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	S- 环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	F
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Cl
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Br
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂	I
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH- 乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH- 甲基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	NH- 乙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OH
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OMe
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	OE _t
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	O- 乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SH
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SMe
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	SE _t
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	S- 环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	F
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Cl
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	Br
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂	I
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	NH- 环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	F
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂	Cl
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	NH ₂
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	NH-环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	F
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂	Cl
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	NH-环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	F
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂
H	H	H	F	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	F	NH ₂	OH
H	H	H	F	NH ₂	F
H	H	H	F	NH ₂	Cl
H	H	H	Cl	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Cl	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	Cl	NH ₂	OH
H	H	H	Cl	NH ₂	F
H	H	H	Cl	NH ₂	Cl
H	H	H	Br	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Br	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	Br	NH ₂	OH
H	H	H	Br	NH ₂	F
H	H	H	Br	NH ₂	Cl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	NH ₂	NH ₂	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂	F

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	NH ₂	NH ₂	Cl
H	H	H	SH	NH ₂	NH ₂
H	H	H	SH	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	SH	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂	F
H	H	H	SH	NH ₂	Cl
乙酰基	H	H	H	NH ₂	NH ₂
乙酰基	H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
乙酰基	H	H	H	NH ₂	OH
乙酰基	H	H	H	NH ₂	F
乙酰基	H	H	H	NH ₂	Cl
乙酰基	H	H	F	NH ₂	NH ₂
乙酰基	H	H	F	NH ₂	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	NH ₂	OH
乙酰基	H	H	F	NH ₂	F
乙酰基	H	H	F	NH ₂	Cl
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl

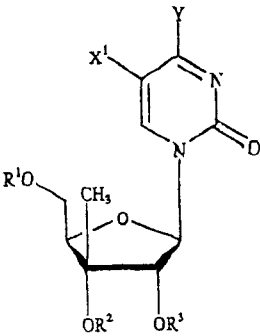
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-环丙基
H	H	H	H	Cl	NH-甲基
H	H	H	H	Cl	NH-乙基
H	H	H	H	Cl	NH-乙酰基
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-环丙基
H	H	H	H	Cl	O-乙酰基
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-甲基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
一磷酸酯	H	H	H	Cl	OH
一磷酸酯	H	H	H	Cl	O-乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	OMe
一磷酸酯	H	H	H	Cl	OEt
一磷酸酯	H	H	H	Cl	O-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	Cl	SH
一磷酸酯	H	H	H	Cl	SMe
一磷酸酯	H	H	H	Cl	SEt
一磷酸酯	H	H	H	Cl	S-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH ₂
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-甲基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	OH
二磷酸酯	H	H	H	Cl	O-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	OMe
二磷酸酯	H	H	H	Cl	OEt
二磷酸酯	H	H	H	Cl	O-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	Cl	SH
二磷酸酯	H	H	H	Cl	SMe
二磷酸酯	H	H	H	Cl	SEt
二磷酸酯	H	H	H	Cl	S-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-甲基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	NH-乙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	OH
三磷酸酯	H	H	H	Cl	OMe
三磷酸酯	H	H	H	Cl	OEt

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
三磷酸酯	H	H	H	Cl	O-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	O-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	Cl	SH
三磷酸酯	H	H	H	Cl	SMe
三磷酸酯	H	H	H	Cl	SEt
三磷酸酯	H	H	H	Cl	S-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	Cl	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	Cl	NH-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	Cl	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	Cl	NH ₂
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	Cl	NH-环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	Cl	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	Cl	NH ₂
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	Cl	NH-环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	Cl	OH
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH-环丙基
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH-环丙基
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH-环丙基
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH-环丙基
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-环丙基
H	H	H	SH	Cl	OH
乙酰基	H	H	H	Cl	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
乙酰基	H	H	H	Cl	NH-环丙基
乙酰基	H	H	H	Cl	OH
乙酰基	H	H	F	Cl	NH ₂
乙酰基	H	H	F	Cl	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	Cl	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-环丙基
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-环丙基
H	H	H	H	Br	OH

或者, 使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 VI 核苷化合物。



(VI)

