



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113453692 A

(43) 申请公布日 2021.09.28

(21) 申请号 202080015394.1

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(22) 申请日 2020.01.07

代理人 刘鸿林 张晓威

(30) 优先权数据

62/789,879 2019.01.08 US

62/841,168 2019.04.30 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/7084 (2006.01)

C07H 19/04 (2006.01)

C07H 21/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/012595 2020.01.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/146397 EN 2020.07.16

(71) 申请人 奇异基因组学系统公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 R·格雷厄姆 O·阿德尔芬斯卡亚
M·齐拉 R·罗德里格斯

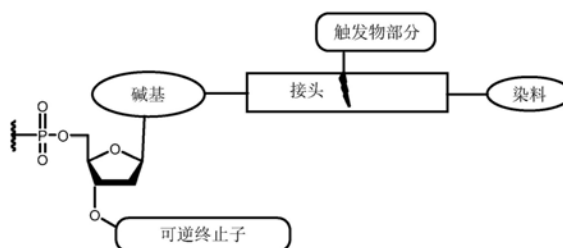
权利要求书14页 说明书279页 附图1页

(54) 发明名称

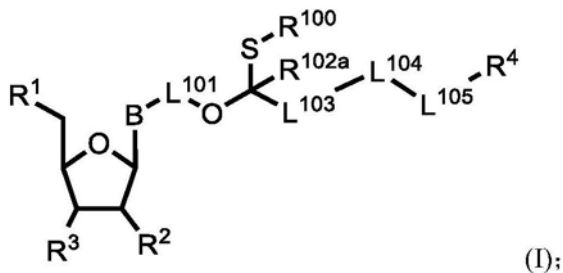
核苷酸可裂解接头和其用途

(57) 摘要

本文尤其公开了用于对核酸进行测序的化合物、组合物和其使用方法。



1. 一种化合物,其具有式:



其中

B为二价核碱基;

R^1 独立地为多磷酸酯部分、单磷酸酯部分、5'-核苷保护基、核酸部分、氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;并且

R^2 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基;或聚合酶相容性可裂解部分或-O-聚合酶相容性可裂解部分;

R^3 独立地为-O-聚合酶相容性可裂解部分、氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基;或聚合酶相容性可裂解部分;或

L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 各自独立地为经取代的或未经取代的亚烷基、键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基;

R^{100} 为 $-SR^{102}$ 或 $-CN$;

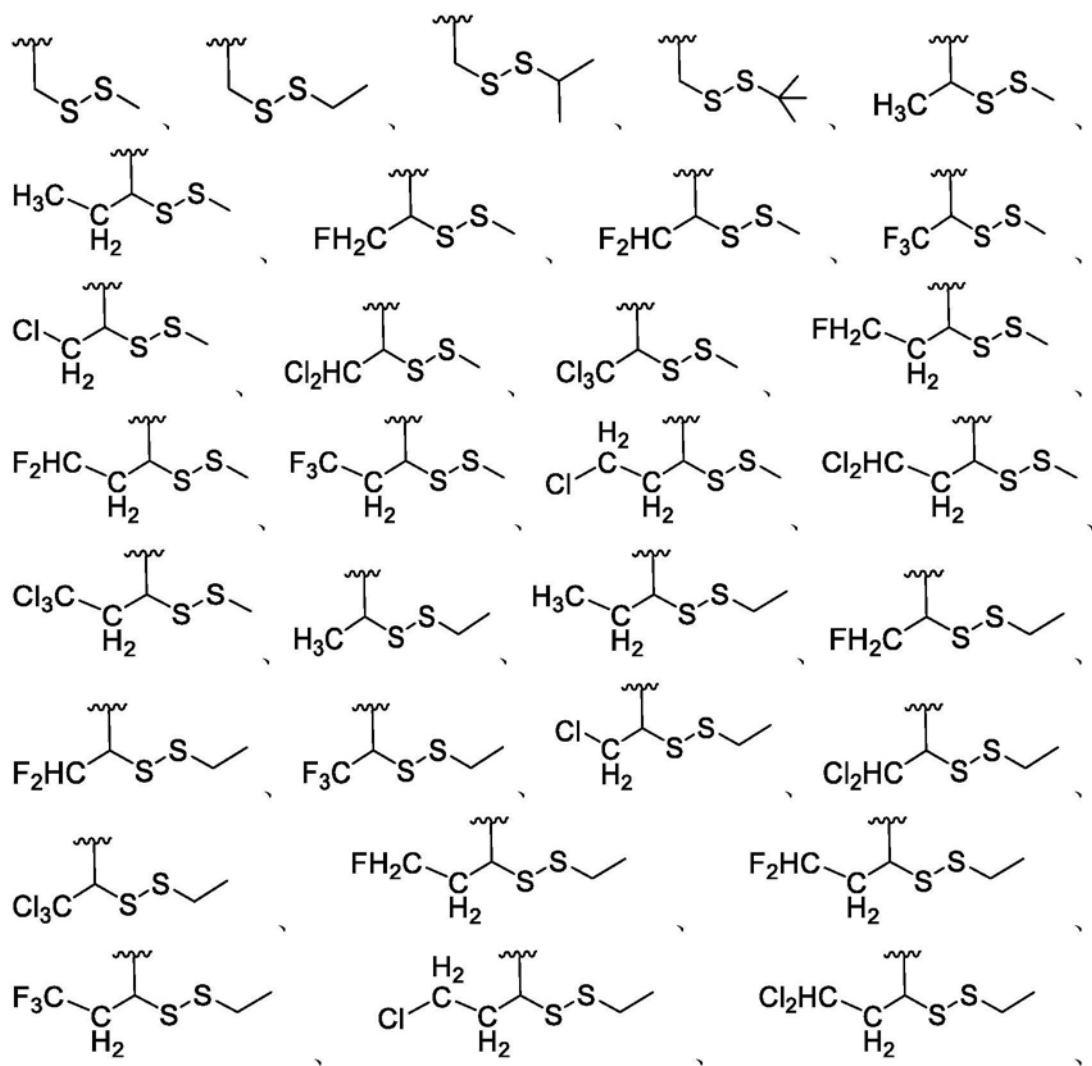
R^{102} 独立地为经取代的或未经取代的烷基、氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基;

OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基；

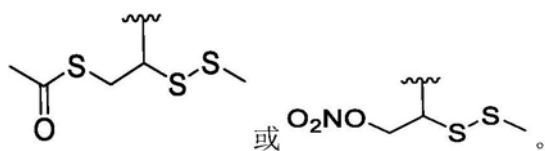
R^{102a}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；并且

R⁴为可检测部分。

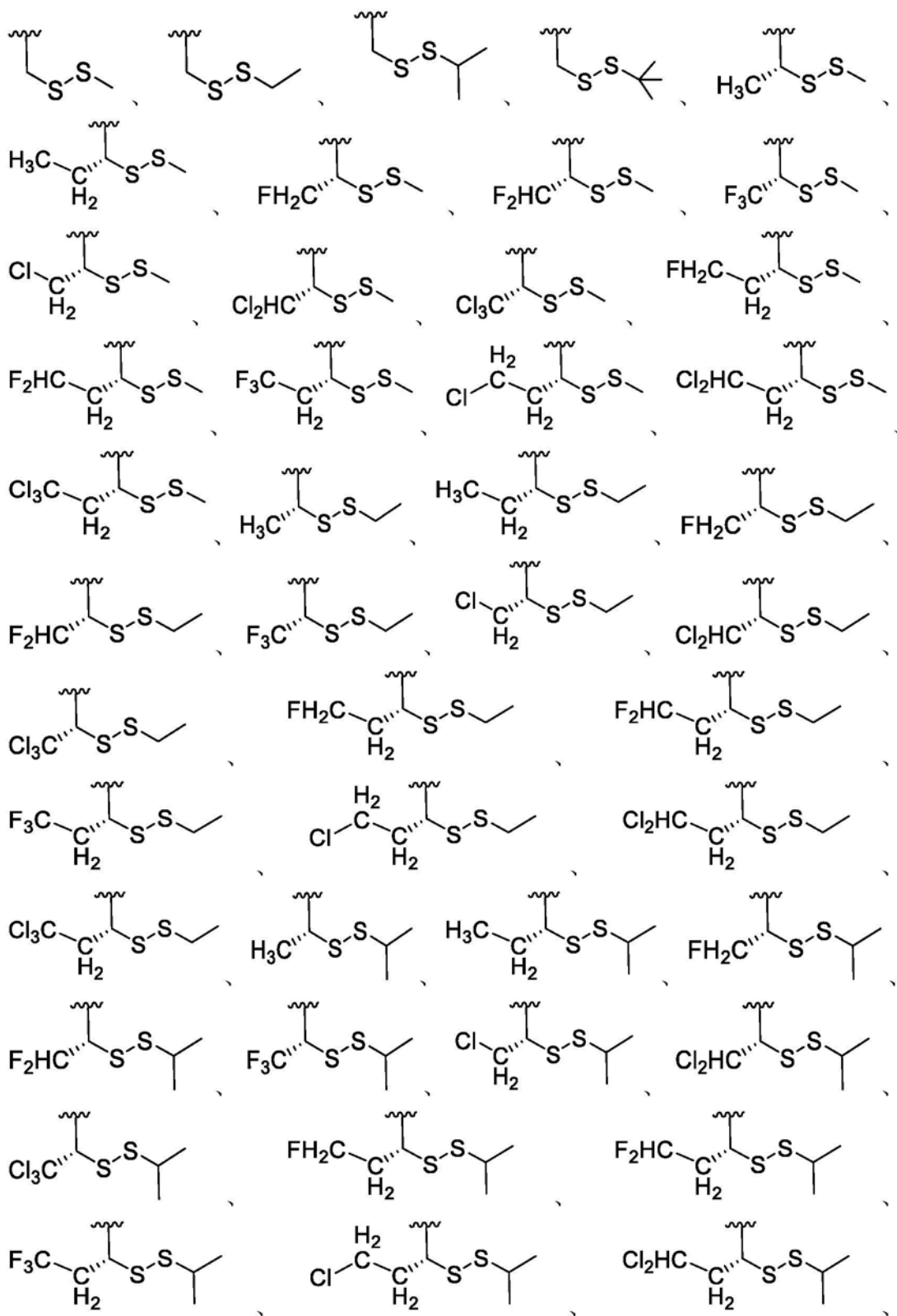
2. 根据权利要求1所述的化合物，其中R³为-O-聚合酶相容性可裂解部分。
3. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为-（经取代的或未经取代的亚烷基）-SS-（未经取代的烷基）。
4. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为-（经卤基取代的或未经取代的C₁-C₃亚烷基）-SS-（未经取代的C₁-C₄烷基）。
5. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为：

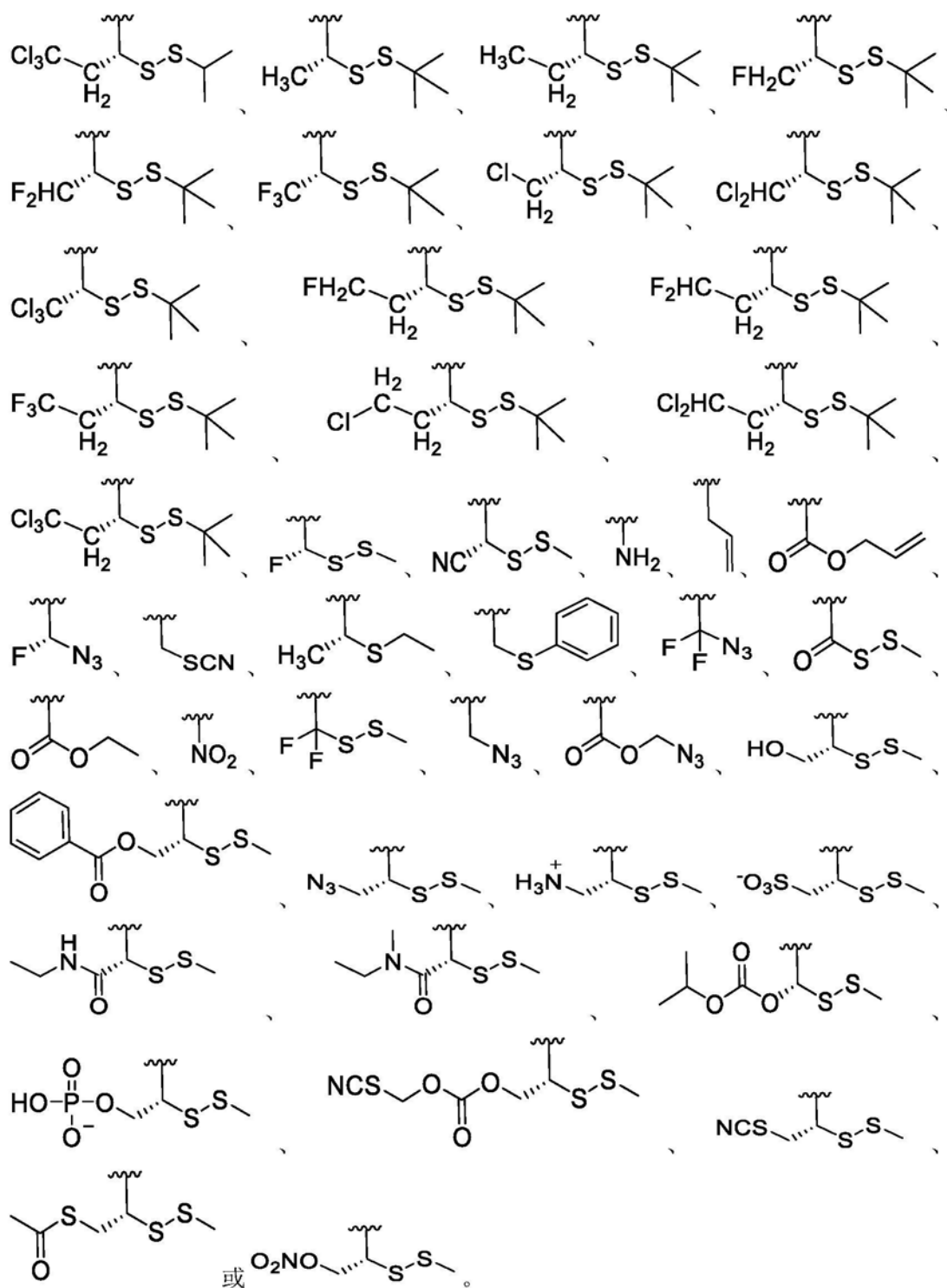




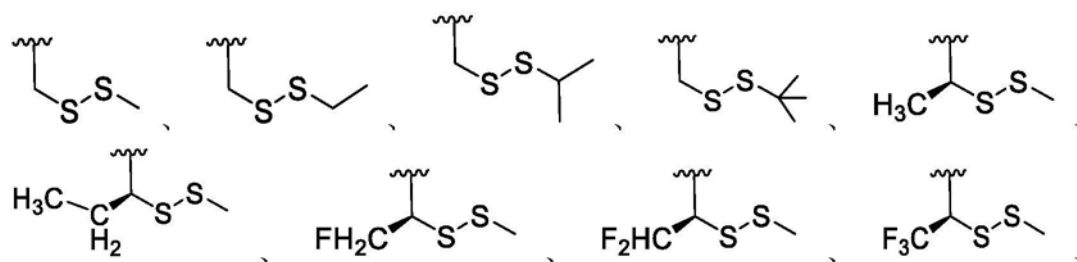


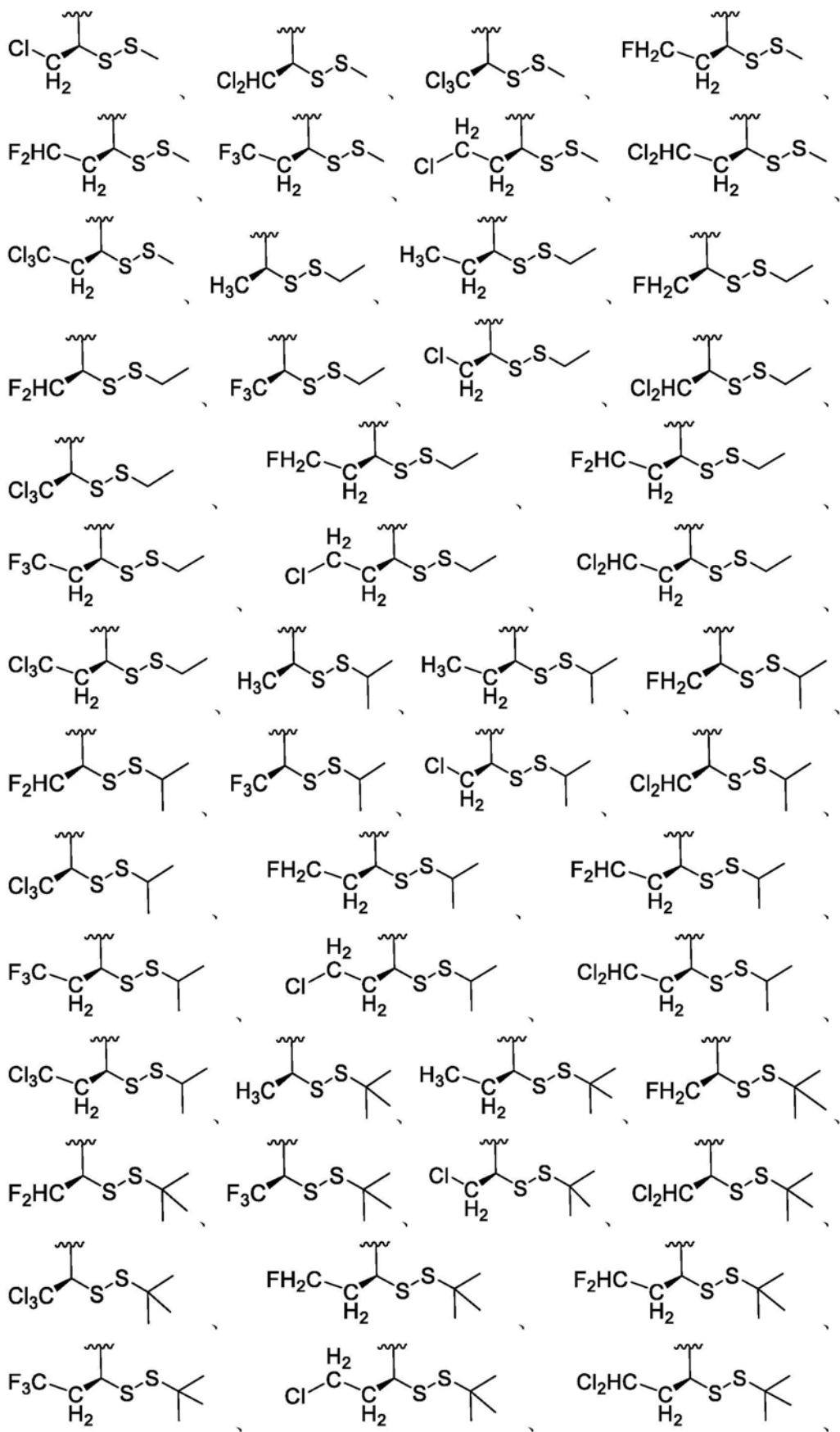
6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述-聚合酶相容性可裂解部分独立地为:

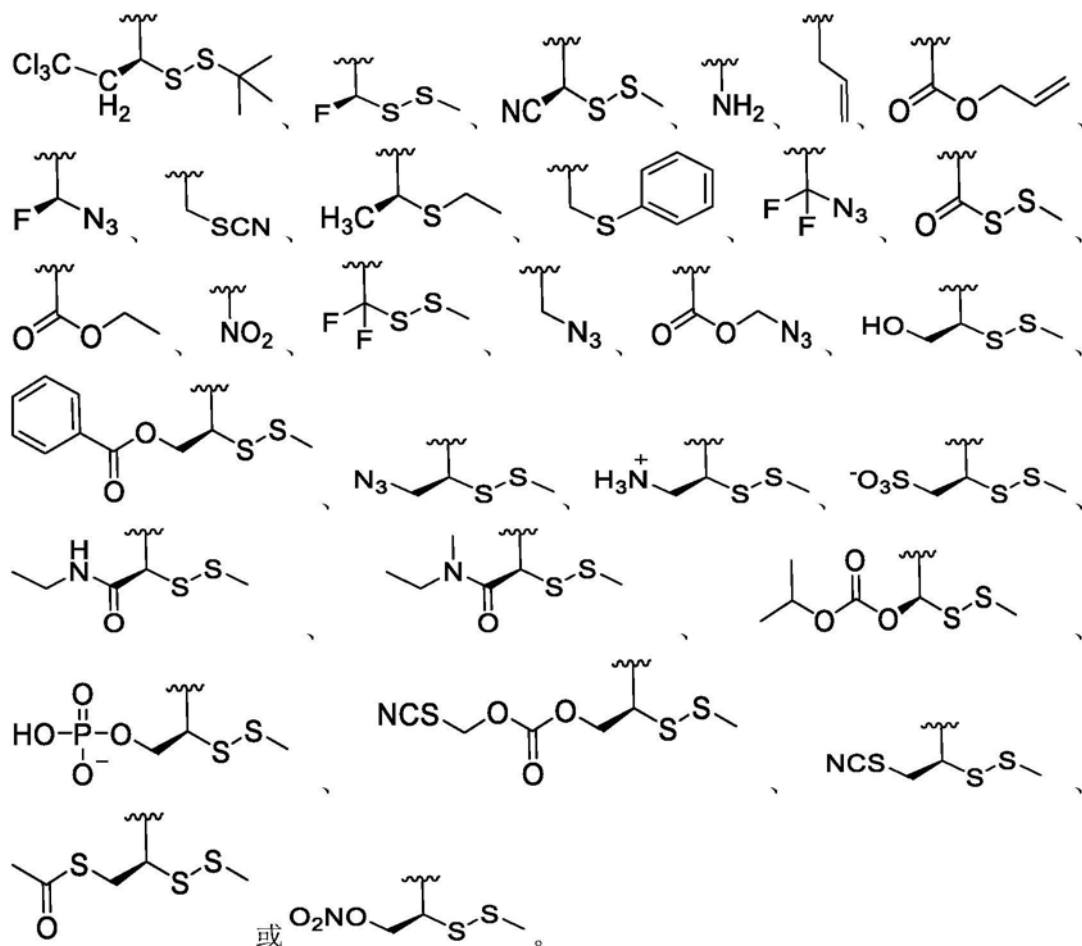




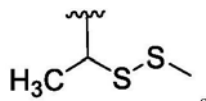
7. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



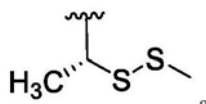




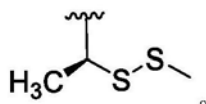
8. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



9. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



10. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



11. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²为氢。

12. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²为-OH。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹为氢。

15. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹为单磷酸酯部分。

16. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹为多磷酸酯部分。

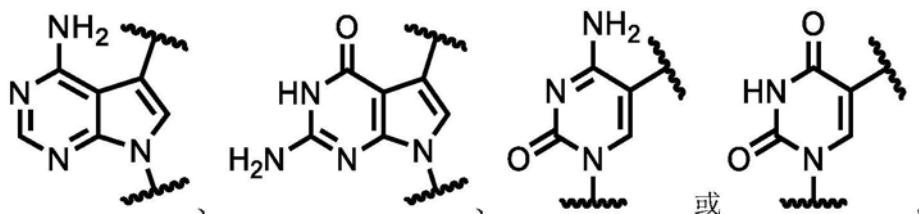
17. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹为三磷酸酯部分。

18. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹为核酸部分。

19. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

B为二价胞嘧啶或其衍生物、二价鸟嘌呤或其衍生物、二价腺嘌呤或其衍生物、二价胸腺嘧啶或其衍生物、二价尿嘧啶或其衍生物、二价次黄嘌呤或其衍生物、二价黄嘌呤或其衍生物、二价7-甲基鸟嘌呤或其衍生物、二价5,6-二氢尿嘧啶或其衍生物、二价5-甲基胞嘧啶或其衍生物或二价5-羟甲基胞嘧啶或其衍生物。

20. 根据权利要求19所述的化合物, 其中B为



21. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^{100} 为 $-SR^{102}$ 。

22. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基; 并且

R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

23. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;

L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;

L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基;

L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基; 并且

R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基; 并且

R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

24. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基;

L^{104} 为未经取代的亚苯基; 并且

R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

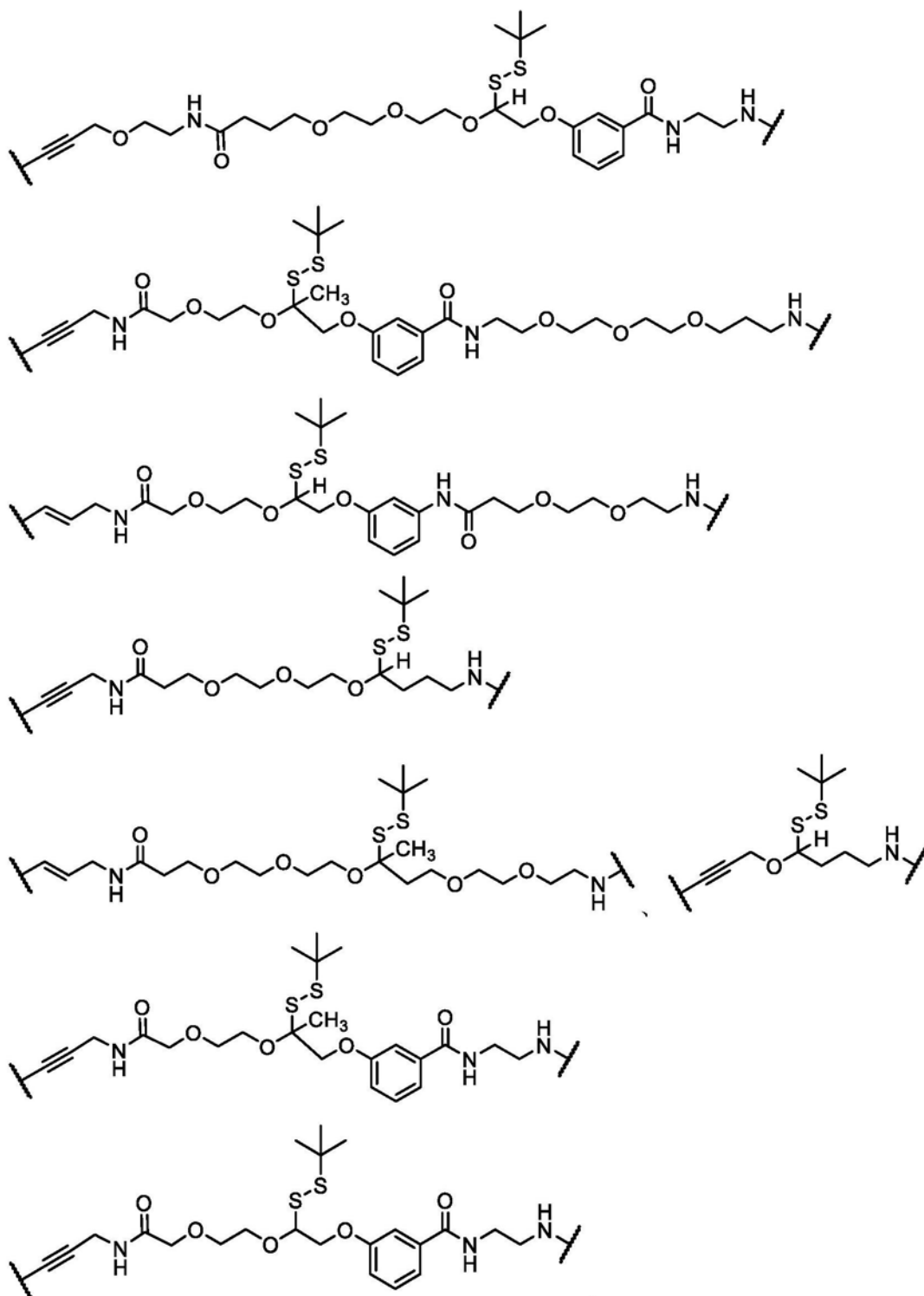
25. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;

L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;

L^{104} 独立地为未经取代的亚苯基;

L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基;



28. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^{100} 为-CN。

29. 根据权利要求28所述的化合物, 其中

L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基; 并且

R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

30. 根据权利要求28所述的化合物, 其中

L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;

L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;

L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基;

L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基;并且

R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

31. 根据权利要求28所述的化合物, 其中

L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基;

L^{104} 为未经取代的亚苯基; 并且

R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

32. 根据权利要求28所述的化合物, 其中

L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;

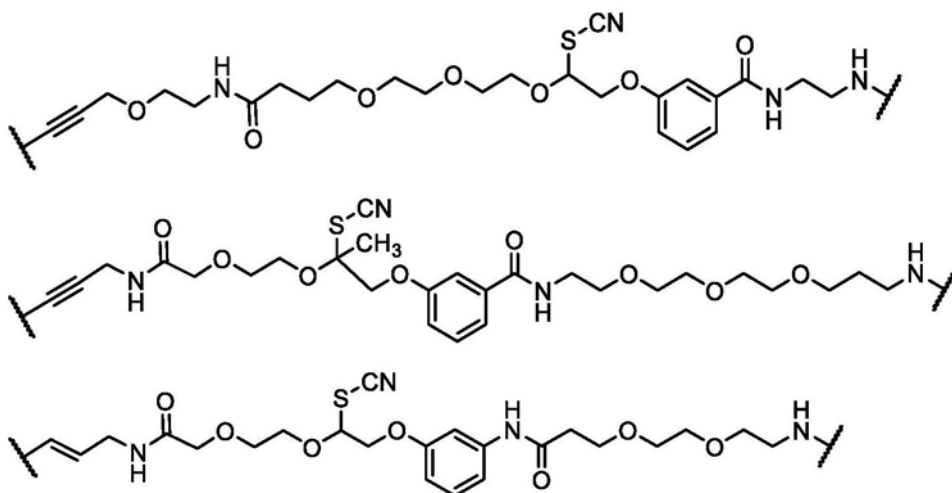
L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;

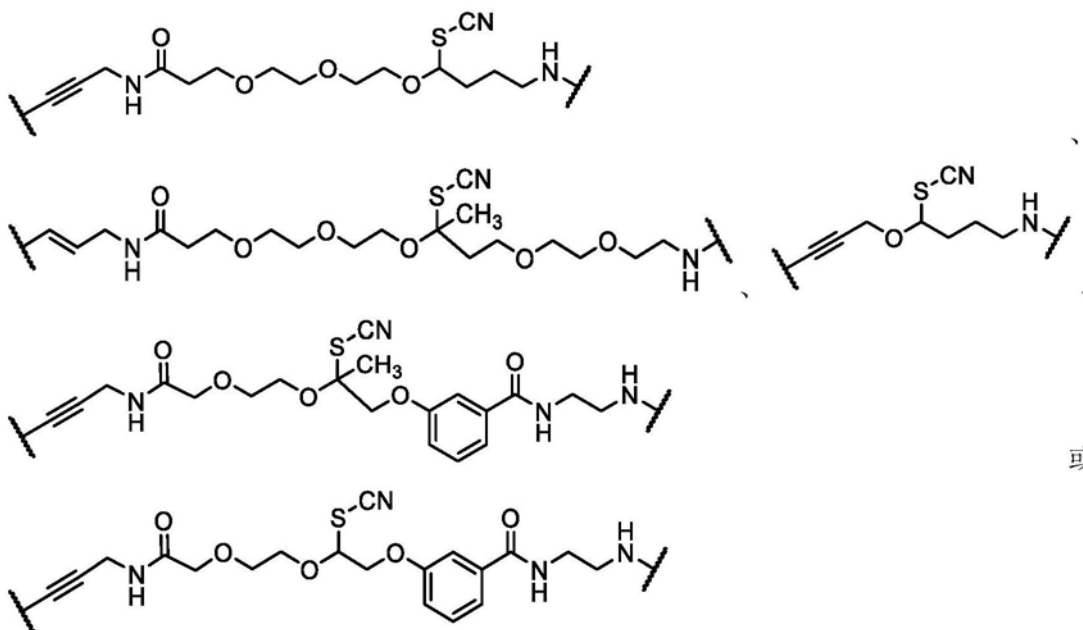
L^{104} 独立地为未经取代的亚苯基;

L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基; 并且

R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

33. 根据权利要求28所述的化合物, 其中 $-(L^{101})-OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

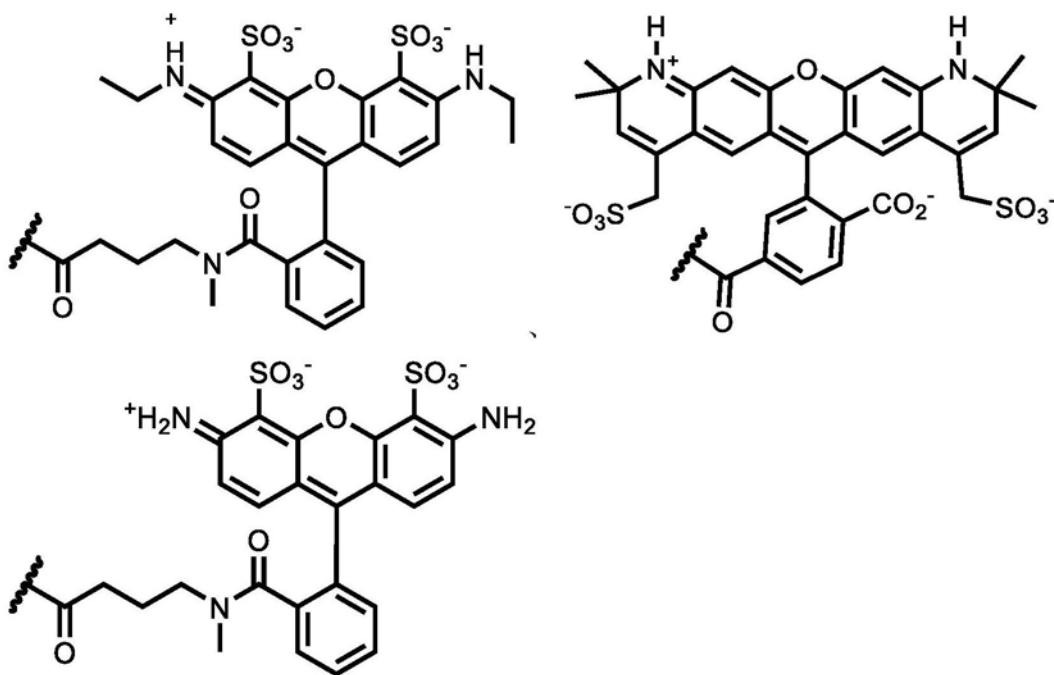




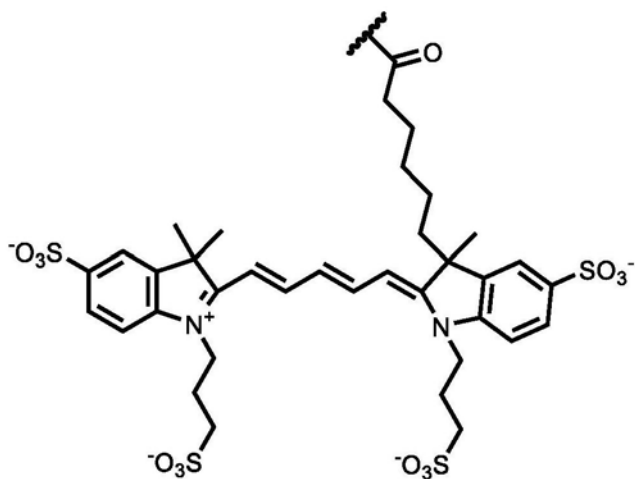
或

34. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^4 为荧光染料部分。

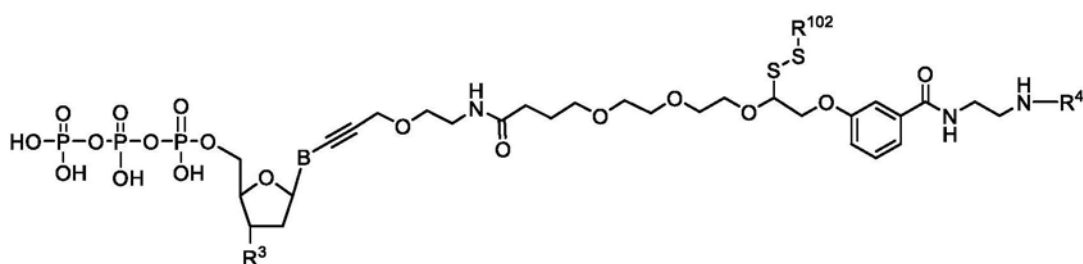
35. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^4 为



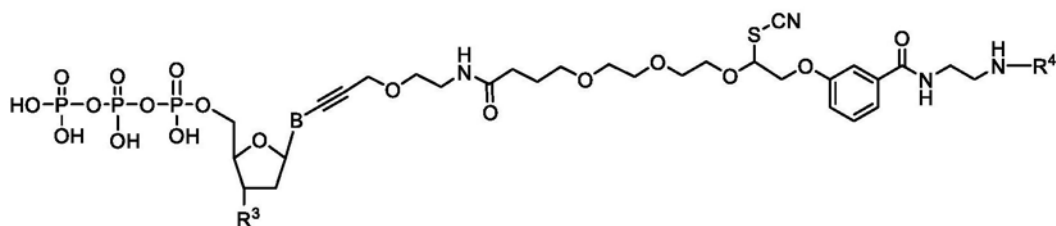
或



36. 根据权利要求1所述的化合物,其具有以下式:



或



其中

R^3 为-0-聚合酶相容性可裂解部分。

37. 一种用于对核酸进行测序的方法,所述方法包括:

(i) 在反应容器内用核酸聚合酶将四种不同化合物中的一种连续掺入引物中以产生延伸链,其中所述引物与所述核酸杂交,并且其中所述四种不同化合物中的每一种包括独特的可检测标记;

(ii) 检测每种掺入的化合物的所述独特的可检测标记,以由此鉴定所述延伸链中的每种掺入的化合物,由此对所述核酸进行测序,

其中所述四种不同化合物中的每种化合物独立地为根据权利要求1到36中的一项所述的化合物。

38. 一种将化合物掺入引物中的方法,所述方法包括:在反应容器内组合聚合酶、与核酸模板杂交的引物以及所述化合物;以及使所述聚合酶将所述化合物掺入所述引物中,由此形成延伸的引物,其中所述化合物为根据权利要求1到36中的一项所述的化合物。

39. 一种核酸聚合酶复合物,其包括核酸聚合酶,其中所述核酸聚合酶与根据权利要求1到36中的一项所述的化合物结合。

核苷酸可裂解接头和其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

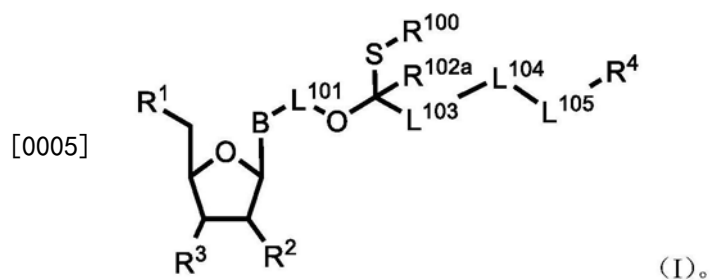
[0002] 本申请要求以下申请的权益：于2019年1月8日提交的美国临时申请第62/789,879号；以及于2019年4月30日提交的美国临时申请第62/841,168号；所述美国临时申请以全文引用的方式且出于所有目的并入本文。

背景技术

[0003] DNA测序是生物和医学研究的基本工具；它是用于个性化精准医疗范式的必不可少的技术。在各种新型DNA测序方法中，边合成边测序(SBS)是实现1,000美元基因组目标的主要方法。因此，需要被DNA聚合酶有效识别为底物的经修饰的核苷酸和核苷，这些经修饰的核苷酸和核苷在SBS过程中被高效且准确地掺入正生长的DNA链中。本文特别公开了本领域中的这些和其它问题的解决方案。

发明内容

[0004] 一方面，提供了一种具有以下式的化合物：



[0006] B为二价核碱基。

[0007] R^1 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基、5'-核苷保护基、单磷酸酯部分或其衍生物(例如，氨基磷酸酯部分、硫代磷酸酯部分、二硫代磷酸酯部分或O-甲基氨基磷酸酯部分)、多磷酸酯部分或其衍生物(例如，包含氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯或O-甲基氨基磷酸酯)或核酸部分或其衍生物(例如，包含氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯或O-甲基氨基磷酸酯)。

[0008] R^2 和 R^3 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代

的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；或聚合酶相容性可裂解部分或-0-聚合酶相容性可裂解部分。

[0009] L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基；生物共轭接头；可裂解接头、自消接头、能够树状放大信号的接头(例如，能够通过从接头的剩余部分释放荧光团来增加荧光性)、三价接头或自消树状物接头(例如，能够通过从接头的剩余部分释放荧光团来增加荧光性)。

[0010] R^{100} 为 $-SR^{102}$ 或-CN。

[0011] R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0012] R^4 为可检测部分。

[0013] 一方面，提供了一种核酸聚合酶复合物，其中所述核酸聚合酶与本文(包含实施例)所述的化合物结合(例如，非共价结合)。

[0014] 一方面，提供了一种用于对核酸进行测序的方法，所述方法包含：在反应容器内用核酸聚合酶将四种不同化合物中的一种化合物连续掺入引物中以产生延伸链，其中引物与核酸杂交，并且其中所述四种不同化合物中的每种化合物包含独特的可检测标记；检测每种掺入的化合物的独特的可检测标记，以由此鉴定延伸链中的每种掺入的化合物，由此对核酸进行测序，其中所述四种不同化合物中的每种化合物独立地为本文所述的化合物。

[0015] 一方面，提供了一种用于对核酸进行测序的方法，所述方法包含：在反应容器内用核酸聚合酶将化合物连续掺入引物中以产生延伸链，其中引物与核酸杂交，并且其中化合物包含可检测标记；检测掺入的化合物的可检测标记，以由此鉴定延伸链中的掺入的化合物，由此对核酸进行测序，其中化合物独立地为本文所述的化合物。

[0016] 一方面，提供了一种将化合物掺入引物中的方法，所述方法包含：在反应容器内组合聚合酶、与核酸模板杂交的引物以及化合物；以及使聚合酶将化合物掺入引物中，由此形成延伸的引物，其中化合物是本文所述的化合物。

附图说明

[0017] 图1：含有含硫代触发物接头的化合物的结构和LCMS数据。

[0018] 图2：可裂解荧光核苷酸可逆终止子(NRT)的说明，所述可裂解荧光核苷酸可逆终止子含有3'氧上的可逆终止子部分和通过接头附接到碱基的染料，其中接头包含触发物部分(例如，硫代触发物部分，如本文所述)。在存在适当的还原剂(例如，二巯基丙烷磺酸盐、二巯基丙烷膦酸盐、二巯基丙醇、半胱氨酸、半胱胺、二硫代琥珀酸、二硫苏糖醇(DTT)、二硫

代丁胺、内消旋-2,5-二巯基-N,N,N',N'-四甲基己二酰胺(DTA)、双(2-巯基乙基)砒(BMS)和N,N'-二甲基或N,N'-双(巯基乙酰基)-胍(DMH))和合适的反应条件(例如,升高的pH和/或升高的温度)的情况下,触发物部分会破坏接头(如图2中的裂纹图示所表示的),从而使染料与核苷酸分离。虽然图2中未示出,还原剂也可以同时去除可逆终止子。

具体实施方式

[0019] I. 定义

[0020] 本文所使用的缩写具有化学领域和生物学领域内的常规含义。本文所述的化学结构和化学式是根据化学领域中已知的化学价的标准规则构建的。

[0021] 当通过从左到右书写的常规化学式说明取代基时,所述取代基同等地涵盖由从右到左书写结构所产生的化学上相同的取代基,例如, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0022] 除非另外说明,否则术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分,意指直链(即,无支链的)或支链碳链(或碳)或其组合,其可以是完全饱和、单不饱和的或多不饱和的,并且可以包含单价、二价和多价基团。烷基可以包含指定数量的碳(例如, C_1-C_{10} 意指一到十个碳)。烷基是未环化的链。饱和烃基的实例包含但不限于如以下的基团:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、甲基、例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同源物和异构体。不饱和烷基为具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包含但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及更高的同源物和异构体。烷氧基是通过氧连接体(-O-)附接到分子其余部分的烷基。烷基部分可以是烯基部分。烷基部分可以是炔基部分。烷基部分可以是完全饱和的。除一个或多个双键以外,烯基可包含多于一个双键和/或一个或多个三键。炔基可以包含多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。

[0023] 除非另外说明,否则术语“亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分意指衍生自烷基的二价基团,如(但不限于)通过 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 所例示的。通常,烷基(或亚烷基)将具有1到24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团在本文中是优选的。“低级烷基”或“低级亚烷基”是通常具有八个或更少碳原子的短链烷基或亚烷基。除非另外说明,否则术语“亚烯基”本身或作为另一取代基的一部分,意指衍生自烯烃的二价基团。

[0024] 除非另外说明,否则术语“杂烷基”本身或与另一术语组合意指包含至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如,O、N、P、Si和S)的稳定直链或支链或其组合,并且其中氮原子和硫原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。一个或多个杂原子(例如,N、S、Si或P)可以放置在杂烷基的任何内部位置处或位于烷基与分子的其余部分连接的位置处。杂烷基是未环化的链。实例包含但不限于: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CN}$ 。多达两个或三个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。杂烷基部分可以包含一个杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含两个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含三个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含四个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含五个任选

地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含多达8个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。除非另外说明,否则术语“杂烯基”本身或与另一术语组合意指包含至少一个双键的杂烷基。除一个或多个双键以外,杂烯基可任选地包含多于一个双键和/或一个或多个三键。除非另外说明,否则单独或与另一术语组合,术语“杂炔基”意指包含至少一个三键的杂烷基。杂炔基可以任选地包含多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。

[0025] 类似地,除非另外说明,否则术语“亚杂烷基”本身或作为另一个取代基的一部分意指衍生自杂烷基的二价基团,如(但不限于)通过 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 所例示的。对于亚杂烷基,杂原子还可以占据链末端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)中的任一个或两个。仍进一步地,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,连接基团的式书写的方向并不暗示连接基团的朝向。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 表示 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 两者。如上所述,本文所使用的杂烷基包含通过杂原子附接到分子其余部分的那些基团,如 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 和/或 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 。在叙述“杂烷基”随后叙述特定的杂烷基(如 $-\text{NR}'\text{R}''$ 等)的情况下,应该理解术语杂烷基和 $-\text{NR}'\text{R}''$ 不是多余的或互斥的。相反,叙述特定的杂烷基是为了增加清晰度。因此,术语“杂烷基”在本文中不应被解释为排除如 $-\text{NR}'\text{R}''$ 等特定杂烷基。

[0026] 除非另外说明,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其它术语组合分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。环烷基和杂环烷基不是芳香族的。另外地,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环与分子连接的其余部分的位置。环烷基的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包含但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”单独或作为另一个取代基的一部分意指分别衍生自环烷基和杂环烷基的二价基团。

[0027] 在实施例中,术语“环烷基”意指单环、双环或多环环烷基环系。在实施例中,单环系统是含有3个到8个碳原子的环烷基,其中此类基团可以是饱和的或不饱和的,但不是芳香族的。在实施例中,环烷基是完全饱和的。单环环烷基的实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。双环环烷基环系是桥接的单环或稠合的双环。在实施例中,桥接的单环含有单环环烷基环,其中单环的两个非相邻碳原子通过一个碳原子与三个另外的碳原子之间的亚烷基桥连接(即,形式为 $(\text{CH}_2)_w$ 的桥接基团,其中w为1、2或3)。双环环系的代表性实例包含但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。在实施例中,稠合的双环环烷基环系含有与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基中的任一种稠合的单环环烷基环。在实施例中,桥接的或稠合的双环环烷基通过单环环烷基环内含有的任何碳原子与母体分子部分连接。在实施例中,环烷基任选地用独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在实施例中,稠合的双环环烷基是与苯环稠合的5元或6元单环环烷基环、5元或6元单环环烷基、5元或6元单环杂烯基、5元或6元单环杂环基或5元或6元单环杂芳基,其中稠合的双环环烷基任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在实施例中,多环环烷基环系为与以下中的任一种稠合的单环环烷基环(基础环):(i)选自

由以下组成的基团的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系：苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。在实施例中，多环环烷基通过基础环内含有的任何碳原子与母体分子部分连接。在实施例中，多环环烷基环系为与以下中的任一种稠合的单环环烷基环(基础环)：(i)选自由以下组成的基团的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系：苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。多环环烷基基团的示例包括但不限于十四氢菲基、全氢吩噻嗪-1-基和全氢吩噻嗪-1-基。

[0028] 在实施例中，环烷基为环烯基。术语“环烯基”根据其普通一般含义使用。在实施例中，环烯基是单环、双环或多环环烯基环系。在实施例中，单环环烯基环系是含有3个到8个碳原子的环烃基，其中此类基团是不饱和的(即，含有至少一个环形碳碳双键)，但不是芳香族的。单环环烯基环系的实例包含环戊烯基和环己烯基。在实施例中，双环环烯基环是桥接的单环或稠合的双环。在实施例中，桥接的单环含有单环环烯基环，其中单环的两个非相邻碳原子通过一个碳原子与三个另外的碳原子之间的亚烷基桥连接(即，形式为 $(CH_2)_w$ 的桥接基团，其中w为1、2或3)。双环环烯基的代表性实例包含但不限于降冰片烯基和双环[2.2.2]辛2烯基。在实施例中，稠合的双环环烯基环系含有与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基中的任一种稠合的单环环烯基环。在实施例中，桥接的或稠合的双环环烯基通过单环环烯基环内含有的任何碳原子与母体分子部分连接。在实施例中，环烯基任选地用独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在实施例中，多环环烯基环系含有与以下中的任一种稠合的单环环烯基环(基础环)：(i)选自由以下组成的基团的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii)独立地选自由以下组成的基团基团的两个环系：苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。在实施例中，多环环烯基通过基础环内含有的任何碳原子与母体分子部分连接。在实施例中，多环环烯基环系含有与以下中的任一种稠合的单环环烯基环(基础环)：(i)选自由以下组成的基团的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个环系：苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。

[0029] 在实施例中，杂环烷基是杂环基。如本文所使用的，术语“杂环基”意指单环、双环或多环杂环。杂环基单环杂环是含有独立地选自由O、N和S组成的组的至少一个杂原子的3元、4元、5元、6元或7元环，其中环是饱和的或不饱和的，但不是芳香族的。3元或4元环含有选自由O、N和S组成的基团的1个杂原子。5元环可以含有零个或一个双键以及选自由O、N和S组成的基团的一个、两个或三个杂原子。6元或7元环含有零个、一个或两个双键以及选自由O、N和S组成的基团的一个、两个或三个杂原子。杂环基单环杂环通过杂环基单环杂环内含有的任何碳原子或任何氮源自连接到母体分子部分。杂环基单环杂环的代表性实例包含但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二氧杂环己基、1,3-二氧杂戊烷基、1,3-二硫代戊基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、噻唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃甲基、四氢噻吩基、

噻二唑啉基、噻二唑啉烷基、噻唑啉基、四氢噻唑基、硫代吗啉基、1,1-氧硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、硫代吡喃基和三噻烷基。杂环基双环杂环是与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环或单环杂芳基中的任一种稠合的单环杂环。杂环基双环杂环通过双环环系的单环杂环部分内含有的任何碳原子或任何氮原子连接到母体分子部分。双环杂环基的代表性实例包含但不限于2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2-基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢-1H-吡啶基和八氢苯并呋喃基。在实施例中,杂环基任选地用独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在某些实施例中,双环杂环基是与苯环稠合的5元或6元单环杂环、5元或6元单环烷基、5元或6元单环杂烯基、5元或6元单环杂环基或5元或6元单环杂芳基,其中双环杂环基任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。多环杂环基环系为与以下中的任一种稠合的单环杂环基环(基础环):(i)选自由以下组成的基团的一个环系:双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基;或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系:苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。多环杂环基通过基础环内含有的任何碳原子或氮原子与母体分子部分连接。在实施例中,多环杂环基环系为与以下中的任一种稠合的单环杂环基环(基础环):(i)选自由以下组成的基团的一个环系:双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基;或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系:苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。多环杂环基基团的示例包括但不限于10H-吩噻嗪-10-基、9,10-二氢吡啶-9-基、9,10-二氢吡啶-10-基、10H-吩噻嗪-10-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂卓-5-基、1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-g]异喹啉-2-基、12H-苯并[b]吩噻嗪-12-基和十二氢-1H-咪唑-9-基。

[0030] 除非另外说明,否则术语“卤基”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分,意指氟、氯、溴或碘原子。另外地,如“卤代烷基”等术语意指包含单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤(C_1-C_4)烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0031] 除非另外说明,否则术语“酰基”意指-C(O)R,其中R是经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0032] 除非另外说明,否则术语“芳基”意指多元不饱和的芳香族烃取代基,其可以是单环或稠合在一起(即,稠环芳基)或共价连接的多个环(优选地,1个到3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个是芳基环。术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子(如N、O或S)的芳基(或环),其中氮原子和硫原子任选地被氧化,并且一个或多个氮原子任选地被季铵化。因此,术语“杂芳基”包含稠环杂芳基(即,稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个环是杂芳环)。5,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有5个成员并且另一个环具有6个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。同样,6,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员并且另一个环具有6个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。并且6,5-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员并且另一个环具有5个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。杂芳基可以通过碳或杂原子与分子的其余部分连接。芳基和杂芳基的非限制性实例包含苯基、萘

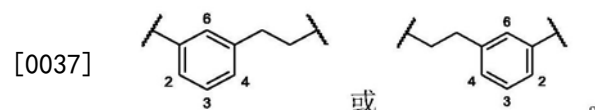
基、吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、嘌呤基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、异噻吩基、噻啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异噻啉基、5-异噻啉基、2-噻啉基、5-噻啉基、3-噻啉基和6-噻啉基。以上所指出的芳基和杂芳基环系中的每一个的取代基选自下文所描述的可接受取代基的基团。单独或作为另一取代基的一部分，“亚芳基”和“亚杂芳基”意指分别衍生于芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基取代基可以是与环杂原子氮键合的-O-。

[0033] 螺环是其中相邻环通过单个原子连接的两个或更多个环。螺环内的单个环可以相同或不同。螺环中的单个环可以是经取代的或未经取代的，并且可以具有与螺环集合中的其它单个环不同的取代基。螺环内的单个环的可能取代基是当不是螺环的一部分时的同一环的可能取代基（例如，环烷基环或杂环烷基环的取代基）。螺环可以是经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的亚杂环烷基，并且螺环基团内的单个环可以是紧接着的前一列表中的任何环，包含具有一种类型的所有环（例如，取代亚杂环烷基的所有环，其中每个环可以是相同或不同的取代的亚杂环烷基）。当提及螺环环系时，杂环螺环意指其中至少一个环是杂环并且其中每个环可以是不同的环的螺环。当提及螺环系统时，经取代的螺环意指至少一个环是经取代的并且每个取代基可以任选地是不同的。

[0034] 符号“~”表示化学部分与分子或化学式的其余部分连接的点。

[0035] 如本文所使用的，术语“氧代”意指与碳原子双键合的氧。

[0036] 术语“烷基亚芳基”是与亚烷基部分（在本文中也称为亚烷基连接子）共价键合的亚芳基部分。在实施例中，烷基亚芳基基团具有下式：



[0038] 烷基亚芳基部分可以在亚烷基部分或亚芳基接头上（例如，在碳2、3、4或6处）用以下取代（例如，用取代基取代）：卤素、氧代、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-Cl₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂CH₃、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、经取代的或未经取代的C₁-C₅烷基或经取代的或未经取代的2到5元杂烷基）。在实施例中，烷基亚芳基是未取代的。

[0039] 以上术语中的每个术语（例如，“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”和“杂芳基”）包含所指示的基团的经取代和未经取代的形式。下文提供了针对每种类型的基团的优选取代基。

[0040] 烷基和杂烷基的取代基（包含通常被称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团）可以是选自但不限于以下的各种基团中的一种或多种：-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、卤素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C

(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R''、-NR''C(O)₂R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR''''、-NR-C(NR'R'')=NR''''、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-NR'NR''R''、-ONR'R''、-NR'C(O)NR''NR''R''''、-CN、-NO₂、-NR'SO₂R''、-NR'C(O)R''、-NR'C(O)-OR''、-NR'OR''，数的范围在零到(2m'+1)，其中m'为此类基团中碳原子的总数。R、R'、R''、R'''和R''''各自优选地独立地指代氢、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基(例如，被1-3个卤素取代的芳基)、经取代的或未经取代的杂芳基、经取代的或未经取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。当本文所述的化合物包含多于一个R基团时，例如，如当存在多于一个这些基团时独立地选择各R'基团、R''基团、R'''基团和R''''基团那样，独立地选择R基团中的每一个。当R'和R''与同一氮原子连接时，二者可以与所述氮原子组合以形成4元、5元、6元或7元环。例如，-NR'R''包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。根据对取代基的以上讨论，本领域的技术人员将理解，术语“烷基”意指包含包括与除氢基之外的基团键合的碳原子的基团，如卤代烷基(例如，-CF₃和-CH₂CF₃)和酰基(例如，-C(O)CH₃、-C(O)CF₃、-C(O)CH₂OCH₃等)。

[0041] 类似于针对烷基所描述的取代基，芳基和杂芳基的取代基是变化的，并且选自例如以下：-OR'、-NR'R''、-SR'、卤素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R''、-NR''C(O)₂R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR''''、-NR-C(NR'R'')=NR''''、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-NR'NR''R''、-ONR'R''、-NR'C(O)NR''NR''R''''、-CN、-NO₂、-R'、-N₃、-CH(Ph)₂、氟代(C₁-C₄)烷氧基和氟代(C₁-C₄)烷基、-NR'SO₂R''、-NR'C(O)R''、-NR'C(O)-OR''、-NR'OR''，数的范围为零到芳香族环系上的开放价的总数；并且其中R'、R''、R'''和R''''优选地独立地选自氢、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基和经取代的或未经取代的杂芳基。当本文所述的化合物包含多于一个R基团时，例如，如当存在多于一个这些基团时独立地选择各R'基团、R''基团、R'''基团和R''''基团那样，独立地选择R基团中的每一个。

[0042] 环(例如，环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基或亚杂芳基)的取代基可以被描绘为环上的而非环的特定原子上的取代基(通常被称为浮动取代基)。在此情况下，取代基可以与环原子中的任何环原子(遵循化学价规则)连接，并且在稠环或螺环的情况下，被描绘为与稠环或螺环的一个成员缔合的取代基(单环上的浮动取代基)可以是稠环或螺环中的任一个上的取代基(多个环上的浮动取代基)。当取代基与环而非特定原子连接(浮动取代基)并且取代基的下标是大于1的整数时，多个取代基可以位于同一原子、同一环、不同原子、不同稠环、不同螺环上，并且每个取代基可以任选地不同。在环与分子的其余部分的连接点不限于单个原子(浮动取代基)的情况下，连接点可以是环的任何原子，并且在稠环或螺环的情况下，可以是稠环或螺环中的任一个的任何原子(在遵循化学价规则的情况下)。在环、稠环或螺环含有一个或多个环杂原子并且所述环、稠环或螺环被示出为具有又一个浮动取代基(包含但不限于与分子的其余部分的连接点)的情况下，浮动取代基可以与杂原子键合。在环杂原子被示出为与具有浮动取代基的结构或式中的一个或多个氢键合(例如，具有与环原子相连的两个键和与氢相连的第三个键的环氮)的情况下，当杂原子与浮动取代基键合时，取代基将被理解为在遵循化学价规则的同时替换氢。

[0043] 两个或更多个取代基可以被任选地连接形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。这

种所谓的成环取代基通常(尽管不是必须的)附接到环状碱基结构上。在一个实施例中,环形成取代基与基础结构的邻近成员连接。例如,与环状基础结构的邻近成员连接的两个环形成取代基产生稠环结构。在另一个实施例中,环形成取代基与基础结构的单个成员连接。例如,与环状基础结构的单个成员连接的两个环形成取代基产生螺环结构。在又一个实施例中,环形成取代基与基础结构的非邻近成员连接。

[0044] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地形成通式为 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 的环,其中T和U独立地为 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 或单键,并且q是0到3的整数。替代性地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地被式 $-A-(CH_2)_r-B-$ 的取代基取代,其中A和B独立地是 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 或单键,并且r是1到4的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选地用双键置换。可替代地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个取代基可以任选地用式 $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-$ 的取代基替代,其中s和d独立地为0到3的整数,并且X'为 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。取代基R、R'、R''和R'''优选地独立地选自氢、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基和经取代的或未经取代的杂芳基。

[0045] 如本文所使用的,术语“杂原子”或“环杂原子”意指包含氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0046] 如本文所使用的,“取代基”意指选自以下部分的基团:

[0047] (A) 氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、未经取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2到8元杂烷基、2到6元杂烷基或2到4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元杂环烷基、3到6元杂环烷基或5到6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元杂芳基、5到9元杂芳基或5到6元杂芳基),以及

[0048] (B) 烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、杂烷基(例如,2到8元杂烷基、2到6元杂烷基或2到4元杂烷基)、环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、杂环烷基(例如,3到8元杂环烷基、3到6元杂环烷基或5到6元杂环烷基)、芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、杂芳基(例如,5到10元杂芳基、5到9元杂芳基或5到6元杂芳基),所述基团被至少一个选自以下的取代基取代:

[0049] (i) 氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、未经取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2到8元杂烷基、2到6元杂烷基或2到4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元杂环烷基、3到6元杂环烷基或5到6元杂

环烷基)、未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元杂芳基、5到9元杂芳基或5到6元杂芳基),以及

[0050] (ii) 烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、杂烷基(例如,2到8元杂烷基、2到6元杂烷基或2到4元杂烷基)、环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、杂环烷基(例如,3到8元杂环烷基、3到6元杂环烷基或5到6元杂环烷基)、芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、杂芳基(例如,5到10元杂芳基、5到9元杂芳基或5到6元杂芳基),所述基团被至少一个选自以下的取代基取代:

[0051] (a) 氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、未经取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2到8元杂烷基、2到6元杂烷基或2到4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元杂环烷基、3到6元杂环烷基或5到6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元杂芳基、5到9元杂芳基或5到6元杂芳基),以及

[0052] (b) 烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、杂烷基(例如,2到8元杂烷基、2到6元杂烷基或2到4元杂烷基)、环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、杂环烷基(例如,3到8元杂环烷基、3到6元杂环烷基或5到6元杂环烷基)、芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、杂芳基(例如,5到10元杂芳基、5到9元杂芳基或5到6元杂芳基),所述基团被至少一个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、未经取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2到8元杂烷基、2到6元杂烷基或2到4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元杂环烷基、3到6元杂环烷基或5到6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元杂芳基、5到9元杂芳基或5到6元杂芳基)。

[0053] 如本文所使用的,“大小受限的取代基(size-limited substituent/size-limited substituent group)”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有取代基的基团,其中每个经取代的或未经取代的烷基是经取代的或未经取代的 C_1 - C_{20} 烷基,每个经取代的或未经取代的杂烷基是经取代的或未经取代的2元到20元杂烷基,每个经取代的或未经取代的环烷基是经取代的或未经取代的 C_3 - C_8 环烷基,每个经取代的或未经取代的杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到8元杂环烷基,每个经取代的或未经取代的芳基是经取代的或未经取代的 C_6 - C_{10} 芳基,并且每个经取代的或未经取代的杂芳基是经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基。

[0054] 如本文所使用的,“低级取代基(lower substituent/lower substituent group)”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有取代基的基团,其中每个经取代的或未

经取代的烷基是经取代的或未经取代的 C_1 - C_8 烷基,每个经取代的或未经取代的杂烷基是经取代的或未经取代的2元到8元杂烷基,每个经取代的或未经取代的环烷基是经取代的或未经取代的 C_3 - C_7 环烷基,每个经取代的或未经取代的杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到7元杂环烷基,每个经取代的或未经取代的芳基是经取代的或未经取代的苯基,并且每个经取代的或未经取代的杂芳基是经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0055] 在一些实施例中,本文化合物中描述的每个经取代集团被至少一个取代基取代。更具体地,在一些实施方案中,本文化合物中所述的每个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的亚环烷基、取代的杂亚环烷基、取代的亚芳基和/或取代的杂亚芳基被至少一个取代基基团取代。在其它实施例中,这些基团中的至少一个或全部用至少一个大小受限的取代基取代。在其它实施例中,这些基团中的至少一个或全部用至少一个低级取代基取代。

[0056] 在本文化合物的其它实施例中,每个经取代的或未经取代的烷基是经取代的或未经取代的 C_1 - C_{20} 烷基,每个经取代的或未经取代的杂烷基是经取代的或未经取代的2元到20元杂烷基,每个经取代的或未经取代的环烷基是经取代的或未经取代的 C_3 - C_8 环烷基,每个经取代的或未经取代的杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到8元杂环烷基,每个经取代的或未经取代的芳基是经取代的或未经取代的 C_6 - C_{10} 芳基,和/或每个经取代的或未经取代的杂芳基是经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基。在本文的化合物的一些实施例中,每一被取代或未被取代的亚烷基是被取代或未被取代的 C_1 - C_{20} 亚烷基,每一被取代或未被取代的亚杂烷基是被取代或未被取代的2元到20元亚杂烷基,每一被取代或未被取代的亚环烷基是被取代或未被取代的 C_3 - C_8 亚环烷基,每种取代或未被取代的亚杂环烷基是被取代或未被取代的3元到8元亚杂环烷基,每一被取代或未被取代的亚芳基是被取代或未被取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基,和/或每一被取代或未被取代的亚杂芳基是被取代或未被取代的5元到10元亚杂芳基。

[0057] 在一些实施例中,每个经取代的或未经取代的烷基是经取代的或未经取代的 C_1 - C_8 烷基,每个经取代的或未经取代的杂烷基是经取代的或未经取代的2元到8元杂烷基,每个经取代的或未经取代的环烷基是经取代的或未经取代的 C_3 - C_7 环烷基,每个经取代的或未经取代的杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到7元杂环烷基,每个经取代的或未经取代的芳基是经取代的或未经取代的苯基,和/或每个经取代的或未经取代的杂芳基是经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在一些实施例中,每个经取代的或未经取代的亚烷基是经取代的或未经取代的 C_1 - C_8 亚烷基,每个经取代的或未经取代的亚杂烷基是经取代的或未经取代的2元到8元亚杂烷基,每个经取代的或未经取代的亚环烷基是经取代的或未经取代的 C_3 - C_7 亚环烷基,每个经取代的或未经取代的亚杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到7元亚杂环烷基,每个经取代的或未经取代的亚芳基是经取代的或未经取代的亚苯基,和/或每个经取代的或未经取代的亚杂芳基是经取代的或未经取代的5元到6元亚杂芳基。在一些实施例中,化合物(例如,核苷酸类似物)是在以下实例章节、权利要求、实施例、附图或表中所述的化学物种。

[0058] 在实施例中,经取代的或未经取代的部分(例如,经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基、经取代的或未经取代的

亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基和/或经取代的或未经取代的亚杂芳基)是未经取代的(例如,分别为未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基、未经取代的杂芳基、未经取代的亚烷基、未经取代的亚杂烷基、未经取代的亚环烷基、未经取代的亚杂环烷基、未经取代的亚芳基和/或未经取代的亚杂芳基)。在实施例中,经取代的或未经取代的部分(例如,经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的环亚烷基、经取代的或未经取代的杂环亚烷基、经取代的或未经取代的亚芳基和/或经取代的或未经取代的杂亚芳基)是经取代的(例如,分别为经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的杂亚烷基、经取代的环亚烷基、经取代的杂环亚烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的杂亚芳基)。

[0059] 在实施例中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基取代,其中如果经取代的部分被多个取代基取代,则每个取代基可以任选地不同。在实施例中,如果取代的部分被多个取代基取代,则每个取代基不同。

[0060] 在实施例中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个大小受限的取代基取代,其中如果经取代的部分被多个大小受限的取代基取代,则每个大小受限的取代基可以任选地不同。在实施例中,如果经取代的部分被多个大小受限的取代基取代,则每个大小受限的取代基不同。

[0061] 在实施例中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个低级取代基取代,其中如果经取代的部分被多个低级取代基取代,则每个低级取代基可以任选地不同。在实施例中,如果经取代的部分被多个低级取代基取代,则每个低级取代基不同。

[0062] 在实施例中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的部分被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,如果经取代的部分被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基不同。

[0063] 本公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;根据绝对立体

化学,可以定义为氨基酸的(R)-或(S)-或(D)-或(L)-的对映异构体、外消旋物、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体等距形式以及单独的异构体均涵盖在本公开的范围。本公开的化合物不包含本领域中已知的太不稳定而无法进行合成和/或分离的化合物。本公开旨在包含呈外消旋形式和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术来解析。当本文所述的化合物含有烯烃键或几何不对称的其它中心时,并且除非另外指明,否则意图是这些化合物包含E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0064] 如本文所使用的,术语“异构体”是指具有相同数量和种类的原子,并且因此具有相同分子量但在原子的结构布置或配置方面不同的化合物。

[0065] 如本文所使用的,术语“互变异构体”是指平衡存在并且容易由一种异构形式转化为另一种异构形式的两种或更多种结构异构体之一。

[0066] 对于本领域的技术人员将显而易见的是,本公开的某些化合物可以以互变异构形式存在,所述化合物的所有此类互变异构形式均处于本公开的范围。

[0067] 除非另外说明,否则本文描绘的结构也意在包含所述结构的所有立体化学形式;即,每个不对称中心的R配置和S配置。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体混合物和非对映异构体混合物均处于本公开的范围。

[0068] 除非另有说明,否则本文所描绘的结构还意欲包含不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,具有除了由氘或氚替换氢或由 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替换碳之外的本发明结构的化合物处于本公开的范围。

[0069] 本公开的化合物在构成此类化合物的原子中的一个或多个原子处还可以含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等放射性同位素进行放射性标记。本公开的化合物的所有同位素变化(不论是放射性的还是非放射性的)均涵盖在本公开的范围。

[0070] 应注意,在整个申请中,替代方案书写在Markush基团中,例如含有多于一个可能氨基酸的每个氨基酸位置中。特别设想了,Markush基团的每个成员应单独考虑,从而包括另一实施例,并且Markush基团不应被理解为单一单位。

[0071] “类似物(Analog/analogue)”或“衍生物(derivative)”是根据其在化学和生物学内的一般和普通的含义使用的,并且是指例如在一个原子被不同元素的原子替换中,或在特定官能团存在的情况下,或一个官能团被另一个官能团替换中,或参考化合物的一个或多个手性中心的绝对立体化学中,与另一化合物(即,所谓的“参考”化合物)在结构上类似但在组成上不同的化合物。因此,类似物是与参考化合物在功能和外观上类似或相当,但在结构或来源上不类似或不相当的化合物。

[0072] 如本文所使用的,术语“一个(a/an)”意指一个或多个。另外,如本文所用的短语“被一个……取代”意指指定基团可被所指名的取代基中的任何或全部取代基中的一个或多个取代。例如,当如烷基或杂芳基等基团“用未取代的 C_1 - C_{20} 烷基或未取代的2元到20元杂烷基取代”时,所述基团可以含有一个或多个未取代的 C_1 - C_{20} 烷基,和/或一个或多个未被取代的2元到20元杂烷基。

[0073] 如本文所使用的,术语“约”意指包含指定值的值的范围,本领域普通技术人员会认为所述值合理地类似于指定值。在实施例中,约是指在使用本领域通常可接受的测量结

果的标准偏差内。在实施例中,约意指范围扩展到指定值的 $\pm 10\%$ 。在实施例中,约包含指定值。

[0074] 此外,在部分被R取代基取代的情况下,所述基团可以被称为“经R取代的(R-substituted)”。在部分被R取代的情况下,所述部分被至少一个R取代基取代,并且每个R取代基任选地不同。当在化学属(如式(I))的描述中存在特定R基团时,可以使用罗马字母符号来区分所述特定R基团的每种外观。例如,在存在多个 R^{13} 取代基的情况下,每个 R^{13} 取代基可以被区分为 R^{13A} 、 R^{13B} 、 R^{13C} 、 R^{13D} 等,其中 R^{13A} 、 R^{13B} 、 R^{13C} 、 R^{13D} 等中的每一个均在 R^{13} 的定义范围内定义并且任选地不同。

[0075] “可检测剂”、“可检测化合物”、“可检测标记”或“可检测部分”是可通过光谱、光化学、生物化学、免疫化学、化学、磁共振成像或其它物理手段检测的物质、分子或组合物。例如,可检测剂包含 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{45}Ti 、 ^{47}Sc 、 ^{52}Fe 、 ^{59}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{77}As 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{89}Zr 、 ^{94}Tc 、 ^{94}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Pd 、 ^{105}Rh 、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 $^{154-1581}\text{Gd}$ 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{175}Lu 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{194}Ir 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{211}At 、 ^{211}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、 ^{32}P 、荧光团(例如,荧光染料)、经修饰的寡核苷酸(例如,通过引用并如本文的PCT/US2015/022063中所述的部分)、电子致密试剂、酶(例如,ELISA中常用的酶)、生物素、地高辛(digoxigenin)、顺磁性分子、顺磁性纳米颗粒、超小型超顺磁性氧化铁(“USPIO”)纳米颗粒、USPIO纳米颗粒聚集体、超顺磁性氧化铁(“SPIO”)纳米颗粒、SPIO纳米颗粒聚集体、单晶体氧化铁纳米颗粒、单晶体氧化铁、纳米颗粒造影剂、含有钆螯合物(“Gd-螯合物”)分子的脂质体或其它递送媒剂、钆、放射性同位素、放射性核素(例如碳-11、氮-13、氧-15、氟-18、铷-82)、氟脱氧葡萄糖(例如氟-18标记的)、任何发射 γ 射线的放射性核素、发射正电子的放射性核素、放射性标记的葡萄糖、放射性标记的水、放射性标记的氨、生物胶体、微泡(例如包含微泡壳,包含白蛋白、半乳糖、脂质和/或聚合物;微泡气芯,包含空气、一种或多种重气体、全氟化碳、氮气、八氟丙烷、全氟烷脂质微球,全氟醚等)、碘化造影剂(例如,碘海醇、碘克沙醇、碘佛醇、碘帕醇、碘昔兰、碘普罗胺、泛影酸盐、甲泛影酸、碘克酸)、硫酸钡、二氧化钍、金、金纳米颗粒、金纳米颗粒聚集体、荧光团、双光子荧光团或半抗原和蛋白质或其它实体,所述其它实体可例如通过将放射性标记掺入与靶肽特异性反应的肽或抗体中而检测到。

[0076] 可以用作根据本公开的实施例的成像和/或标记剂的放射性物质(例如,放射性同位素)包含但不限于 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{45}Ti 、 ^{47}Sc 、 ^{52}Fe 、 ^{59}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{77}As 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{89}Zr 、 ^{94}Tc 、 ^{94}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Pd 、 ^{105}Rh 、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 $^{154-1581}\text{Gd}$ 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{175}Lu 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{194}Ir 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{211}At 、 ^{211}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 和 ^{225}Ac 。可以用作根据本公开的实施例的另外的成像剂的顺磁性离子包含但不限于过渡离子和镧系金属(例如,原子序数为21-29、42、43、44或57-71的金属)。这些金属包含Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb和Lu的离子。

[0077] 可检测剂的实例包含成像剂,包含荧光和发光物质、分子或组合物,包含但不限于通常被称为“染料”、“标记”或“指示剂”的多种有机或无机小分子。实例包含荧光素、罗丹明、吖啶染料、Alexa染料和花青染料。在实施例中,可检测部分是荧光分子(例如,吖啶染

料、花青染料、氟染料、噁嗪染料、菲啉染料或罗丹明染料)。在实施例中,可检测部分是荧光分子(例如,吡啶染料、花青染料、氟染料、噁嗪染料、菲啉染料或罗丹明染料)。在实施例中,可检测部分是荧光素异硫氰酸盐部分、四甲基罗丹明-5-(和6)-异硫氰酸盐部分、Cy2部分、Cy3部分、Cy5部分、Cy7部分、4',6-二脒基-2-苯基吡啶部分、Hoechst 33258部分、Hoechst 33342部分、Hoechst 34580部分、碘化丙啶部分或吡啶橙部分。在实施例中,可检测部分为Indo-1、Ca饱和部分、Indo-1 Ca²⁺部分、Cascade Blue BSA pH 7.0部分、Cascade Blue部分、LysoTracker Blue部分、Alexa 405部分、LysoSensor Blue pH 5.0部分、LysoSensor Blue部分、DyLight 405部分、DyLight 350部分、BFP(蓝色荧光蛋白)部分、Alexa 350部分、7-氨基-4-甲基香豆素pH 7.0部分、氨基香豆素部分、AMCA缀合部分、香豆素部分、7-羟基-4-甲基香豆素部分、7-羟基-4-甲基香豆素pH 9.0部分、6,8-二氟-7-羟基-4-甲基香豆素pH 9.0部分、Hoechst 33342部分、Pacific Blue部分、Hoechst 33258部分、Hoechst 33258-DNA部分、Pacific Blue抗体缀合物pH 8.0部分、PO-PRO-1部分、PO-PRO-1-DNA部分、POPO-1部分、POPO-1-DNA部分、DAPI-DNA部分、DAPI部分、Marina Blue部分、SYTOX Blue-DNA部分、CFP(青色荧光蛋白)部分、eCFP(增强型青色荧光蛋白)部分、1-苯胺萘-8-磺酸(1,8-ANS)部分、Indo-1、无Ca部分、1,8-ANS(1-苯胺萘-8-磺酸)部分、BO-PRO-1-DNA部分、BOPRO-1部分、BOBO-1-DNA部分、SYTO 45-DNA部分、evoglow-Pp1部分、evoglow-Bs1部分、evoglow-Bs2部分、Auramine O部分、DiO部分、LysoSensor Green pH 5.0部分、Cy 2部分、LysoSensor Green部分、Fura-2、高Ca部分、Fura-2 Ca²⁺sup>部分、SYTO 13-DNA部分、YO-PRO-1-DNA部分、YOYO-1-DNA部分、eGFP(增强型绿色荧光蛋白)部分、LysoTracker Green部分、GFP(S65T)部分、BODIPY FL、MeOH部分、Sapphire部分、BODIPY FL缀合物部分、MitoTracker Green部分、MitoTracker Green FM、MeOH部分、荧光素0.1M NaOH部分、钙黄绿素pH 9.0部分、荧光素pH 9.0部分、钙黄绿素部分、Fura-2、无Ca部分、Fluo-4部分、FDA部分、DTAF部分、荧光素部分、CFDA部分、FITC部分、Alexa Fluor 488酰肼-水部分、DyLight 488部分、5-FAM pH 9.0部分、Alexa 488部分、Rhodamine 110部分、Rhodamine 110pH 7.0部分、Acridine Orange部分、BCECF pH 5.5部分、PicoGreendsDNA定量试剂部分、SYBR Green I部分、Rhodamine Green pH 7.0部分、CyQUANT GR-DNA部分、NeuroTrace 500/525、绿色荧光Nissl染色-RNA部分、DansylCadaverine部分、Fluoro-Emerald部分、Nissl部分、荧光素右旋糖酐pH 8.0部分、Rhodamine Green部分、5-(和6)-羧基-2',7'-二氯荧光素pH 9.0部分、DansylCadaverine、MeOH部分、eYFP(增强型黄色荧光蛋白)部分、Oregon Green 488部分、Fluo-3部分、BCECF pH 9.0部分、SBFI-Na⁺部分、Fluo-3 Ca²⁺部分、Rhodamine 123MeOH部分、FlAsH部分、Calcium Green-1 Ca²⁺部分、Magnesium Green部分、DM-NERF pH 4.0部分、Calcium Green部分、Citrine部分、LysoSensor Yellow pH 9.0部分、TO-PRO-1-DNA部分、Magnesium Green Mg²⁺部分、Sodium Green Na⁺部分、TOTO-1-DNA部分、Oregon Green 514部分、Oregon Green 514抗体缀合物pH 8.0部分、NBD-X部分、DM-NERF pH 7.0部分、NBD-X、MeOH部分、CI-NERF pH 6.0部分、Alexa 430部分、CI-NERF pH 2.5部分、Lucifer Yellow、CH部分、LysoSensor Yellow pH 3.0部分、6-TET、SE pH 9.0部分、曙红抗体缀合物pH 8.0部分、曙红部分、6-羧基罗丹明6G pH 7.0部分、6-羧基罗丹明6G、盐酸盐部分、Bodipy R6G SE部分、BODIPY R6G MeOH部分、6JOE部分、Cascade Yellow部分、mBanana部分、Alexa 532部分、赤藓红-5-异硫氰酸盐pH 9.0部分、6-HEX、SE pH 9.0部分、mOrange部

分、mHoneydew部分、Cy 3部分、罗丹明B部分、DiI部分、5-TAMRA-MeOH部分、Alexa 555部分、DyLight 549部分、BODIPY TMR-X、SE部分、BODIPY TMR-X MeOH部分、PO-PRO-3-DNA部分、PO-PRO-3部分、罗丹明部分、POPO-3部分、Alexa 546部分、Calcium Orange Ca²⁺部分、TRITC部分、Calcium Orange部分、Rhodaminephalloidin pH 7.0部分、MitoTracker Orange部分、MitoTracker Orange MeOH部分、藻红蛋白部分、Magnesium Orange部分、R-藻红蛋白pH 7.5部分、5-TAMRA pH 7.0部分、5-TAMRA部分、Rhod-2部分、FM 1-43部分、Rhod-2 Ca²⁺部分、FM 1-43脂质部分、LOLO-1-DNA部分、dTomato部分、DsRed部分、达巴氧基(2-氨基)磺胺部分、四甲基罗丹明右旋糖酐pH 7.0部分、Fluor-Ruby部分、Resorufin部分、Resorufin pH 9.0部分、mTangerine部分、LysoTracker Red部分、Lissaminerhodamine部分、Cy 3.5部分、Rhodamine Red-X抗体缀合物pH 8.0部分、Sulforhodamine 101EtOH部分、JC-1pH 8.2部分、JC-1部分、mStrawberry部分、MitoTracker Red部分、MitoTracker Red、MeOH部分、X-Rhod-1 Ca²⁺部分、Alexa 568部分、5-ROX pH 7.0部分、5-ROX(5-羧基-X-罗丹明、三乙基铵盐)部分、BO-PRO-3-DNA部分、BOPRO-3部分、BOBO-3-DNA部分、溴化乙锭部分、ReAsH部分、Calcium Crimson部分、Calcium Crimson Ca²⁺部分、mRFP部分、mCherry部分、HcRed部分、DyLight 594部分、乙吡啶同型二聚体-1-DNA部分、乙吡啶同型二聚体部分、碘化丙啶部分、SYPRO Ruby部分、碘化丙啶-DNA部分、Alexa 594部分、BODIPY TR-X、SE部分、BODIPY TR-X、MeOH部分、BODIPY TR-X类鬼笔环肽pH 7.0部分、Alexa Fluor 610R-藻红蛋白链霉亲和素pH 7.2部分、YO-PRO-3-DNA部分、Di-8 ANEPPS部分、Di-8-ANEPPS-lipid部分、YOYO-3-DNA部分、Nile Red-lipid部分、Nile Red部分、DyLight 633部分、mPlum部分、TO-PRO-3-DNA部分、DDAO pH 9.0部分、Fura Red高Ca部分、别藻蓝蛋白pH 7.5部分、APC(别藻蓝蛋白)部分、Nile Blue、EtOH部分、TOTO-3-DNA部分、Cy 5部分、BODIPY 650/665-X、MeOH部分、Alexa Fluor 647R-藻红蛋白链霉亲和素pH 7.2部分、DyLight 649部分、Alexa 647部分、Fura Red Ca²⁺部分、Atto 647部分、Fura Red、low Ca部分、羧基萘荧光素pH 10.0部分、Alexa 660部分、Cy 5.5部分、Alexa 680部分、DyLight 680部分、Alexa 700部分、FM 4-64、2%CHAPS部分或FM 4-64部分。在实施例中,可检测部分是以下部分:1,1-二乙基-4,4-碳菁碘化物、1,2-二苯乙炔、1,4-二苯基丁二烯、1,4-二苯基丁二炔、1,6-二苯基己三烯、1,6-二苯基己三炔、1-苯胺基萘-8-磺酸、2,7-二氯荧光素、2,5-二苯基恶唑、2-二-1-ASP、2-十二烷基试卤灵、2-甲基苯并恶唑、3,3-二乙基硫代二碳菁碘化物、4-二甲基氨基-4-硝基芪、5(6)-羧基荧光素、5(6)-羧基萘荧光素、5(6)-羧基四甲基罗丹明B、5-(和-6)-羧基-2',7'-二氯荧光、5-(和-6)-羧基-2,7-二氯荧光、5-(N-十六酰基)氨基曙红、5-(N-十六酰基)氨基曙红、5-氯甲基荧光素、5-FAM、5-ROX、5-TAMRA、5-TAMRA、6,8-二氟-7-羟基-4-甲基香豆素、6,8-二氟-7-羟基-4-甲基香豆素、6-羧基罗丹明6G、6-HEX、6-JOE、6-JOE、6-TET、7-氨基放线菌素D、7-苄氨基-4-硝基苯并-2-氧杂-1,3-二唑、7-甲氧基香豆素-4-乙酸、8-苄氧基-5,7-二苯基喹啉、8-苄氧基-5,7-二苯基喹啉、9,10-双(苯基乙炔基)蒽、9,10-二苯基蒽、9-甲基吡啶、(CS)2Ir(μ-Cl)2Ir(CS)2、AAA、吖啶橙、吖啶橙、吖啶黄、吖啶黄、Adams苹果红680、Adirondack绿520、Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 405、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 480、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 488酰肼、Alexa Fluor 500、Alexa Fluor 514、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 555、Alexa Fluor 555、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、

Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 610、Alexa Fluor 610-R-PE、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 635、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 647-R-PE、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 680-APC、Alexa Fluor 680-R-PE、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750、Alexa Fluor 790、别藻蓝蛋白、AmCyan1、氨甲基香豆素、Amplex金(产物)、Amplex红试剂、Amplex红外、葱、APC、APC-Seta-750、AsRed2、ATTO 390、ATTO 425、ATTO 430LS、ATTO 465、ATTO 488、ATTO 490LS、ATTO 495、ATTO 514、ATTO 520、ATTO 532、ATTO 550、ATTO 565、ATTO 590、ATTO 594、ATTO 610、ATTO 620、ATTO 633、ATTO 635、ATTO 647、ATTO 647N、ATTO 655、ATTO 665、ATTO 680、ATTO 700、ATTO 725、ATTO 740、ATTO 0xa12、ATTO Rho3B、ATTO Rho6G、ATTO Rho11、ATTO Rho12、ATTO Rho13、ATTO Rho14、ATTO Rho101、ATTO Thio12、金胺0、Azami绿、Azami绿单体、B-藻红素、BCECF、BCECF、Bex1、联苯、桦木黄、蓝绿藻、BO-PRO-1、BO-PRO-3、BOBO-1、BOBO-3、BODIPY 630 650-X、BODIPY 650/665-X、BODIPY FL、BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR-X、BODIPY TR-X、BODIPY TR-X Ph 7.0、BODIPY TR-X类鬼笔环肽、BODIPY-DiMe、BODIPY-苯基、BODIPY-TMSCC、C3-靛青、C3-靛青、C3-氧杂花青、C3-噻菁染料(EtOH)、C3-噻菁染料(PrOH)、C5-靛青、C5-氧杂花青、C5-噻菁、C7-靛青、C7-氧杂花青、C545T、C-藻蓝蛋白、钙黄绿素、钙黄绿素红橙、钙深红、钙绿-1、钙橙、卡尔科弗卢尔白(Calcofluor white) 2MR、羧基SNARF-1pH 6.0、羧基SNARF-1pH 9.0、羧基萘荧光素、瀑布蓝、瀑布黄、Catskill绿540、CBQCA、CellMask橙、CellTrace BODIPY TR甲酯、CellTrace钙黄绿素紫、CellTrace™远红、CellTracker蓝、CellTracker红CMTPX、CellTracker紫BMQC、CF405M、CF405S、CF488A、CF543、CF555、CFP、CFSE、CF™350、CF™485、叶绿素A、叶绿素B、Chromeo 488、Chromeo 494、Chromeo 505、Chromeo 546、Chromeo 642、Citrine、Citrine、C10H丁氧基氮杂-BODIPY、C10H C12氮杂-BODIPY、CM-H2DCFDA、香豆素1、香豆素6、香豆素6、香豆素30、香豆素314、香豆素334、香豆素343、香豆素545T、甲酚紫高氯酸盐、CryptoLight CF1、CryptoLight CF2、CryptoLight CF3、CryptoLight CF4、CryptoLight CF5、CryptoLight CF6、结晶紫、香豆素153、Cy2、Cy3、Cy3、Cy3.5、Cy3B、Cy3B、Cy3Cy5 ET、Cy5、Cy5、Cy5.5、Cy7、花青3NHS酯、花青5羧酸、花青5NHS酯、梅尼小环藻、CypHer5、CypHer5 pH 9.15、CyQUANT GR、CyTrak橙、Dabcyl SE、DAF-FM、DAMC(Weiss)、丹磺酰尸胺、丹磺酰甘氨酸(二恶烷)、DAPI、DAPI、DAPI、DAPI、DAPI(DMSO)、DAPI(H2O)、Dapoxyl(2-氨基乙基)磺酰胺、DCI、DCM、DCM、DCM(乙腈)、DCM(MeOH)、DDAO、深紫、di-8-ANEPPS、DiA、二氯三(1,10-菲咯啉)钇(II)、DiC10H C12氮杂-BODIPY、DiC10Hbutoxy氮杂-BODIPY、DiD、DiI、DiIC18(3)、DiO、DiR、Diversa青-FP、Diversa绿-FP、DM-NERF pH 4.0、DOCI、阿霉素、DPP pH-探针590-7.5、DPP pH-探针590-9.0、DPP pH-探针590-11.0、DPP pH-探针590-11.0、青龙色、DRAQ5、DsRed、DsRed、DsRed、DsRed-Express、DsRed-Express2、DsRed-Express T1、dTomato、DY-350XL、DY-480、DY-480XL MegaStokes、DY-485、DY-485XL MegaStokes、DY-490、DY-490XL MegaStokes、DY-500、DY-500XL MegaStokes、DY-520、DY-520XL MegaStokes、DY-547、DY-549P1、DY-549P1、DY-554、DY-555、DY-557、DY-557、DY-590、DY-590、DY-615、DY-630、DY-631、DY-633、DY-635、DY-636、DY-647、DY-649P1、DY-649P1、DY-650、DY-651、DY-656、DY-673、DY-675、DY-676、DY-680、DY-681、DY-700、DY-701、DY-730、DY-731、DY-750、DY-751、DY-776、DY-782、Dye-28、Dye-33、Dye-45、Dye-304、Dye-1041、DyLight 488、DyLight 549、DyLight 594、DyLight 633、DyLight 649、

DyLight 680、E2-Crimson、E2-橙、E2-红/绿、EBFP、ECF、ECFP、ECL Plus、eGFP、ELF 97、翠绿、Envy绿、曙红、曙红Y、epicocconone、EqFP611、赤藓红-5-异硫氰酸盐、溴化乙锭、溴乙吡啶二聚体-1、乙基曙红、乙基曙红、乙基尼罗蓝A、对二甲氨基苯甲酸乙酯、对二甲氨基苯甲酸乙酯、Eu203纳米颗粒、Eu (Soini)、Eu (tta) 3DEADIT、EvaGreen、EV0blue-30、EYFP、FAD、FITC、FITC、FlAsH (Adams)、Flash Red EX、FlAsH-CCPGCC、FlAsH-CCXXCC、Fluo-3、Fluo-4、Fluo-5F、荧光素、荧光素0.1NaOH、荧光素-辉绿岩、氟代-翠绿、氟化钠5G、FluoSpheres蓝、FluoSpheres深红、FluoSpheres暗红、FluoSpheres橙、FluoSpheres红、FluoSpheres黄绿、CTC中的FM4-64、SDS中的FM4-64、FM 1-43、FM 4-64、Fort橙600、Fura红、无钙Fura红、fura-2、无钙Fura-2、钆双胺、Gd-Dtpa-Bma、钆双胺、Gd-Dtpa-Bma、GelGreen™、GelRed™、H9-40、HcRed1、血红720、HiLyte Fluor 488、HiLyte Fluor 555、HiLyte Fluor 647、HiLyte Fluor 680、HiLyte Fluor 750、HiLyte Plus 555、HiLyte Plus 647、HiLyte Plus 750、HmGFP、Hoechst 33258、Hoechst 33342、Hoechst-33258、Hoechst-33258、Hops黄560、HPTS、HPTS、HPTS、HPTS、indo-1、无钙Indo-1、Ir (Cn) 2 (acac)、Ir (Cs) 2 (acac)、IR-775氯化物、IR-806、Ir-OEP-CO-Cl、IRDye®650炔基、IRDye®650叠氮化物、IRDye®650羧酸盐、IRDye®650DBCO、IRDye®650马来酰亚胺、IRDye®650NHS酯、IRDye®680LT羧酸盐、IRDye®680LT马来酰亚胺、IRDye®680LT NHS酯、IRDye®680RD炔基、IRDye®680RD叠氮化物、IRDye®680RD羧酸盐、IRDye®680RD DBCO、IRDye®680RD马来酰亚胺、IRDye®680RD NHS酯、IRDye®700亚磷酰胺、IRDye®700DX、IRDye®700DX、IRDye®700DX羧酸盐、IRDye®700DX NHS酯、IRDye®750羧酸盐、IRDye®750马来酰亚胺、IRDye®750NHS酯、IRDye®800亚磷酰胺、IRDye®800CW、IRDye®800CW炔基、IRDye®800CW叠氮化物、IRDye®800CW羧酸盐、IRDye®800CW DBCO、IRDye®800CW马来酰亚胺、IRDye®800CW NHS酯、IRDye®800RS、IRDye®800RS羧酸盐、IRDye®800RS NHS酯、IRDye®QC-1羧酸盐、IRDye®QC-1NHS酯、球等鞭金藻-Parke、JC-1、JC-1、J0J0-1、Jonam Red Evitag T2、Kaede Green、Kaede Red、kusabira orange、Lake Placid 490、LDS 751、丽丝胺罗丹明 (Weiss)、LOLO-1、荧光黄CH、荧光黄CH、荧光黄CH、荧光黄CH Dilitium盐、Lumio绿、Lumio红、Lumogen F橙、Lumogen红F300、Lumogen红F300、LysoSensor蓝DND-192、LysoSensor绿DND-153、LysoSensor绿DND-153、LysoSensor黄/蓝DND-160pH 3、LysoSensor黄蓝DND-160、LysoTracker蓝DND-22、LysoTracker蓝DND-22、LysoTracker绿DND-26、LysoTracker红DND-99、LysoTracker黄HCK-123、Macoun红Evitag T2、Macrolex荧光红G、Macrolex荧光黄10GN、Macrolex荧光黄10GN、镁绿、八乙基卟啉镁、镁橙、酞菁镁、酞菁镁、四异丙叉丙酮卟啉镁、四苯基卟啉镁、孔雀石绿异硫氰酸盐、枫叶红橙620、海蓝、mBanana、mBBr、mCherry、部花青素540、甲基绿、甲基绿、甲基绿、亚甲蓝、亚甲蓝、mHoneyDew、MitoTracker深红633、MitoTracker绿FM、MitoTracker橙CM^TMRos、MitoTracker红CMXRos、单溴二胺、单氯二胺、单针藻、mOrange、mOrange2、mPlum、mRaspberry、mRFP、mRFP1、mRFP1.2 (Wang)、mStrawberry (Shaner)、mTangerine (Shaner)、N,N-双(2,4,6-三甲苯基)-3,4:9,10-花(二甲酰亚胺)、NADH、萘、萘、萘基荧光素、萘基荧光素、NBD-X、NeuroTrace 500525、Nilblau高氯酸盐、尼罗蓝、尼罗蓝、尼罗蓝 (EtOH)、尼罗红、尼罗红、尼罗红、尼罗红、尼罗蓝A、NIR1、NIR2、NIR3、NIR4、NIR820、八乙基卟啉、OH丁氧基氮杂-BODIPY、OHC12 aza-BODIPY、橙色荧光蛋白、Oregon Green 488、Oregon Green 488DHPE、Oregon Green 514、噁嗪1、噁嗪750、噁嗪1、噁嗪170、P4-3、P-四联苯、P-三联苯、PA-GFP (激活后)、PA-GFP (激活前)、

Pacific Orange、钯(II) meso-四苯基-四苯并卟啉、PdOEPK、PdTFPP、PerCP-Cy5.5、苾、苾、苾双酰亚胺pH-探针550-5.0、苾双酰亚胺pH-探针550-5.5、苾双酰亚胺pH-探针550-6.5、苾绿pH-探针720-5.5、苾绿标签pH-探针720-6.0、苾橙pH-探针550-2.0、苾橙标签550、苾红pH-探针600-5.5、苾二酰亚胺、苾绿pH-探针740-5.5、苯酚、苯丙氨酸、pHrodo、琥珀酰亚胺酯、酞化青、PicoGreen dsDNA定量试剂、碘化频那醇、吡罗昔康、铂(II) 四苯基四苯并卟啉、梅紫、PO-PRO-1、PO-PRO-3、POPO-1、POPO-3、POPOP、卟吩、PP0、原黄素、PromoFluor-350、PromoFluor-405、PromoFluor-415、PromoFluor-488、PromoFluor-488 Premium、PromoFluor-488LSS、PromoFluor-500LSS、PromoFluor-505、PromoFluor-510LSS、PromoFluor-514LSS、PromoFluor-520LSS、PromoFluor-532、PromoFluor-546、PromoFluor-555、PromoFluor-590、PromoFluor-610、PromoFluor-633、PromoFluor-647、PromoFluor-670、PromoFluor-680、PromoFluor-700、PromoFluor-750、PromoFluor-770、PromoFluor-780、PromoFluor-840、碘化丙啶、原卟啉IX、PTIR475/UF、PTIR545/UF、PtOEP、PtOEPK、PtTFPP、苾、QD525、QD565、QD585、QD605、QD655、QD705、QD800、QD903、QD PbS 950、QDot 525、QDot 545、QDot 565、Qdot 585、Qdot 605、Qdot 625、Qdot 655、Qdot 705、Qdot 800、QpyMe2、QSY 7、QSY 7、QSY 9、QSY 21、QSY 35、奎宁、硫酸奎宁、硫酸奎宁、R-藻红蛋白、R-藻红蛋白、ReAsH-CCPGCC、ReAsH-CCXXCC、红珠(Weiss)、Redmond红、试卤灵、试卤灵、rhod-2、罗丹明700高氯酸盐、罗丹明、罗丹明6G、罗丹明6G、罗丹明101、罗丹明110、罗丹明123、罗丹明123、罗丹明B、罗丹明B、罗丹明绿、罗丹明pH-探针585-7.0、罗丹明pH-探针585-7.5、罗丹明鬼笔环肽、罗丹明红-X、罗丹明红-X、罗丹明标签pH-探针585-7.0、对甲氨基酚绿、核黄素、玫瑰红、宝石蓝、SBFI、SBFI Zero Na、栅藻属、SensiLight PBXL-1、SensiLight PBXL-3、Seta 633-NHS、Seta-633-NHS、SeTau-380-NHS、SeTau-647-NHS、蛇眼红900、SNIR1、SNIR2、SNIR3、SNIR4、钠绿、沙拉菲尼尔嫩黄7GFE 500、光谱水绿、光谱蓝、光谱FRed、光谱金、光谱绿、光谱橙、光谱红、方酸菁染料III、染色剂A11、二苯乙烯衍生物、二苯乙烯、Styryl8高氯酸盐、磺基-青色素3羧酸、磺基-青色素3羧酸、磺基-青色素3NHS酯、磺基-青色素5羧酸、磺基罗丹明101、磺基罗丹明101、磺基罗丹明B、磺基罗丹明G、阳光海岸黄、SuperGlo BFP、SuperGlo GFP、冲浪绿EX、SYBR金核酸凝胶染色、SYBR绿I、SYPRO宝石红、SYTO 9、SYTO 11、SYTO 13、SYTO 16、SYTO 17、SYTO 45、SYTO 59、SYTO 60、SYTO 61、SYTO 62、SYTO 82、SYTO RNASelect、SYTO RNASelect、SYTOX蓝、SYTOX绿、SYTOX橙、SYTOX红、T-宝石蓝、Tb(Soini)、tCO、tdTomato、Terrylen、Terrylendiimid、测试染料、四叔丁基氮杂卟啉、四叔丁基萘酞菁、四苯、四(邻氨基苯基)卟啉、四甲基卟啉、四甲基罗丹明、四甲基罗丹明、四苯基卟啉、四苯基卟啉、德克萨斯红、德克萨斯红DHPE、德克萨斯红-X、ThiolTracker紫、硫堇醋酸盐、TMRE、TO-PRO-1、TO-PRO-3、甲苯、黄晶色(Tsien1998)、TOTO-1、TOTO-3、三(2,2-二吡啶)钌(II)氯化物、三(4,4-二苯基-2,2-二吡啶)钌(II)氯化物、三(4,7-二苯基-1,10-邻二氮杂菲)钌(II) TMS、TRITC(Weiss)、TRITC葡聚糖(Weiss)、色氨酸、酪氨酸、Vex1、Vybrant DyeCycle Green染色剂、Vybrant DyeCycle Orange染色剂、Vybrant DyeCycle Violet染色剂、WEGFP(激活后)、WellRED D2、WellRED D3、WellRED D4、WtGFP、WtGFP(Tsien1998)、X-rhod-1、Yakima黄、YFP、YO-PRO-1、YO-PRO-3、YOYO-1、YoYo-1、YoYo-1dsDNA、YoYo-1ssDNA、YOYO-3、八乙基卟啉锌、锌酞菁、四甲基卟啉锌、四苯基卟啉锌、ZsGreen1或ZsYellow1。

[0078] 在实施例中,可检测部分是以上紧接地描述的可检测部分中的一者的衍生物的部分,其中所述衍生物与以上紧接地描述的可检测部分中的一者的区别在于可检测部分与本文所述的化合物缀合而产生的修饰。

[0079] 在实施例中,可检测标记是荧光染料。在实施例中,可检测标记是能够与另一种荧光染料交换能量的荧光染料(例如,荧光共振能量转移(FRET)发色团)。

[0080] 如本文所述的术语“花青”或“花青部分”是指含有被聚次甲基链分离的两个氮基团的可检测部分。在实施例中,花青部分具有3个次甲基结构(即,花青3或Cy3)。在实施例中,花青部分具有5个次甲基结构(即,花青5或Cy5)。在实施例中,花青部分具有7个次甲基结构(即,花青7或Cy7)。

[0081] 本公开的化合物(例如,核苷酸类似物)的描述受到本领域技术人员已知的化学键合原理的限制。因此,在基团可被多个取代基中的一个或多个取代时,选择此类取代以便符合化学键合原理并且得到并非固有地不稳定和/或将是本领域的普通技术人员已知的如可能在环境条件(如水性、中性和几种已知生理条件)下不稳定的化合物。例如,杂环烷基或杂芳基按照本领域技术人员已知的化学键合原理经由环杂原子附接到分子的其余部分,从而避免固有地不稳定的化合物。

[0082] 术语“药学上可接受的盐”旨在包含根据在本文所述化合物上发现的特定取代基用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,碱加成盐可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的所希望的碱纯净地或于适合的惰性溶剂中接触来获得。药学上可接受的盐的实例包含钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机胺盐或镁盐或类似盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,酸加成盐可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的所希望的酸纯净地或于适合的惰性溶剂中接触来获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包含衍生自无机酸的那些酸加成盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸和其类似酸;以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、顺丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、乙二酸、甲烷磺酸和其类似酸。还包含氨基酸的盐,例如精氨酸盐等;以及有机酸的盐,如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等(参见例如Berge等人,“《药学盐(Pharmaceutical Salts)》”,《药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Science)》,1977,66,1-19)。本发明的某些特定化合物含有允许这些化合物转化为碱或酸加成盐的碱性和酸性官能团两者。

[0083] 因此,本发明的化合物可以以如具有药学上可接受的酸的盐的形式存在。本发明包含此类盐。此类盐的非限制性实例包含盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙酸盐、酒石酸盐(例如,(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包含外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐和如谷氨酸等氨基酸的盐以及季铵盐(例如,甲基碘、乙基碘等)。这些盐可以通过本领域的技术人员已知的方法制备。

[0084] 化合物的中性形式优选通过将盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式可以在某些物理性质上不同于各种盐形式,如在极性溶剂中的溶解度。

[0085] 除盐形式外,本发明还提供了前药形式的化合物。本文所描述的化合物的前药是易于在生理条件下经历化学变化以提供本发明的化合物的那些化合物。本文所描述的化合物的前药可在给药之后在活体内转化。另外,前药可在离体环境中通过化学或生物化学方法,例如当与适合的酶或化学试剂接触时,转化为本发明化合物。

[0086] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式和溶剂化形式(包含水合形式)存在。一般来讲,溶剂化形式等同于非溶剂化形式,并且被涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。一般来讲,所有物理形式对于由本发明所设想的用途是等效的并且旨在处于本发明的范围内。

[0087] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载剂”是指有助于向受试者施用活性剂并且有助于受试者吸收的物质,并且所述物质可以包含在本发明的组合物中而不会对患者引起显著不良的毒理学作用。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包含水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸化林格氏(Ringer's)液、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐溶液(如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和颜料等。这类制剂可以进行灭菌,且必要时,与不与本发明化合物有害地反应的助剂混合,所述助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲液、着色物质和/或芳香物质等。本领域的技术人员将认识到,其它药物赋形剂在本发明中是有用的。

[0088] 术语“制剂”旨在包含活性化合物与提供胶囊的载剂形式的包封材料的调配物,在所述胶囊中,具有或不具有其它载剂的活性组分被载剂包围,所述活性组分由此与所述载剂缔合。类似地,包含了扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂以及锭剂可以用作适用于口服施用的固体剂型。

[0089] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换地使用以指代氨基酸残基的聚合物,其中所述聚合物可以任选地与不由氨基酸组成的部分缀合。这些术语适用于其中一个或多个氨基酸残基是对应天然存在的氨基酸的人工化学模拟物的氨基酸聚合物,以及适用于天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。

[0090] 多肽或细胞在其为人造或经过工程化的或衍生自人造或经过工程化的蛋白质或核酸或含有人造或经过工程化的蛋白质或核酸(例如,非天然的或非野生型的)时是“重组的”。例如,插入到载体或任何其它异源位置中,例如重组生物体的基因组中,使得其不与通常侧接如其在自然界中发现的多核苷酸的核苷酸序列缔合的多核苷酸是重组多核苷酸。在体外或体内由重组多核苷酸表达的蛋白质是重组多肽的实例。同样,自然界中未出现的多核苷酸序列(例如天然存在的基因的变体)是重组的。

[0091] “杂交”意指基于众所周知的序列互补性原理将一种单链核酸(如引物)退火至另一种核酸。在一个实施方案中,另一种核酸是单链核酸。核酸之间杂交的倾向取决于其环境的温度和离子强度、核酸的长度和互补性程度。这些参数对杂交的影响在例如 Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T., *Molecular cloning: a laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1989) 中描述。如本文所使用的,引物或DNA延伸产物的杂交分别可通过与可用的核苷酸或能够与之形成磷酸二酯键的核苷酸类似物产生磷酸二酯键来延伸。

[0092] “接触”根据其一般和普通的含义使用,并且是指允许至少两种不同的物种(例如,

包含生物分子或细胞的化学化合物)变得足够近以反应、相互作用或物理触碰的过程。然而,应理解,所产生的反应产物可以由所添加的试剂之间的反应或由来自一种或多种所添加的试剂的中间物直接产生,所述中间物可以在反应混合物中产生。术语“接触”可以包含允许两个物种反应、相互作用或物理触摸,其中所述两个物种可以是如本文所述的化合物和蛋白质或酶。在一些实施例中,接触包含允许本文所述的化合物与信号传导路径中涉及的蛋白质或酶相互作用。

[0093] 如本文所定义的,关于靶标-抑制剂相互作用的术语“活化(activation/activate/activating)”、“活化剂(activator)”等意指相对于在不存在活化剂的情况下的靶标(例如,蛋白质)的活性或功能积极地影响(例如,增加)靶标(例如,蛋白质)的活性或功能。在实施例中,活化意指相对于在不存在活化剂的情况下的靶标(例如,蛋白质)的浓度或水平积极地影响(例如,增加)靶标(例如,蛋白质)的浓度或水平。术语可以参考活化(activation或activating)、敏化或上调信号转导或酶促活性或疾病中降低的靶标(例如,蛋白质)的量。因此,活化可以至少部分地包含部分或完全增加刺激、增加或启动活化、敏化或上调信号转导或酶活性或与疾病有关的靶标(例如,蛋白质)(例如,相对于非患病对照在疾病中降低的靶标(例如,蛋白质))的量。活化可以至少部分地包含部分或完全增加刺激、增加或启动活化、敏化或上调信号转导或酶活性或靶标(例如,蛋白质)的量。

[0094] 术语“激动剂”、“活化剂”、“上调剂”等是指能够可检测地增加给定靶标(例如,蛋白质)的表达或活性的物质。与不存在激动剂的情况下的对照相比,激动剂可以使表达或活性增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些情况下,与不存在激动剂的情况下的表达或活性相比,表达或活性高1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更高。

[0095] 如本文所定义的,关于靶标-抑制剂相互作用的术语“抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)”等意指相对于在不存在抑制剂的情况下的靶标(例如,蛋白质)的活性或功能消极地影响(例如,降低)靶标(例如,蛋白质)的活性或功能。在实施例中,抑制意指相对于在不存在抑制剂的情况下的靶标(例如,蛋白质)的浓度或水平消极地影响(例如,降低)靶标(例如,蛋白质)的浓度或水平。在实施例中,抑制是指疾病或疾病的症状减少。在实施例中,抑制是指特定靶标(例如,蛋白质)的活性降低。因此,抑制至少部分地包含部分或完全阻断刺激、降低、预防或延迟活化、脱敏或下调信号转导或酶活性或靶标(例如,蛋白质)的量。在实施例中,抑制是指由于直接相互作用(例如,抑制剂与靶标(例如,蛋白质)结合)而引起靶标(例如,蛋白质)的活性的降低。在实施例中,抑制是指由于间接相互作用(例如,抑制剂与活化靶标(例如,蛋白质)的靶标(例如,蛋白质)结合,由此防止靶标(例如,蛋白质)活化)而引起的靶标(例如,蛋白质)的活性的降低。

[0096] 术语“抑制剂”、“阻遏物”或“拮抗剂”或“下调剂”可互换地是指能够可检测地降低给定靶标(例如,基因或蛋白质)的表达或活性的物质。与不存在拮抗剂的情况下的对照相比,拮抗剂可以使表达或活性降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些情况下,与不存在拮抗剂的情况下的表达或活性相比,表达或活性低1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更低。

[0097] 术语“链霉亲和素”是指能够结合生物素的四聚体蛋白(包含同系物、同种型和其功能片段)。所述术语包含维持链霉亲和素活性(例如,与野生型链霉亲和素相比,至少

30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%活性内)的任何重组形式或天然存在形式的变体。

[0098] 术语“表达”包含涉及多肽产生的任何步骤,包括但不限于转录、转录后修饰、翻译、翻译后修饰以及分泌。可以使用用于检测蛋白质的常规技术(例如,ELISA、蛋白质印迹、流式细胞术、免疫荧光、免疫组织化学等)来检测表达。

[0099] “有效量”是相对于不存在化合物,足以使化合物实现所陈述目的的量(例如实现其所施用的效果、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性、降低信号传导路径或降低疾病或病状的一种或多种症状)。如本文所使用,“活性降低量”是指相对于不存在拮抗剂,降低酶的活性所需的拮抗剂的量。如本文所使用,“功能破坏量”是指相对于不存在拮抗剂,破坏酶或蛋白质的功能所需的拮抗剂的量。

[0100] 如本文所使用的“细胞”是指执行足以保持或复制其基因组DNA的代谢功能或其它功能的细胞。可以通过本领域众所周知的方法来鉴定细胞,包括例如完整膜的存在、通过特定染料染色、产生子代的能力,或者在配子的情况下与第二配子结合以产生有活力的后代的能力。细胞可以包括原核细胞和真核细胞。原核细胞包括不限于细菌。真核细胞包括但不限于酵母细胞以及来源于植物和动物的细胞,例如哺乳动物、昆虫(例如夜蛾)和人细胞。当细胞是天然地不黏附的或通过例如胰蛋白酶消化而处理成不粘附于表面时,它们可能是有用的。

[0101] “对照”或“对照实验”根据其一般和普通的含义使用,并且是指其中如在平行实验中一样对实验的受试者或试剂进行处理的实验,不同之处在于省略了实验的程序、试剂或变量。在一些情况下,对照在评价实验效果时被用作比较的标准。在一些实施例中,对照是在不存在如本文(包含实施例和实例)所述的化合物的情况下,蛋白质的活性的度量。

[0102] 术语“调节(modulate)”根据其一般和普通的含义使用,并且是指改变或更改一个或多个性质的动作。“调节(Modulation)”是指改变或变化一个或多个特性的过程。例如,当应用于调节剂对靶蛋白的效果时,调节意思指通过增加或降低靶分子的特性或功能或者靶分子的量来进行改变。

[0103] 如本文所使用的,术语“异常”是指与正常不同。当用于描述酶活性或蛋白质功能时,异常是指活性或功能高于或低于正常对照或正常未患病对照样品的平均值。

[0104] “核酸”是指核苷酸(例如,脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)和其呈单链、双链或多链形式的聚合物或其互补物;或核苷(例如,脱氧核糖核苷或核糖核苷)。在实施例中,“核酸”不包括核苷。术语“多核苷酸”、“寡核苷酸”、“oligo”等在通常和习惯意义上是指核苷酸的线性序列。寡核苷酸的长度通常为约5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50或更多个核苷酸,至多约100个核苷酸长。核酸和多核苷酸是任何长度(包含更长的长度,例如,200、300、500、1000、2000、3000、5000、7000、10,000等)的聚合物。在某些实施例中,本文的核酸含有磷酸二酯键。在其它实施例中,包含核酸类似物,所述核酸类似物可以具有替代主链,包括例如氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯或O-甲基氨基磷酸酯连接键(参见Eckstein、Oligonucleotides和Analogues:《实用方法(A Practical Approach)》,牛津大学出版社(Oxford University Press));以及肽核酸骨架和键。其它类似核酸包含具有正骨架的核酸;非离子骨架和非核糖骨架,包含美国专利第5,235,033号和第5,034,506号以及第6章和第7章,ASC研讨会系列580(ASC Symposium Series 580),《反义研究中的碳水化合物修饰

(Carbohydrate Modifications in Antisense Research)》,Sanghui和Cook编辑中描述的那些。含有一个或多个碳环糖的核酸也包含在核酸的一个定义内。可以出于多种原因进行核糖-磷酸骨架的修饰,例如,增加这些分子在生理环境中,或作为生物芯片上的探针的稳定性和半衰期。可以制备天然存在的核酸和类似物的混合物;可替代地,可以制备不同核酸类似物的混合物,以及天然存在的核酸和类似物的混合物。如本文所提及的,核酸的残基是核酸的单体(例如,核苷酸)。术语“核苷”在通常和惯用意义上是指包含核碱基和五碳糖(核糖或脱氧核糖)的糖基胺。核苷的非限制性实例包含胞苷、尿苷、腺苷、鸟苷、胸苷和肌苷。核苷可以在碱基和/或糖处被修饰。术语“核苷酸”在通常和习惯意义上是指多核苷酸的单个单元,即,单体。核苷酸可以是核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸或其修饰形式。本文所设想的多核苷酸的示例包含单链和双链DNA、单链和双链RNA以及具有单链和双链DNA和RNA的混合物的杂合分子。本文所设想的核酸的实例,例如多核苷酸包含任何类型的RNA(例如mRNA、siRNA、miRNA和指导RNA)以及任何类型的DNA、基因组DNA、质粒DNA和微环DNA以及其任何片段。在多核苷酸的情况下,术语“双链体”在通常和惯用意义上是指双链。核酸可以是直链或支链。例如,核酸可以是核苷酸的直链或核酸可以是支链的,例如,使得核酸包括核苷酸的一个或多个臂或分支。任选地,支链核酸重复分支以形成更高级结构,诸如树状物等。在实施例中,当核酸要被测序时,它可以被称为模板核酸。

[0105] 如本文所使用的,“核苷酸”是指核苷-5'-多磷酸酯化合物或其结构类似物,可以通过核酸聚合酶将其掺入(例如,作为核苷-5'-单磷酸酯或其衍生物部分地掺入)以延长正生长的核酸链(如引物)。核苷酸可以包括碱基,如腺嘌呤A、C、G、T、U或其类似物,并且可以在磷酸酯基团中包括2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个或更多个磷酸酯。核苷酸可以在碱基、糖或磷酸酯基团中的一者或多者处被修饰。核苷酸可具有附接的标记或标签(“标记的核苷酸”或“带标签的核苷酸”)。

[0106] 所述术语还涵盖含有已知核苷酸类似物或经过修饰的主链残基或键的核酸,所述核酸是合成的、天然存在的和非天然存在的,其具有与参考核酸类似的结合特性,并且以与参考核苷酸类似的方式代谢。此类类似物的实例包含但不限于磷酸二酯衍生物,所述磷酸二酯衍生物包含例如氨基磷酸酯、二氨基磷酸酯、硫代磷酸酯(也被称为硫代磷酸酯,其具有置换磷酸酯中氧的双键硫)、二硫代磷酸酯、磷酰羧酸、磷酰羧酸酯、磷酰乙酸、磷酰甲酸、甲基磷酯、硼磷酯或O-甲基氨基磷酸酯键(参见Eckstein,《寡核苷酸及类似物:实用方法(Oligonucleotides and Analogues:A Practical Approach)》,牛津大学出版社),以及对核苷酸碱基的修饰,如5-甲基胞苷或假尿苷中;以及肽核酸骨架和键。其它类似核酸包含具有正骨架的核酸;非离子骨架、经过修饰的糖和非核糖骨架(例如,本领域已知的磷酰二胺吗啉代寡核苷酸或锁核酸(LNA)),包含美国专利第5,235,033号和第5,034,506号以及第6章和第7章,ASC研讨会系列580,《反义研究中的碳水化合物修饰》,Sanghui和Cook编辑中描述的那些。含有一个或多个碳环糖的核酸也包含在核酸的一个定义内。可以出于多种原因进行核糖-磷酸骨架的修饰,例如,增加这些分子在生理环境中,或作为生物芯片上的探针的稳定性和半衰期。可以制备天然存在的核酸和类似物的混合物;可替代地,可以制备不同核酸类似物的混合物,以及天然存在的核酸和类似物的混合物。在实施例中,DNA中的核苷酸间连接键是磷酸二酯、磷酸二酯衍生物或两者的组合。

[0107] 在实施例中,“核苷酸类似物”或“核苷酸衍生物”应意指腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟

嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)的类似物(即包括碱基腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)的核苷酸的类似物或衍生物),所述类似物包括磷酸酯基团,其可以被DNA或RNA聚合酶(无论哪种都适用)识别,并且可以掺入DNA或RNA的链(无论哪种都适用)中。核苷酸类似物的实例包含但不限于7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮-鸟嘌呤、本文所示的脱氧核苷酸的类似物、标记通过可裂解接头附接到胞嘧啶或胸腺嘧啶的第5位或者脱氮-腺嘌呤或脱氮-鸟嘌呤的第7位的类似物以及使用小化学部分将脱氧核糖的第3'位处的-OH基团封端的类似物。核苷酸类似物和基于DNA聚合酶的DNA测序还在美国专利号6,664,079中描述,该文献出于所有目的整体通过引用方式并入本文。

[0108] “核苷”在结构上类似于核苷酸,但是缺少磷酸酯部分。核苷类似物的示例是其中标记连接到碱基并且没有磷酸根基团附接到糖分子上的类似物。

[0109] 特定的核酸序列还涵盖“剪接变体”。类似地,由核酸编码的特定蛋白质涵盖由所述核酸的剪接变体编码的任何蛋白质。顾名思义,“剪接变体”是对基因进行选择性的剪接的产物。转录后,可剪接初始核酸转录本,使得不同(替代)核酸剪接产物编码不同的多肽。产生剪接变体的机制各不相同,但包含外显子的可变剪接。此定义也涵盖通过通读转录衍生自相同核酸的可变多肽。剪接反应的任何产物(包括剪接产物的重组形式)都包含在此定义中。钾通道剪接变体的实例在Leicher等人,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》273(52):35095-35101(1998)中讨论。

[0110] 当核苷酸被放置为与另一个核酸序列成功能关系时,其是“可操作地连接的”。例如,如果前序列或分泌性前导序列的DNA表达为参与多肽分泌的前蛋白,则其与多肽的DNA可操作地连接;如果启动子或增强子影响序列的转录,则其与编码序列可操作地连接;或者如果核糖体结合位点被定位成便于翻译,则其与编码序列可操作地连接。一般来讲,“可操作地连接”意指被连接的DNA序列彼此靠近,并且就分泌前导序列而言,是连续的并且处于阅读相。然而,增强子不必是连续的。通过在方便的限制位点连接来完成连接。如果此类位点不存在,则根据常规实践使用合成的寡核苷酸衔接子或接头。

[0111] 在两个或更多个核酸或多肽序列的上下文中,术语“相同”或“同一性百分比”是指两个或更多个序列或子序列相同或具有规定百分比的相同氨基酸残基或核苷酸(即,当在比较窗口或指定区域内比较和比对最大对应性时,在指定区域内具有约60%的同一性,优选地61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的同一性),如使用BLAST或BLAST 2.0序列比较算法利用以下所述的默认参数或通过手动比对和目视检查所测量的(参见例如NCBI网站等)。此类序列然后被称为“基本上相同”。此定义还涉及或可以应用于测试序列的互补物。所述定义还包含具有缺失和/或添加的序列,以及具有置换的序列。如下所述,优选的算法可以解释空位等。优选地,同一性存在于长度为至少约10个氨基酸或20个核苷酸的区域内,或更优选地存在于长度为10至50个氨基酸或20至50个核苷酸的区域内。如本文所使用的,氨基酸序列同一性百分比(%)被定义为在比对序列并引入空位(如有必要)以实现最大序列同一性百分比之后,候选序列中与参考序列中的氨基酸相同的氨基酸的百分比。用于确定序列同一性百分比的比对可以以本领域技术范围内的各种方式来实现,例如使用公开可用的计算机软件,如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign

(DNASTAR) 软件。用于测量比对的适当参数(包括在被比较的序列的全长内实现最大比对所需的任何算法)可以通过已知方法确定。

[0112] 为了序列比较,通常一个序列充当测试序列所比较的参考序列。当使用序列比较算法时,将测试序列和参考序列输入计算机,指定子序列坐标(如有必要),并且指定序列算法程序参数。优选地,可以使用默认程序参数,或者可以指定替代参数。然后,序列比较算法基于程序参数计算测试序列相对于参考序列的序列同一性百分比。

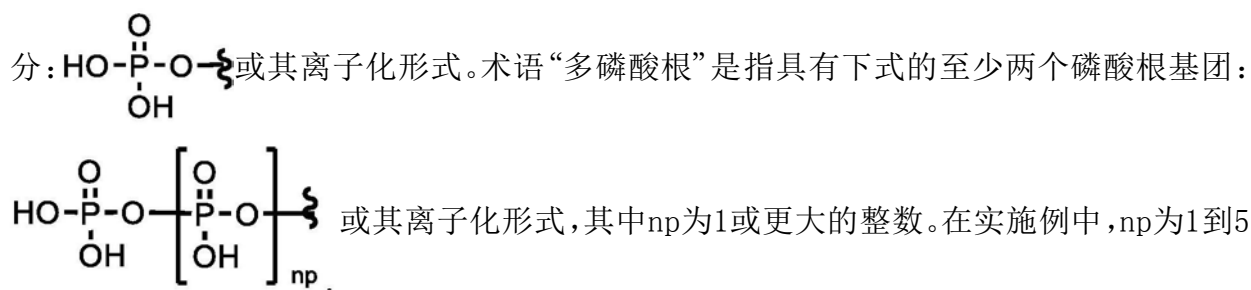
[0113] 如本文所使用的,“比较窗口”包含对选自由10个到600个、通常约50个到约200个、更通常约100个到约150个组成的组的多个连续位置中的任一个的区段的指代,其中在两个序列进行最佳比对后,序列可以与具有相同数目的连续位置的参考序列进行比较。用于比较的序列比对方法在本领域是众所周知的。用于比较的序列的最佳比对可以例如通过以下进行:Smith和Waterman,《高级应用数学(Adv. Appl. Math.)》2:482(1981)的局部同源算法;Needleman和Wunsch,《分子生物学杂志》48:443(1970)的同源比对算法;Pearson和Lipman,《美国国家科学院院刊(Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA)》85:2444(1988)的相似性搜索法;这些算法的计算机化实施方案(威斯康星州麦迪逊科学大道575号遗传学计算机组(Genetics Computer Group)的威斯康星遗传学软件包中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA);或手动比对和视觉检查(例如参见《当代分子生物学实验指南(Current Protocols in Molecular Biology)》(Ausubel等人编辑,1995年增刊))。

[0114] 如本文所使用的,术语“生物缀合物反应性部分”和“生物缀合物反应性基团”是指由于生物缀合物反应性基团的原子或分子之间的缔合而能够形成生物缀合物(例如,共价接头)的部分或基团。缔合可以是直接的或间接的。例如,本文提供的第一生物缀合物反应性基团(例如, $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{N}$ -羟基琥珀酰亚胺或-马来酰亚胺)与第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基、含硫氨基酸、胺、含有氨基酸的胺侧链或羧酸盐)之间的缀合可以例如通过共价键或接头(例如第二接头的第一接头)直接进行,或例如通过非共价键(例如静电相互作用(例如离子键、氢键、卤素键)、范德华(van der Waals)相互作用(例如,偶极-偶极、偶极诱导的偶极、伦敦分散)、环堆积(π 效应)、疏水相互作用等)间接进行。在实施例中,生物缀合物或生物缀合物接头是使用生物缀合物化学(即两个生物缀合物反应性基团的缔合)形成的,所述生物缀合物化学包含但不限于亲核取代(例如,胺和醇与酰基卤、活性酯的反应)、亲电取代(例如,烯胺反应)以及碳-碳和碳-杂原子多重键的加成(例如,迈克尔(Michael)反应、狄尔斯-阿尔德(Diels-Alder)加成)。这些和其它有用的反应在以下中文文献进行了讨论:例如, March,《高级有机化学(ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY)》,第3版,约翰威利父子公司(John Wiley & Sons),纽约(New York),1985;Hermanson,《生物缀合物技术(BIOCONJUGATE TECHNIQUES)》,学术出版社(Academic Press),圣地亚哥(San Diego),1996;以及Feeney等人,《蛋白质的修饰(MODIFICATION OF PROTEINS)》;化学进展系列,第一卷,198,美国化学学会(American Chemical Society),华盛顿特区(Washington, D.C.),1982。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,马来酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,卤代乙酰基部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,吡啶基部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,N-羟基琥珀酰亚胺部分)共价连接到第二

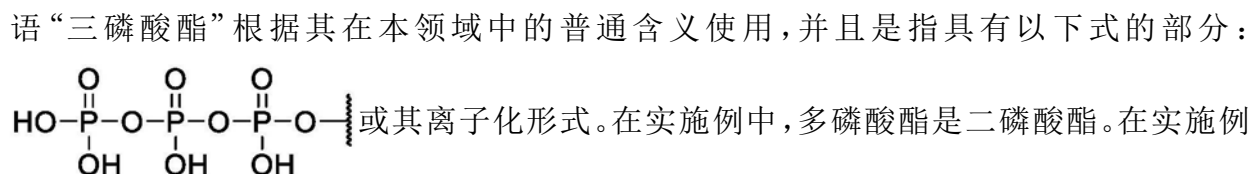
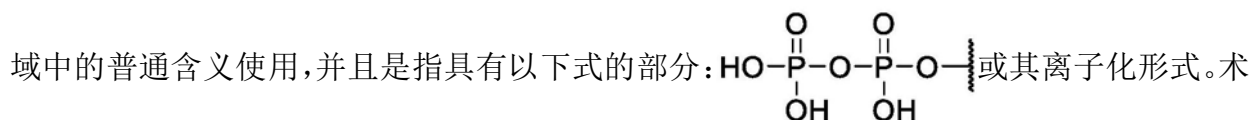
生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,马来酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,-磺基-N-羟基琥珀酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如,氨基)。

[0115] 用于本文的生物缀合物化学的有用的生物缀合物反应性基团包含,例如:(a)羧基及其各种衍生物,包含但不限于N-羟基琥珀酰亚胺酯、N-羟基苯并三唑酯、酸性卤化物、酰基咪唑、硫代酯、对硝基苯基酯、烷基、烯基、炔基和芳香族酯;(b)羟基,所述羟基可以转化为酯、醚、醛等;(c)卤代烷基,其中卤化物可以之后用如胺、羧酸根阴离子、硫醇阴离子、碳负离子或烷氧离子等亲核基团置换,由此导致新的基团共价连接在卤素原子的位点处;(d)亲二烯基,所述亲二烯基能够参与狄尔斯-阿尔德反应,如例如马来酰亚胺基或马来酰亚胺基团;(e)醛基或酮基,所述醛基或酮基使得可以通过羰基衍生物(如例如亚胺、脎、半卡巴脎或脎)的形成或通过如格氏(Grignard)加成或烷基锂加成等机制进行随后的衍生化;(f)磺酰卤基,所述磺酰卤基用于随后与胺反应,例如以形成磺酰胺;(g)硫醇基,所述硫醇基可以转化为二硫化物,与酰基卤反应,或与如金等金属键合,或与马来酰亚胺反应;(h)胺基或巯基(例如,存在于半胱氨酸中),所述胺基或巯基可以被例如酰化、烷基化或氧化;(i)烯烃,所述烯烃可以经历例如环加成、酰化、迈克尔加成等;(j)环氧化物,所述环氧化物可以与例如胺和羟基化合物反应;(k)亚磷酸酯和可用于核酸合成的其它标准官能团;(l)金属氧化硅键合;(m)与反应性磷基(例如,膦)的金属键合,以形成例如磷酸二酯键;(n)使用铜催化的环加成点击化学将叠氮化物连接到炔烃;(o)生物素缀合物可以与抗生物素蛋白或抗生物素链菌素(streptavidin)反应,以形成抗生物素蛋白-生物素复合物或抗生物素链菌素-生物素复合物。

[0116] 术语“单磷酸酯”根据其在领域中的普通含义使用,并且是指具有以下式的部分:

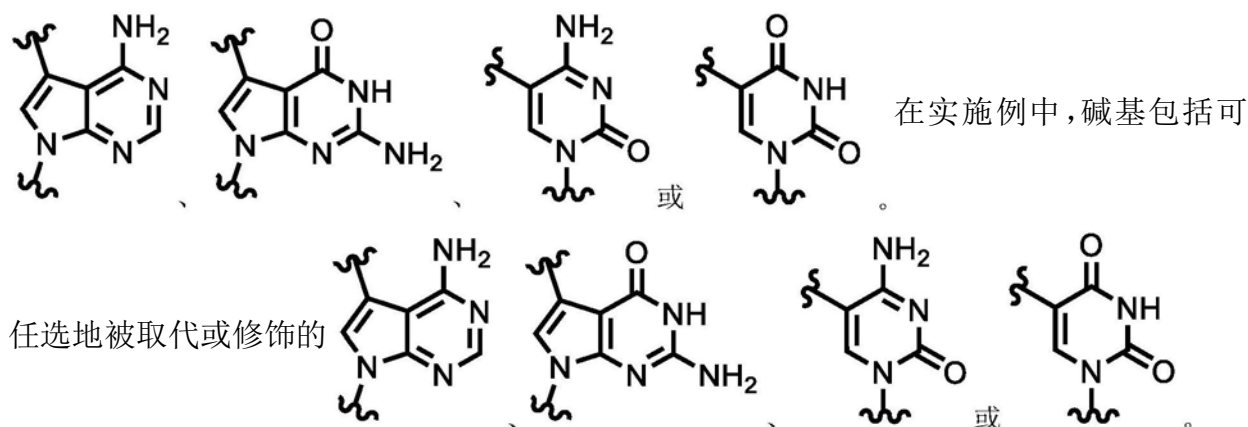


的整数。在实施例中, n_p 为1到2的整数。在实施例中, n_p 为2。术语“二磷酸酯”根据其在领域中的普通含义使用,并且是指具有以下式的部分:



[0117] 如本文所使用的,术语“核碱基”或“碱基”是指二价嘌呤或嘧啶化合物或其衍生物,其可以是核酸(即,DNA或RNA或其衍生物)的组分。在实施例中,碱基是天然存在的DNA或

RNA碱基的衍生物(例如,碱基类似物)。在实施例中,碱基是杂交碱基。在实施例中,碱基与互补碱基杂交。在实施例中,碱基能够与互补碱基形成至少一个氢键(例如,与胸腺嘧啶形成腺嘌呤氢键,与尿嘧啶形成腺嘌呤氢键,与胞嘧啶形成鸟嘌呤对)。碱基的非限制性实例包含胞嘧啶或其衍生物(例如,胞嘧啶类似物)、鸟嘌呤或其衍生物(例如,鸟嘌呤类似物)、腺嘌呤或其衍生物(例如,腺嘌呤类似物)、胸腺嘧啶或其衍生物(例如,胸腺嘧啶类似物)、尿嘧啶或其衍生物(例如,尿嘧啶类似物)、次黄嘌呤或其衍生物(例如,次黄嘌呤类似物)、黄嘌呤或其衍生物(例如,黄嘌呤类似物)、7-甲基鸟嘌呤或其衍生物(例如,7-甲基鸟嘌呤类似物)、脱氮-腺嘌呤或其衍生物(例如,脱氮-腺嘌呤类似物)、脱氮-鸟嘌呤或其衍生物(例如,脱氮鸟嘌呤)、脱氮-次黄嘌呤或其衍生物、5,6-二氢尿嘧啶或其衍生物(例如,5,6-二氢尿嘧啶类似物)、5-甲基胞嘧啶或其衍生物(例如,5-甲基胞嘧啶类似物)或者5-羟甲基胞嘧啶或其衍生物(例如,5-羟甲基胞嘧啶类似物)部分。在实施例中,碱基是可以任选地被取代或修饰的腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、可可碱、咖啡因、尿酸或异鸟嘌呤。在实施例中,碱基是可以任选地被取代或修饰的



[0118] 术语“非共价接头”根据其普通含义使用,并且是指包含彼此不共价连接但能够经由非共价键(例如,静电相互作用(例如,离子键、氢键、卤素键)或范德华相互作用(例如,偶极-偶极、偶极感应的偶极、伦敦分散))相互作用的至少两个分子的二价部分。在实施例中,非共价接头是彼此不共价连接的两个分子经由非共价键相互作用的结果。

[0119] 如本文所使用的,术语“锚定部分”是指能够与第二任选地不同的化学部分(例如,互补的锚定部分结合物)相互作用(例如,共价或非共价)的化学部分。在实施例中,锚定部分是能够与互补的生物缀合物反应性基团(例如,互补的锚定部分反应性基团、互补的锚定部分结合物)相互作用(例如,共价)的生物缀合物反应性基团。在实施例中,锚定部分是点击化学反应物部分。在实施例中,锚定部分(“亲和力锚定部分”)能够与第二化学部分(例如,互补的亲和力锚定部分结合物)非共价相互作用。锚定部分的非限制性实例包含生物素、叠氮化物、反式环辛烯(TCO)(Blackman, M.L.等人,《美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.)》, 2008, 130, 13518-13519; Debets, M.F.等人,《有机与生物分子化学(Org. Biomol. Chem.)》, 2013, 11, 6439-6455)和苯基硼酸(PBA)(Bergseid M.等人,《生物技术(BioTechniques)》, 2000, 29, 1126-1133)。在实施例中,亲和力锚定部分(例如,生物素部分)与互补的亲和力锚定部分结合物(例如,链霉亲和素部分)非共价相互作用。在实施例中,锚定部分(例如,叠氮化物部分、反式环辛烯(TCO)部分、苯基硼酸(PBA)部分)共价结合互补的锚定部分结合物(例如,二苯并环辛炔(DBCO)部分)(Jewett J.C.和Bertozzi C.R.《美国化学会志》, 2010,

132,3688-3690)、四嗪(TZ)部分、水杨酰异羟肟酸(SHA)部分)。

[0120] 如本文所使用的,术语“可裂解接头”或“可裂解部分”分别是指能够被分离(例如,拆分、分裂、拆开、水解,部分内的稳定键断裂)成不同实体的二价或单价部分。在实施例中,可裂解接头可响应于外部刺激(例如,酶、亲核/碱性试剂、还原剂、光照射、亲电子/酸性试剂、有机金属和金属试剂或氧化剂)而裂解(例如,特异性裂解)。在实施例中,可裂解接头是自消接头、三价接头或能够树状放大信号的接头或者含有自消树状物的接头(例如,如US 2007/0009980、US 2006/0003383和US 2009/0047699中所述的所有接头,这些文献出于任何目的通过引用整体并入)。化学可裂解接头是指能够响应于化学物质(例如,酸、碱、氧化剂、还原剂、Pd(0)、三-(2-羧乙基)膦、稀亚硝酸、氟化物、三-(3-羟丙基)膦)、连二亚硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)、肼(N_2H_4))的存在而分裂的接头。化学可裂解接头是非酶促可裂解的。在实施例中,通过使可裂解接头与裂解剂(例如,还原剂)接触来裂解可裂解接头。在实施例中,裂解剂是连二亚硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)、弱酸、肼(N_2H_4)、Pd(0)或光照射(例如,紫外线辐照)。术语“自消”是指接头根据其在US 2007/0009980、US 2006/0003383和US 2009/0047699(这些文献出于任何目的整体通过引用方式并入)中使用的化学与生物学中充分理解的含义使用。在实施例中,涉及接头的“自消”是指接头在受到外部刺激初始裂解后能够另外裂解。术语“树状物”根据其在化学中充分理解的含义使用。在实施例中,术语“自降解树状物”如US 2007/0009980、US 2006/0003383和US 2009/0047699(这些文献出于任何目的整体通过引用方式并入)中所述使用,并且在实施例中,是指在受到外部刺激初始裂解后能够通过自降解碎片化释放其所有尾巴单元的树状物。

[0121] 光可裂解接头(例如,包含邻硝基苄基基团或由邻硝基苄基基团组成)是指能够响应于光照射(例如,紫外线辐照)而分裂的接头。酸可裂解接头是指能够响应于pH的变化(例如,增加的酸度)而分裂的接头。碱可裂解接头是指能够响应于pH的变化(例如,减小的酸度)而分裂的接头。氧化剂可裂解接头是指能够响应于氧化剂的存在而分裂的接头。还原剂可裂解接头是指能够响应于还原剂(例如,三-(3-羟丙基)膦)的存在而分裂的接头。在实施例中,可裂解接头是二烷基缩酮接头(Binaulda S.等人,《化学通讯(Chem. Commun.)》,2013,49,2082-2102;Shenoi R.A.等人,《美国化学会志》,2012,134,14945-14957)、偶氮接头(Rathod, K.M.等人,《化学科学学报(Chem. Sci. Tran.)》,2013,2,25-28;Leriche G.等人,《欧洲有机化学杂志(Eur. J. Org. Chem.)》,2010,23,4360-64)、烯丙基接头、氰乙基接头、1-(4,4-二甲基-2,6-二氧杂环己烷-1-亚基)乙基接头或硝基苄基接头。

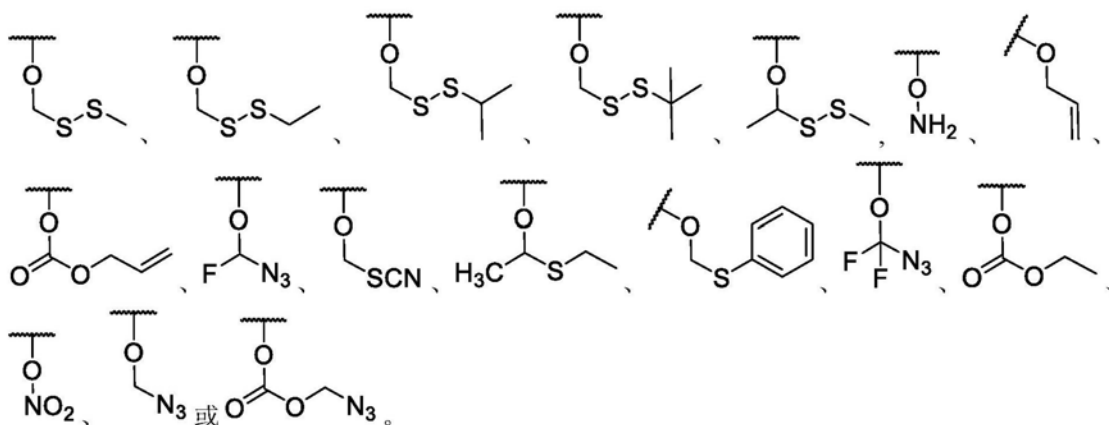
[0122] 如本文所使用的,术语“正交可裂解接头”是指在两种或更多种不同裂解剂的混合物中被第一裂解剂(例如,酶、亲核/碱性试剂、还原剂、光照射、亲电/酸性试剂、有机金属和金属试剂、氧化剂)裂解并且在两种或更多种裂解剂的混合物中不被任何其它不同的裂解剂裂解的可裂解接头。例如,当两个不同的可裂解接头的混合物与两种不同的裂解剂反应,并且每个可裂解接头仅被其中一种裂解剂裂解而不被另一种裂解剂裂解,并且裂解每个可裂解接头的试剂是不同的时,两个不同的可裂解接头均为正交可裂解接头。在实施例中,正交是在裂解两个分离的实体(例如,荧光染料、生物缀合物反应性基团)后可裂解接头不进一步反应并形成新的正交可裂解接头。

[0123] 如本文所使用的,术语“正交可检测标记”或“正交可检测部分”是指能够在两种或更多种不同的可检测标记的混合物或组(单独样品的集合)中被检测和鉴定(例如,通过使

用检测手段(例如,发射波长、物理特性测量))的可检测标记(例如,荧光染料或可检测染料)。例如,当两种不同的荧光染料的组经受被一种荧光染料吸收而不被另一种荧光染料吸收的光的波长并且导致从吸收光的荧光染料而不是另一种荧光染料发射光时,作为荧光染料的两种不同的可检测标记都是正交的可检测标记。正交可检测标记可通过正交可检测标记彼此相比时不同的吸光度或发射强度来分别识别,并且可以不仅是信号的绝对存在或不存在。四个正交可检测标记的集合的实例是Rox标记的四嗪、Alexa488标记的SHA、Cy5标记的链霉亲和素和R6G-标记的二苯并环辛炔的集合。

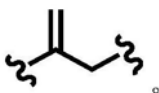
[0124] 如本文所使用的,术语“聚合酶相容性可裂解部分”是指不干扰聚合酶(例如,DNA聚合酶、经修饰的DNA聚合酶)的功能的可裂解部分。用于确定本文所设想的聚合酶的功能的方法描述于B.Rosenblum等人(《核酸研究(Nucleic Acids Res.)》1997年11月15日;25(22):4500-4504);以及Z.Zhu等人(《核酸研究》1994年8月25日;22(16):3418-3422),所述文献出于所有目的通过引用整体并入本文。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分相对于不存在聚合酶相容性可裂解部分时不会降低聚合酶的功能。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分不会不利地影响DNA聚合酶识别。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分不会不利地影响(例如,限制)DNA聚合酶的读取长度。聚合酶相容性可裂解部分的另外的实例可以在以下文献中找到:美国专利第6,664,079号;Ju J.等人(2006)《美国国家科学院院刊》103(52):19635-19640;Ruparel H.等人,(2005)《美国国家科学院院刊》102(17):5932-5937;Wu J.等人,(2007)《美国国家科学院院刊》104(104):16462-16467;Guo J.等人,(2008)《美国国家科学院院刊》105(27):9145-9150;Bentley D.R.等人,(2008)《自然(Nature)》456(7218):53-59;或Hutter D.等人,(2010)《核苷、核苷酸和核酸(Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids)》29:879-895,所述文献通过引用整体并入本文。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分包含叠氮基部分或二硫醇连接部分。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 C_2 - C_6 烯丙基(例如, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)、甲氧基烷基(例如, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$)或 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分包括二硫化物部分。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分是核苷酸、核碱基、核苷或核酸上不干扰聚合酶(例如,DNA聚合酶、经修饰的DNA聚合酶)的功能的可裂解部分。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分是本文所述的部分。

[0125] 在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分可以被称为“可逆终止子”。术语“可逆终止子”和“可逆终止子部分”根据其一般和普通的含义使用,并且是指核苷酸的第3'位上的不干扰聚合酶(例如,DNA聚合酶、经修饰的DNA聚合酶)的功能的可裂解部分。在实施例中,可逆终止子部分为



[0126] 如本文所述,术语“烯丙基”是指具有以下式的附接到乙烯基的未经取代的亚甲基

(即, $-\text{CH}=\text{CH}_2$):  “烯丙基接头”是指具有下式的附接到乙烯基基团的二价未取代的

亚甲基: 

[0127] 术语“聚合物”是指包含重复亚基(例如,聚合单体)的分子。例如,聚合物分子可基于聚乙二醇(PEG)、四乙二醇(TEG)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚(二甲苯)或聚(对二甲苯)。术语“可聚合单体”根据其在聚合物化学领域中的含义使用,是指可与其他单体分子(诸如相同或不同的其他可聚合单体)化学共价结合以形成聚合物的化合物。

[0128] 如本文所使用的,术语“聚合酶相容性部分”是指不干扰聚合酶(例如,DNA聚合酶、经修饰的DNA聚合酶)的功能的部分。用于确定本文所设想的聚合酶的功能的方法描述于B.Rosenblum等人(《核酸研究(Nucleic Acids Res.)》1997年11月15日;25(22):4500-4504);以及Z.Zhu等人(《核酸研究》1994年8月25日;22(16):3418-3422),所述文献出于所有目的通过引用整体并入本文。在实施例,聚合酶相容性部分相对于不存在聚合酶相容性部分时不会降低聚合酶的功能。在实施例,聚合酶相容性部分不会不利地影响DNA聚合酶识别。在实施例,聚合酶相容性部分不会不利地影响(例如,限制)DNA聚合酶的读取长度。聚合酶相容性部分的另外的实例可以在以下文献中找到:美国专利第6,664,079号;Ju J.等人(2006)《美国国家科学院院刊》103(52):19635-19640;Ruparel H.等人,(2005)《美国国家科学院院刊》102(17):5932-5937;Wu J.等人,(2007)《美国国家科学院院刊》104(104):16462-16467;Guo J.等人,(2008)《美国国家科学院院刊》105(27):9145-9150;Bentley D.R.等人,(2008)《自然(Nature)》456(7218):53-59;或Hutter D.等人,(2010)《核苷、核苷酸和核酸(Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids)》29:879-895,所述文献通过引用整体并入本文。在实施例,聚合酶相容性部分包含氢、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或卤素。在实施例,聚合酶相容性部分是核苷酸、核碱基、核苷或核酸上不干扰聚合酶(例如,DNA聚合酶、经修饰的DNA聚合酶)的功能的部分。

[0129] 术语“DNA聚合酶”和“核酸聚合酶”根据其一般和普通的含义使用,并且是指能够从核苷酸(例如,脱氧核糖核苷酸)合成核酸分子的酶。通常,DNA聚合酶将核苷酸添加到DNA链的3'-末端,一次添加一个核苷酸。在实施例,DNA聚合酶是Pol I DNA聚合酶、Pol II

DNA聚合酶、Pol III DNA聚合酶、Pol IV DNA聚合酶、Pol V DNA聚合酶、Pol β DNA聚合酶、Pol μ DNA聚合酶、Pol λ DNA聚合酶、Pol σ DNA聚合酶、Pol α DNA聚合酶、Pol δ DNA聚合酶、Pol ϵ DNA聚合酶、Pol η DNA聚合酶、Pol ι DNA聚合酶、Pol κ DNA聚合酶、Pol ζ DNA聚合酶、Pol γ DNA聚合酶、Pol θ DNA聚合酶、Pol υ DNA聚合酶或嗜热核酸聚合酶(例如,Taq聚合酶、Therminator γ 、9 $^{\circ}$ N聚合酶(外切-)、Therminator II、Therminator III或Therminator IX)。

[0130] 如本文所使用的,术语“嗜热核酸聚合酶”是指在(东太平洋海隆)纬度9度N-7处的深海热泉中发现的衍生自最初从超嗜热古生菌热球菌属(*Thermococcus* sp.)分离的DNA聚合酶的DNA聚合酶家族(例如,9 $^{\circ}$ NTM)和其突变体(Southworth M.W.等人,《PNAS》1996;93(11):5281-5285)。嗜热核酸聚合酶是B家族DNA聚合酶的成员。3'-5'外切基序I(Asp-Ile-Glu)到Asp-Ile-Asp的定点诱变导致3'-5'核酸外切酶活性降低至野生型的<1%,同时保持聚合酶的其它特性,包含其高链置换活性。关键氨基酸的后续诱变导致酶掺入双脱氧核苷酸、核糖核苷酸和无环核苷酸的能力增强(例如,来自新英格兰生物实验室(New England Biolabs)的具有D141A/E143A/Y409V/A485L突变的Therminator II酶);3'-氨基-dNTP、3'-叠氮基-dNTP和其它3'-修饰的核苷酸(例如,具有D141A/E143A/L408S/Y409A/P410V突变的NEB Therminator III DNA聚合酶、NEB Therminator IX DNA聚合酶)或 γ -磷酸酯标记的核苷酸(例如,Therminator γ :D141A/E143A/W355A/L408W/R460A/Q461S/K464E/D480V/R484W/A485L)。通常,这些酶不具有5'-3'核酸外切酶活性。关于嗜热核酸聚合酶的另外的信息可以在以下文献中找到:(Southworth MW等人,《PANS》1996;93(11):5281-5285;Bergen K.等人,《化学生物化学(ChemBioChem.)》2013;14(9):1058-1062;Kumar S.等人,《科学报告(Scientific Reports.)》2012;2:684;Fuller C.W.等人,2016;113(19):5233-5238;Guo J.等人,《美国国家科学院院刊(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.)》2008;105(27):9145-9150),所述文献出于所有目的整体并入本文。

[0131] 如本文所使用的,术语“引物”被定义为与核酸模板特异性杂交的一个或多个核酸片段。引物可以具有任何长度,取决于其将用于的具体技术。例如,PCR引物的长度通常介于10与40个核苷酸之间。固定在核酸模板上的核酸的长度和复杂性对本发明不是关键的。技术人员可以调节这些因素,以为给定的杂交程序提供最佳的杂交和信号产生,并在不同的基因或基因组位置之间提供所需的分辨率。引物允许在本领域众所周知的合适条件下向其添加核苷酸残基,或者由其合成寡核苷酸或多核苷酸。在一个实施例中,引物是DNA引物,即由脱氧核糖核苷酸残基组成或主要由脱氧核糖核苷酸残基组成的引物。引物被设计成具有与引物所杂交的模板/靶DNA区域互补的序列。通过形成磷酸二酯键将核苷酸残基添加到引物的3'末端会产生DNA延伸产物。通过形成磷酸二酯键将核苷酸残基添加到DNA延伸产物的3'末端会产生进一步的DNA延伸产物。在另一个实施例中,引物是RNA引物。在实施例中,引物与靶核酸杂交。

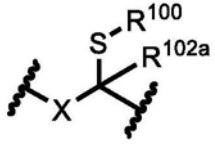
[0132] 短语“严格杂交条件”是指引物通常在核酸的复杂混合物中将其靶序列杂交而不是与其它序列杂交的条件。严格条件取决于序列,并且在不同情况下会有所不同。较长序列在较高温度下特异性杂交。对核酸杂交的广泛指导在以下文献中找到:Tijssen,《生物化学与分子生物学技术——与核酸探针的杂交(Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Probes)》,“杂交原理和核酸测定策

略概述(Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays)”(1993)。通常,严格条件被选择为在限定的离子强度pH下比特异性序列的热熔点(T_m)低约5-10℃。 T_m 是与靶互补的50%探针与靶序列在平衡下(当靶序列过量存在时,在 T_m 下,在平衡下占据50%探针)杂交的温度(在所定义的离子强度、pH和核酸浓度下)。严格条件也可以通过添加去稳定剂(如甲酰胺)来实现。对于选择性或特异性杂交,正信号为至少两倍背景、优选10倍背景杂交。示例性严格杂交条件可以如下:50%甲酰胺、5×SSC和1%SDS,在42℃下培育,或5×SSC、1%SDS,在65℃下培育,并且在65℃下在0.2×SSC和0.1%SDS中洗涤。

[0133] “固体底物”应意指固相中存在的可与核酸或试剂附接的任何合适的介质。非限制性实例包含芯片、珠和柱。固体底物可以是无孔的或多孔的。示例性固体底物包含但不限于玻璃和改性或功能化玻璃、塑料(包含丙烯酸、聚苯乙烯以及苯乙烯和其它材料的共聚物、聚丙烯、聚乙烯、聚丁烯、聚氨酯、TeflonTM、环烯烃、聚酰亚胺等)、尼龙、陶瓷、树脂、Zeonor、二氧化硅或基于二氧化硅的材料(包含硅和改性硅)、碳、金属、无机玻璃、光纤束和聚合物。

[0134] 如果核酸所编码的多肽实质上相同,那么在严格条件下并不彼此杂交的所述核酸仍基本上相同。例如,当使用遗传密码允许的最大密码子简并性产生核酸拷贝时,就会发生这种情况。在这种情况下,核酸通常在适度严格杂交条件下杂交。示例性“适度严格杂交条件”包含在37℃下在40%甲酰胺、1M NaCl、1%SDS的缓冲液中杂交,并且在45℃下在1×SSC中洗涤。正杂交为至少两倍背景。普通技术人员将容易认识到,替代杂交和洗涤条件可以用于提供类似严格度的条件。用于确定杂交参数的其它指南在许多参考文献中提供,例如 Ausubel 等人编辑的《分子生物学实验指南(Current Protocols in Molecular Biology)》,同上。

[0135] 术语“硫代触发物部分”是指具有以下式的取代基:

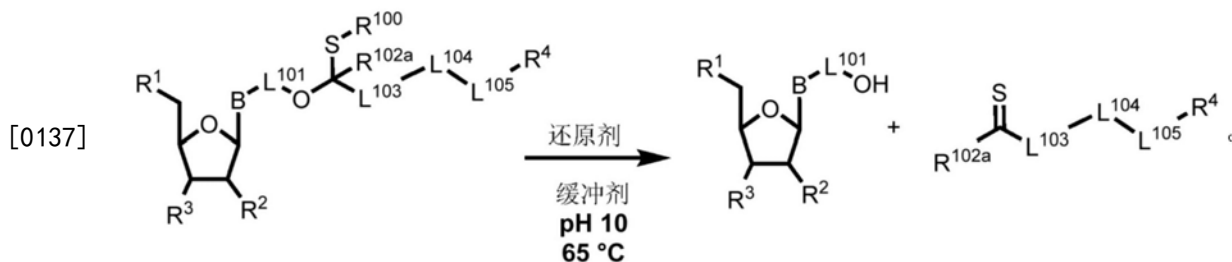


其中X为-O-、-

NH-或-S-; R^{100} 为-S R^{102} 或-CN;并且 R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。在实施例,硫代触发物部分具有以下式:

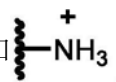


[0136] “含硫代触发物接头”是指包含硫代触发物部分的共价接头。例如,当还原剂(例如,二硫苏糖醇、THPP或TCEP)与含硫代触发物接头接触时,由硫代触发物部分的符号X(例如,氧)表示的杂原子根据以下机制被还原,并破坏接头:



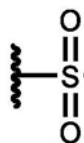
[0138] 如本文所使用的,术语“试剂盒”是指用于递送材料的任何递送系统。在反应测定的上下文中,此类递送系统包含允许将反应试剂(例如,适当的容器中的寡核苷酸、酶等)和/或支持材料(例如,缓冲液、用于进行测定的书面说明等)从一个位置储存、运输或递送到另一个位置的系统。例如,试剂盒包含一个或多个包含相关反应试剂和/或支持材料的外壳(例如,盒子)。如本文所使用的,术语“片段化试剂盒”是指包括各自含有全部试剂盒组件的子部分的两个或更多个单独容器的递送系统。容器可以一起或单独地递送给预期的接受者。例如,第一容器可以含有用于在测定中使用的酶,而第二容器含有寡核苷酸。相比之下,“组合试剂盒”是指在单个容器中(例如,在容纳期望的组件中的每个组件的单个盒子中)含有反应测定的所有组件的递送系统。术语“试剂盒”包含片段化试剂盒和组合的试剂盒。

[0139] 如本文所使用的,术语“盐”是本文所述的化合物的酸盐或碱盐。可接受的盐的例示性示例是矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(碘甲烷、碘乙烷等)盐。在实施例,化合物可以带正电荷,例如



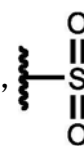
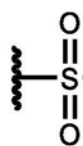
并且应当理解,尽管没有明确示出,但是也可以存在适当的抗衡离子(例如,氯离子、氟离子或乙酸根离子)。

同样,对于具有负电荷的化合物(例如,



是也可存在适当的抗衡离子(例如,质子、钠离子、钾离子或铵离子)。化合物(例如,本文所述的化合物)的质子化状态取决于局部环境(即,环境的pH),因此,在实施例,化合物可以

被描述为具有处于质子化状态(例如,



并且应当理解,这些是可互换的。在实施例,抗衡离子用符号M(例如, M^+ 或 M^-)表示。

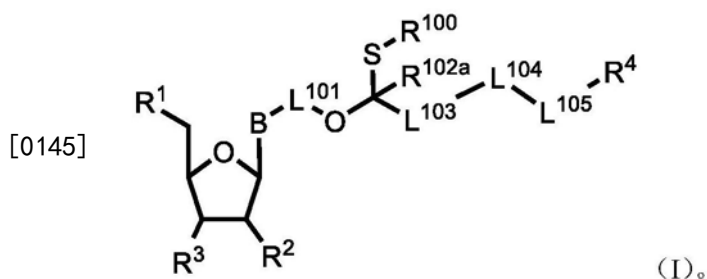
[0140] 如本文所使用的,术语“测序”、“序列确定”和“确定核苷酸序列”根据其在本领域中的一般含义使用,并且是指确定被测序的核酸的部分以及完整序列信息,以及用于产生此类序列信息的特定物理过程。也就是说,所述术语包含序列比较、指纹识别等关于靶核酸的信息水平,以及靶核酸中核苷酸的明确鉴定和排序。所述术语还包含确定靶核酸内四种类型的核苷酸中的一种、两种或三种的鉴定、排序和位置。

[0141] 如本文所使用的,术语“延伸”或“伸长”根据其一般和普通的含义使用,并且是指通过添加来自在5'到3'方向上与模板互补的反应混合物的游离核苷酸(例如,dNTP)用聚合酶合成与模板链互补的新的多核苷酸链。延伸包含将dNTP的5'-磷酸基团与新生(伸长)DNA链末端的3'-羟基缩合。

[0142] 如本文所使用的,术语“测序循环”根据其一般和普通的含义使用,并且是指用聚合酶将一个或多个核苷酸(例如,本文所述的化合物)掺入多核苷酸的3'末端,并检测鉴定掺入的一个或多个核苷酸的一个或多个标记。测序可以通过例如合成测序、焦磷酸测序等来完成。在实施例,测序循环包含通过使用聚合酶掺入第一核苷酸来延伸互补多核苷酸,其中多核苷酸与模板核酸杂交,从而检测第一核苷酸并鉴定第一核苷酸。在实施例,为了开始测序循环,可以引入一种或多种不同标记的核苷酸和DNA聚合酶。在添加核苷酸之后,可以检测产生的信号(例如,通过可检测标记的激发和发射)以(基于核苷酸上的标记)确定掺入的核苷酸的身份。然后可以添加试剂以去除3'可逆终止子并从每个掺入的碱基去除标记。试剂、酶和其它物质可以通过洗涤从步骤之间去除。循环可以包含重复这些步骤,并且在多次重复中读取每个簇的序列。

[0143] II. 组合物

[0144] 一方面,提供了一种具有以下式的化合物:



[0146] B为二价核碱基。

[0147] R^1 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基、5'-核苷保护基、单磷酸酯部分或其衍生物(例如,氨基磷酸酯部分、硫代磷酸酯部分、二硫代磷酸酯部分或0-甲基氨基磷酸酯部分)、多磷酸酯部分或其衍生物(例如,包含氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯或0-甲基氨基磷酸酯)或核酸部分或其衍生物(例如,包含氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯或0-甲基氨基磷酸酯)。

[0148] R^2 和 R^3 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;或聚合酶相容性可裂解部分或0-聚合酶相容性可裂解部分。

[0149] L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂

环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基；生物共轭接头；可裂解接头、自消接头、能够树状放大信号的接头（例如，能够通过从接头的剩余部分释放荧光团来增加荧光性）、三价接头或自消树状物接头（例如，能够通过从接头的剩余部分释放荧光团来增加荧光性）。在实施例中， L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基；生物共轭接头；或可裂解接头。在实施例中， L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基。

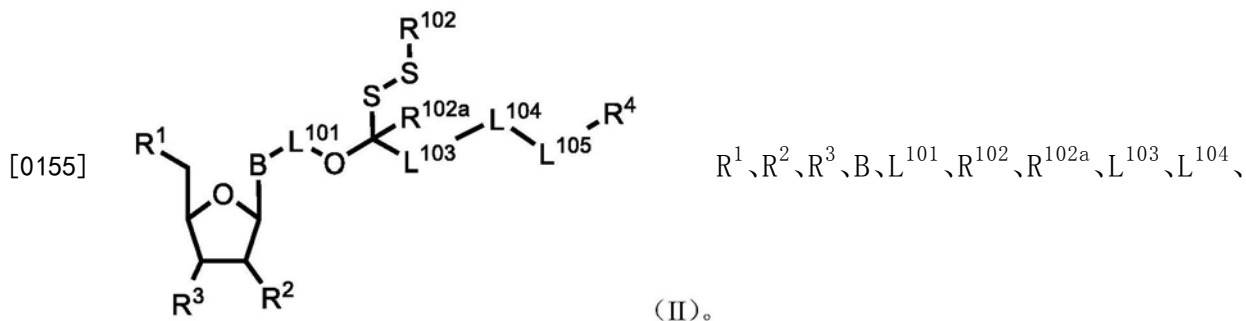
[0150] R^{100} 为-SR¹⁰²或-CN。

[0151] R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0152] R^4 为可检测部分。

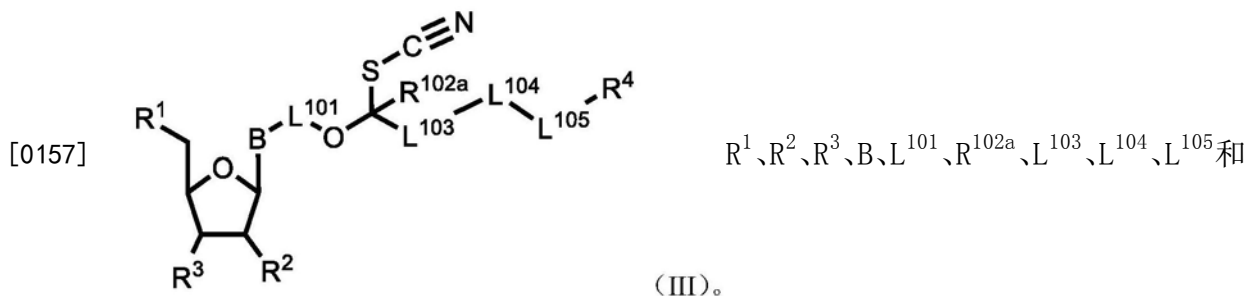
[0153] 在实施例中， R^{100} 为-SR¹⁰²。在实施例中， R^{100} 为-CN。

[0154] 在实施例中，化合物具有下式：



L^{105} 和 R^4 如本文所述。

[0156] 在实施例中，化合物具有下式：



R⁴如本文所述。

[0158] 在实施例中, R¹独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如, 2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)、5'-核苷保护基、单磷酸酯部分或其衍生物(例如, 氨基磷酸酯部分、硫代磷酸酯部分、二硫代磷酸酯部分或O-甲基亚磷酰胺部分)、多磷酸酯部分或其衍生物(例如, 包含氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯或O-甲基亚磷酰胺)或其核酸部分或衍生物(例如, 包含氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯或O-甲基亚磷酰胺)。在实施例中, R¹独立地为5'-核苷保护基、单磷酸酯部分、多磷酸酯部分或核酸部分。

[0159] 在实施例中, 经取代的R¹(例如, 经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代; 其中如果经取代的R¹被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代; 则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被至少一个取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被至少一个低级取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被1到10个取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被1到10个低级取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被1到5个取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被1到5个低级取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被大小受限的取代基取代。在实施例中, 当R¹被取代时, 其被低级取代基取代。

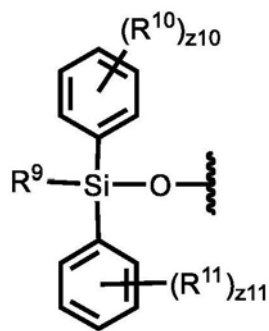
[0160] 在实施例中, R¹独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基或5'-核苷保护基; 或者R¹是单磷酸酯部分、多磷酸部分或核酸部分。在实施例中, R¹独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-

NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基。在实施例中，R¹为5'-核苷保护基。在实施例中，R¹为单磷酸酯部分、多磷酸酯部分或核酸部分。在实施例中，R¹为单磷酸酯部分。在实施例中，R¹为多磷酸酯部分。在实施例中，R¹为核酸部分。在实施例中，R¹为氢。在实施例中，R¹为三磷酸酯部分。在实施例中，R¹为-OH。

[0161] 在实施例中，R¹为氢。在实施例中，R¹为-OH。在实施例中，R¹为单磷酸酯部分。在实施例中，R¹为多磷酸酯部分。在实施例中，R¹为三磷酸酯部分。在实施例中，R¹为核酸部分。在实施例中，R¹为-OH。在实施例中，R¹为单磷酸酯部分的衍生物。在实施例中，R¹为多磷酸酯部分的衍生物。在实施例中，R¹为三磷酸酯部分的衍生物。在实施例中，R¹为核酸部分的衍生物。

[0162] 在实施例中，R¹独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基、5'-核苷保护基、单磷酸酯部分、多磷酸酯部分或核酸部分。在实施例中，R¹独立地为包含磷酸二酯衍生物的单磷酸酯部分。在实施例中，R¹独立地为包含磷酸二酯衍生物的多磷酸酯部分。在实施例中，R¹独立地为包含磷酸二酯衍生物的核酸部分。在实施例中，R¹独立地为氨基磷酸酯部分。在实施例中，R¹独立地为包含氨基磷酸酯的多磷酸酯部分。在实施例中，R¹独立地为包含氨基磷酸酯的核酸部分。在实施例中，R¹独立地为硫代磷酸酯部分。在实施例中，R¹独立地为包含硫代磷酸酯的多磷酸酯部分。在实施例中，R¹独立地为包含硫代磷酸酯的核酸部分。在实施例中，R¹独立地为二硫代磷酸酯部分。在实施例中，R¹独立地为包含二硫代磷酸酯的多磷酸酯部分。在实施例中，R¹独立地为包含二硫代磷酸酯的核酸部分。在实施例中，R¹独立地为O-甲基氨基磷酸酯部分。在实施例中，R¹独立地为包含O-甲基氨基磷酸酯的多磷酸酯部分。在实施例中，R¹独立地为包含O-甲基氨基磷酸酯的核酸部分。在实施例中，R¹独立地为包含核苷酸类似物的核酸部分。在实施例中，R¹独立地为包含多种任选地不同的核苷酸类似物的核酸部分。

[0163] 在实施例中，R¹独立地为5'-核苷保护基；并且5'-核苷保护基为



其中R⁹为经取代的或未经取代的C₁-C₄烷基。R¹⁰和R¹¹各自独立地为卤

素、-CF₃、-Cl₃、-Cl₃、-CBr₃、-CHF₂、-CHCl₂、-CHI₂、-CHBr₂、-OCH₂F、-OCH₂Cl、-OCH₂I、-OCH₂Br、-OCHF₂、-CHCl₂、-OCHI₂、-OCHBr₂、-OCF₃、-OCl₃、-OCl₃、-OCBr₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-

NO_2 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基。符号 z_{10} 和 z_{11} 各自独立地为0至5的整数。在实施例中， z_{10} 和 z_{11} 为0。

[0164] 在实施例中， R^9 为经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0165] 在实施例中，经取代的 R^9 （例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基）被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的 R^9 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被至少一个取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被至少一个低级取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被1到10个取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被1到10个低级取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被1到5个取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被1到5个低级取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被大小受限的取代基取代。在实施例中，当 R^9 被取代时，其被低级取代基取代。

[0166] 在实施例中， R^9 独立地为经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代） C_1 - C_4 烷基。在实施例中， R^9 为未经取代的甲基。在实施例中， R^9 为未经取代的 C_2 烷基。在实施例中， R^9 为未经取代的 C_3 烷基。在实施例中， R^9 为未经取代的 C_4 烷基。在实施例中， R^9 为未经取代的叔丁基。

[0167] 在实施例中， R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的烷基（例如， C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 ）、经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的杂烷基（例如，2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元）、经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的环烷基（例如， C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6 ）、经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的杂环烷基（例如，3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元）、经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的芳基（例如， C_6 - C_{10} 或苯基）或经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的杂芳基（例如，5到10元、5到9元或5到6元）。在实施例中， R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基。

[0168] 在实施例中， R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的烷基、经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的杂烷基、经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的环烷基、经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的杂环烷基、经取代的（例如，被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未经取代的杂芳基。

代基取代)或未经取代的芳基或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基。在实施例中, R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基。

[0169] 在实施例中,经取代的 R^{10} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{10} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{10} 被取代时,其被低级取代基取代。

[0170] 在实施例中,经取代的 R^{11} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{11} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{11} 被取代时,其被低级取代基取代。

[0171] 在实施例中, R^2 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基。在实施例中, R^2 独立地为聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中, R^2 独立地为-0-聚合酶相容性可裂解部分。

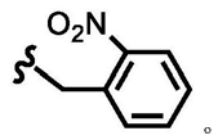
[0172] 在实施例中, R^2 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、

OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元),经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中,R²独立地为聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中,R²独立地为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

[0173] 在实施例中,经取代的R²(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R²被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当R²被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当R²被取代时,其被低级取代基取代。

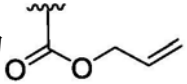
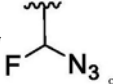
[0174] 在实施例中,R²为氢。在实施例中,R²为-OH。在实施例中,R²为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

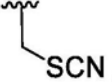
[0175] 在实施例中,R²为-O-聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-NH₂、-NO₂、-CN、-CH₃、C₂-C₆烯丙基(例如,-CH₂-CH=CH₂)、甲氧基烷基(例如,-CH₂-O-CH₃)或-CH₂N₃。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-NH₂。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-CN。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-CH₃。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为C₂-C₆烯丙基(例如,-CH₂-CH=CH₂)。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为甲氧基烷基(例如,-CH₂-O-CH₃)。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-CH₂N₃。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-NH₂。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-NO₂。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-CH₂N₃。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为

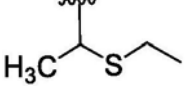
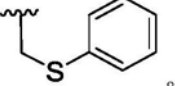


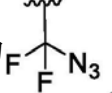
在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $\xi-N=$ 。在实施例中,聚

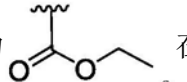
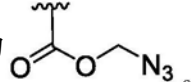
合酶相容性可裂解部分独立地为 在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地

为 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 。在实施例中,聚

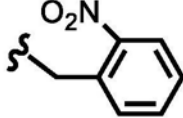
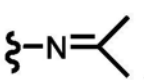
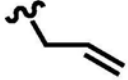
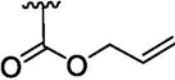
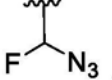
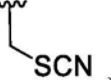
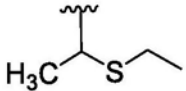
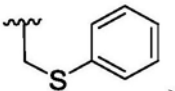
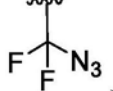
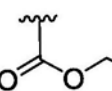
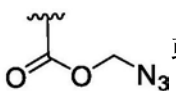
合酶相容性可裂解部分独立地为 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为

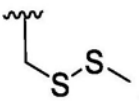
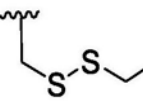
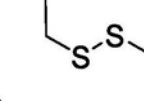
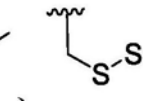
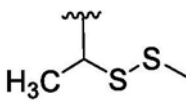
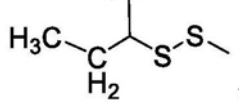
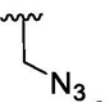
。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 。在实施例中,

聚合酶相容性可裂解部分独立地为 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地

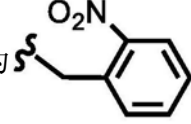
为 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 。在实施例中,

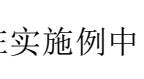
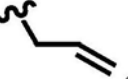
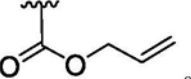
聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、

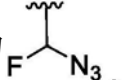
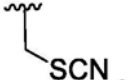
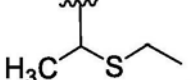
、、、、、、
、、、、 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为

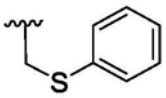
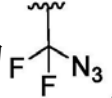
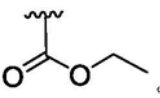
、、、、
、 或 。

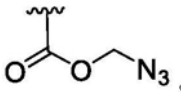
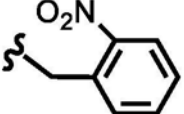
[0176] 在实施例中, R^2 为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 C_2-C_6 烯丙基 (例如, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)、甲氧基烷基 (例如, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$) 或 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 。在实施例中, R^2 为 $-\text{NH}_2$ 。在实施例中, R^2 为 $-\text{CN}$ 。在实施例中, R^2 为 $-\text{CH}_3$ 。在实施例中, R^2 为 C_2-C_6 烯丙基 (例如, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)。在实施例中, R^2 为甲氧基烷基

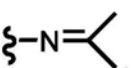
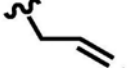
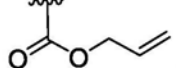
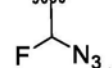
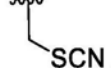
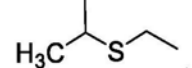
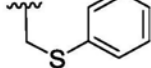
(例如, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$)。在实施例中, R^2 为 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 。在实施例中, R^2 为 。在实施例中,

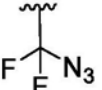
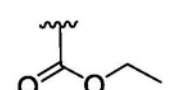
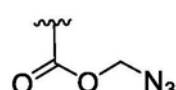
R^2 为 。在实施例中, R^2 为 。在实施例中, R^2 为 。在实施例中, R^2

为 。在实施例中, R^2 为 。在实施例中, R^2 为 。在实施例中, R^2 为

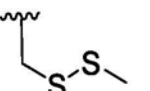
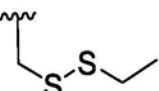
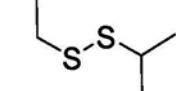
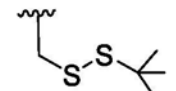
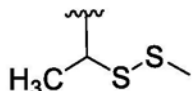
在实施例中, R^2 为 。在实施例中, R^2 为 。在实施例中, R^2 为 。在实施例中, R^2 为

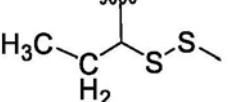
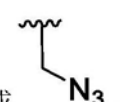
。在实施例中, R^2 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。在实施例中, R^2 为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、、

、、、、、、、

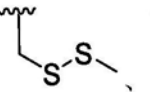
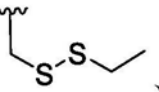
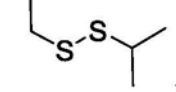
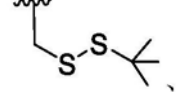
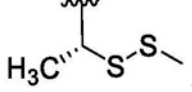
、、 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。

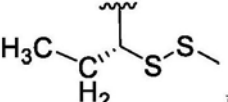
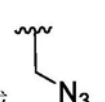
[0177] 在实施例中, R^2 为

、、、、、

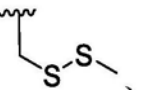
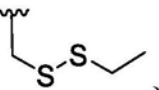
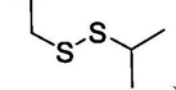
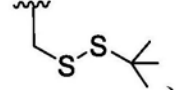
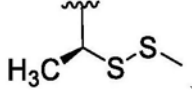
 或 。

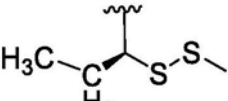
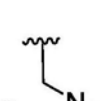
[0178] 在实施例中, R^2 为

、、、、、

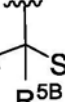
 或 。

[0179] 在实施例中, R^2 为

、、、、、

 或 。

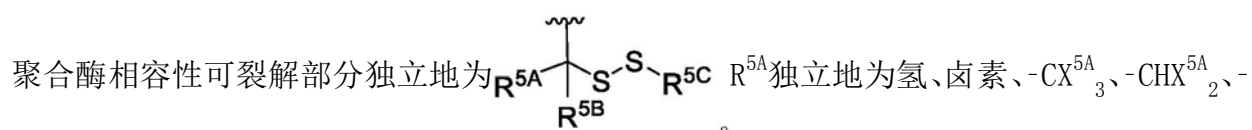
[0180] 在实施例中, R^2 为聚合酶相容性可裂解部分或 -O- 聚合酶相容性可裂解部分; 并且

聚合酶相容性可裂解部分独立地为 R^{5A}  R^{5C} R^{5A} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^{5A}_3$ 、 $-\text{CHX}^{5A}_2$ 、-

CH_2X^{5A} 、 $-\text{OCX}^{5A}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{5A}$ 、 $-\text{OCHX}^{5A}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{NH}_3^+$ 、 $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{OPO}_3\text{H}^-$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{ONO}_2$ 、经取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级

取代基取代)或未经取代的烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基。 R^{5B} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{5B}_3$ 、 $-CHX^{5B}_2$ 、 $-CH_2X^{5B}$ 、 $-OCX^{5B}_3$ 、 $-OCH_2X^{5B}$ 、 $-OCHX^{5B}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基。在实施例中, R^{5A} 和 R^{5B} 组合形成氧代。 R^{5C} 为氢、卤素、 $-CX^{5C}_3$ 、 $-CHX^{5C}_2$ 、 $-CH_2X^{5C}$ 、 $-OCX^{5C}_3$ 、 $-OCH_2X^{5C}$ 、 $-OCHX^{5C}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基。在实施例中, R^{5C} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施例中, R^{5C} 为未经取代的甲基。在实施例中, R^{5C} 为未经取代的叔丁基。符号 X^{5A} 、 X^{5B} 和 X^{5C} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。

[0181] 在实施例中, R^2 为聚合酶相容性可裂解部分或 $-O$ -聚合酶相容性可裂解部分;并且



基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。R^{5B}独立地为氢、卤素、-CX^{5B}₃、-CHX^{5B}₂、-CH₂X^{5B}、-OCX^{5B}₃、-OCH₂X^{5B}、-OCHX^{5B}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中,R^{5A}和R^{5B}组合形成氧代。R^{5C}为氢、卤素、-CX^{5C}₃、-CHX^{5C}₂、-CH₂X^{5C}、-OCX^{5C}₃、-OCH₂X^{5C}、-OCHX^{5C}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中,R^{5C}为未经取代的C₁-C₄烷基。在实施例中,R^{5C}为未经取代的甲基。在实施例中,R^{5C}为未经取代的叔丁基。符号X^{5A}、X^{5B}和X^{5C}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0182] 在实施例中,经取代的R^{5A}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{5A}被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当R^{5A}被取代时,其被低级取代基取代。

[0183] 在实施例中,经取代的R^{5B}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{5B}被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当R^{5B}被取代时,其被低级取代基取代。

基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{5B} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{5B} 被取代时,其被低级取代基取代。

[0184] 在实施例中,经取代的 R^{5C} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{5C} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{5C} 被取代时,其被低级取代基取代。

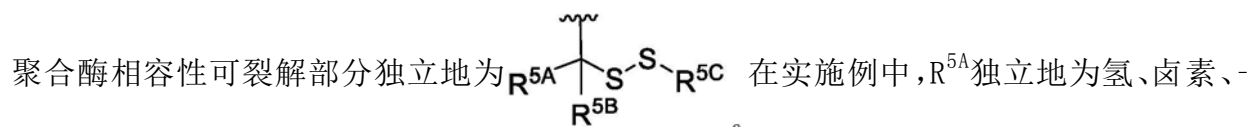
[0185] 在实施例中, R^2 为聚合酶相容性可裂解部分或-O-聚合酶相容性可裂解部分;并且

聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $R^{5A}-C(R^{5B})(S-S-R^{5C})$ 在实施例中, R^{5A} 独立地为氢、卤素、-

CX^{5A}_3 、 $-CHX^{5A}_2$ 、 $-CH_2X^{5A}$ 、 $-OCX^{5A}_3$ 、 $-OCH_2X^{5A}$ 、 $-OCHX^{5A}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{5D} 取代的或未经取代的烷基、 R^{5D} 取代的或未经取代的杂烷基、 R^{5D} 取代的或未经取代的环烷基、 R^{5D} 取代的或未经取代的杂环烷基、 R^{5D} 取代的或未经取代的芳基或 R^{5D} 取代的或未经取代的杂芳基。 R^{5D} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{5D}_3$ 、 $-CHX^{5D}_2$ 、 $-CH_2X^{5D}$ 、 $-OCX^{5D}_3$ 、 $-OCH_2X^{5D}$ 、 $-OCHX^{5D}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{5E} 取代的或未经取代的烷基、 R^{5E} 取代的或未经取代的杂烷基、 R^{5E} 取代的或未经取代的环烷基、 R^{5E} 取代的或未经取代的杂环烷基、 R^{5E} 取代的或未经取代的芳基或 R^{5E} 取代的或未经取代的杂芳基。 R^{5E} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{5E}_3$ 、 $-CHX^{5E}_2$ 、 $-CH_2X^{5E}$ 、 $-OCX^{5E}_3$ 、 $-OCH_2X^{5E}$ 、 $-OCHX^{5E}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、

NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基。在实施例中，R^{5B}独立地为氢、卤素、-CX^{5B}₃、-CHX^{5B}₂、-CH₂X^{5B}、-OCX^{5B}₃、-OCH₂X^{5B}、-OCHX^{5B}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5F}取代的或未经取代的烷基，R^{5F}取代的或未经取代的杂烷基、R^{5F}取代的或未经取代的环烷基、R^{5F}取代的或未经取代的杂环烷基、R^{5F}取代的或未经取代的芳基或R^{5F}取代的或未经取代的杂芳基。R^{5F}独立地为卤素、氧代、-CX^{5F}₃、-CHX^{5F}₂、-CH₂X^{5F}、-OCX^{5F}₃、-OCH₂X^{5F}、-OCHX^{5F}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5G}取代的或未经取代的烷基，R^{5G}取代的或未经取代的杂烷基、R^{5G}取代的或未经取代的环烷基、R^{5G}取代的或未经取代的杂环烷基、R^{5G}取代的或未经取代的芳基或R^{5G}取代的或未经取代的杂芳基。R^{5G}独立地为卤素、氧代、-CX^{5G}₃、-CHX^{5G}₂、-CH₂X^{5G}、-OCX^{5G}₃、-OCH₂X^{5G}、-OCHX^{5G}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基。在实施例中，R^{5A}和R^{5B}组合形成氧代。在实施例中，R^{5C}独立地为氢、卤素、-CX^{5C}₃、-CHX^{5C}₂、-CH₂X^{5C}、-OCX^{5C}₃、-OCH₂X^{5C}、-OCHX^{5C}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5H}取代的或未经取代的烷基，R^{5H}取代的或未经取代的杂烷基、R^{5H}取代的或未经取代的环烷基、R^{5H}取代的或未经取代的杂环烷基、R^{5H}取代的或未经取代的芳基或R^{5H}取代的或未经取代的杂芳基。R^{5H}独立地为卤素、氧代、-CX^{5H}₃、-CHX^{5H}₂、-CH₂X^{5H}、-OCX^{5H}₃、-OCH₂X^{5H}、-OCHX^{5H}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5I}取代的或未经取代的烷基，R^{5I}取代的或未经取代的杂烷基、R^{5I}取代的或未经取代的环烷基、R^{5I}取代的或未经取代的杂环烷基、R^{5I}取代的或未经取代的芳基或R^{5I}取代的或未经取代的杂芳基。R^{5I}独立地为卤素、氧代、-CX^{5I}₃、-CHX^{5I}₂、-CH₂X^{5I}、-OCX^{5I}₃、-OCH₂X^{5I}、-OCHX^{5I}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基。在实施例中，R^{5C}为未经取代的C₁-C₄烷基。在实施例中，R^{5C}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{5C}为未经取代的叔丁基。符号X^{5A}、X^{5B}、X^{5C}、X^{5D}、X^{5E}、X^{5F}、X^{5G}、X^{5H}和X^{5I}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0186] 在实施例中, R²为聚合酶相容性可裂解部分或-0-聚合酶相容性可裂解部分;并且


$$\text{CX}_3^{5\text{A}}, -\text{CHX}_2^{5\text{A}}, -\text{CH}_2\text{X}^{5\text{A}}, -\text{OCX}_3^{5\text{A}}, -\text{OCH}_2\text{X}^{5\text{A}}, -\text{OCHX}_2^{5\text{A}}, -\text{CN}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2, -\text{COOH}, -\text{CONH}_2, -\text{NO}_2, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_4\text{H}, -\text{SO}_2\text{NH}_2, \text{NHNH}_2, \text{ONH}_2, \text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2, \text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2, -\text{NHSO}_2\text{H}, -\text{NHC}(\text{O})\text{H}, -\text{NHC}(\text{O})\text{OH}, -$$

NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5D}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R^{5D}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、R^{5D}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R^{5D}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、R^{5D}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R^{5D}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。R^{5D}独立地为卤素、氧代、-CX^{5D}₃、-CHX^{5D}₂、-CH₂X^{5D}、-OCX^{5D}₃、-OCH₂X^{5D}、-OCHX^{5D}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5E}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R^{5E}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、R^{5E}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R^{5E}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、R^{5E}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R^{5E}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。R^{5E}独立地为卤素、氧代、-CX^{5E}₃、-CHX^{5E}₂、-CH₂X^{5E}、-OCX^{5E}₃、-OCH₂X^{5E}、-OCHX^{5E}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中,R^{5B}独立地为氢、卤素、-CX^{5B}₃、-CHX^{5B}₂、-CH₂X^{5B}、-OCX^{5B}₃、-OCH₂X^{5B}、-OCHX^{5B}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5F}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R^{5F}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、R^{5F}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R^{5F}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、R^{5F}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R^{5F}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。R^{5F}独立地为卤素、氧代、-CX^{5F}₃、-CHX^{5F}₂、-CH₂X^{5F}、-OCX^{5F}₃、-OCH₂X^{5F}、-OCHX^{5F}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5G}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R^{5G}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、R^{5G}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R^{5G}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、R^{5G}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R^{5G}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。R^{5G}独立地为卤素、氧代、-CX^{5G}₃、-CHX^{5G}₂、-CH₂X^{5G}、-OCX^{5G}₃、-OCH₂X^{5G}、-OCHX^{5G}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

C₈-C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中,R^{5A}和R^{5B}组合形成氧代。在实施例中,R^{5C}独立地为氢、卤素、-CX^{5C}₃、-CHX^{5C}₂、-CH₂X^{5C}、-OCX^{5C}₃、-OCH₂X^{5C}、-OCHX^{5C}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5H}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R^{5H}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、R^{5H}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R^{5H}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、R^{5H}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R^{5H}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。R^{5H}独立地为卤素、氧代、-CX^{5H}₃、-CHX^{5H}₂、-CH₂X^{5H}、-OCX^{5H}₃、-OCH₂X^{5H}、-OCHX^{5H}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5I}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R^{5I}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、R^{5I}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R^{5I}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、R^{5I}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R^{5I}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。R^{5I}独立地为卤素、氧代、-CX^{5I}₃、-CHX^{5I}₂、-CH₂X^{5I}、-OCX^{5I}₃、-OCH₂X^{5I}、-OCHX^{5I}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中,R^{5C}为未经取代的C₁-C₄烷基。在实施例中,R^{5C}为未经取代的甲基。在实施例中,R^{5C}为未经取代的叔丁基。符号X^{5A}、X^{5B}、X^{5C}、X^{5D}、X^{5E}、X^{5F}、X^{5G}、X^{5H}和X^{5I}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0187] 在实施例中,R^{5A}独立地为氢、卤素、-CX^{5A}₃、-CHX^{5A}₂、-CH₂X^{5A}、-OCX^{5A}₃、-OCH₂X^{5A}、-OCHX^{5A}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5D}取代的C₁-C₄烷基(例如,R^{5D}取代的C₁-C₃烷基、R^{5D}取代的C₁-C₂烷基或R^{5D}取代的甲基)或R^{5D}取代的2到8元杂烷基(例如,2到6元杂烷基、R^{5D}取代的2到5元杂烷基或R^{5D}取代的2到4元杂烷基)。在实施例中,R^{5D}独立地为卤素、氧代、-CX^{5D}₃、-CHX^{5D}₂、-CH₂X^{5D}、-OCX^{5D}₃、-OCH₂X^{5D}、-OCHX^{5D}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN或-ONO₂。在实施例中,R^{5B}独立地为氢、卤素、-CX^{5B}₃、-CHX^{5B}₂、-CH₂X^{5B}、-OCX^{5B}₃、-OCH₂X^{5B}、-OCHX^{5B}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{5F}取代的C₁-C₄烷基(例如,R^{5F}取代的C₁-C₃烷基、R^{5F}取代的C₁-

C₂烷基或R^{5F}取代的甲基)或R^{5F}取代的2到8元杂烷基(例如,R^{5F}取代的2到6元杂烷基、R^{5F}取代的2到5元杂烷基或R^{5F}取代的2到4元杂烷基)。在实施例中,R^{5F}独立地为卤素、氧代、-CX^{5F}₃、-CHX^{5F}₂、-CH₂X^{5F}、-OCX^{5F}₃、-OCH₂X^{5F}、-OCHX^{5F}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN或-ONO₂。在实施例中,R^{5A}和R^{5B}组合形成氧代基团。符号X^{5A}、X^{5B}、X^{5D}和X^{5F}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0188] 在实施例中,R²独立地为氢、氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、R^{2A}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、R^{2A}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、R^{2A}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、R^{2A}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、R^{2A}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀、C₁₀、或苯基)或R^{2A}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)或-OR^{2A}。在实施例中,R²独立地为-OR^{2A}。

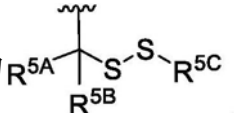
[0189] R^{2A}独立地为氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{2B}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、R^{2B}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、R^{2B}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、R^{2B}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、R^{2B}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀、C₁₀、或苯基)、R^{2B}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元),或聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中,R^{2A}独立地为氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{2B}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、R^{2B}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、R^{2B}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、R^{2B}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、R^{2B}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀、C₁₀、或苯基)或R^{2B}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中,R^{2A}独立地为聚合酶相容性可裂解部分。

[0190] R^{2B}独立地为氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-

OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{2C}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、R^{2C}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、R^{2C}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、R^{2C}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、R^{2C}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀、C₁₀、或苯基)、R^{2C}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

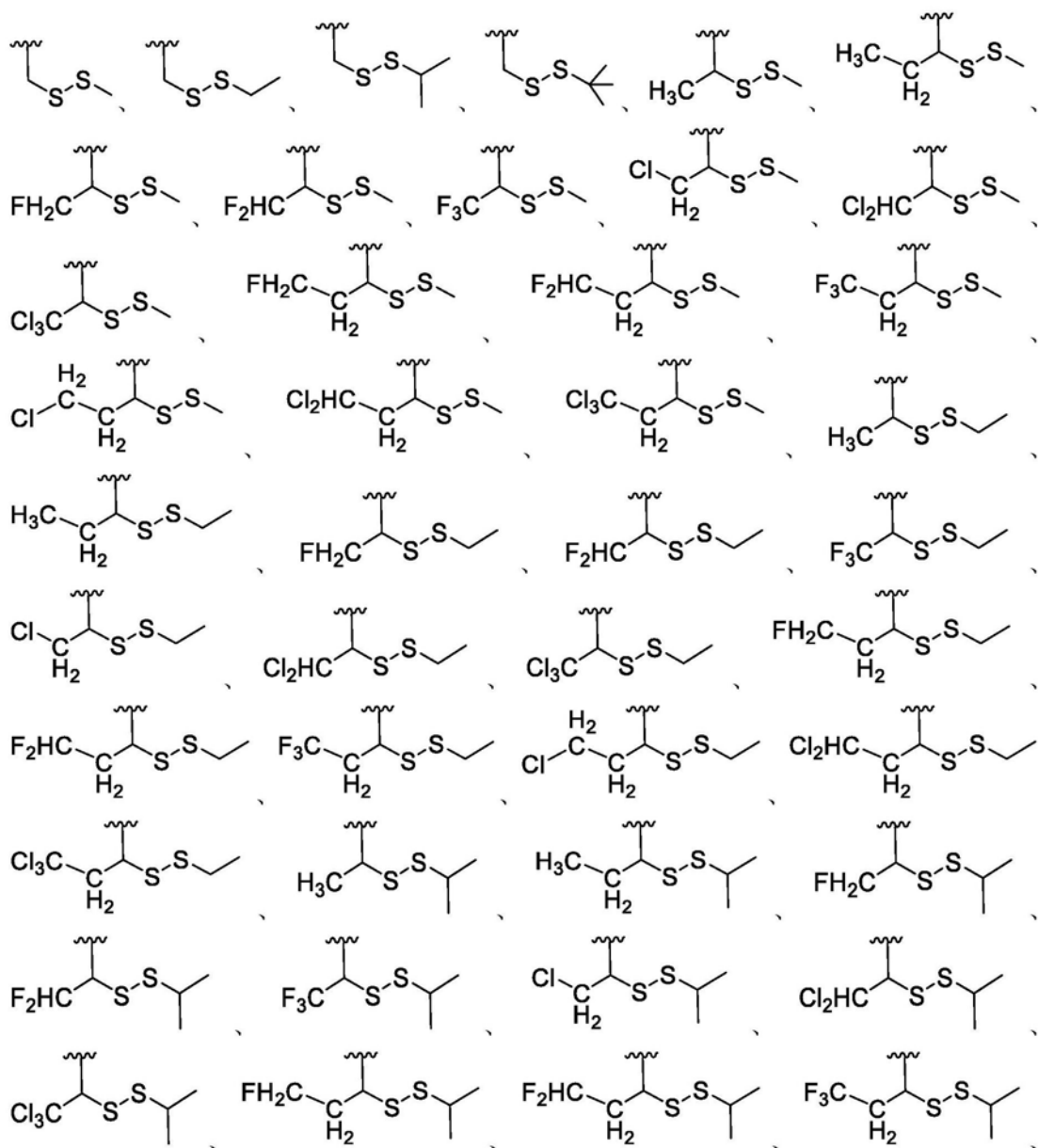
[0191] R^{2C}独立地为氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、未经取代的烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀、C₁₀、或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

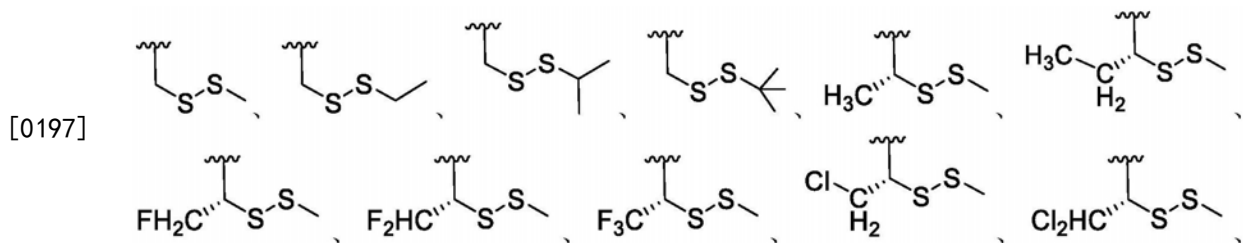
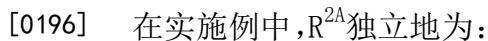
[0192] 在实施例中,R^{2A}为聚合酶相容性可裂解部分;并且聚合酶相容性可裂解部分独立