其中：

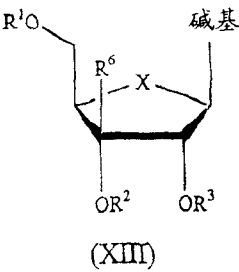
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH- 环丙基
H	H	H	H	NH- 甲基
H	H	H	H	NH- 乙基
H	H	H	H	NH- 乙酰基
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O- 环丙基
H	H	H	H	O- 乙酰基
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S- 环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH ₂
一磷酸酯	H	H	H	NH- 乙酰基
一磷酸酯	H	H	H	NH- 环丙基
一磷酸酯	H	H	H	NH- 甲基
一磷酸酯	H	H	H	NH- 乙基
一磷酸酯	H	H	H	OH
一磷酸酯	H	H	H	O- 乙酰基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
一磷酸酯	H	H	H	OMe
一磷酸酯	H	H	H	OEt
一磷酸酯	H	H	H	O-环丙基
一磷酸酯	H	H	H	SH
一磷酸酯	H	H	H	SMe
一磷酸酯	H	H	H	SEt
一磷酸酯	H	H	H	S-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH ₂
二磷酸酯	H	H	H	NH-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	NH-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	NH-甲基
二磷酸酯	H	H	H	NH-乙基
二磷酸酯	H	H	H	OH
二磷酸酯	H	H	H	O-乙酰基
二磷酸酯	H	H	H	OMe
二磷酸酯	H	H	H	OEt
二磷酸酯	H	H	H	O-环丙基
二磷酸酯	H	H	H	SH
二磷酸酯	H	H	H	SMe
二磷酸酯	H	H	H	SEt
二磷酸酯	H	H	H	S-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH ₂
三磷酸酯	H	H	H	NH-乙酰基
三磷酸酯	H	H	H	NH-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	NH-甲基
三磷酸酯	H	H	H	NH-乙基
三磷酸酯	H	H	H	OH
三磷酸酯	H	H	H	OMe
三磷酸酯	H	H	H	OEt
三磷酸酯	H	H	H	O-环丙基
三磷酸酯	H	H	H	O-乙酰基

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
三磷酸酯	H	H	H	SH
三磷酸酯	H	H	H	SMe
三磷酸酯	H	H	H	SEt
三磷酸酯	H	H	H	S-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH ₂
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	NH-环丙基
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	H	OH
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH ₂
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	NH-环丙基
二磷酸酯	二磷酸酯	二磷酸酯	H	OH
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH ₂
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	NH-环丙基
三磷酸酯	三磷酸酯	三磷酸酯	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH-环丙基
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-环丙基
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-环丙基
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-环丙基
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-环丙基
H	H	H	SH	OH
乙酰基	H	H	H	NH ₂
乙酰基	H	H	H	NH-环丙基
乙酰基	H	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
乙酰基	H	H	F	NH ₂
乙酰基	H	H	F	NH-环丙基
乙酰基	H	H	F	OH
H	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
H	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
H	乙酰基	乙酰基	H	OH
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	H	OH
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
一磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	OH
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
二磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	OH
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	NH-环丙基
三磷酸酯	乙酰基	乙酰基	H	OH

或者，使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 XIII 核苷化合物。



其中：

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
H	H	H	CH ₃	0	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	0	次黄嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
H	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	胞嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	0	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	0	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	0	尿嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	0	5-氟尿嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	S	次黄嘌呤
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	S	胸腺嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	S	胞嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	S	尿嘧啶
—磷酸酯	—磷酸酯	—磷酸酯	CF ₃	S	5-氟尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	0	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙 烯基	0	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙 烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	0	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	0	6-0-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	0	8-氟鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
H	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2, 8-二氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-0-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2, 8-二氟腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-0-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤

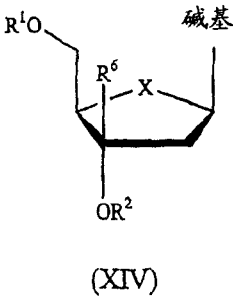
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-0-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟腺嘌呤
二磷酸酯	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-0-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	8-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙烯基)鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-0-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2-氟腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	8-氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	2, 8-二氟腺嘌呤
三磷酸酯	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	6-0-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2, 8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2-(N, N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	6-0-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	8-氟鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	6-(N, N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	8-氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2, 8-二氟腺嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	腺嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	碱基
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙烯基	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴乙烯基	S	鸟嘌呤