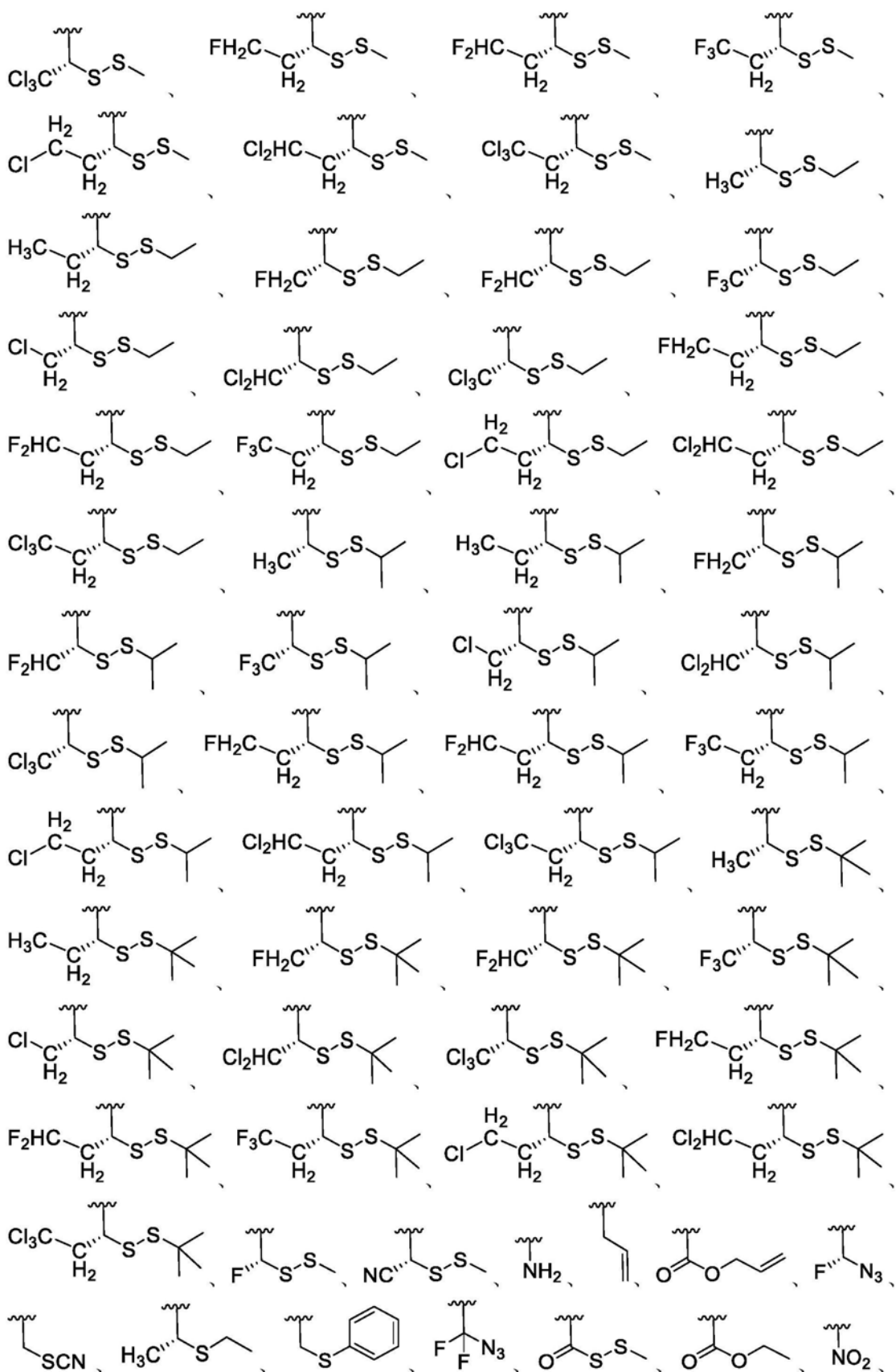
地为  R^{5A}、R^{5B}和R^{5C}如本文(包含在实施例中)所述。

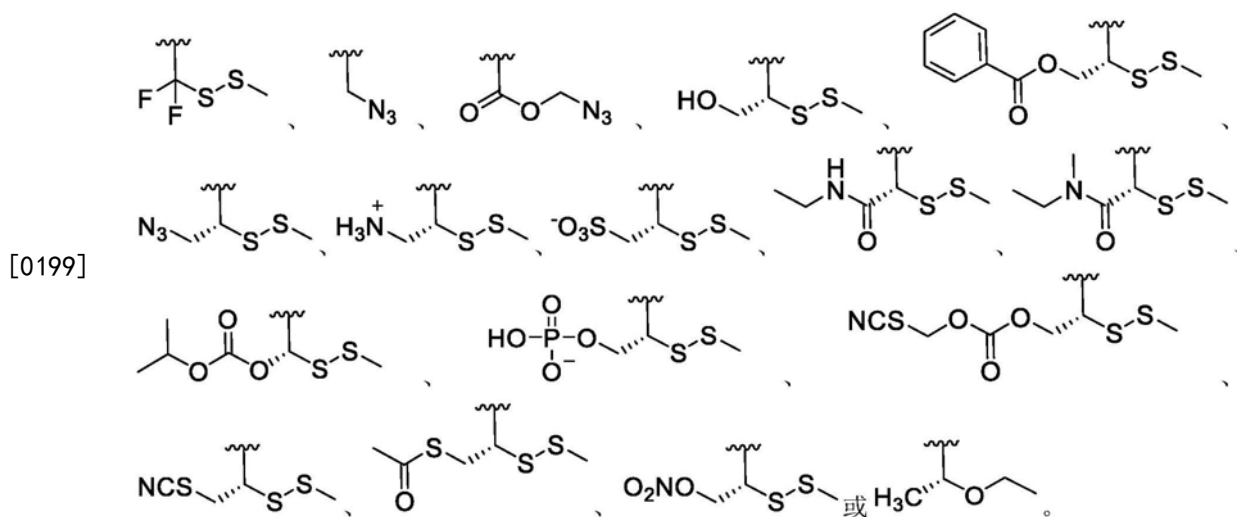
[0193] 在实施例中,R^{2A}独立地为:

[0194]

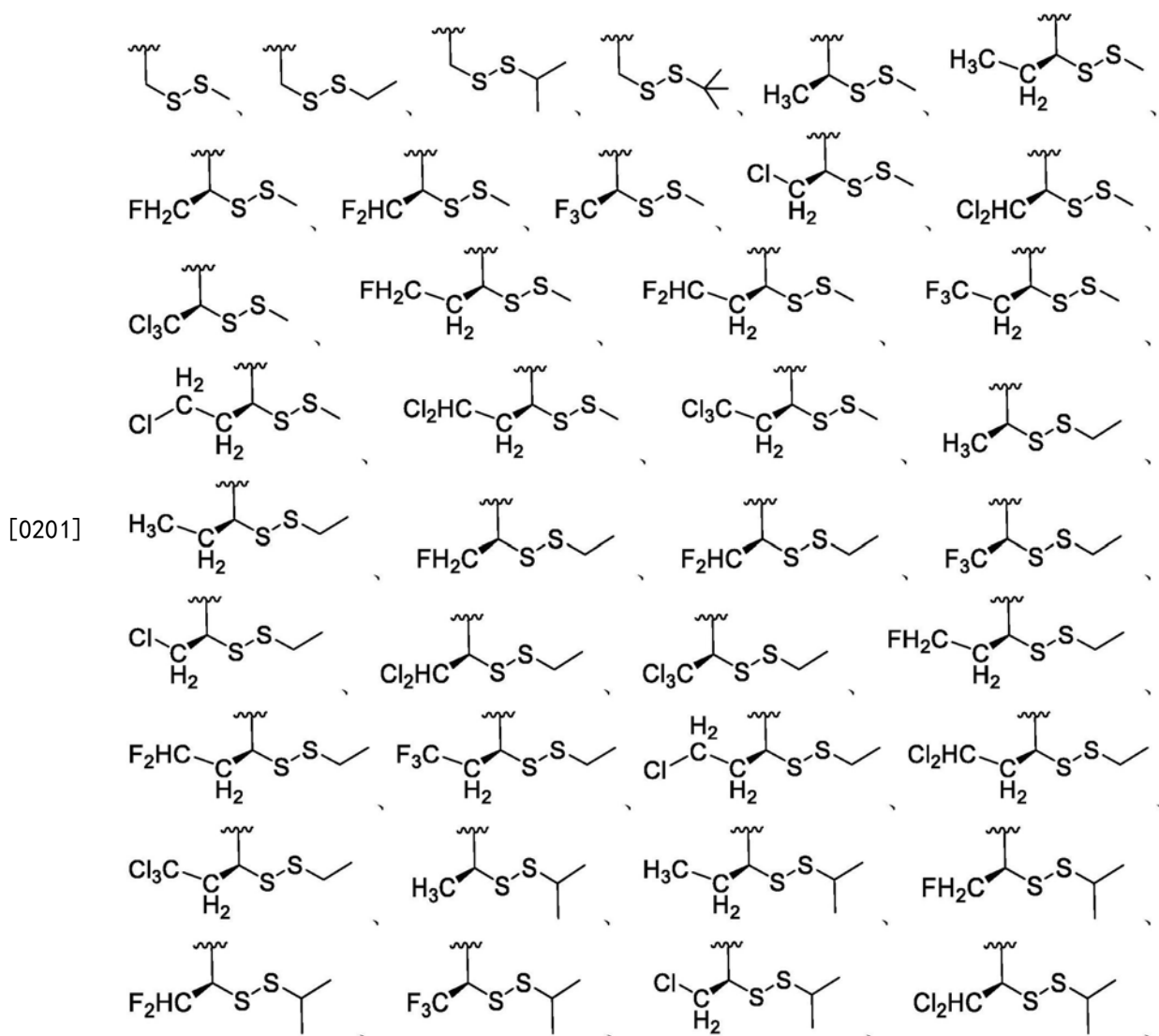


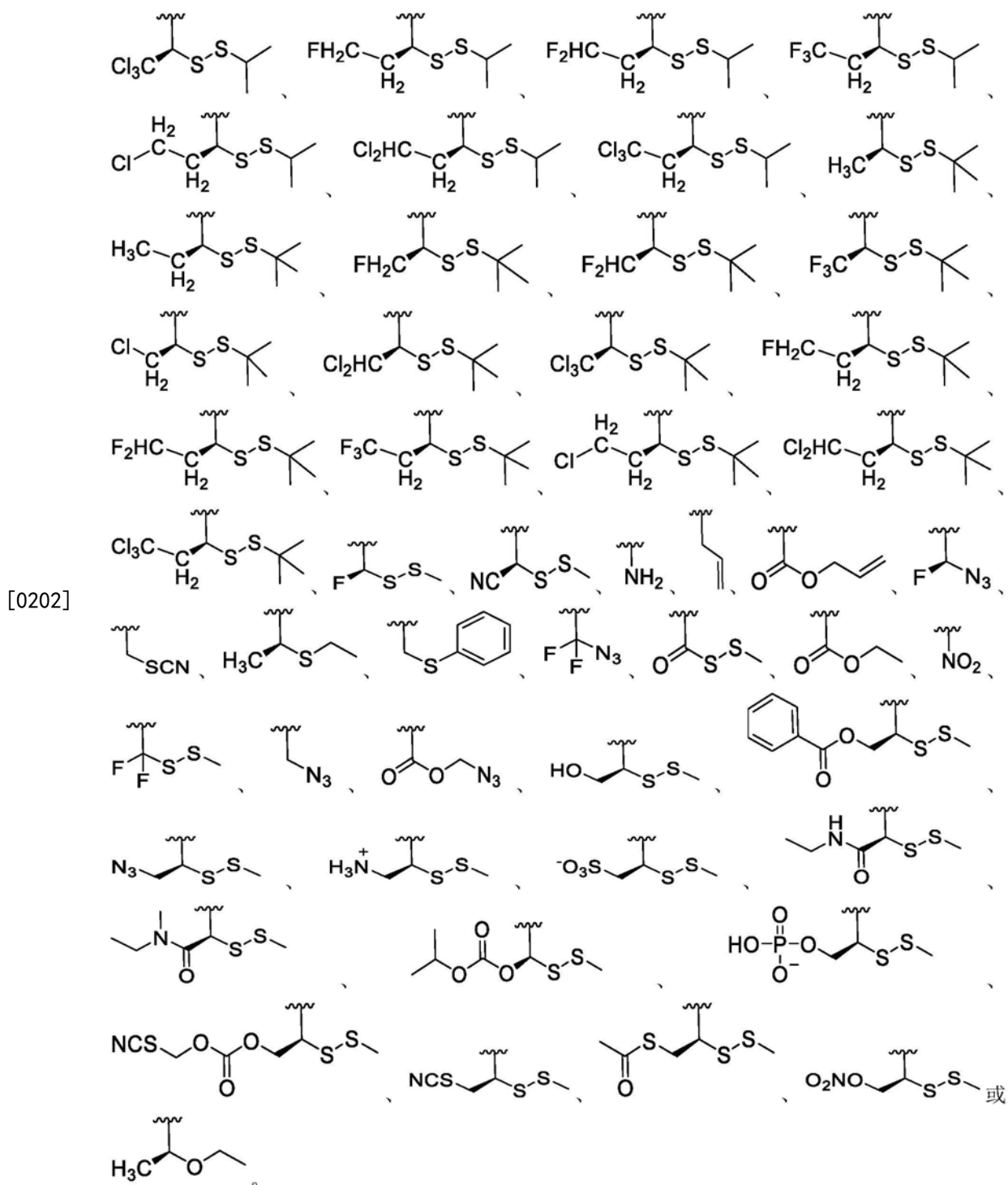




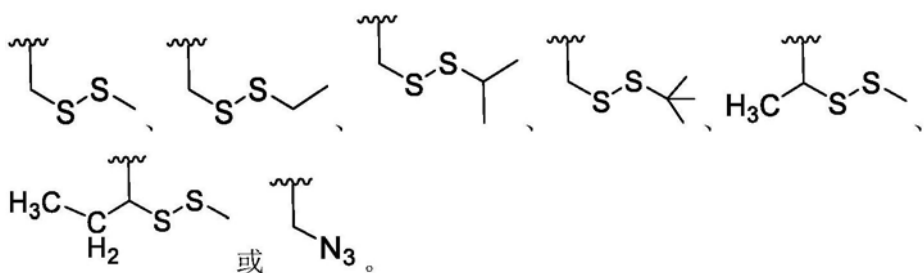


[0200] 在实施例中, R^{2A}独立地为:

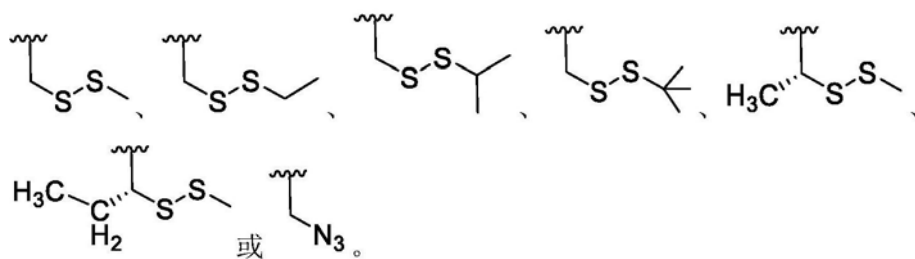




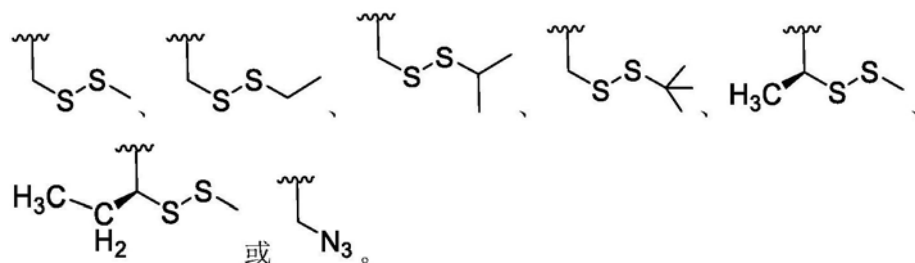
[0203] 在实施例中, R^{2A} 为



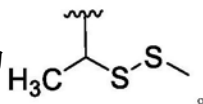
[0204] 在实施例中, R^{2A} 为



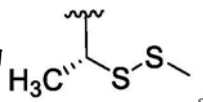
[0205] 在实施例中, R^{2A} 为



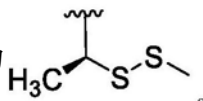
[0206] 在实施例中, R^{2A} 独立地为



[0207] 在实施例中, R^{2A} 独立地为



[0208] 在实施例中, R^{2A} 独立地为



[0209] 在实施例中, R^3 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基。在实施例中, R^3 独立地为聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中, R^3 独立地为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

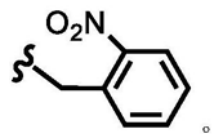
[0210] 在实施例中, R^3 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如, 2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,

C₆-C₁₀或苯基)或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中,R³独立地为聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中,R³独立地为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

[0211] 在实施例中,经取代的R³(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R³被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当R³被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当R³被取代时,其被低级取代基取代。

[0212] 在实施例中,R³为氢。在实施例中,R³为聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中,R³为包含叠氮基部分的聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中,R³为包含二硫醇接头的聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中,R³为-O-聚合酶相容性可裂解部分;并且聚合酶相容性可裂解部分为-CH₂N₃。

[0213] 在实施例中,R³为-O-聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-NH₂、-NO₂、-CN、-CH₃、C₂-C₆烯丙基(例如,-CH₂-CH=CH₂)、甲氧基烷基(例如,-CH₂-O-CH₃)或-CH₂N₃。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-NH₂。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-CN。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-CH₃。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为C₂-C₆烯丙基(例如,-CH₂-CH=CH₂)。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为甲氧基烷基(例如,-CH₂-O-CH₃)。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-CH₂N₃。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-NH₂。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-NO₂。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为-CH₂N₃。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为

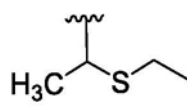
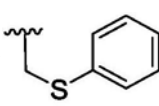


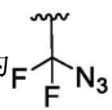
在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $\xi-N=$ 在实施例中,聚

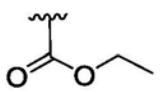
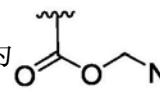
合酶相容性可裂解部分独立地为 在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地

为 在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 在实施例中,聚

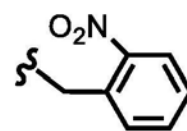
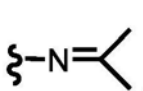
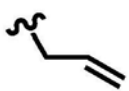
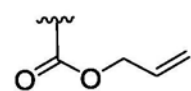
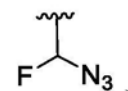
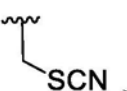
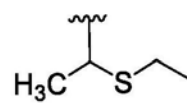
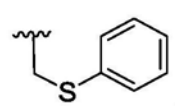
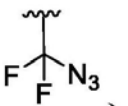
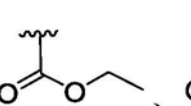
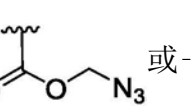
合酶相容性可裂解部分独立地为 在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为

 在实施例中, 聚合酶相容性可裂解部分独立地为  在实施例中,

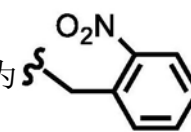
聚合酶相容性可裂解部分独立地为  在实施例中, 聚合酶相容性可裂解部分独立地

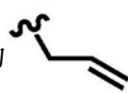
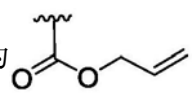
为  在实施例中, 聚合酶相容性可裂解部分独立地为  在实施例中,

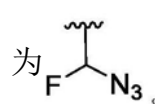
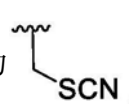
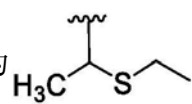
聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。在实施例中, 聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、

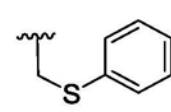
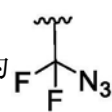
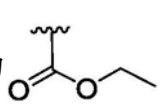
、、、、、、
、、、、 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。

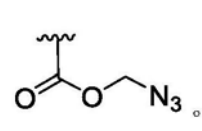
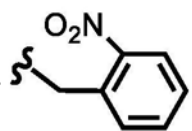
[0214] 在实施例中, R^3 为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 C_2-C_6 烯丙基 (例如, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)、甲氧基烷基 (例如, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$) 或 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 。在实施例中, R^3 为 $-\text{NH}_2$ 。在实施例中, R^3 为 $-\text{CN}$ 。在实施例中, R^3 为 $-\text{CH}_3$ 。在实施例中, R^3 为 C_2-C_6 烯丙基 (例如, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)。在实施例中, R^3 为甲氧基烷基

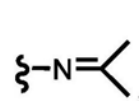
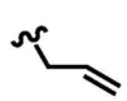
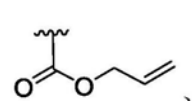
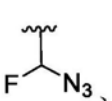
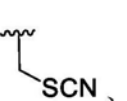
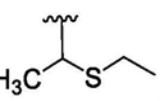
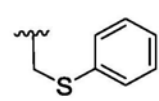
(例如, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$)。在实施例中, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 。在实施例中, R^3 为  在实施例中,

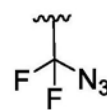
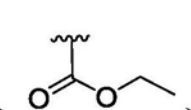
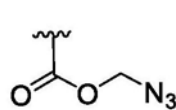
R^3 为  在实施例中, R^3 为  在实施例中, R^3 为  在实施例中, R^3

为  在实施例中, R^3 为  在实施例中, R^3 为  在实施例中, R^3 为

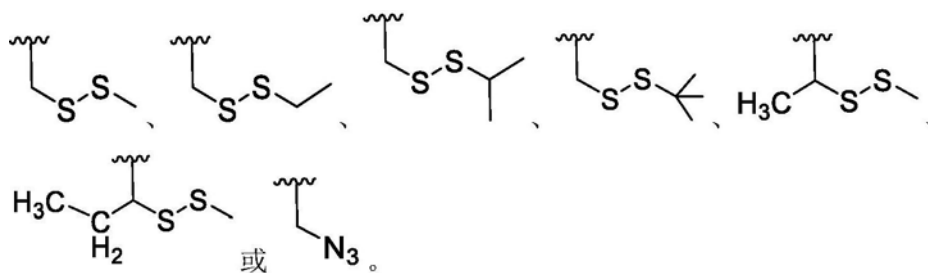
 在实施例中, R^3 为  在实施例中, R^3 为  在实施例中, R^3 为

 在实施例中, R^3 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。在实施例中, R^3 为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、、

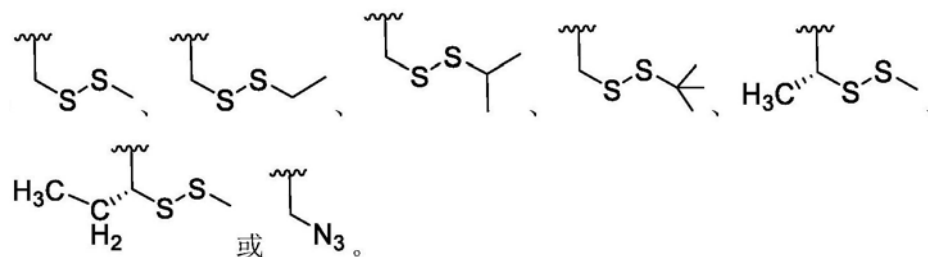
、、、、、、、

、、 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。

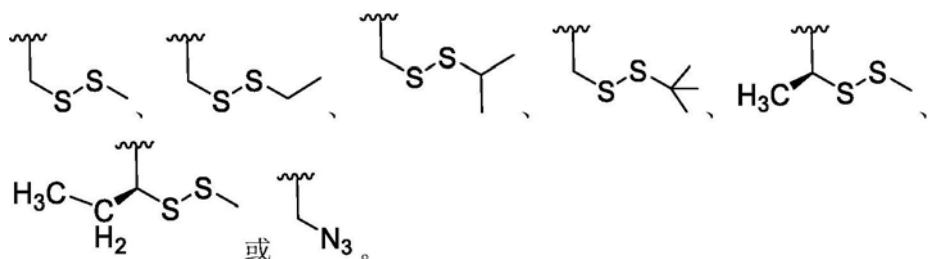
[0215] 在实施例中, R^3 为



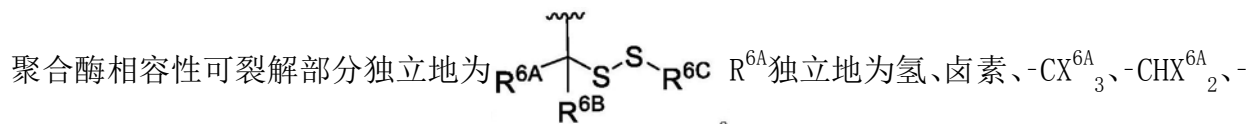
[0216] 在实施例中, R^3 为



[0217] 在实施例中, R^3 为



[0218] 在实施例中, R^3 为聚合酶相容性可裂解部分或-0-聚合酶相容性可裂解部分;并且



到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中, R^{6A} 和 R^{6B} 组合形成氧代。 R^{6C} 为氢、卤素、 $-CX^{6C}_3$ 、 $-CHX^{6C}_2$ 、 $-CH_2X^{6C}$ 、 $-OCX^{6C}_3$ 、 $-OCH_2X^{6C}$ 、 $-OCHX^{6C}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中, R^{6C} 为未经取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^{6C} 为未经取代的甲基。在实施例中, R^{6C} 为未经取代的叔丁基。符号 X^{6A} 、 X^{6B} 和 X^{6C} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

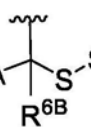
[0219] 在实施例中,经取代的 R^{6A} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{6A} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6A} 被取代时,其被低级取代基取代。

[0220] 在实施例中,经取代的 R^{6B} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{6B} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代

时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被低级取代基取代。

[0221] 在实施例中,经取代的 R^{6C} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{6C} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{6C} 被取代时,其被低级取代基取代。

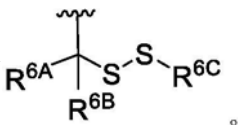
[0222] 在实施例中, R^3 为聚合酶相容性可裂解部分或-O-聚合酶相容性可裂解部分;并且

聚合酶相容性可裂解部分独立地为 R^{6A}  R^{6C} 在实施例中, R^{6A} 独立地为氢、卤素、-

CX^{6A}_3 、 $-CHX^{6A}_2$ 、 $-CH_2X^{6A}$ 、 $-OCX^{6A}_3$ 、 $-OCH_2X^{6A}$ 、 $-OCHX^{6A}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{6D} 取代的或未经取代的烷基、 R^{6D} 取代的或未经取代的杂烷基、 R^{6D} 取代的或未经取代的环烷基、 R^{6D} 取代的或未经取代的杂环烷基、 R^{6D} 取代的或未经取代的芳基或 R^{6D} 取代的或未经取代的杂芳基。 R^{6D} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6D}_3$ 、 $-CHX^{6D}_2$ 、 $-CH_2X^{6D}$ 、 $-OCX^{6D}_3$ 、 $-OCH_2X^{6D}$ 、 $-OCHX^{6D}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{6E} 取代的或未经取代的烷基、 R^{6E} 取代的或未经取代的杂烷基、 R^{6E} 取代的或未经取代的环烷基、 R^{6E} 取代的或未经取代的杂环烷基、 R^{6E} 取代的或未经取代的芳基或 R^{6E} 取代的或未经取代的杂芳基。 R^{6E} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6E}_3$ 、 $-CHX^{6E}_2$ 、 $-CH_2X^{6E}$ 、 $-OCX^{6E}_3$ 、 $-OCH_2X^{6E}$ 、 $-OCHX^{6E}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基。在实施例中, R^{6B} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{6B}_3$ 、 $-CHX^{6B}_2$ 、 $-CH_2X^{6B}$ 、 $-OCX^{6B}_3$ 、 $-OCH_2X^{6B}$ 、 $-OCHX^{6B}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{6F} 取代的或未经取代的烷基、 R^{6F} 取代的或未经取代的杂烷基、 R^{6F} 取代的或未经取代的环烷基、 R^{6F} 取

代的或未经取代的杂环烷基、 R^{6F} 取代的或未经取代的芳基或 R^{6F} 取代的或未经取代的杂芳基。 R^{6F} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6F}_3$ 、 $-CHX^{6F}_2$ 、 $-CH_2X^{6F}$ 、 $-OCX^{6F}_3$ 、 $-OCH_2X^{6F}$ 、 $-OCHX^{6F}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{6G} 取代的或未经取代的烷基、 R^{6G} 取代的或未经取代的杂烷基、 R^{6G} 取代的或未经取代的环烷基、 R^{6G} 取代的或未经取代的杂环烷基、 R^{6G} 取代的或未经取代的芳基或 R^{6G} 取代的或未经取代的杂芳基。 R^{6G} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6G}_3$ 、 $-CHX^{6G}_2$ 、 $-CH_2X^{6G}$ 、 $-OCX^{6G}_3$ 、 $-OCH_2X^{6G}$ 、 $-OCHX^{6G}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基。在实施例中， R^{6A} 和 R^{6B} 组合形成氧代。在实施例中， R^{6C} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{6C}_3$ 、 $-CHX^{6C}_2$ 、 $-CH_2X^{6C}$ 、 $-OCX^{6C}_3$ 、 $-OCH_2X^{6C}$ 、 $-OCHX^{6C}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{6H} 取代的或未经取代的烷基、 R^{6H} 取代的或未经取代的杂烷基、 R^{6H} 取代的或未经取代的环烷基、 R^{6H} 取代的或未经取代的杂环烷基、 R^{6H} 取代的或未经取代的芳基或 R^{6H} 取代的或未经取代的杂芳基。 R^{6H} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6H}_3$ 、 $-CHX^{6H}_2$ 、 $-CH_2X^{6H}$ 、 $-OCX^{6H}_3$ 、 $-OCH_2X^{6H}$ 、 $-OCHX^{6H}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{6I} 取代的或未经取代的烷基、 R^{6I} 取代的或未经取代的杂烷基、 R^{6I} 取代的或未经取代的环烷基、 R^{6I} 取代的或未经取代的杂环烷基、 R^{6I} 取代的或未经取代的芳基或 R^{6I} 取代的或未经取代的杂芳基。 R^{6I} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6I}_3$ 、 $-CHX^{6I}_2$ 、 $-CH_2X^{6I}$ 、 $-OCX^{6I}_3$ 、 $-OCH_2X^{6I}$ 、 $-OCHX^{6I}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基。在实施例中， R^{6C} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施例中， R^{6C} 为未经取代的甲基。在实施例中， R^{6C} 为未经取代的叔丁基。符号 X^{6A} 、 X^{6B} 、 X^{6C} 、 X^{6D} 、 X^{6E} 、 X^{6F} 、 X^{6G} 、 X^{6H} 和 X^{6I} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0223] 在实施例中， R^3 为聚合酶相容性可裂解部分或-O-聚合酶相容性可裂解部分；并且

聚合酶相容性可裂解部分独立地为  在实施例中， R^{6A} 独立地为氢、卤素、

CX^{6A}_3 、 $-CHX^{6A}_2$ 、 $-CH_2X^{6A}$ 、 $-OCX^{6A}_3$ 、 $-OCH_2X^{6A}$ 、 $-OCHX^{6A}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{6D} 取代的或未经取代的烷基（例如， C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 ）、 R^{6D} 取代的或未经取代的杂烷基（例如，2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元）、 R^{6D} 取代的或未经取代的环烷基（例如， C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6 ）、 R^{6D} 取代的或未经取代的杂环烷基（例如，3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元）、 R^{6D} 取代的或未经取代的芳基（例如， C_6 - C_{10} 或苯基）或 R^{6D} 取代的或未经取代的杂芳基（例如，5到10元、5到9元或5到6元）。 R^{6D} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6D}_3$ 、 $-CHX^{6D}_2$ 、 $-CH_2X^{6D}$ 、 $-OCX^{6D}_3$ 、 $-OCH_2X^{6D}$ 、 $-OCHX^{6D}_2$ 、

CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{6E}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R^{6E}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、R^{6E}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R^{6E}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、R^{6E}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R^{6E}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。R^{6E}独立地为卤素、氧代、-CX^{6E}₃、-CHX^{6E}₂、-CH₂X^{6E}、-OCX^{6E}₃、-OCH₂X^{6E}、-OCHX^{6E}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中,R^{6B}独立地为氢、卤素、-CX^{6B}₃、-CHX^{6B}₂、-CH₂X^{6B}、-OCX^{6B}₃、-OCH₂X^{6B}、-OCHX^{6B}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{6F}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R^{6F}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、R^{6F}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R^{6F}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、R^{6F}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R^{6F}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。R^{6F}独立地为卤素、氧代、-CX^{6F}₃、-CHX^{6F}₂、-CH₂X^{6F}、-OCX^{6F}₃、-OCH₂X^{6F}、-OCHX^{6F}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{6G}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R^{6G}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、R^{6G}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R^{6G}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、R^{6G}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R^{6G}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。R^{6G}独立地为卤素、氧代、-CX^{6G}₃、-CHX^{6G}₂、-CH₂X^{6G}、-OCX^{6G}₃、-OCH₂X^{6G}、-OCHX^{6G}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中,R^{6A}和R^{6B}组合形成氧代。在实施例中,R^{6C}独立地为氢、卤素、-CX^{6C}₃、-CHX^{6C}₂、-CH₂X^{6C}、-OCX^{6C}₃、-OCH₂X^{6C}、-OCHX^{6C}₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、-SF₅、-NH₃⁺、-SO₃⁻、-OPO₃H⁻、-SCN、-ONO₂、R^{6H}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、

C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{6H} 取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、 R^{6H} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{6H} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、 R^{6H} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或 R^{6H} 取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。 R^{6H} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6H}_3$ 、 $-CHX^{6H}_2$ 、 $-CH_2X^{6H}$ 、 $-OCX^{6H}_3$ 、 $-OCH_2X^{6H}$ 、 $-OCHX^{6H}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{6I} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{6I} 取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、 R^{6I} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{6I} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、 R^{6I} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或 R^{6I} 取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。 R^{6I} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6I}_3$ 、 $-CHX^{6I}_2$ 、 $-CH_2X^{6I}$ 、 $-OCX^{6I}_3$ 、 $-OCH_2X^{6I}$ 、 $-OCHX^{6I}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如,2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中, R^{6C} 为未经取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^{6C} 为未经取代的甲基。在实施例中, R^{6C} 为未经取代的叔丁基。符号 X^{6A} 、 X^{6B} 、 X^{6C} 、 X^{6D} 、 X^{6E} 、 X^{6F} 、 X^{6G} 、 X^{6H} 和 X^{6I} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0224] 在实施例中, R^{6A} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{6A}_3$ 、 $-CHX^{6A}_2$ 、 $-CH_2X^{6A}$ 、 $-OCX^{6A}_3$ 、 $-OCH_2X^{6A}$ 、 $-OCHX^{6A}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{6D} 取代的 C_1-C_4 烷基(例如, R^{6D} 取代的 C_1-C_3 烷基、 R^{6D} 取代的 C_1-C_2 烷基或 R^{6D} 取代的甲基)或 R^{6D} 取代的2到8元杂烷基(例如, R^{6D} 取代的2到6元杂烷基、 R^{6D} 取代的2到5元杂烷基或 R^{6D} 取代的2到4元杂烷基)。在实施例中, R^{6D} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6D}_3$ 、 $-CHX^{6D}_2$ 、 $-CH_2X^{6D}$ 、 $-OCX^{6D}_3$ 、 $-OCH_2X^{6D}$ 、 $-OCHX^{6D}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 或 $-ONO_2$ 。在实施例中, R^{6B} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{6B}_3$ 、 $-CHX^{6B}_2$ 、 $-CH_2X^{6B}$ 、 $-OCX^{6B}_3$ 、 $-OCH_2X^{6B}$ 、 $-OCHX^{6B}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{6F} 取代的 C_1-C_4 烷基(例如, R^{6F} 取代的 C_1-C_3 烷基、 R^{6F} 取代的 C_1-C_2 烷基或 R^{6F} 取代的甲基)或 R^{6F} 取代的2到8元杂烷基(例如, R^{6F} 取代的2到6元杂烷基、 R^{6F} 取代的2到5元杂烷基或 R^{6F} 取代的2到4元杂烷基)。在实施例中, R^{6F} 独立地为卤素、氧代、 $-CX^{6F}_3$ 、 $-CHX^{6F}_2$ 、 $-CH_2X^{6F}$ 、 $-OCX^{6F}_3$ 、 $-OCH_2X^{6F}$ 、 $-OCHX^{6F}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHSO_2H$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 或 $-ONO_2$ 。在实施例中, R^{6A} 和 R^{6B} 组合形成氧代。符号 X^{6A} 、 X^{6B} 、 X^{6D} 和 X^{6F} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0225] 在实施例中, R^3 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{3A} 取代的或未经取代的烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{3A} 取代的或未经取代的杂烷基 (例如, 2 到 20 元、8 到 20 元、2 到 10 元、2 到 8 元、2 到 6 元或 2 到 4 元)、 R^{3A} 取代的或未经取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{3A} 取代的或未经取代的杂环烷基 (例如, 3 到 8 元、3 到 6 元或 5 到 6 元)、 R^{3A} 取代的或未经取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 、或苯基) 或 R^{3A} 取代的或未经取代的杂芳基 (例如, 5 到 10 元、5 到 9 元或 5 到 6 元) 或 $-OR^{3A}$ 。

[0226] 在实施例中, R^3 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NH_2OH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{3A} 取代的或未经取代的烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{3A} 取代的或未经取代的杂烷基 (例如, 2 到 20 元、8 到 20 元、2 到 10 元、2 到 8 元、2 到 6 元或 2 到 4 元)、 R^{3A} 取代的或未经取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{3A} 取代的或未经取代的杂环烷基 (例如, 3 到 8 元、3 到 6 元或 5 到 6 元)、 R^{3A} 取代的或未经取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 、或苯基) 或 R^{3A} 取代的或未经取代的杂芳基 (例如, 5 到 10 元、5 到 9 元或 5 到 6 元) 或 $-OR^{3A}$ 。在实施例中, R^3 独立地为 $-OR^{3A}$ 。在实施例中, R^3 独立地为可逆终止子部分。

[0227] R^{3A} 独立地为氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 N_3 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPo_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{3B} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{3B} 取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{3B} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{3B} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{3B} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 、或苯基)、 R^{3B} 取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)或聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中, R^{3A} 独立地为氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 N_3 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPo_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{3B} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{3B} 取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{3B} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{3B} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{3B} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 、或苯基)或 R^{3B} 取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中, R^{3A} 独立地为聚合酶相容性可裂解部分。

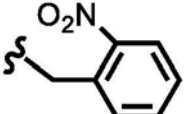
[0228] R^{3B} 独立地为氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、 R^{3C} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{3C} 取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{3C} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{3C} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{3C} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 、或苯基)、 R^{3C} 取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

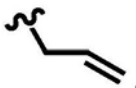
[0229] R^{3C} 独立地为氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OPO_3H^-$ 、 $-SCN$ 、 $-ONO_2$ 、未经取代的烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 、或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

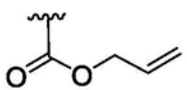
[0230] 在实施例中, R^3 为-O-聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中,-聚合酶相容性可裂解部分独立地为-(经取代的或未经取代的亚烷基)-SS-(未经取代的烷基)。在实施例中,-聚合酶相容性可裂解部分独立地为-(卤代或未经取代的 C_1-C_3 亚烷基)-SS-(未经取代的 C_1-C_4 烷基)。

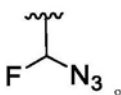
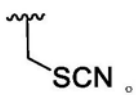
[0231] 在实施例中, R^3 为 $-OR^{3A}$ 。在实施例中, R^3 是-OH。在实施例中, R^{3A} 为氢。在实施例中, R^{3A} 为聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中, R^{3A} 为包含叠氮基部分的聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中, R^{3A} 为包含二硫醇接头的聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中, R^{3A} 为聚合酶相容性可裂解部分;并且聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-CH_2N_3$ 。

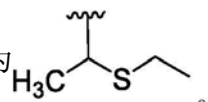
[0232] 在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 C_2-C_6 烯丙基(例如, $-CH_2-CH=CH_2$)、甲氧基烷基(例如, $-CH_2-O-CH_3$)或 $-CH_2N_3$ 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-NH_2$ 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-CN$ 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-CH_3$ 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 C_2-C_6 烯丙基(例如, $-CH_2-CH=CH_2$)。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为甲氧基烷基(例如, $-CH_2-O-CH_3$)。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-CH_2N_3$ 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-NH_2$ 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-NO_2$ 。在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-CH_2N_3$ 。在实施例中,聚合酶相容

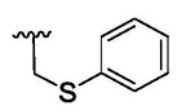
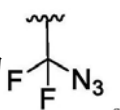
性可裂解部分独立地为  在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为

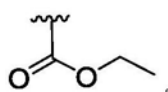
$\xi-N=$ 在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为  在实施例中,聚合酶

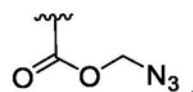
相容性可裂解部分独立地为  在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地

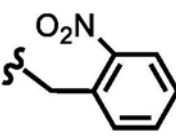
为  在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为  在实施例中,聚合酶

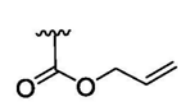
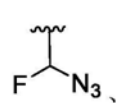
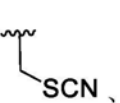
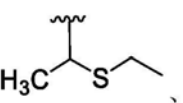
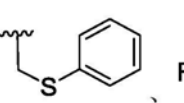
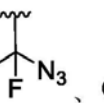
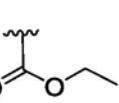
相容性可裂解部分独立地为  在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为

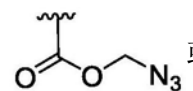
 在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为  在实施例中,聚合酶

相容性可裂解部分独立地为  在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分为

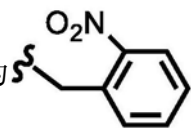
 在实施例中,聚合酶相容性可裂解部分独立地为 $-CH_2-O-CH_3$ 。在实施例中,聚

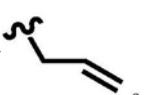
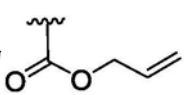
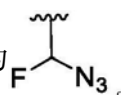
合酶相容性可裂解部分独立地为 $-NH_2$ 、 $-CH_2N_3$ 、、 $\xi-N=$ 、、

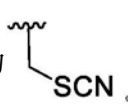
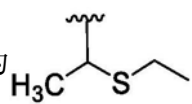
、、、、、、、

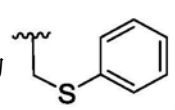
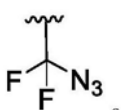
 或 $-CH_2-O-CH_3$ 。

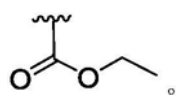
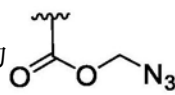
[0233] 在实施例中, R^{3A} 独立地为 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 C_2-C_6 烯丙基 (例如, $-CH_2-CH=CH_2$)、甲氧基烷基 (例如, $-CH_2-O-CH_3$) 或 $-CH_2N_3$ 。在实施例中, R^{3A} 独立地为 $-NH_2$ 。在实施例中, R^{3A} 独立地为 $-CN$ 。在实施例中, R^{3A} 独立地为 $-CH_3$ 。在实施例中, R^{3A} 独立地为 C_2-C_6 烯丙基 (例如, $-CH_2-CH=CH_2$)。在实施例中, R^{3A} 独立地为甲氧基烷基 (例如, $-CH_2-O-CH_3$)。在实施例中, R^{3A} 独立地

为 $-CH_2N_3$ 。在实施例中, R^{3A} 独立地为  在实施例中, R^{3A} 独立地为 $\xi-N=$ 在实

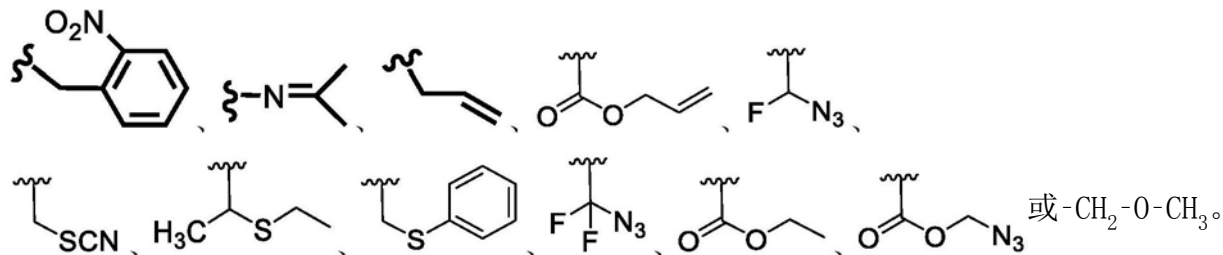
施例中, R^{3A} 独立地为  在实施例中, R^{3A} 为  在实施例中, R^{3A} 为 。

在实施例中, R^{3A} 独立地为  在实施例中, R^{3A} 独立地为  在实施例中, R^{3A}

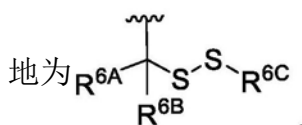
独立地为  在实施例中, R^{3A} 独立地为  在实施例中, R^{3A} 独立地为

在实施例中, R^{3A} 独立地为 。在实施例中, R^{3A} 独立地为 。

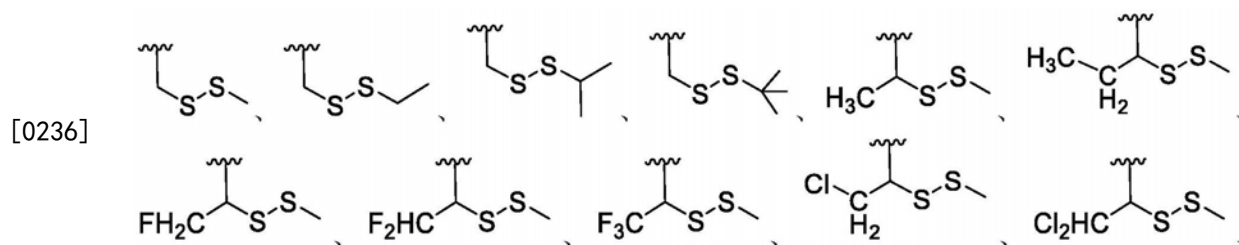
在实施例中, R^{3A} 独立地为 $-NH_2$ 、 $-CH_2N_3$ 、

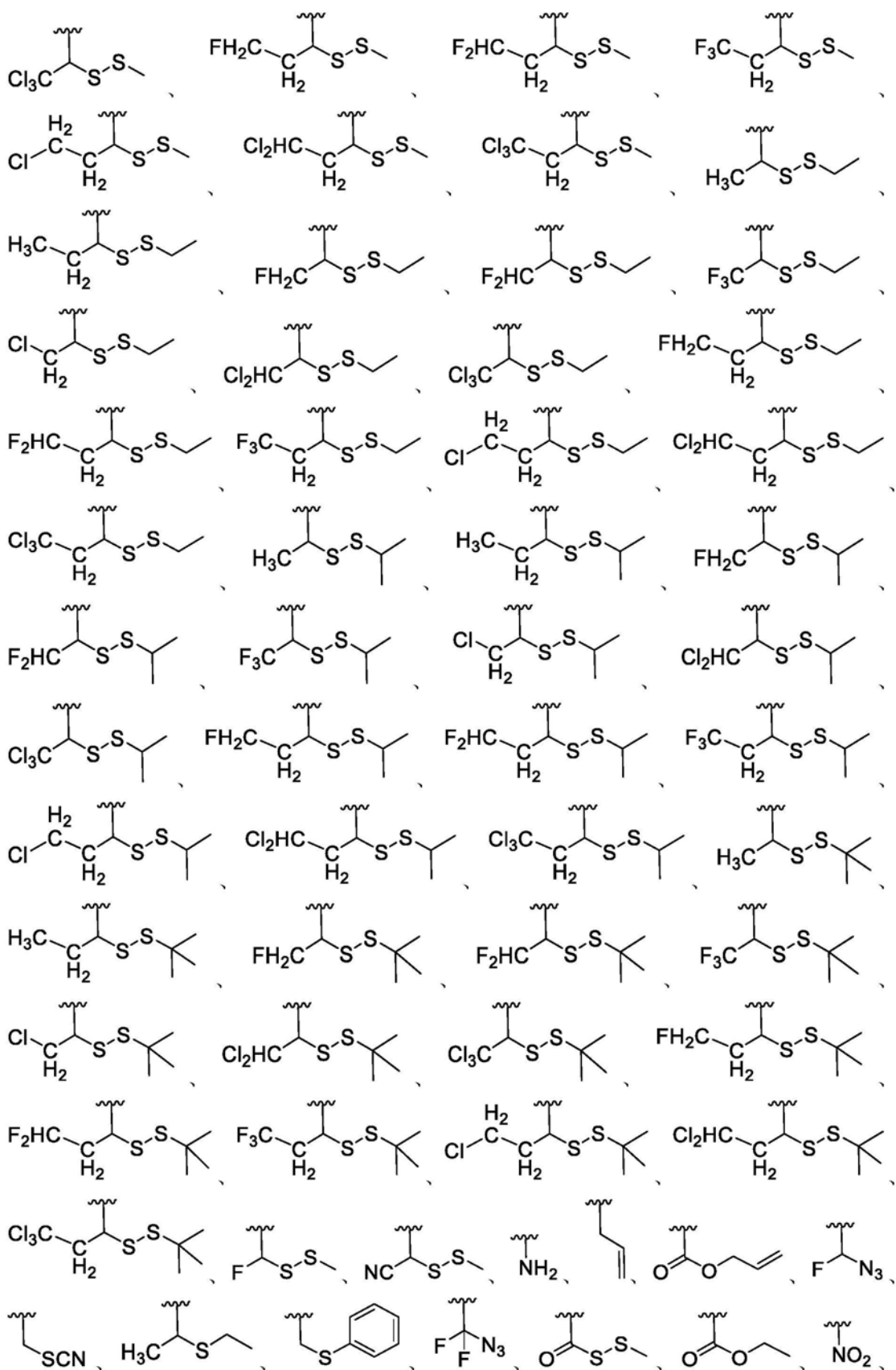


[0234] 在实施例中, R^{3A} 为聚合酶相容性可裂解部分; 并且聚合酶相容性可裂解部分独立

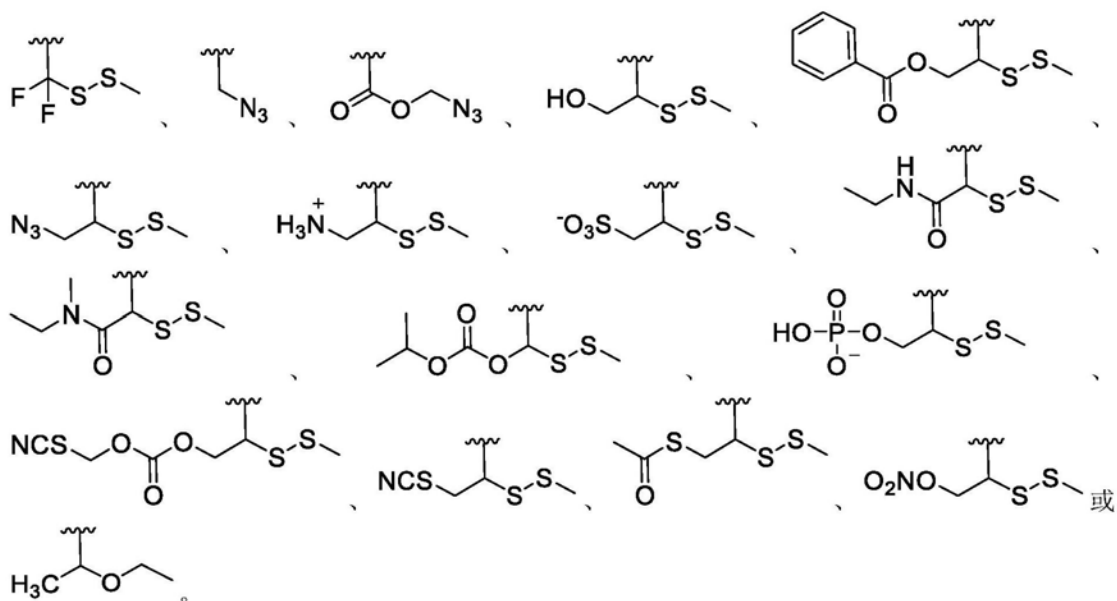
地为 。 R^{6A} 、 R^{6B} 和 R^{6C} 如本文 (包含在实施例中) 所述。

[0235] 在实施例中, R^{3Ax} 独立地为:

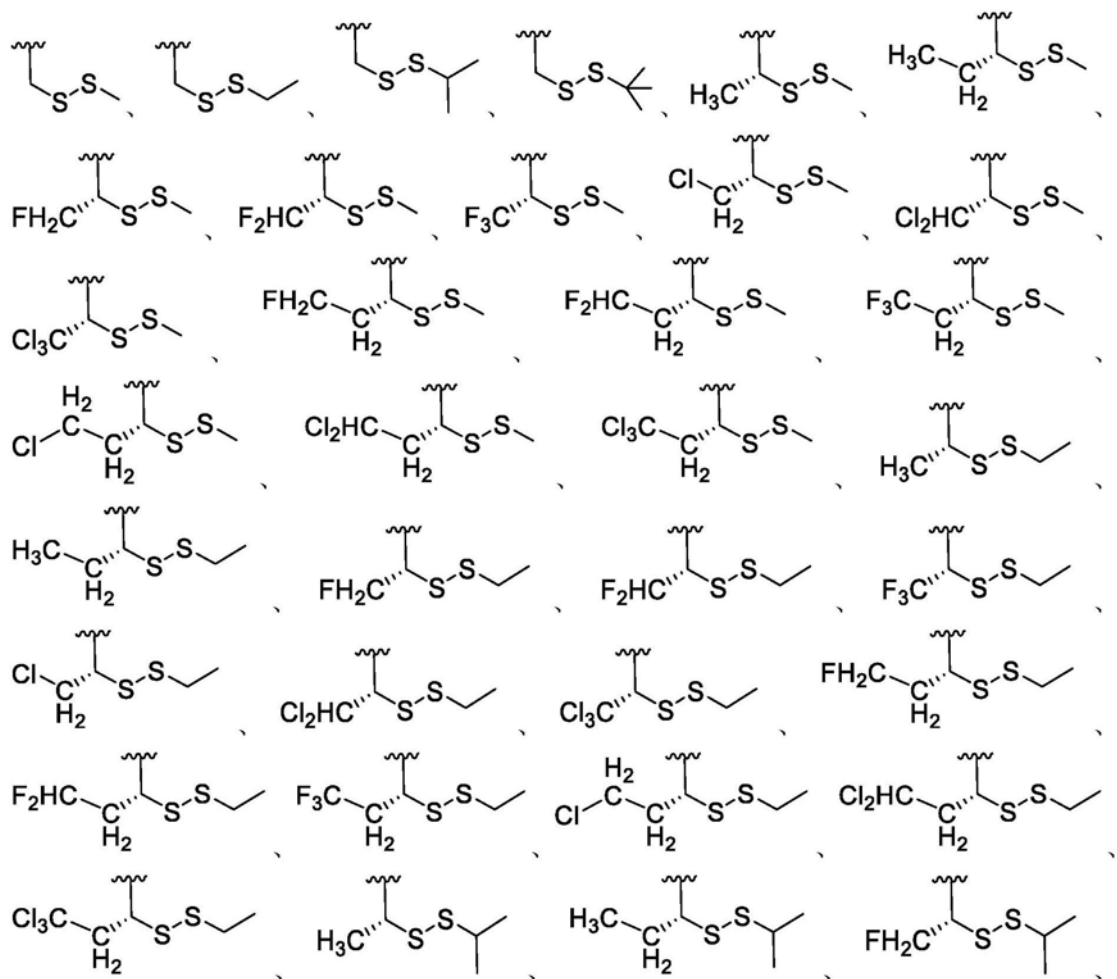




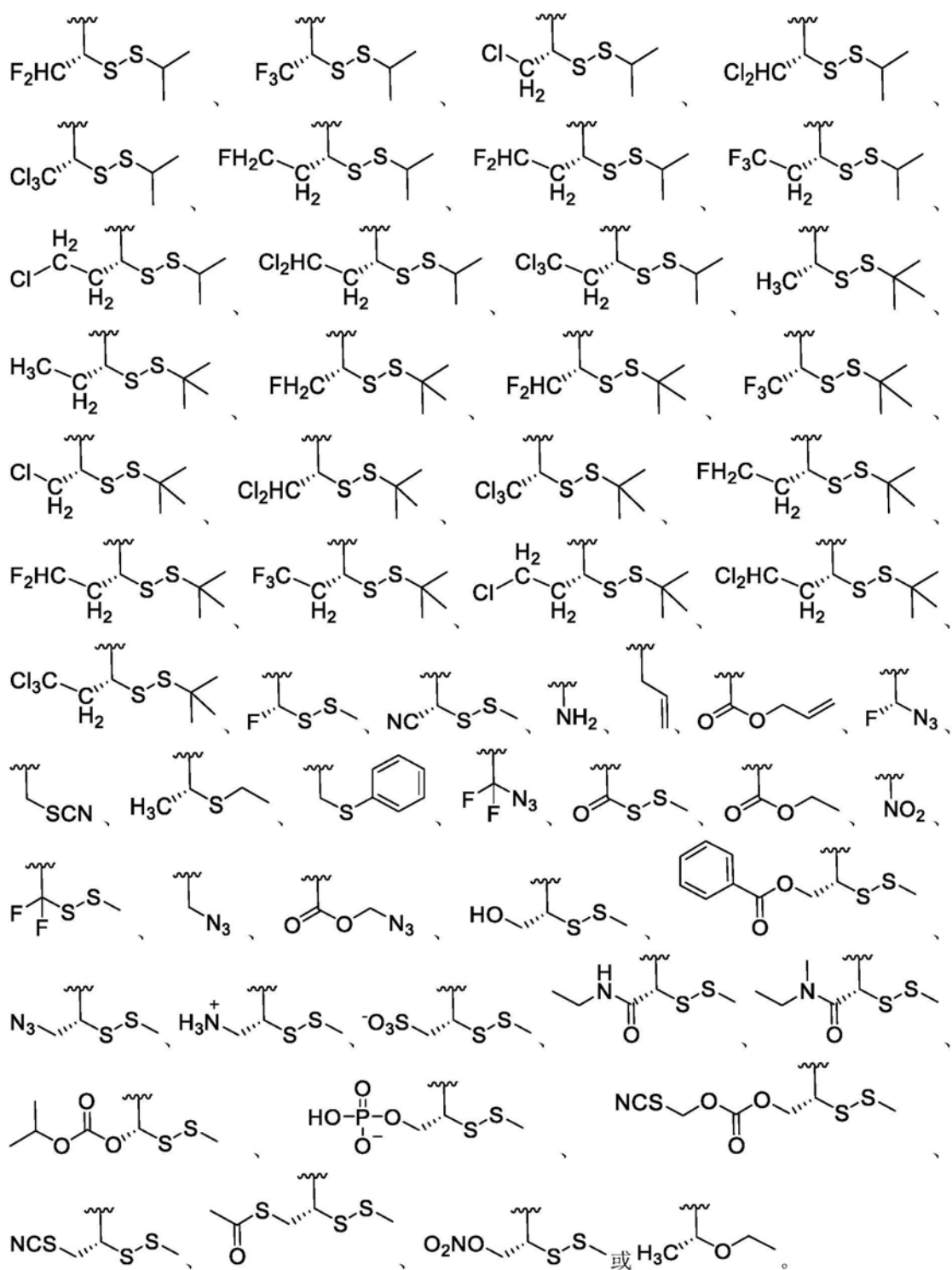
[0238]

[0239] 在实施例中, R^{3A} 独立地为:

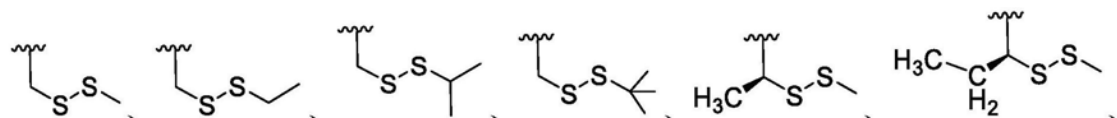
[0240]

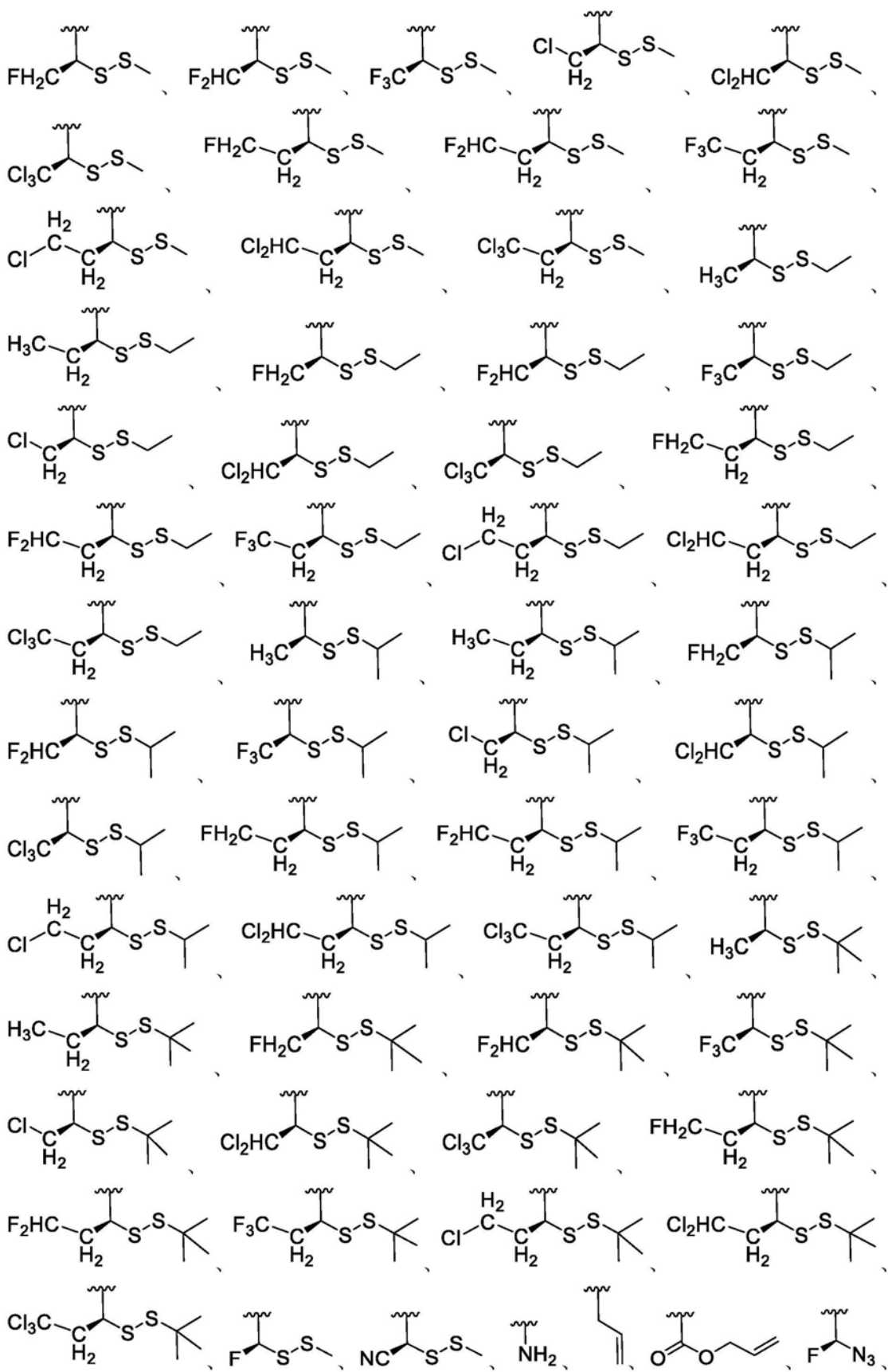


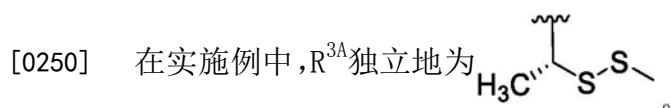
[0241]

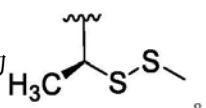
[0242] 在实施例中, R^{3A} 独立地为:

[0243]

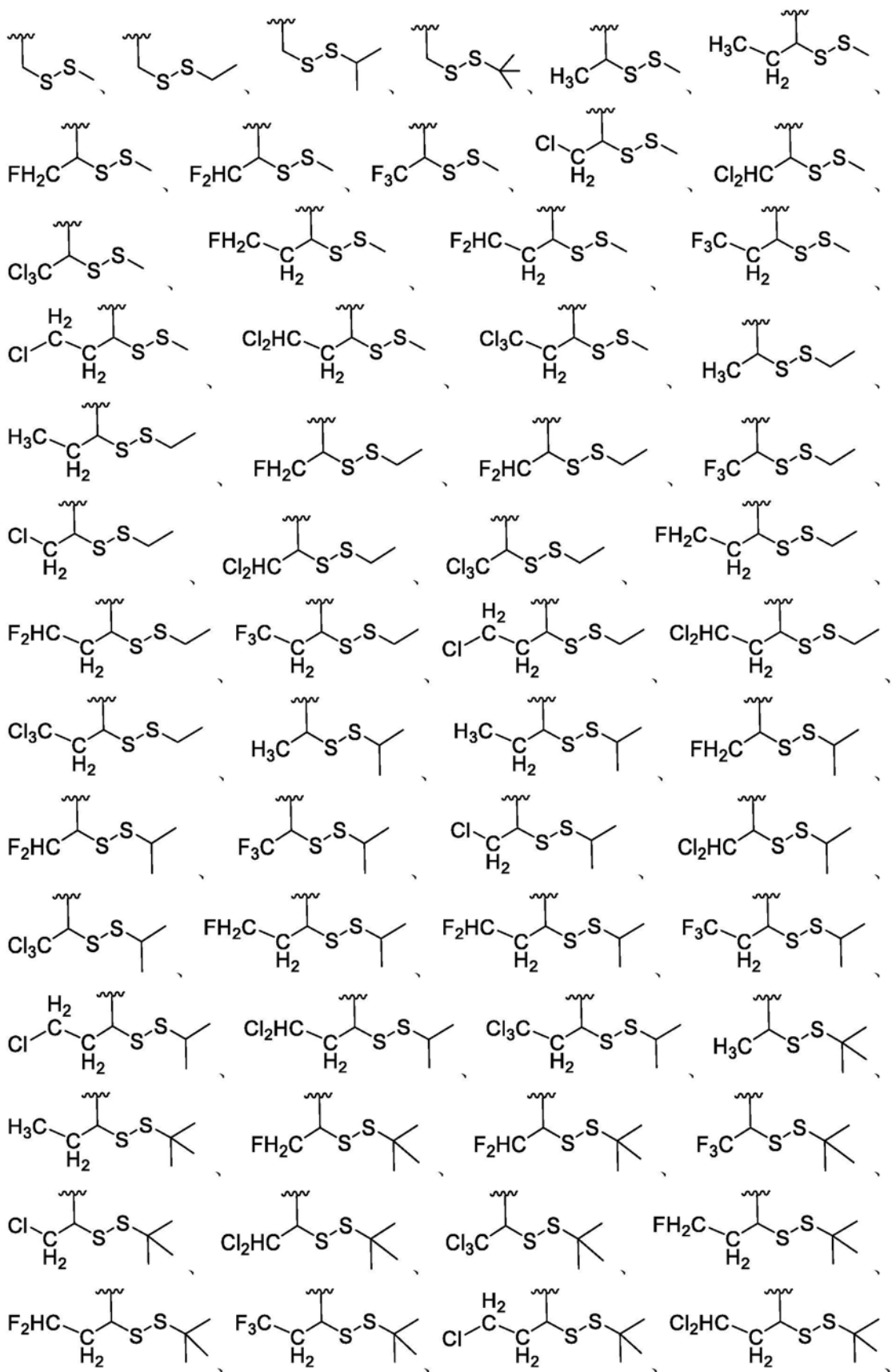


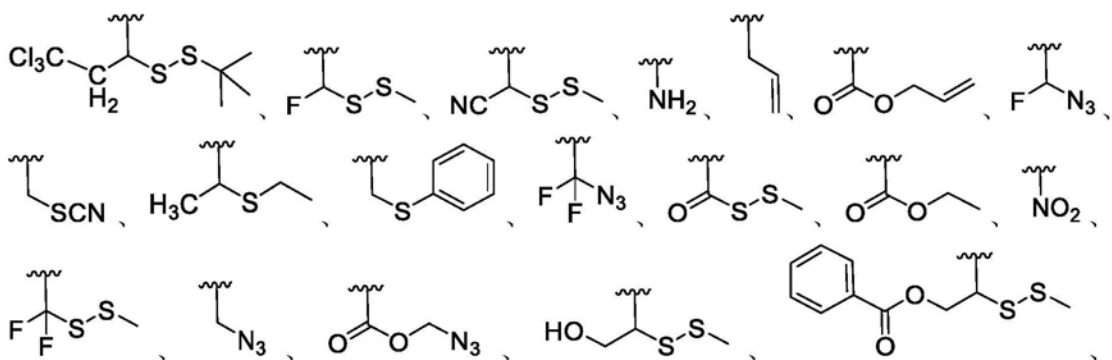




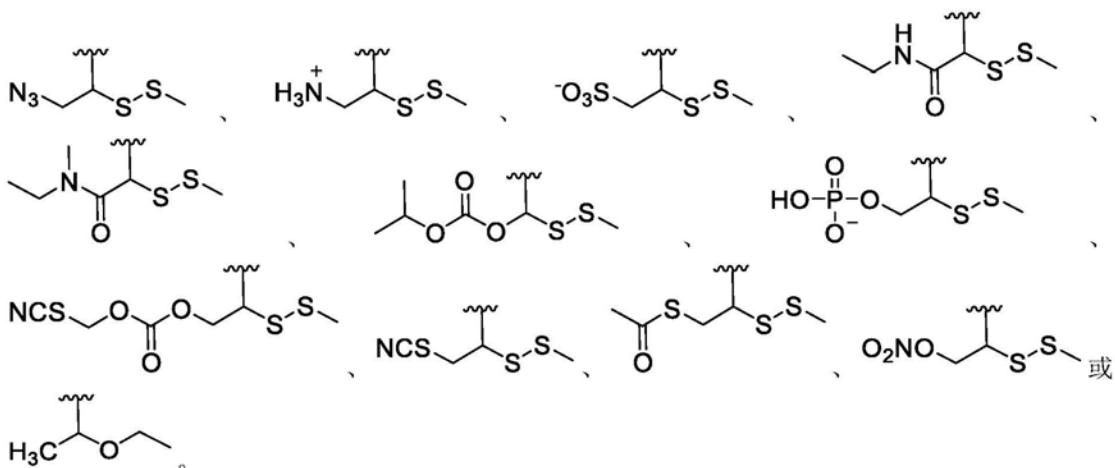
[0251] 在实施例中, R^{3A} 独立地为 

[0252] 在实施例中, -聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



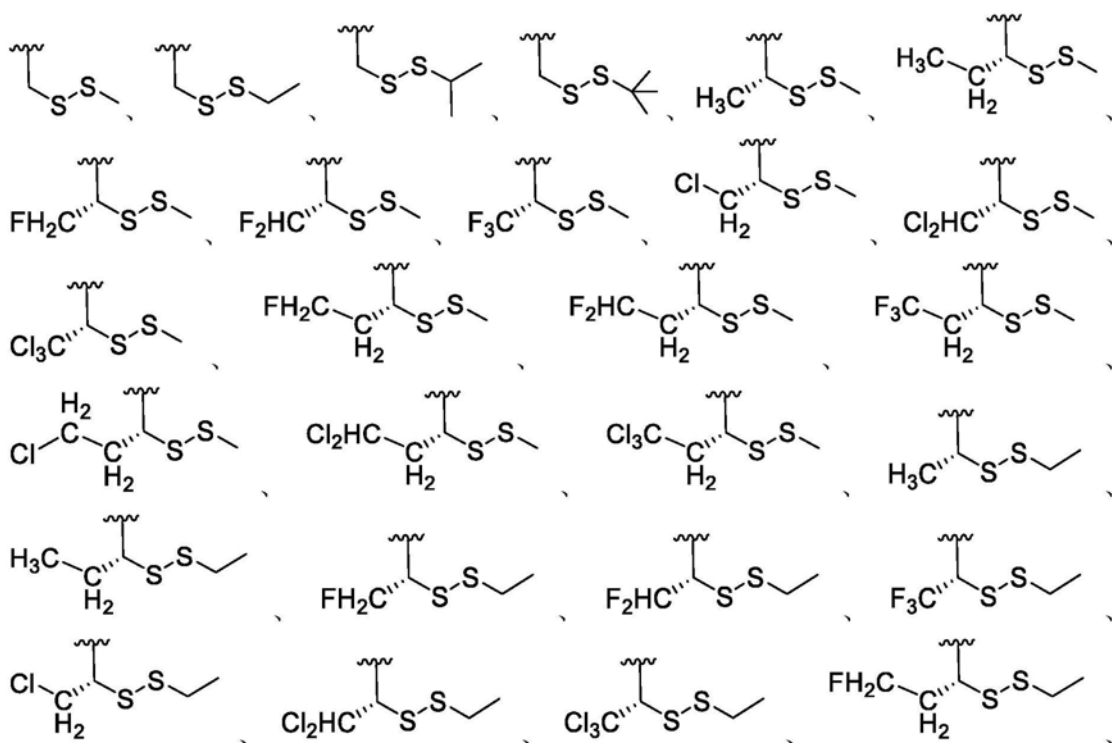


[0254]



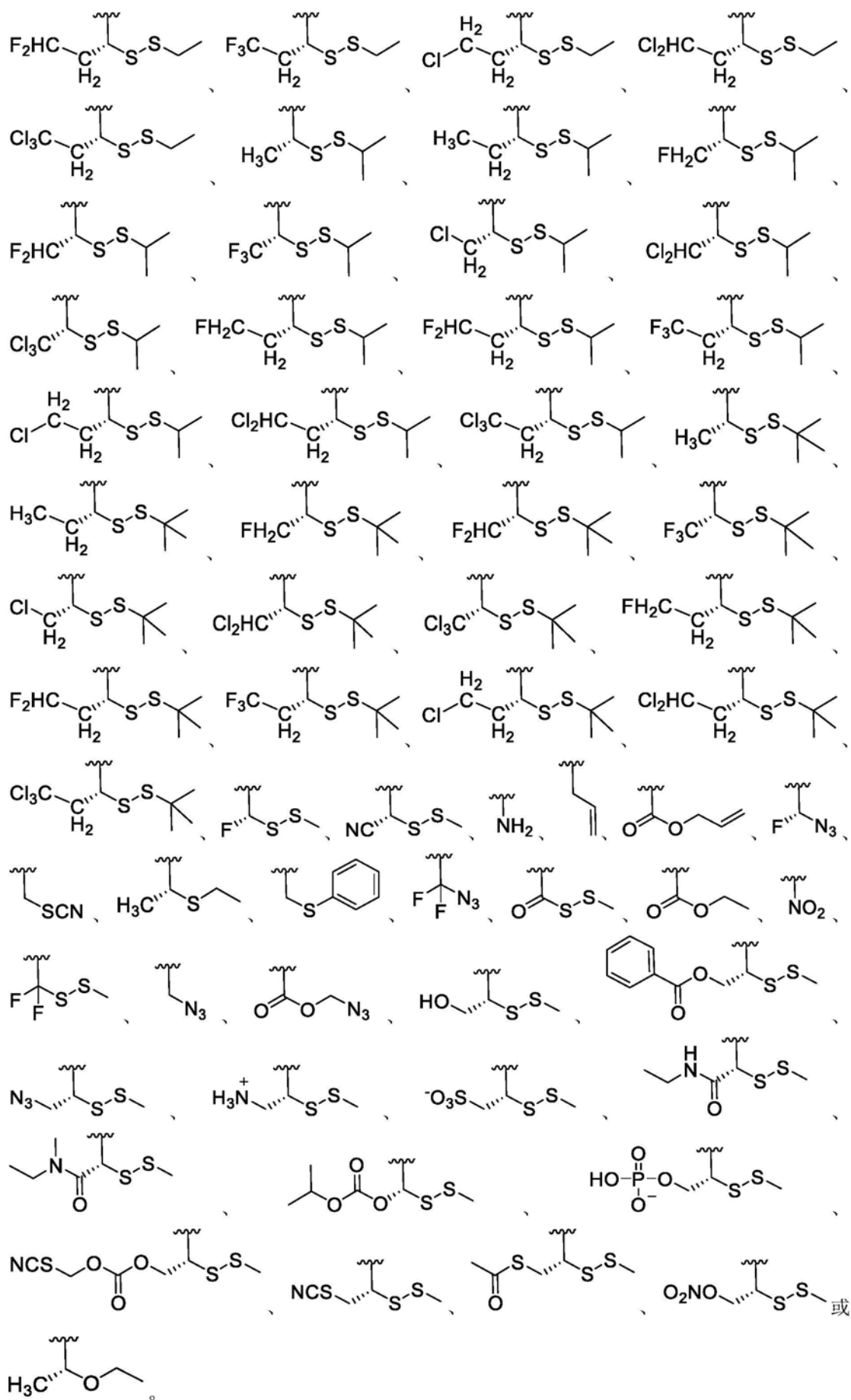
[0255]

在实施例中，-聚合酶相容性可裂解部分独立地为：

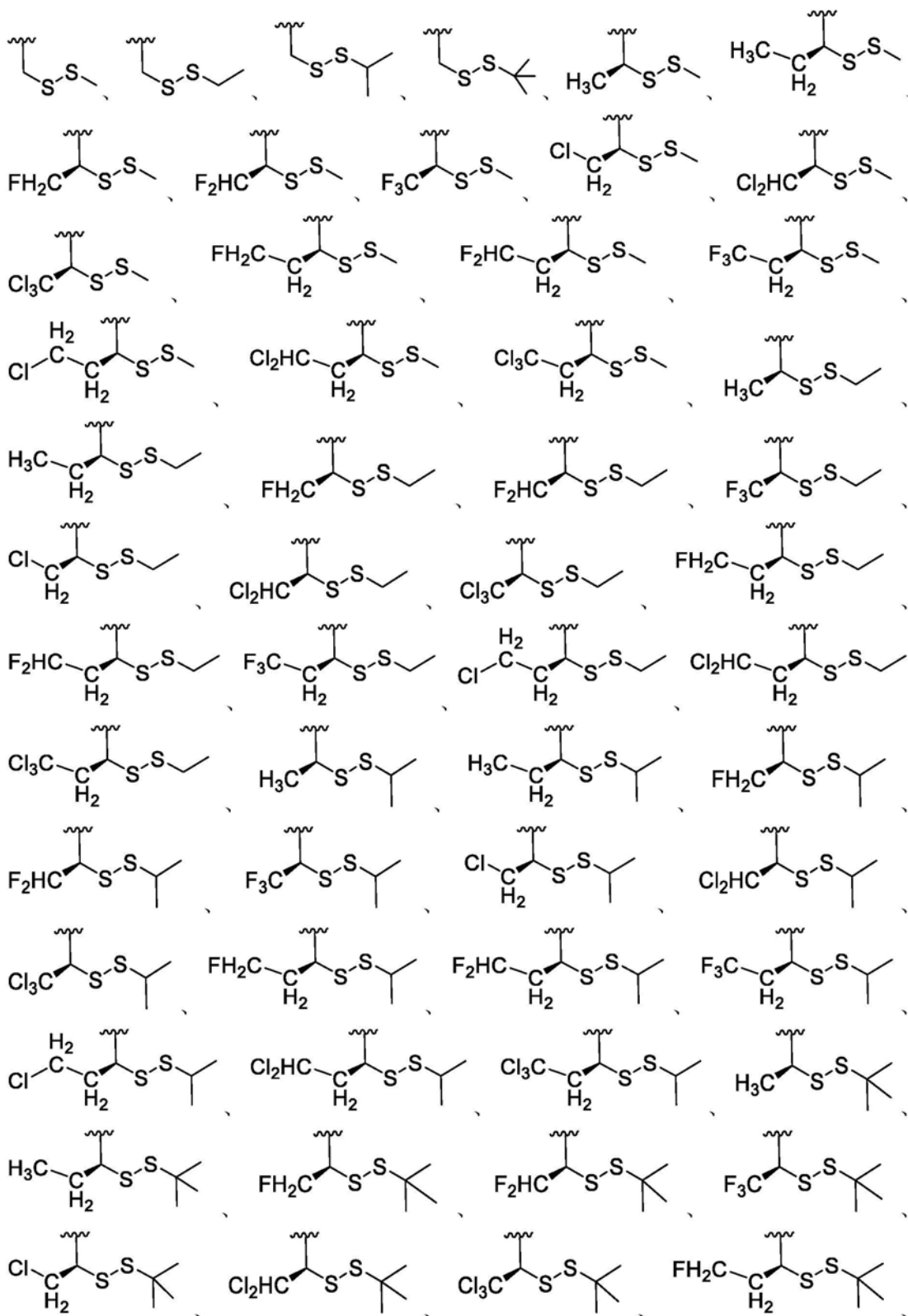


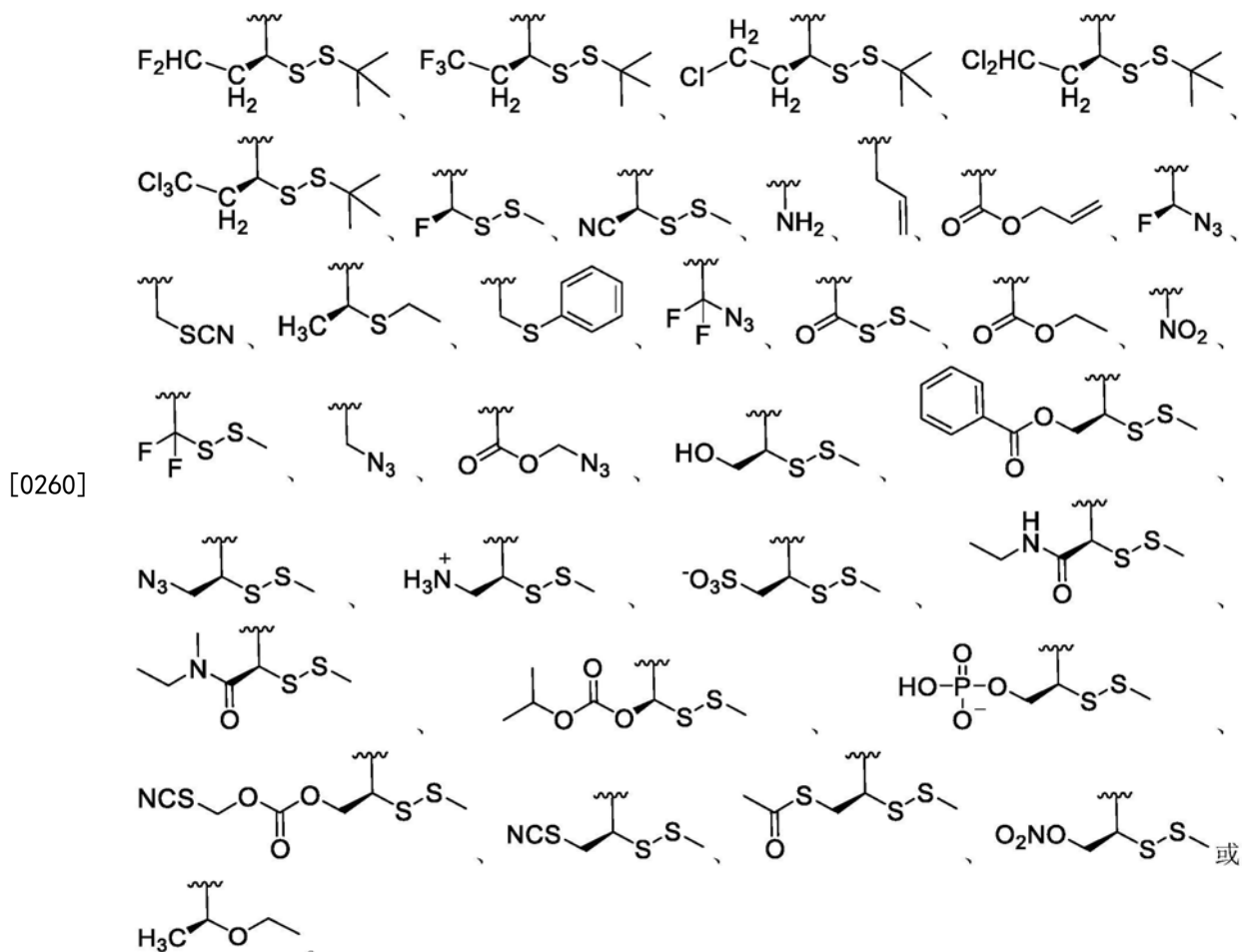
[0256]

[0257]

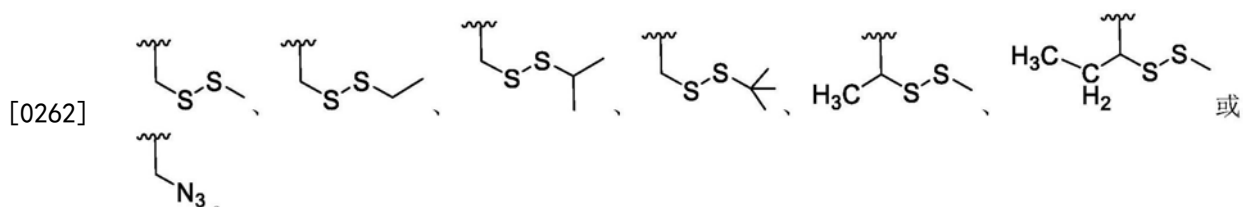


[0258] 在实施例中，-聚合酶相容性可裂解部分独立地为：

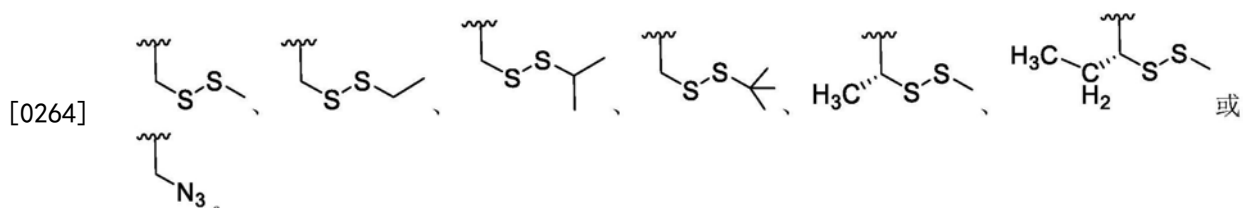




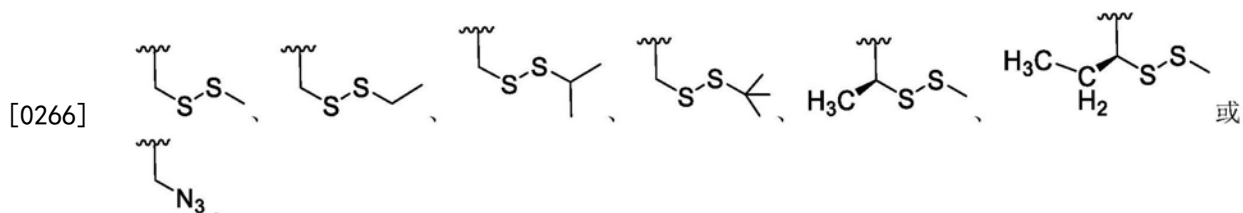
[0261] 在实施例中，-聚合酶相容性可裂解部分独立地为：



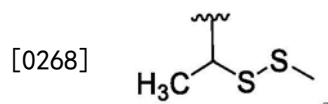
[0263] 在实施例中，-聚合酶相容性可裂解部分独立地为：



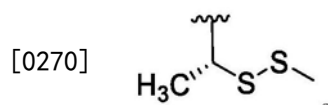
[0265] 在实施例中，-聚合酶相容性可裂解部分独立地为：



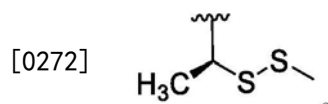
[0267] 在实施例中，-聚合酶相容性可裂解部分独立地为：



[0269] 在实施例中，-聚合酶相容性可裂解部分独立地为：

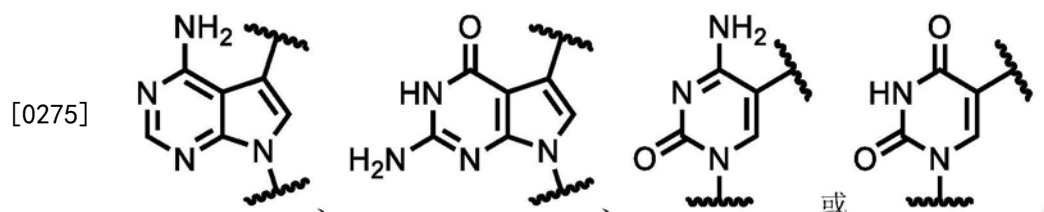


[0271] 在实施例中，-聚合酶相容性可裂解部分独立地为：



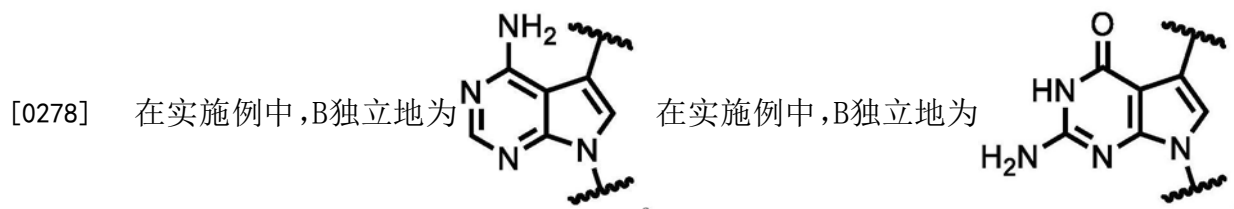
[0273] 在实施例中，B为二价胞嘧啶或其衍生物、二价鸟嘌呤或其衍生物、二价腺嘌呤或其衍生物、二价胸腺嘧啶或其衍生物、二价尿嘧啶或其衍生物、二价次黄嘌呤或其衍生物、二价黄嘌呤或其衍生物、二价7-甲基鸟嘌呤或其衍生物、二价5,6-二氢尿嘧啶或其衍生物、二价5-甲基胞嘧啶或其衍生物或二价5-羟甲基胞嘧啶或其衍生物。

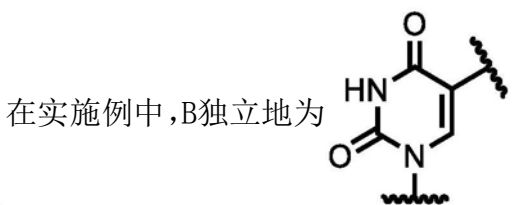
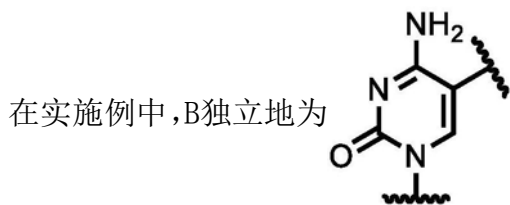
[0274] 在实施例中，B为



[0276] 在实施例中，B为二价胞嘧啶或其衍生物。在实施例中，B为二价鸟嘌呤或其衍生物。在实施例中，B为二价腺嘌呤或其衍生物。在实施例中，B为二价胸腺嘧啶或其衍生物。在实施例中，B为二价尿嘧啶或其衍生物。在实施例中，B为二价次黄嘌呤或其衍生物。在实施例中，B为二价黄嘌呤或其衍生物。在实施例中，B为二价7-甲基鸟嘌呤或其衍生物。在实施例中，B为二价5,6-二氢尿嘧啶或其衍生物。在实施例中，B为二价5-甲基胞嘧啶或其衍生物。在实施例中，B为二价5-羟甲基胞嘧啶或其衍生物。

[0277] 在实施例中，B为二价胞嘧啶。在实施例中，B为二价鸟嘌呤。在实施例中，B为二价腺嘌呤。在实施例中，B为二价胸腺嘧啶。在实施例中，B为二价尿嘧啶。在实施例中，B为二价次黄嘌呤。在实施例中，B为二价黄嘌呤。在实施例中，B为二价7-甲基鸟嘌呤。在实施例中，B为二价5,6-二氢尿嘧啶。在实施例中，B为二价5-甲基胞嘧啶。在实施例中，B为二价5-羟甲基胞嘧啶。





[0279] 在实施例中, L^{101} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基。

[0280] 在实施例中, L^{101} 为键、-NH-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、经取代的或未经取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代的或未经取代的亚杂烷基 (例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、经取代的或未经取代的亚环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的或未经取代的亚杂环烷基 (例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、经取代的或未经取代的亚芳基 (例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基) 或经取代的或未经取代的亚杂芳基 (例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0281] 在实例中, L^{101} 为键、-NH-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、经取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代) 或未经取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代) 或未经取代的亚杂烷基 (例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、经取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代) 或未经取代的亚环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代) 或未经取代的亚杂环烷基 (例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、经取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代) 或未经取代的亚芳基 (例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基) 或经取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代) 或未经取代的亚杂芳基 (例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0282] 在实施例中, 经取代的 L^{101} (例如, 经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基) 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代; 其中如果经取代 L^{101} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代; 则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被至少一个取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被至少一个低级取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被1到10个取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被1到10个低级取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被1到5个取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被1到5个低级取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 L^{101} 被取代时, 其被低级取代基取代。

[0283] 在实施例中, L^{101} 为键、-NH-、-NR¹⁰¹-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、 R^{101} 取代的或未经取代的亚烷基(例如, C_1 - C_{20})、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{101} 取代的或未经取代的亚杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{101} 取代的或未经取代的亚环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{101} 取代的或未经取代的亚杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{101} 取代的或未经取代的亚芳基(例如, C_6 - C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基)或 R^{101} 取代的或未经取代的亚杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中, L^{101} 为键。在实施例中, L^{101} 为-NH-。在实施例中, L^{101} 为-NR¹⁰¹-。在实施例中, L^{101} 为-S-。在实施例中, L^{101} 为-O-。在实施例中, L^{101} 为-C(O)-。在实施例中, L^{101} 为-C(O)O-。在实施例中, L^{101} 为-OC(O)-。在实施例中, L^{101} 为-NHC(O)-。在实施例中, L^{101} 为-C(O)NH-。在实施例中, L^{101} 为-NHC(O)NH-。在实施例中, L^{101} 为-NHC(NH)NH-。在实施例中, L^{101} 为-C(S)-。在实施例中, L^{101} 为 R^{101} 取代的或未经取代的 C_1 - C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^{101} 为 R^{101} 取代的或未经取代的 2到20元亚杂烷基。在实施例中, L^{101} 为 R^{101} 取代的或未经取代的 C_3 - C_8 亚环烷基。在实施例中, L^{101} 为 R^{101} 取代的或未经取代的 3到8元亚杂环烷基。在实施例中, L^{101} 为 R^{101} 取代的或未经取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基。在实施例中, L^{101} 为 R^{101} 取代的或未经取代的 5到10元亚杂芳基。

[0284] 在实施例中, L^{101} 为 $-(CH_2CH_2O)_b-$ 。在实施例中, L^{101} 为 $-CCCH_2(OCH_2CH_2)_a-NHC(O)-(CH_2)_c(OCH_2CH_2)_b-$ 。在实施例中, L^{101} 为 $-CHCHCH_2-NHC(O)-(CH_2)_c(OCH_2CH_2)_b-$ 。在实施例中, L^{101} 为 $-CCCH_2-NHC(O)-(CH_2)_c(OCH_2CH_2)_b-$ 。在实施例中, L^{101} 为 $-CCCH_2-$ 。符号 a 为 0 到 8 的整数。在实施例中, a 为 1。在实施例中, a 为 0。符号 b 为 0 到 8 的整数。在实施例中, b 为 1 或 2。在实施例中, b 为 2 到 8 的整数。在实施例中, b 为 1。符号 c 为 0 到 8 的整数。在实施例中, c 为 3。在实施例中, c 为 1。在实施例中, c 为 2。

[0285] R^{101} 独立地为氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-N₃、 R^{101A} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1 - C_{20} 、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{101A} 取代的或未经取代的杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{101A} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{101A} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{101A} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或 R^{101A} 取代的或未经取代的杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0286] 在实施例中, R^{101} 独立地为-NH₂。在实施例中, R^{101} 独立地为-OH。在实施例中, R^{101} 独立地为卤素。在实施例中, R^{101} 独立地为-CN。在实施例中, R^{101} 独立地为氧代。在实施例中, R^{101} 独立地为-CF₃。在实施例中, R^{101} 独立地为-COOH。在实施例中, R^{101} 独立地为-CONH₂。在实施例中, R^{101} 独立地为-F。在实施例中, R^{101} 独立地为-Cl。在实施例中, R^{101} 独立地为-Br。在实施例中, R^{101} 独立地为-I。

[0287] R^{101A} 独立地为氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-N₃、 R^{101B} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1 - C_{20} 、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{101B} 取代的或未经取代的杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{101B} 取代的或未

经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{101B} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{101B} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或 R^{101B} 取代的或未经取代的杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0288] R^{101B} 独立地为氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、未经取代的烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、未经取代的杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0289] 在实施例中, R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如, 2到8元、2到6元、4到6元、2到3元或4到5元)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元、4到6元、4到5元或5到6元)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0290] 在实施例中, 经取代的 R^{102} (例如, 经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代; 其中如果经取代的 R^{102} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代; 则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被至少一个取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被至少一个低级取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被1到10个取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被1到10个低级取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被1到5个取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被1到5个低级取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 R^{102} 被取代时, 其被低级取代基取代。

[0291] 在实施例中, 经取代的 R^{102a} (例如, 经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代; 其中如果经取代的 R^{102a} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代; 则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选

地不同。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当 R^{6B} 被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{102a} 被取代时,其被低级取代基取代。

[0292] 在实施例中, L^{103} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基。

[0293] 在实施例中, L^{103} 为键、-NH-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、经取代的或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代的或未经取代的亚杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、经取代的或未经取代的亚环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的或未经取代的亚杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、经取代的或未经取代的亚芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基)或经取代的或未经取代的亚杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

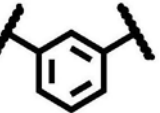
[0294] 在实施例中, L^{103} 为键、-NH-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、经取代的(例如,被基团、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代的(例如,被基团、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、经取代的(例如,被基团、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的(例如,被基团、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、经取代的(例如,被基团、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基)或经取代的(例如,被基团、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

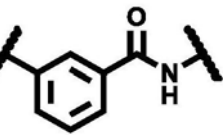
[0295] 在实施例中,经取代的 L^{103} (例如,经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代 L^{103} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被1到5个取代基取代。在实

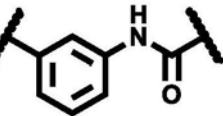
施例中,当 L^{103} 被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{103} 被取代时,其被低级取代基取代。

[0296] 在实施例中, L^{103} 为键、-NH-、-NR¹⁰³-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、R¹⁰³取代的或未经取代的亚烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、R¹⁰³取代的或未经取代的亚杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、R¹⁰³取代的或未经取代的亚环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、R¹⁰³取代的或未经取代的亚杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、R¹⁰³取代的或未经取代的亚芳基(例如,C₆-C₁₀、C₁₀或亚苯基)或R¹⁰³取代的或未经取代的亚杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中, L^{103} 为键。在实施例中, L^{103} 为-NH-。在实施例中, L^{103} 为-NR¹⁰³-。在实施例中, L^{103} 为-S-。在实施例中, L^{103} 为-O-。在实施例中, L^{103} 为-C(O)-。在实施例中, L^{103} 为-C(O)O-。在实施例中, L^{103} 为-OC(O)-。在实施例中, L^{103} 为-NHC(O)-。在实施例中, L^{103} 为-C(O)NH-。在实施例中, L^{103} 为-NHC(O)NH-。在实施例中, L^{103} 为-NHC(NH)NH-。在实施例中, L^{103} 为-C(S)-。在实施例中, L^{103} 为R¹⁰³取代的或未经取代的C₁-C₂₀亚烷基。在实施例中, L^{103} 为R¹⁰³取代的或未经取代的2到20元亚杂烷基。在实施例中, L^{103} 为R¹⁰³取代的或未经取代的C₃-C₈亚环烷基。在实施例中, L^{103} 为R¹⁰³取代的或未经取代的3到8元亚杂环烷基。在实施例中, L^{103} 为R¹⁰³取代的或未经取代的C₆-C₁₀亚芳基。在实施例中, L^{103} 为未经取代的亚苯基。在实施例中, L^{103} 为R¹⁰³取代的或未经取代的5到10元亚杂芳基。

[0297] 在实施例中, L^{103} 为-(CH₂CH₂O)_d-。在实施例中, L^{103} 为-(CH₂O)_d-。在实施例中, L^{103} 为-(CH₂)_d-。在实施例中, L^{103} 为-(CH₂)_d-NH-。在实施例中, L^{103} 为-(未经取代的亚苯基)-。在