或者，使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 VIV 核苷化合物。



其中：

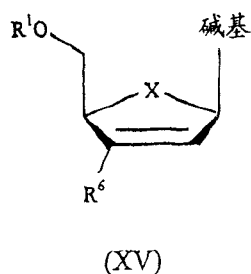
R ¹	R ²	R ⁶	X	碱基
H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃		尿嘧啶
H	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶

R ¹	R ²	R ⁶	X	碱基
H	H	CH ₃	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃		次黄嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃		2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃		胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶

R ¹	R ²	R ⁶	X	碱基
二磷酸酯	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸酯	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸酯	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸酯	H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸酯	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	胸腺嘧啶

R ¹	R ²	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	一磷酸酯	CF ₃	S	5-氟尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	2-溴-乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	2-溴-乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

或者, 使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 XV 核苷化合物。



其中:

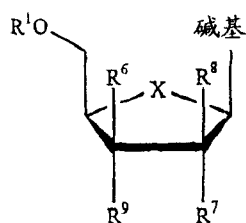
R ¹	R ⁶	X	碱基
H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	CH ₃	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	O	尿嘧啶

R ¹	R ⁶	X	碱基
H	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	CH ₃	S	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶

R ¹	R ⁶	X	碱基
二磷酸酯	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S ^a	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸酯	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸酯	CH ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	O	5-氟尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸酯	CH ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸酯	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸酯	CF ₃	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶

R ¹	R ⁶	X	碱基
一磷酸酯	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	O	5-氟尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸酯	CF ₃	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸酯	CF ₃	S	5-氟尿嘧啶
乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴-乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴-乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

或者, 使用合适的糖和嘧啶或嘌呤碱基制备下面的式 XVIII 核苷化合物。



(XVIII)

其中:

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	碱基	R ⁸	R ⁹
H	CH ₃	OH	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	O	次黄嘌呤	H	Me
H	CH ₃	OH	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	碱基	R ⁸	R ⁹
H	CH ₃	OH	O	胸腺嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	O	胞嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	O	尿嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	O	5-氟尿嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	S	次黄嘌呤	H	Me
H	CH ₃	OH	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	S	胸腺嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	S	胞嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	S	尿嘧啶	H	Me
H	CH ₃	OH	S	5-氟尿嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	O	次黄嘌呤	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	O	胸腺嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	O	胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	O	尿嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	O	5-氟尿嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	S	次黄嘌呤	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	S	胸腺嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	S	胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	碱基	R ⁸	R ⁹
一磷酸酯	CH ₃	OH	S	尿嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CH ₃	OH	S	5-氟尿嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	O	次黄嘌呤	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	O	胸腺嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	O	胞嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	O	尿嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	O	5-氟尿嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	S	次黄嘌呤	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	S	胸腺嘧啶	H	Me
二磷酸酯	CH ₃	OH	S	胞嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	O	次黄嘌呤	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	O	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	O	胸腺嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	O	胞嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	O	尿嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	O	5-氟尿嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	S	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	S	次黄嘌呤	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	S	2,4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	S	胸腺嘧啶	H	Me
三磷酸酯	CH ₃	OH	S	胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	O	2,4-0-二乙酰基尿嘧啶	H	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	碱基	R ⁸	R ⁹
一磷酸酯	CF ₃	OH	O	次黄嘌呤	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	O	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	O	胸腺嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	O	胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	O	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	O	尿嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	O	5-氟尿嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	S	2, 4-0-二乙酰基尿嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	S	次黄嘌呤	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	S	2, 4-0-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	S	胸腺嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	S	胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	S	4-(N-乙酰基)胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	S	尿嘧啶	H	Me
一磷酸酯	CF ₃	OH	S	5-氟尿嘧啶	H	Me
乙酰基	CH ₃	OH	O	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Br
乙酰基	CH ₃	OH	S	4-(N, N-二乙酰基)胞嘧啶	H	Br

VII. 抗丙型肝炎活性

通过抑制 HCV 聚合酶、抑制复制周期中需要的其它酶或通过其它途径可以说明本发明化合物具有抗丙型肝炎活性。文献中已经公开了多种评价这些活性的测定方法。Miles 等人的美国专利 5,738,985 中公开了评价培养物中 HCV 病毒总数增加的一般方法。下列文献中已经报道了体外检测方法: Ferrari 等, Jnl. of Vir., 73: 1649-1654, 1999; Ishii 等, Hepatology, 29:1227-1235, 1999; Lohmann 等, Jnl. of Bio. Chem., 274:10807-10815, 1999; 和 Yamashita 等, Jnl. of Bio. Chem., 273:15479-15486, 1998.

Emory University 于 1996 年 9 月 27 日递交的 WO 97/12033 (发

明人为 C. Hagedorn 和 A. Reinoldus) 要求了 1995 年 9 月递交的 U. S. S. N. 60/004,383 的优先权, 其中描述了可用于评价本发明化合物活性的 HCV 聚合酶检测法。Bartholomeusz 等(用克隆 HCV 非结构蛋白进行的丙型肝炎病毒(HCV) RNA 聚合酶检测法; Antiviral Therapy 1996:1 (Supp 4) 18-24) 报道了另一中 HCV 检测法。

Katze 等人的美国专利 6,030,785、Delvecchio 等人的美国专利 6,010,848 以及 Jubin 等人的美国专利 5,759,795 公开了测定 HCV 药物降低激酶活性的筛选方法。Su 等人的美国专利 5,861,267、De Francesco 等人的美国专利 5,739,002 以及 Houghton 等人的美国专利 5,597,691 公开了测定试用 HCV 药物的蛋白酶抑制活性的筛选方法。

实施例 4: 核苷磷酸化形成活性三磷酸酯的试验

为了测定本发明化合物的细胞代谢情况, 将得自美国典型培养物保藏中心(Rockville, MD)的 HepG2 细胞在 225 cm² 组织培养瓶中在补加有非必需氨基酸、1%青霉素-链霉素的极限必需培养基中培养。培养基每隔三天更新, 细胞每周传代培养一次。与 30mL 胰蛋白酶-EDTA 接触 10 分钟并连续用培养基洗涤三遍使贴壁单层脱附, 然后将融合的 HepG2 细胞以 2.5×10^6 细胞/孔的密度接种于 6-孔培养板中, 与 10 μ M [³H] 标记的活性化合物(500 dpm/pmol) 接触一定时期。细胞维持在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 氛围中。在给定时间点, 用冰冷的磷酸缓冲盐水(PBS) 洗涤细胞三遍。通过在 -20 $^{\circ}$ C 温育细胞沉淀物和 60% 的甲醇, 继而在冰浴中另用 20 μ L 冰冷甲醇提取一小时, 提取细胞内活性化合物及其相应的代谢物。然后合并提取物, 在滤过缓气流中干燥, -20 $^{\circ}$ C 贮存至 HPLC 分析备用。HPLC 分析的初步结果列于表 1 内。

表1

时间 (h)	[pmol/ 百分细胞]			
	β -D-2'-CH ₃ -riboA-TP	β -D-2'-CH ₃ -riboU-TP	β -D-2'-CH ₃ -riboC-TP	β -D-2'-CH ₃ -riboG-TP
2	33.1	0.40	2.24	ND
4	67.7	1.21	3.99	ND
8	147	1.57	9.76	2.85
24	427	6.39	34.9	0.91
30	456	7.18	36.2	3.22
48	288	9.42	56.4	6.26

实施例 5: 猕猴 (*Cynomolgus Monkey*) 体内生物利用度测定

研究开始前 1 周内, 利用外科手术法在猕猴体内插入长期 (chronic) 静脉导管和皮下静脉进入孔管 (venous access port) (VAP) 以便收集血液, 并完成包括血液学和血清化学评价的体检, 记录体重。通过静脉药团注射 (3 只猴, IV) 或经口服管饲法给药 (3 只猴, PO) 剂量水平 10mg/kg 剂量, 剂量浓度 5mg/mL 的活性化合物 (即 β -D-2'-CH₃-riboG), 每只猴子 (共 6 只) 相对于每剂量活性化合物均接受约 250 μ Ci 的 ³H 活性。给药前先称重每只给药注射管的重量, 以便通过重量分析法测定给用的制剂量。在指定的间隔时间 (给药前约 18-0 小时, 给药后 0-4, 4-8 和 8-12 小时) 用收集盘收集尿样并进行处理。同样也通过长期静脉导管和 VAP 采取血样, 或者当慢性静脉导管法不适用时从外周血管采取血样 (给药前, 给药后 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 和 24 小时)。分析血样和尿样, 计算最大浓度 (C_{max})、获得最大浓度时的时间 (T_{max})、曲线下面积 (AUC)、剂量浓度的半衰期 (T_{1/2})、清除率 (CL)、稳态体积与分布 (V_{ss}) 和生物利用度 (F), 它们分别列表在表 2 与 3 和图示在图 2 与 3 中。