实施例中, L^{103} 为。在实施例中, L^{103} 为-(未经取代的亚苯基)-C(O)NH-。在实施

例中, L^{103} 为。在实施例中, L^{103} 为-(未经取代的亚苯基)-NHC(O)-。在实施

例中, L^{103} 为。符号d为0至8的整数。在实施例中,d为3。在实施例中,d为2。

在实施例中,d为1。在实施例中,d为0。

[0298] R¹⁰³独立地为氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-N₃、R^{103A}取代的或未经取代的烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、R^{103A}取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、R^{103A}取代的或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、R^{103A}取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、R^{103A}取代的或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀、C₁₀或苯基)或R^{103A}取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

[0299] 在实施例中, R^{103} 独立地为 $-NH_2$ 。在实施例中, R^{103} 独立地为 $-OH$ 。在实施例中, R^{103} 独立地为卤素。在实施例中, R^{103} 独立地为 $-CN$ 。在实施例中, R^{103} 独立地为氧代。在实施例中, R^{103} 独立地为 $-CF_3$ 。在实施例中, R^{103} 独立地为 $-COOH$ 。在实施例中, R^{103} 独立地为 $-CONH_2$ 。在实施例中, R^{103} 独立地为 $-F$ 。在实施例中, R^{103} 独立地为 $-Cl$ 。在实施例中, R^{103} 独立地为 $-Br$ 。在实施例中, R^{103} 独立地为 $-I$ 。

[0300] R^{103A} 独立地为氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、 R^{103B} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{103B} 取代的或未经取代的杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{103B} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{103B} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{103B} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或 R^{103B} 取代的或未经取代的杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0301] R^{103B} 独立地为氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、未经取代的烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、未经取代的杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0302] 在实施例中, L^{104} 独立地为键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基。

[0303] 在实施例中, L^{104} 为键、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、经取代的或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代的或未经取代的亚杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、经取代的或未经取代的亚环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的或未经取代的亚杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、经取代的或未经取代的亚芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基)或经取代的或未经取代的亚杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0304] 在实例中, L^{104} 为键、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取

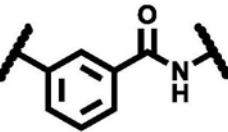
代)或未经取代的亚芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基)或经取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

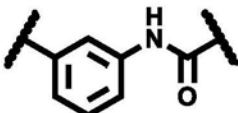
[0305] 在实施例中,经取代的 L^{104} (例如,经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代 L^{104} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被1到10个取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被1到10个低级取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被1到5个取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被1到5个低级取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{104} 被取代时,其被低级取代基取代。

[0306] 在实施例中, L^{104} 为键、-NH-、-NR ^{104} -、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、 R^{104} 取代的或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{104} 取代的或未经取代的亚杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{104} 取代的或未经取代的亚环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{104} 取代的或未经取代的亚杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{104} 取代的或未经取代的亚芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基)或 R^{104} 取代的或未经取代的亚杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中, L^{104} 为键。在实施例中, L^{104} 为-NH-。在实施例中, L^{104} 为-NR ^{104} -。在实施例中, L^{104} 为-S-。在实施例中, L^{104} 为-O-。在实施例中, L^{104} 为-C(O)-。在实施例中, L^{104} 为-C(O)O-。在实施例中, L^{104} 为-OC(O)-。在实施例中, L^{104} 为-NHC(O)-。在实施例中, L^{104} 为-C(O)NH-。在实施例中, L^{104} 为-NHC(O)NH-。在实施例中, L^{104} 为-NHC(NH)NH-。在实施例中, L^{104} 为-C(S)-。在实施例中, L^{104} 为 R^{104} 取代的或未经取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为 R^{104} 取代的或未经取代的2到20元亚杂烷基。在实施例中, L^{104} 为 R^{104} 取代的或未经取代的 C_3-C_8 亚环烷基。在实施例中, L^{104} 为 R^{104} 取代的或未经取代的3到8元亚杂环烷基。在实施例中, L^{104} 为 R^{104} 取代的或未经取代的 C_6-C_{10} 亚芳基。在实施例中, L^{104} 为未经取代的亚苯基。在实施例中, L^{104} 为 R^{104} 取代的或未经取代的5到10元亚杂芳基。

[0307] 在实施例中, L^{104} 为-(CH $_2$ CH $_2$ O) $_e$ -。在实施例中, L^{104} 为-(CH $_2$ O) $_e$ -。在实施例中, L^{104} 为-(CH $_2$) $_e$ -。在实施例中, L^{104} 为-(CH $_2$) $_e$ -NH-。在实施例中, L^{104} 为-(未经取代的亚苯基)-。在

实施例中, L^{104} 为。在实施例中, L^{104} 为-(未经取代的亚苯基)-C(O)NH-。在实施

例中, L^{104} 为。在实施例中, L^{104} 为-(未经取代的亚苯基)-NHC(O)-。在实施

例中, L^{104} 为  符号e为0至8的整数。在实施例中,e为3。在实施例中,e为1。

在实施例中,e为2。

[0308] R^{104} 独立地为氧代、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 R^{104A} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1 - C_{20} 、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{104A} 取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{104A} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{104A} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{104A} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或 R^{104A} 取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

[0309] 在实施例中, R^{104} 独立地为 $-\text{NH}_2$ 。在实施例中, R^{104} 独立地为 $-\text{OH}$ 。在实施例中, R^{104} 独立地为卤素。在实施例中, R^{104} 独立地为 $-\text{CN}$ 。在实施例中, R^{104} 独立地为氧代。在实施例中, R^{104} 独立地为 $-\text{CF}_3$ 。在实施例中, R^{104} 独立地为 $-\text{COOH}$ 。在实施例中, R^{104} 独立地为 $-\text{CONH}_2$ 。在实施例中, R^{104} 独立地为 $-\text{F}$ 。在实施例中, R^{104} 独立地为 $-\text{Cl}$ 。在实施例中, R^{104} 独立地为 $-\text{Br}$ 。在实施例中, R^{104} 独立地为 $-\text{I}$ 。

[0310] R^{104A} 独立地为氧代、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 R^{104B} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1 - C_{20} 、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{104B} 取代的或未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{104B} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{104B} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{104B} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或 R^{104B} 取代的或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

[0311] R^{104B} 独立地为氧代、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、未经取代的烷基(例如, C_1 - C_{20} 、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

[0312] 在实施例中, L^{105} 独立地为键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基。

[0313] 在实施例中, L^{105} 为键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、经取代的或未经取代的亚烷基(例如, C_1 - C_{20} 、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、经取代的或未经取代的亚杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10

元、2到8元、2到6元或2到4元)、经取代的或未经取代的亚环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的或未经取代的亚杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、经取代的或未经取代的亚芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基)或经取代的或未经取代的亚杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0314] 在实例中, L^{105} 为键、-NH-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基)或经取代的(例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0315] 在实施例中, 经取代的 L^{105} (例如, 经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代; 其中如果经取代 L^{105} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代; 则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被至少一个取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被至少一个低级取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被1到10个取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被1到10个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被1到10个低级取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被1到5个取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被1到5个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被1到5个低级取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 L^{105} 被取代时, 其被低级取代基取代。

[0316] 在实施例中, L^{105} 为键、-NH-、-NR¹⁰⁵-、-S-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(S)-、 R^{105} 取代的或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{105} 取代的或未经取代的亚杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{105} 取代的或未经取代的亚环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{105} 取代的或未经取代的亚杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{105} 取代的或未经取代的亚芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或亚苯基)或 R^{105} 取代的或未经取代的亚杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。在实施例中, L^{105} 为键。在实施例中, L^{105} 为-NH-。在实施例中, L^{105} 为-NR¹⁰⁵-。在实施例中, L^{105} 为-S-。在实施例中, L^{105} 为-O-。在实施例中, L^{105} 为-C(O)-。在实施例中, L^{105} 为-C(O)O-。在实施例中, L^{105} 为-OC(O)-。在实施例中, L^{105} 为-NHC(O)-。在实施例中, L^{105} 为-C(O)NH-。在实施例中, L^{105} 为-NHC(O)NH-。在实施例中, L^{105} 为-NHC(NH)NH-。在实施例中, L^{105} 为-C(S)-。在实施例中, L^{105} 为 R^{105} 取代的或未经取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^{105} 为 R^{105} 取代的或未经取代的2到20元亚杂烷基。在实施例中, L^{105} 为oxo取

代的2到20元亚杂烷基。在实施例中, L^{105} 为 R^{105} 取代的或未经取代的 C_3 - C_8 亚环烷基。在实施例中, L^{105} 为 R^{105} 取代的或未经取代的3到8元亚杂环烷基。在实施例中, L^{105} 为 oxo 取代的3到8元亚杂环烷基。在实施例中, L^{105} 为 R^{105} 取代的或未经取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基。在实施例中, L^{105} 为 R^{105} 取代的或未经取代的5到10元亚杂芳基。在实施例中, L^{105} 为 oxo 取代的5到10元亚杂芳基。

[0317] 在实施例中, L^{105} 为 $-(CH_2CH_2O)_f-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-(CH_2O)_f-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-(CH_2)_f-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-(CH_2)_f-NH-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-C(O)NH(CH_2)_f-NH-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-(CH_2CH_2O)_f--(CH_2)_g-NH-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-(CH_2)_g-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-(CH_2)_g-NH-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-NHC(O)-(CH_2)_f-NH-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-NHC(O)-(CH_2)_f-NH-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-NHC(O)-(CH_2CH_2O)_f-(CH_2)_g-NH-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-NHC(O)-(CH_2)_g-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-NHC(O)-(CH_2)_g-NH-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-C(O)NH(CH_2)_f-NH-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-C(O)NH-(CH_2CH_2O)_f--(CH_2)_g-NH-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-C(O)NH-(CH_2)_g-$ 。在实施例中, L^{105} 为 $-C(O)NH-(CH_2)_g-NH-$ 。符号 f 为0到8的整数。在实施例中, f 为3。在实施例中, f 为1。在实施例中, f 为2。在实施例中, f 为0。符号 g 为0到8的整数。在实施例中, g 为3。在实施例中, g 为1。在实施例中, g 为2。在实施例中, g 为0。

[0318] R^{105} 独立地为氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、 R^{105A} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1 - C_{20} 、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{105A} 取代的或未经取代的杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{105A} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{105A} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{105A} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或 R^{105A} 取代的或未经取代的杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0319] 在实施例中, R^{105} 独立地为 $-NH_2$ 。在实施例中, R^{105} 独立地为 $-OH$ 。在实施例中, R^{105} 独立地为卤素。在实施例中, R^{105} 独立地为 $-CN$ 。在实施例中, R^{105} 独立地为氧代。在实施例中, R^{105} 独立地为 $-CF_3$ 。在实施例中, R^{105} 独立地为 $-COOH$ 。在实施例中, R^{105} 独立地为 $-CONH_2$ 。在实施例中, R^{105} 独立地为 $-F$ 。在实施例中, R^{105} 独立地为 $-Cl$ 。在实施例中, R^{105} 独立地为 $-Br$ 。在实施例中, R^{105} 独立地为 $-I$ 。

[0320] R^{105A} 独立地为氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、 R^{105B} 取代的或未经取代的烷基(例如, C_1 - C_{20} 、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{105B} 取代的或未经取代的杂烷基(例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{105B} 取代的或未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{105B} 取代的或未经取代的杂环烷基(例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{105B} 取代的或未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或 R^{105B} 取代的或未经取代的杂芳基(例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0321] R^{105B} 独立地为氧代、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、未经

取代的烷基(例如, C_1-C_{20} 、 $C_{10}-C_{20}$ 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、未经取代的杂烷基(例如,2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3到8元、3到6元或5到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 、 C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5到10元、5到9元或5到6元)。

[0322] 在实施例中, L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基。

[0323] 在实施例中, L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基;并且 R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[0324] 在实施例中, L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1-C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基。

[0325] 在实施例中, L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基。

[0326] 在实施例中, L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基。

[0327] 在实施例中, L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基。

[0328] 在实施例中, L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1-C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基; L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基; L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基; L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基;并且 R^{102} 为未经取代的 C_1-C_4 烷基;并且 R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

[0329] 在实施例中, L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基。

[0330] 在实施例中, L^{104} 为未经取代的亚苯基。

[0331] 在实施例中, L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基; L^{104} 为未经取代的亚苯基;并且 R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[0332] 在实施例中, L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1-C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基。

[0333] 在实施例中, L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基。

[0334] 在实施例中, L^{104} 独立地为未经取代的亚苯基。

[0335] 在实施例中, L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基。

[0336] 在实施例中, L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1-C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基; L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基; L^{104}

独立地为未经取代的亚苯基; L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基; 并且 R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基; 并且 R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

[0337] 在实施例中, L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基; 并且 R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0338] 在实施例中, L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基。

[0339] 在实施例中, R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0340] 在实施例中, L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基; L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基; L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基; L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基; 并且 R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施例中, L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基。在实施例中, L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基。在实施例中, L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基。在实施例中, L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基。

[0341] 在实施例中, L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基; L^{104} 为未经取代的亚苯基; 并且 R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施例中, L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基。在实施例中, L^{104} 为未经取代的亚苯基。

[0342] 在实施例中, R^{102} 独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-N₃、 R^{102B} 取代的或未经取代的烷基 (例如, C_1 - C_{20} 、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{102B} 取代的或未经取代的杂烷基 (例如, 2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元)、 R^{102B} 取代的或未经取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{102B} 取代的或未经取代的杂环烷基 (例如, 3到8元、3到6元或5到6元)、 R^{102B} 取代的或未经取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 、 C_{10} 或苯基) 或 R^{102B} 取代的或未经取代的杂芳基 (例如, 5到10元、5到9元或5到6元)。

[0343] 在实施例中, R^{102} 独立地为未经取代的烷基 (例如, C_1 - C_{20} 、 C_{10} - C_{20} 、 C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)。在实施例中, R^{102} 独立地为未经取代的 C_1 - C_6 烷基。在实施例中, R^{102} 独立地为未经取代的

C₁-C₄烷基。在实施例中，R¹⁰²独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R¹⁰²独立地为未经取代的乙基。在实施例中，R¹⁰²独立地为未经取代的丙基（例如，正丙基或异丙基）。在实施例中，R¹⁰²独立地为未经取代的丁基（例如，正丁基、仲丁基、叔丁基或异丁基）。在实施例中，R¹⁰²独立地为未经取代的叔丁基。在实施例中，R¹⁰²独立地为氢。

[0344] R^{102B}独立地为氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-N₃、R^{102C}取代的或未经取代的烷基（例如，C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄）、R^{102C}取代的或未经取代的杂烷基（例如，2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元）、R^{102C}取代的或未经取代的环烷基（例如，C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆）、R^{102C}取代的或未经取代的杂环烷基（例如，3到8元、3到6元或5到6元）、R^{102C}取代的或未经取代的芳基（例如，C₆-C₁₀、C₁₀或苯基）或R^{102C}取代的或未经取代的杂芳基（例如，5到10元、5到9元或5到6元）。

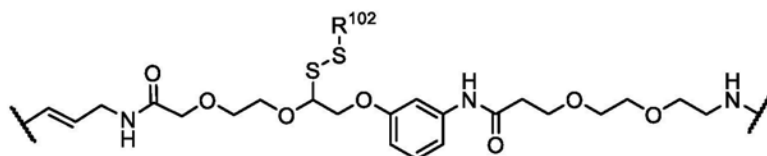
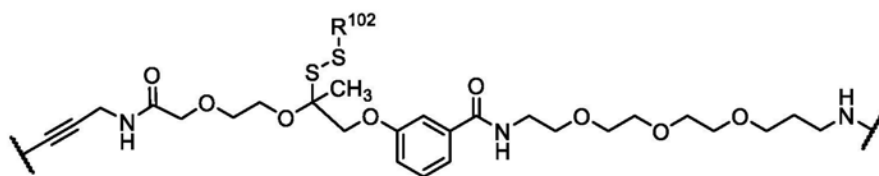
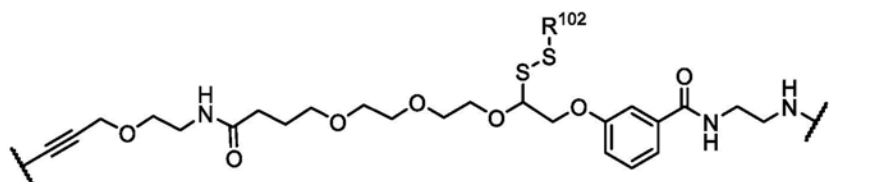
[0345] R^{102C}独立地为氧代、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-N₃、未经取代的烷基（例如，C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄）、未经取代的杂烷基（例如，2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元）、未经取代的环烷基（例如，C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆）、未经取代的杂环烷基（例如，3到8元、3到6元或5到6元）、未经取代的芳基（例如，C₆-C₁₀、C₁₀或苯基）或未经取代的杂芳基（例如，5到10元、5到9元或5到6元）。

[0346] 在实施例中，R^{102a}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、NHNH₂、ONH₂、NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-N₃、未经取代的烷基（例如，C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄）、未经取代的杂烷基（例如，2到20元、8到20元、2到10元、2到8元、2到6元或2到4元）、未经取代的环烷基（例如，C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆）、未经取代的杂环烷基（例如，3到8元、3到6元或5到6元）、未经取代的芳基（例如，C₆-C₁₀、C₁₀或苯基）或未经取代的杂芳基（例如，5到10元、5到9元或5到6元）。在实施例中，R^{102a}独立地为氢或未经取代的烷基（例如，C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄）。

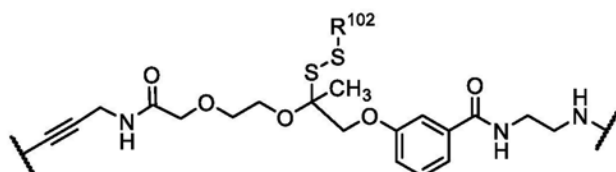
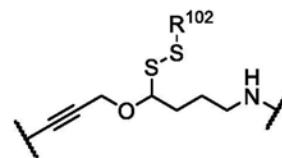
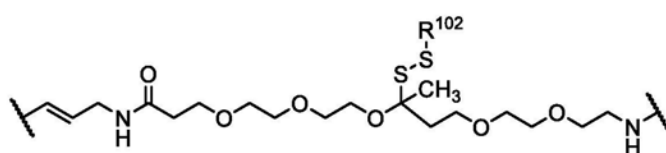
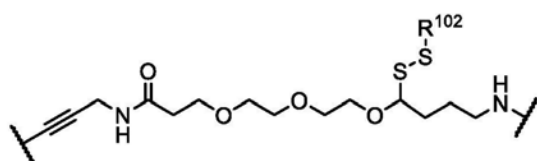
[0347] 在实施例中，R^{102a}独立地为未经取代的烷基（例如，C₁-C₂₀、C₁₀-C₂₀、C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄）。在实施例中，R^{102a}独立地为未经取代的C₁-C₆烷基。在实施例中，R^{102a}独立地为未经取代的C₁-C₄烷基。在实施例中，R^{102a}独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^{102a}独立地为未经取代的叔丁基。在实施例中，R^{102a}独立地为氢。

[0348] 在实施例中，R¹⁰²和R^{102a}独立地为氢或未经取代的烷基。在实施例中，R¹⁰²为未经取代的C₁-C₄烷基。在实施例中，R^{102a}为氢或未经取代的甲基。

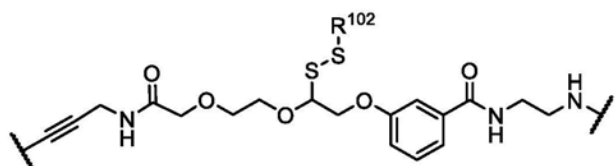
[0349] 在实施例中，-(L¹⁰¹)-OC(SSR¹⁰²)(R^{102a})-(L¹⁰³)-(L¹⁰⁴)-(L¹⁰⁵)-为



[0350]

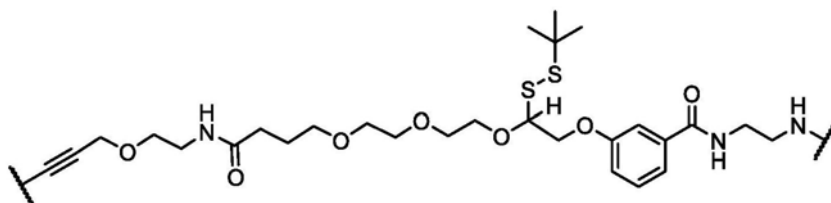


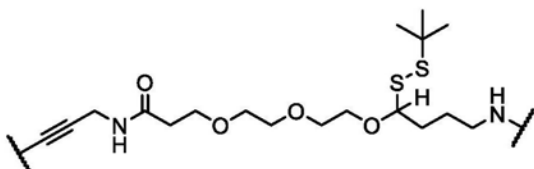
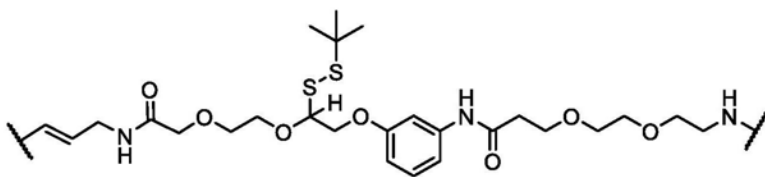
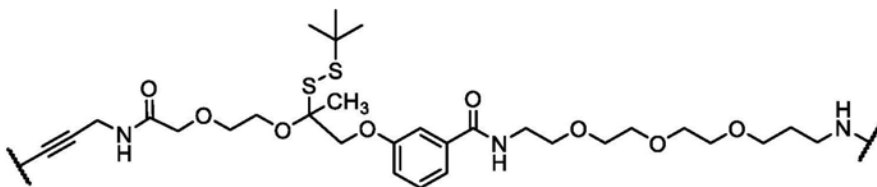
或



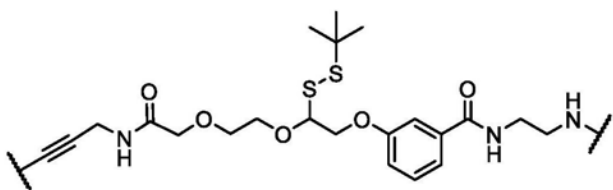
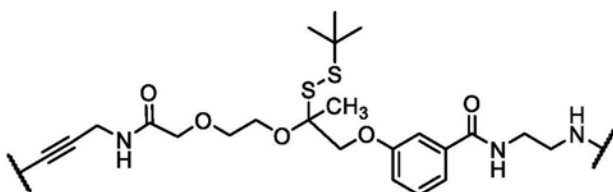
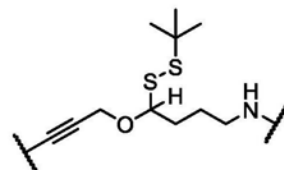
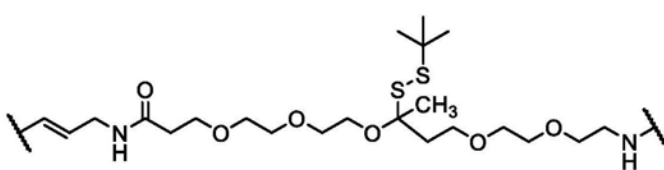
[0351] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

[0352]



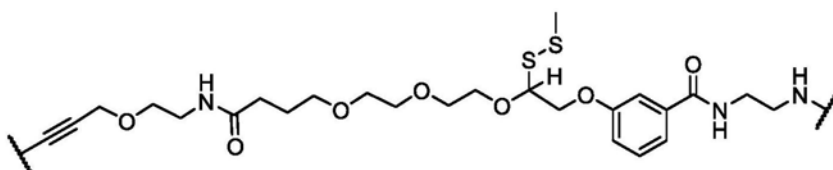


[0353]

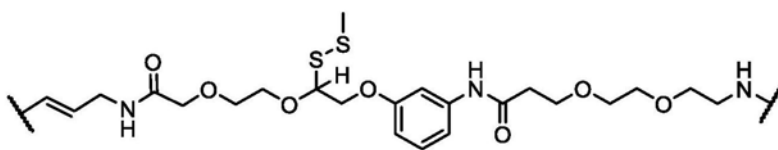
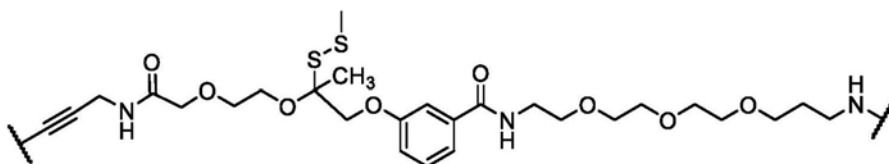


或

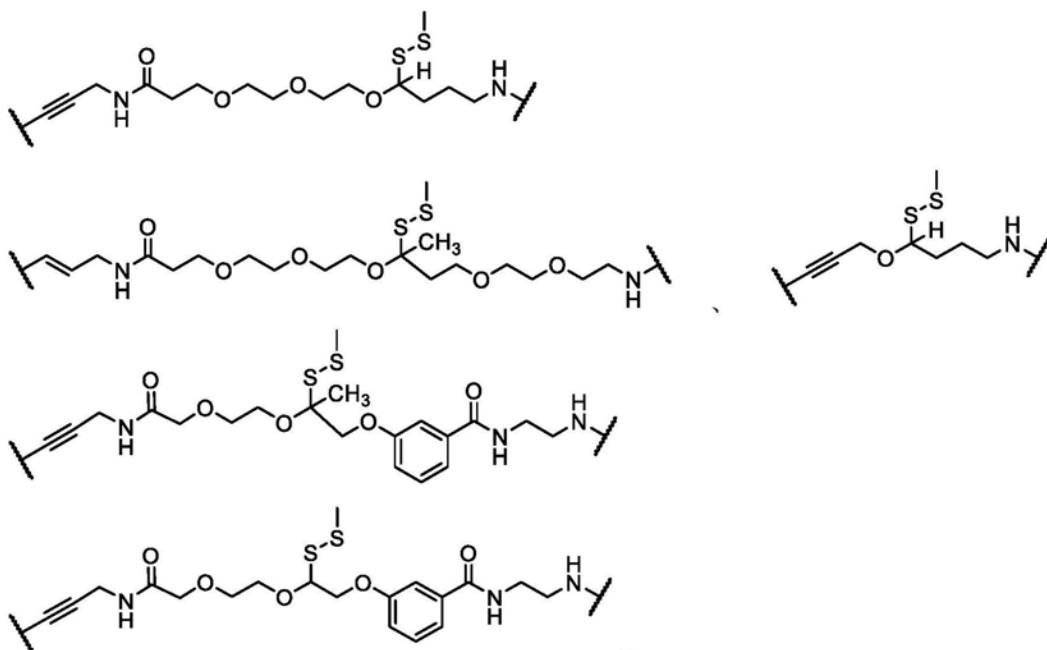
[0354] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



[0355]



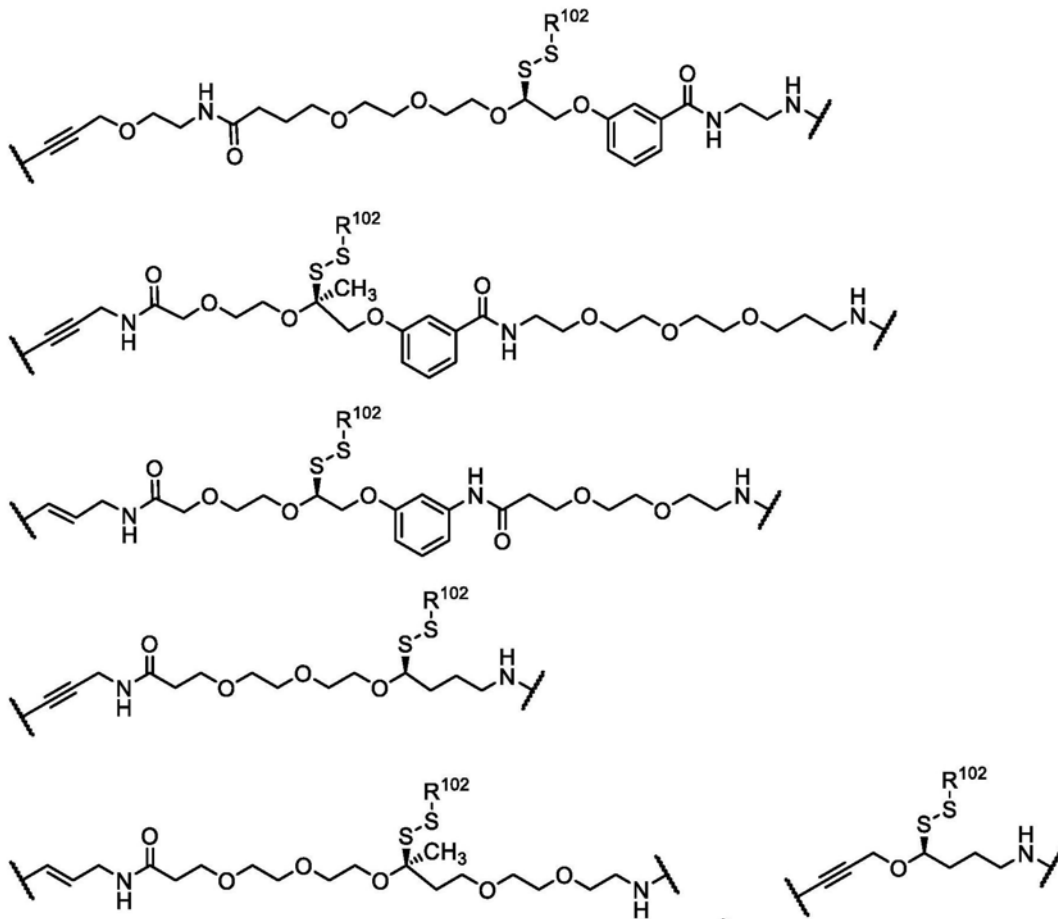
[0356]



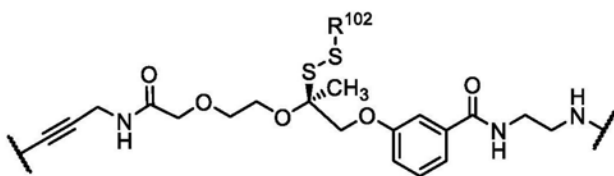
或

[0357] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

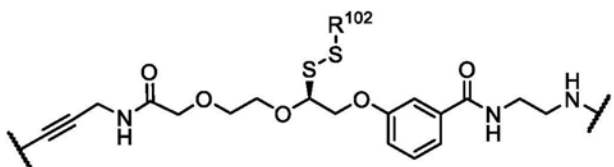
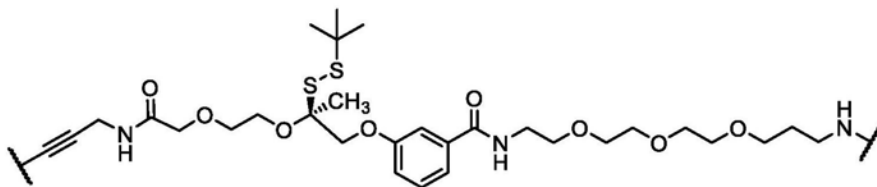
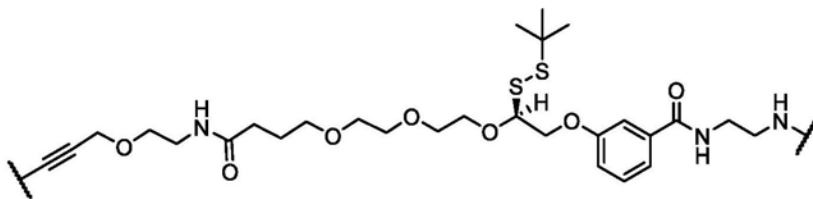
[0358]



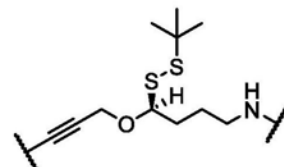
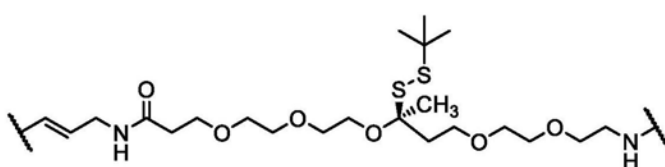
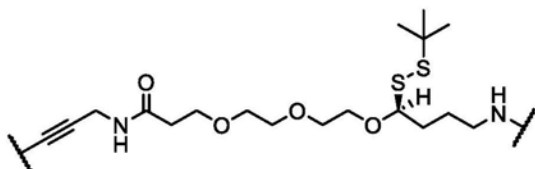
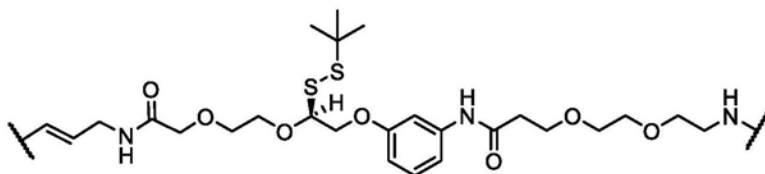
[0359]



或

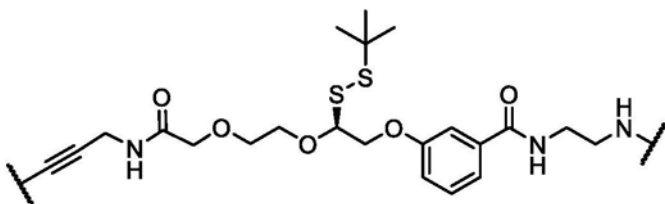
[0360] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

[0361]

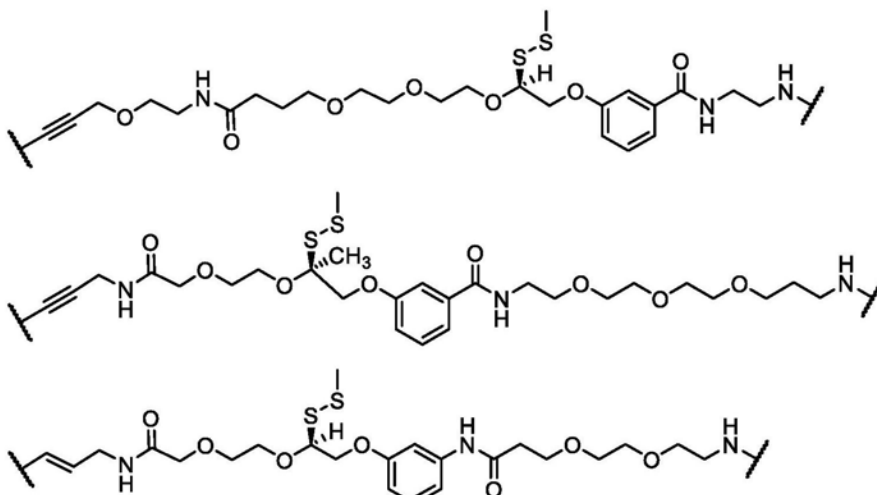


或

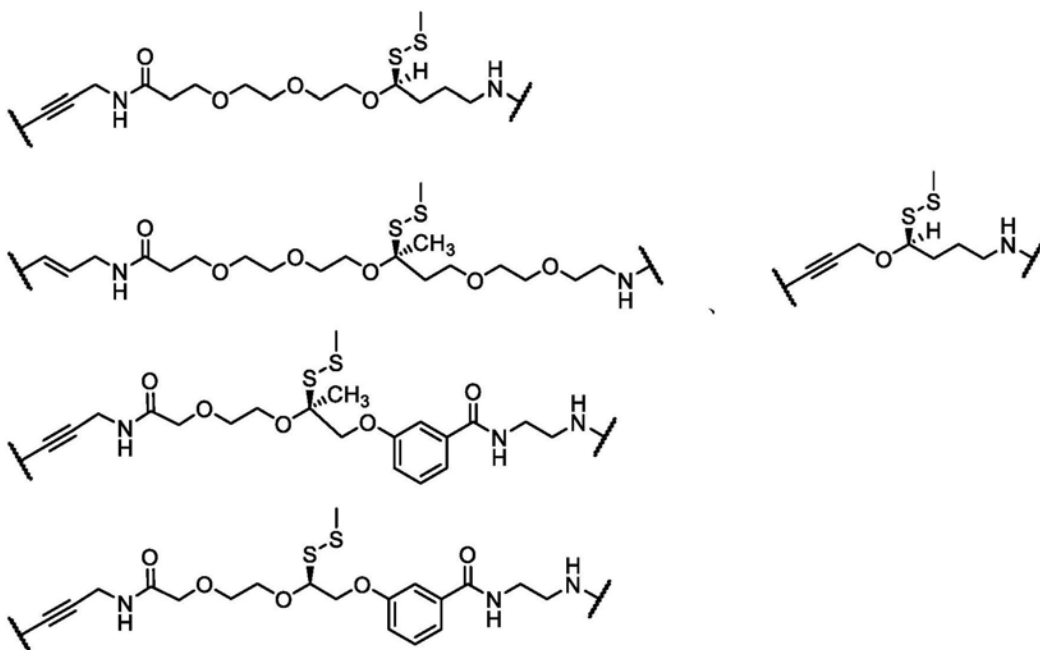
[0362]



[0363] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

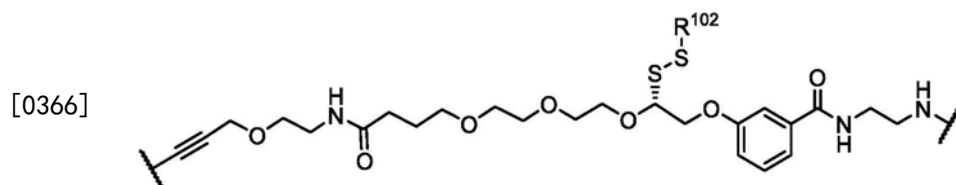


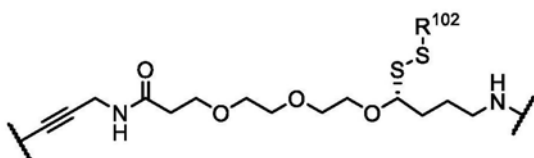
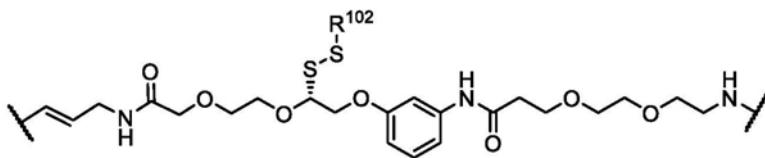
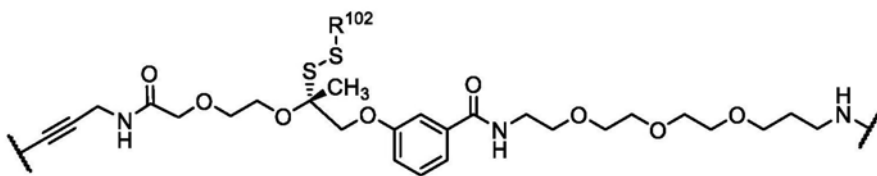
[0364]



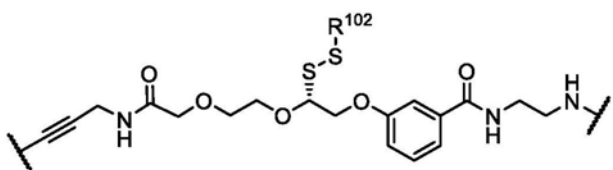
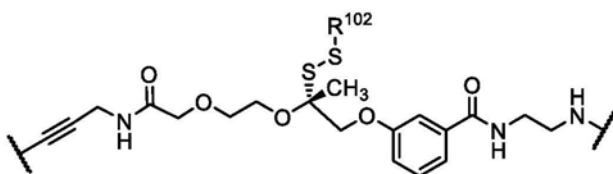
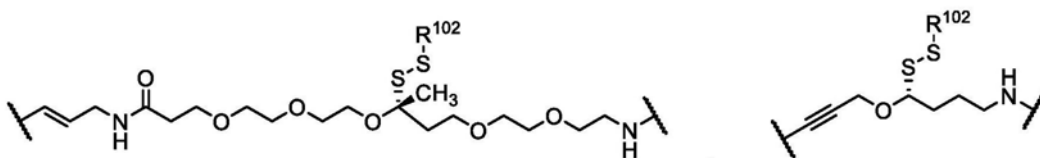
或

[0365] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



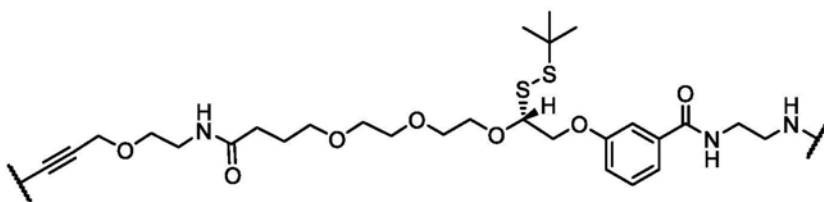


[0367]

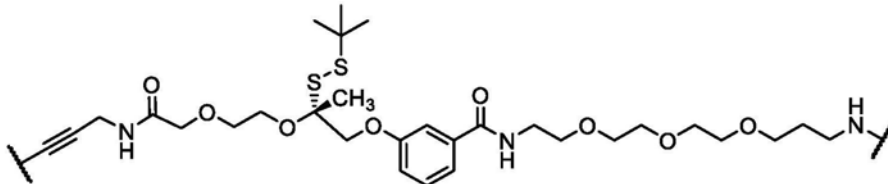


或

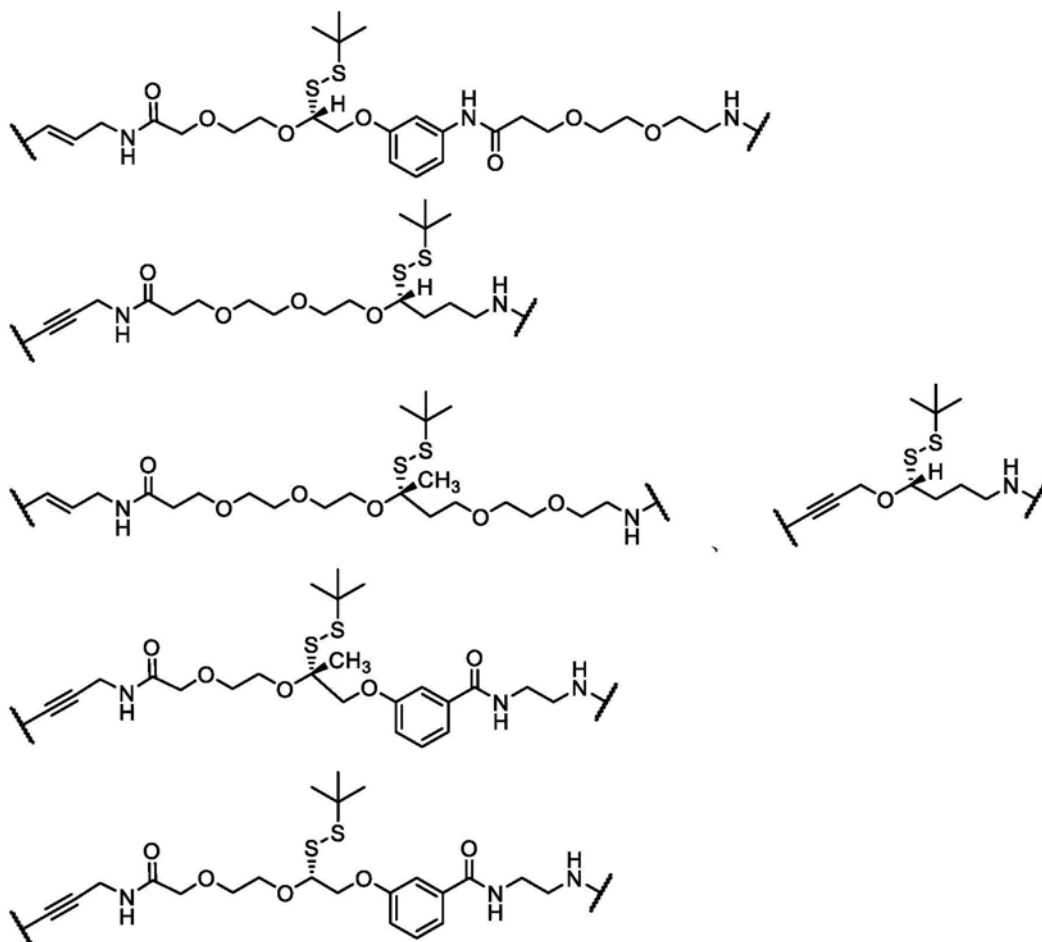
[0368] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



[0369]



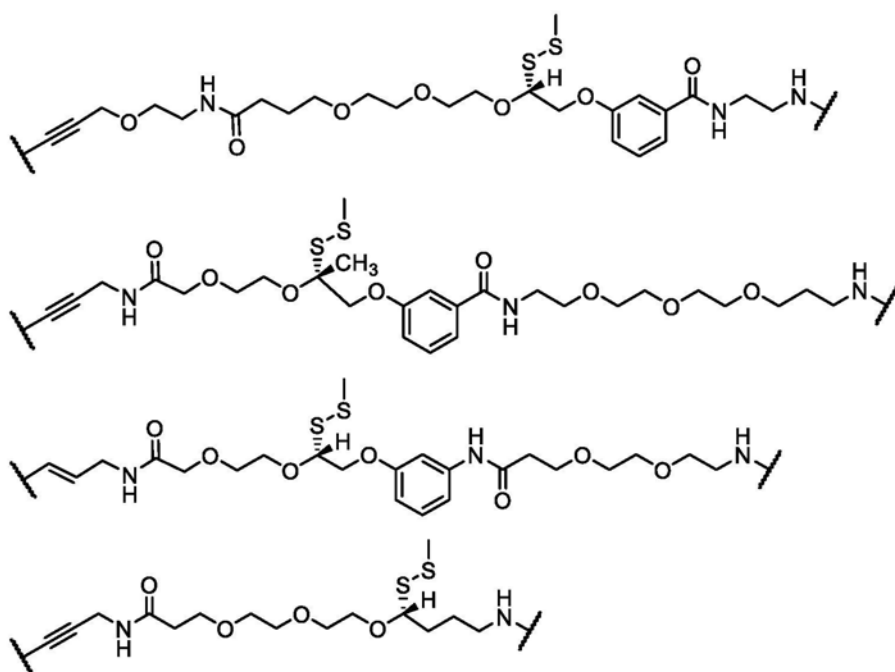
[0370]

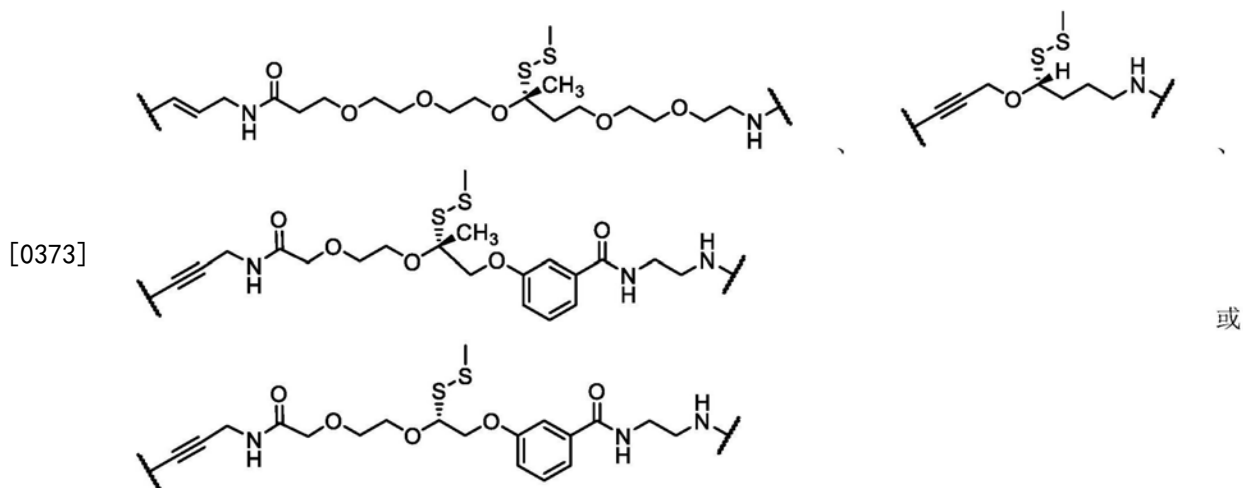


或

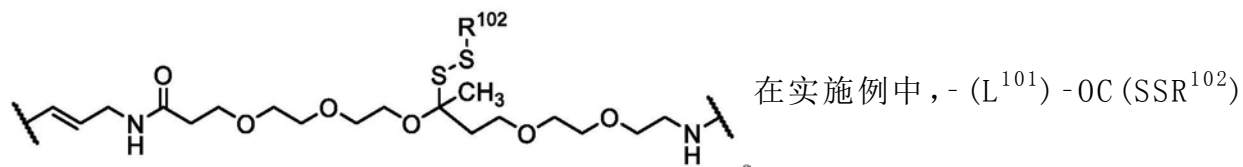
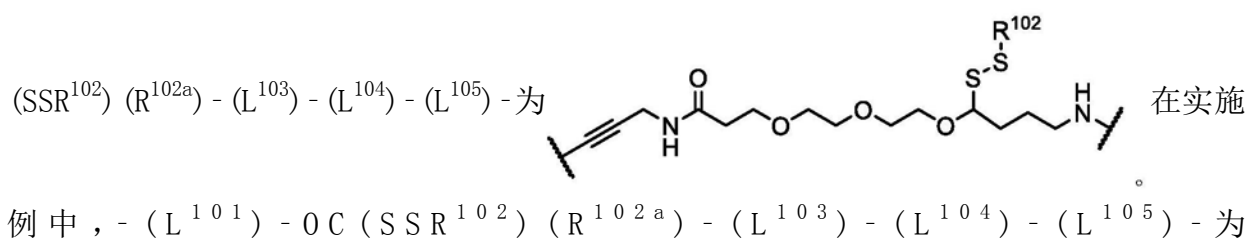
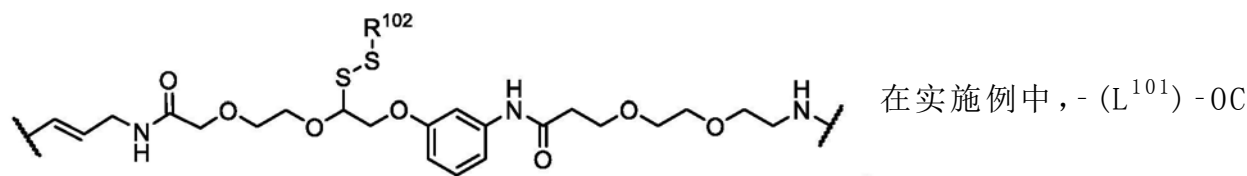
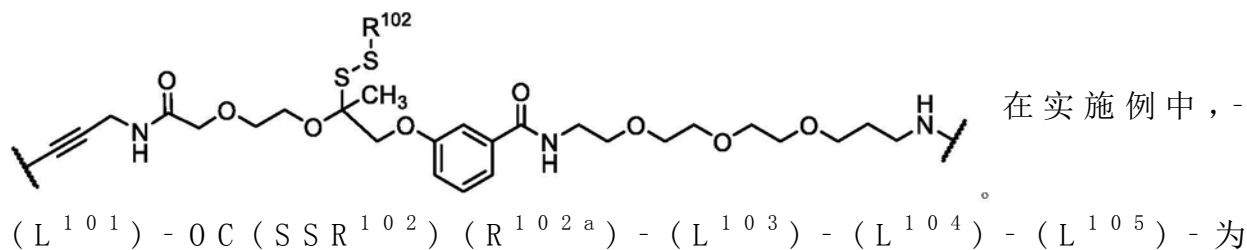
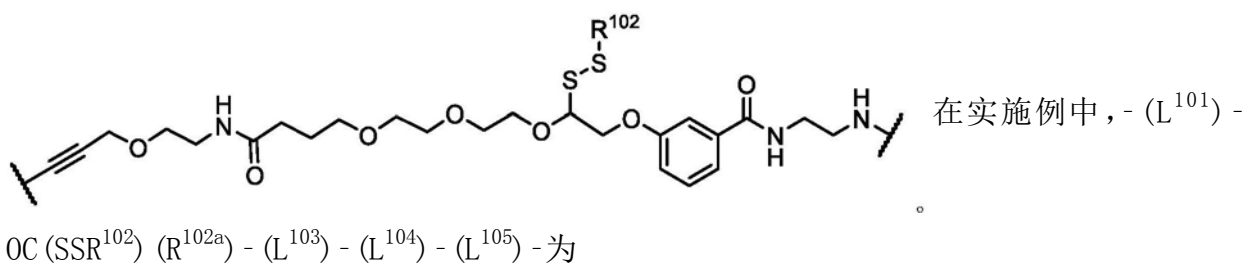
[0371] 在实施例中, - (L¹⁰¹) - OC (SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为

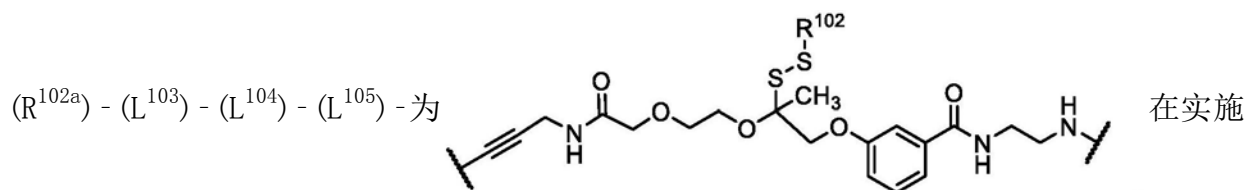
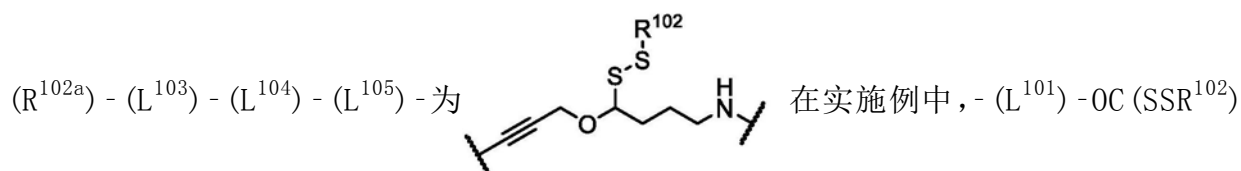
[0372]



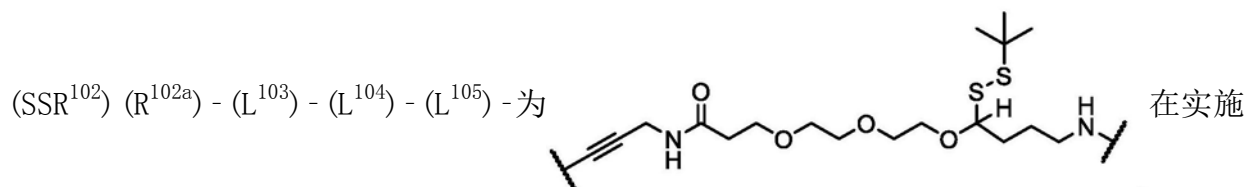
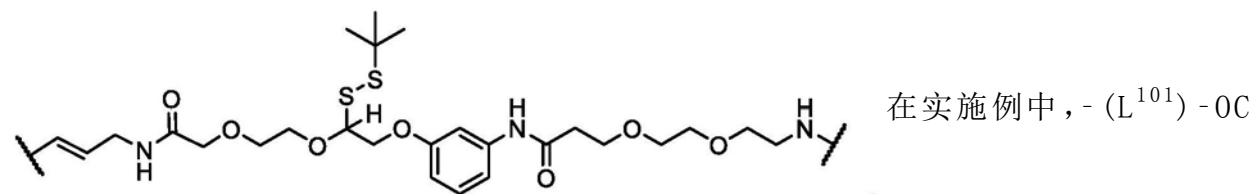
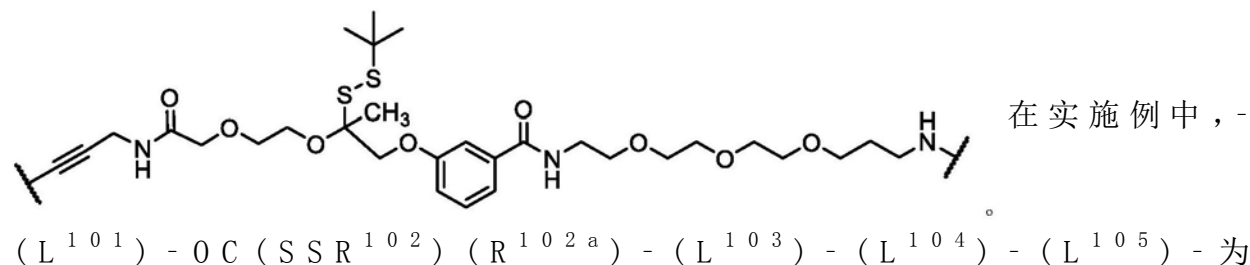
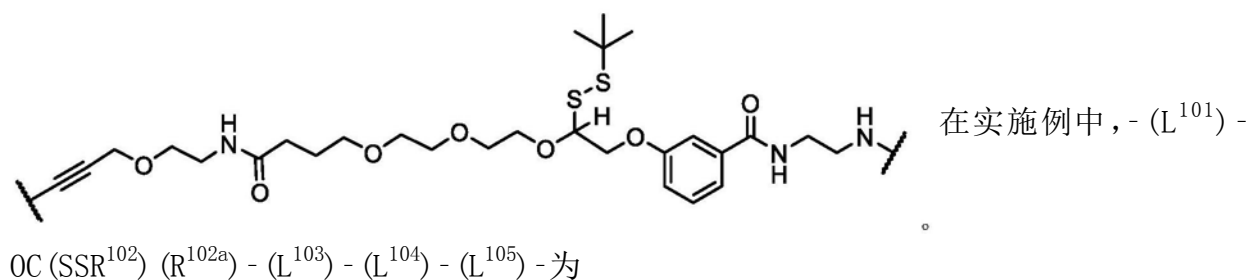
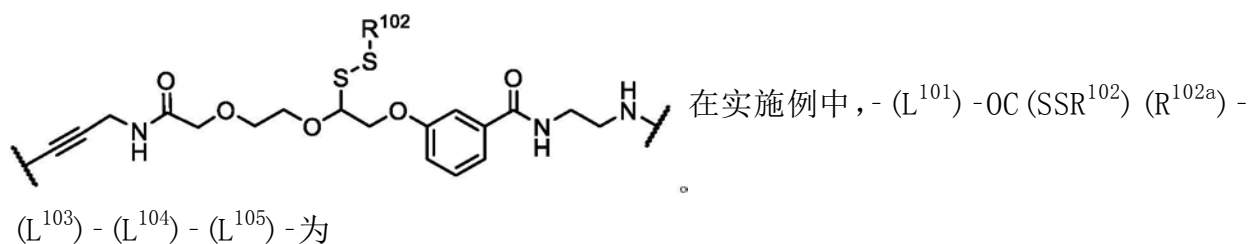


[0374] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

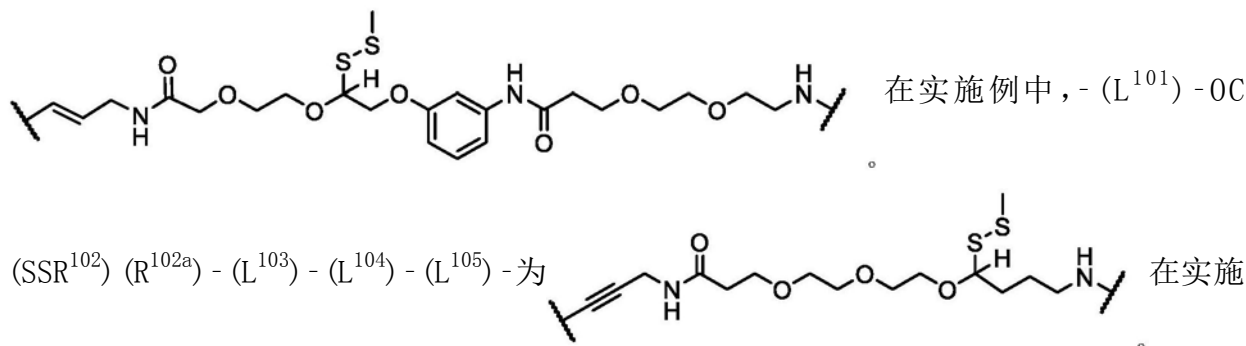
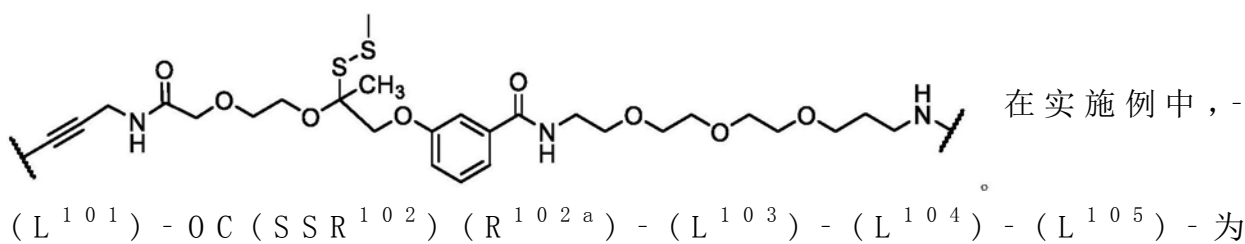
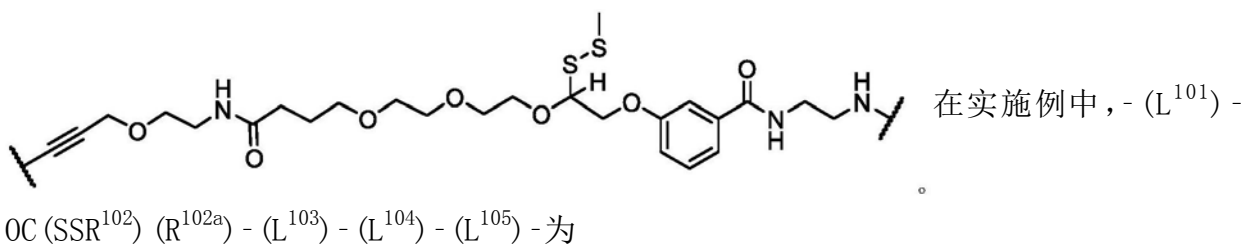
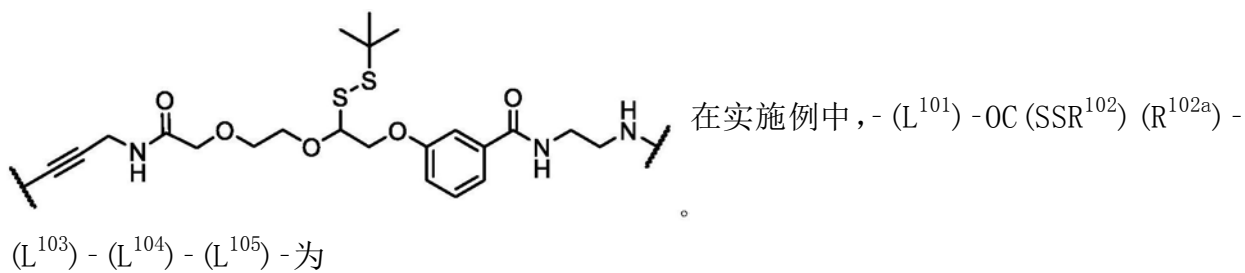
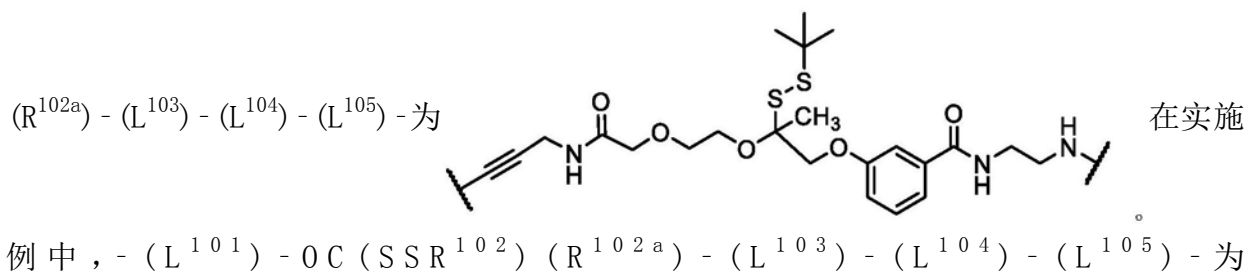
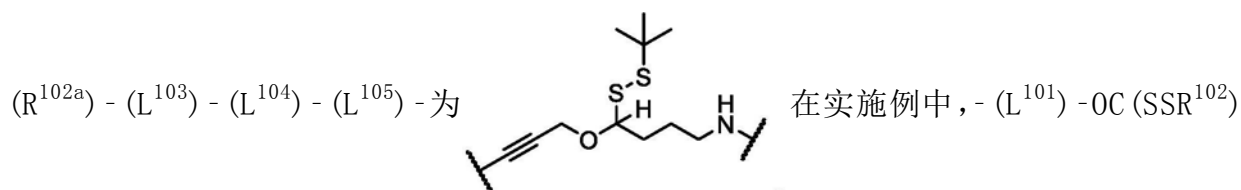
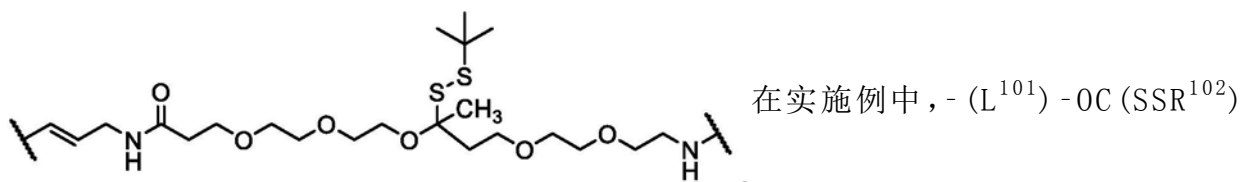




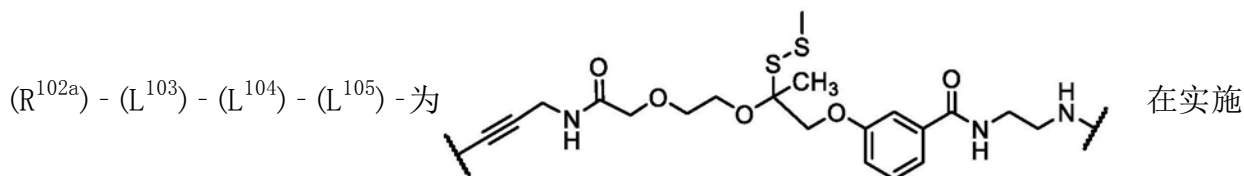
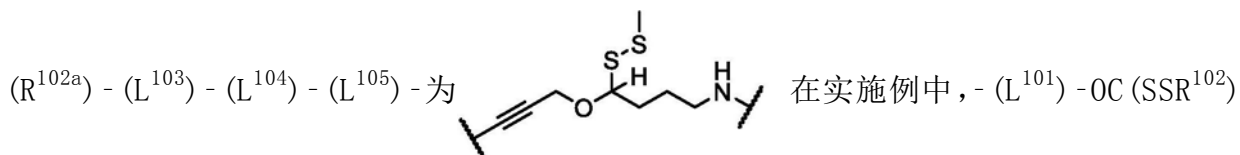
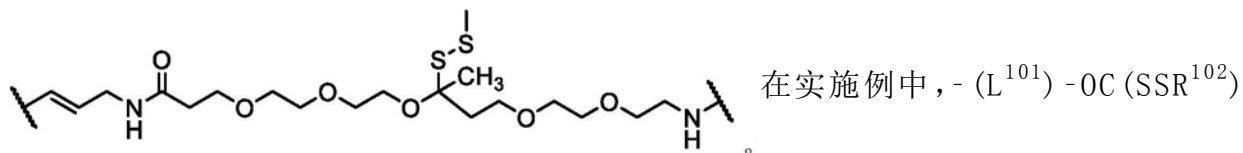
例中, $-(L^{101}) - OC(SSR^{102})$ $(R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105})$ - 为



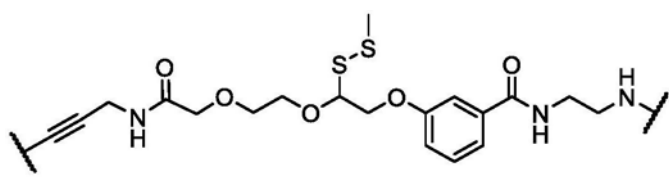
例中, $-(L^{101}) - OC(SSR^{102})$ $(R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105})$ - 为



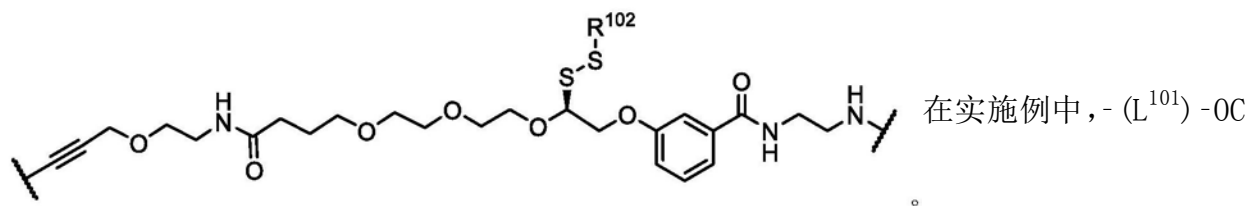
例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



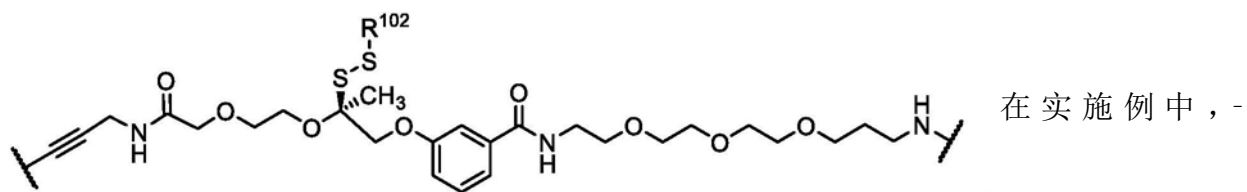
例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



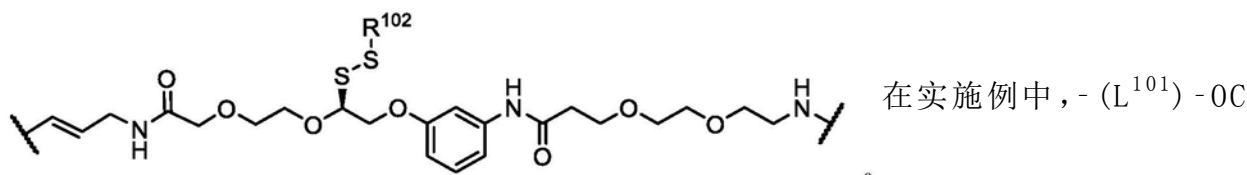
[0375] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



$(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

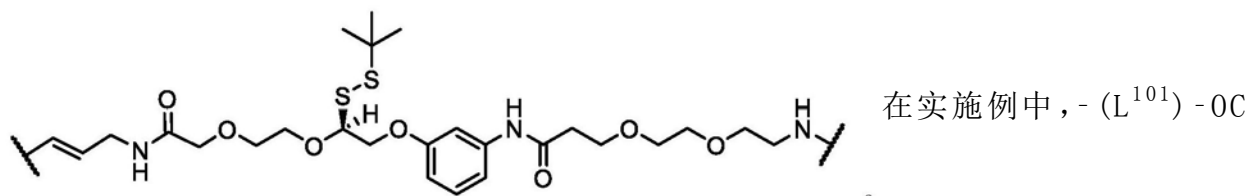
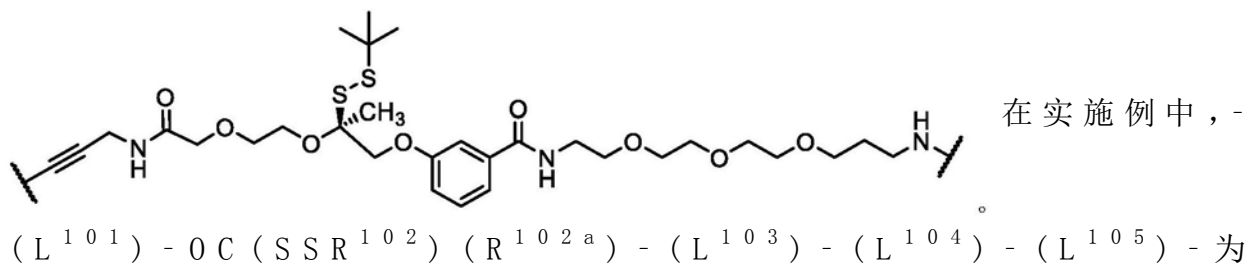
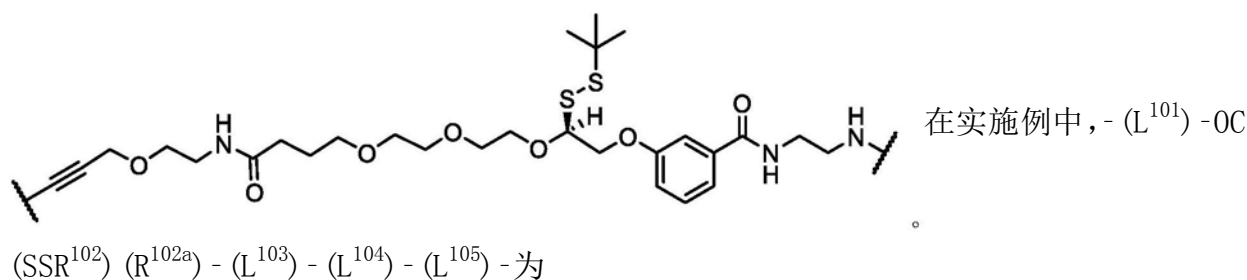
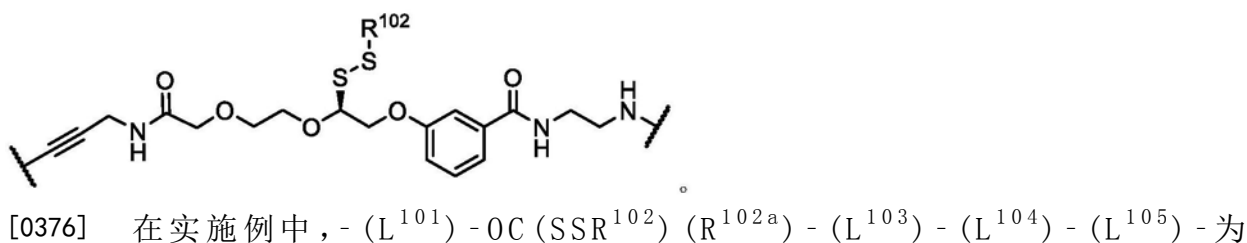
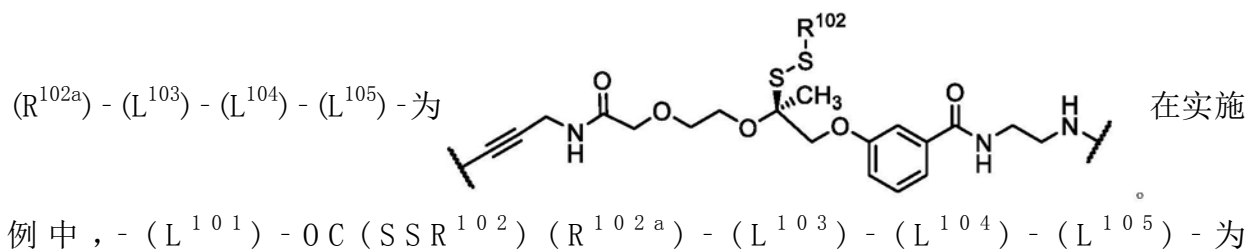
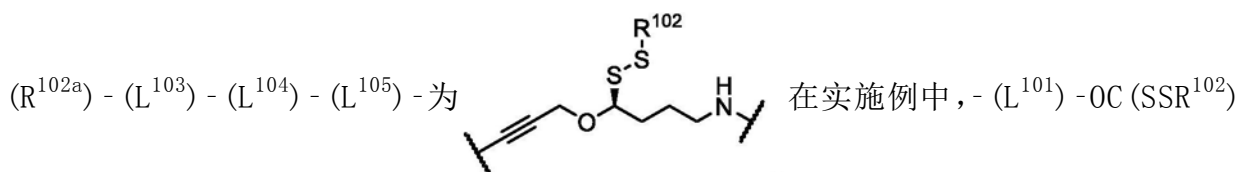
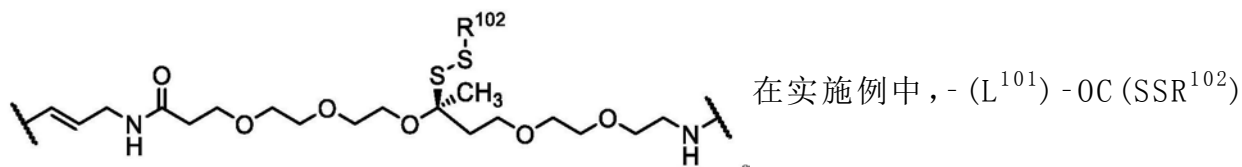


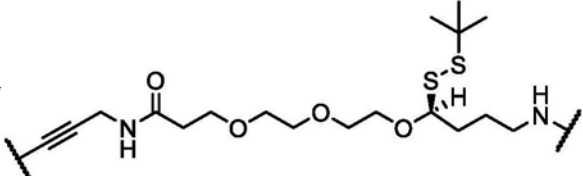
$(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



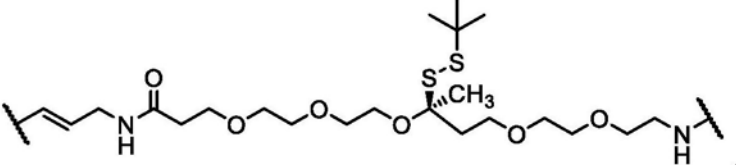
$(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为 在实

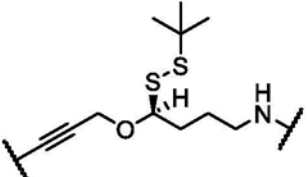
施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

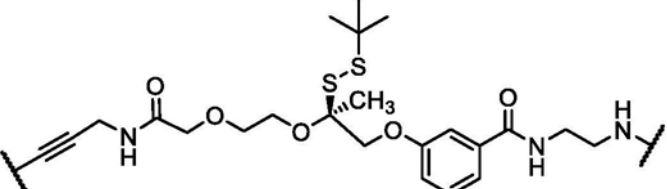


(SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为  在实施

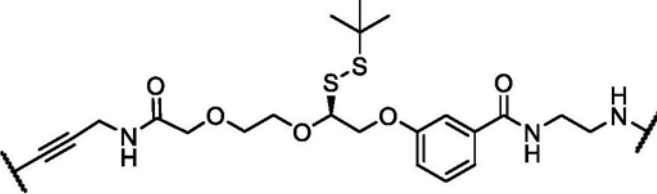
例中, - (L¹⁰¹) - OC (SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为

 在实施例中, - (L¹⁰¹) - OC (SSR¹⁰²)

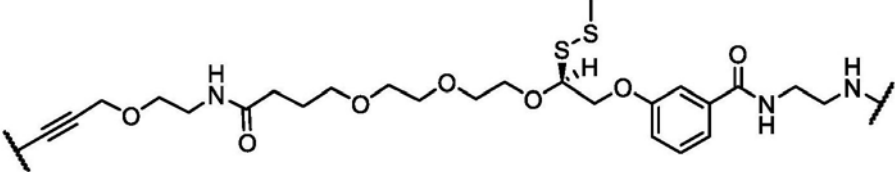
(R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为  在实施例中, - (L¹⁰¹) - OC (SSR¹⁰²)

(R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为  在实施

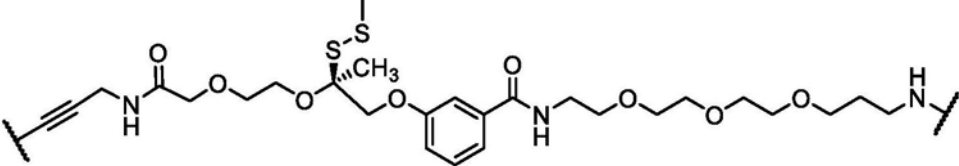
例中, - (L¹⁰¹) - OC (SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为



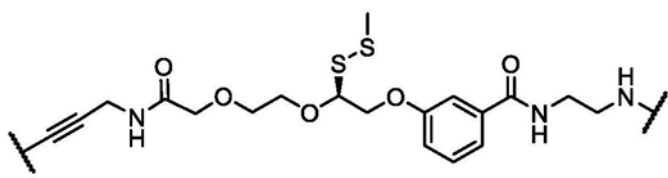
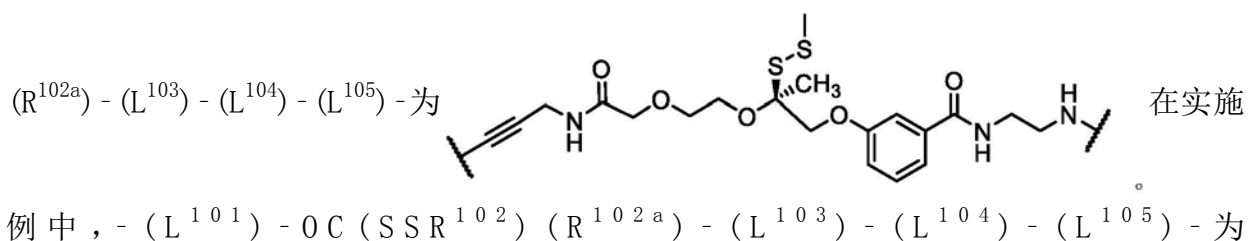
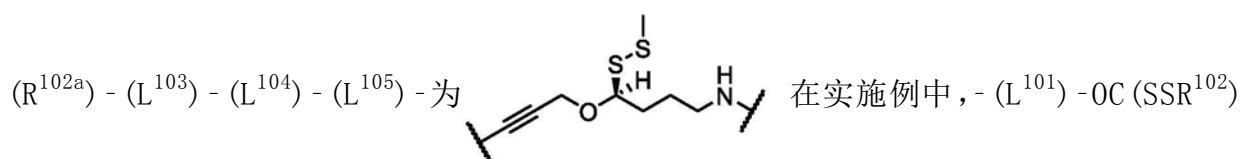
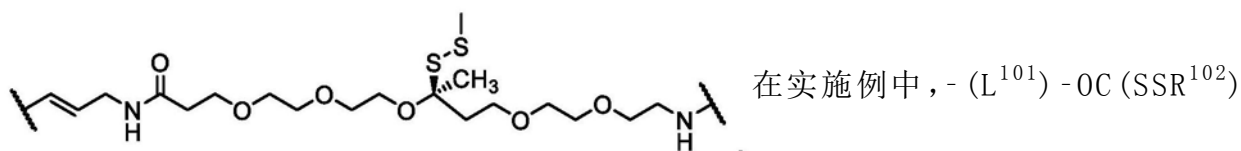
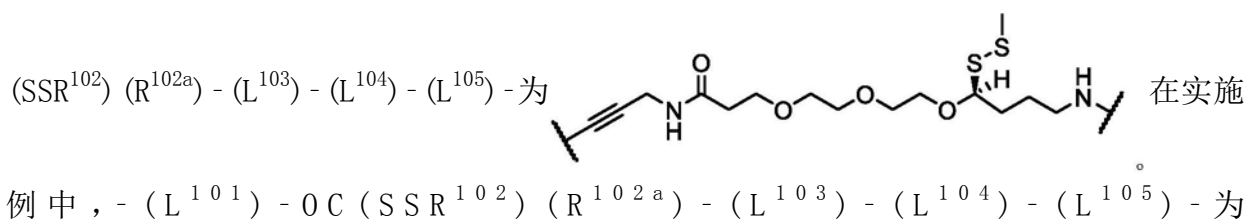
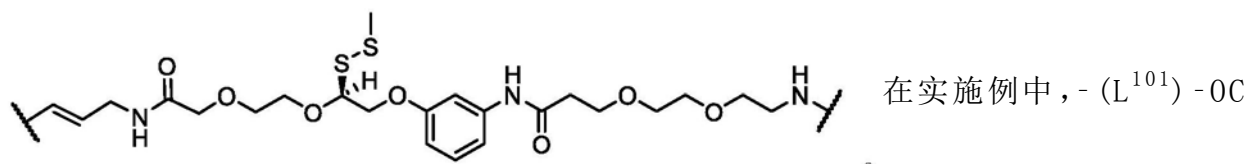
[0377] 在实施例中, - (L¹⁰¹) - OC (SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为

 在实施例中, - (L¹⁰¹) -

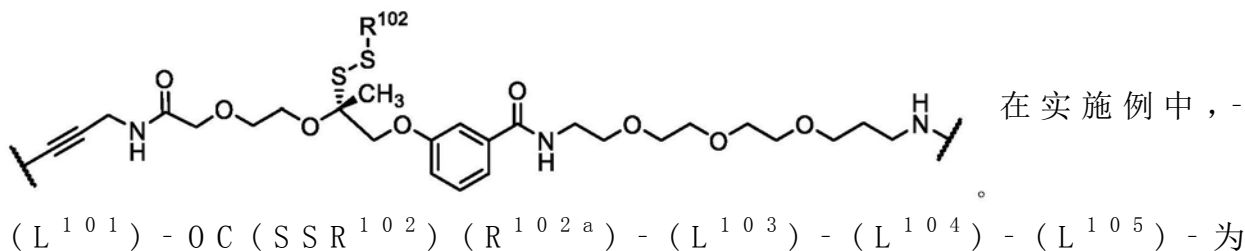
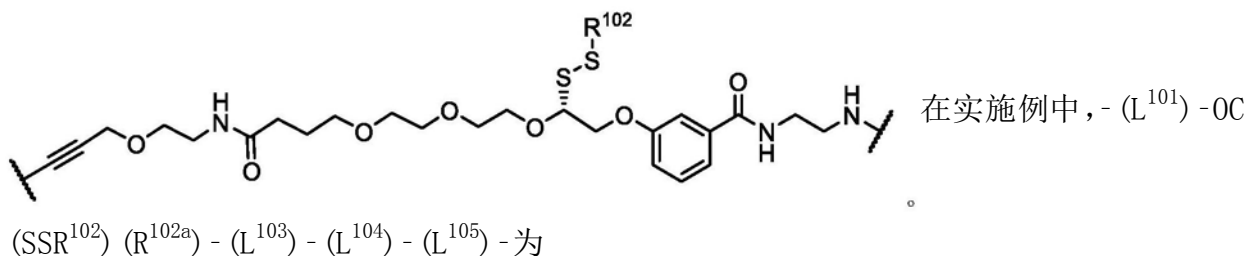
OC (SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为

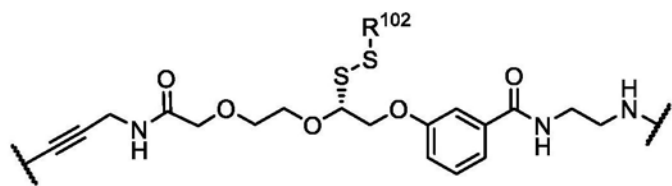
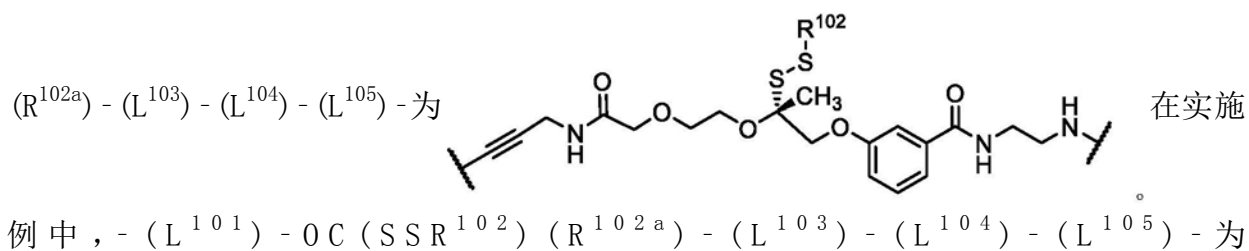
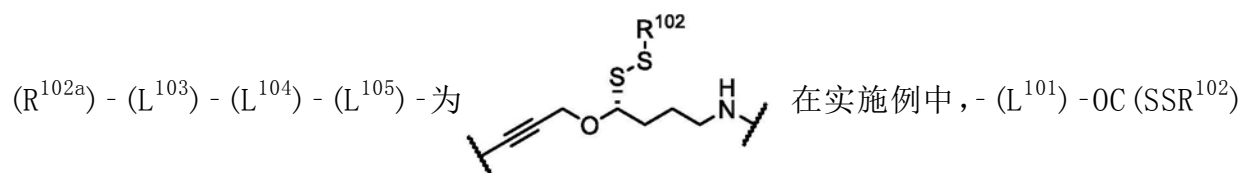
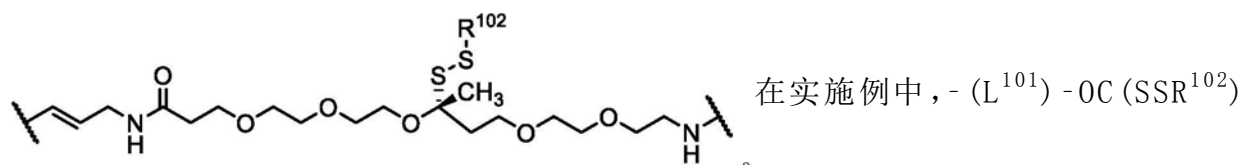
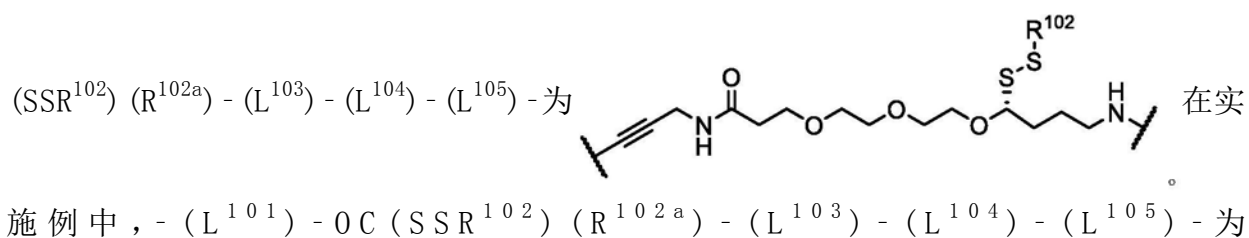
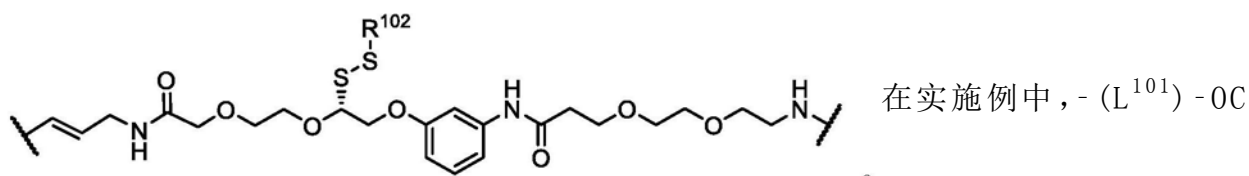
 在实施例中, -

(L¹⁰¹) - OC (SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为

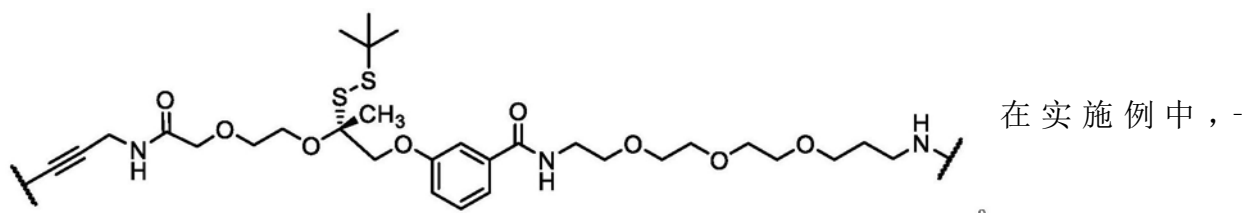
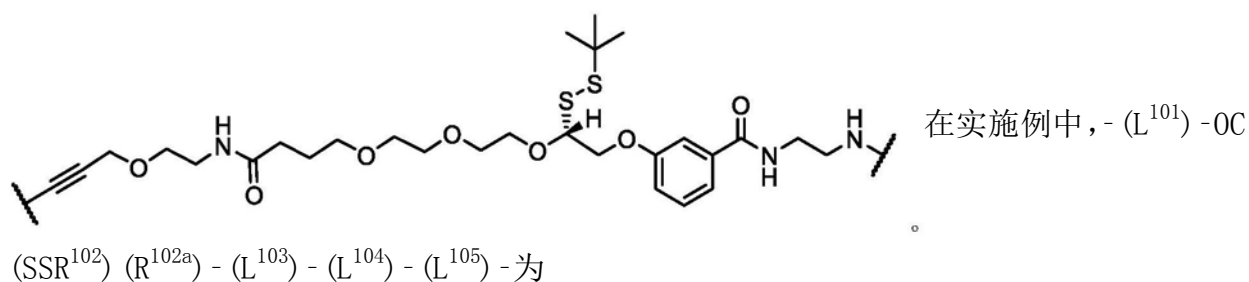


[0378] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

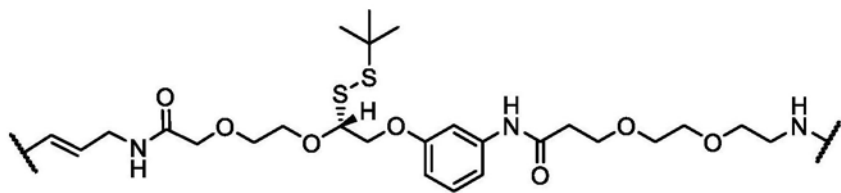




[0379] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SSR^{102}) (R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105}) -$ 为

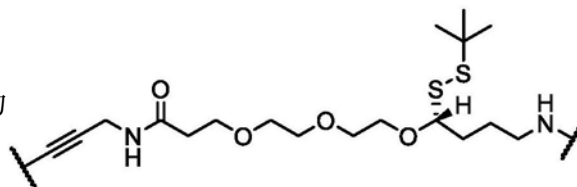


(L¹⁰¹) - OC(SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为



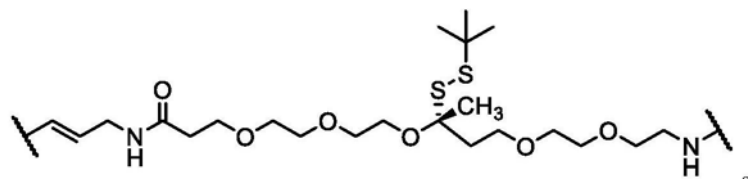
在实施例中, - (L¹⁰¹) - OC

(SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为



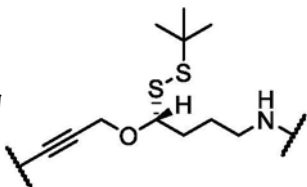
在实施

例中, - (L¹⁰¹) - OC(SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为



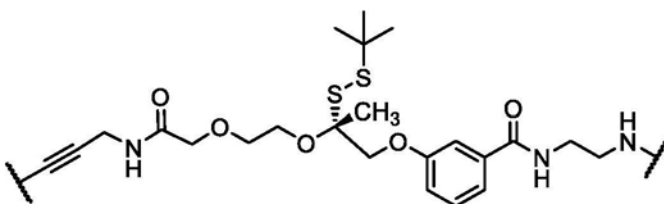
在实施例中, - (L¹⁰¹) - OC(SSR¹⁰²)

(R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为



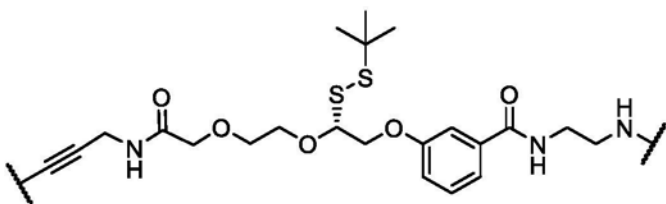
在实施例中, - (L¹⁰¹) - OC(SSR¹⁰²)

(R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为

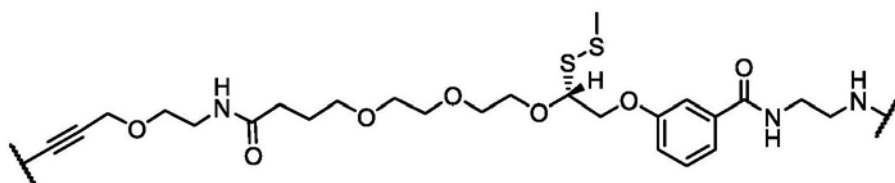


在实施

例中, - (L¹⁰¹) - OC(SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为

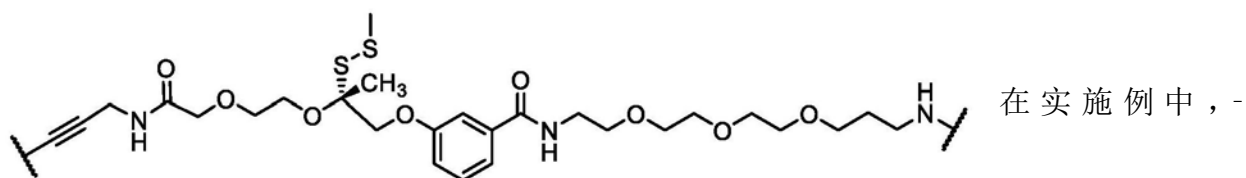


[0380] 在实施例中, - (L¹⁰¹) - OC(SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为

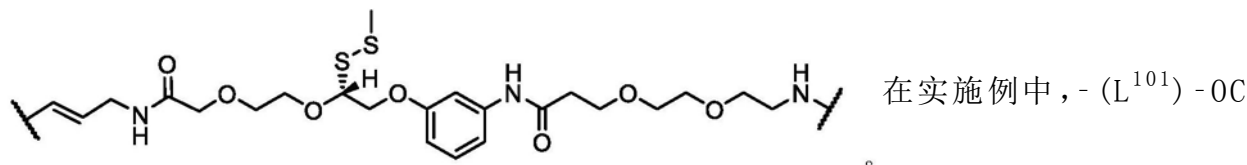


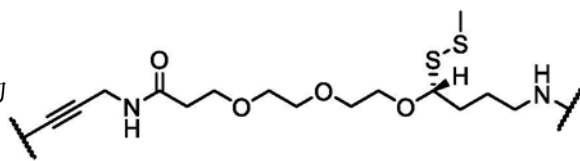
在实施例中, - (L¹⁰¹) -

OC(SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L¹⁰³) - (L¹⁰⁴) - (L¹⁰⁵) - 为