表 2: 猴口服给药生物利用度

	剂量 (mg)	AUC (ng/mL x h)	正态 (Norm) AUC (ng/mL x h/mg)	平均归一化 AUC (ng/mL x h/mg)	F (%)
IV 猴 1	46.44	13614	293.2		
IV 猴 2	24.53	6581	268.3		
IV 猴 3	20.72	6079	293.4	284.9	
PO 猴 1	29.04	758	26.1		
PO 猴 2	30.93	898	29.0		
PO 猴 3	30.04	1842	61.3	38.8	13.6

表 3: β -D-2'-CH₃-riboG 在猕猴中的实验药代动力学

	IV	PO
剂量/途径 (mg/kg)	10	10
C _{max} (ng/mL)	6945.6 ± 1886.0	217.7 ± 132.1
T _{max} (hr)	0.25 ± 0.00	2.00 ± 1.00
AUC (ng/mL x hr)	8758.0 ± 4212.9	1166.0 ± 589.6
T _{1/2} (hr)	7.9 ± 5.4	10.3 ± 4.1
CL (L/hr/kg)	1.28 ± 0.48	
V _{ss} (L/kg)	2.09 ± 0.54	
F (%)	13.8	

实施例 6: 骨髓毒性测定

收集正常健康自愿者的人骨髓细胞,如先前 Sommadossi J-P. “3'-叠氨基-3'-脱氧胸腺嘧啶核苷和 9-(1,3-二羟基-2-丙氧基甲基)鸟嘌呤对体外正常人造血祖细胞的毒性” Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1987; 31:452-454; 和 Sommadossi J-P, Schinazi RF, Chu CK, Xie M-Y. “2',3'-二脱氧-3'-硫杂胞苷的(-)和(+)-对映体在正常人骨髓祖细胞中的毒性比较” Biochemical Pharmacology 1992; 44:1921-1925 所述,通过 Ficoll-Hypaque 梯度离心分离单核细胞群体。采用双层软琼脂或甲基纤维素法进行 CFU-GM 和 BFU-E 的培养测定。药物在组织培养基中稀释,然后过滤。在 5%CO₂ 的潮湿大气氛围中 37℃ 培养 14-18 天后,用倒置显微镜计数含 50 个细胞以上的集落数。表 4 中的结果以与溶剂对照培养物相比药物存在下集落形成的百分抑制率表示。

表 4: 人骨髓细胞毒性 CFU-GM 和 BFU-E 克隆基因 (Clonogenic) 试验

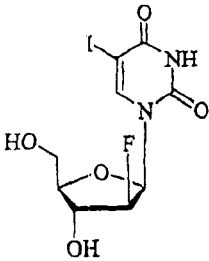
处理物	IC ₅₀ (μM)	
	CFU-GM	BFU-E
利巴韦林	~ 5	~ 1
β-D-2'-CH ₃ -riboA	> 100	> 100
β-D-2'-CH ₃ -riboU	> 100	> 100
β-D-2'-CH ₃ -riboC	> 10	> 10
β-D-2'-CH ₃ -riboG	> 10	> 100

实施例 7: 线粒体毒性测定

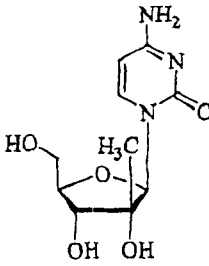
如上所述在 12 孔平板中培养 HepG2 细胞, 并与各种不同浓度的药物接触[参见 Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM 的教导: “抗逆转录病毒核苷类似物对 HepG2 细胞中线粒体功能的分化作用” Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 496-503]。药物处理 4 天后利用 Boehringer 乳酸分析试剂盒测量培养基中乳酸水平。乳酸水平用按照血细胞计计数法测量的细胞数归一化。本试验获得的初步结果见表 5 所列。

表 5: 线粒体毒性研究 (L-酒石酸测定法)

	Conc. (μM)	乳酸盐 (mg/10 ⁶ cell)	% 对照物
对照物		2.18	
FIAU	10	3.73	170.4
β-D-2'-CH ₃ -riboC	1	2.52	115.3
	10	2.36	107.9
	50	2.26	103.4
	100	2.21	101.2

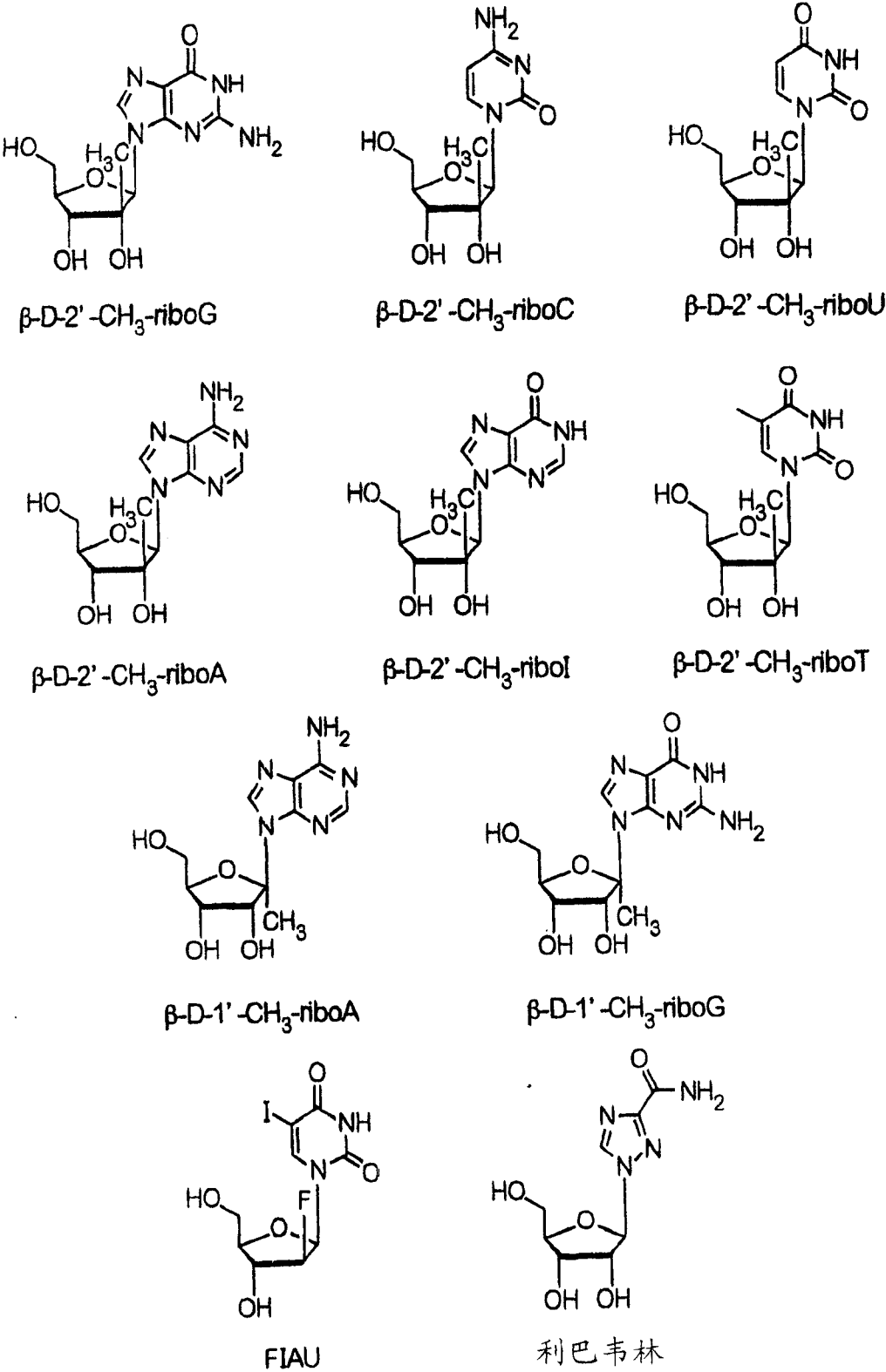


FIAU



β-D-2'-CH₃-riboC

参照优选的实施方案已对本发明进行了描述。根据本发明前面的详细描述, 本发明的各种改进和修饰对本领域技术人员来说是显而易见的。



代表性核苷酸化学结构

图 1

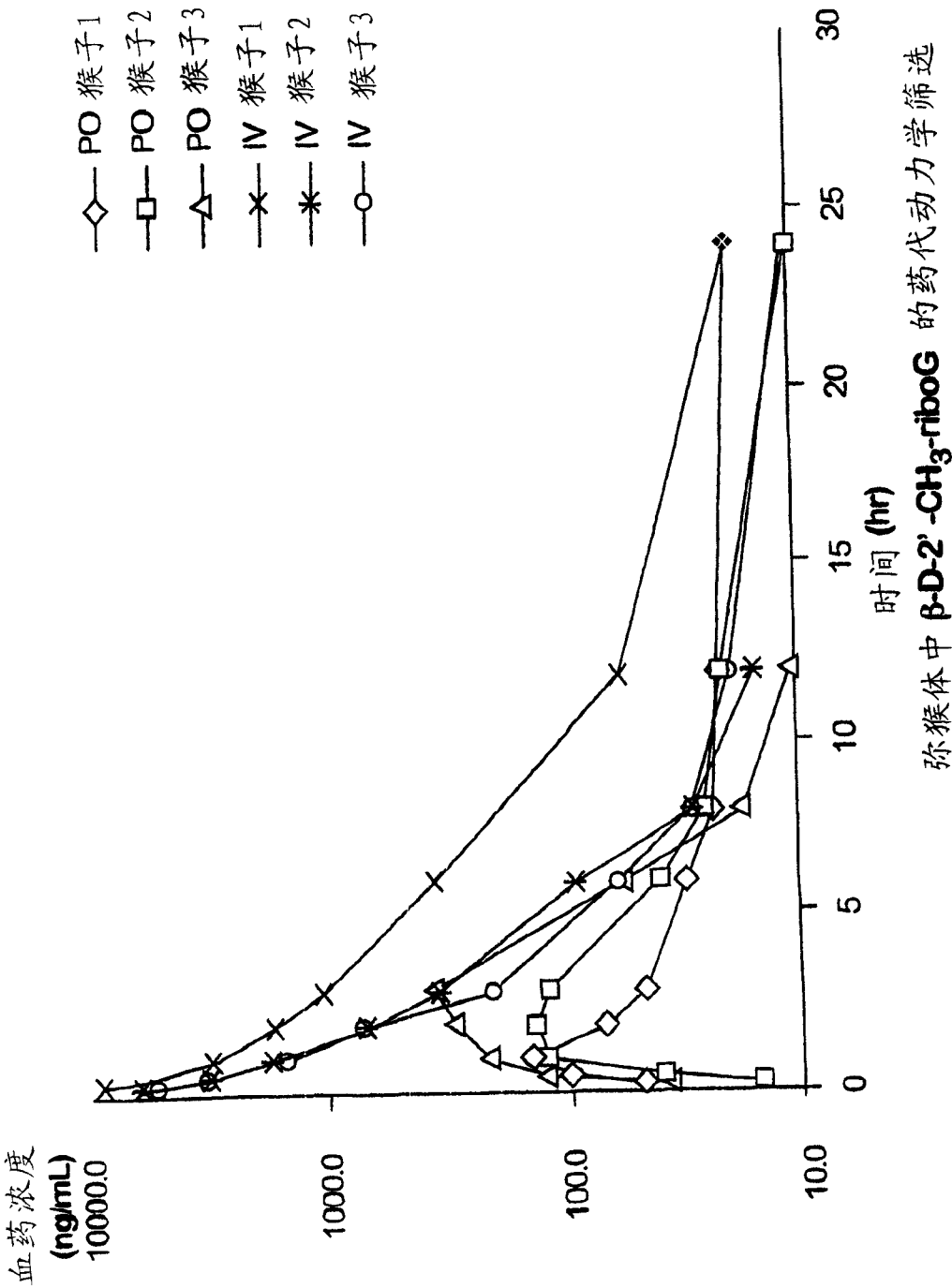