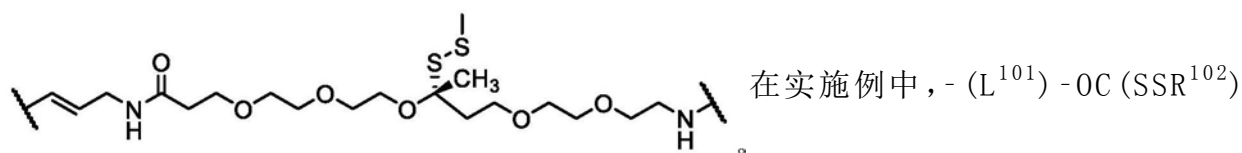


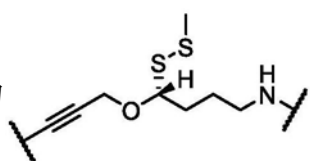
$(L^{101}) - OC(SSR^{102})(R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105}) -$ 为

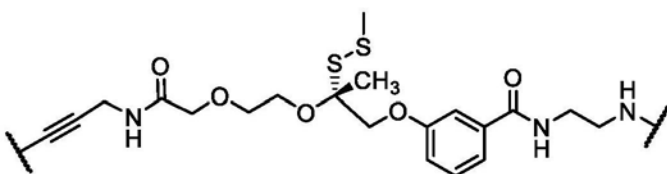


$(SSR^{102})(R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105}) -$ 为


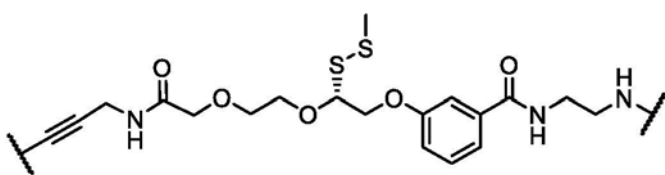
在实施例中， $(L^{101}) - OC(SSR^{102})(R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105}) -$ 为



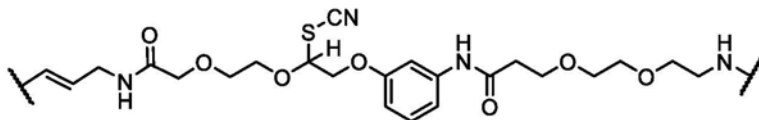
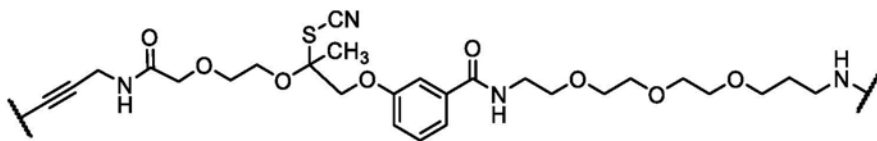
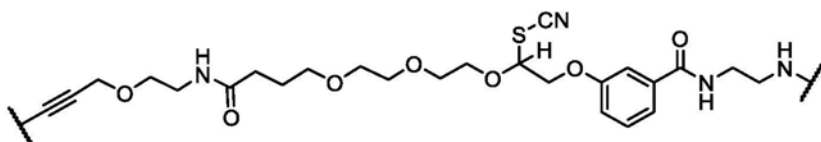
$(R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105}) -$ 为


$(R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105}) -$ 为


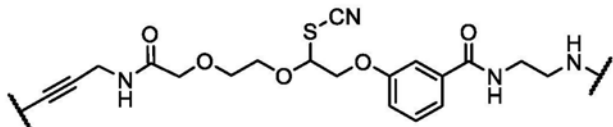
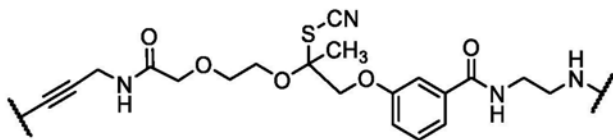
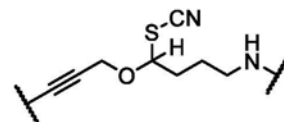
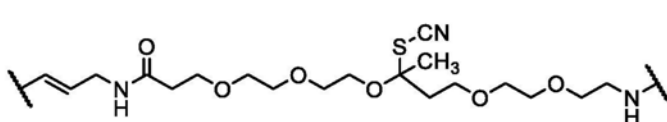
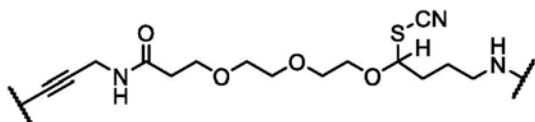
在实施例中， $(L^{101}) - OC(SSR^{102})(R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105}) -$ 为



[0381] 在实施例中 $(L^{101}) - OC(SCN)(R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105}) -$ 为

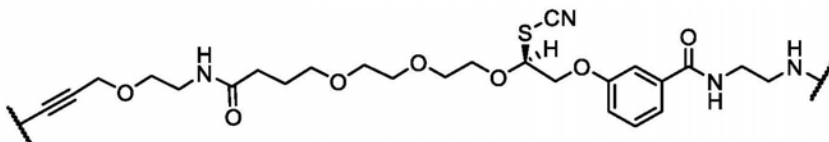


[0382]

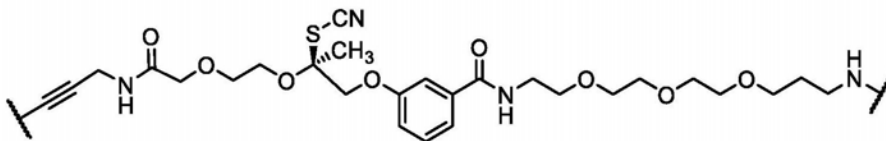


或

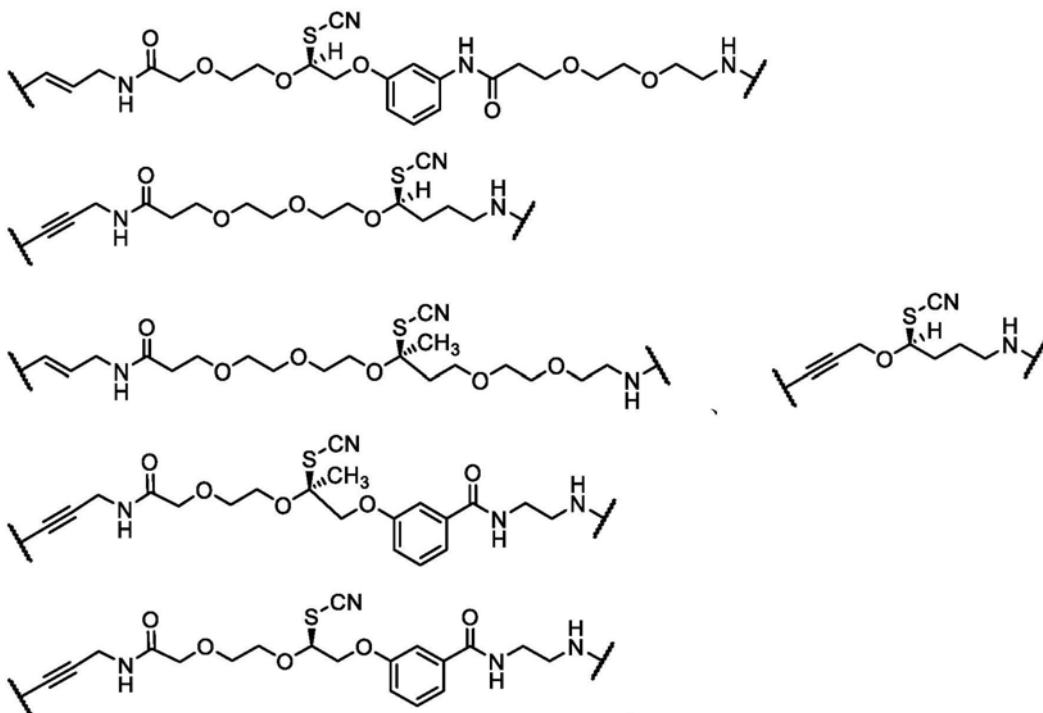
[0383] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



[0384]



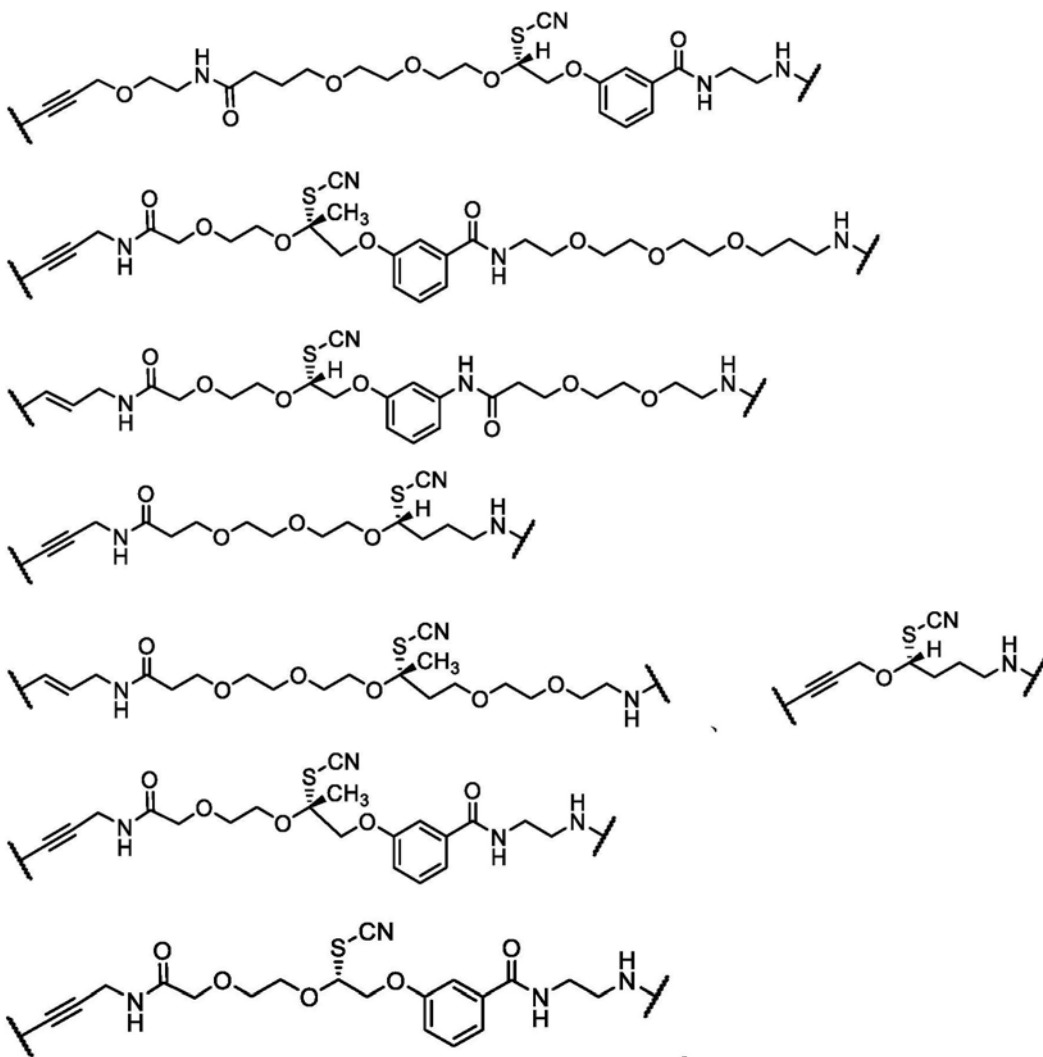
[0385]



或

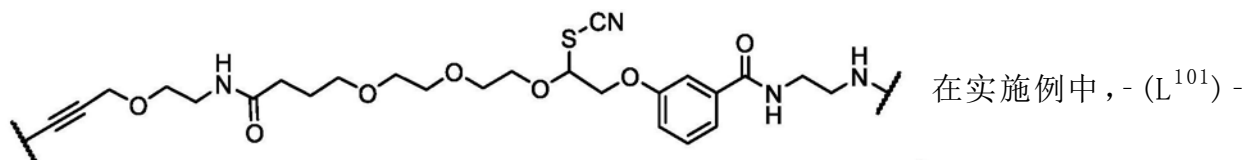
[0386] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

[0387]

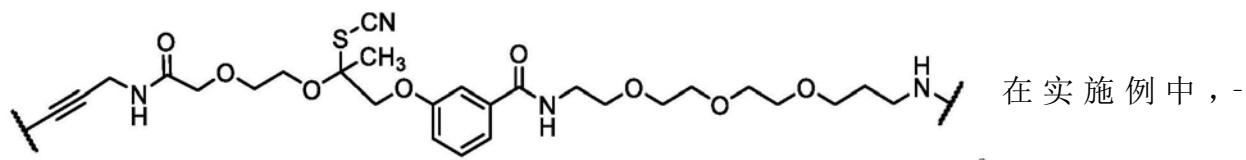


或

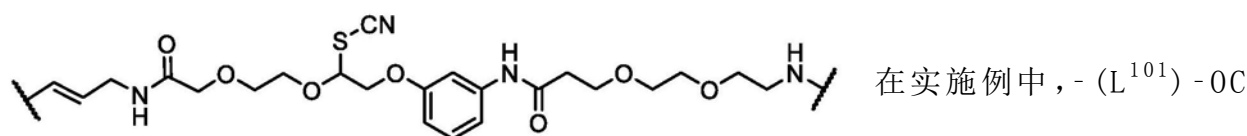
[0388] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



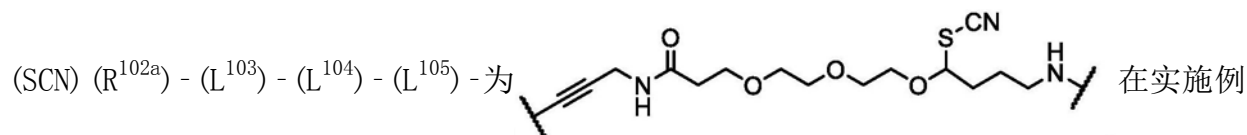
$OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



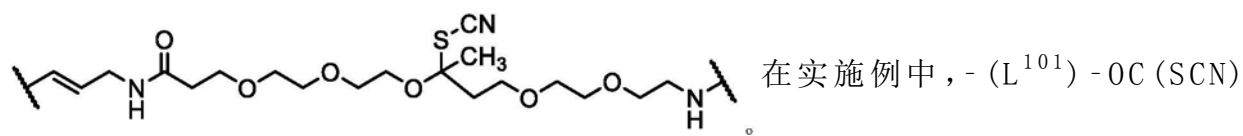
$OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



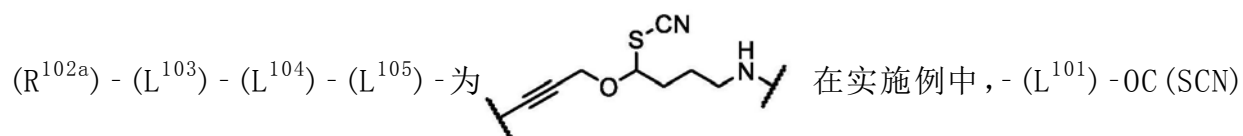
$(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



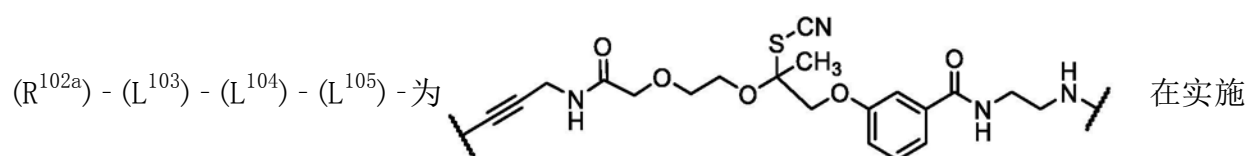
中, $-(L^{101})-OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



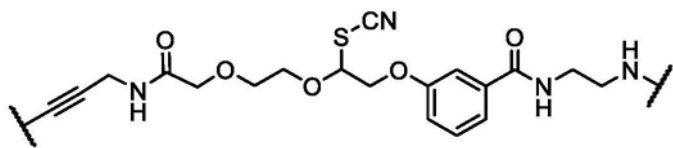
$(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



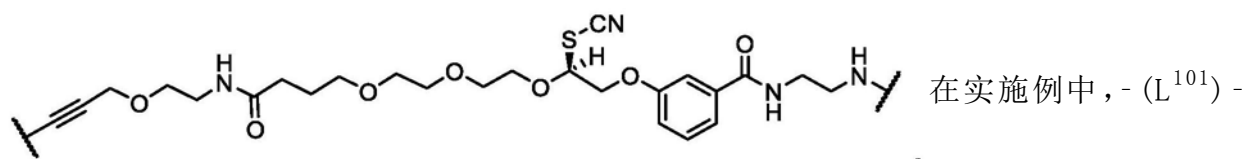
$(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



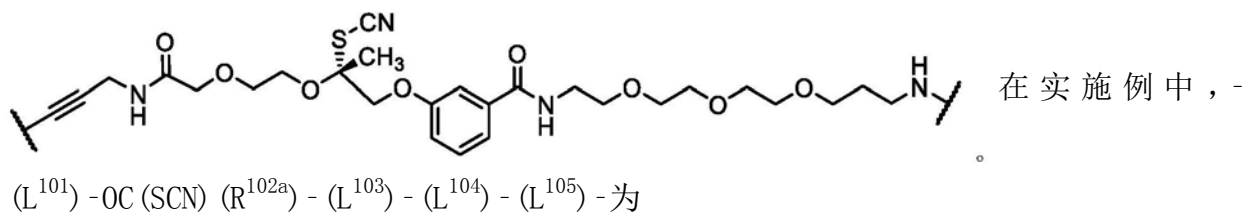
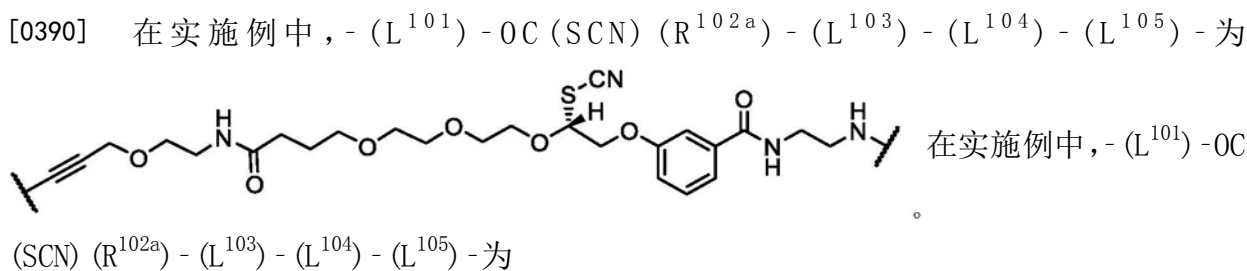
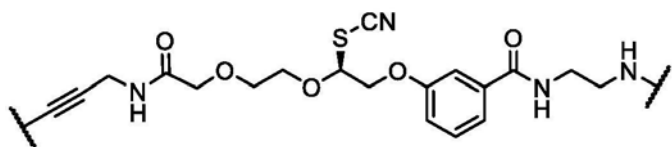
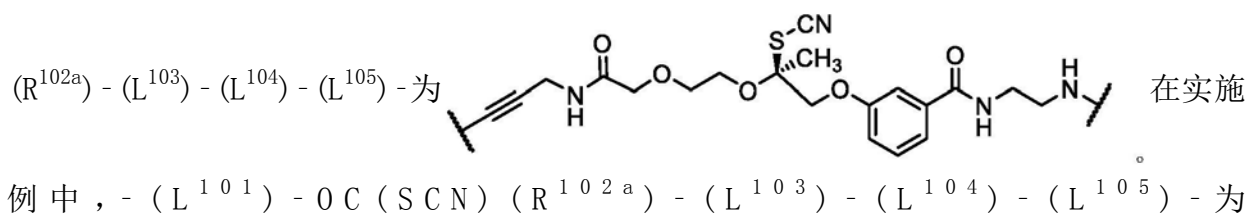
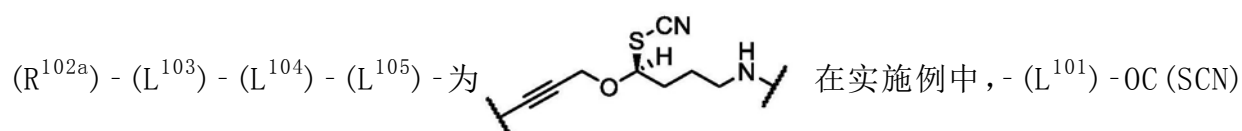
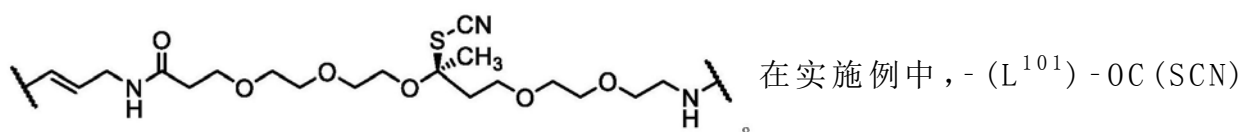
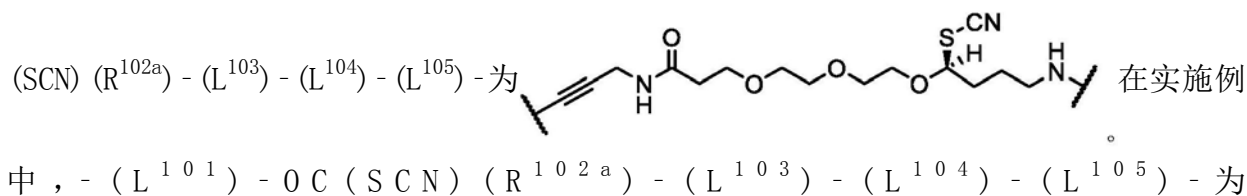
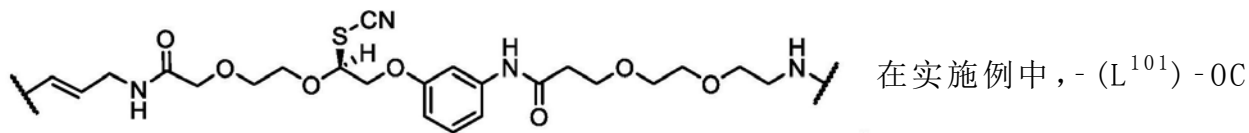
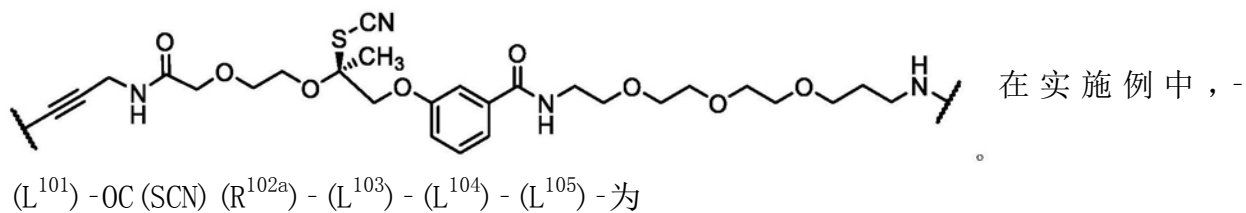
例中, $-(L^{101})-OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

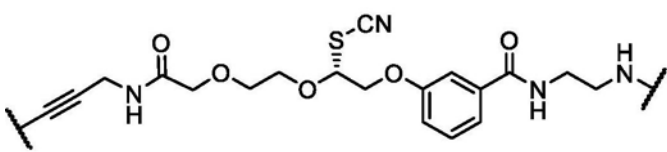
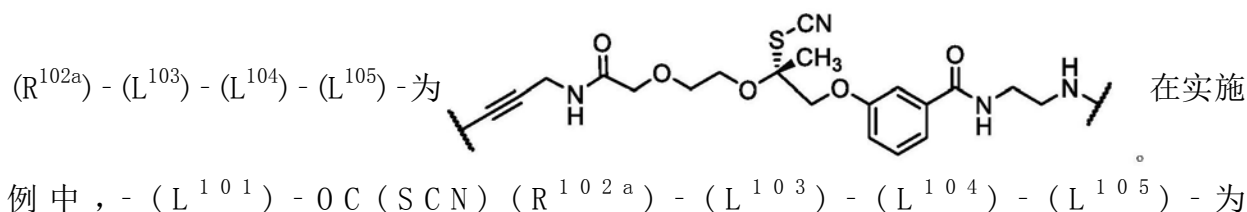
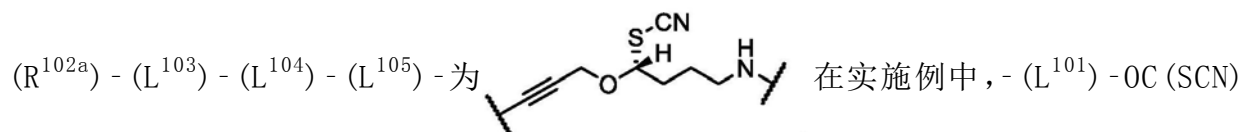
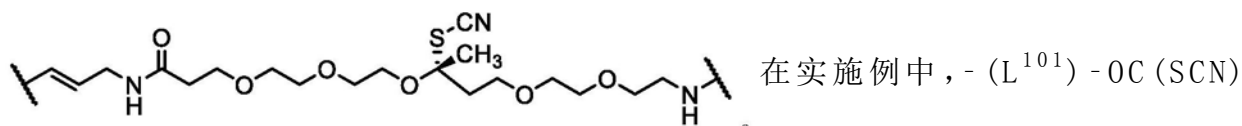
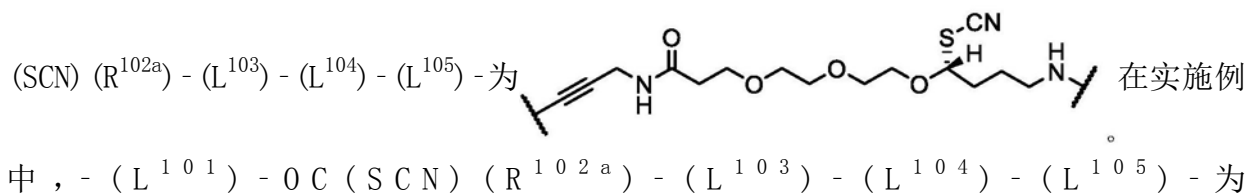
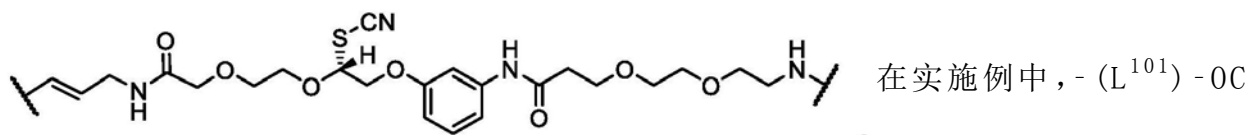


[0389] 在实施例中, $-(L^{101})-OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

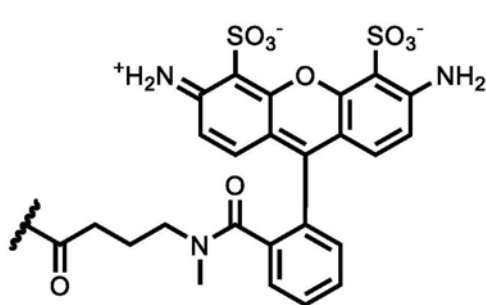
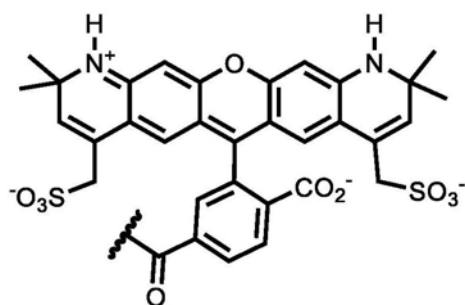
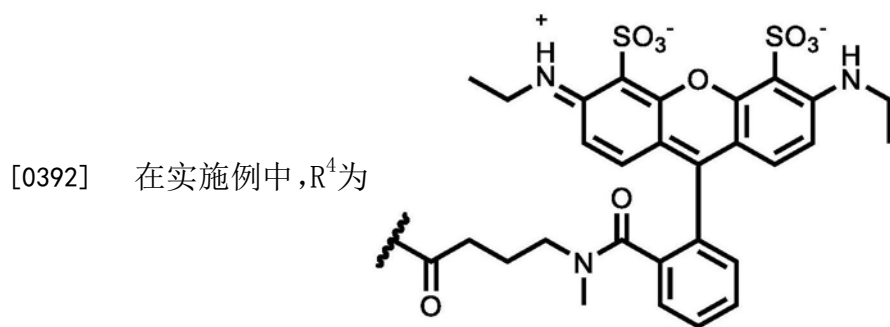


$OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

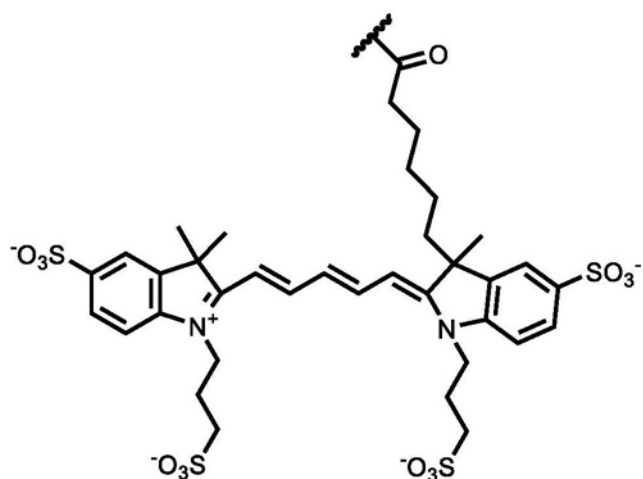




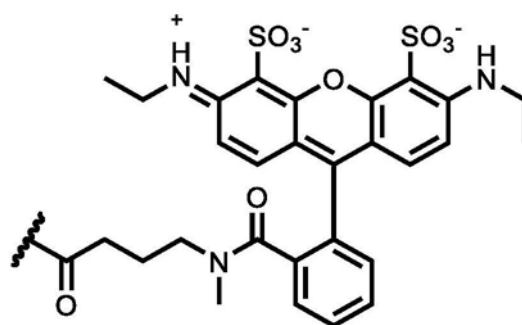
[0391] 在实施例中, R^4 为荧光染料部分。在实施例中, R^4 为本文所述的可检测部分 (例如, 表1)。在实施例中, R^4 为表1中所述的可检测部分。



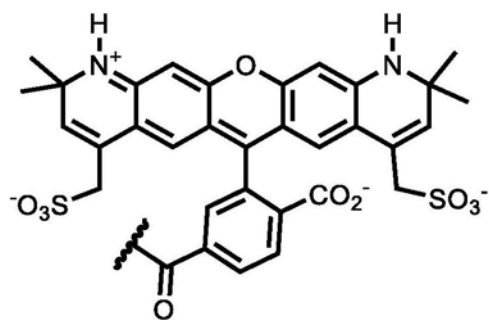
或



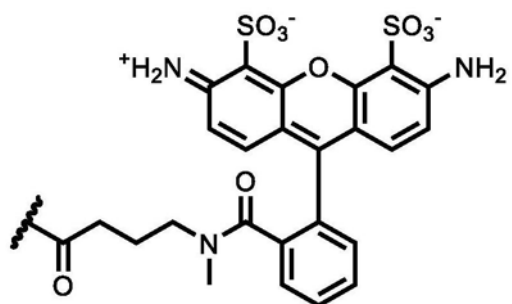
[0393] 在实施例中, R^4 为



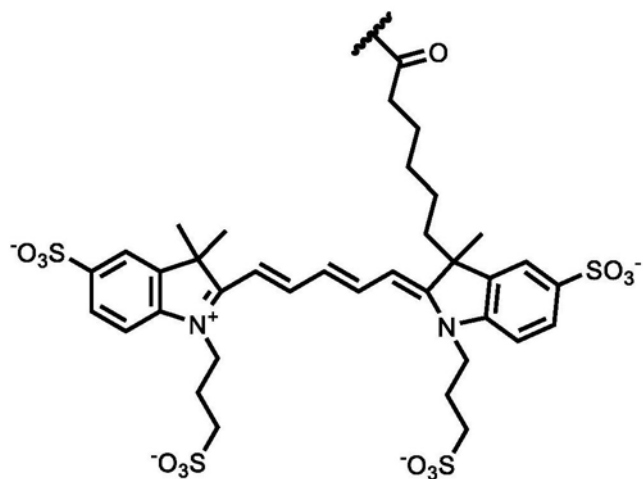
在实施例中, R^4 为



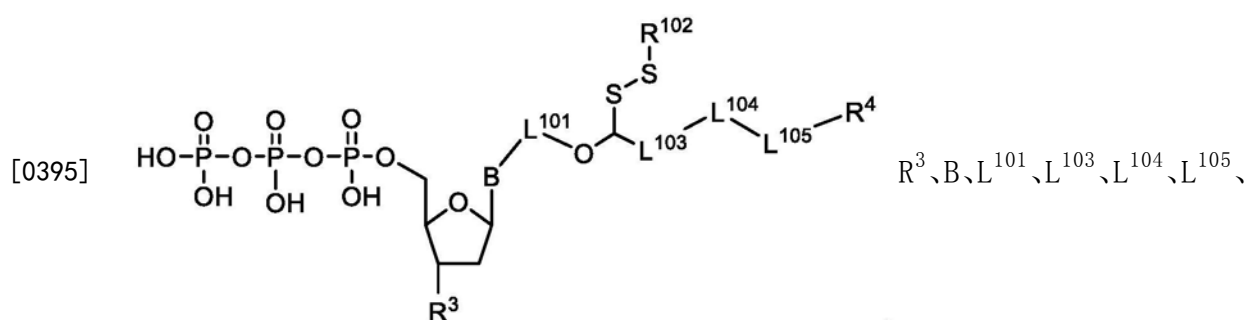
在实施例中, R^4 为



在实施例中, R^4 为

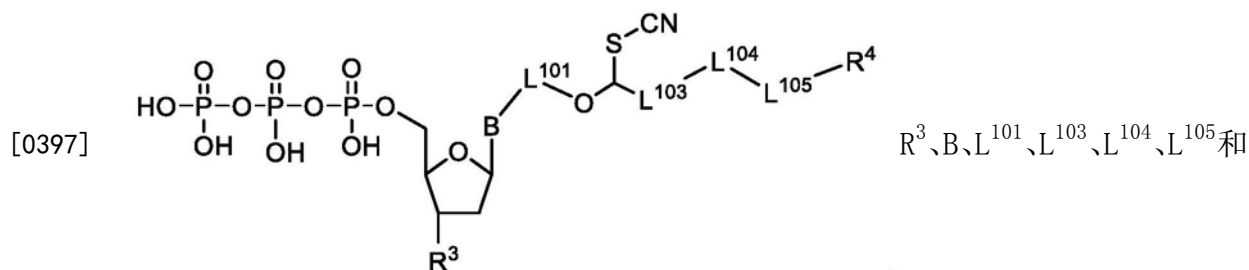


[0394] 在实施例中,化合物具有以下式:



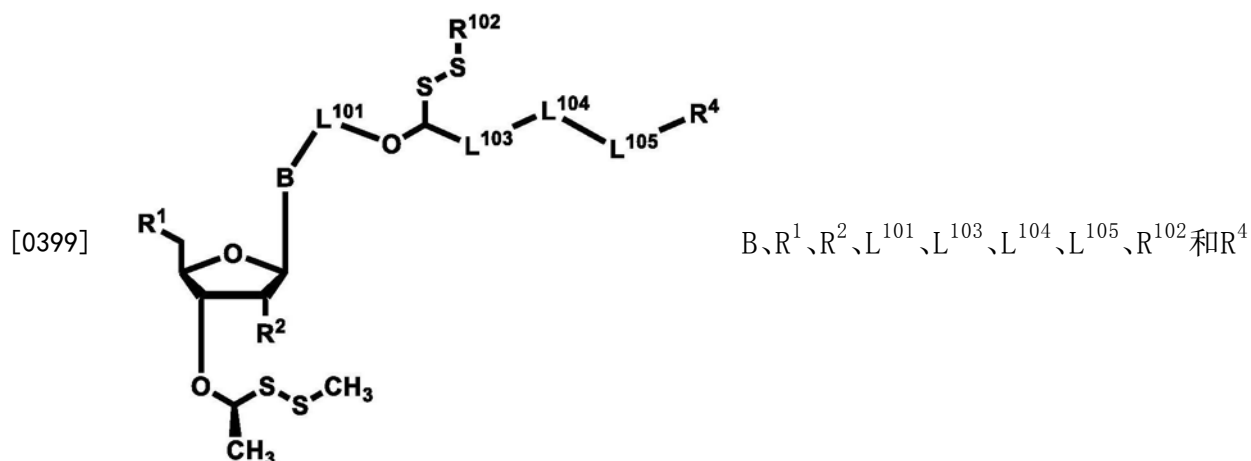
R^{102} 和 R^4 如本文(包含在实施例中)所述。在实施例中, R^3 为-O-聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中, R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0396] 在实施例中,化合物具有以下式:



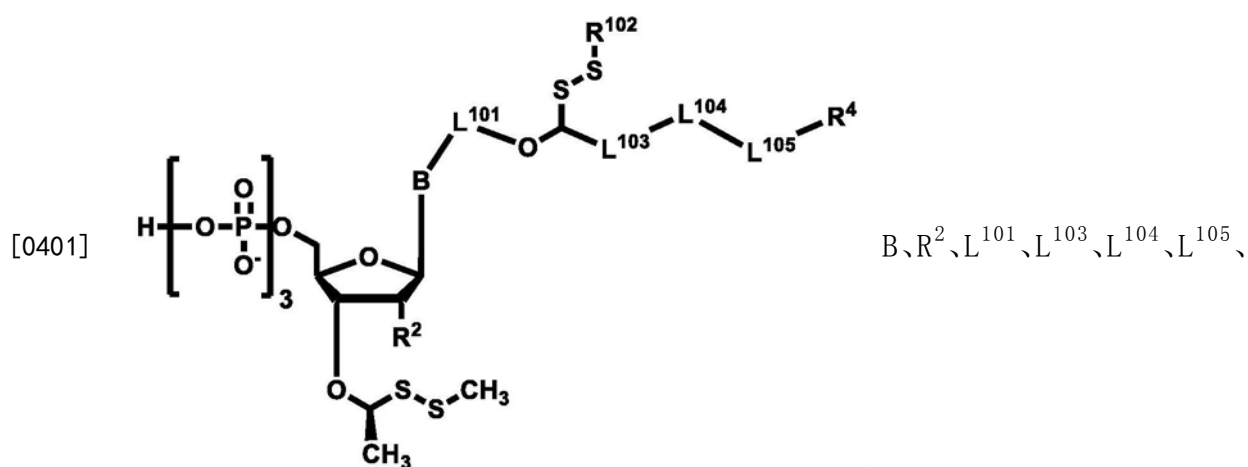
R^4 如本文(包含在实施例中)所述。在实施例中, R^3 为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

[0398] 在实施例中,化合物具有以下式:



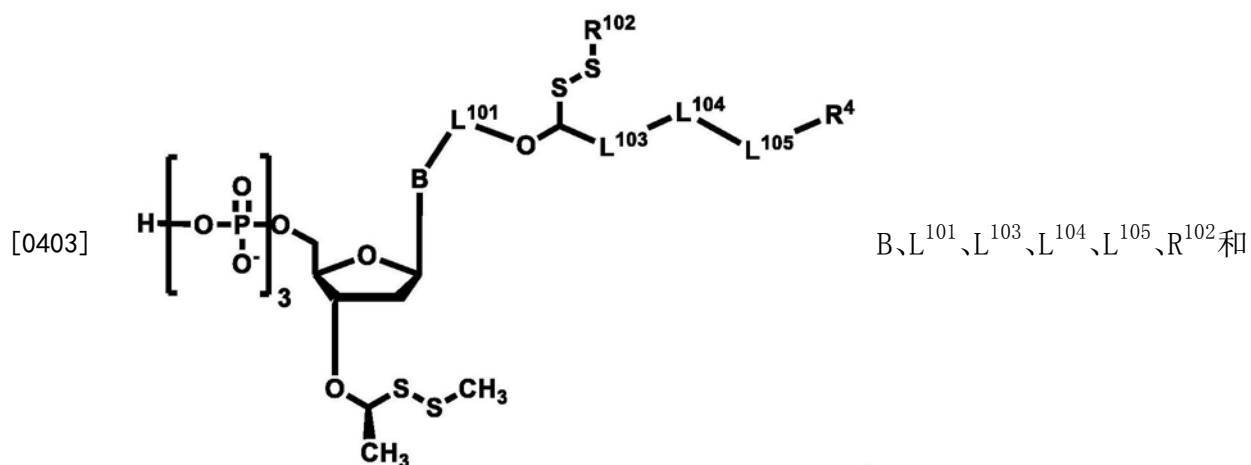
如本文所述。

[0400] 在实施例中,化合物具有以下式:



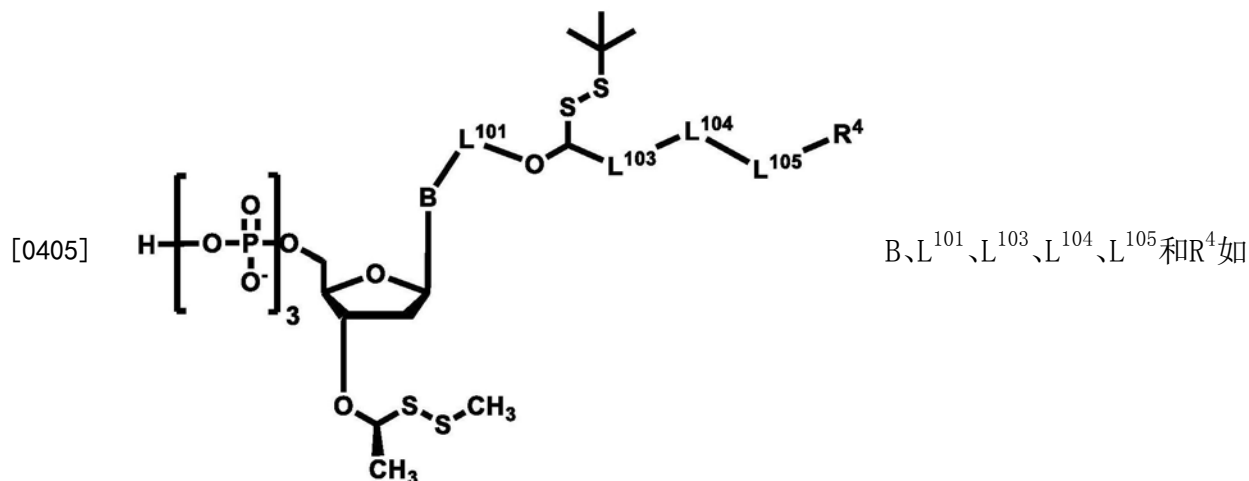
R¹⁰²和R⁴如本文所述。

[0402] 在实施例中,化合物具有以下式:



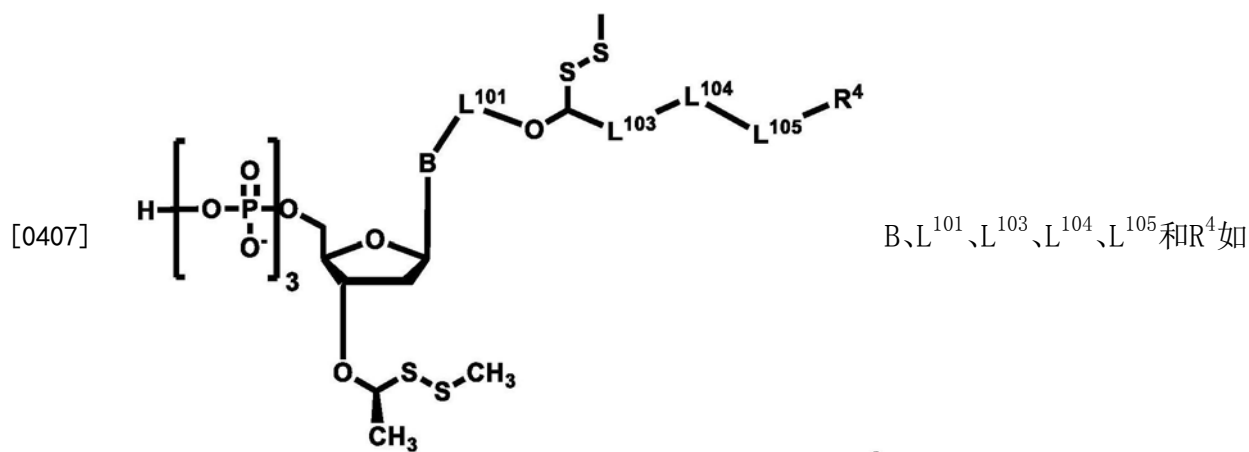
R⁴如本文所述。

[0404] 在实施例中,化合物具有以下式:



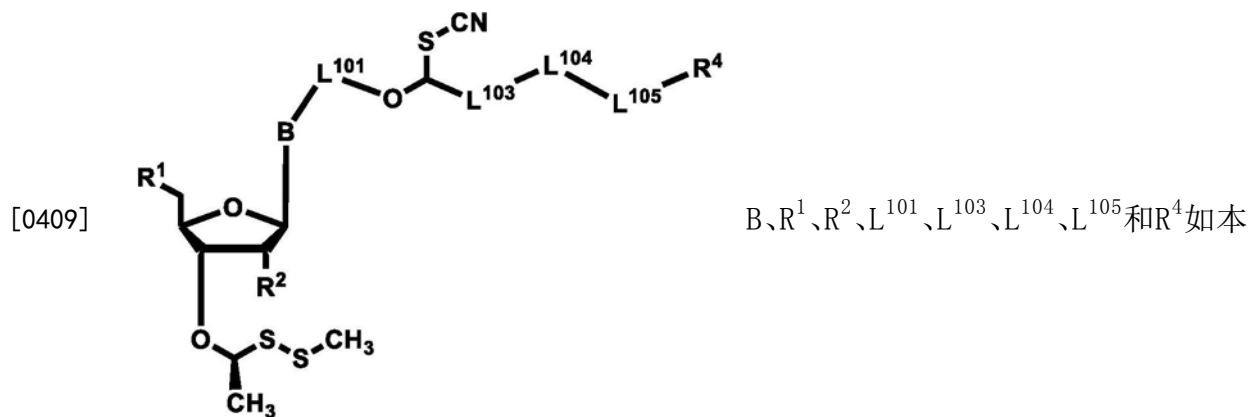
本文所述。

[0406] 在实施例中,化合物具有以下式:



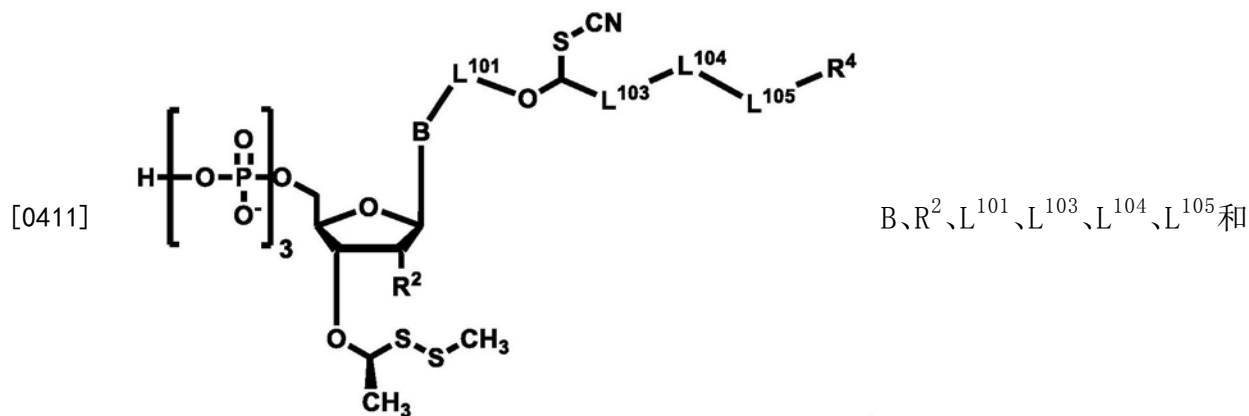
本文所述。

[0408] 在实施例中,化合物具有以下式:



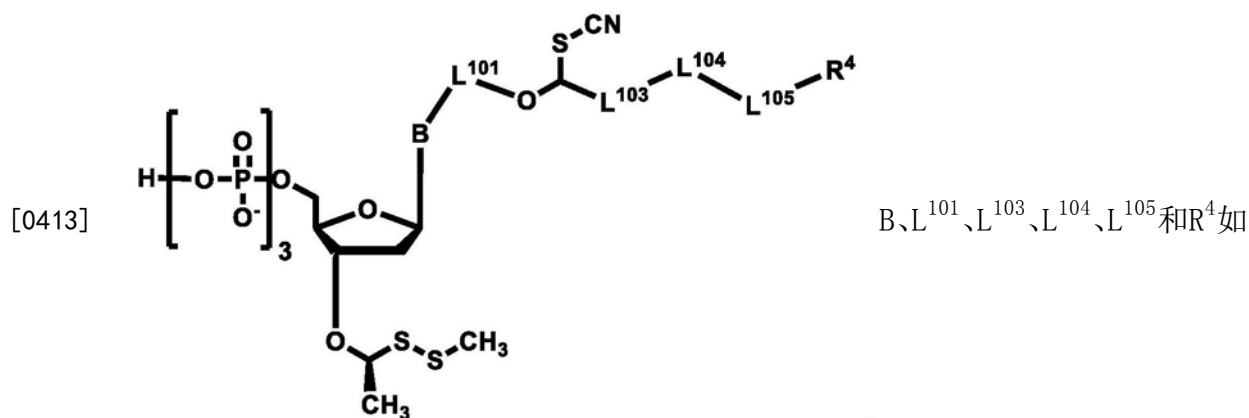
文所述。

[0410] 在实施例中,化合物具有以下式:



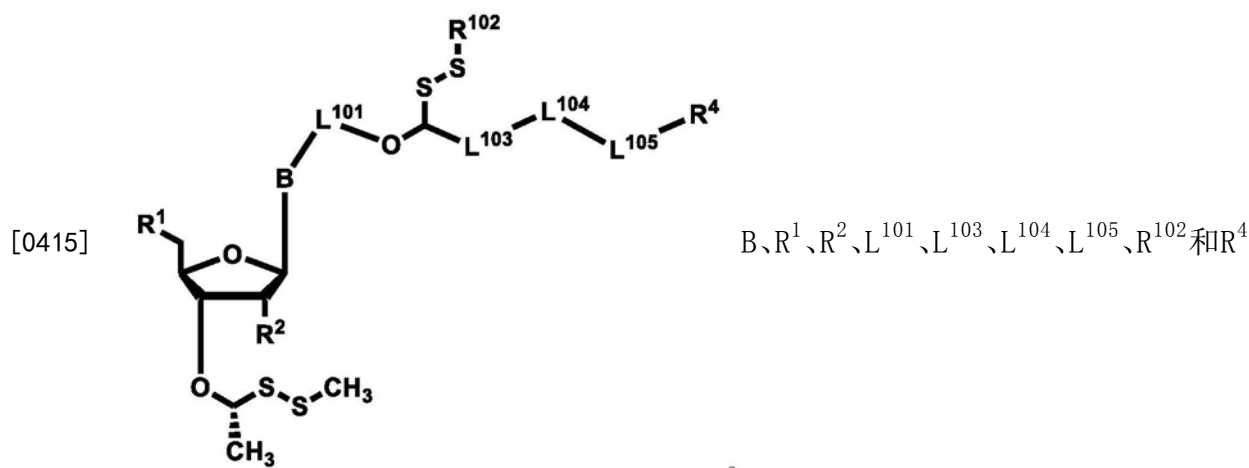
R⁴如本文所述。

[0412] 在实施例中,化合物具有以下式:



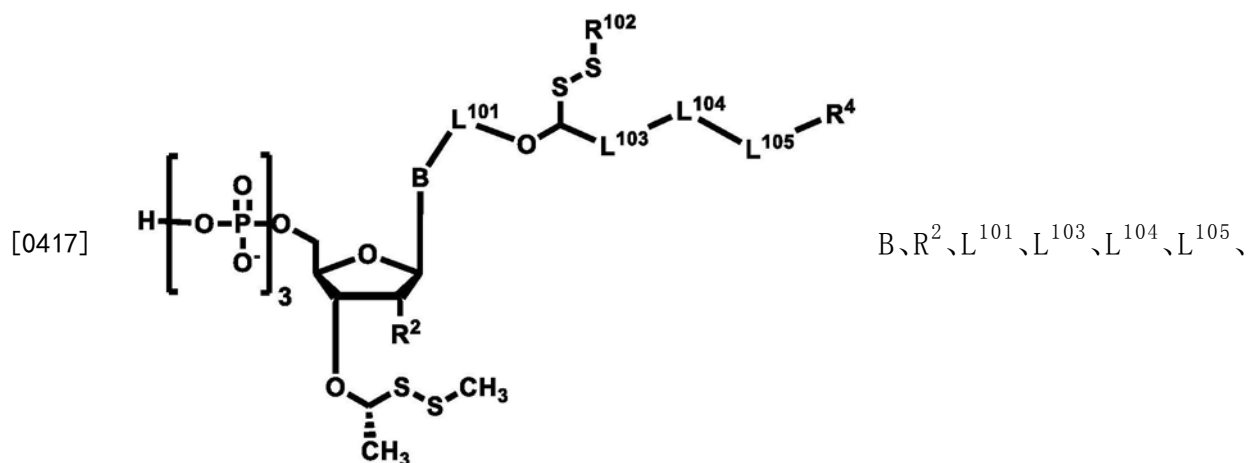
本文所述。

[0414] 在实施例中,化合物具有以下式:



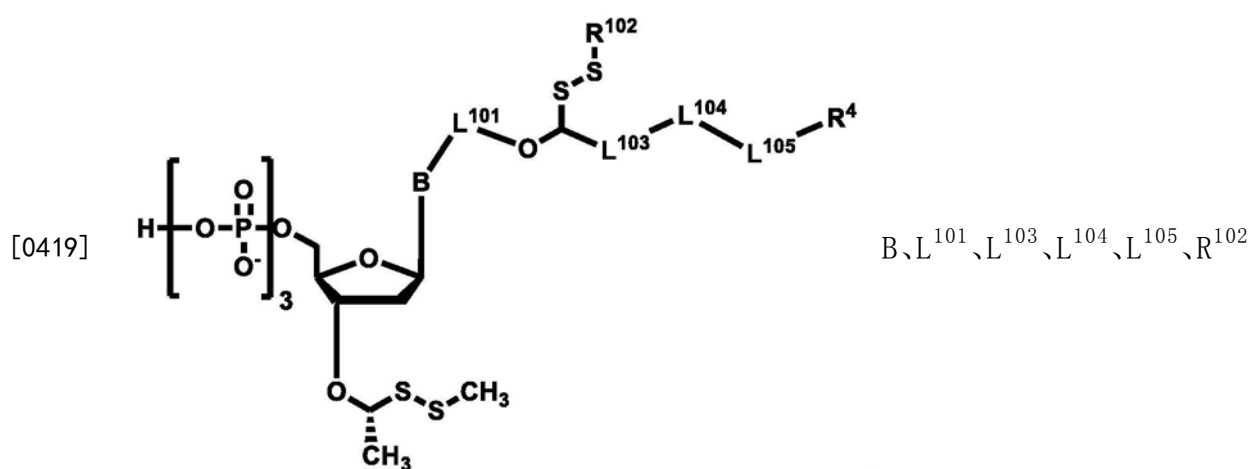
如本文所述。

[0416] 在实施例中,化合物具有以下式:



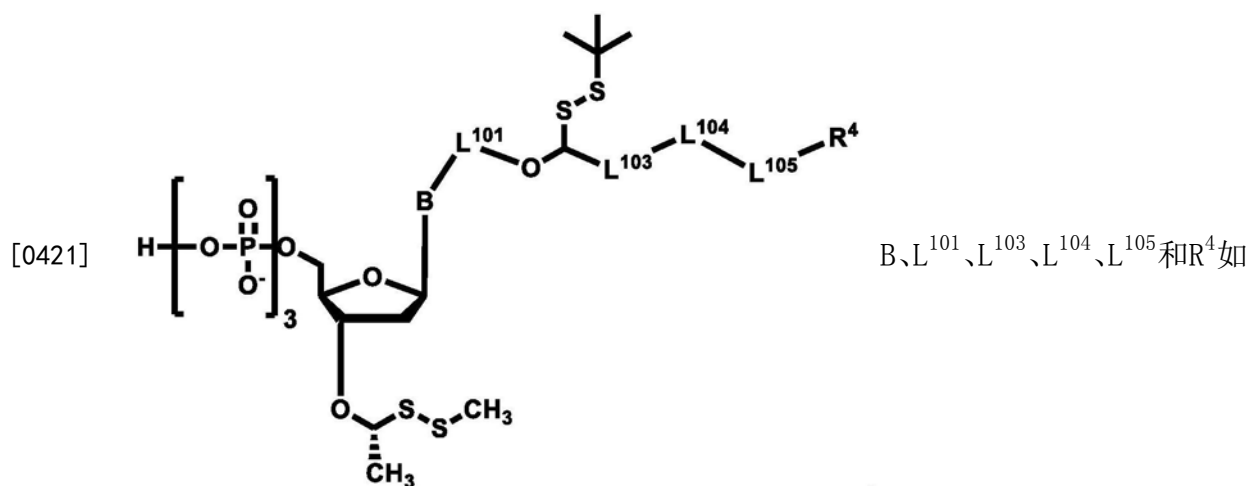
R¹⁰²和R⁴如本文所述。

[0418] 在实施例中,化合物具有以下式:



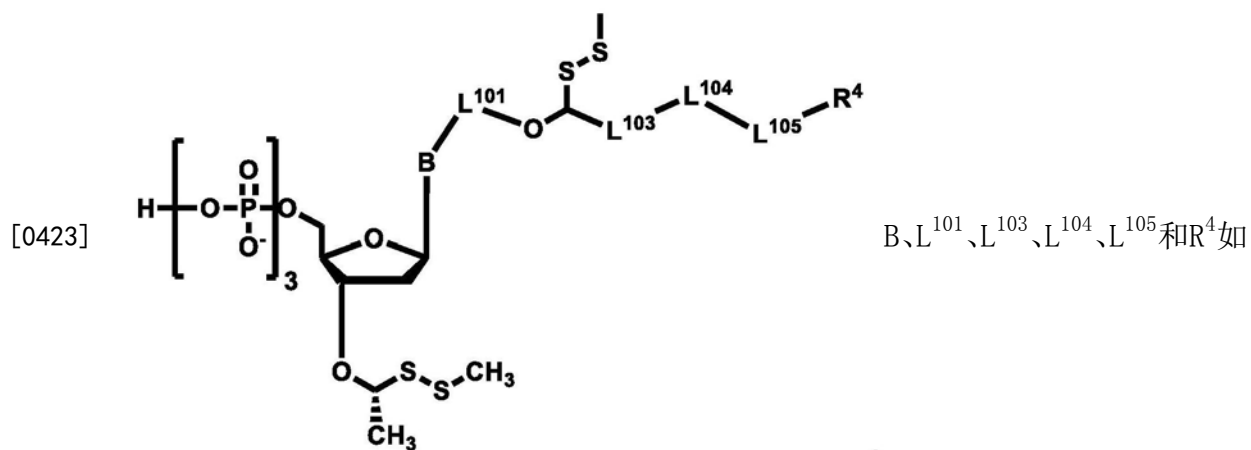
和R⁴如本文所述。

[0420] 在实施例中,化合物具有以下式:



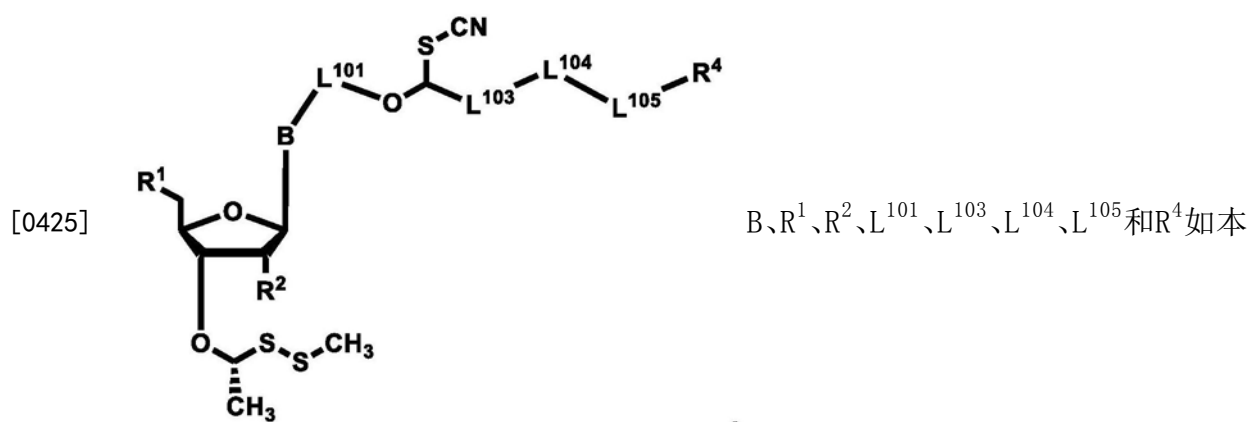
本文所述。

[0422] 在实施例中,化合物具有以下式:



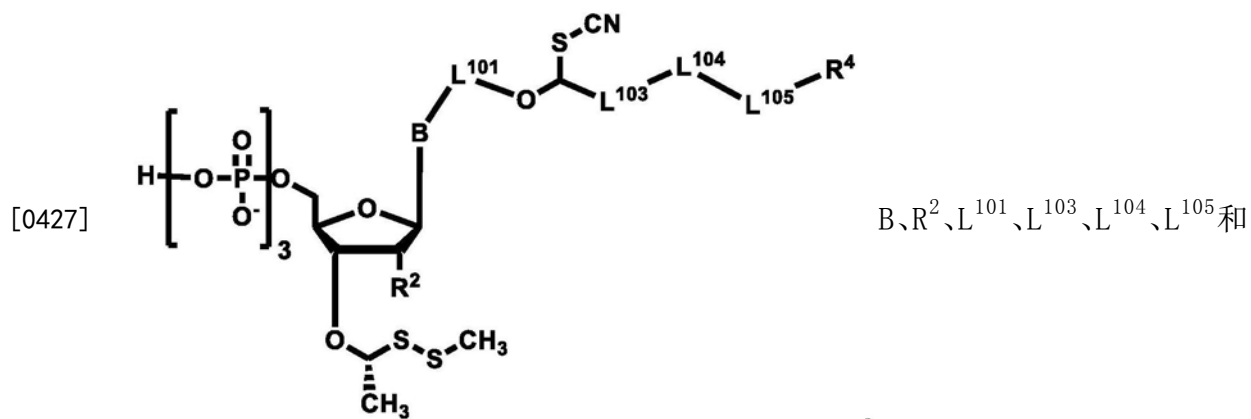
本文所述。

[0424] 在实施例中,化合物具有以下式:



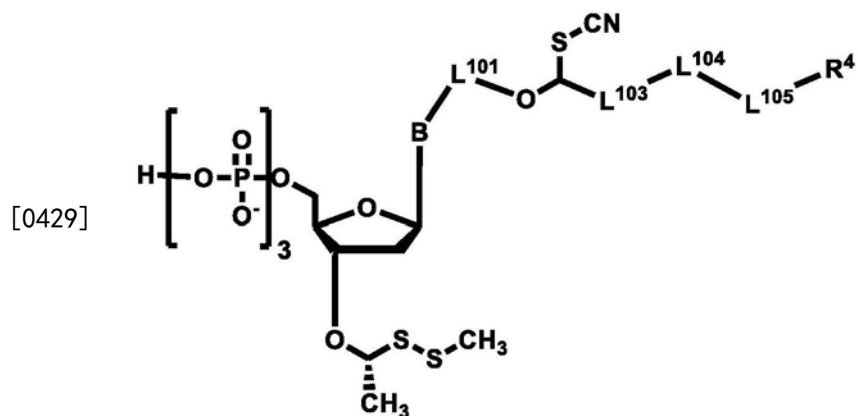
文所述。

[0426] 在实施例中,化合物具有以下式:



R^4 如本文所述。

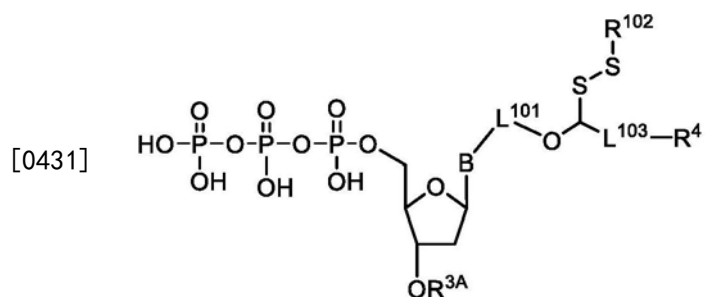
[0428] 在实施例中,化合物具有以下式:



B、L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴、L¹⁰⁵和R⁴如

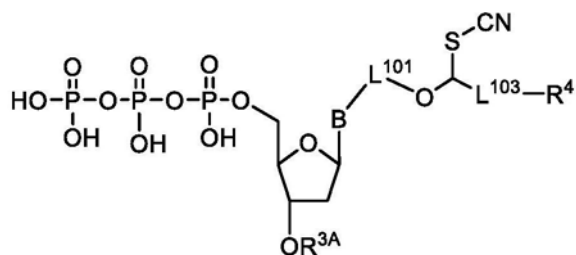
本文所述。

[0430] 在实施例中,化合物具有以下式:



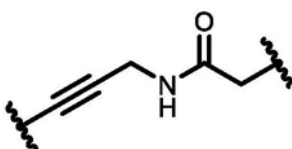
其中R^{3A}、B、L¹⁰¹、L¹⁰³、R¹⁰²和R⁴如本文

(包含在实施例中)所述。在实施例中,化合物具有以下式:

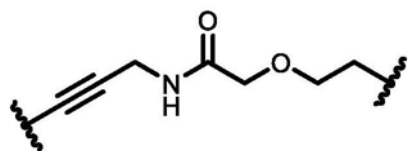


其中R^{3A}、B、L¹⁰¹、L¹⁰³和R⁴如本文(包含在实施例

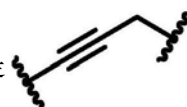
中)所述。在实施例中,L¹为



在实施例中,L¹是

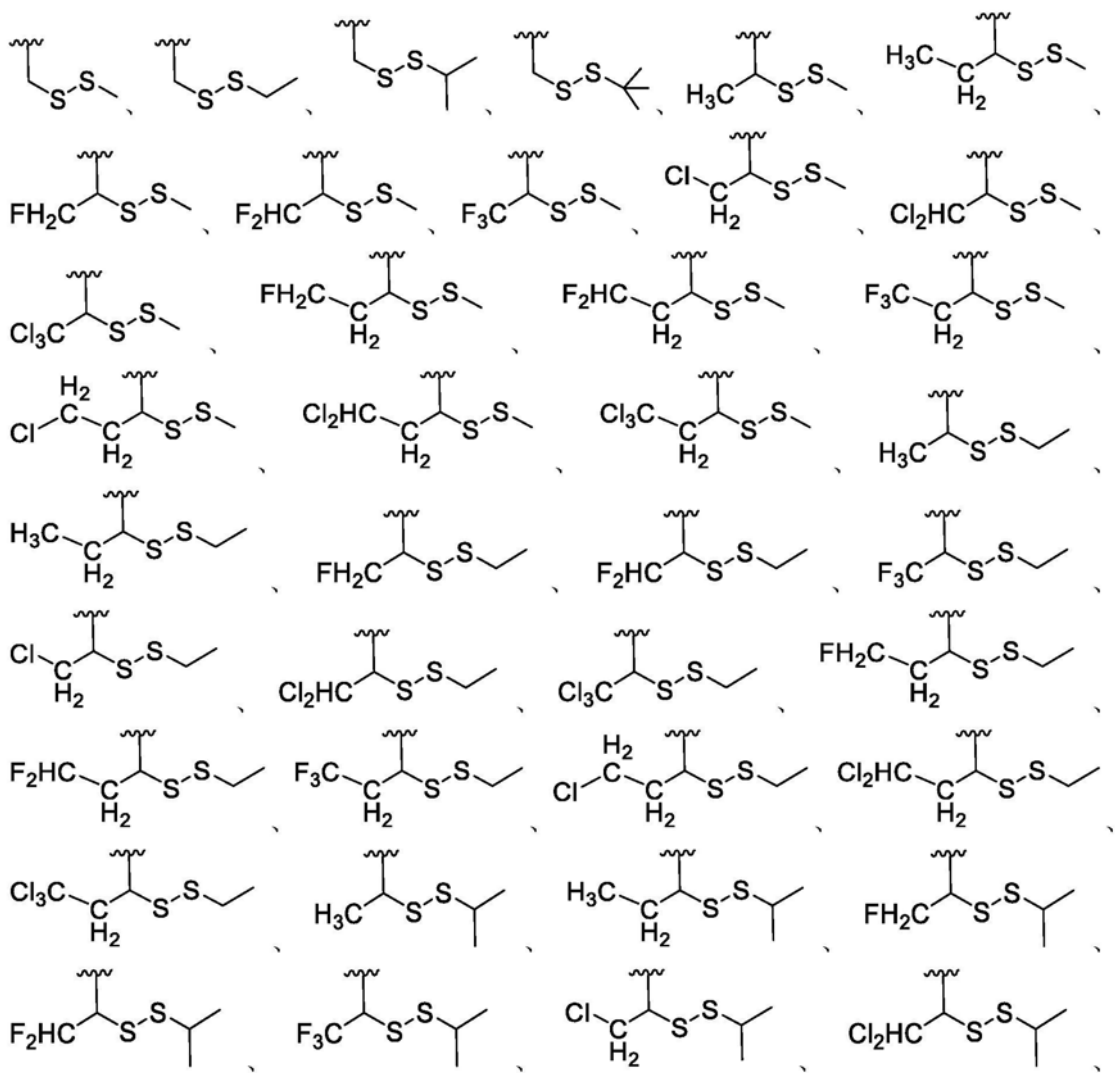


在实施例中,L¹是

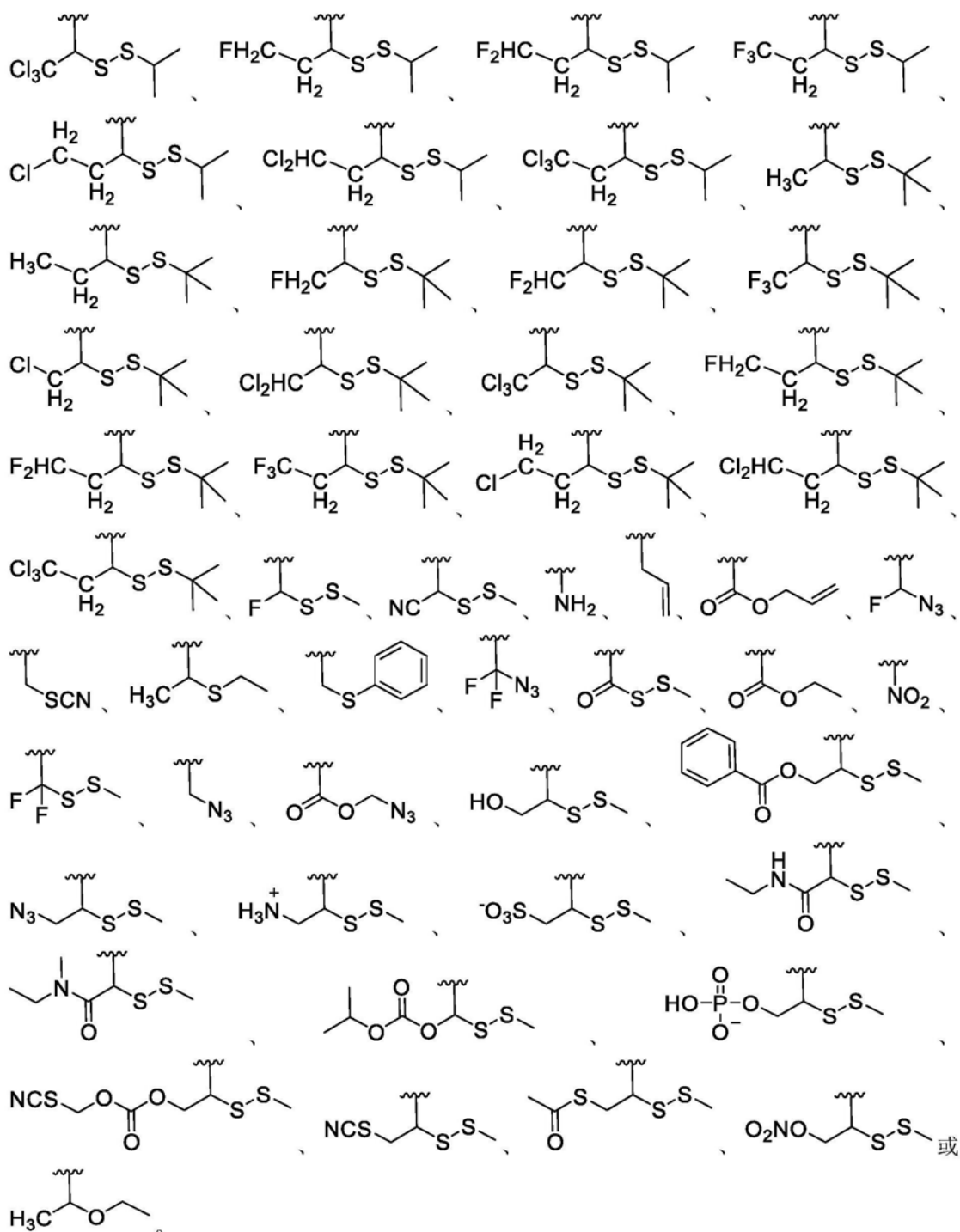


在实施例中,R^{3A}独立地为:

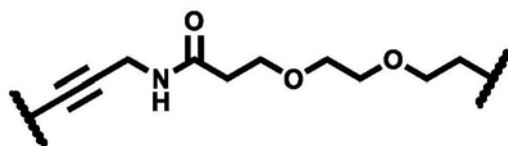
[0432]

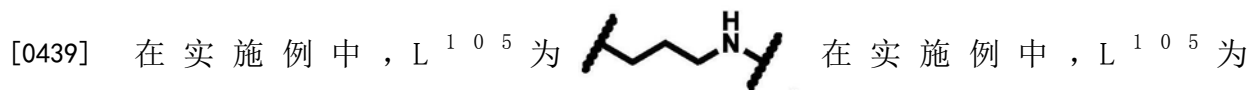
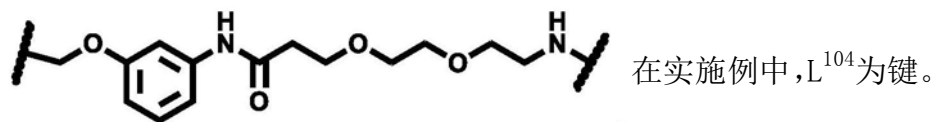
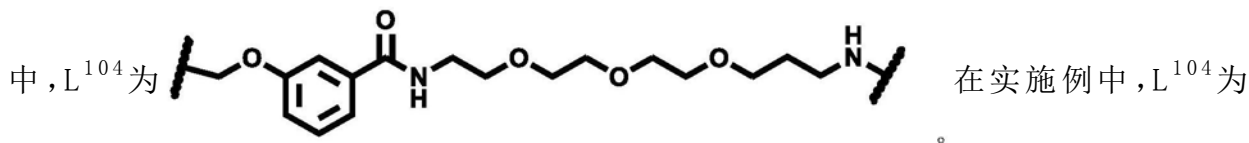
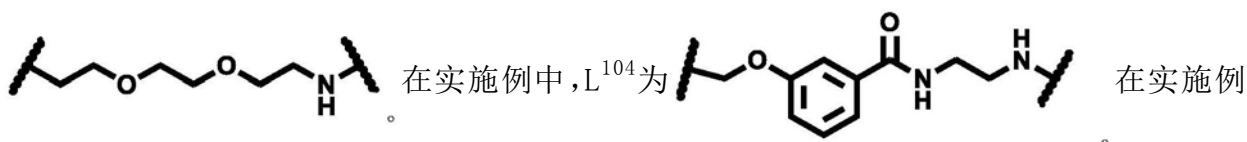
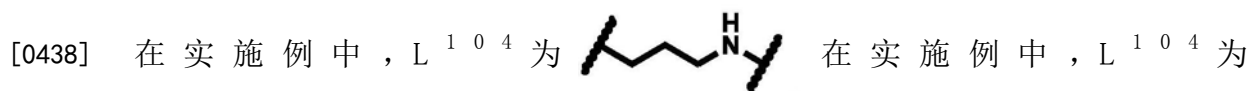
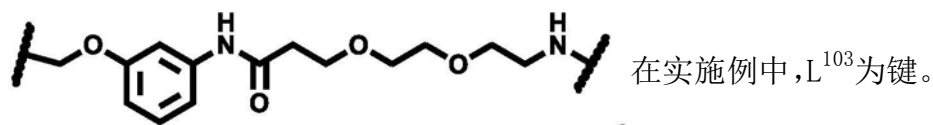
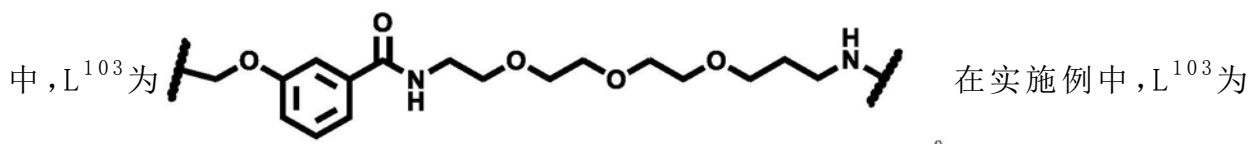
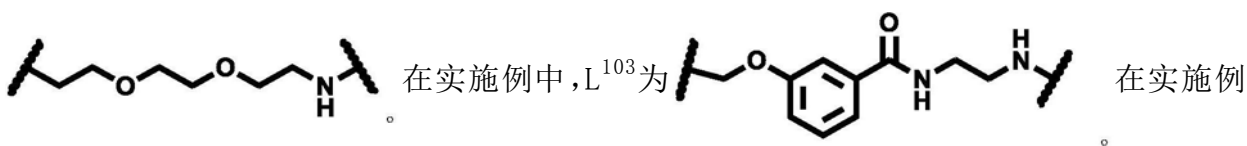
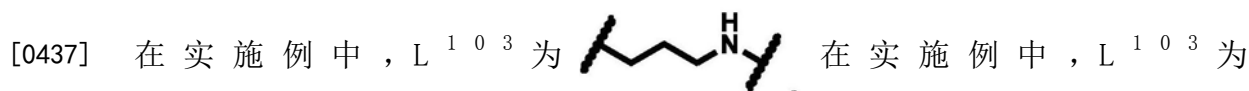
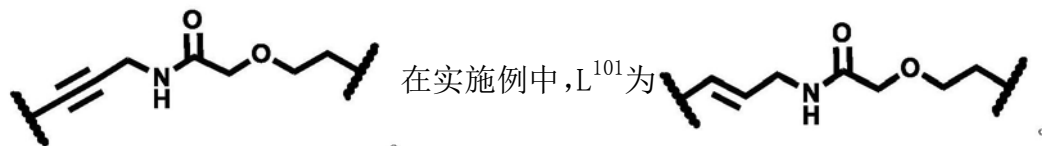
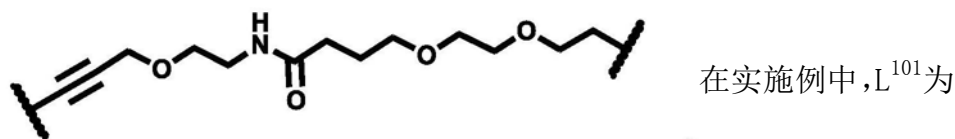
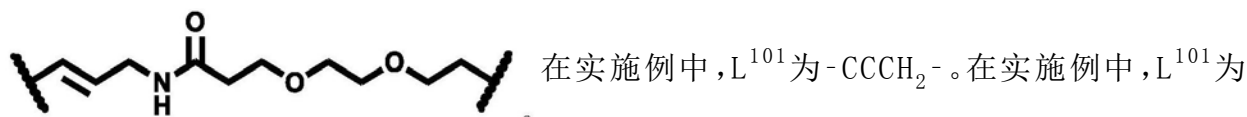


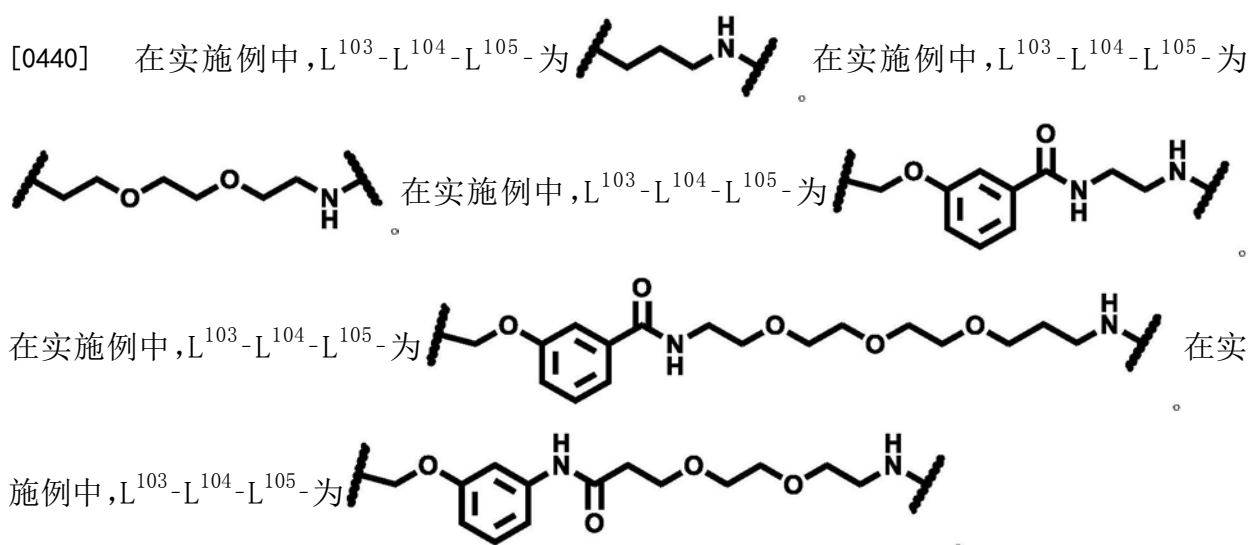
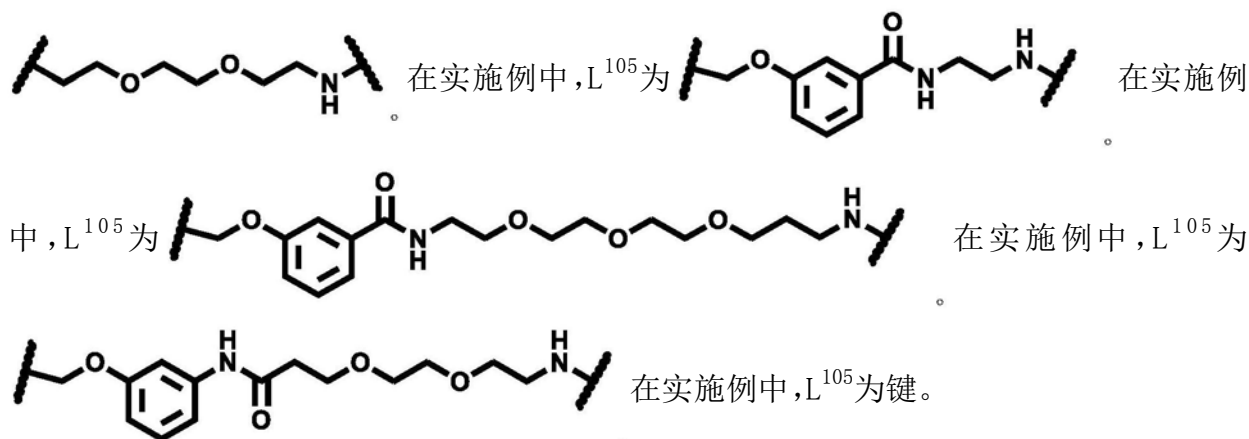
[0433]

[0434] 在实施例中, R^2 为氢。在实施例中, R^2 为 $-\text{OH}$ 。

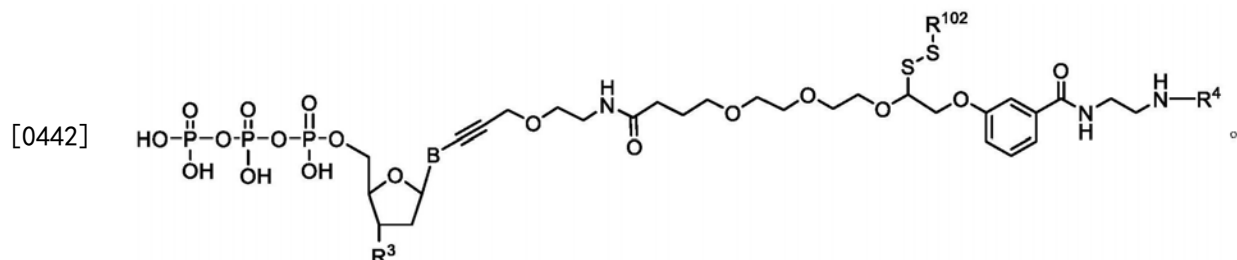
[0435] 在实施例中, R^{102} 为未经取代的甲基。在实施例中, R^{102} 为未经取代的乙基。在实施例中, R^{102} 为未经取代的丙基。在实施例中, R^{102} 为未经取代的异丙基。在实施例中, R^{102} 为未经取代的丁基。在实施例中, R^{102} 为未经取代的叔丁基。

[0436] 在实施例中, L^{101} 为在实施例中, L^{101} 为



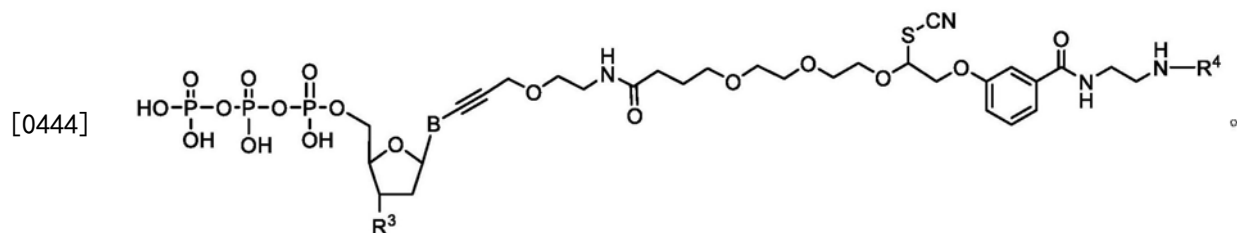


[0441] 在实施例中, 化合物具有以下式:



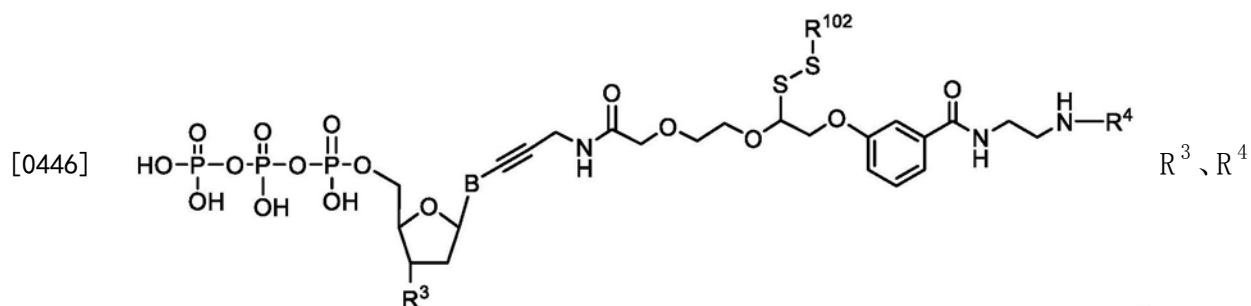
R^3 、 R^4 和 R^{102} 如本文 (包含在实施例中) 所述。在实施例中, R^3 为 -O- 聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中, R^{102} 为未经取代的 C_1-C_4 烷基。

[0443] 在实施例中, 化合物具有以下式:



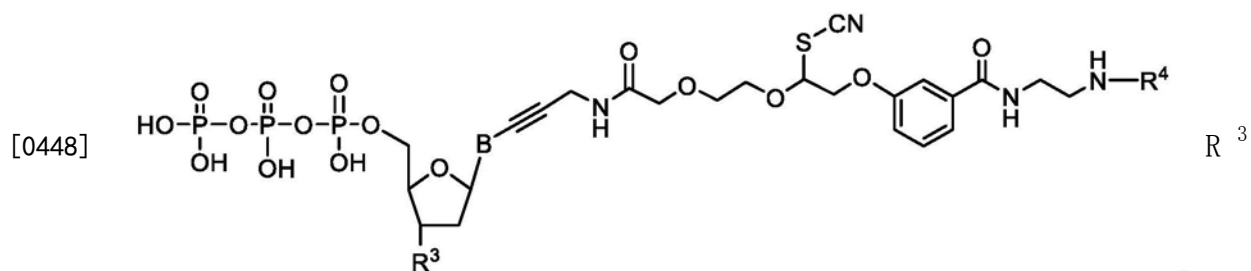
R^3 和 R^4 如本文 (包含在实施例中) 所述。在实施例中, R^3 为 -O- 聚合酶相容性可裂解部分。

[0445] 在实施例中, 化合物具有以下式:



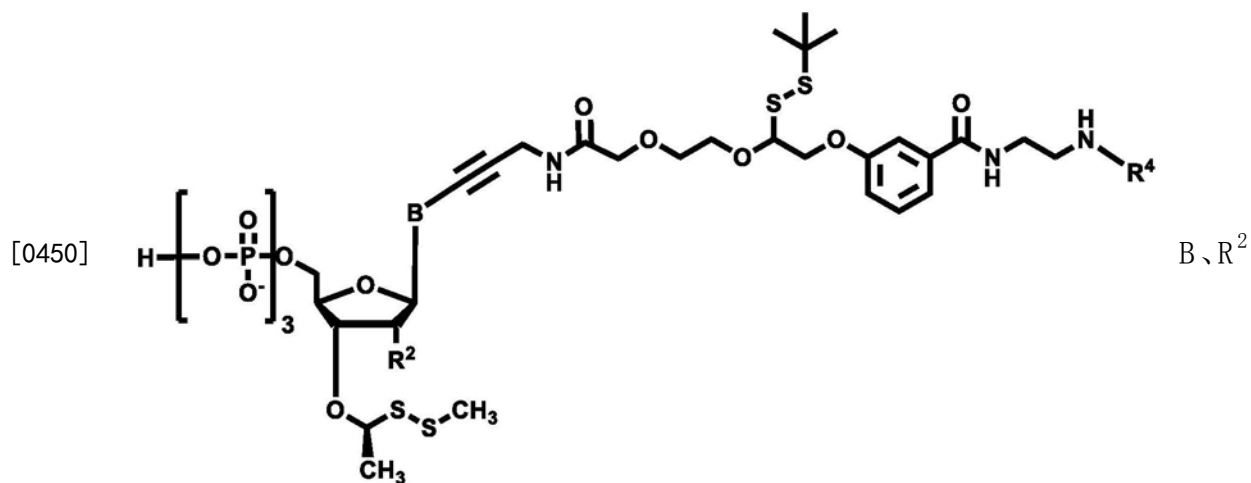
和 R^{102} 如本文(包含在实施例中)所述。在实施例中, R^3 为-O-聚合酶相容性可裂解部分。在实施例中, R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0447] 在实施例中,化合物具有以下式:



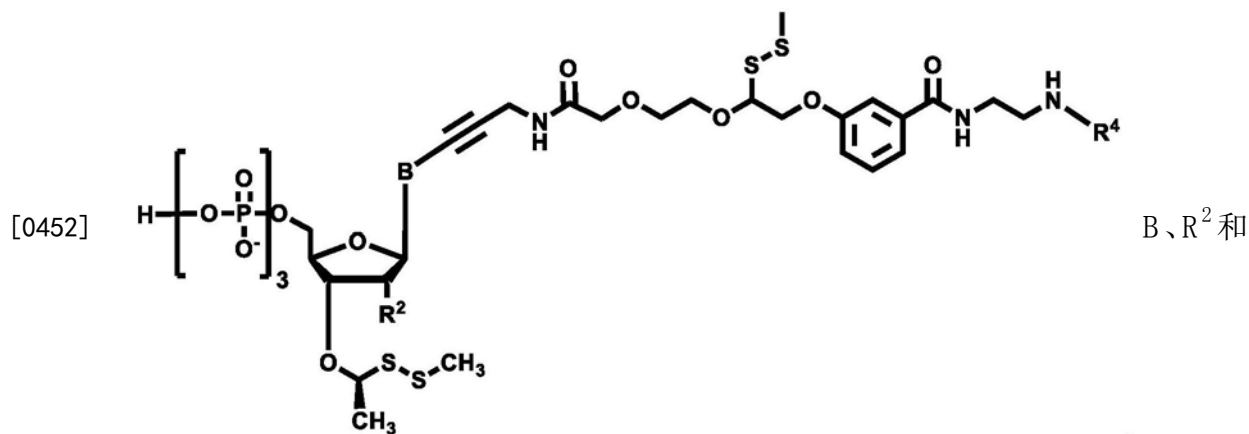
和 R^4 如本文(包含在实施例中)所述。在实施例中, R^3 为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

[0449] 在实施例中,化合物具有以下式:



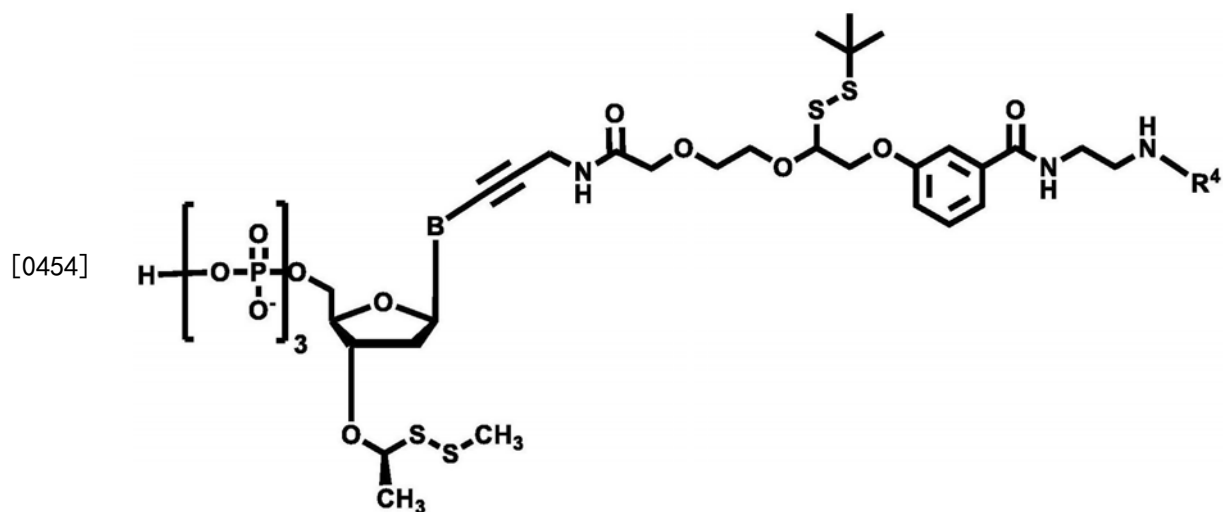
和 R^4 如本文所述。

[0451] 在实施例中,化合物具有以下式:



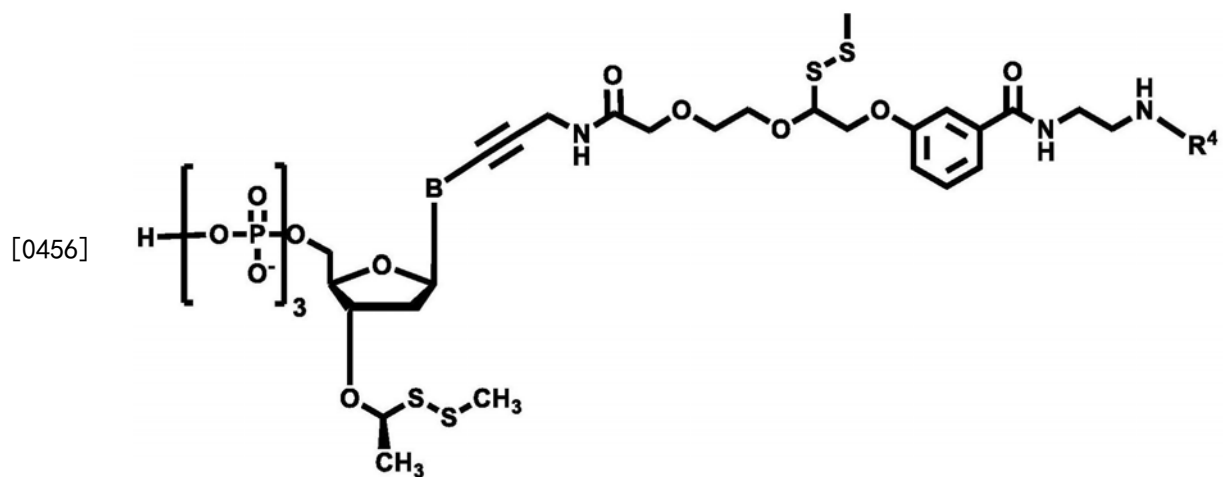
R⁴如本文所述。

[0453] 在实施例中,化合物具有以下式:



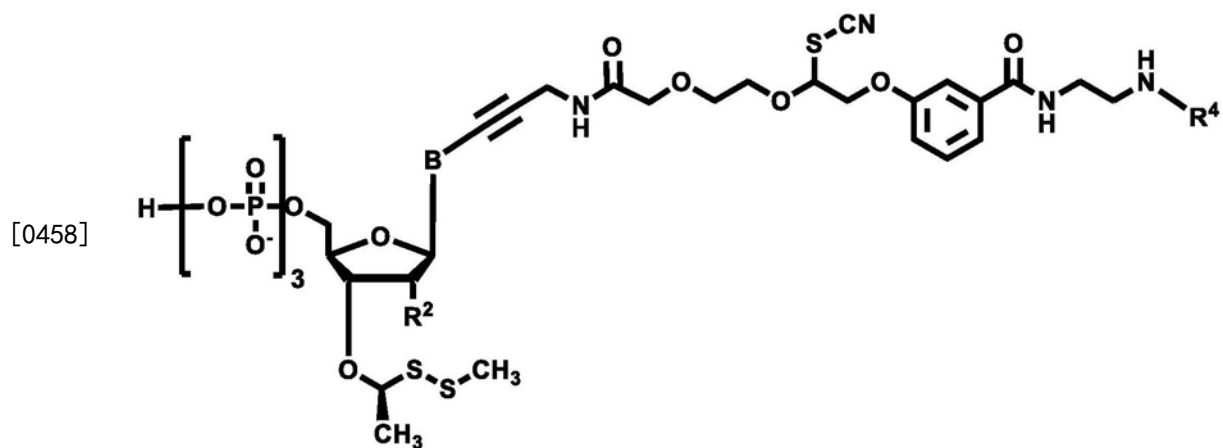
B和R⁴如本文所述。

[0455] 在实施例中,化合物具有以下式:



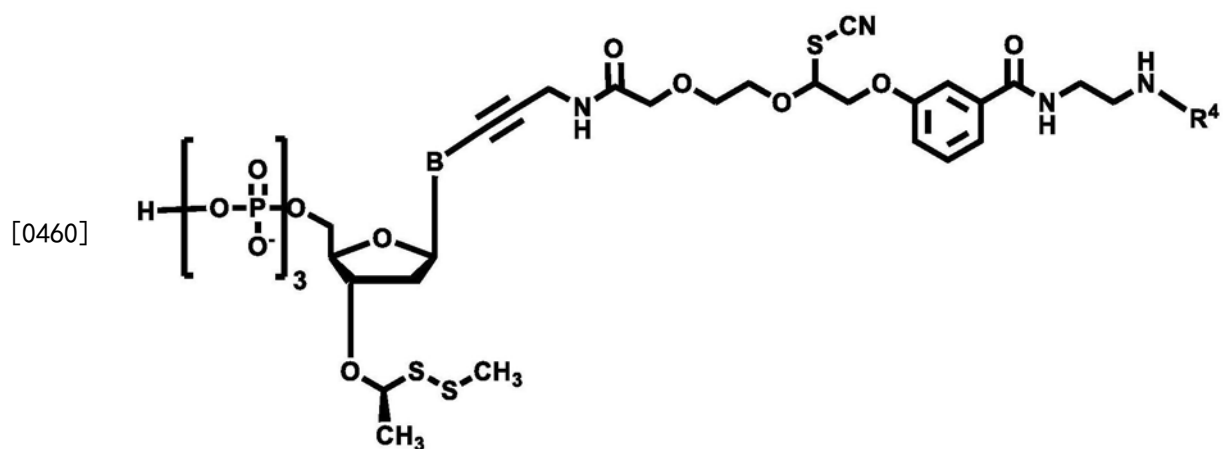
B和R⁴如本文所述。

[0457] 在实施例中,化合物具有以下式:



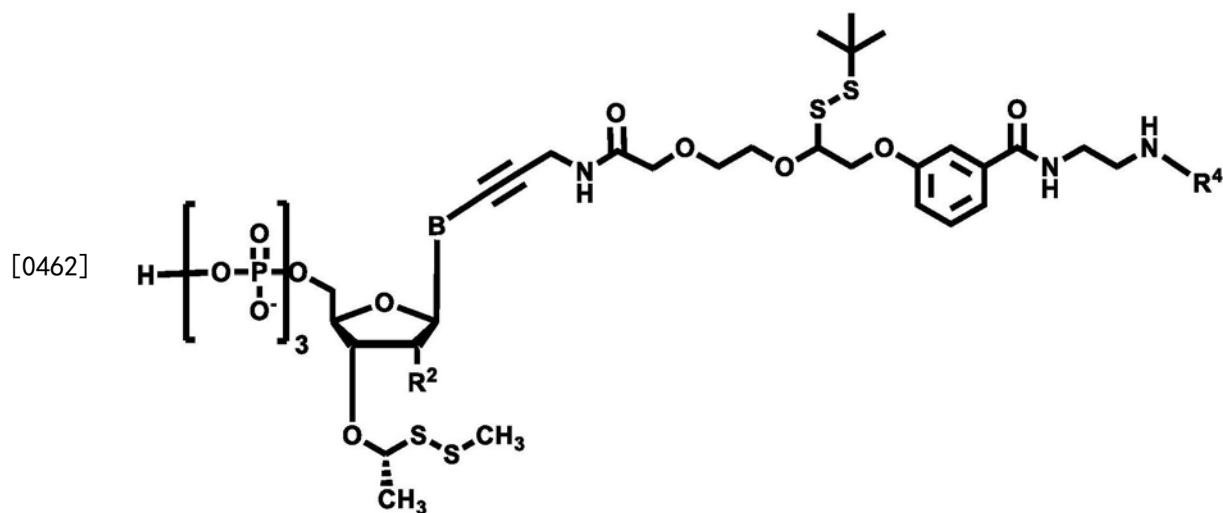
B、R²和R⁴如本文所述。

[0459] 在实施例中,化合物具有以下式:



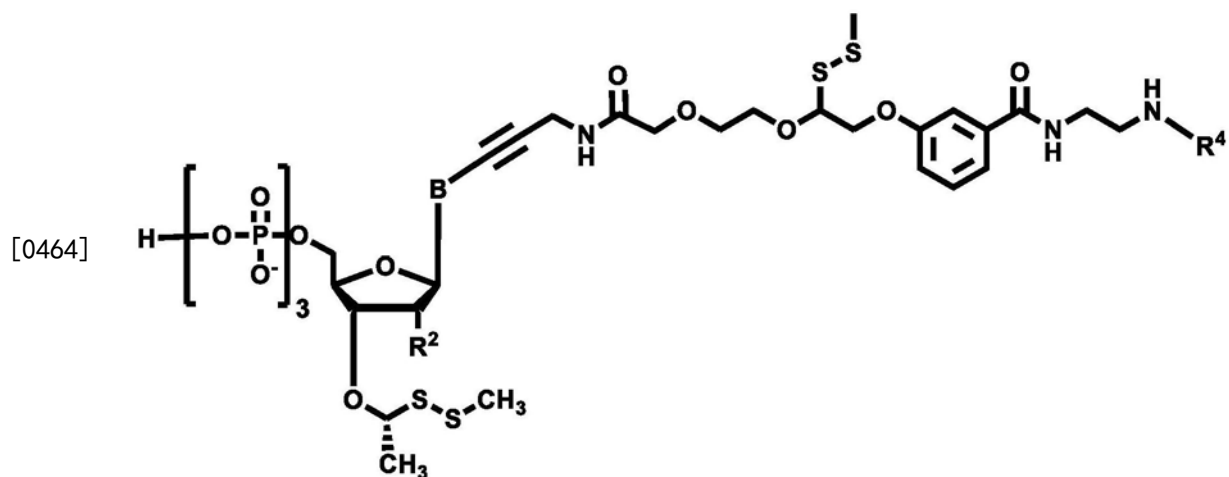
B和R⁴如本文所述。

[0461] 在实施例中,化合物具有以下式:



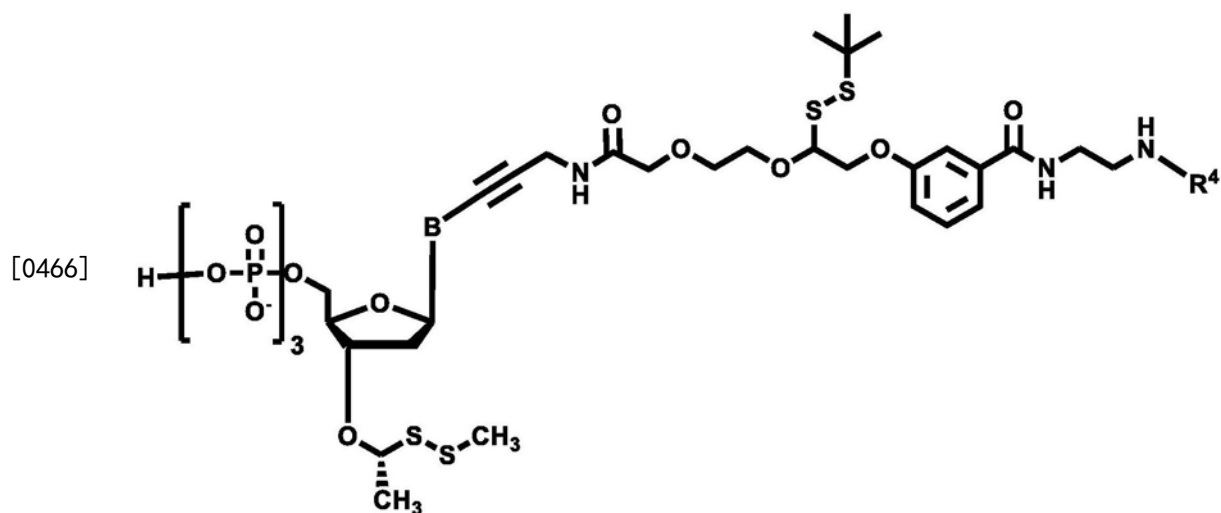
B、R²和R⁴如本文所述。

[0463] 在实施例中,化合物具有以下式:



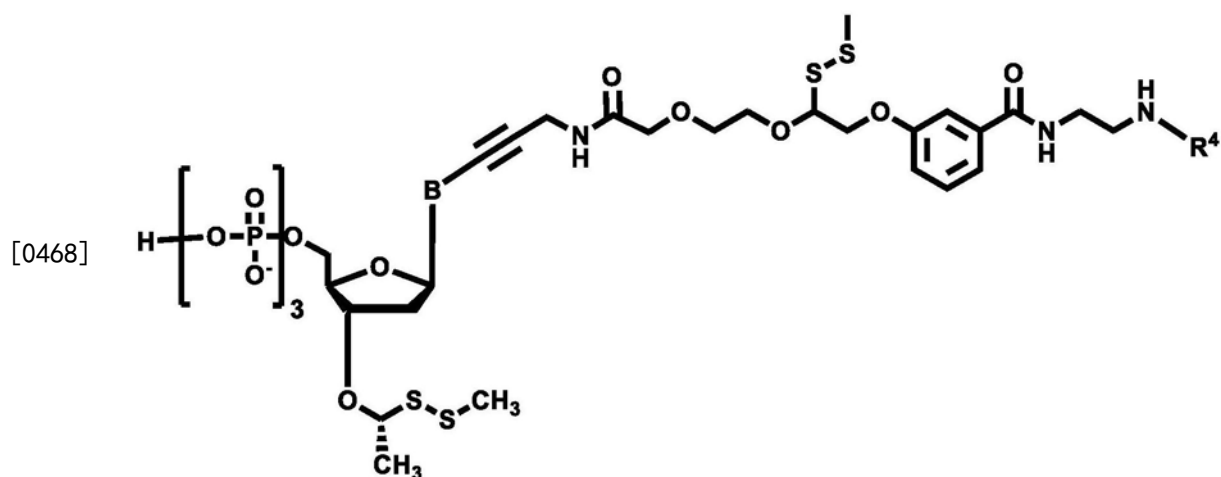
B、R²和R⁴如本文所述。

[0465] 在实施例中,化合物具有以下式:



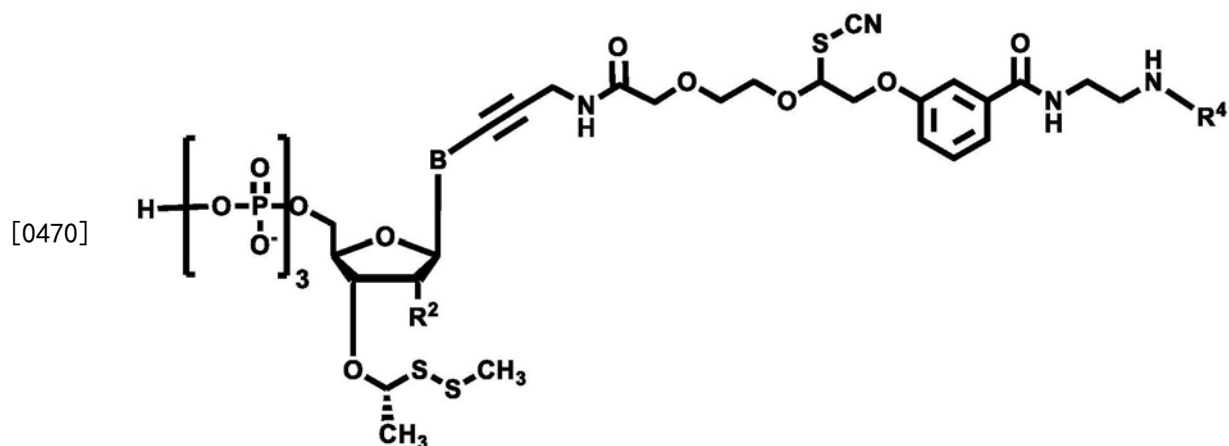
B和R⁴如本文所述。

[0467] 在实施例中,化合物具有以下式:



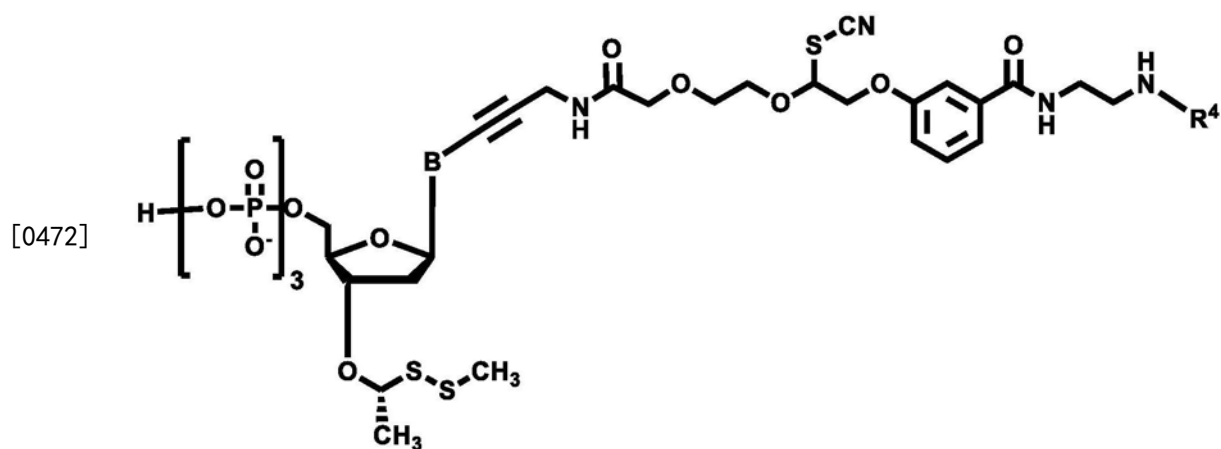
B和R⁴如本文所述。

[0469] 在实施例中,化合物具有以下式:



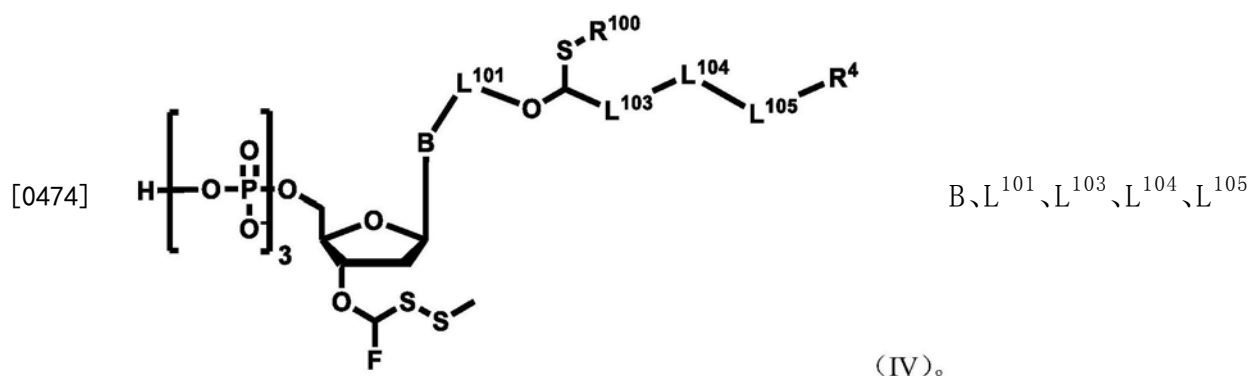
B、 R^2 和 R^4 如本文所述。

[0471] 在实施例中,化合物具有以下式:



B和 R^4 如本文所述。

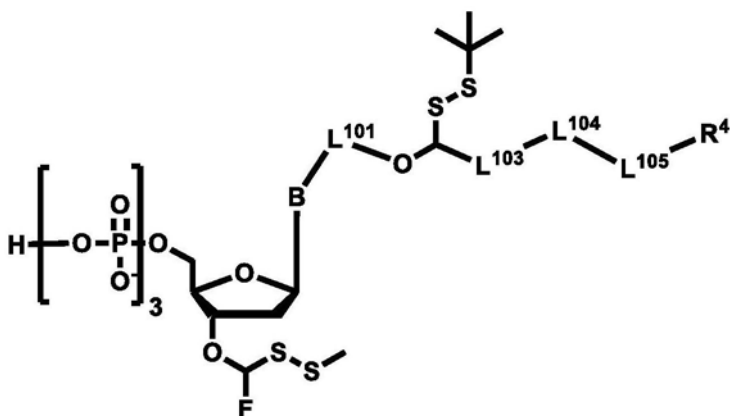
[0473] 在实施例中,化合物具有以下式:



和 R^4 如本文所述。在式 (IV) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式 (IV) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0475] 在实施例中,化合物具有以下式:

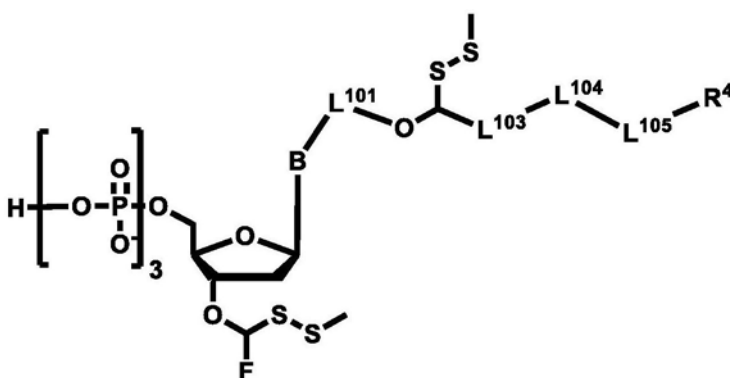
[0476]

B、L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴、L¹⁰⁵和R⁴如

本文所述。

[0477] 在实施例中,化合物具有以下式:

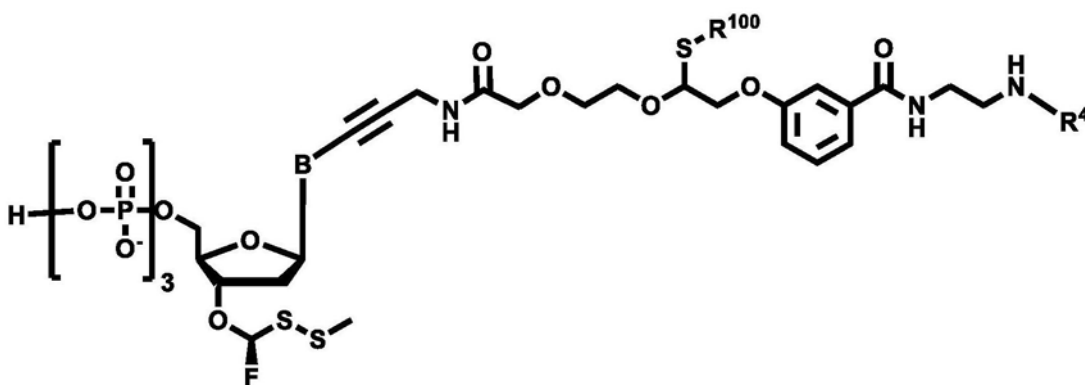
[0478]

B、L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴、L¹⁰⁵和R⁴如

本文所述。

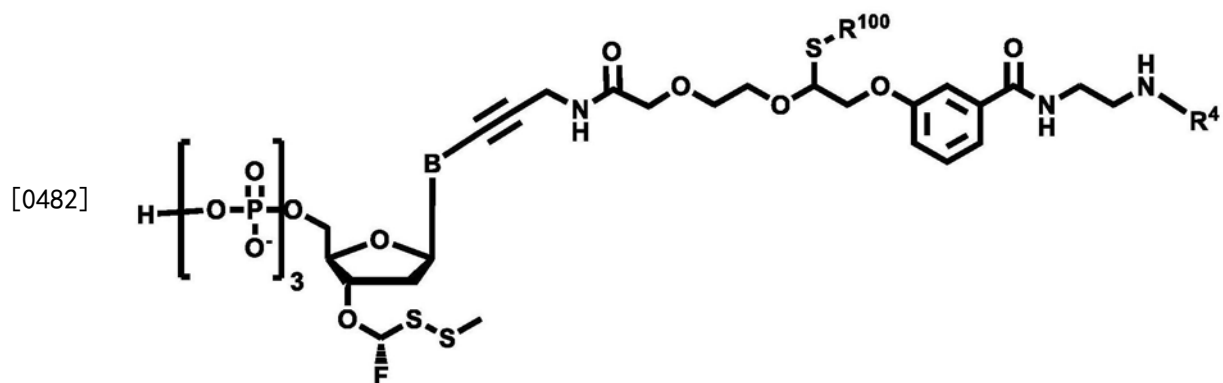
[0479] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0480]



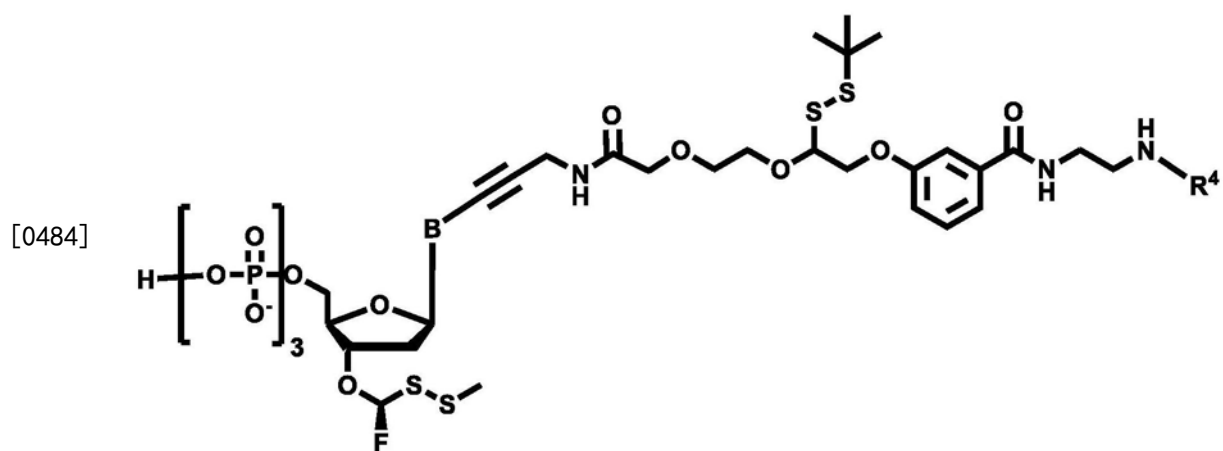
(V)。B和R⁴如本文所述。在式(V)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式(V)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0481] 在实施例中,化合物具有以下式:



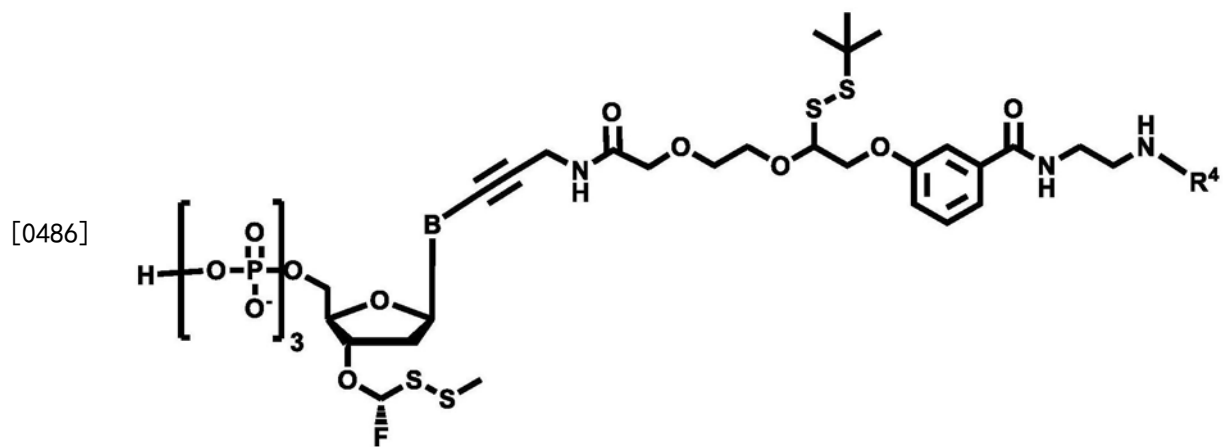
(VI)。B和 R^4 如本文所述。在式(VI)的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述。在式(VI)的实施例中, R^{100} 为-CN。

[0483] 在实施例中,化合物具有以下式:



B和 R^4 如本文所述。

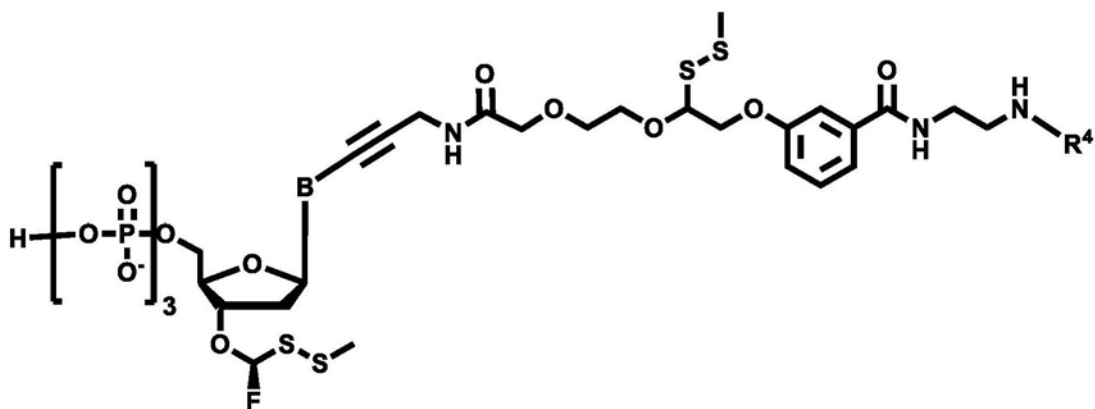
[0485] 在实施例中,化合物具有以下式:



B和 R^4 如本文所述。

[0487] 在实施例中,化合物具有以下式:

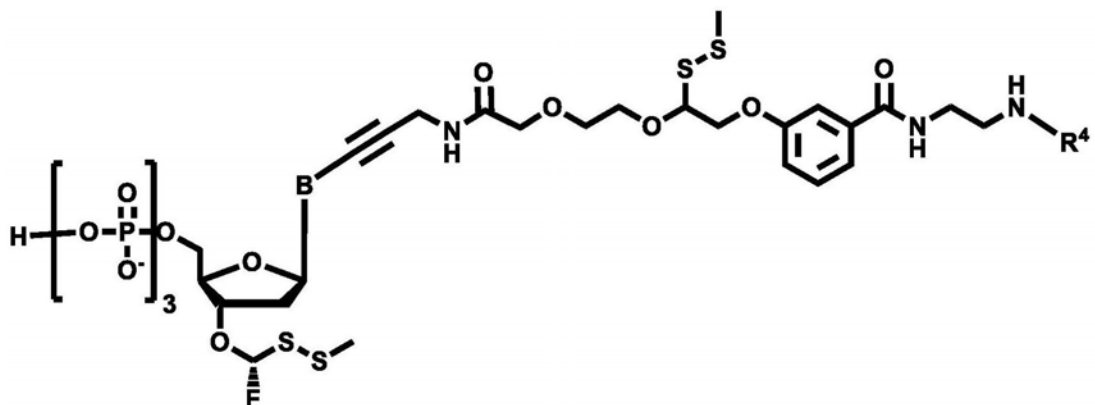
[0488]



B和R⁴如本文所述。

[0489] 在实施例中,化合物具有以下式:

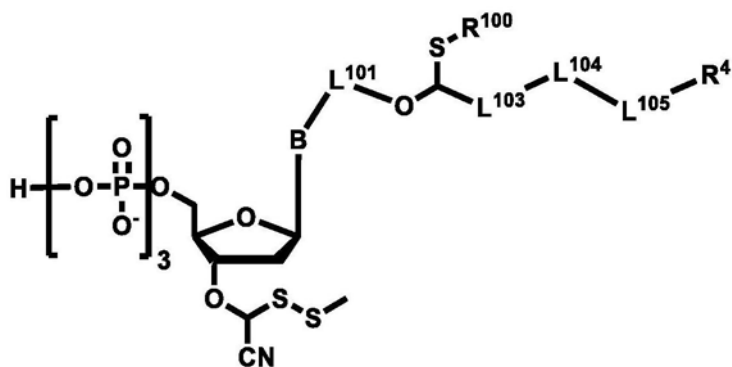
[0490]



B和R⁴如本文所述。

[0491] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0492]



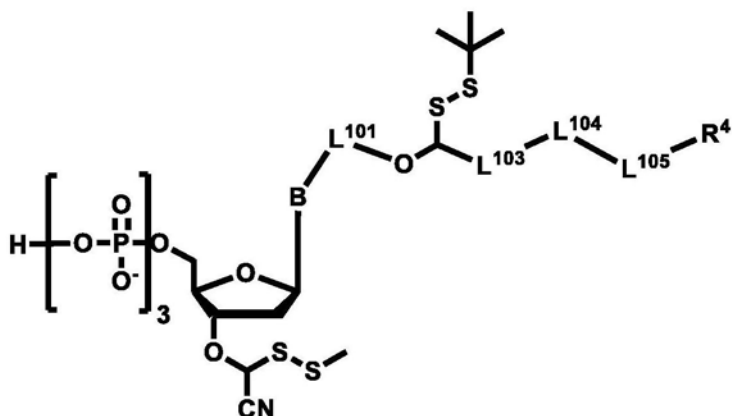
B、L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴、L¹⁰⁵

(VII)。

和R⁴如本文所述。在式(VII)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式(VII)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0493] 在实施例中,化合物具有以下式:

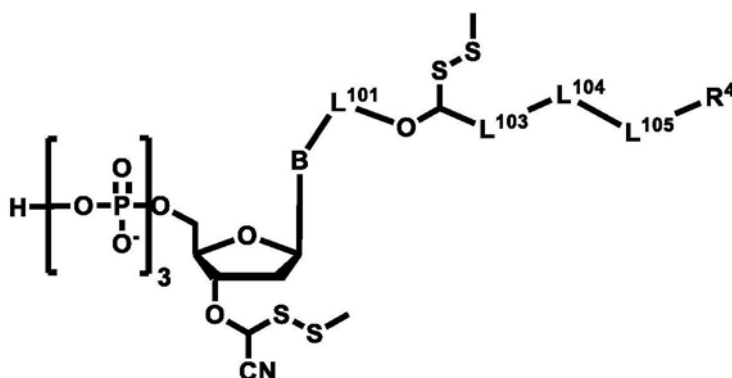
[0494]

B、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 和 R^4 如

本文所述。

[0495] 在实施例中,化合物具有以下式:

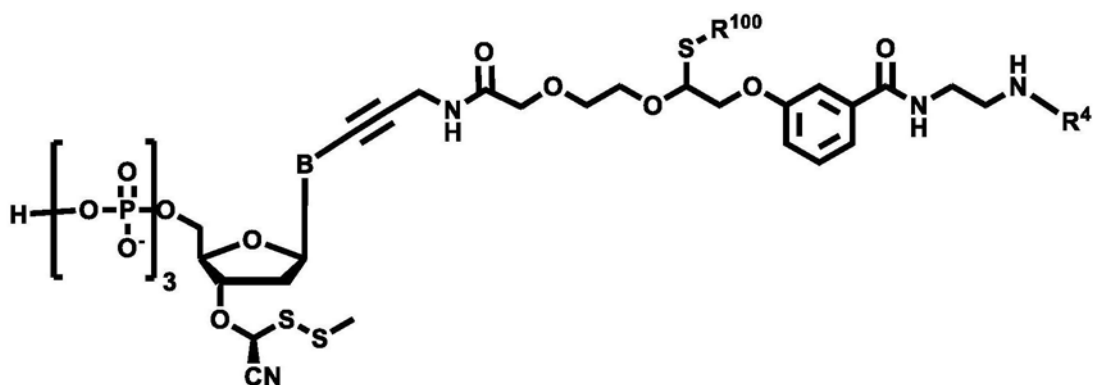
[0496]

B、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 和 R^4 如

本文所述。

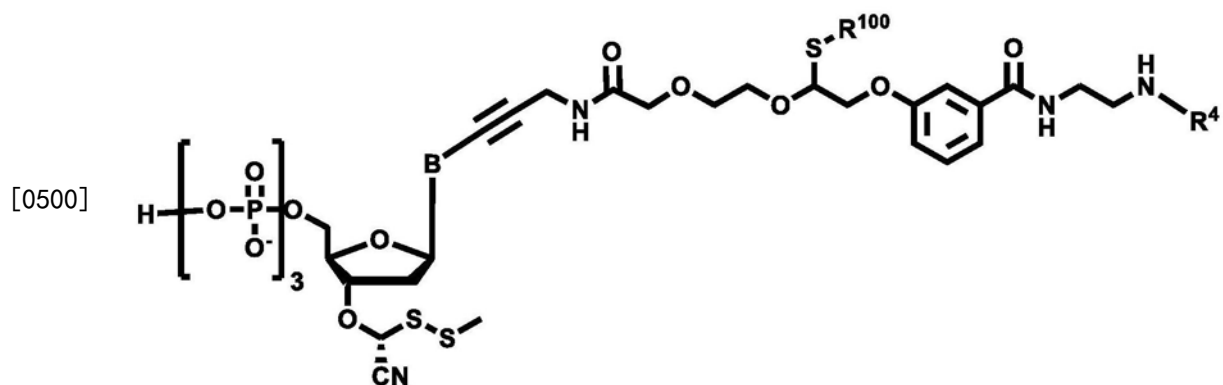
[0497] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0498]



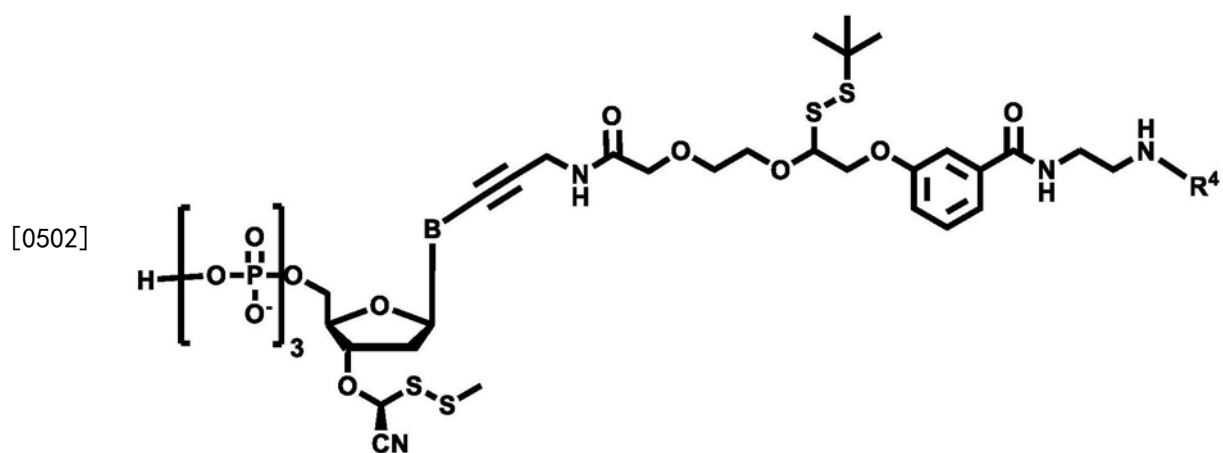
(VIII)。B和 R^4 如本文所述。在式(VIII)的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述。在式(VIII)的实施例中, R^{100} 为-CN。

[0499] 在实施例中,化合物具有以下式:



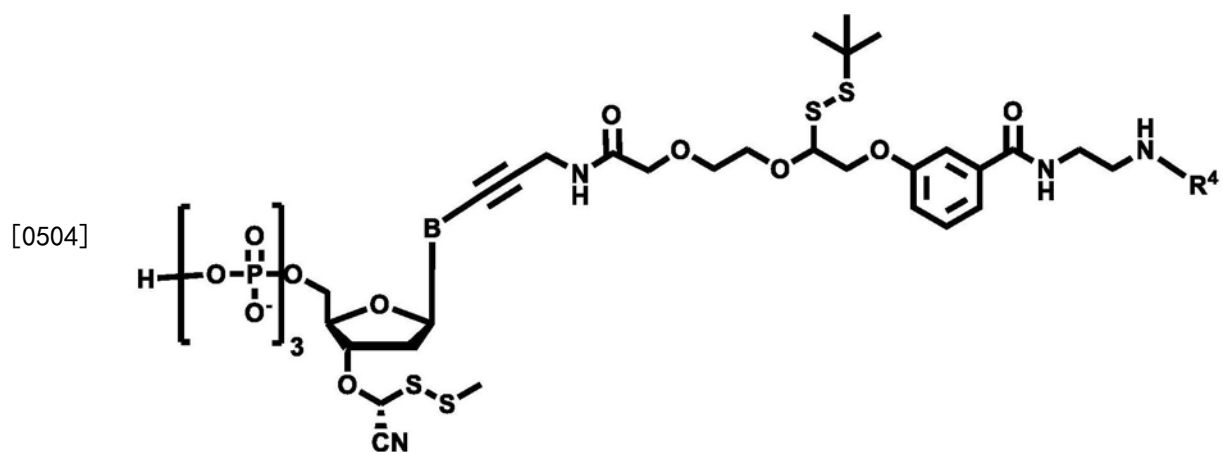
(IX)。B和 R^4 如本文所述。在式 (IX) 的实施例中， R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$ ，并且 R^{102} 如本文所述。在式 (IX) 的实施例中， R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0501] 在实施例中，化合物具有以下式：



B和 R^4 如本文所述。

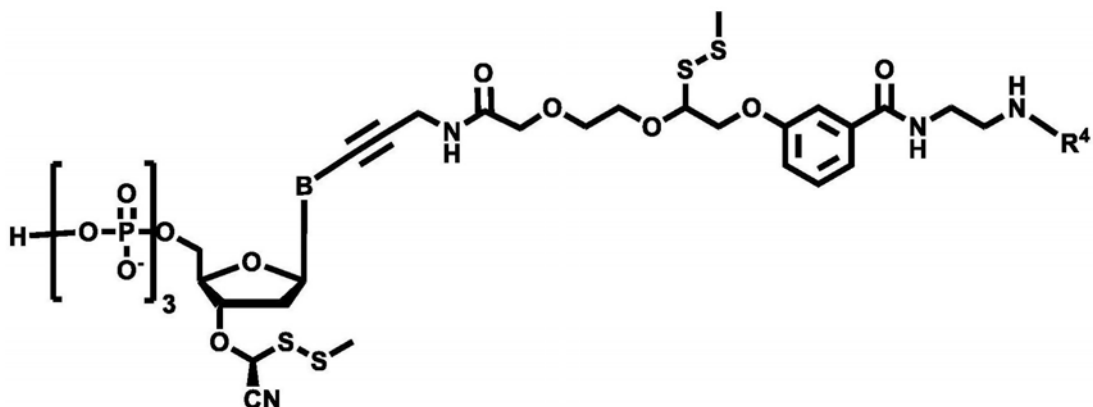
[0503] 在实施例中，化合物具有以下式：



B和 R^4 如本文所述。

[0505] 在实施例中，化合物具有以下式：

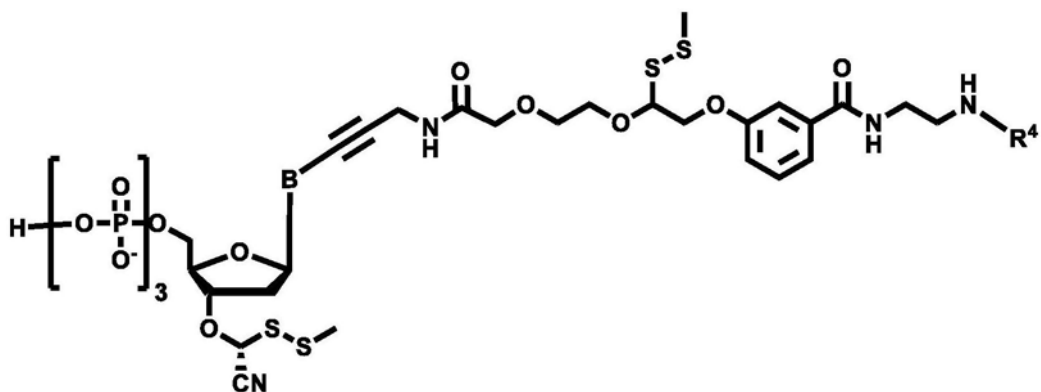
[0506]



B 和 R^4 如本文所述。

[0507] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0508]

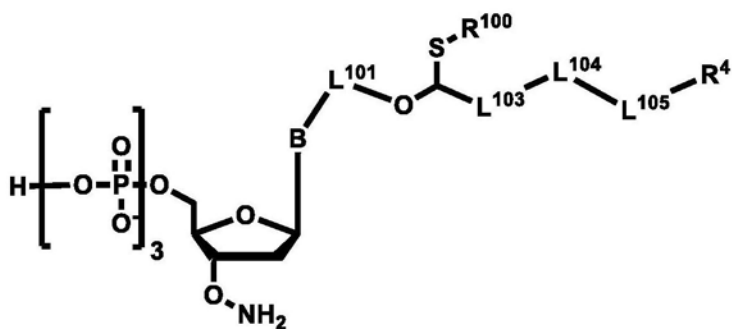


B 和

R^4 如本文所述。

[0509] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0510]



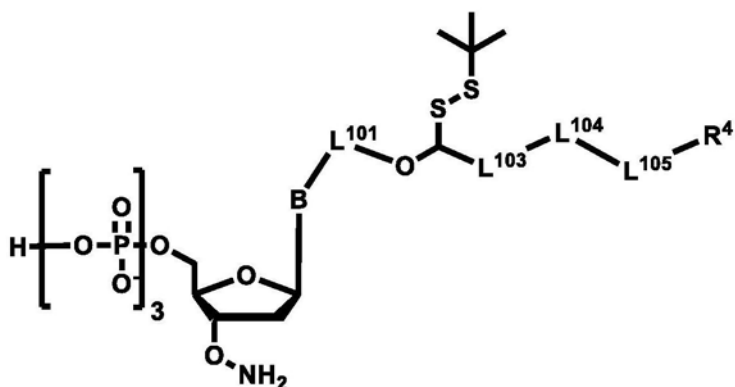
B 、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 和

(X)。

R^4 如本文所述。在式(X)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式(X)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0511] 在实施例中,化合物具有以下式:

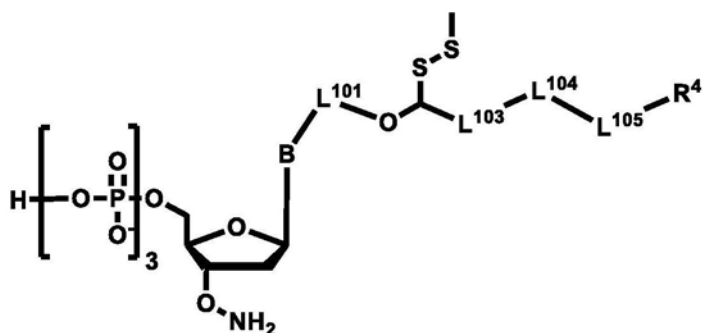
[0512]

B、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 和 R^4 如

本文所述。

[0513] 在实施例中,化合物具有以下式:

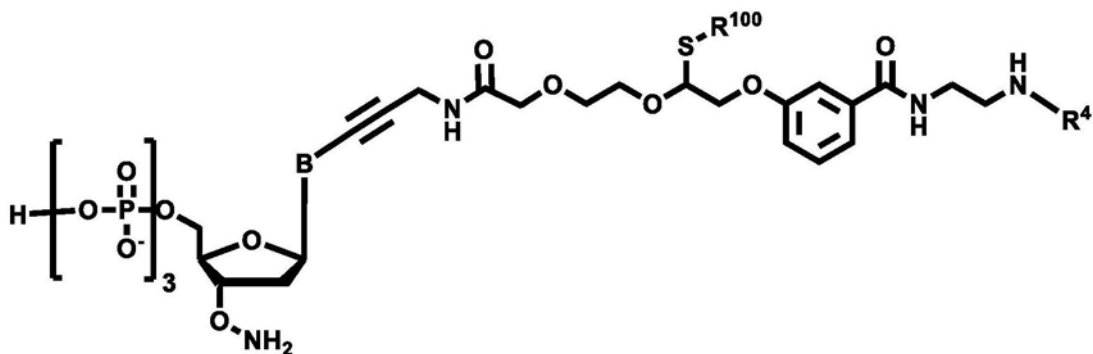
[0514]

B、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 和 R^4 如本

文所述。

[0515] 在实施例中,化合物具有以下式:

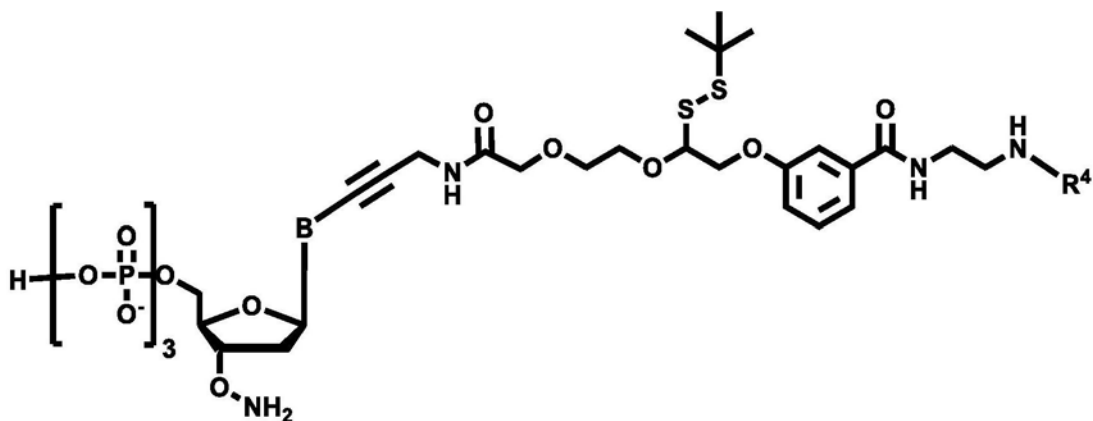
[0516]



(XI)。B和 R^4 如本文所述。在式(XI)的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式(XI)的实施例中, R^{100} 为-CN。

[0517] 在实施例中,化合物具有以下式:

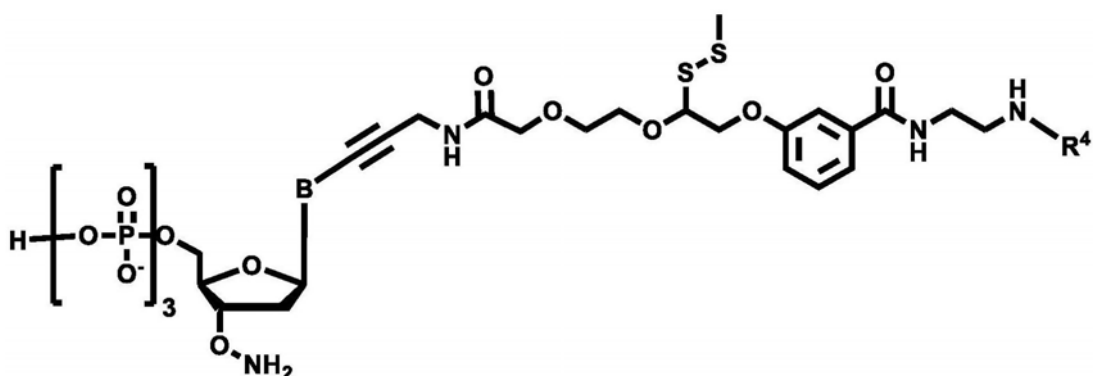
[0518]



B和R⁴如本文所述。

[0519] 在实施例中,化合物具有以下式:

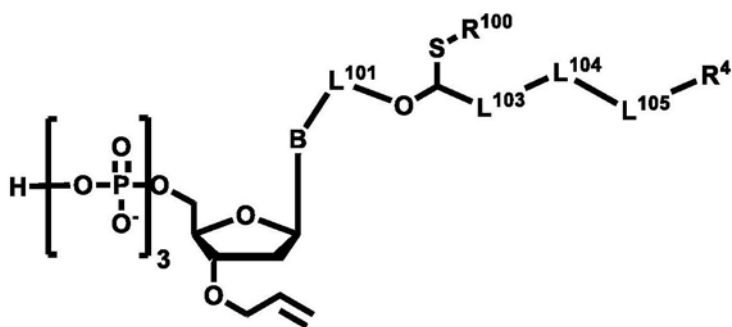
[0520]



B和R⁴如本文所述。

[0521] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0522]



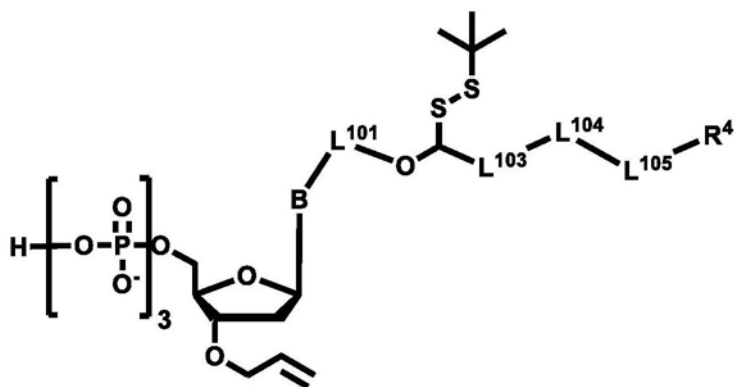
B、L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴、L¹⁰⁵

(XII)。

和R⁴如本文所述。在式(XII)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式(XII)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0523] 在实施例中,化合物具有以下式:

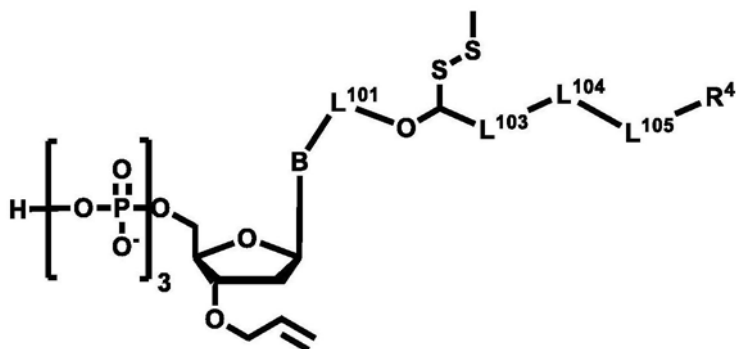
[0524]

B、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 和 R^4 如

本文所述。

[0525] 在实施例中,化合物具有以下式:

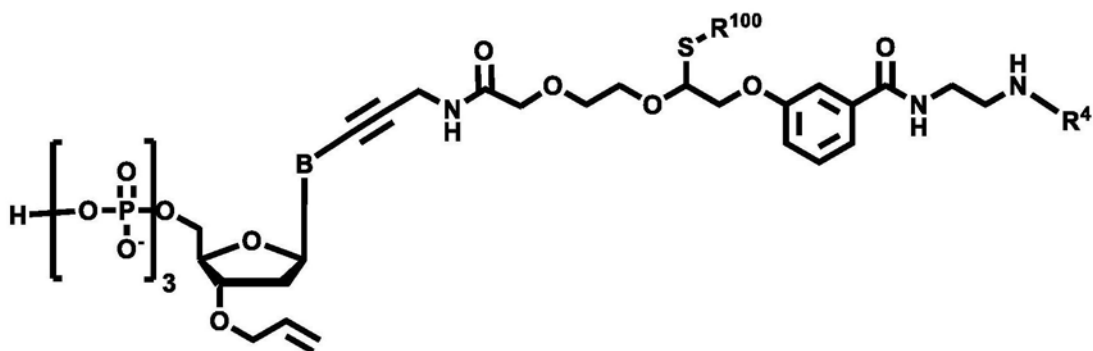
[0526]

B、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 和 R^4 如

本文所述。

[0527] 在实施例中,化合物具有以下式:

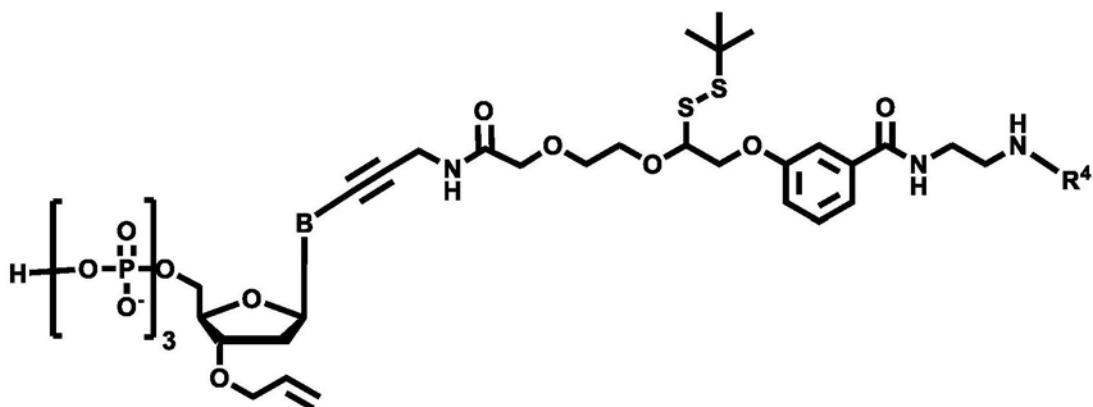
[0528]



(XIII)。B和 R^4 如本文所述。在式(XIII)的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式(XIII)的实施例中, R^{100} 为-CN。

[0529] 在实施例中,化合物具有以下式:

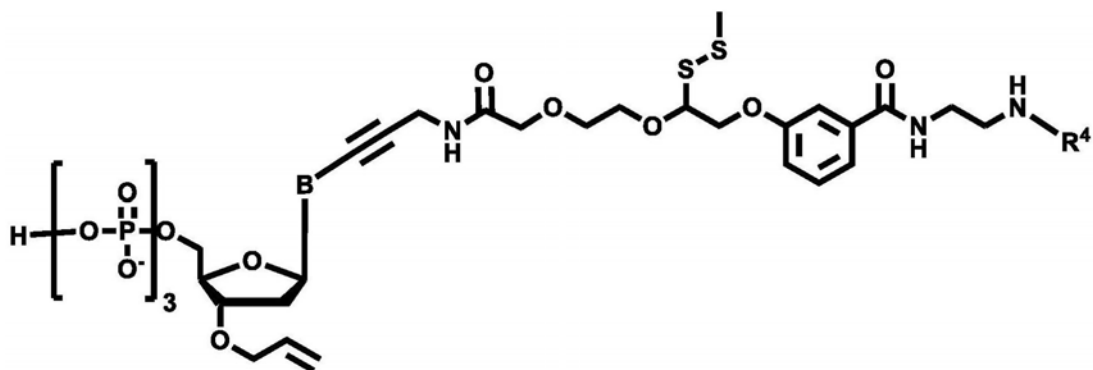
[0530]



B 和 R^4 如本文所述。

[0531] 在实施例中,化合物具有以下式:

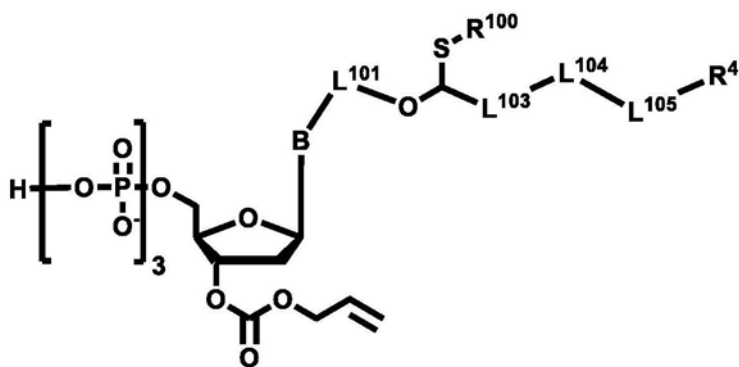
[0532]



B 和 R^4 如本文所述。

[0533] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0534]

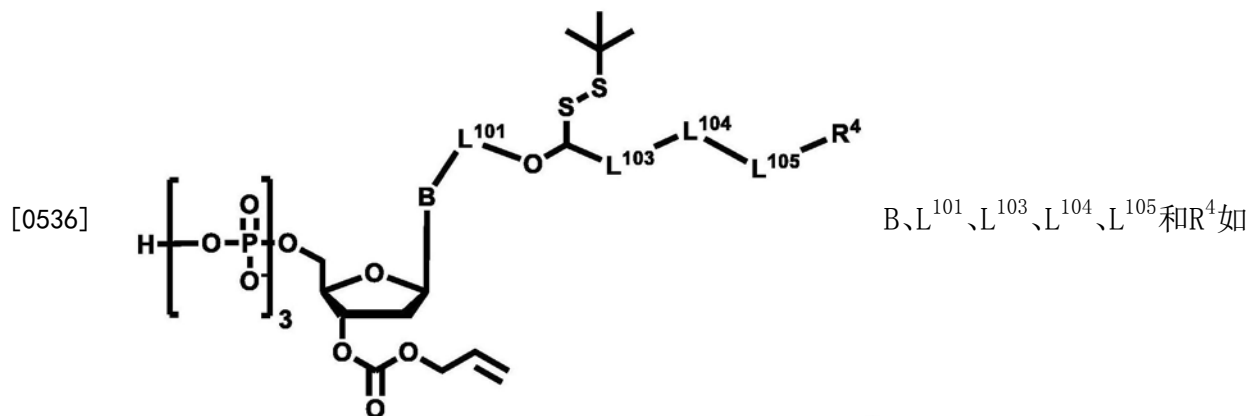


B 、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105}

(XIV)。

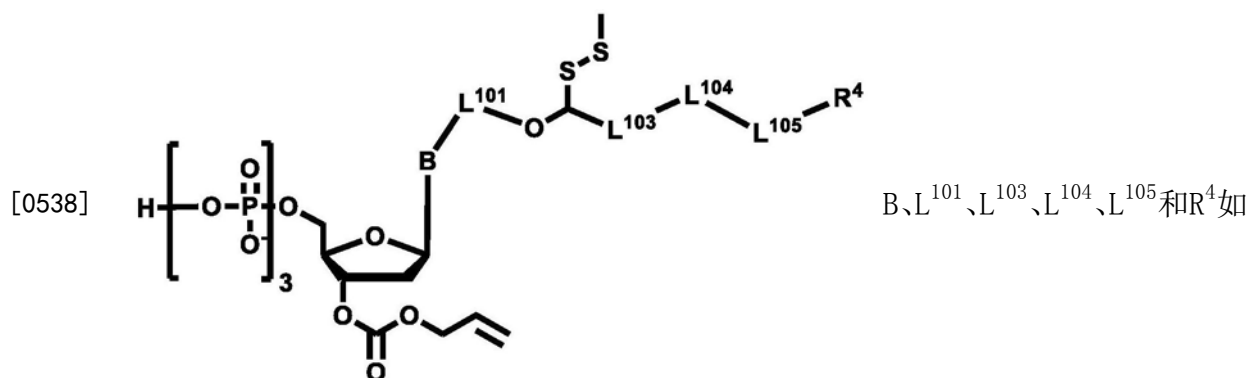
和 R^4 如本文所述。在式 (XIV) 的实施例中, R^{100} 为 -SR^{102} ,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式 (XIV) 的实施例中, R^{100} 为 -CN 。

[0535] 在实施例中,化合物具有以下式:



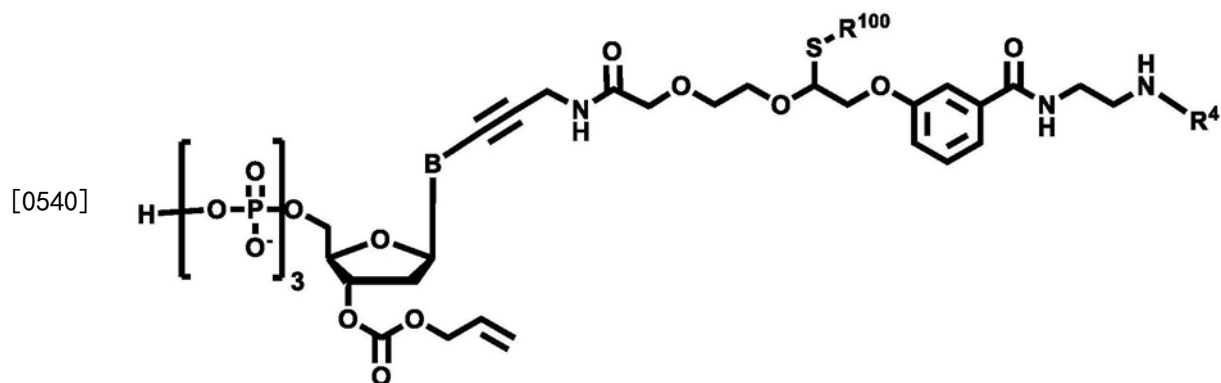
本文所述。

[0537] 在实施例中,化合物具有以下式:



本文所述。

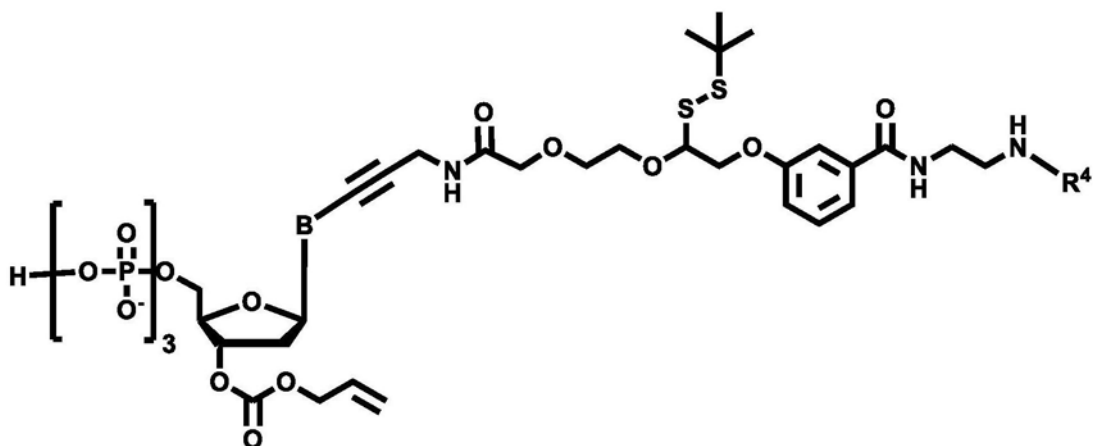
[0539] 在实施例中,化合物具有以下式:



(XV)。B和 R^4 如本文所述。在式(XV)的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述。在式(XV)的实施例中, R^{100} 为-CN。

[0541] 在实施例中,化合物具有以下式:

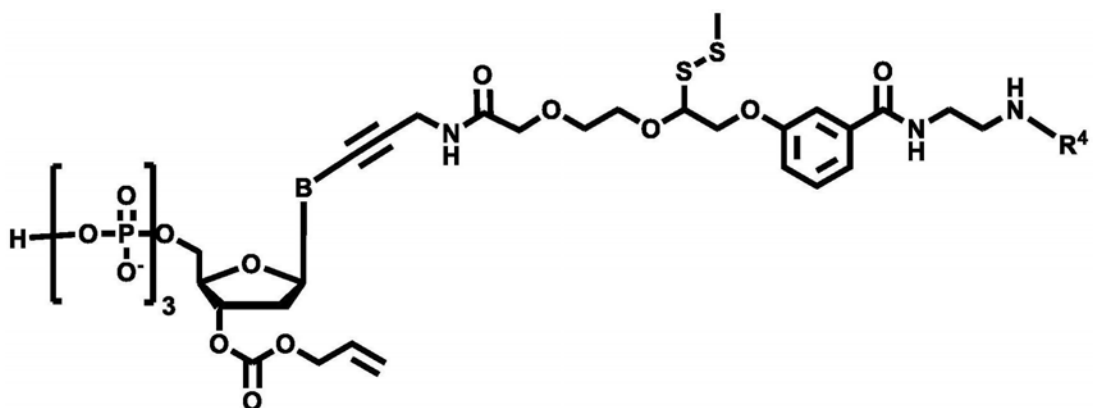
[0542]



B和 R^4 如本文所述。

[0543] 在实施例中,化合物具有以下式:

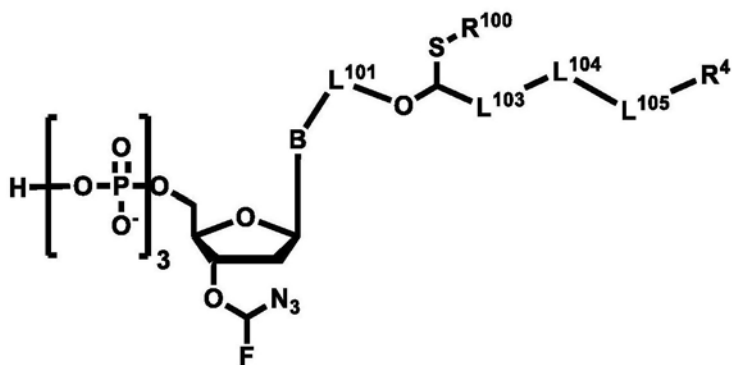
[0544]



B和 R^4 如本文所述。

[0545] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0546]

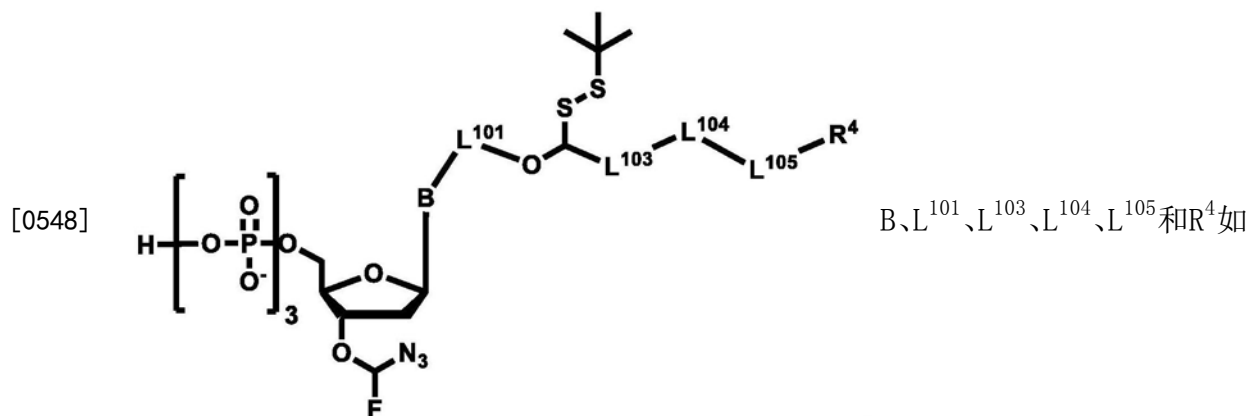


B、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105}

(XVI)。

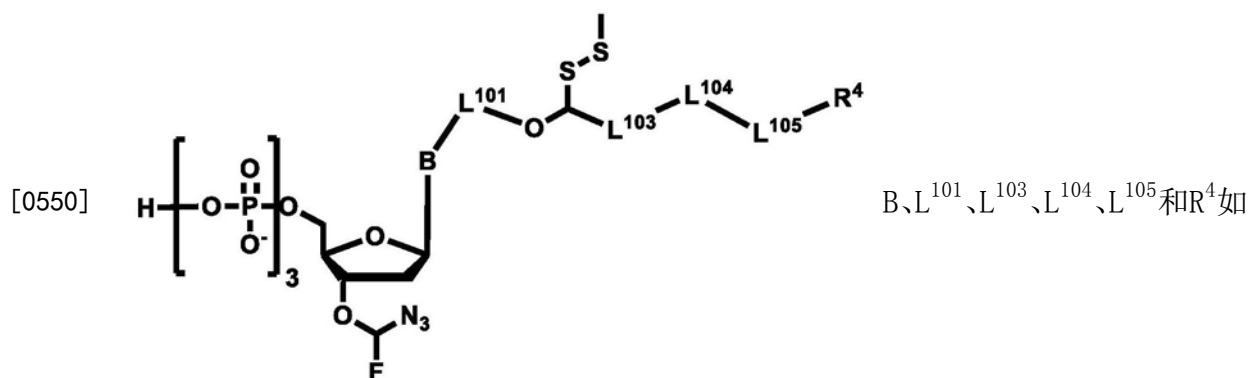
和 R^4 如本文所述。在式 (XVI) 的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1-C_4 烷基)。在式 (XVI) 的实施例中, R^{100} 为 $-CN$ 。

[0547] 在实施例中,化合物具有以下式:



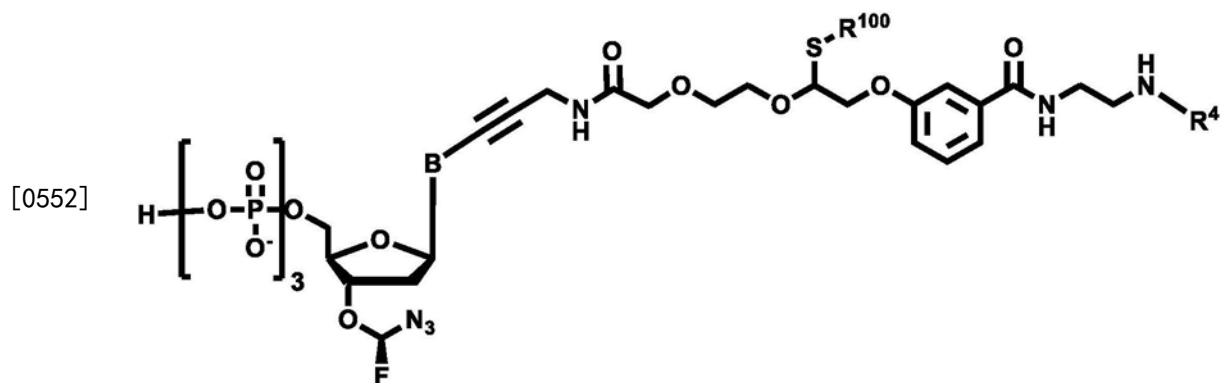
本文所述。

[0549] 在实施例中,化合物具有以下式:



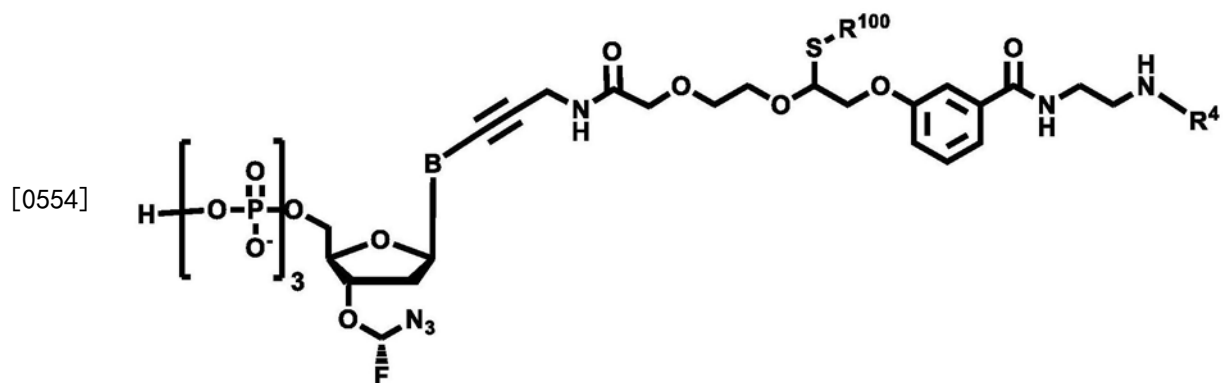
本文所述。

[0551] 在实施例中,化合物具有以下式:



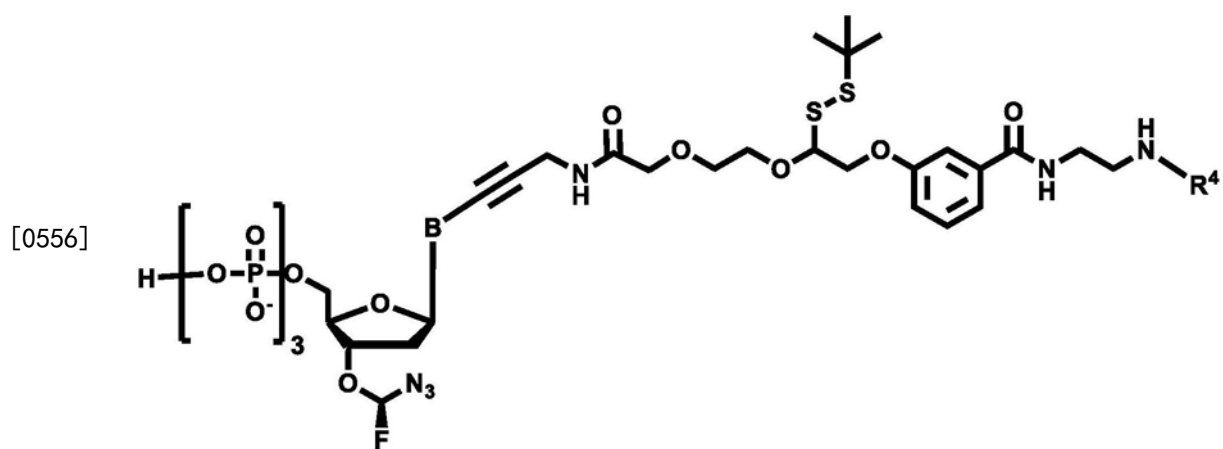
(XVII)。B和 R^4 如本文所述。在式 (XVII) 的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述。在式 (XVII) 的实施例中, R^{100} 为-CN。

[0553] 在实施例中,化合物具有以下式:



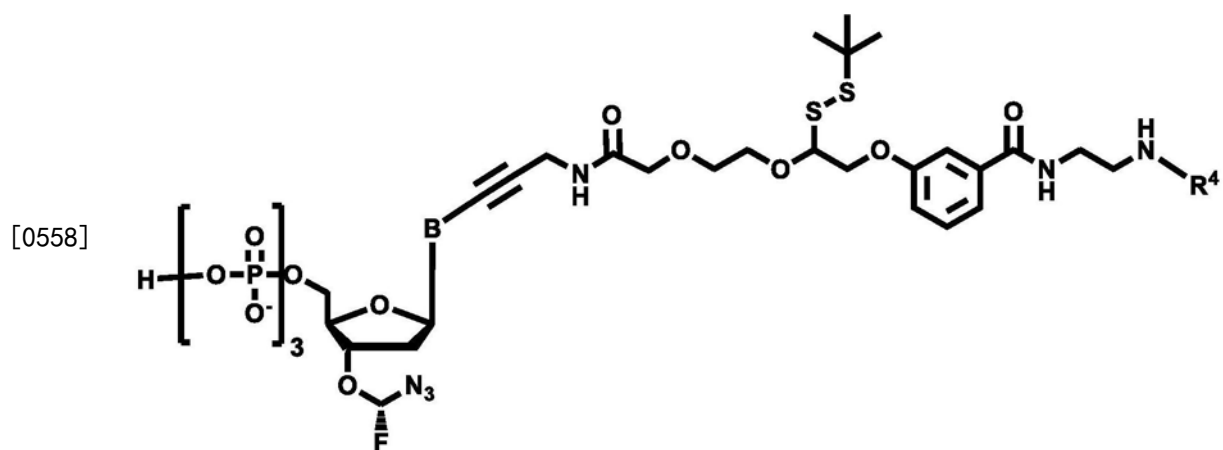
(XVIII)。B和 R^4 如本文所述。在式(XVIII)的实施例中， R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$ ，并且 R^{102} 如本文所述。在式(XVIII)的实施例中， R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0555] 在实施例中，化合物具有以下式：



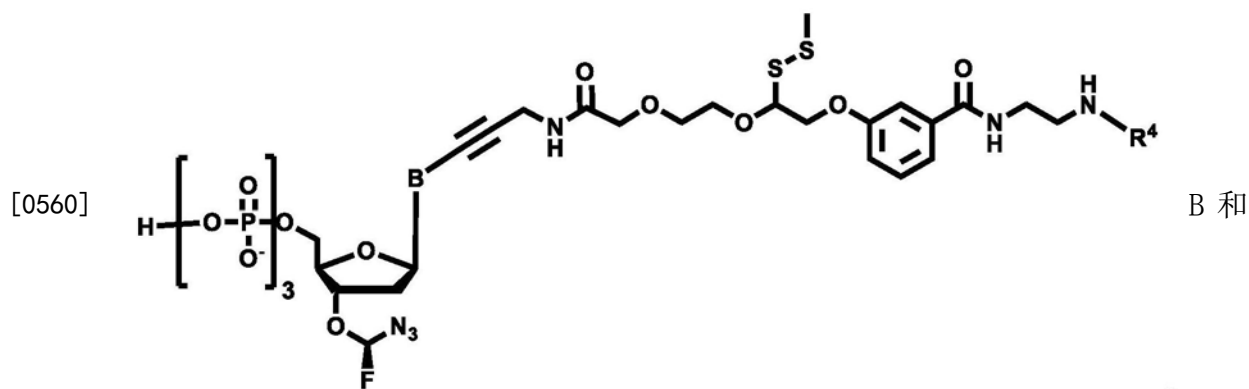
B和 R^4 如本文所述。

[0557] 在实施例中，化合物具有以下式：



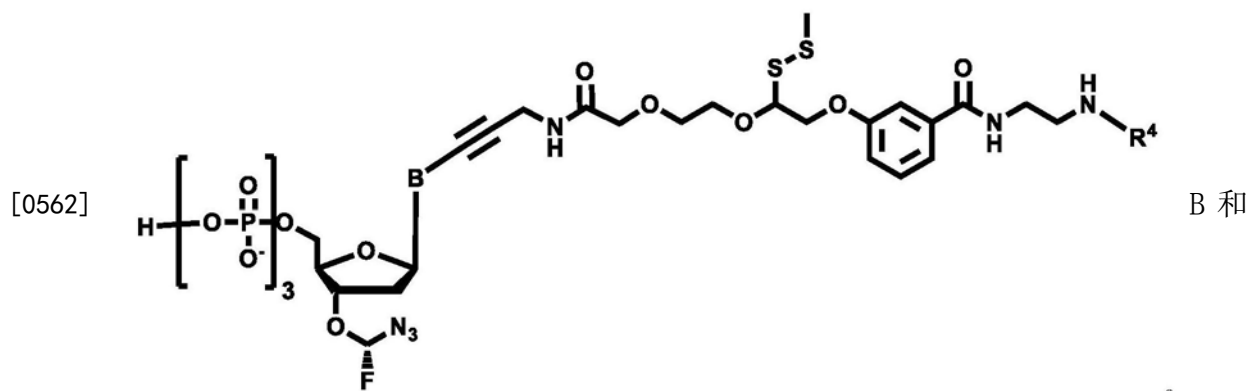
B和 R^4 如本文所述。

[0559] 在实施例中，化合物具有以下式：



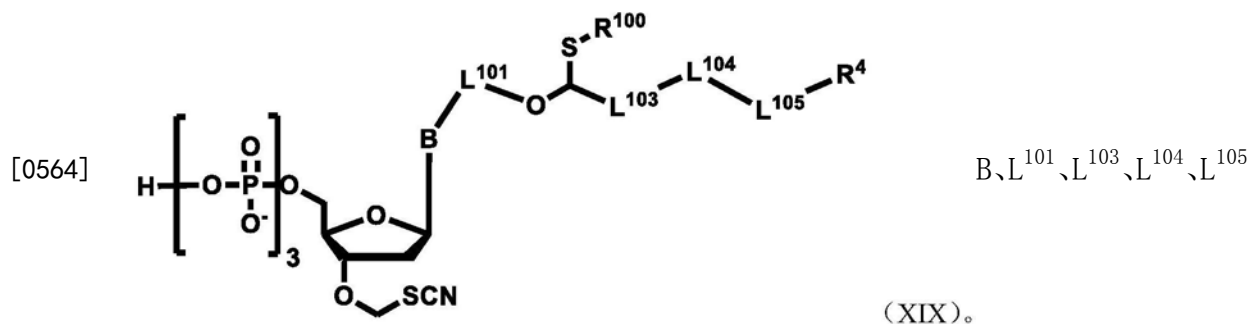
R⁴如本文所述。

[0561] 在实施例中,化合物具有以下式:



R⁴如本文所述。

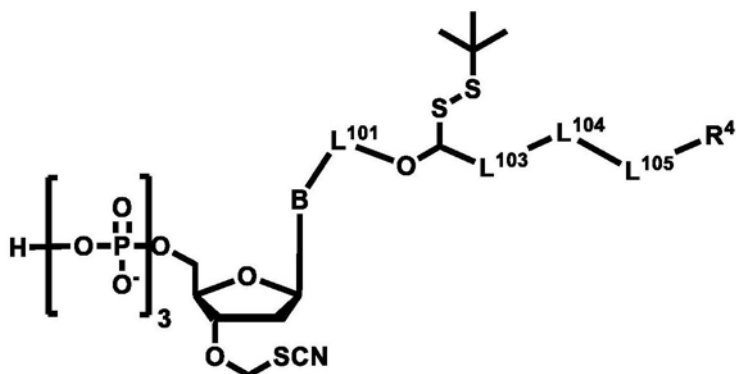
[0563] 在实施例中,化合物具有以下式:



和R⁴如本文所述。在式 (XIX) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XIX) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0565] 在实施例中,化合物具有以下式:

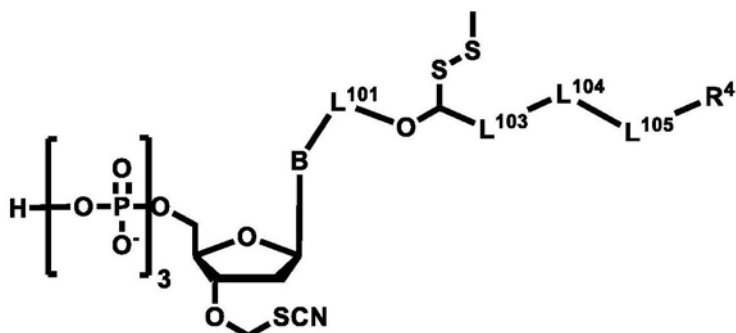
[0566]

B、L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴、L¹⁰⁵和R⁴如

本文所述。

[0567] 在实施例中,化合物具有以下式:

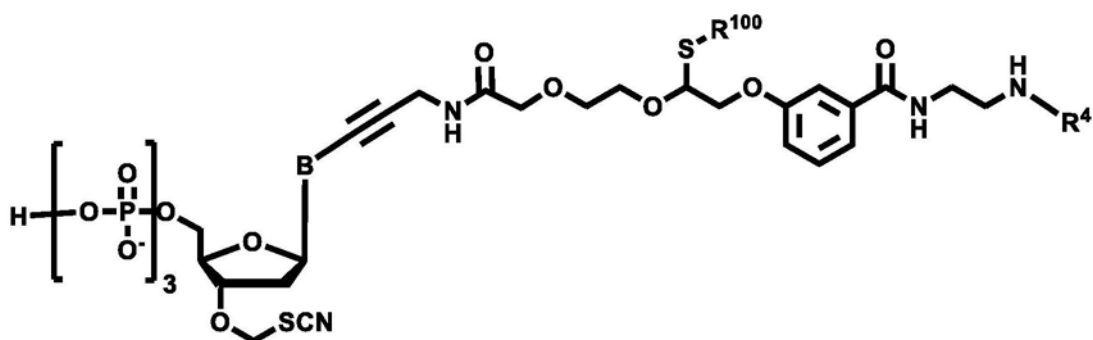
[0568]

B、L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴、L¹⁰⁵和R⁴如

本文所述。

[0569] 在实施例中,化合物具有以下式:

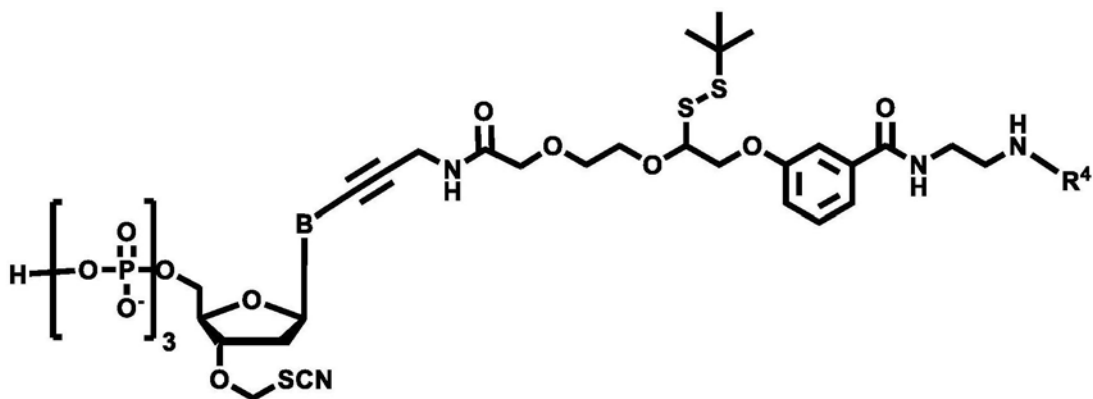
[0570]



(XX)。B和R⁴如本文所述。在式 (XX) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XX) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

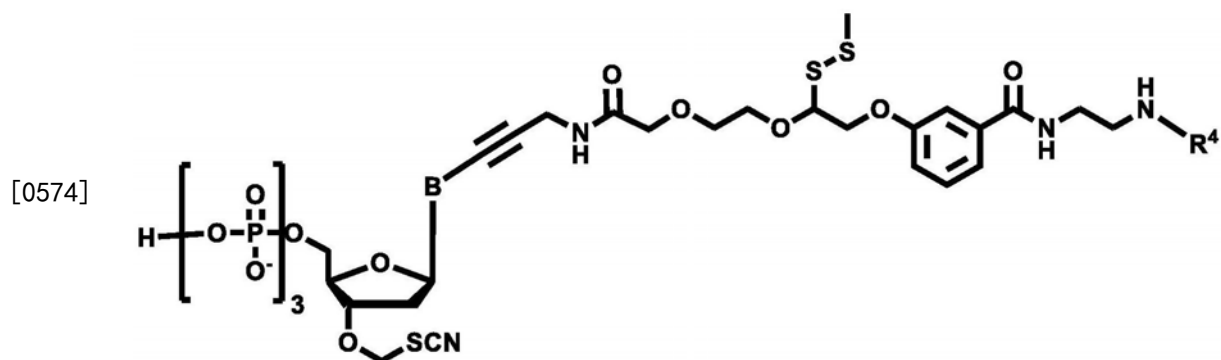
[0571] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0572]



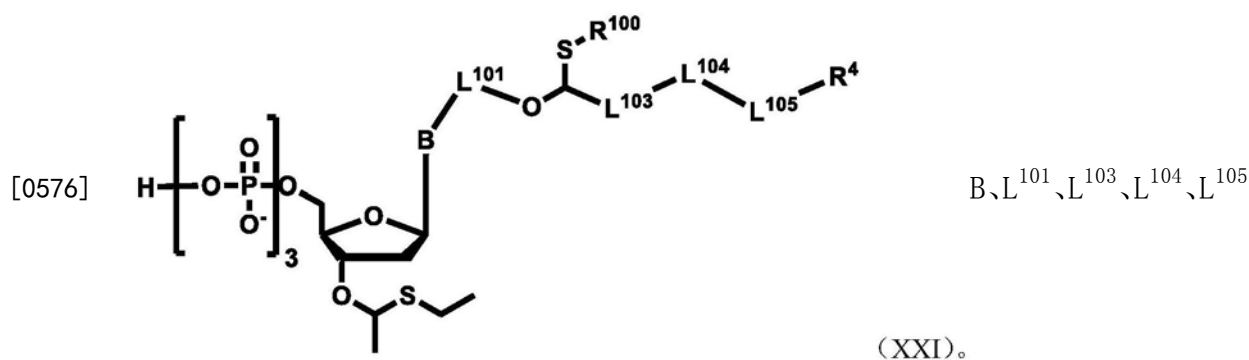
B和R⁴如本文所述。

[0573] 在实施例中,化合物具有以下式:



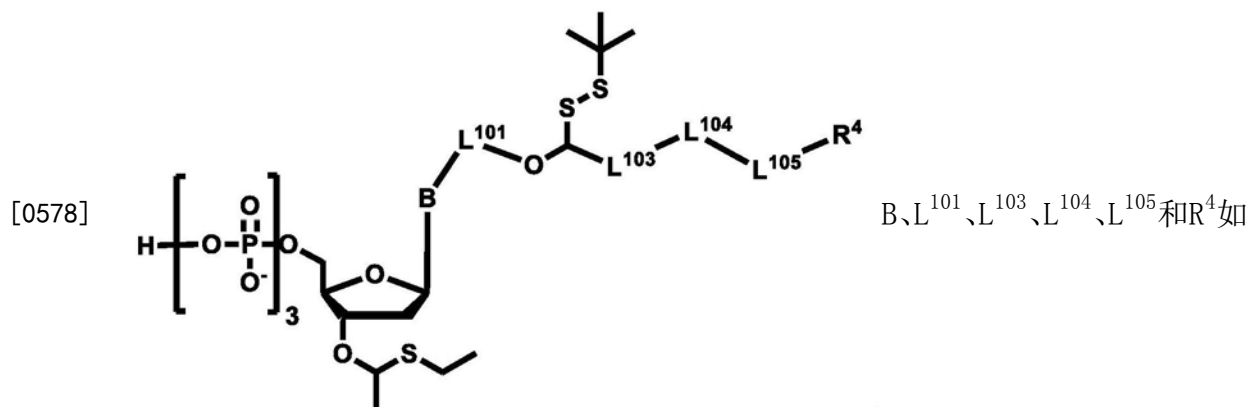
B和R⁴如本文所述。

[0575] 在实施例中,化合物具有以下式:



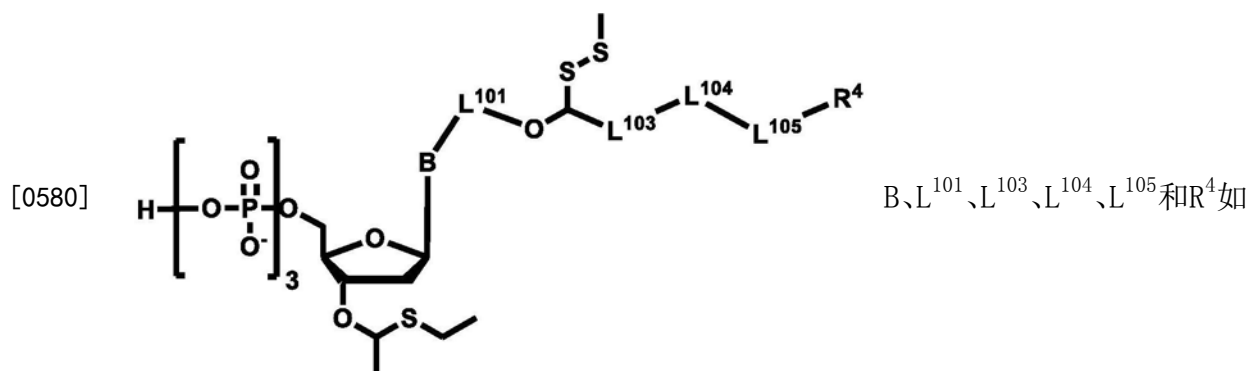
和R⁴如本文所述。在式 (XXI) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XXI) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0577] 在实施例中,化合物具有以下式:



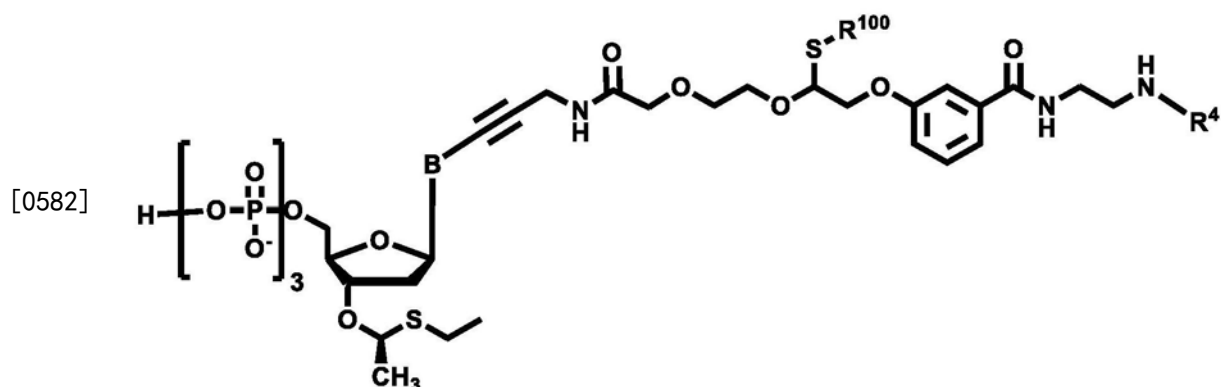
本文所述。

[0579] 在实施例中,化合物具有以下式:



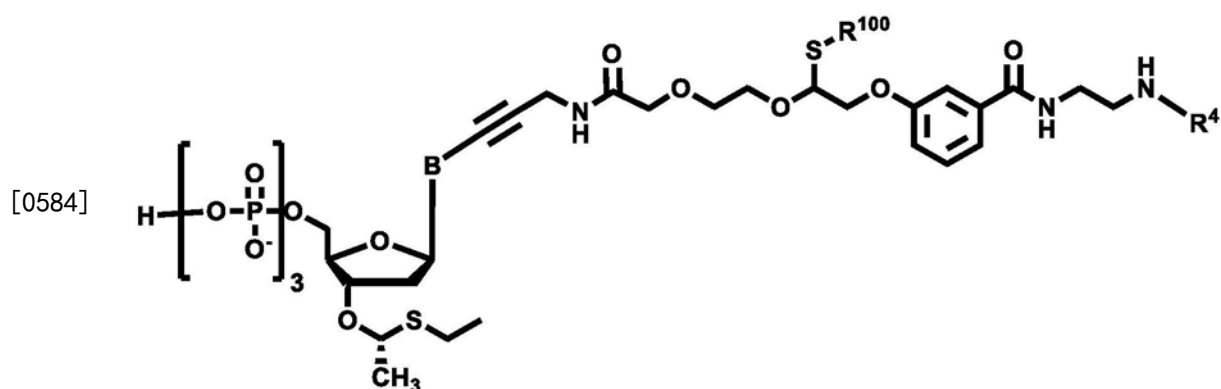
本文所述。

[0581] 在实施例中,化合物具有以下式:



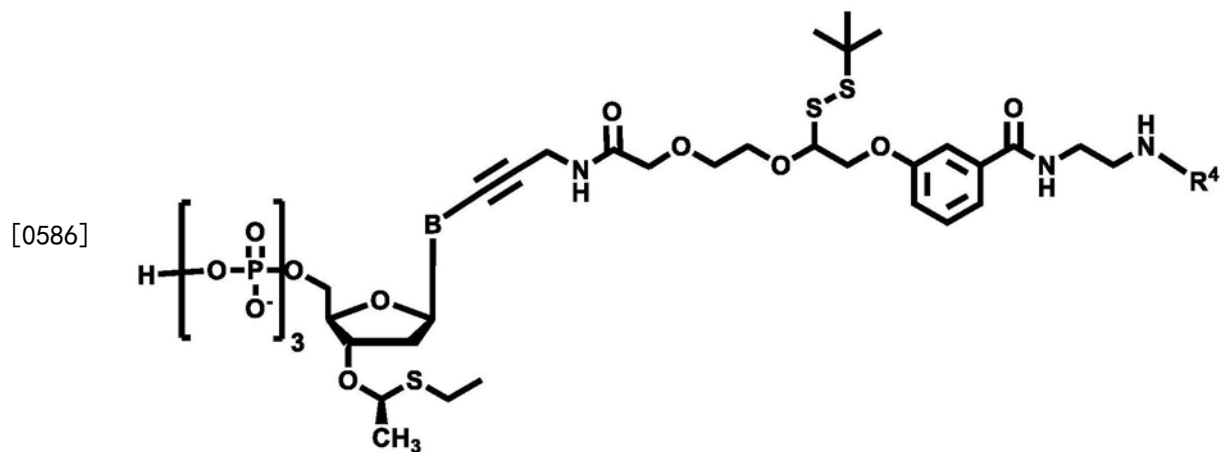
(XXII)。B和R⁴如本文所述。在式 (XXII) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XXII) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0583] 在实施例中,化合物具有以下式:



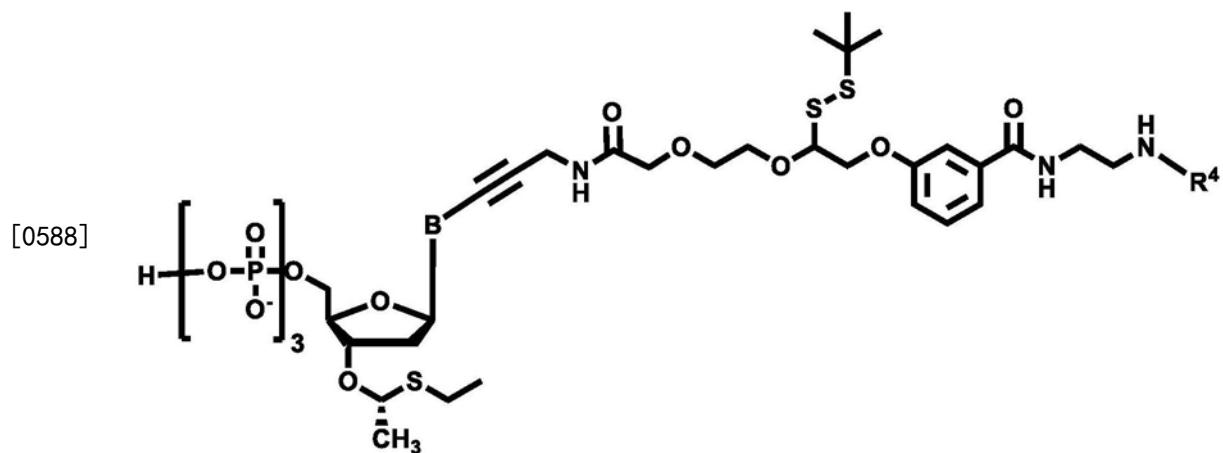
(XXIII)。B和R⁴如本文所述。在式 (XXIII) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XXIII) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0585] 在实施例中,化合物具有以下式:



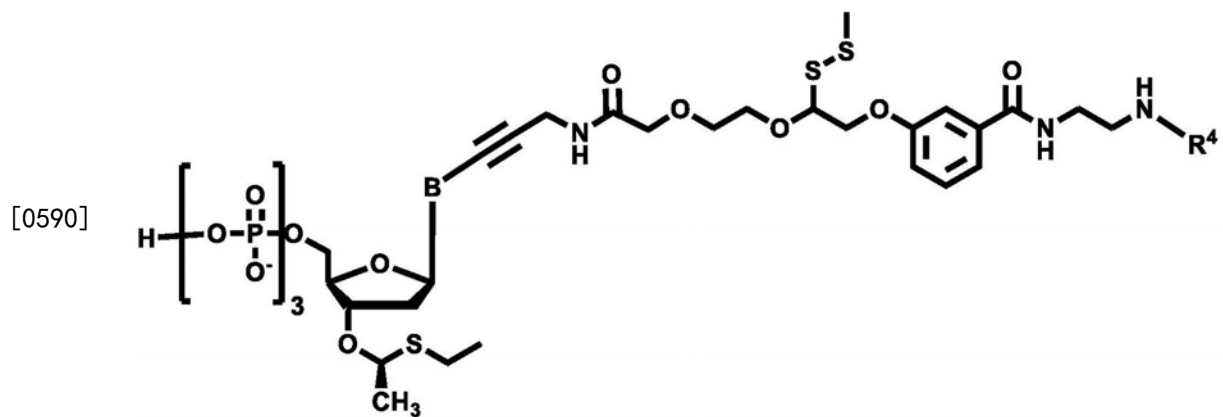
B和R⁴如本文所述。

[0587] 在实施例中,化合物具有以下式:



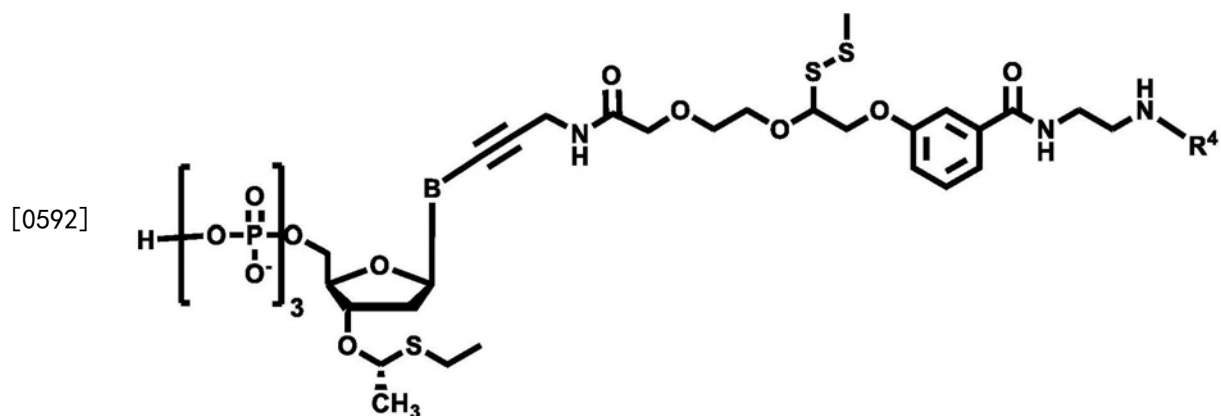
B和R⁴如本文所述。

[0589] 在实施例中,所述化合物具有下式:



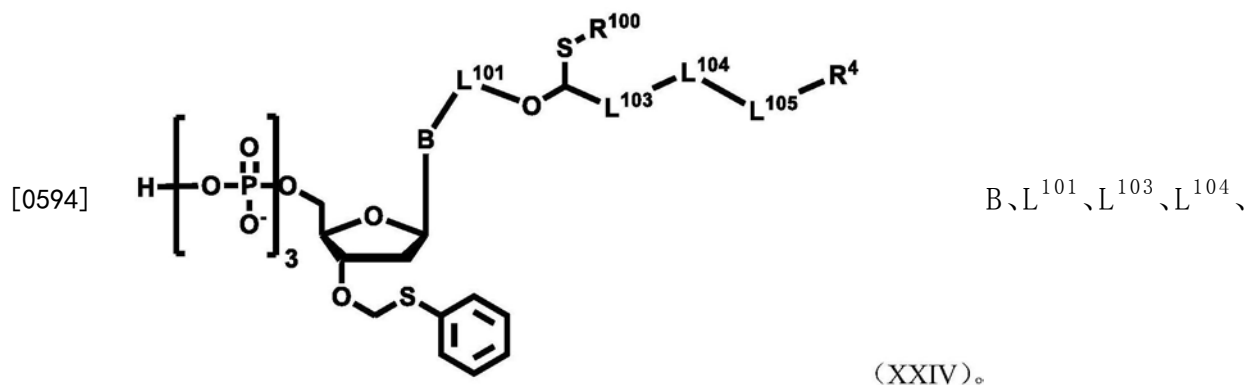
B和R⁴如本文所述。

[0591] 在实施例中,所述化合物具有下式:



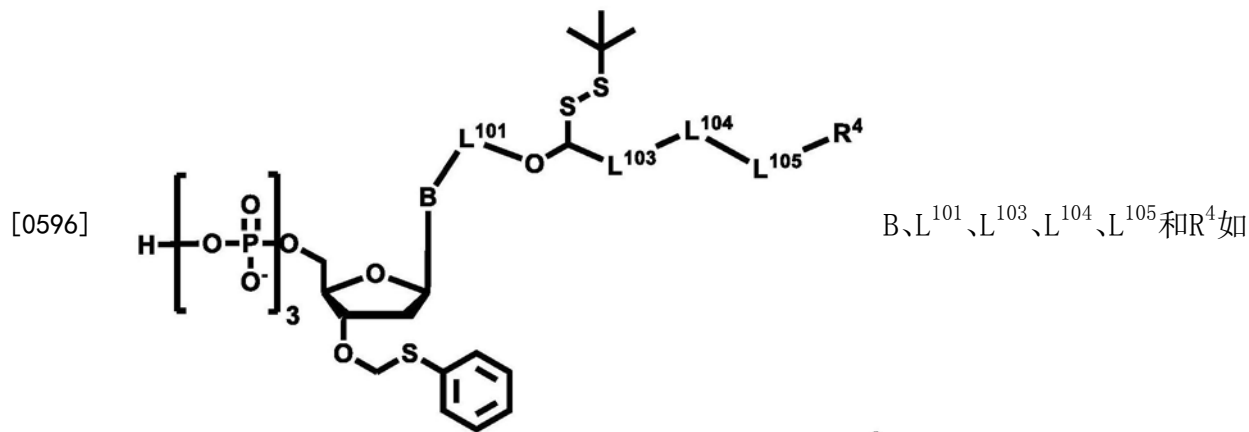
B和 R^4 如本文所述。

[0593] 在实施例中,所述化合物具有下式:

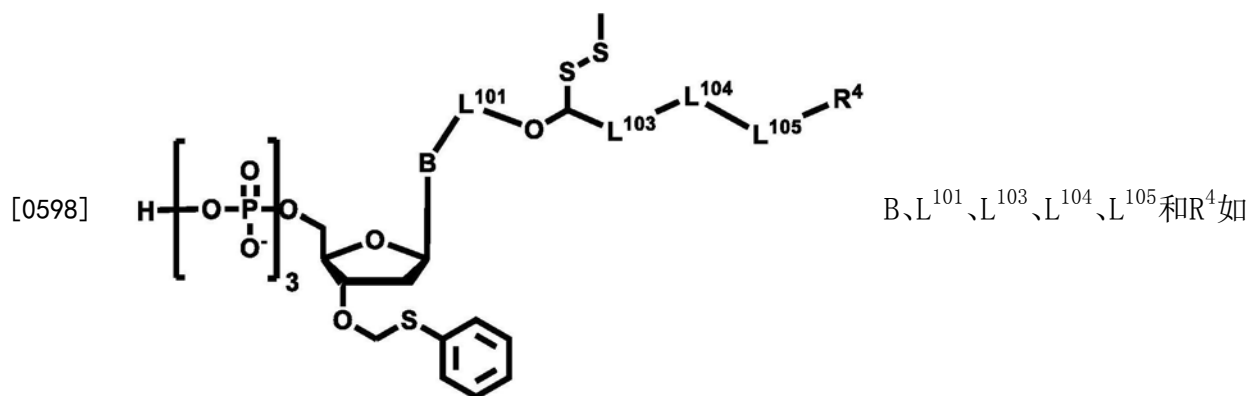


L^{105} 和 R^4 如本文所述。在式(XXIV)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1-C_4 烷基)。在式(XXIV)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0595] 在实施例中,所述化合物具有下式:

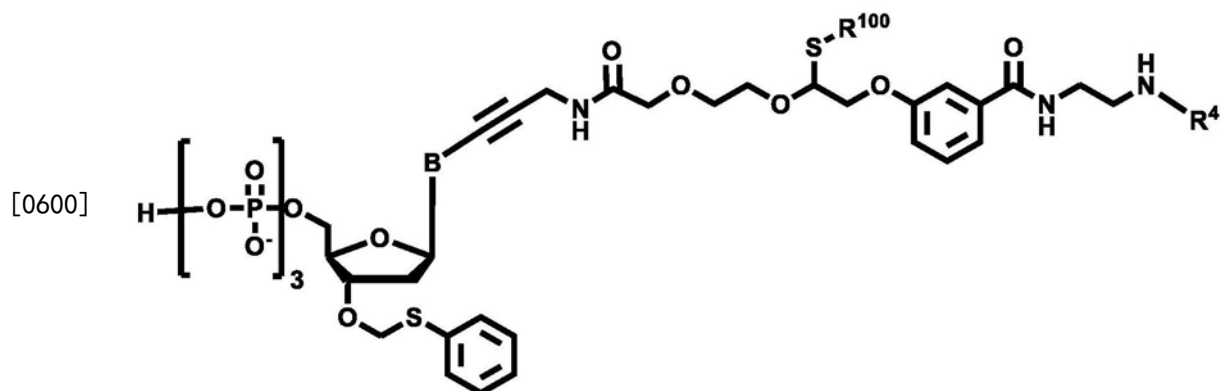


[0597] 在实施例中,所述化合物具有下式:



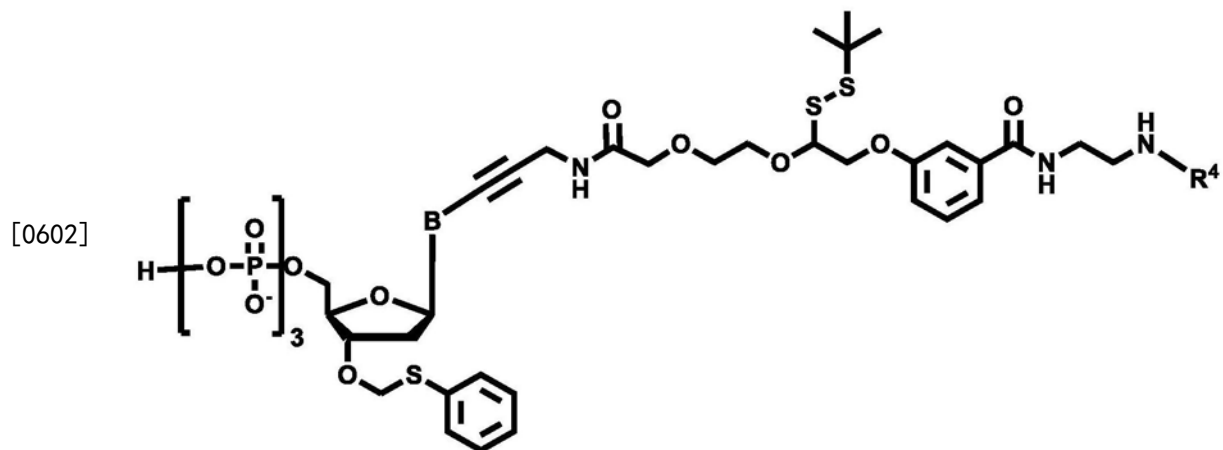
本文所述。

[0599] 在实施例中,化合物具有以下式:



(XXV)。B和R⁴如本文所述。在式 (XXV) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XXV) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

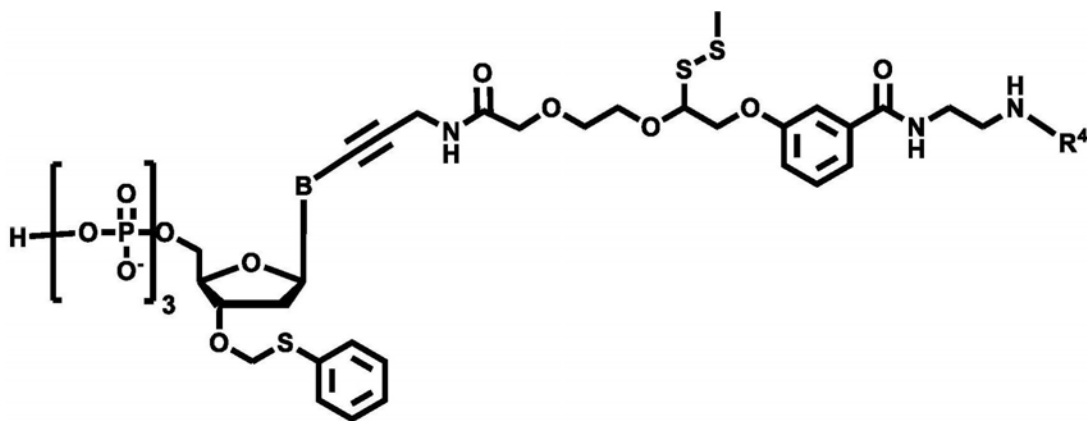
[0601] 在实施例中,化合物具有以下式:



B和R⁴如本文所述。

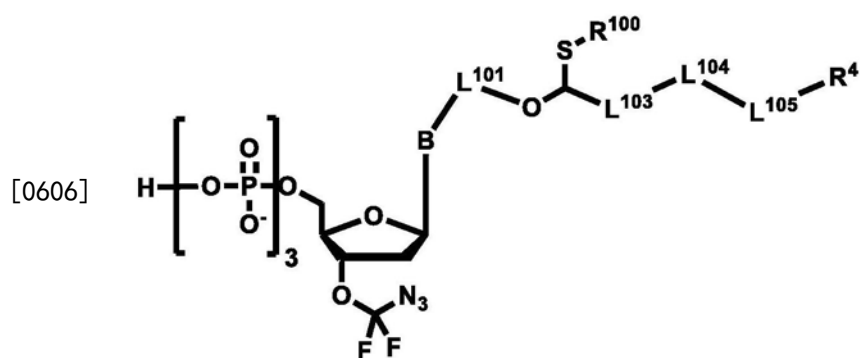
[0603] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0604]



B和 R^4 如本文所述。

[0605] 在实施例中,化合物具有以下式:

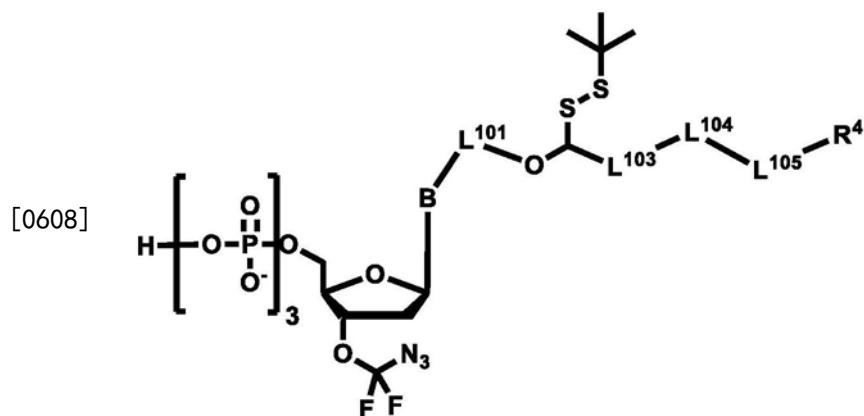


B、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、

(XXVI)。

L^{105} 和 R^4 如本文所述。在式 (XXVI) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式 (XXVI) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

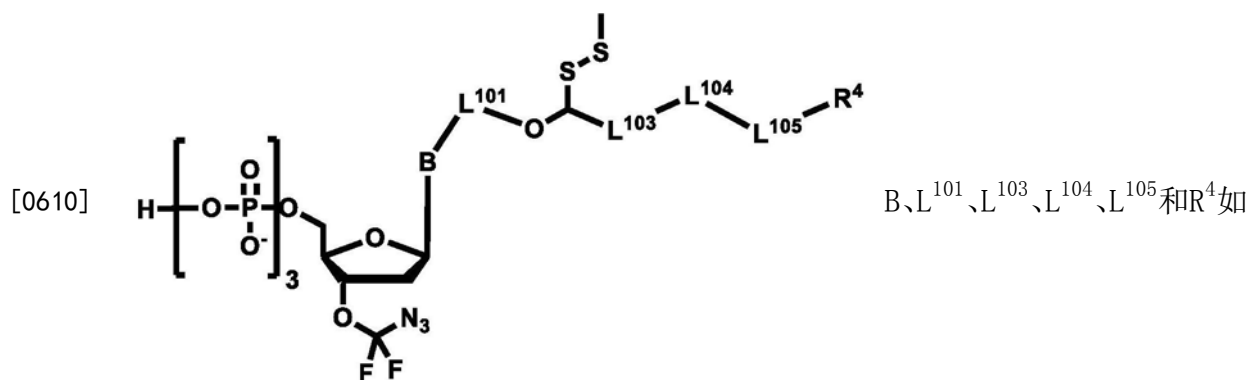
[0607] 在实施例中,所述化合物具有下式:



B、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 和 R^4 如

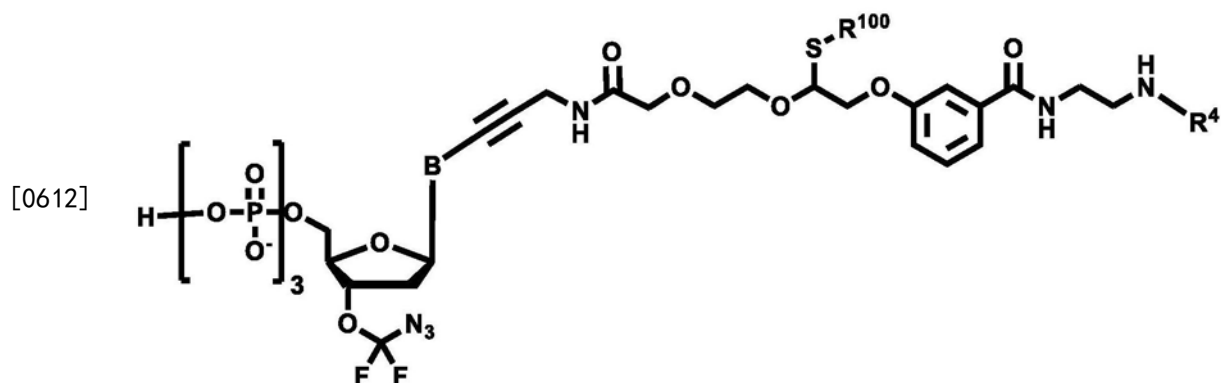
本文所述。

[0609] 在实施例中,所述化合物具有下式:



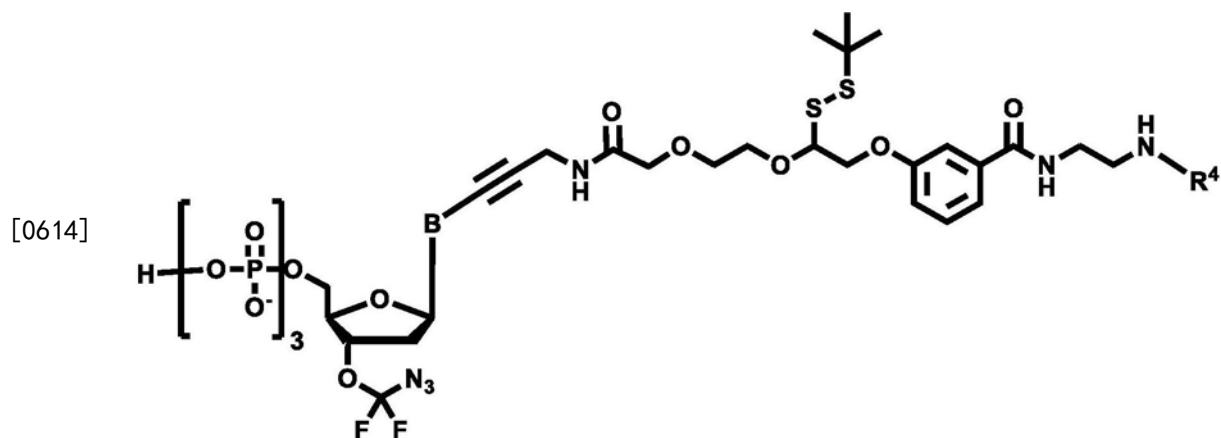
本文所述。

[0611] 在实施例中,化合物具有以下式:



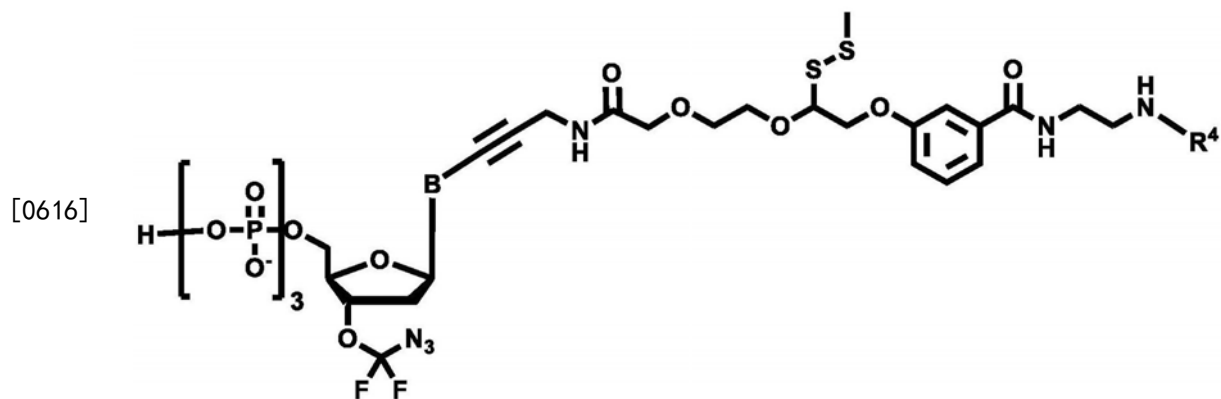
(XXVII)。B和R⁴如本文所述。在式 (XXVII) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XXVII) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0613] 在实施例中,化合物具有以下式:



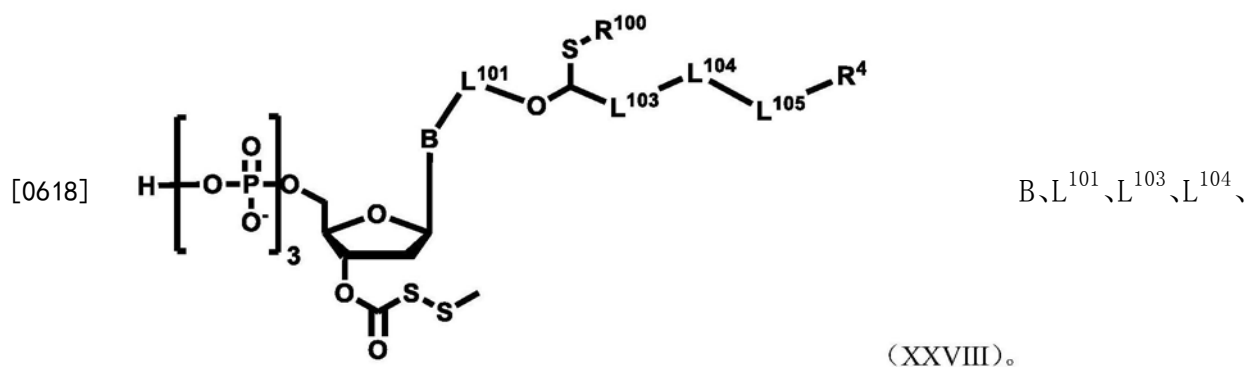
B和R⁴如本文所述。

[0615] 在实施例中,化合物具有以下式:



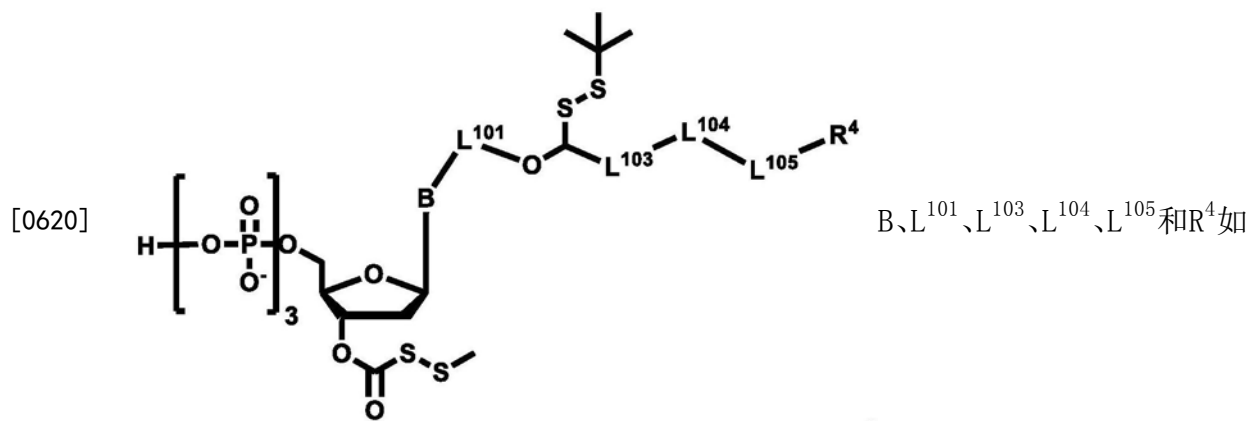
B和 R^4 如本文所述。

[0617] 在实施例中,化合物具有以下式:



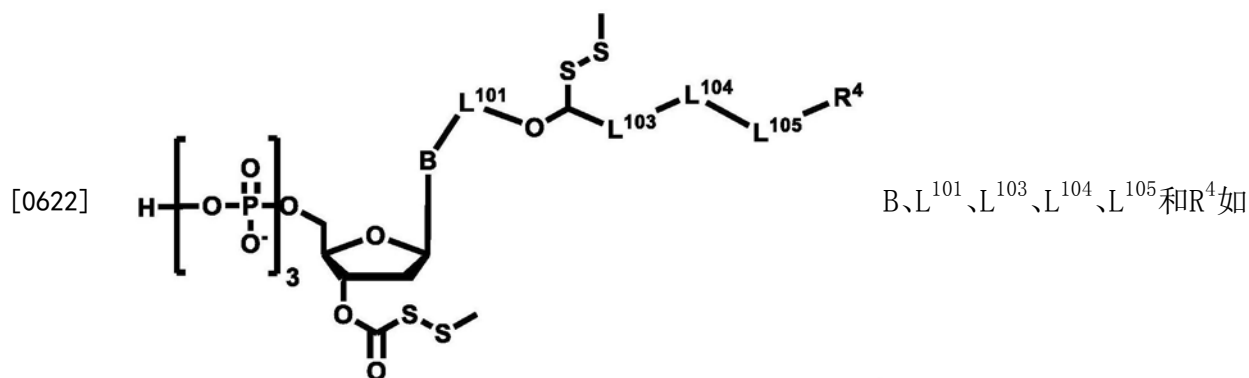
L^{105} 和 R^4 如本文所述。在式 (XXVIII) 的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式 (XXVIII) 的实施例中, R^{100} 为 $-CN$ 。

[0619] 在实施例中,化合物具有以下式:



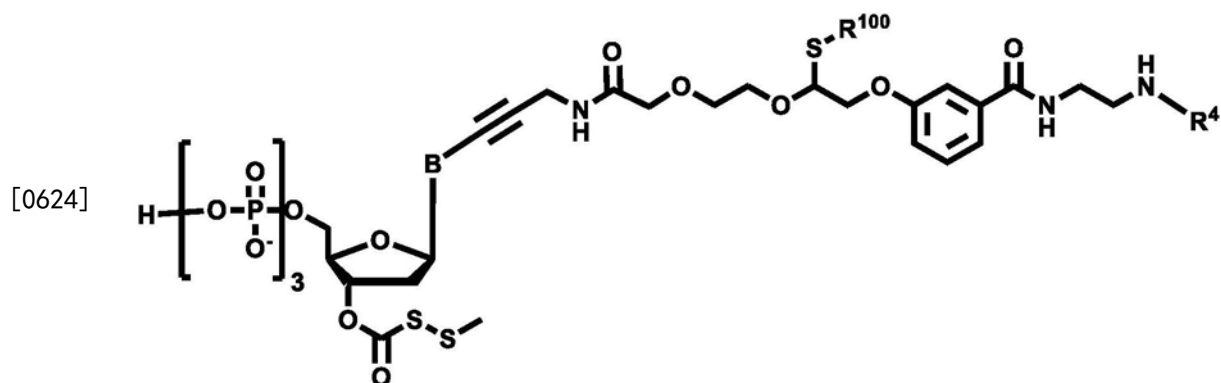
本文所述。

[0621] 在实施例中,化合物具有以下式:



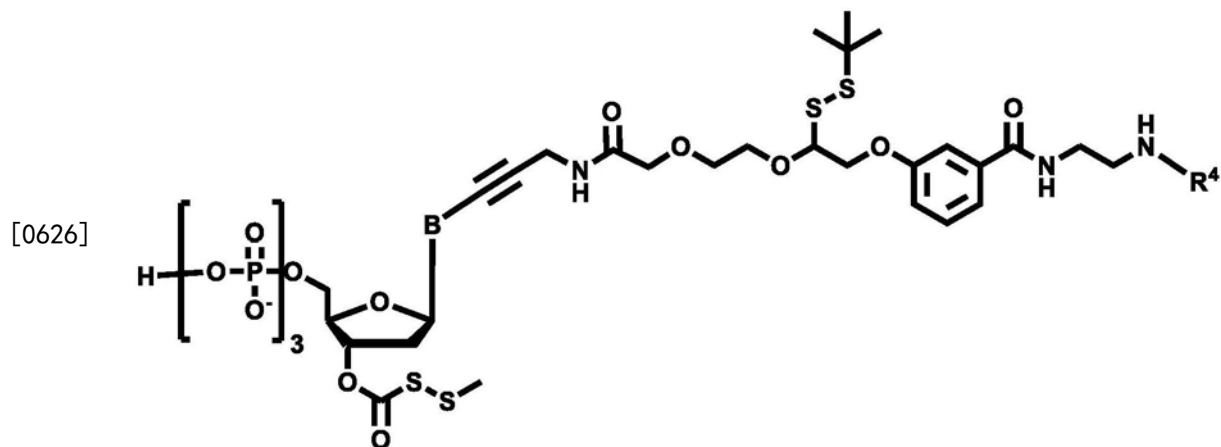
本文所述。

[0623] 在实施例中,化合物具有以下式:



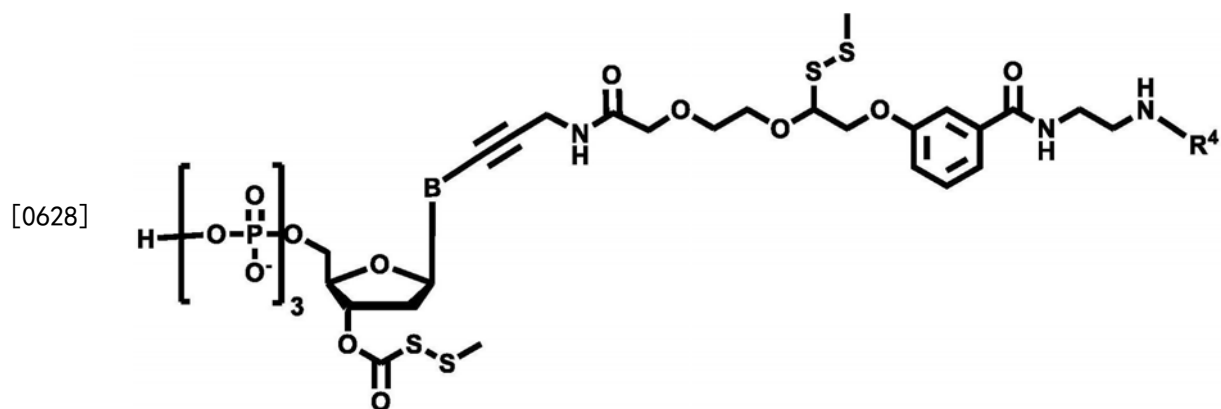
(XXIX)。B和R⁴如本文所述。在式 (XXIX) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XXIX) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0625] 在实施例中,化合物具有以下式:



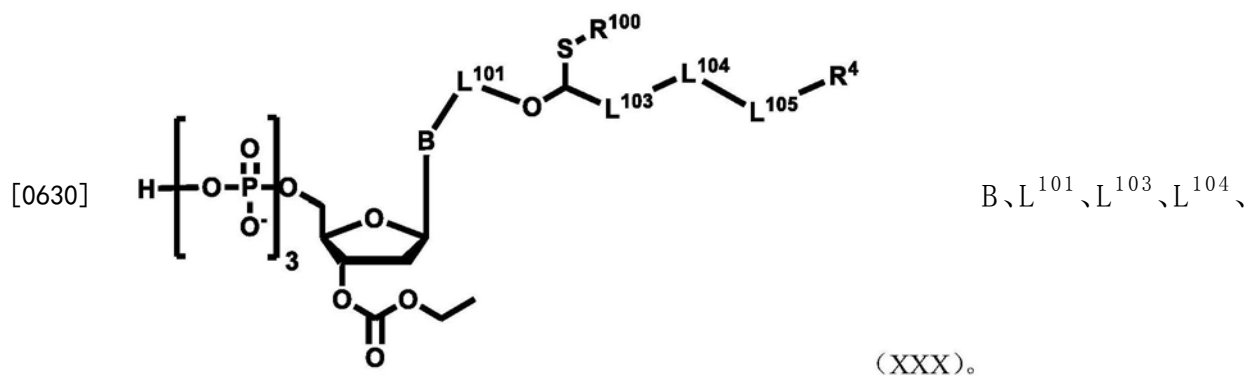
B和R⁴如本文所述。

[0627] 在实施例中,化合物具有以下式:



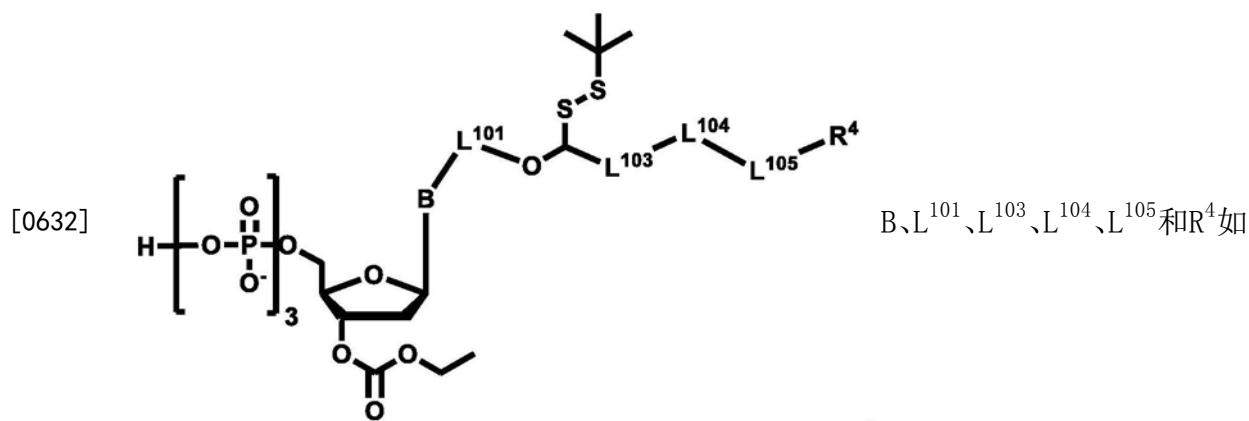
B和 R^4 如本文所述。

[0629] 在实施例中,化合物具有以下式:



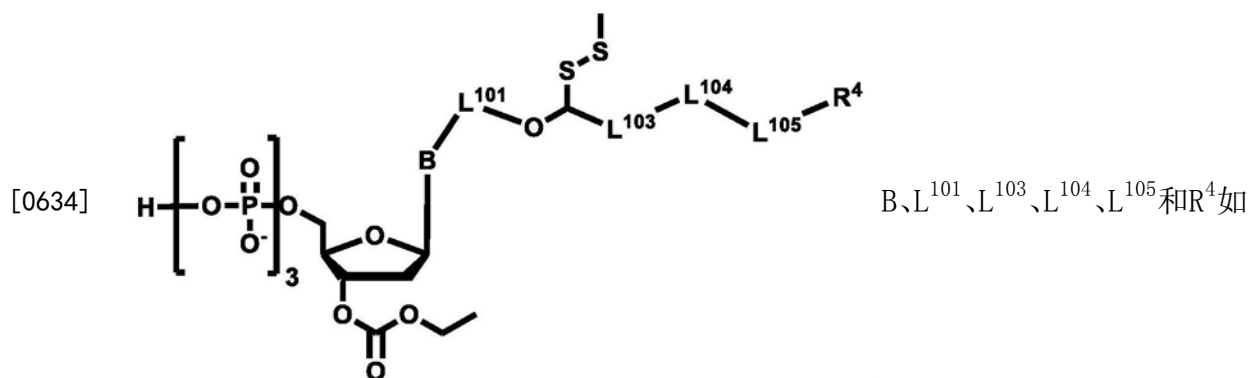
L^{105} 和 R^4 如本文所述。在式(XXX)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式(XXX)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0631] 在实施例中,化合物具有以下式:



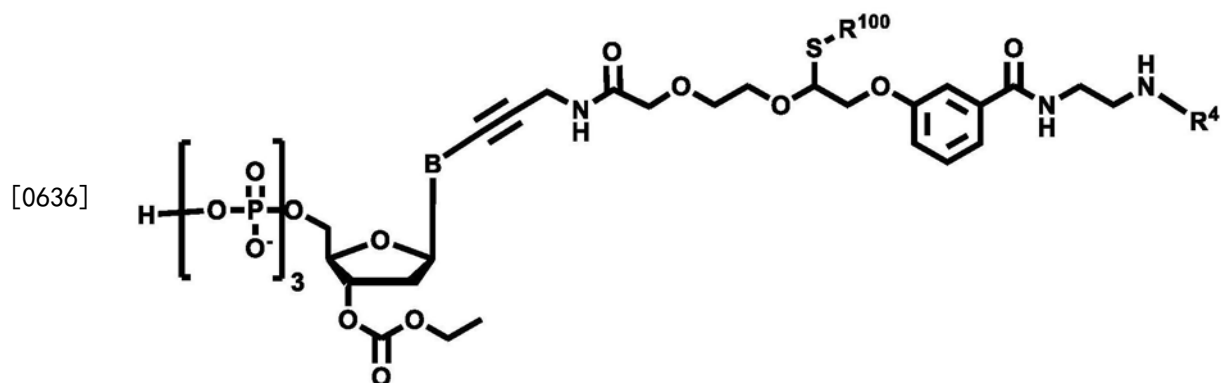
本文所述。

[0633] 在实施例中,化合物具有以下式:



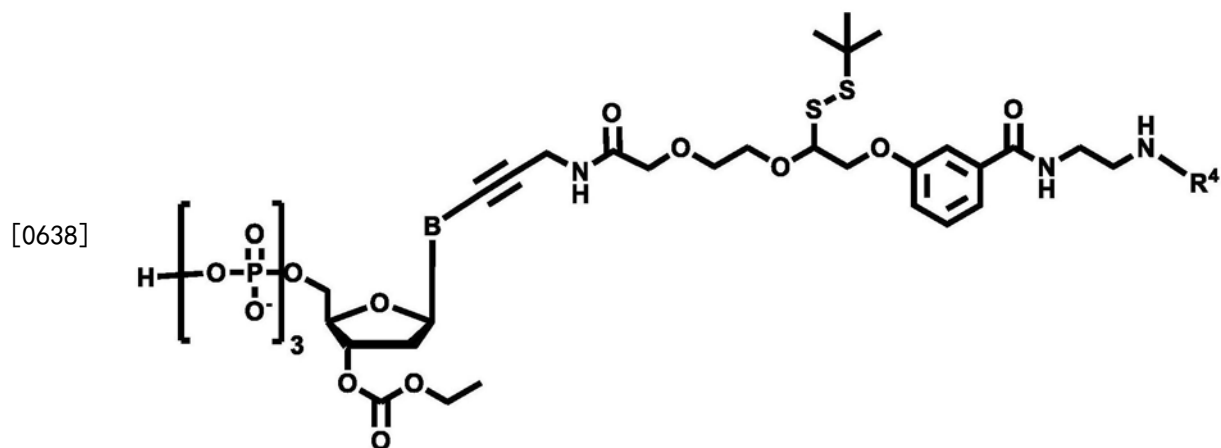
本文所述。

[0635] 在实施例中,化合物具有以下式:



(XXXI)。B和R⁴如本文所述。在式 (XXXI) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XXXI) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

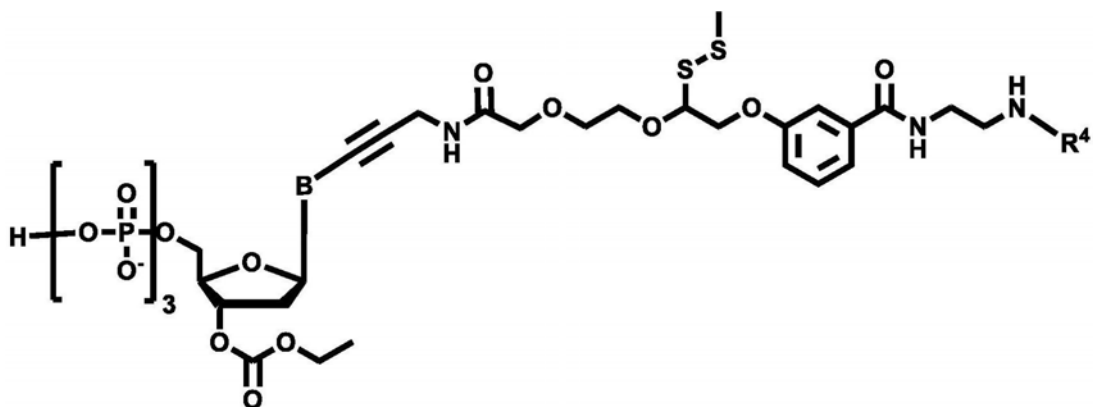
[0637] 在实施例中,化合物具有以下式:



B和R⁴如本文所述。

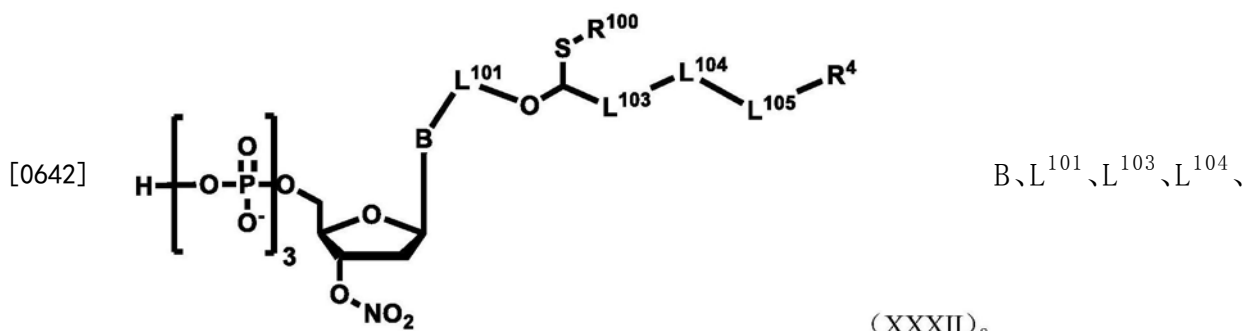
[0639] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0640]



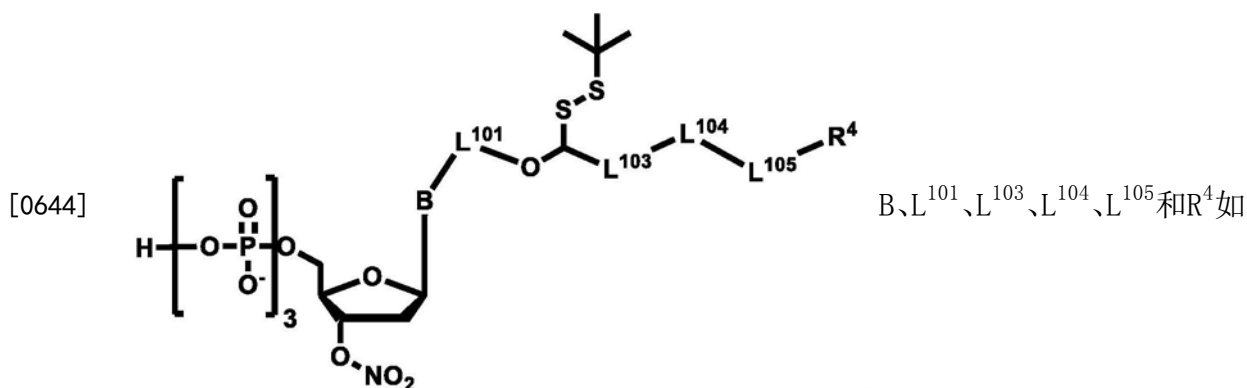
B和 R^4 如本文所述。

[0641] 在实施例中,化合物具有以下式:



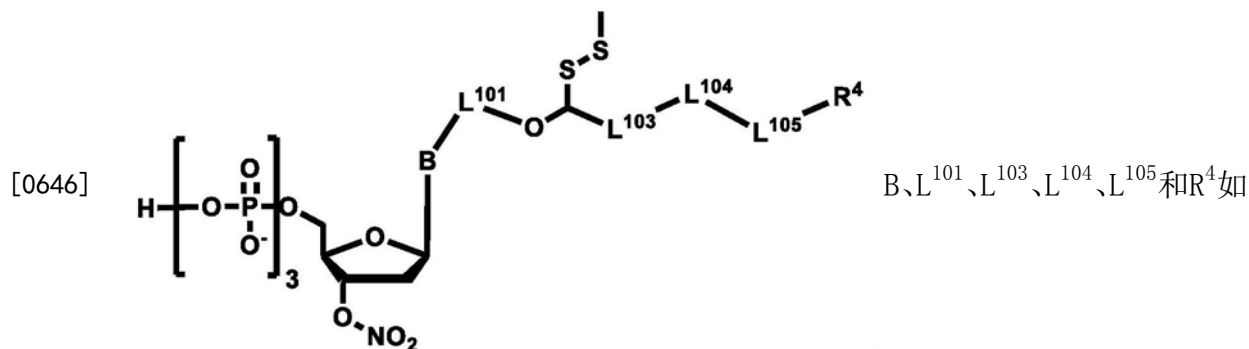
L^{105} 和 R^4 如本文所述。在式 (XXXII) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式 (XXXII) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0643] 在实施例中,化合物具有以下式:



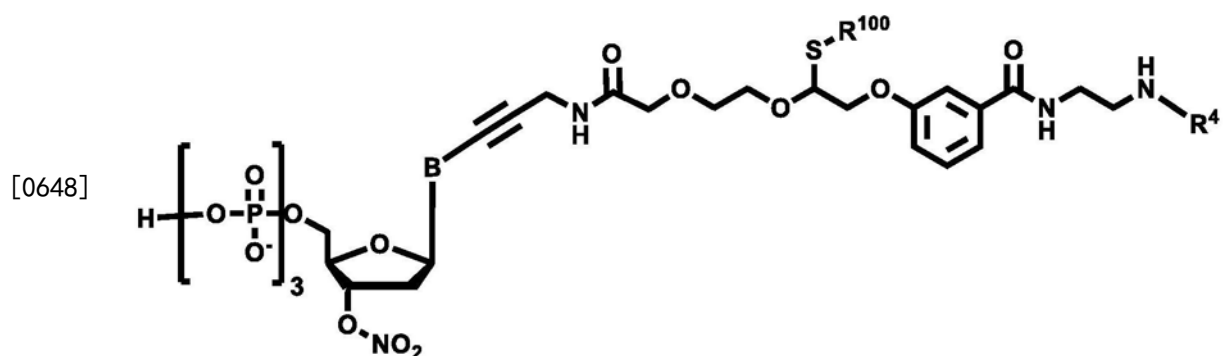
本文所述。

[0645] 在实施例中,化合物具有以下式:



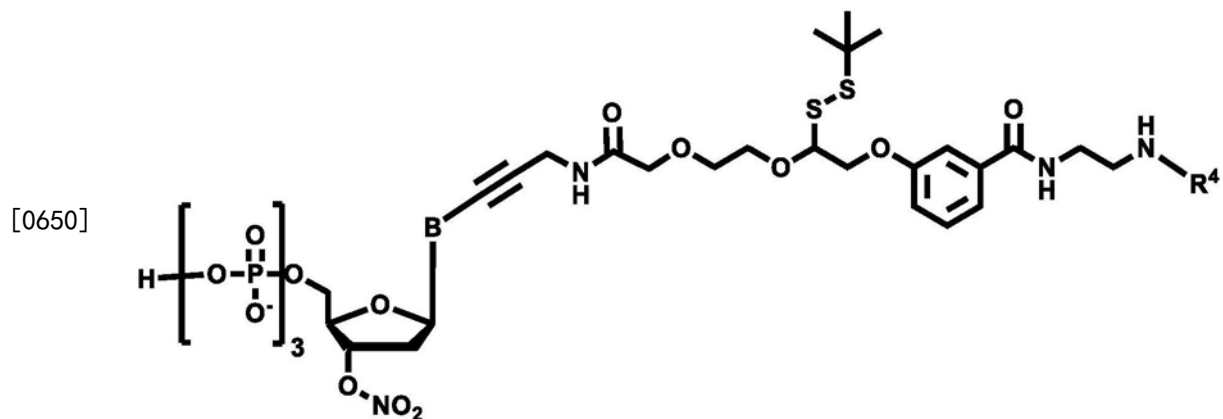
本文所述。

[0647] 在实施例中,化合物具有以下式:



(XXXIII)。B和 R^4 如本文所述。在式 (XXXIII) 的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式 (XXXIII) 的实施例中, R^{100} 为-CN。

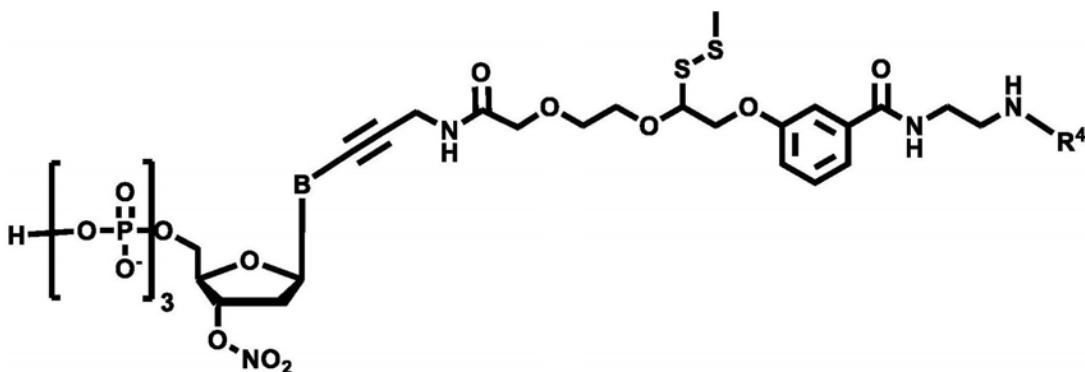
[0649] 在实施例中,化合物具有以下式:



B和 R^4 如本文所述。

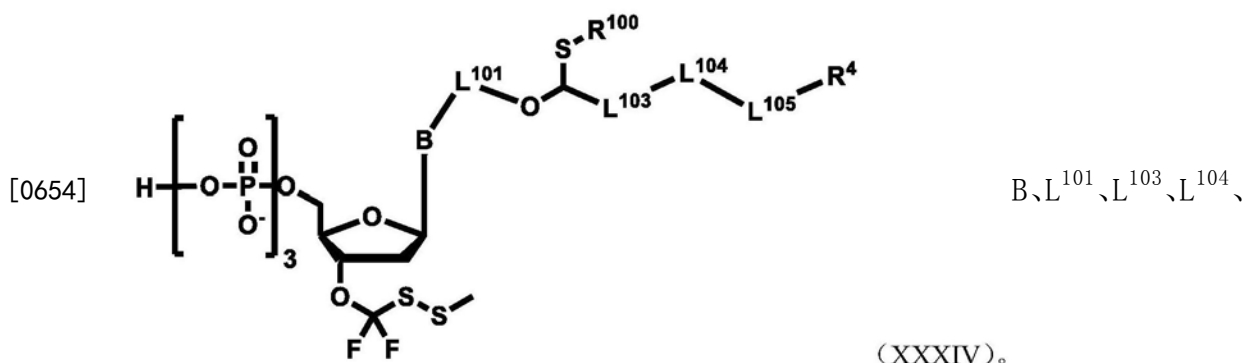
[0651] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0652]



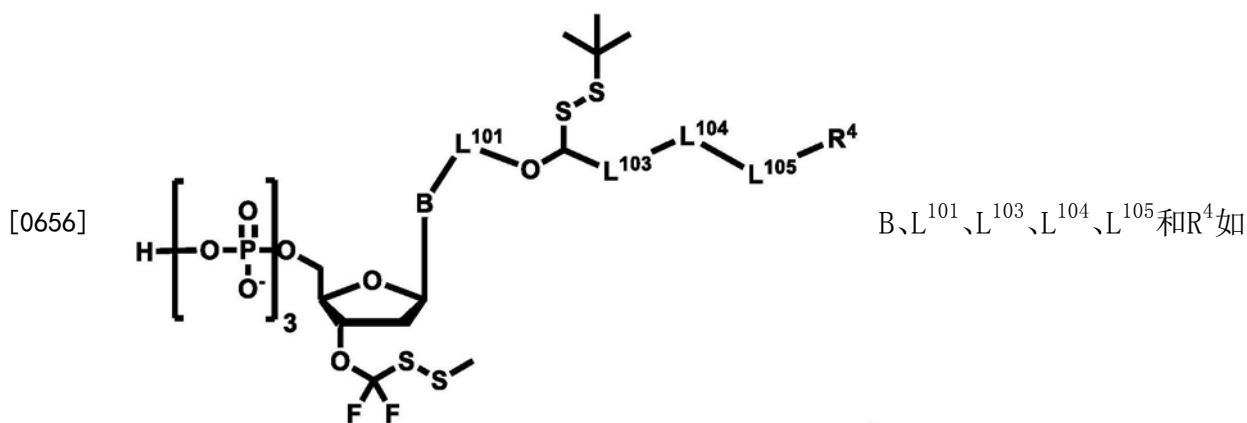
B和 R^4 如本文所述。

[0653] 在实施例中,化合物具有以下式:



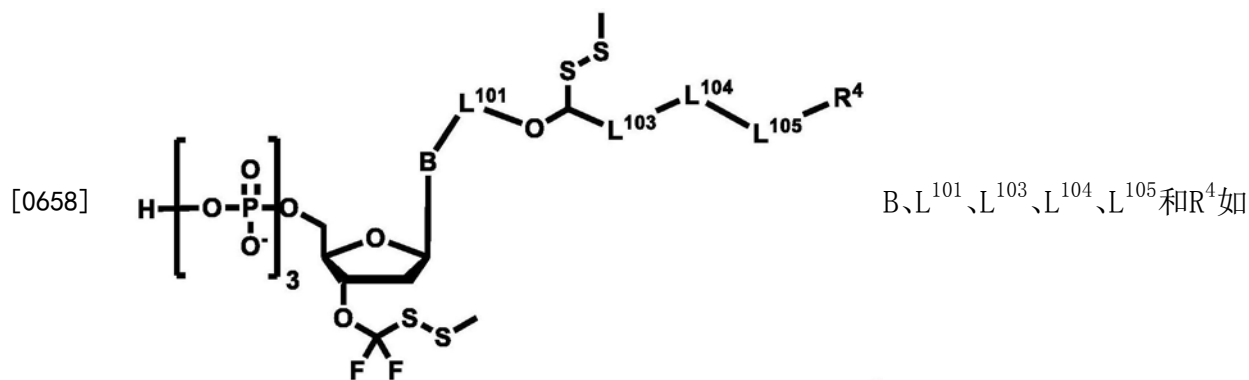
L^{105} 和 R^4 如本文所述。在式(XXXIV)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式(XXXIV)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0655] 在实施例中,化合物具有以下式:



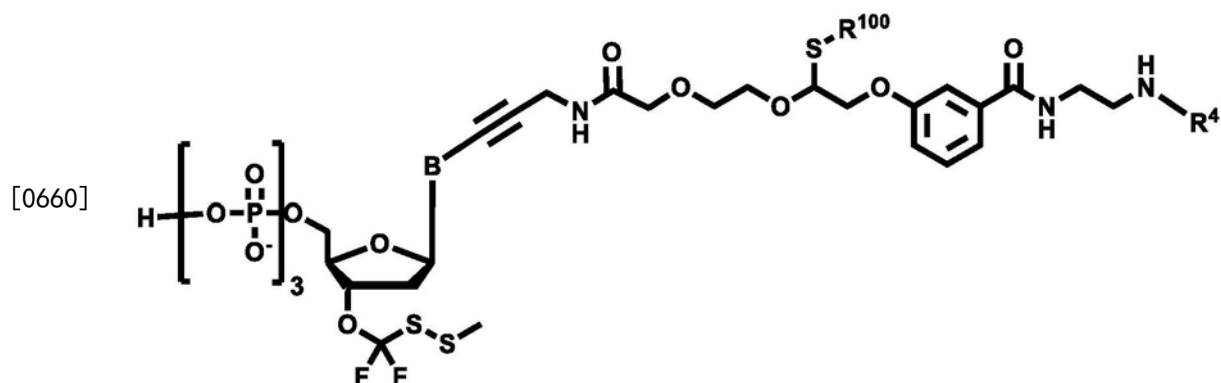
本文所述。

[0657] 在实施例中,化合物具有以下式:



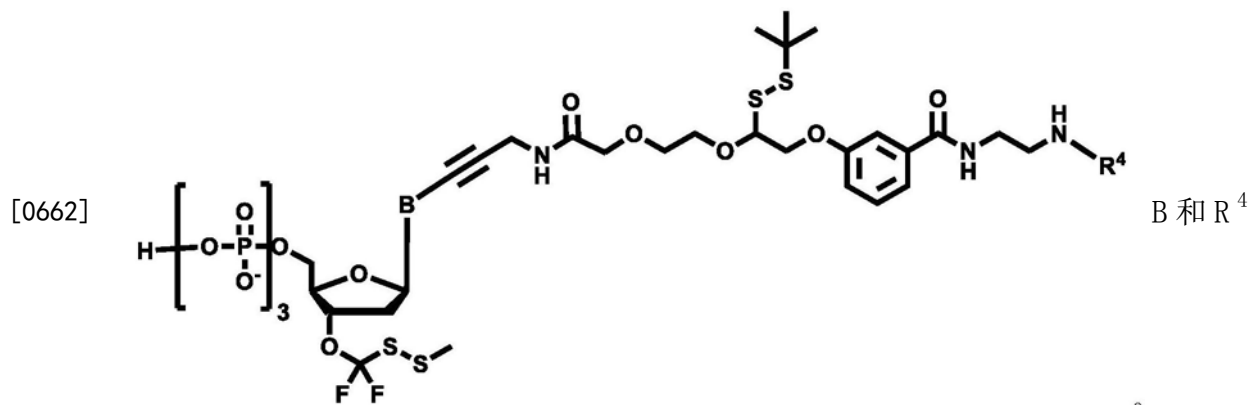
本文所述。

[0659] 在实施例中,化合物具有以下式:



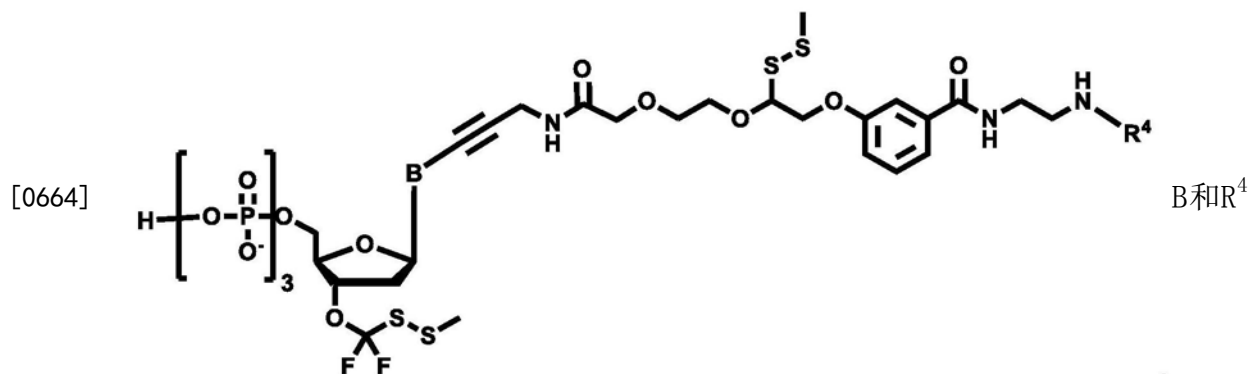
(XXXV)。B和R⁴如本文所述。在式 (XXXV) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XXXV) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0661] 在实施例中,化合物具有以下式:



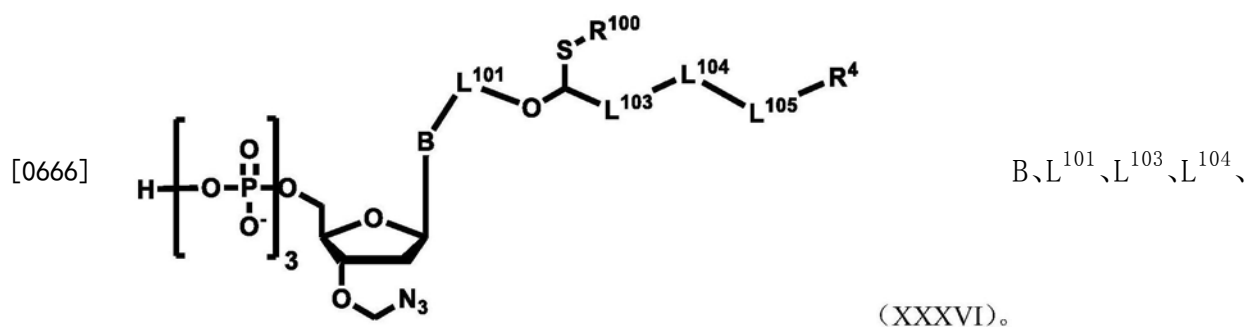
如本文所述。

[0663] 在实施例中,化合物具有以下式:



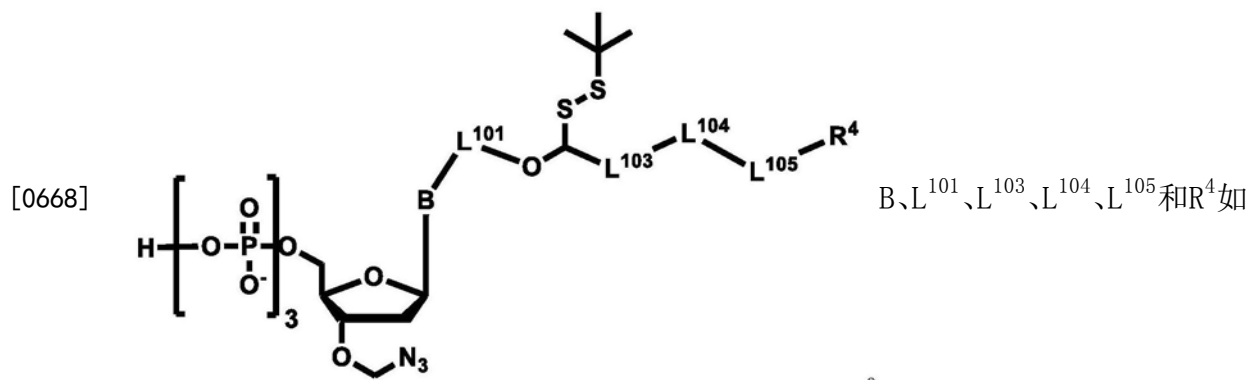
如本文所述。

[0665] 在实施例中,化合物具有以下式:



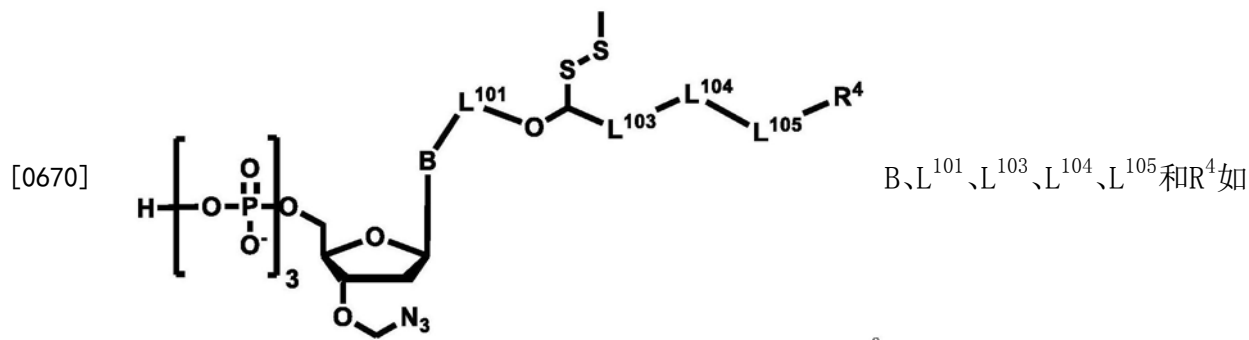
L¹⁰⁵和R⁴如本文所述。在式 (XXXVI) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (XXXVI) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0667] 在实施例中,化合物具有以下式:



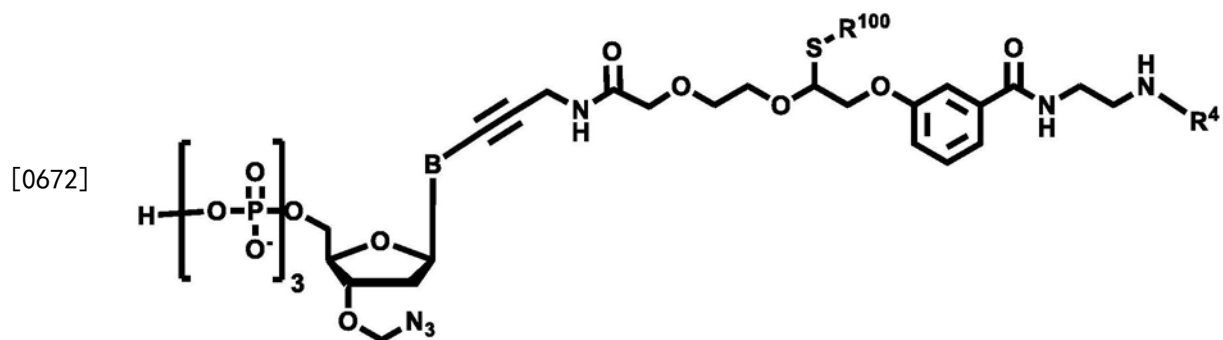
本文所述。

[0669] 在实施例中,化合物具有以下式:



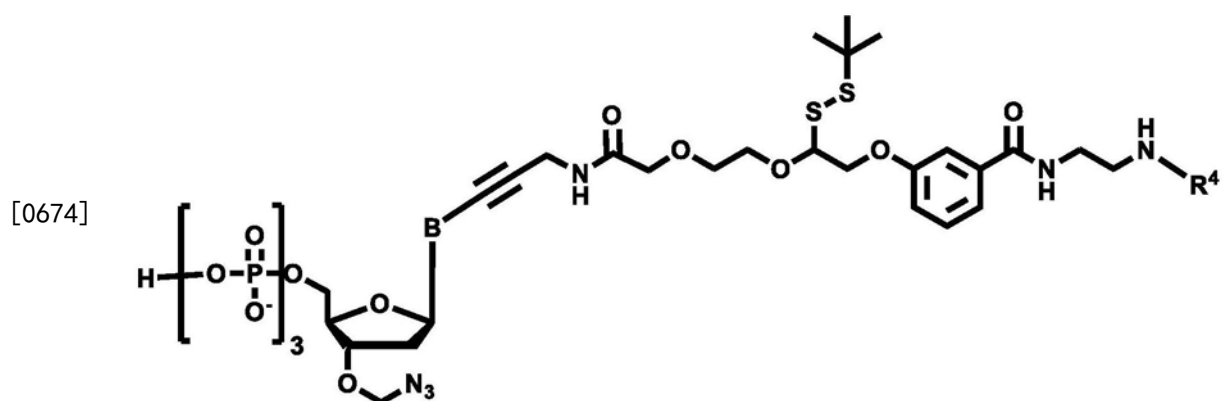
本文所述。

[0671] 在实施例中,化合物具有以下式:



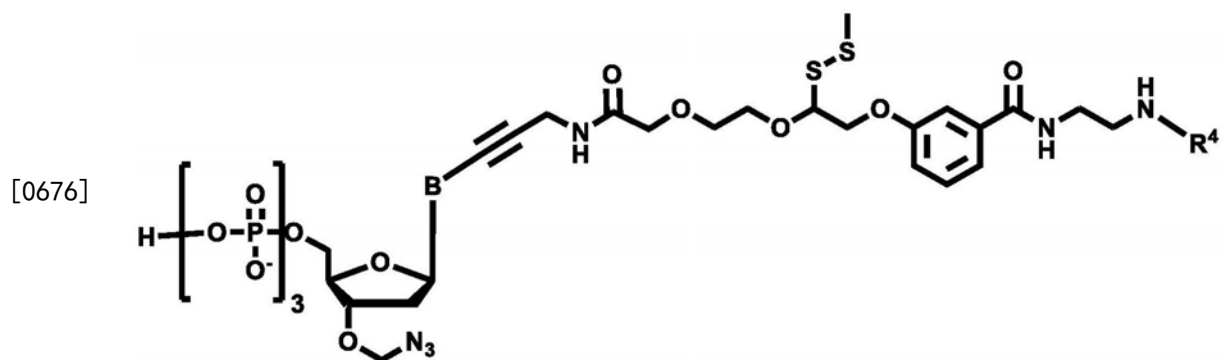
(XXXVII). B 和 R^4 如本文所述。在式 (XXXVII) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述 (例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式 (XXXVII) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0673] 在实施例中,化合物具有以下式:



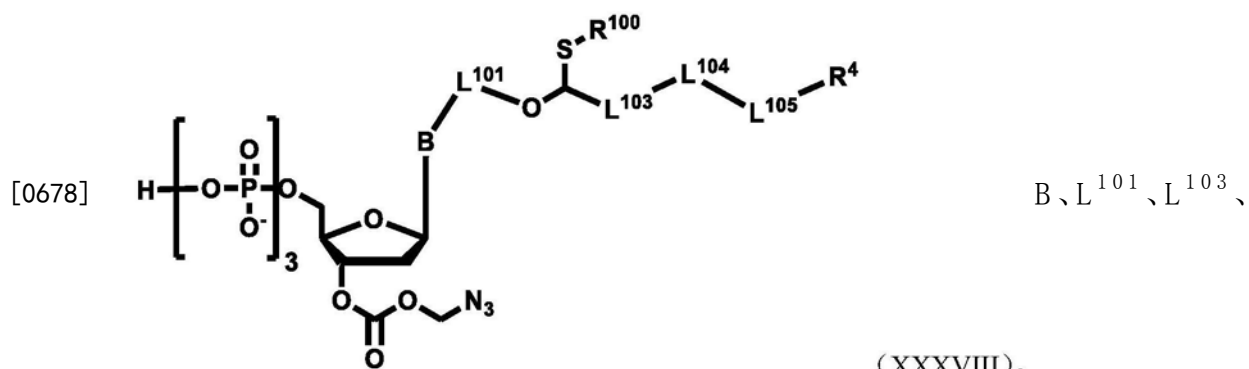
B 和 R^4 如本文所述。

[0675] 在实施例中,化合物具有以下式:



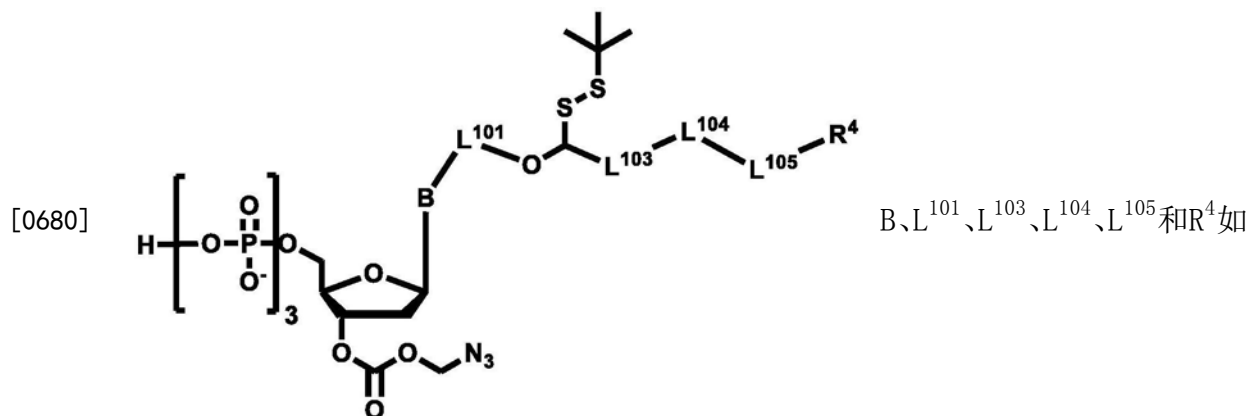
B 和 R^4 如本文所述。

[0677] 在实施例中,化合物具有以下式:



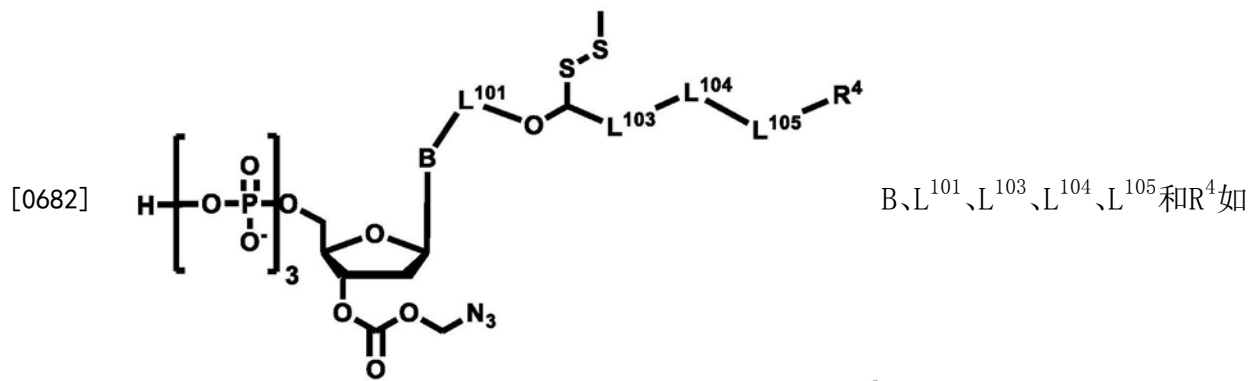
L¹⁰⁴、L¹⁰⁵和R⁴如本文所述。在式 (XXXVIII) 的实施例中，R¹⁰⁰为-SR¹⁰²，并且R¹⁰²如本文所述（例如，未经取代的C₁-C₄烷基）。在式 (XXXVIII) 的实施例中，R¹⁰⁰为-CN。

[0679] 在实施例中，化合物具有以下式：



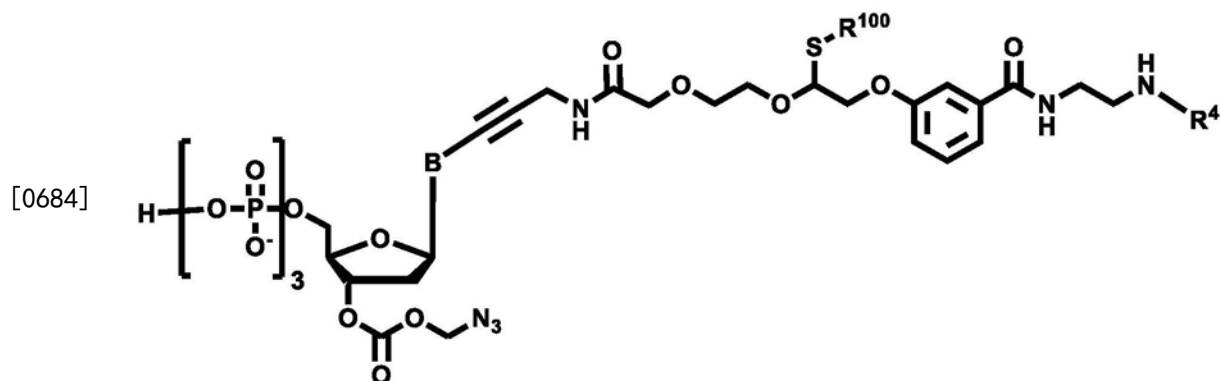
本文所述。

[0681] 在实施例中，化合物具有以下式：



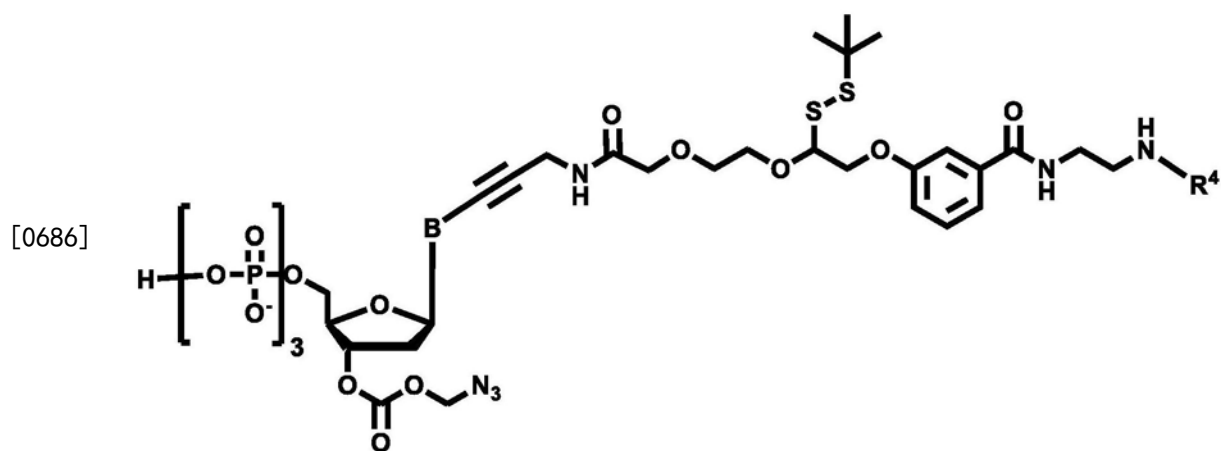
本文所述。

[0683] 在实施例中，化合物具有以下式：



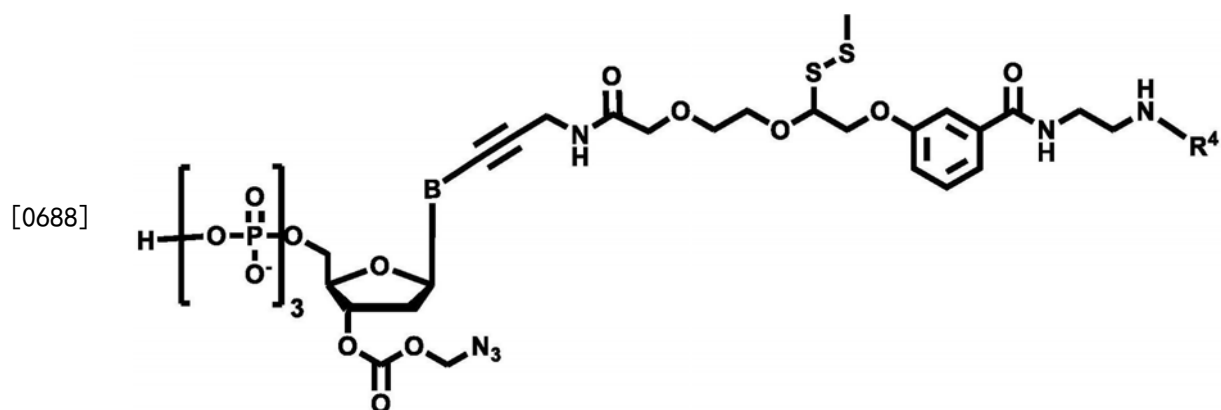
(XXXIX)。B和 R^4 如本文所述。在式 (XXXIX) 的实施例中， R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$ ，并且 R^{102} 如本文所述（例如，未经取代的 C_1 - C_4 烷基）。在式 (XXXIX) 的实施例中， R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0685] 在实施例中，化合物具有以下式：



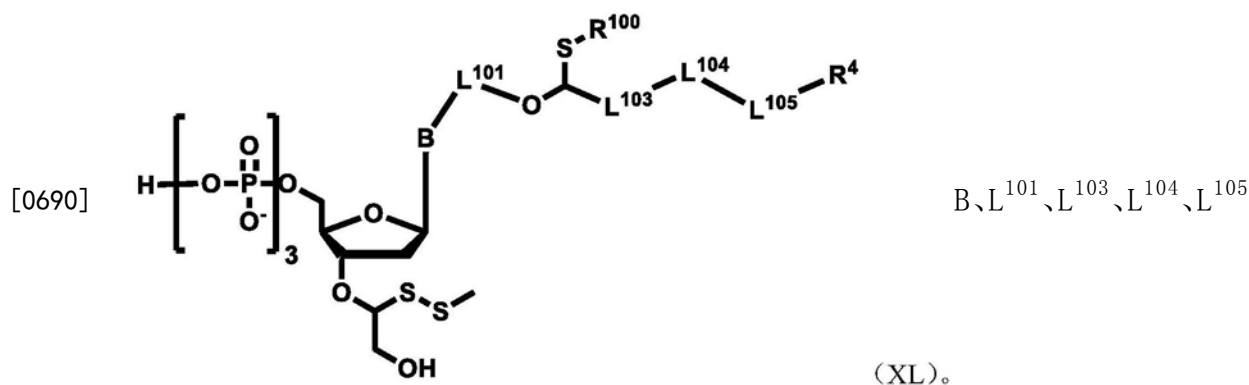
B和 R^4 如本文所述。

[0687] 在实施例中，化合物具有以下式：



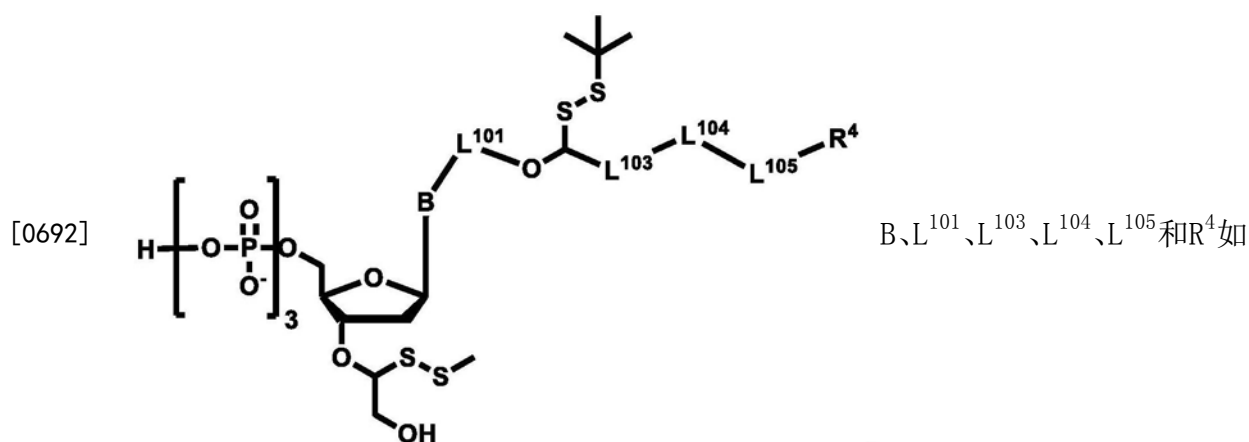
B和 R^4 如本文所述。

[0689] 在实施例中，化合物具有以下式：



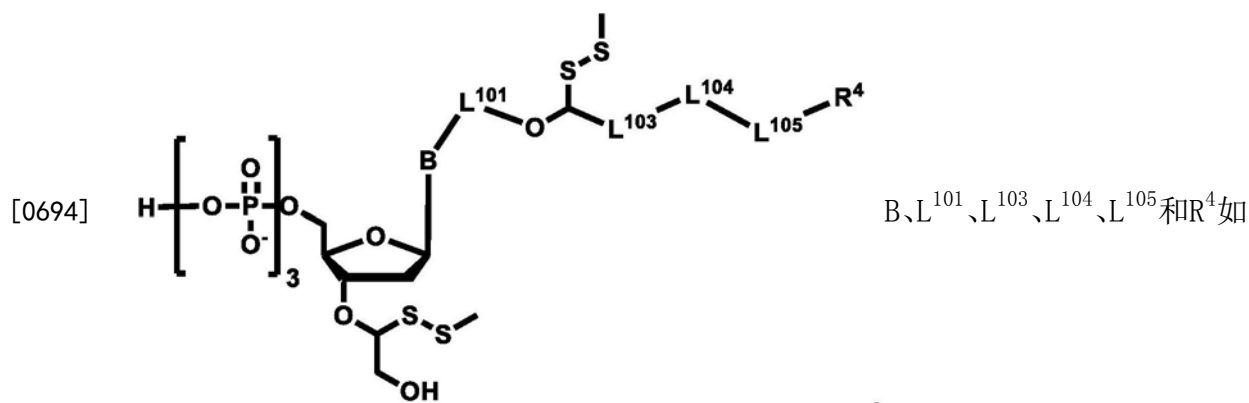
和R⁴如本文所述。在式(XL)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式(XL)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0691] 在实施例中,化合物具有以下式:



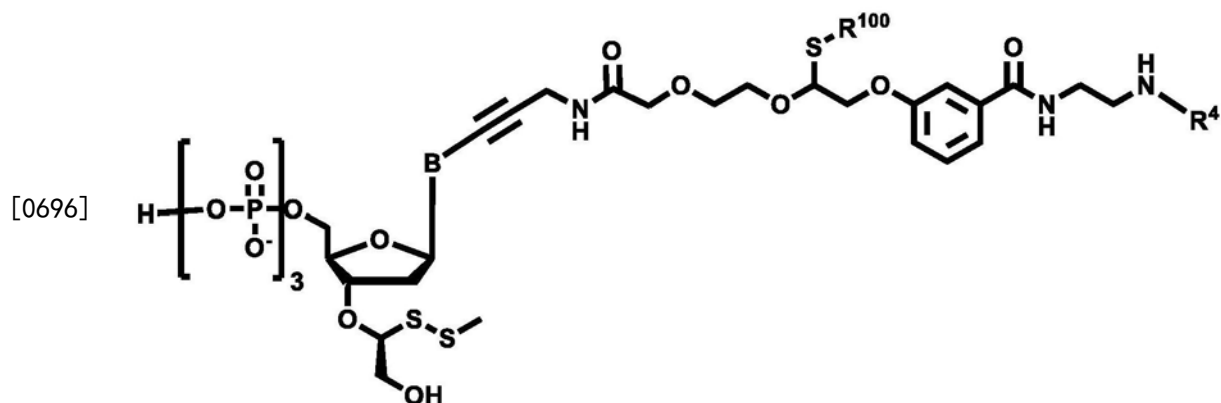
本文所述。

[0693] 在实施例中,化合物具有以下式:



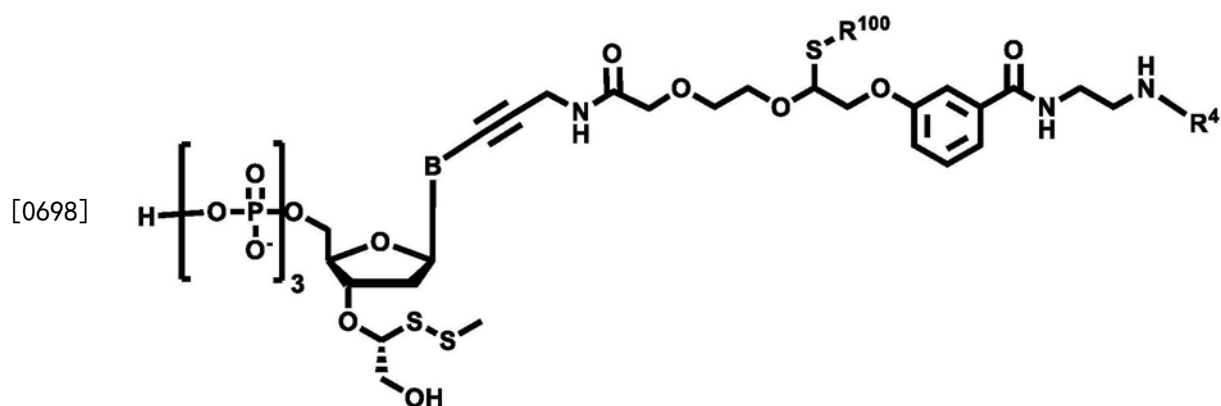
本文所述。

[0695] 在实施例中,化合物具有以下式:



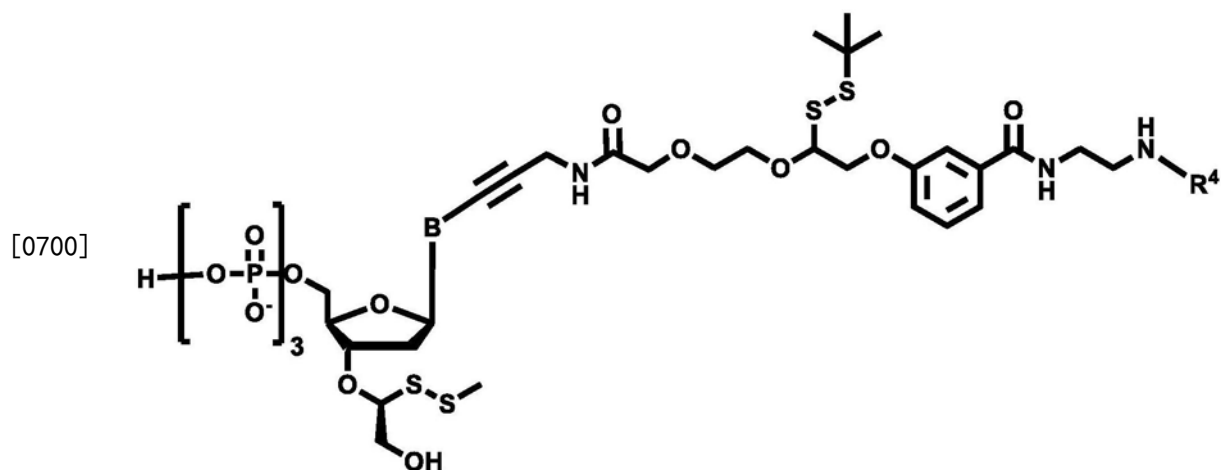
(XLI)。B和R⁴如本文所述。在式(XLI)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式(XLI)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0697] 在实施例中,化合物具有以下式:



(XLII)。B和R⁴如本文所述。在式(XLII)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式(XLII)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

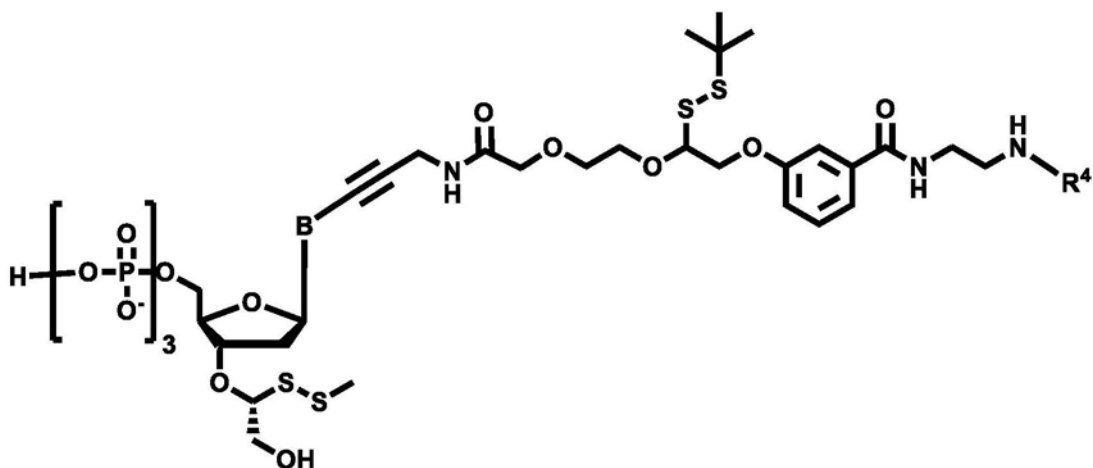
[0699] 在实施例中,化合物具有以下式:



B和R⁴如本文所述。

[0701] 在实施例中,化合物具有以下式:

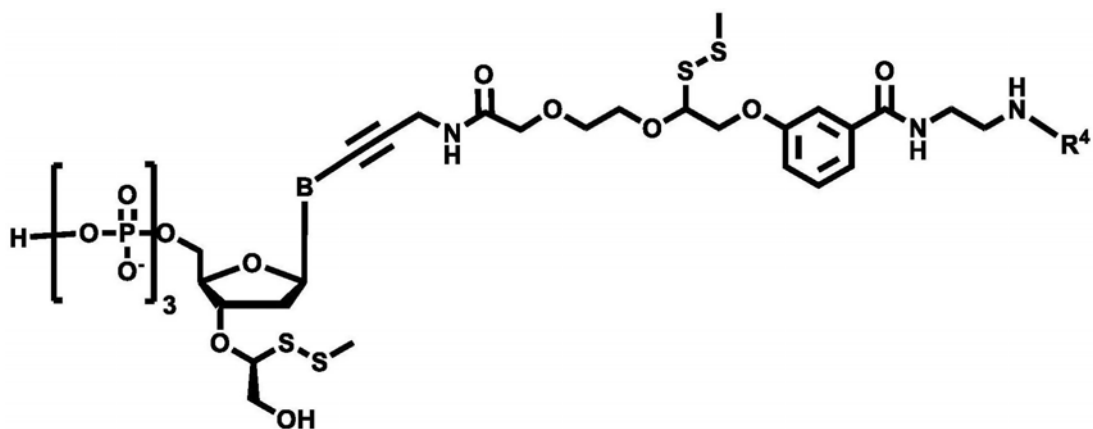
[0702]



B和R⁴如本文所述。

[0703] 在实施例中,化合物具有以下式:

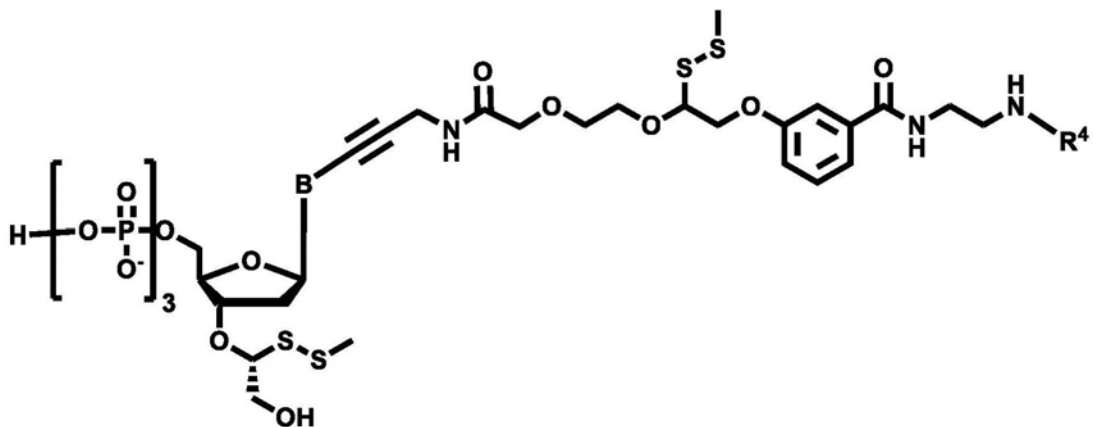
[0704]



B和R⁴如本文所述。

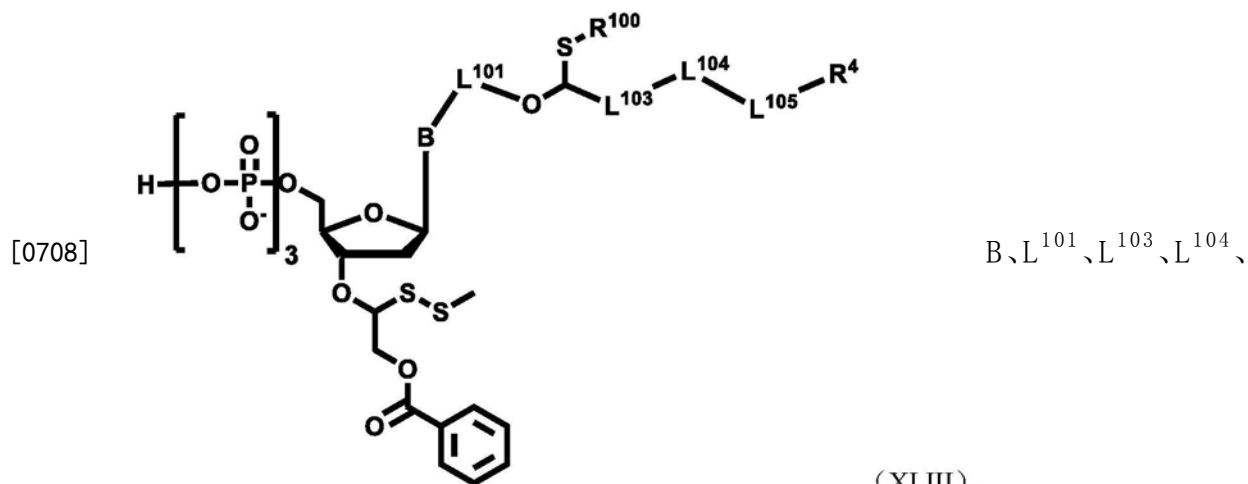
[0705] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0706]