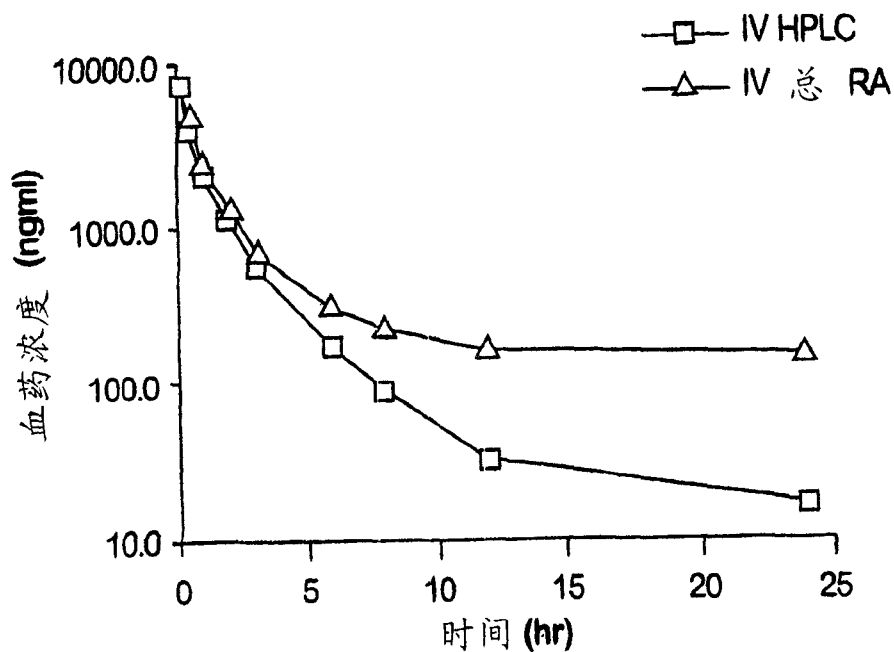
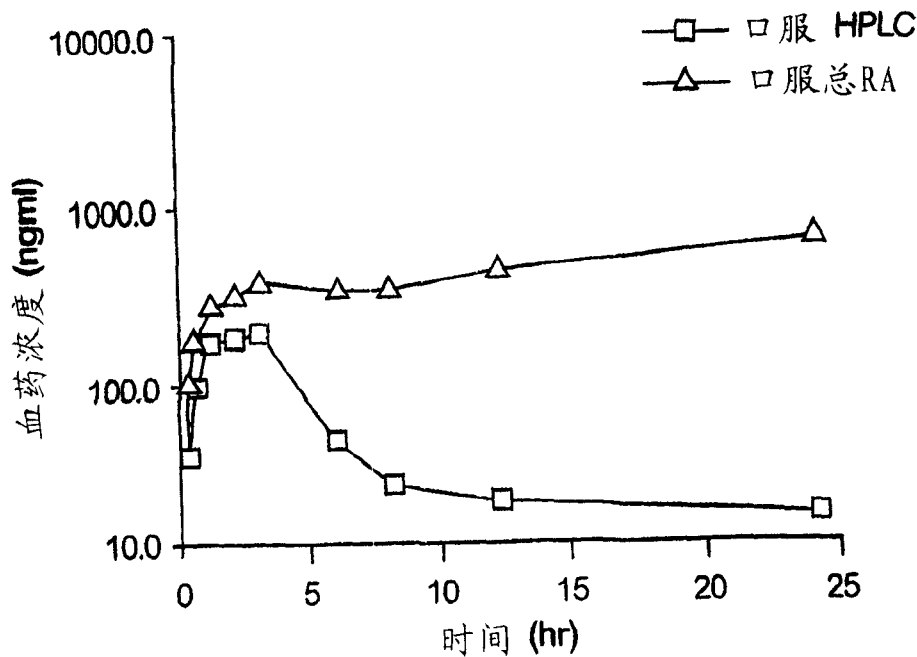


图 2



弥猴体中 β -D-2'-CH₃-riboG 的药代动力学筛选

图 3a



弥猴体中 β -D-2'-CH₃-riboG 的药代动力学筛选

图 3b