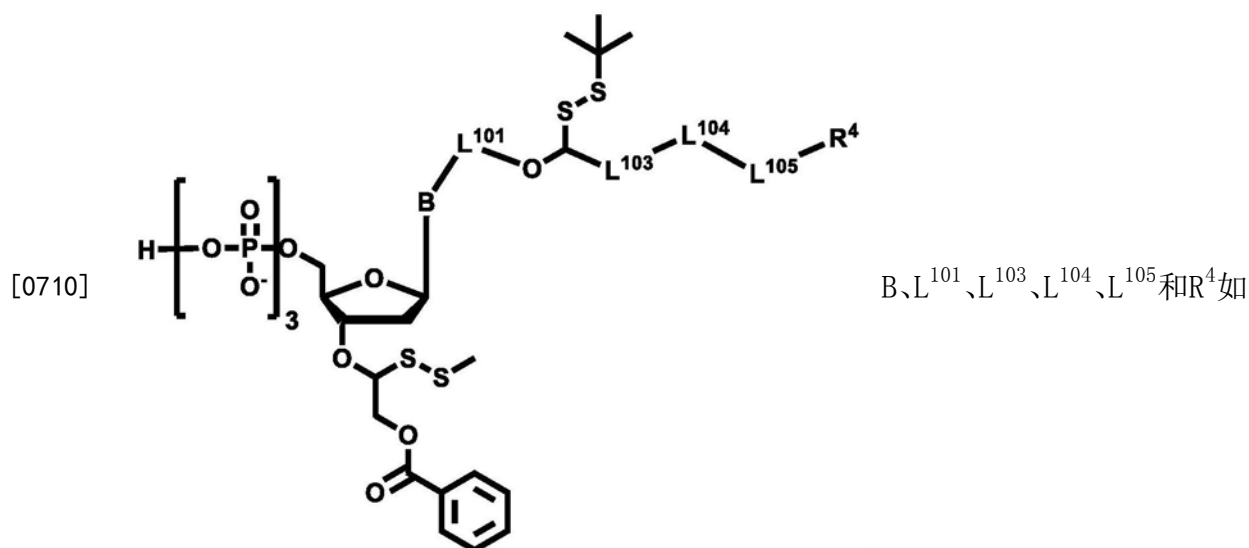
B和R⁴如本文所述。

[0707] 在实施例中,化合物具有以下式:



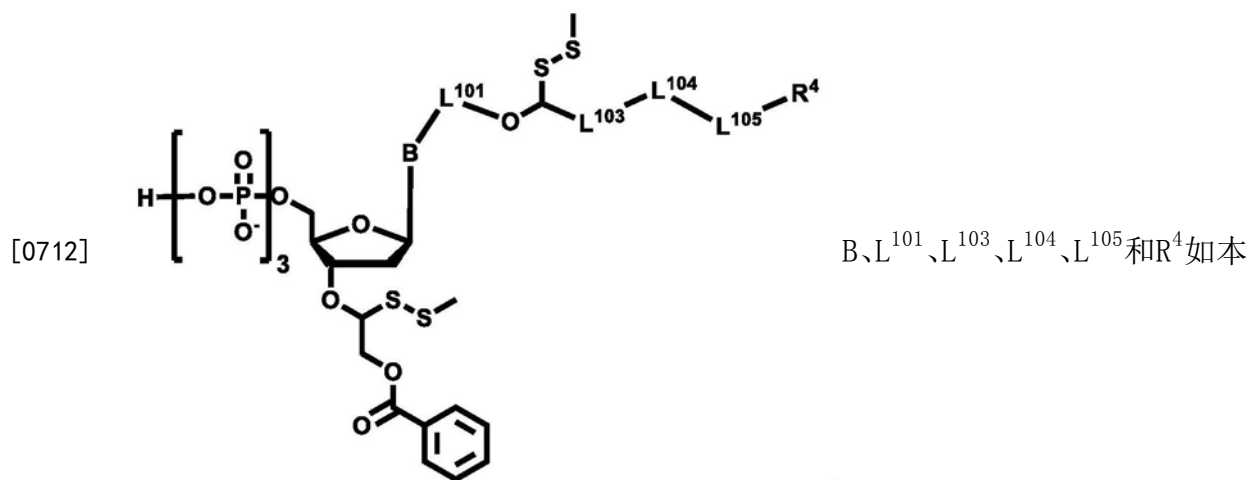
L¹⁰⁵和R⁴如本文所述。在式(XLIII)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式(XLIII)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0709] 在实施例中,化合物具有以下式:



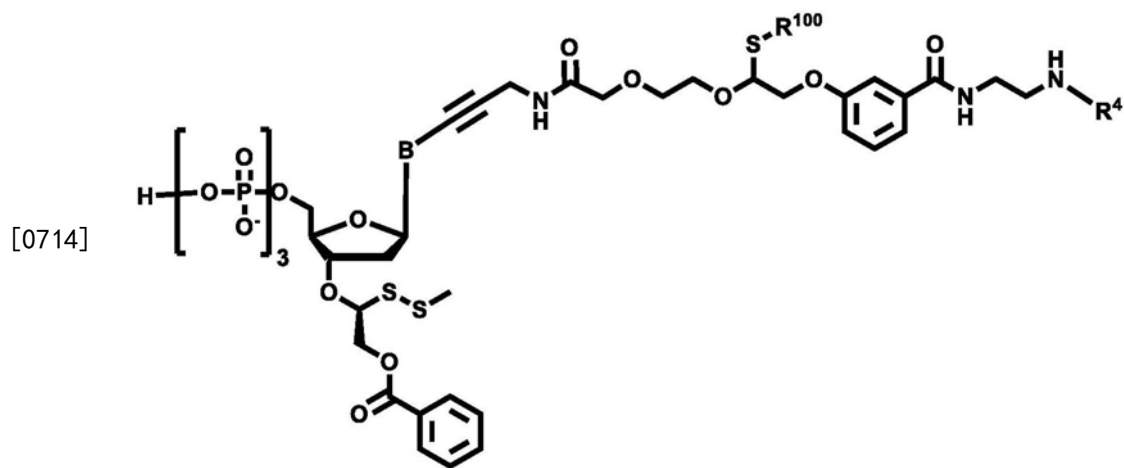
本文所述。

[0711] 在实施例中,化合物具有以下式:



文所述。

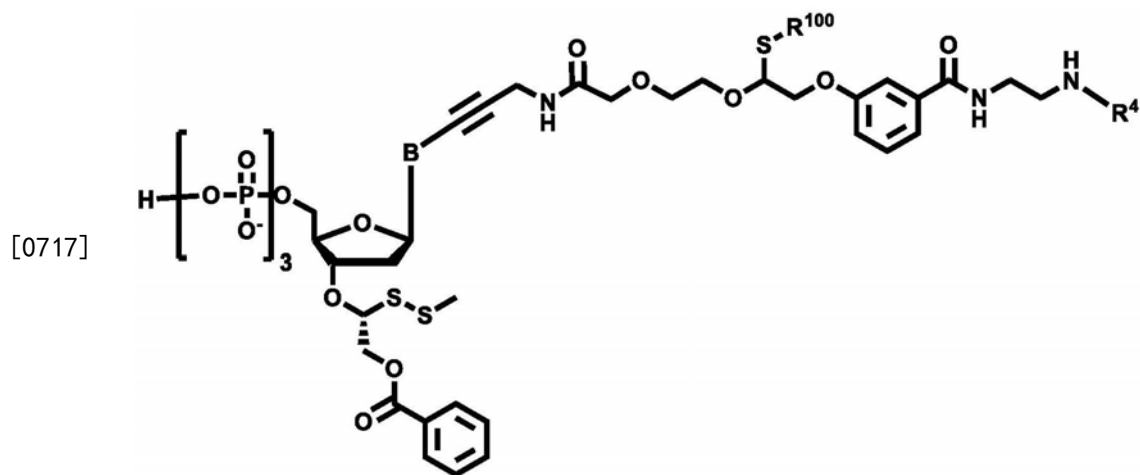
[0713] 在实施例中,化合物具有以下式:



(XLIV)。

[0715] B和 R^4 如本文所述。在式(XLIV)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1-C_4 烷基)。在式(XLIV)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

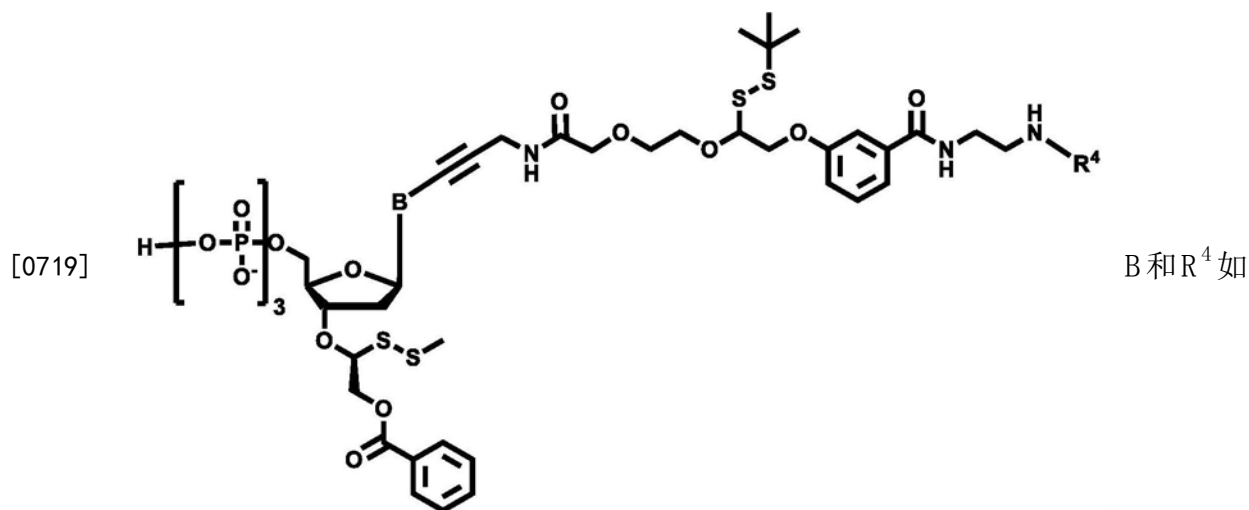
[0716] 在实施例中,化合物具有以下式:



(XLV)。

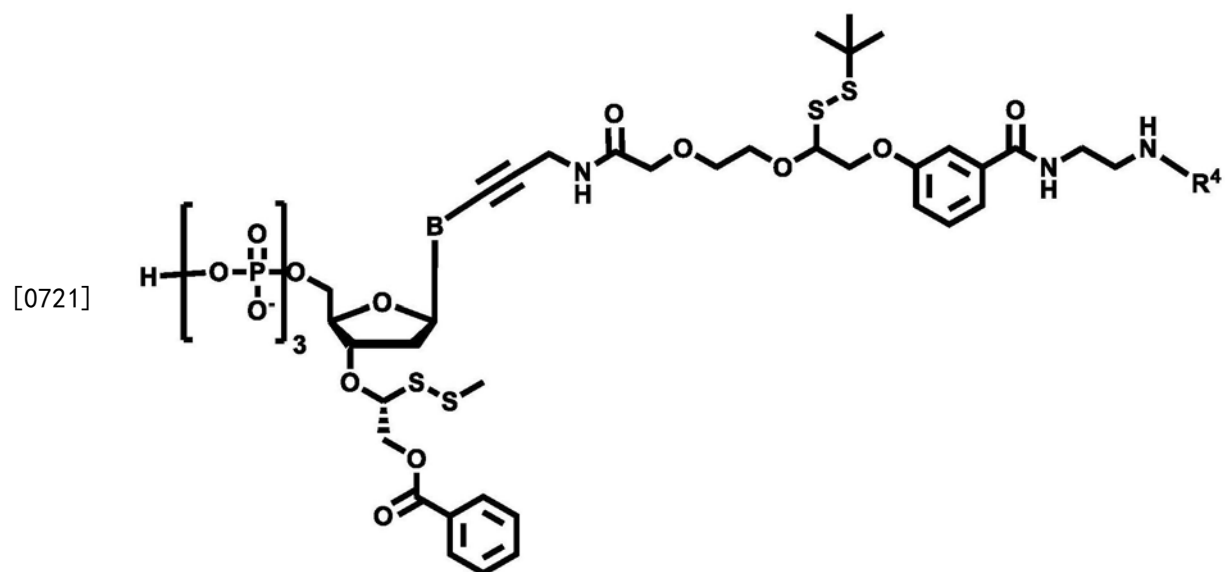
B和 R^4 如本文所述。在式(XLV)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述。在式(XLV)的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0718] 在实施例中,化合物具有以下式:



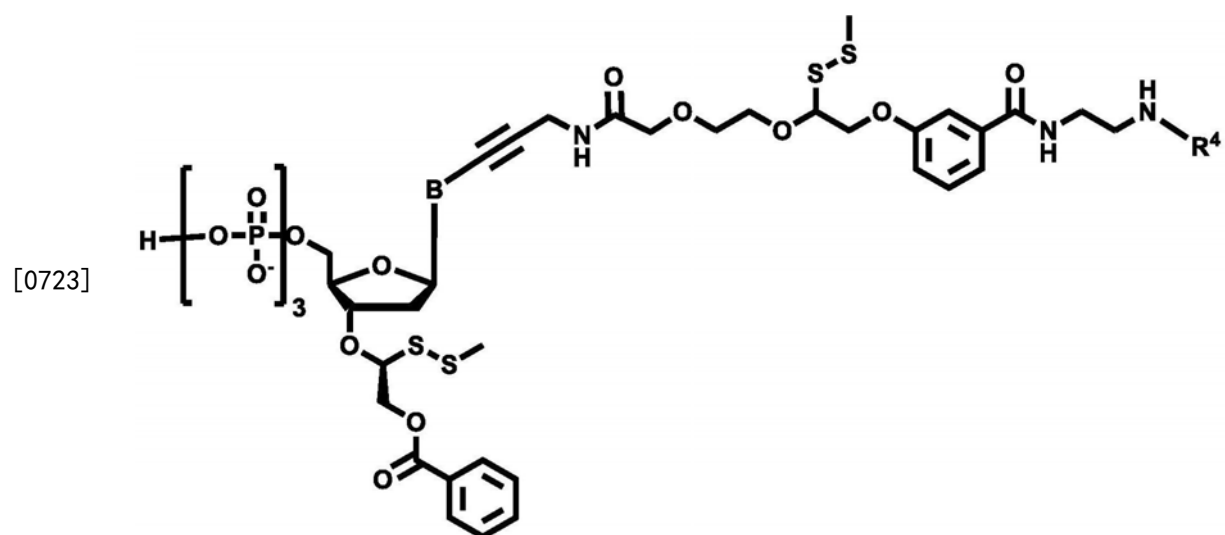
本文所述。

[0720] 在实施例中,化合物具有以下式:



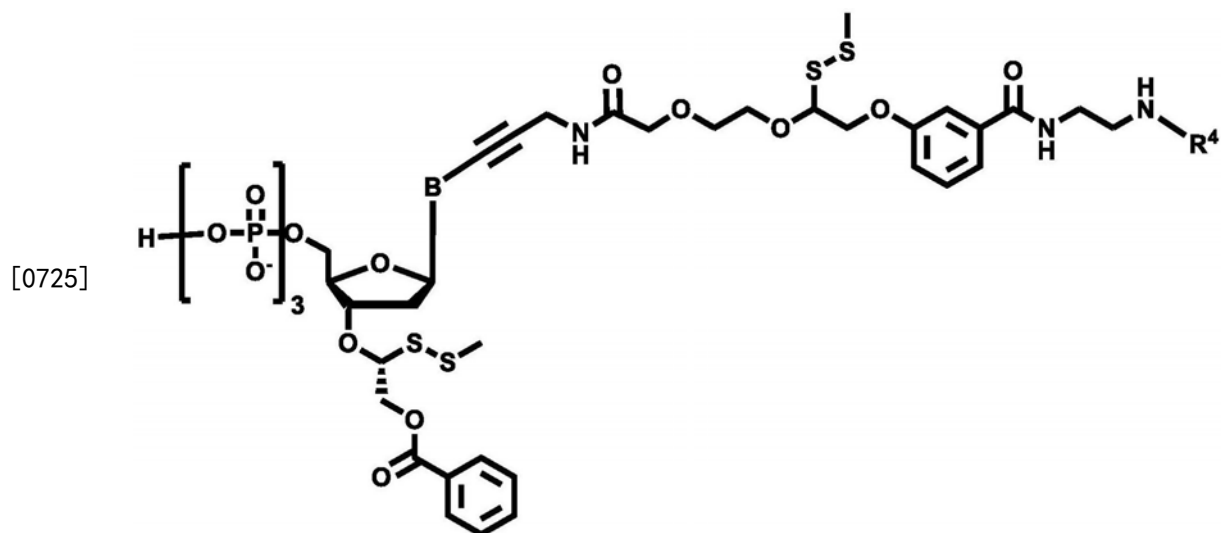
B和R⁴如本文所述。

[0722] 在实施例中,化合物具有以下式:



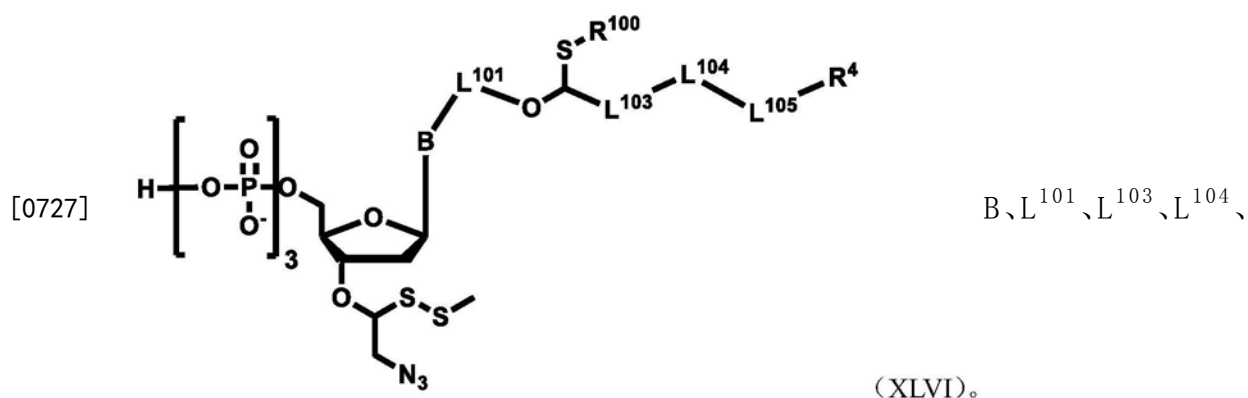
B和R⁴如本文所述。

[0724] 在实施例中,化合物具有以下式:



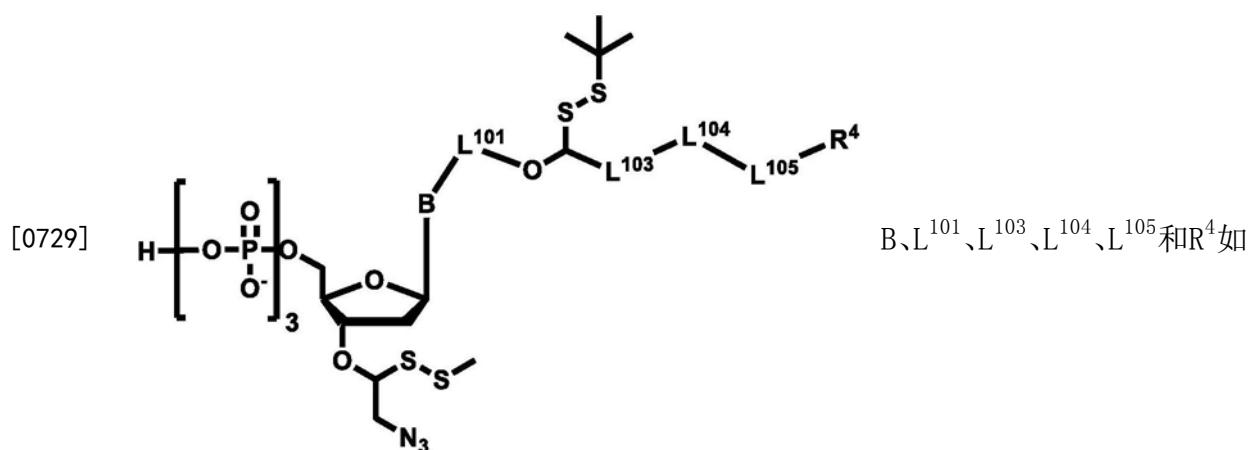
B和R⁴如本文所述。

[0726] 在实施例中,化合物具有以下式:



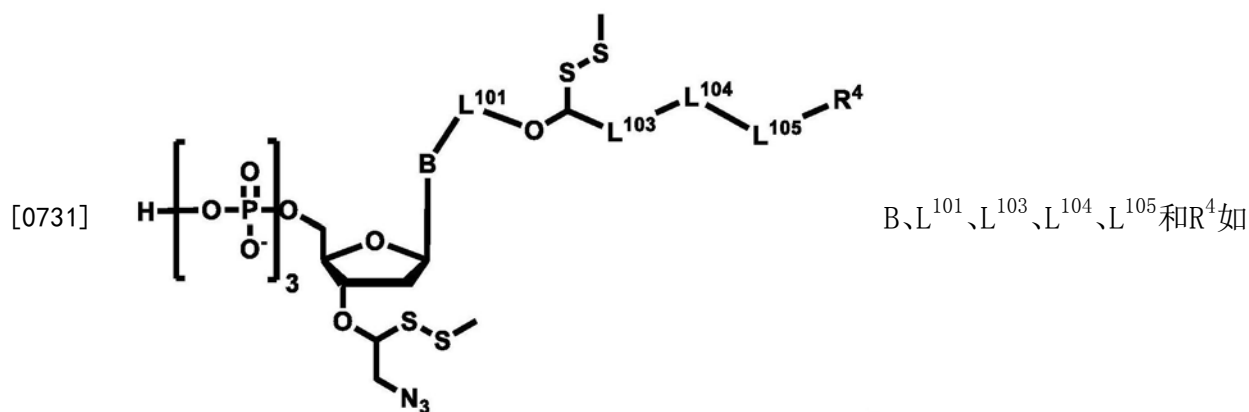
L¹⁰⁵和R⁴如本文所述。在式(XLVI)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式(XLVI)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0728] 在实施例中,化合物具有以下式:



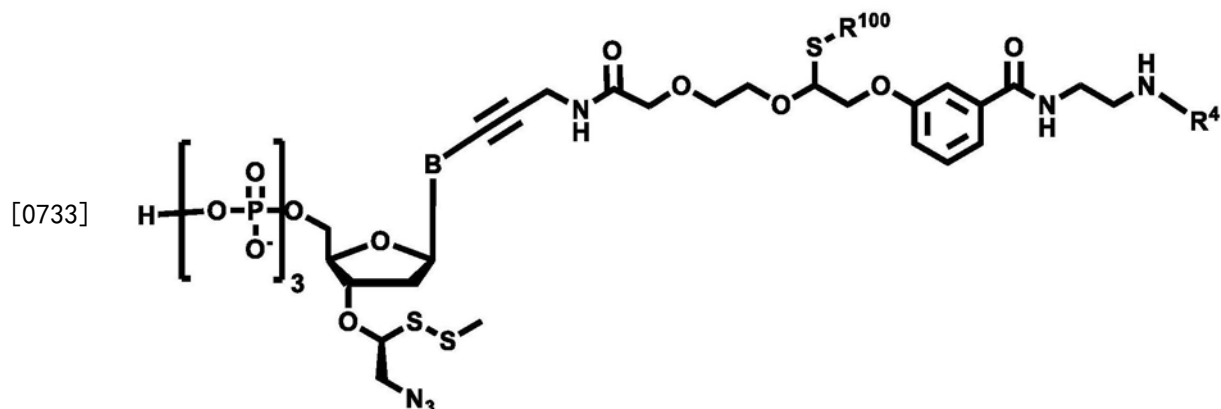
本文所述。

[0730] 在实施例中,化合物具有以下式:



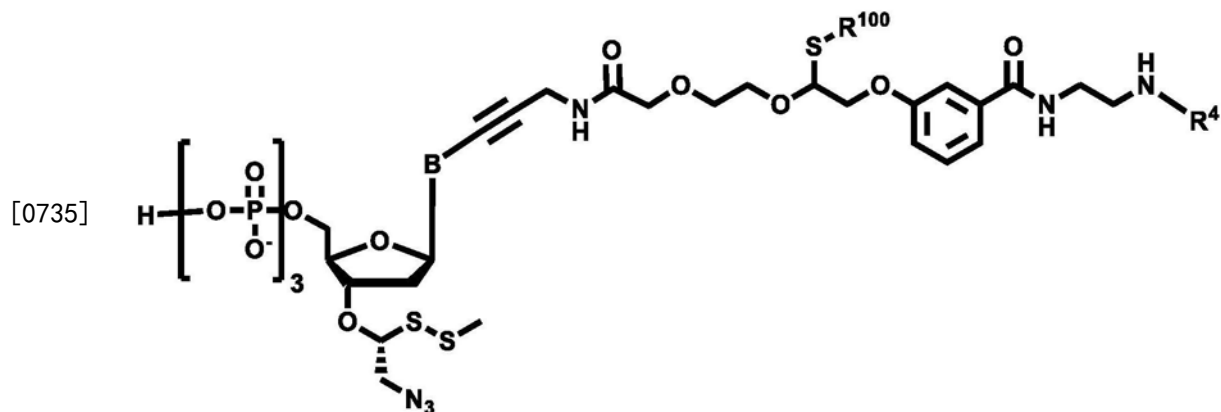
本文所述。

[0732] 在实施例中,化合物具有以下式:



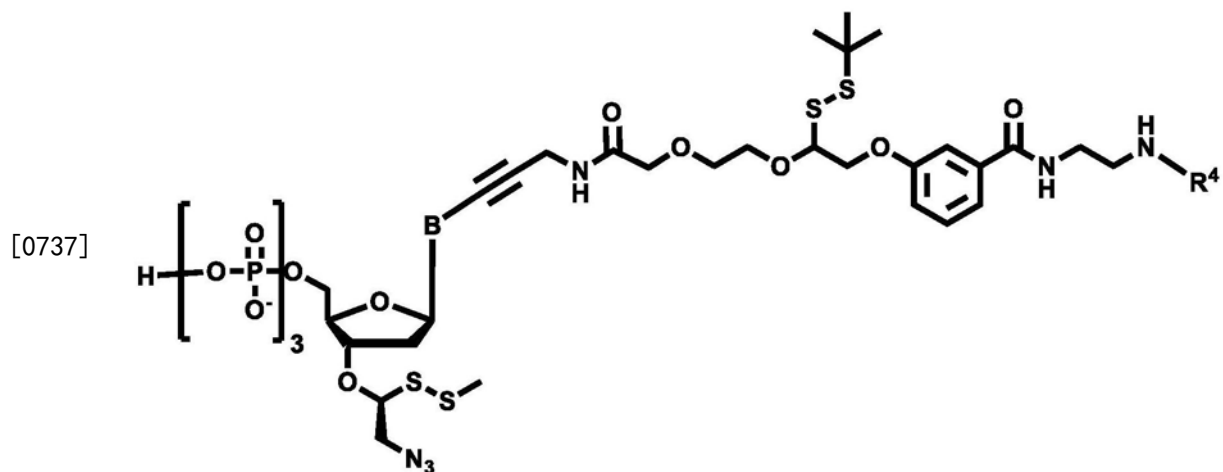
(XLVII)。B和R⁴如本文所述。在式(XLVII)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式(XLVII)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0734] 在实施例中,化合物具有以下式:



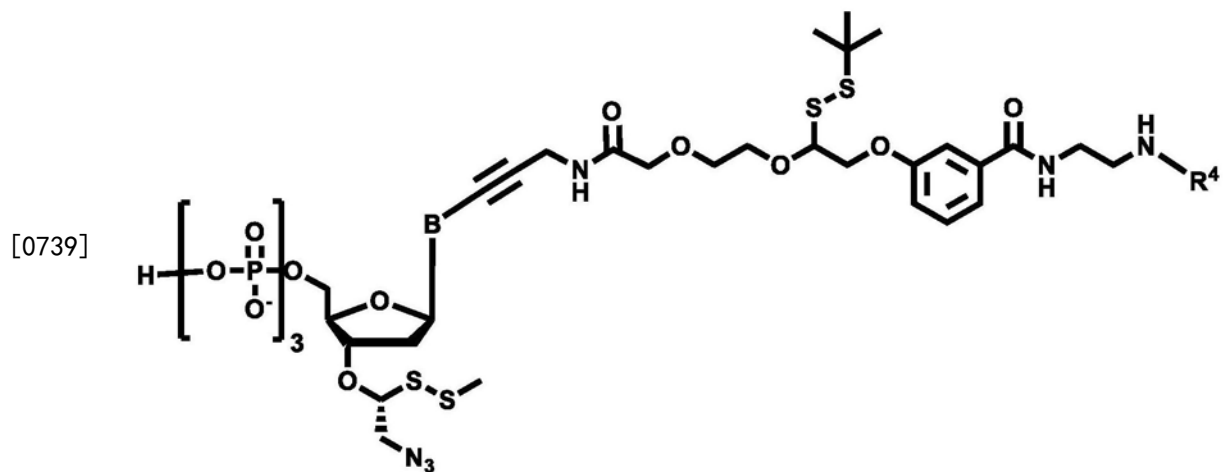
(XLVIII)。B和R⁴如本文所述。在式(XLVIII)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式(XLVIII)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0736] 在实施例中,化合物具有以下式:



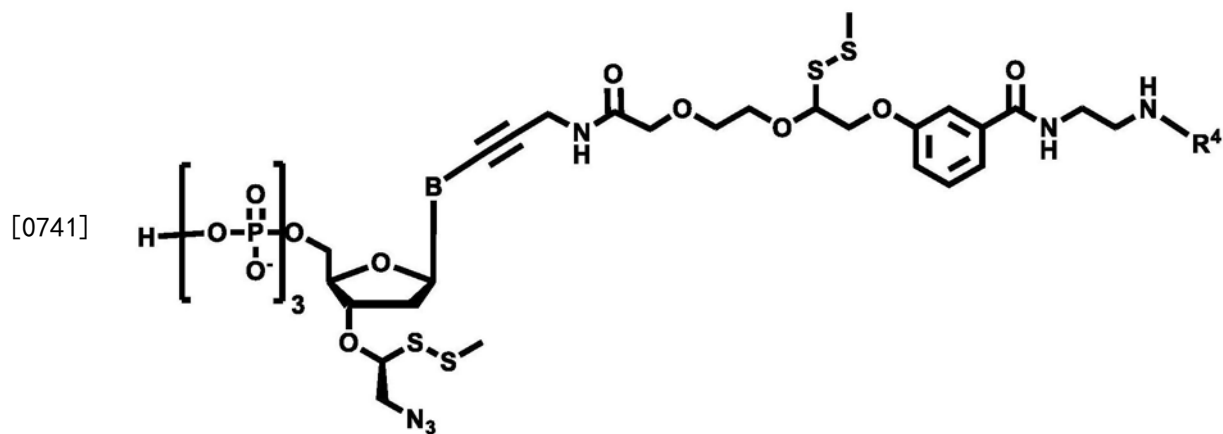
B和R⁴如本文所述。

[0738] 在实施例中,化合物具有以下式:



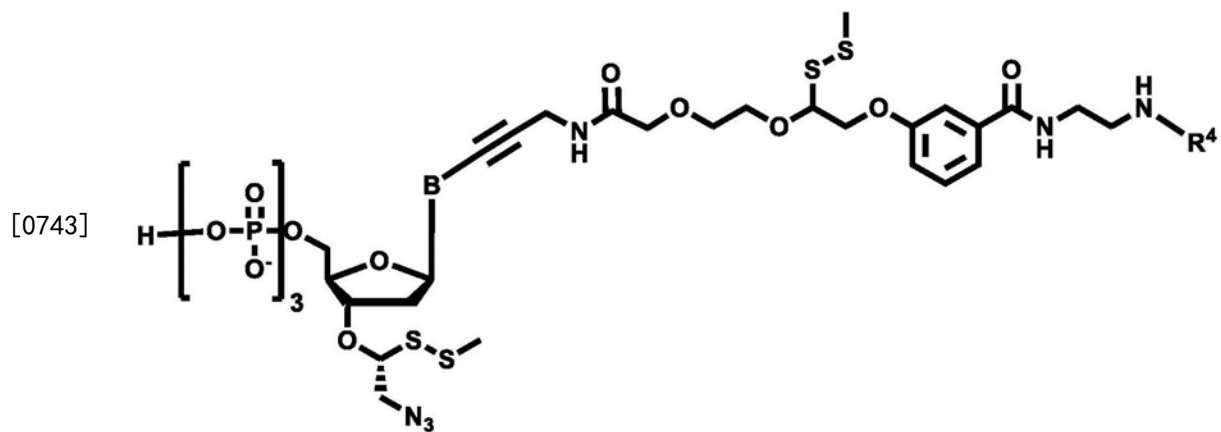
B和R⁴如本文所述。

[0740] 在实施例中,化合物具有以下式:



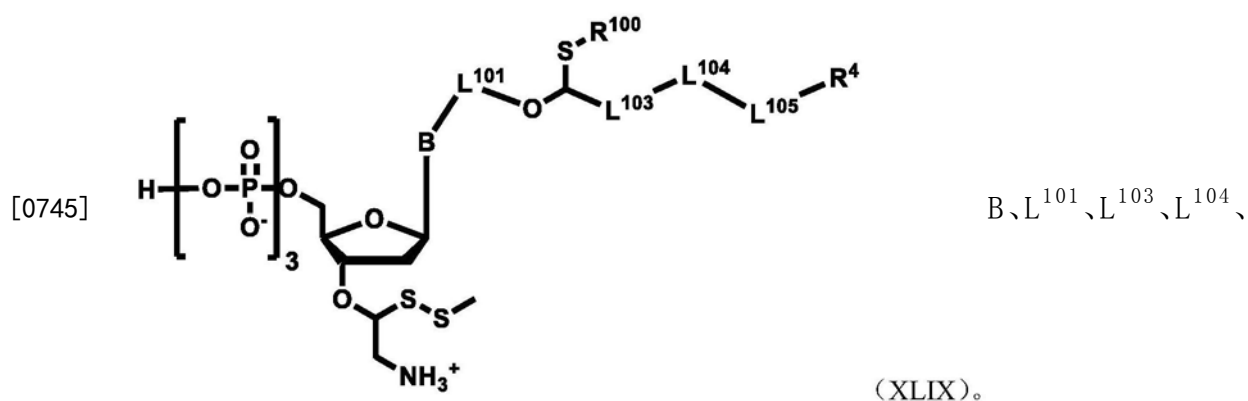
B和R⁴如本文所述。

[0742] 在实施例中,化合物具有以下式:



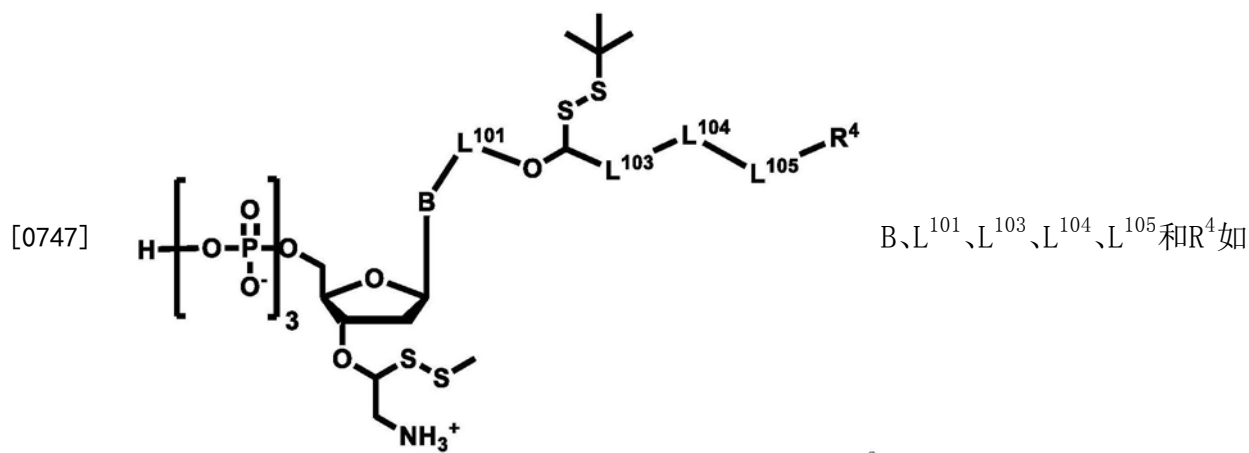
B和 R^4 如本文所述。

[0744] 在实施例中,化合物具有以下式:



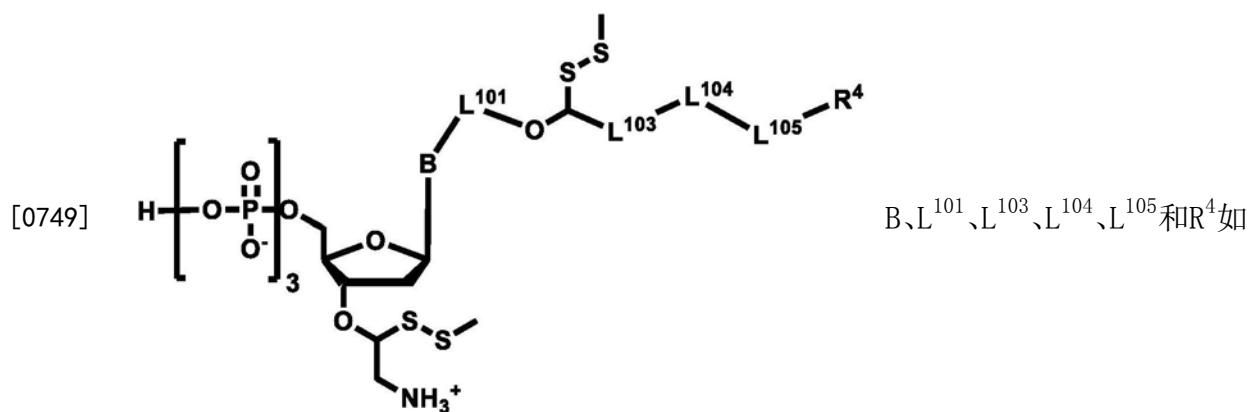
L^{105} 和 R^4 如本文所述。在式 (XLIX) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式 (XLIX) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0746] 在实施例中,化合物具有以下式:



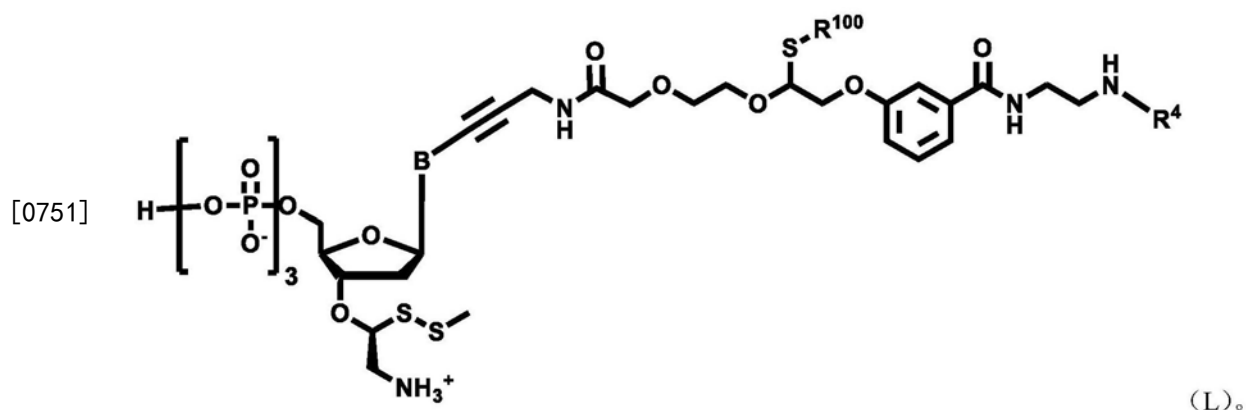
本文所述。

[0748] 在实施例中,化合物具有以下式:



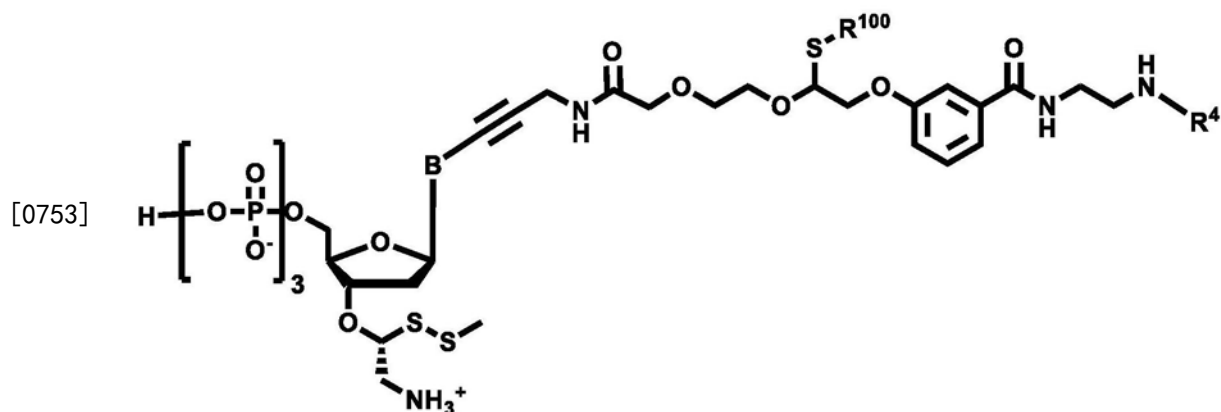
本文所述。

[0750] 在实施例中,化合物具有以下式:



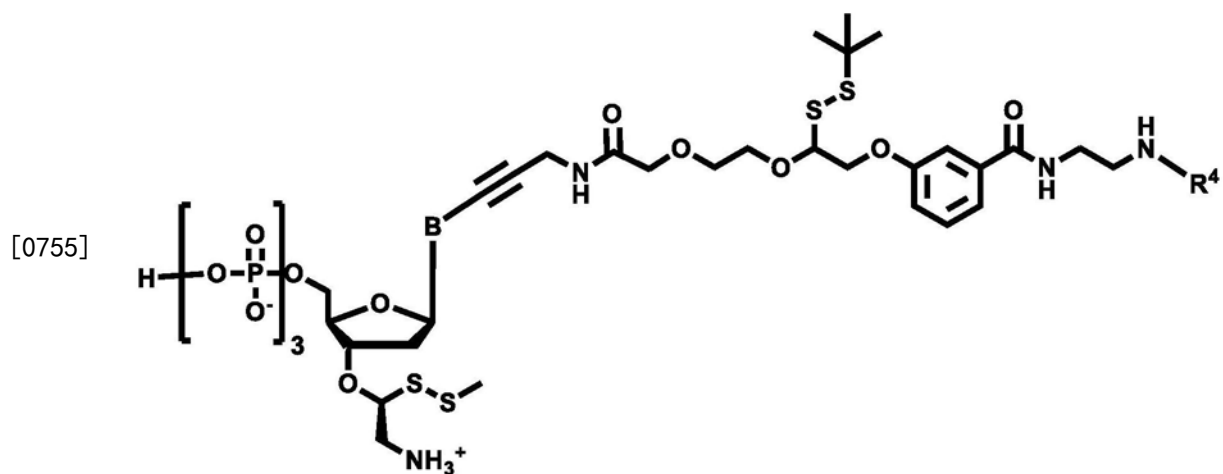
B和R⁴如本文所述。在式(L)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式(L)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0752] 在实施例中,化合物具有以下式:



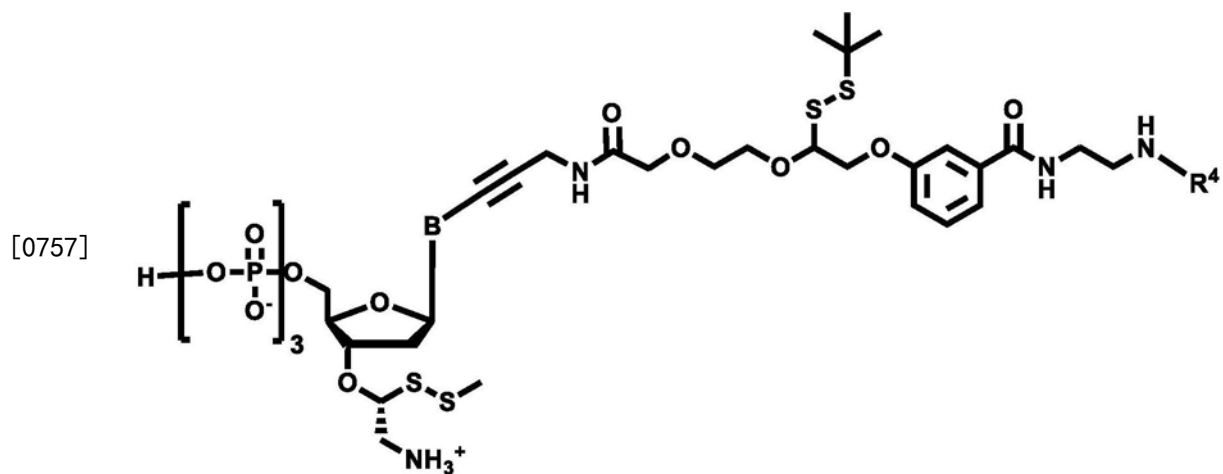
(LI)。B和R⁴如本文所述。在式(LI)的实施例中，R¹⁰⁰为-SR¹⁰²，并且R¹⁰²如本文所述。在式(LI)的实施例中，R¹⁰⁰为-CN。

[0754] 在实施例中,化合物具有以下式:



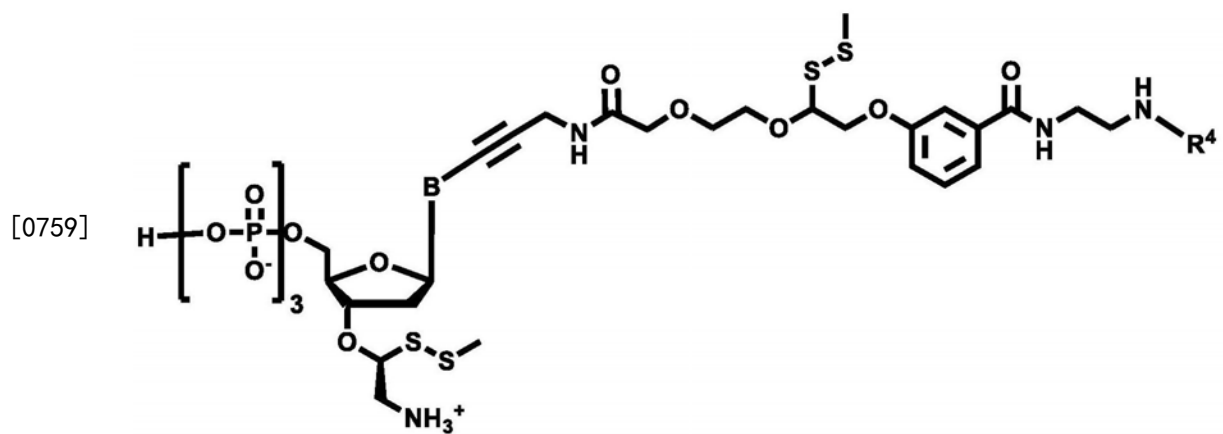
B和R⁴如本文所述。

[0756] 在实施例中,化合物具有以下式:



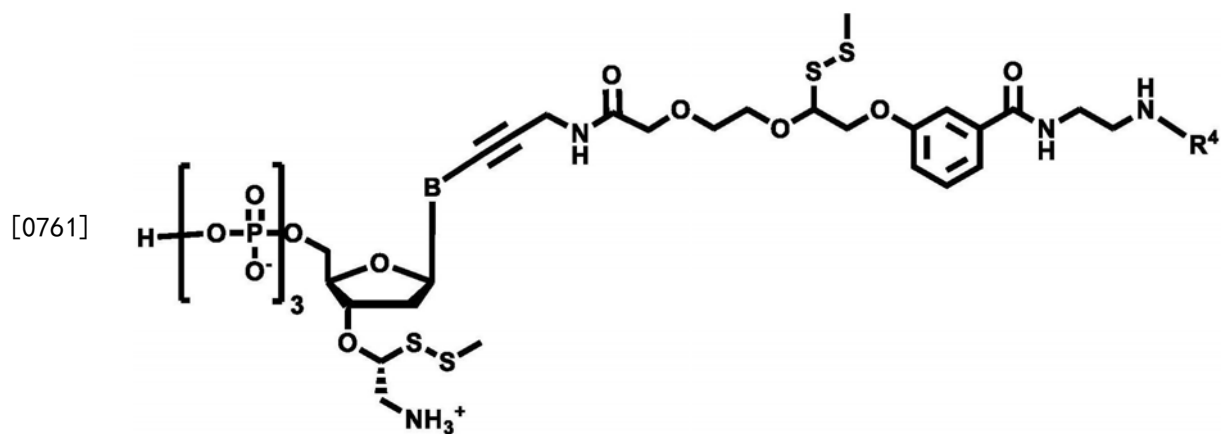
B和R⁴如本文所述。

[0758] 在实施例中,化合物具有以下式:



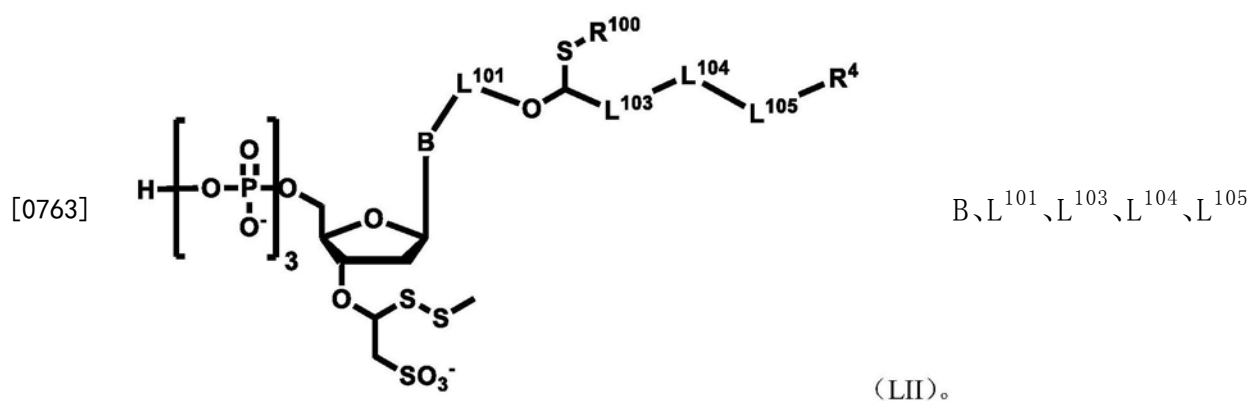
B和R⁴如本文所述。

[0760] 在实施例中,化合物具有以下式:



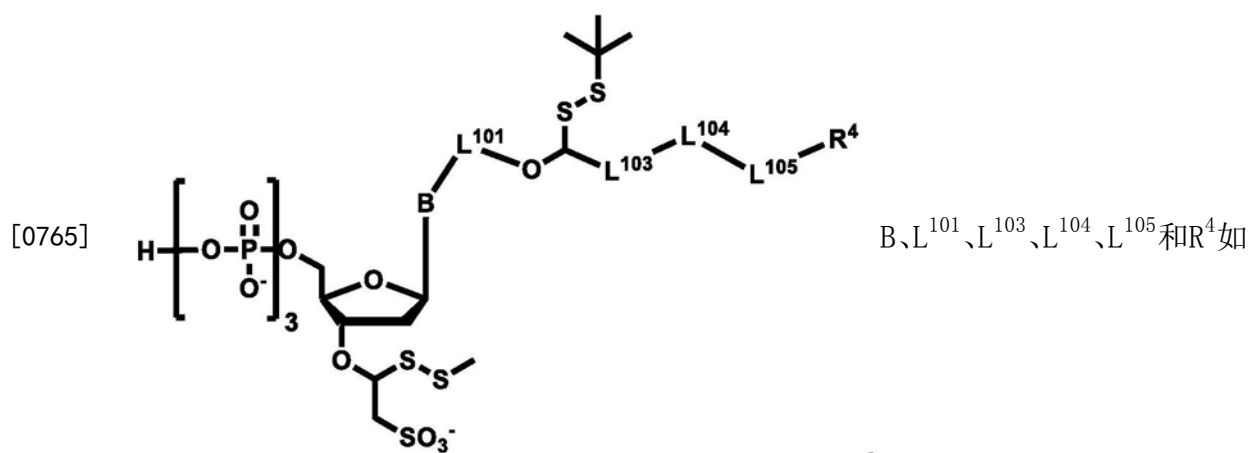
B和R⁴如本文所述。

[0762] 在实施例中,化合物具有以下式:



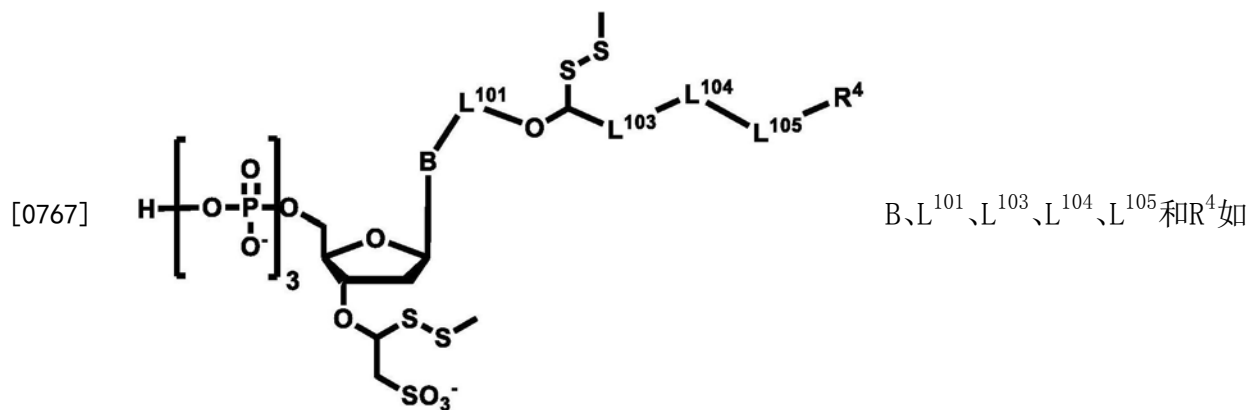
和R⁴如本文所述。在式(LII)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式(LII)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0764] 在实施例中,化合物具有以下式:



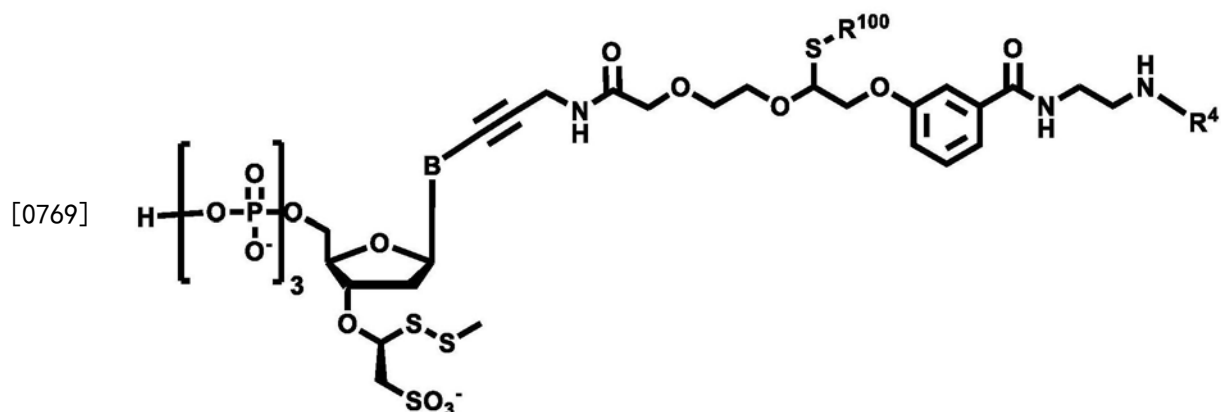
本文所述。

[0766] 在实施例中,化合物具有以下式:



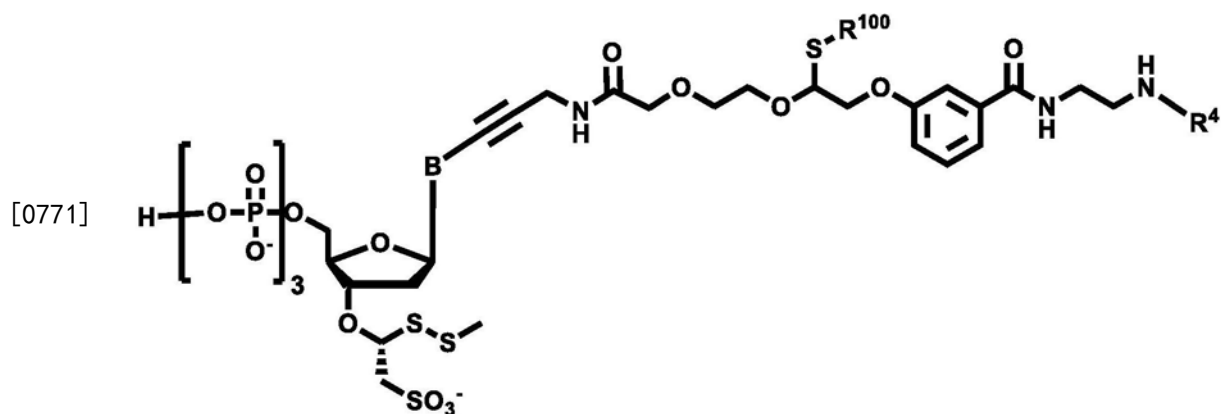
本文所述。

[0768] 在实施例中,化合物具有以下式:



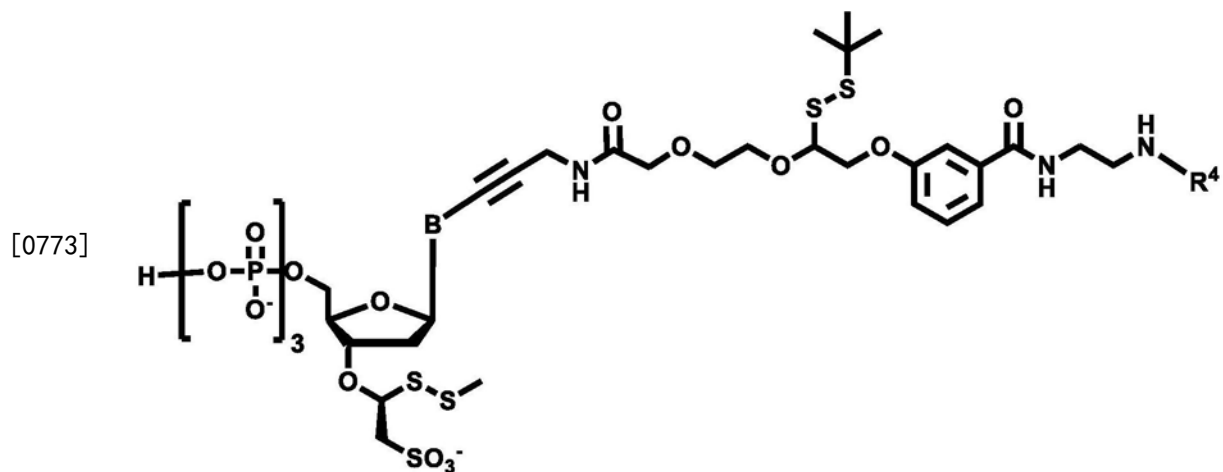
(LIII)。B和R⁴如本文所述。在式(LIII)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式(LIII)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0770] 在实施例中,化合物具有以下式:



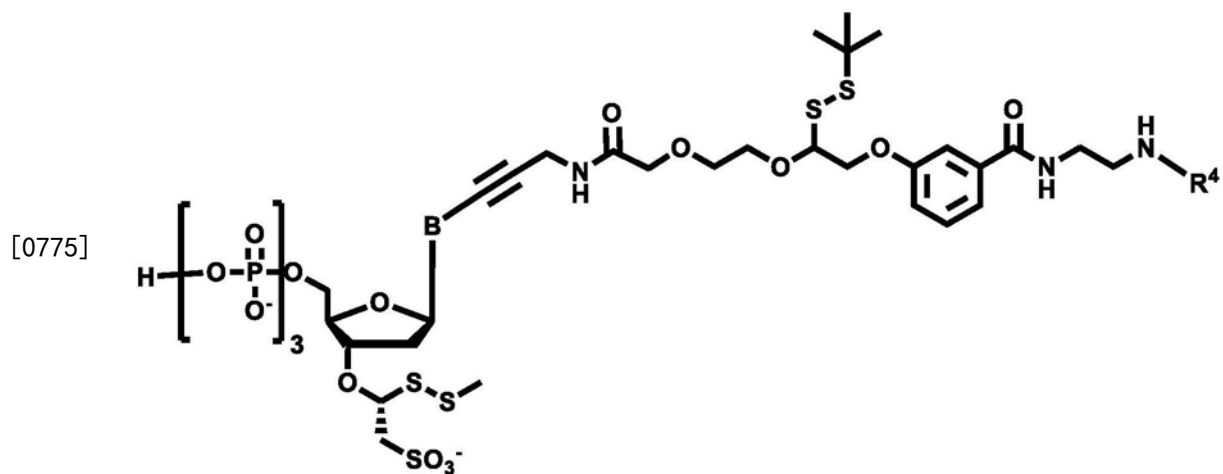
(LIV)。B和R⁴如本文所述。在式(LIV)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式(LIV)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0772] 在实施例中,化合物具有以下式:



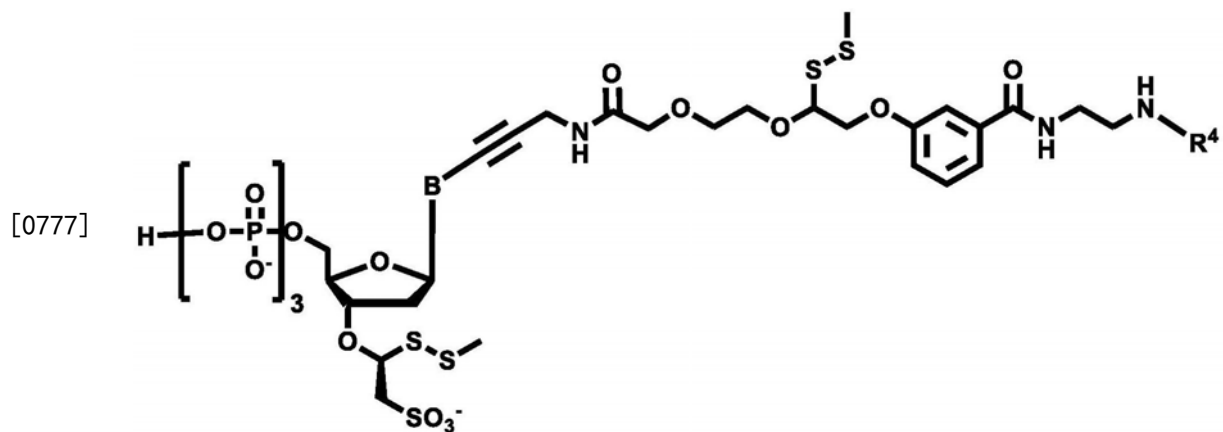
B和 R^4 如本文所述。

[0774] 在实施例中,化合物具有以下式:



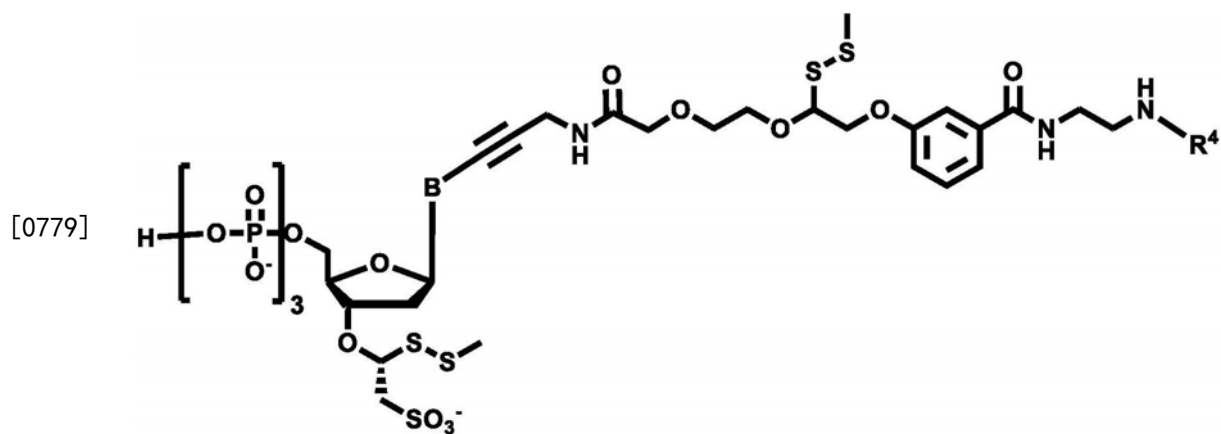
B和 R^4 如本文所述。

[0776] 在实施例中,化合物具有以下式:



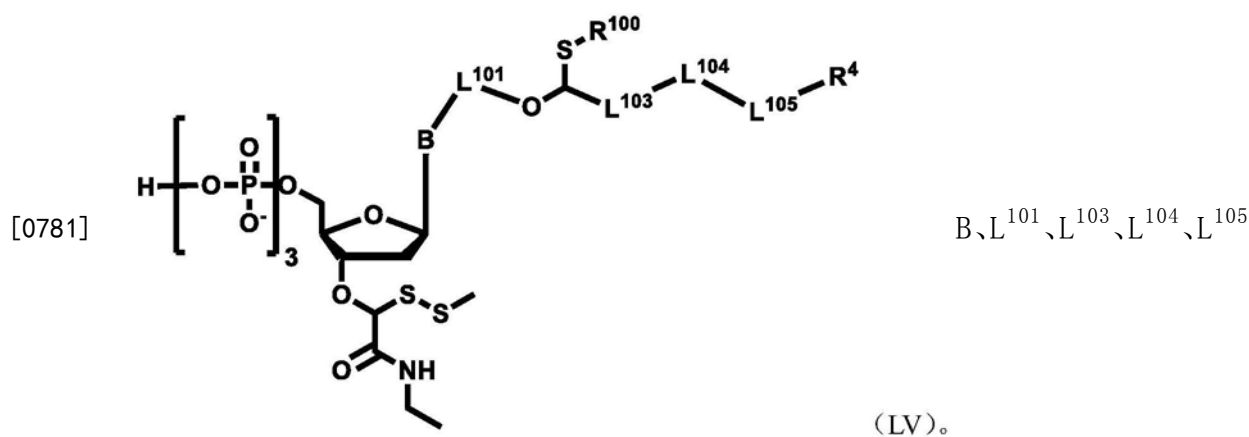
B和 R^4 如本文所述。

[0778] 在实施例中,化合物具有以下式:



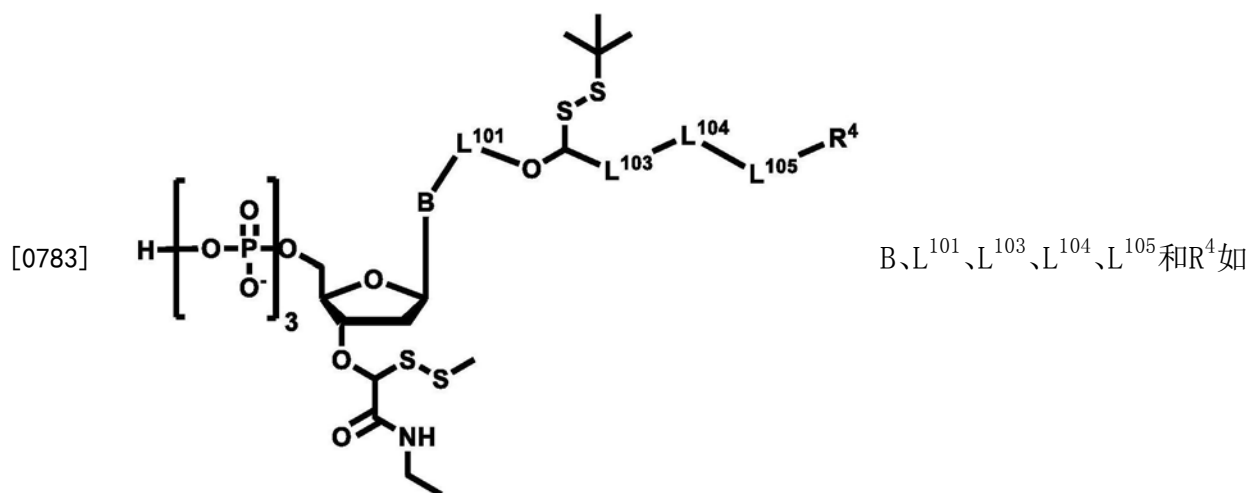
B和 R^4 如本文所述。

[0780] 在实施例中,化合物具有以下式:

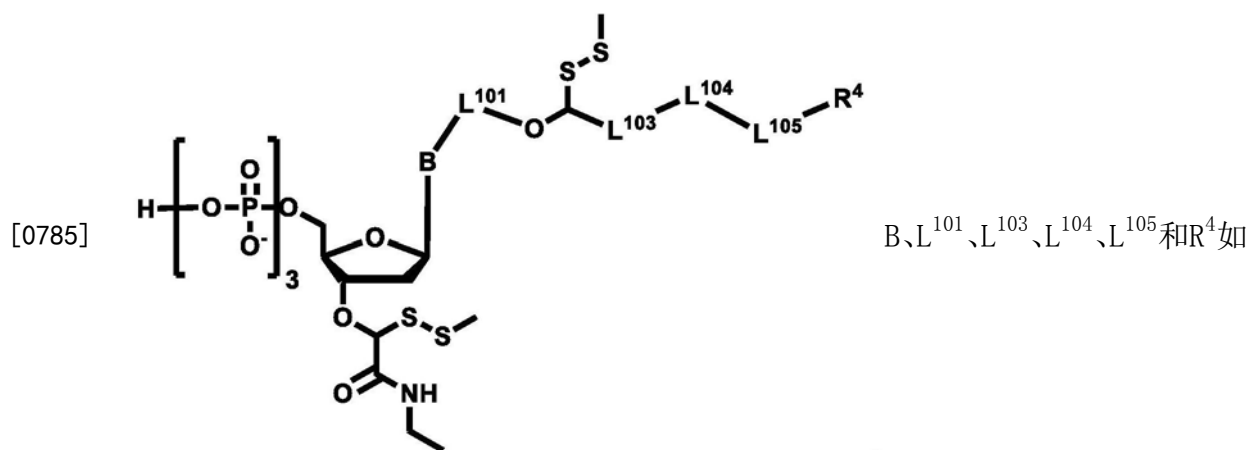


和 R^4 如本文所述。在式 (LV) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式 (LV) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0782] 在实施例中,化合物具有以下式:

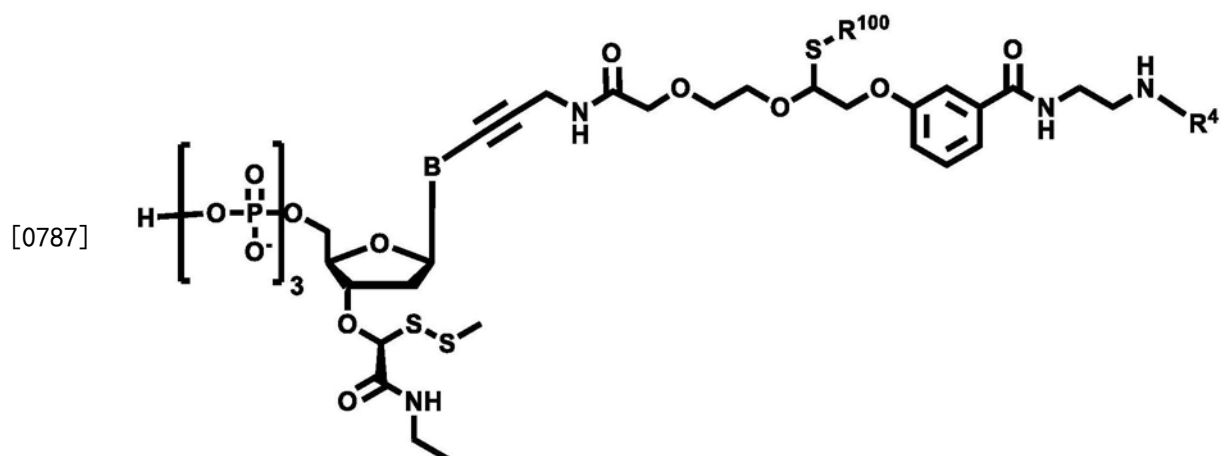


[0784] 在实施例中,化合物具有以下式:



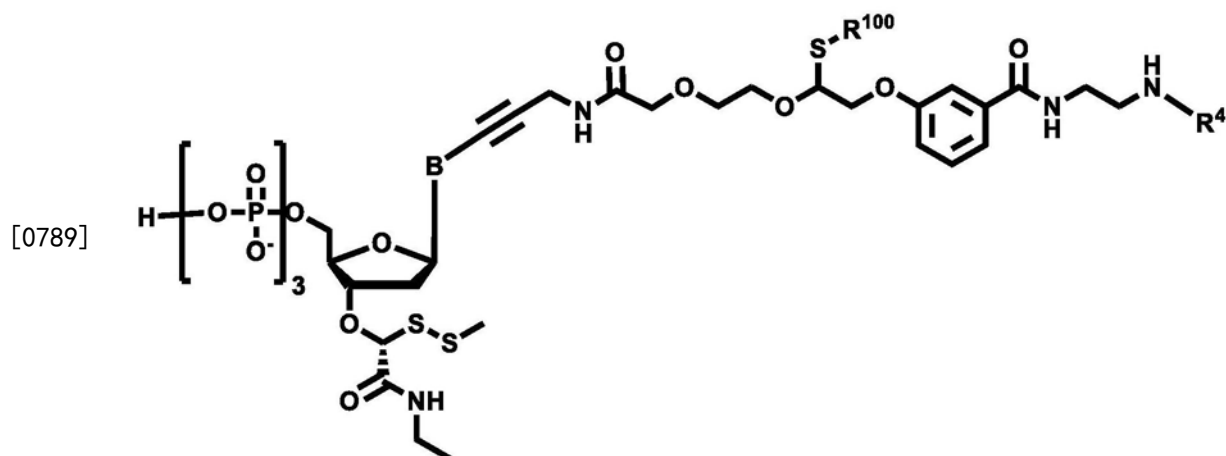
本文所述。

[0786] 在实施例中,化合物具有以下式:



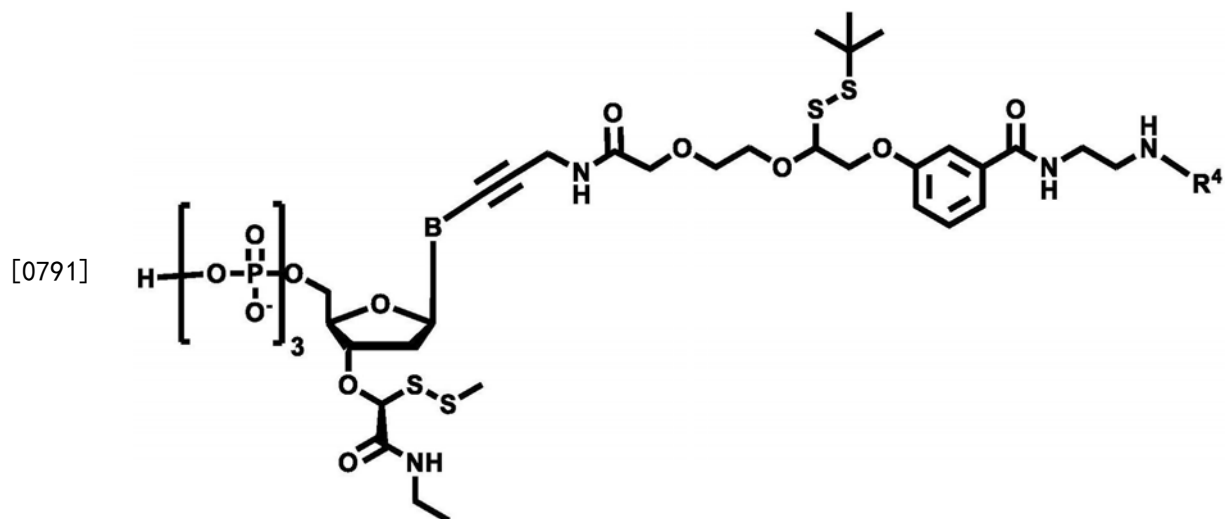
(LVI)。B和R⁴如本文所述。在式 (LVI) 的实施例中，R¹⁰⁰为-SR¹⁰²，并且R¹⁰²如本文所述。在式 (LVI) 的实施例中，R¹⁰⁰为-CN。

[0788] 在实施例中,化合物具有以下式:



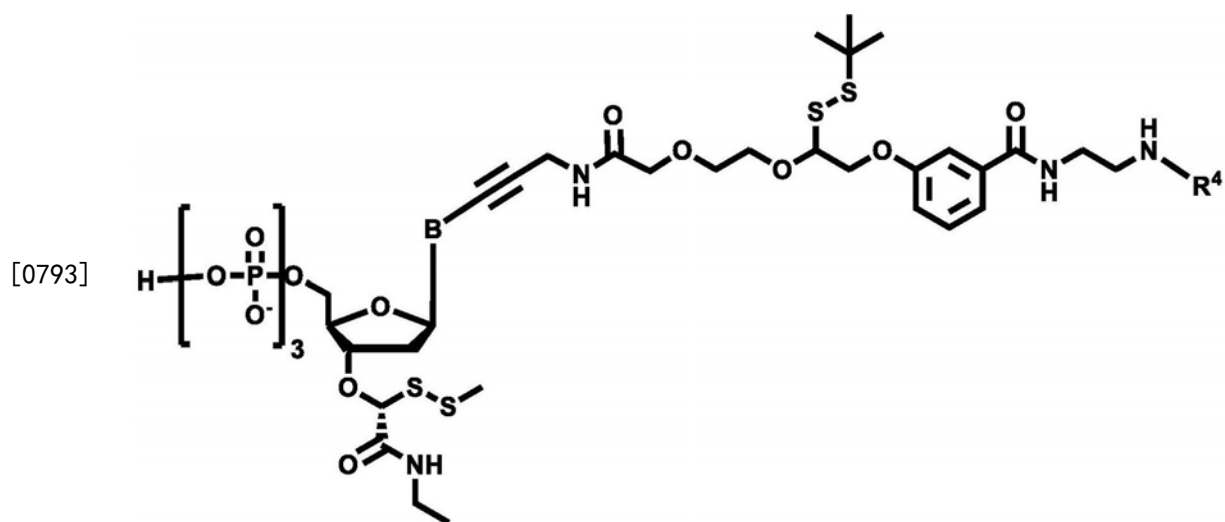
(LVII)。B和R⁴如本文所述。在式(LVII)的实施例中，R¹⁰⁰为-SR¹⁰²，并且R¹⁰²如本文所述。在式(LVII)的实施例中，R¹⁰⁰为-CN。

[0790] 在实施例中,化合物具有以下式:



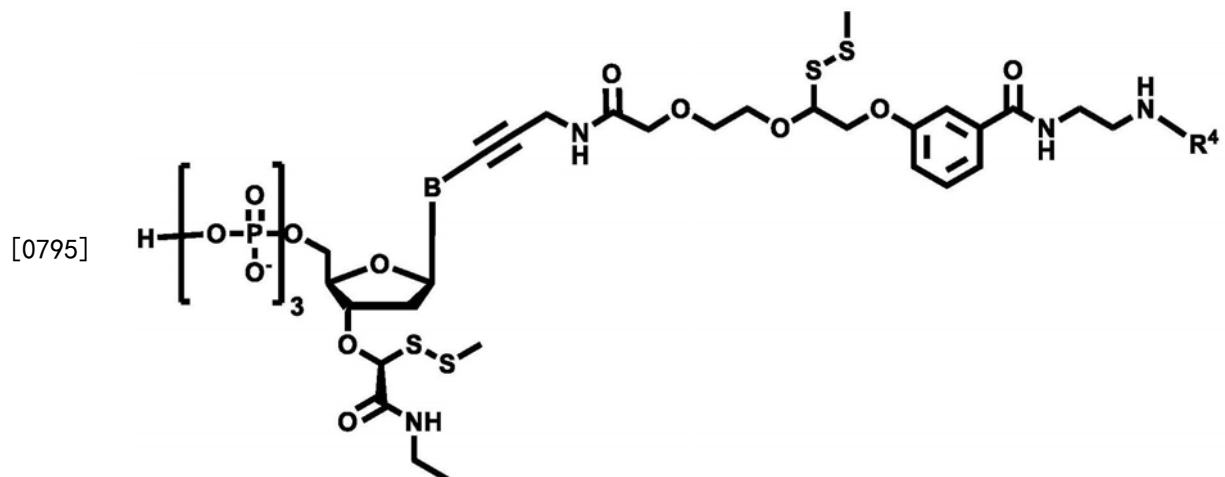
B和R⁴如本文所述。

[0792] 在实施例中,化合物具有以下式:

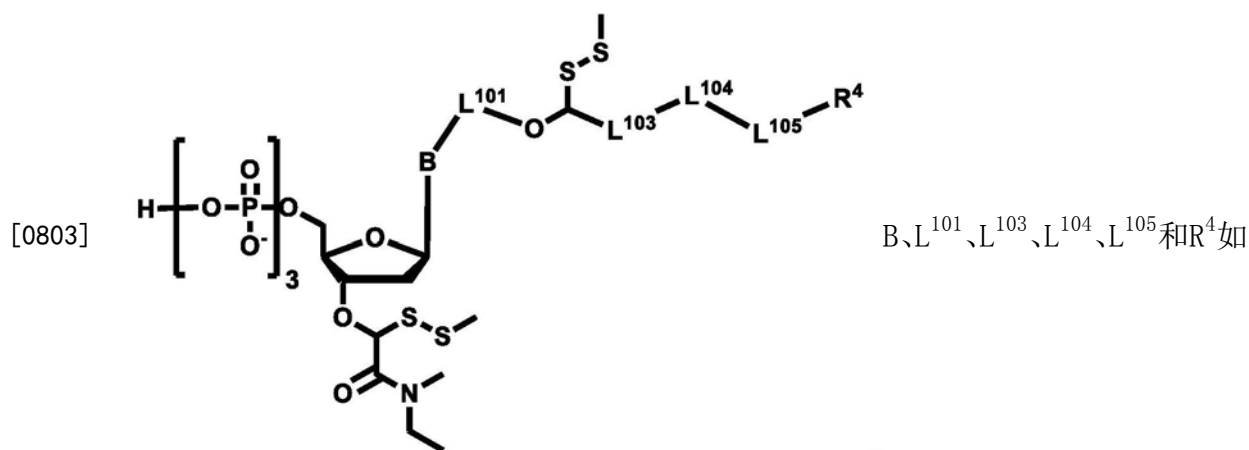


B和R⁴如本文所述。

[0794] 在实施例中,化合物具有以下式:

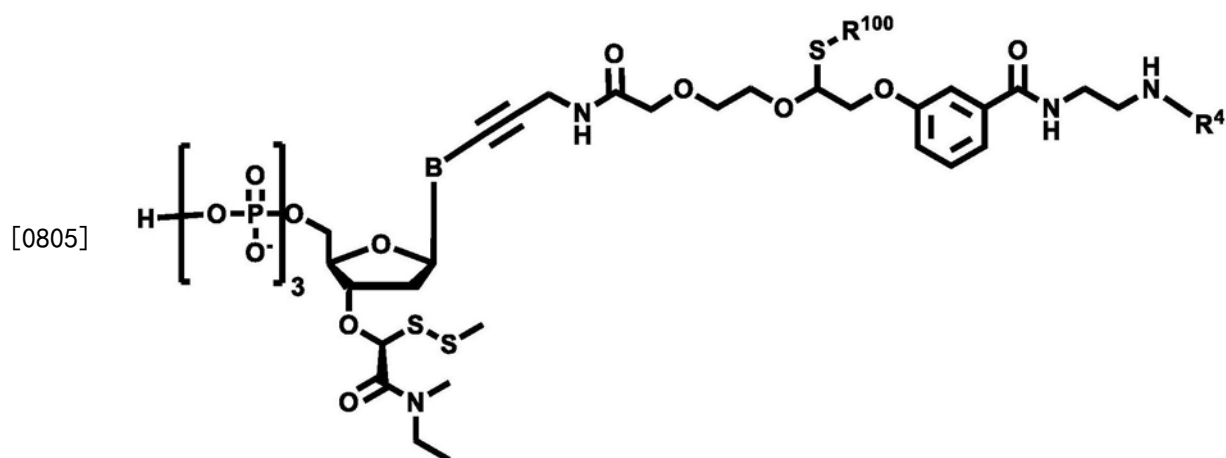


B和R⁴如本文所述。



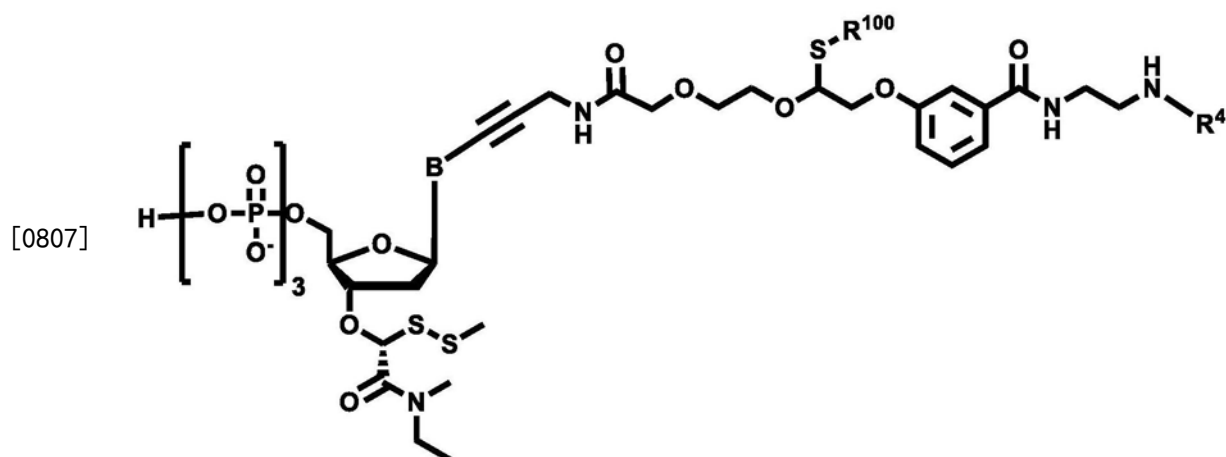
本文所述。

[0804] 在实施例中,化合物具有以下式:



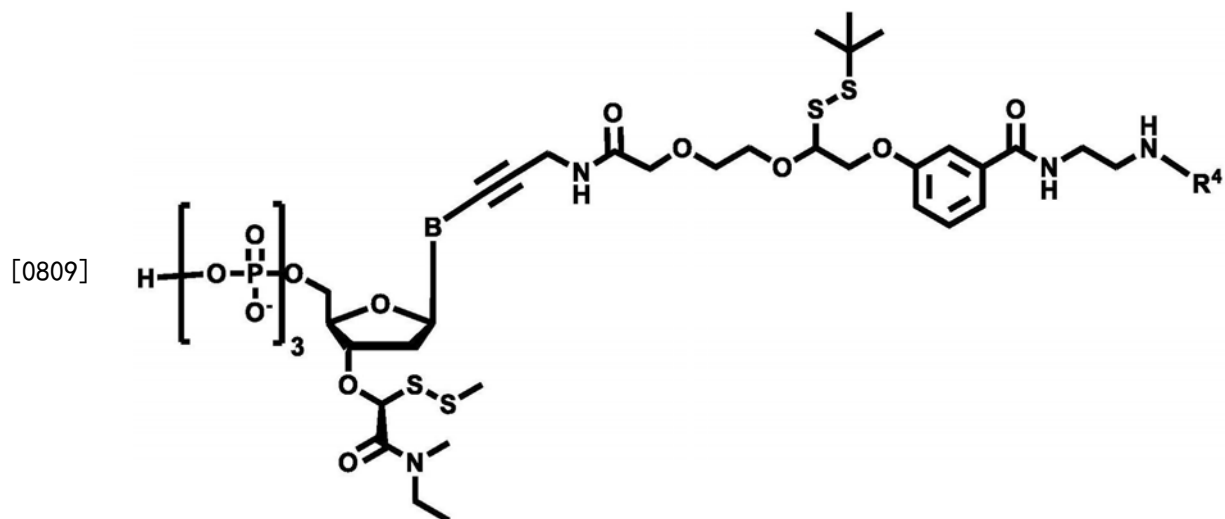
(LIX)。B和R⁴如本文所述。在式(LIX)的实施例中，R¹⁰⁰为-SR¹⁰²，并且R¹⁰²如本文所述。在式(LIX)的实施例中，R¹⁰⁰为-CN。

[0806] 在实施例中, 化合物具有以下式:



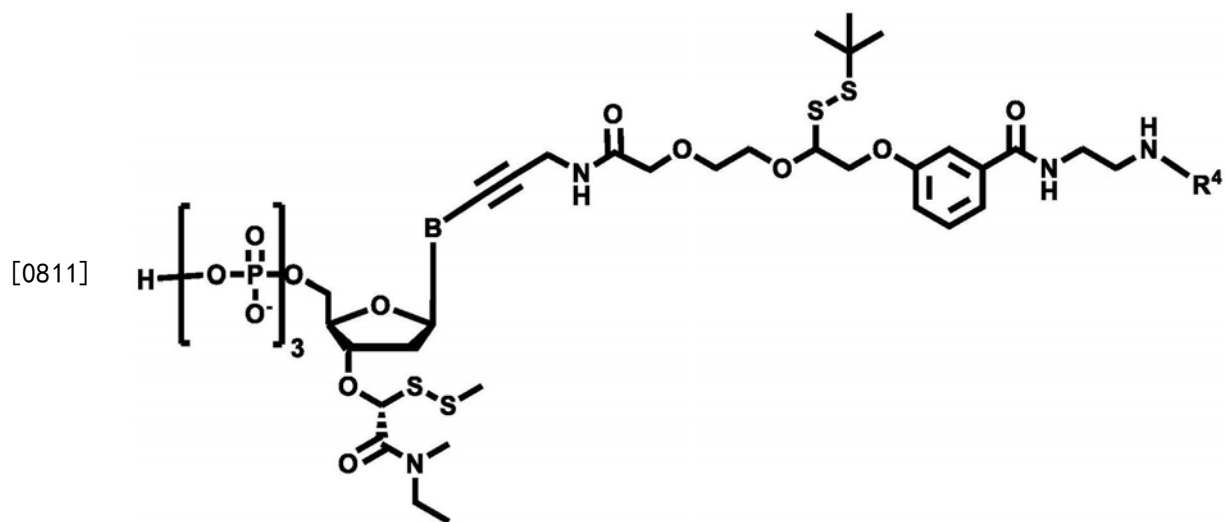
(LX)。B和R⁴如本文所述。在式(LX)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式(LX)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0808] 在实施例中,化合物具有以下式:



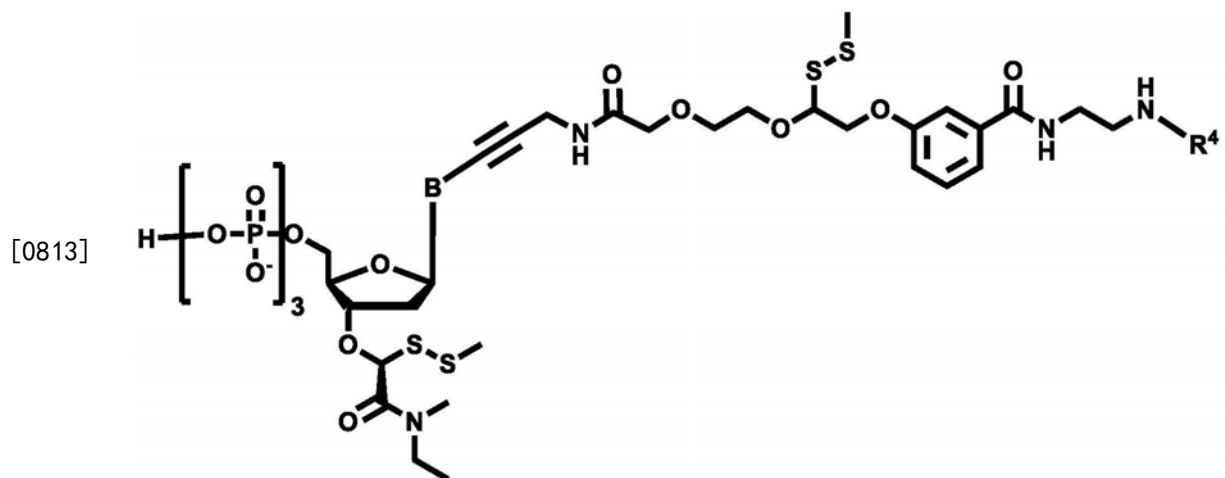
B和R⁴如本文所述。

[0810] 在实施例中,化合物具有以下式:



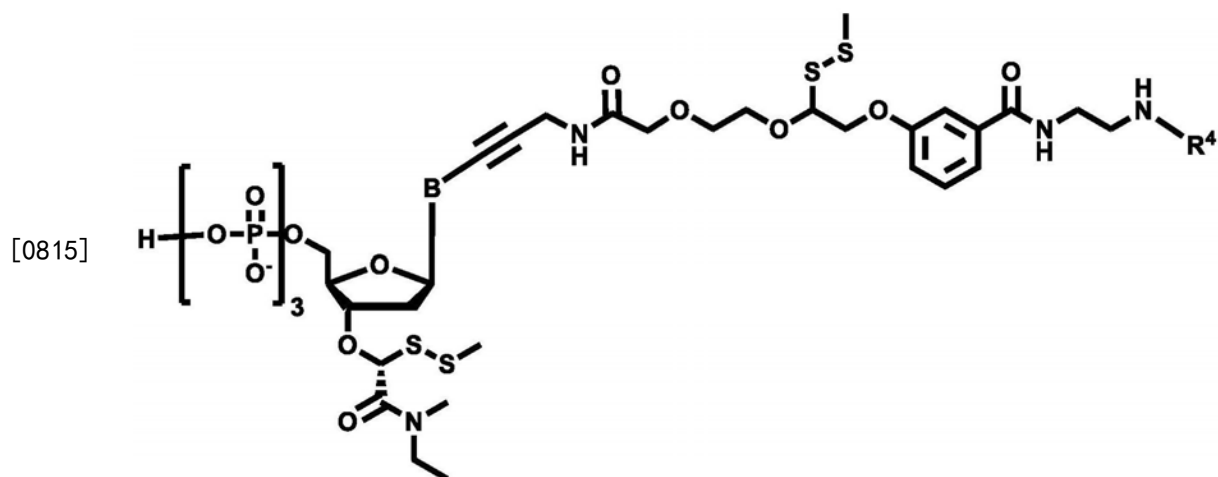
B和R⁴如本文所述。

[0812] 在实施例中,化合物具有以下式:



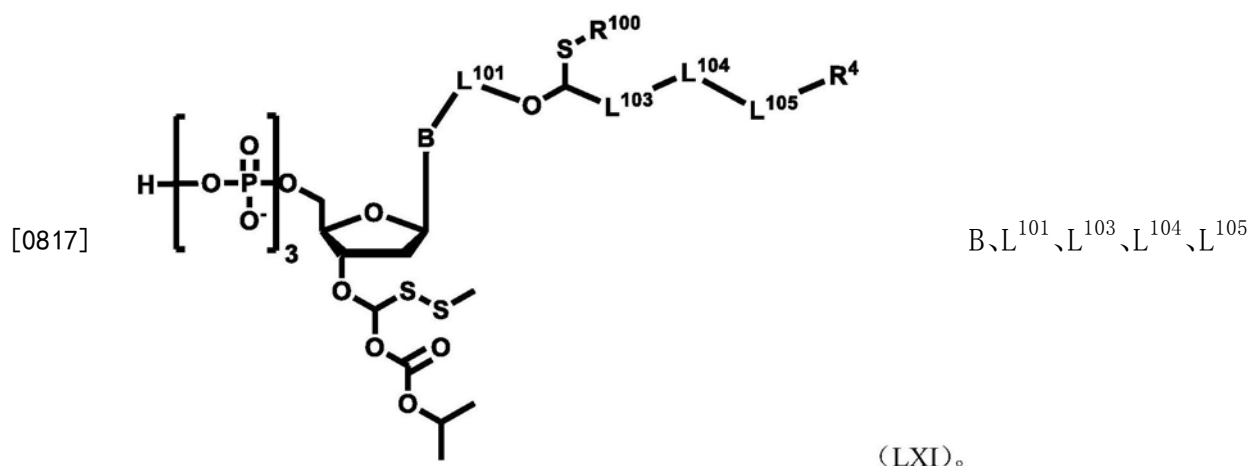
B和R⁴如本文所述。

[0814] 在实施例中,化合物具有以下式:



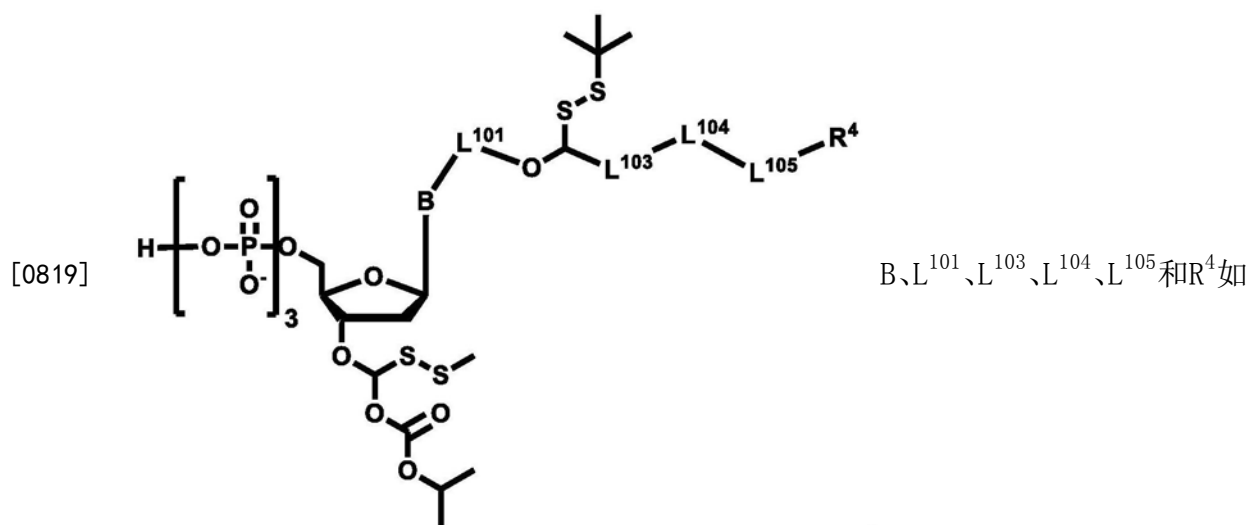
B和 R^4 如本文所述。

[0816] 在实施例中,化合物具有以下式:

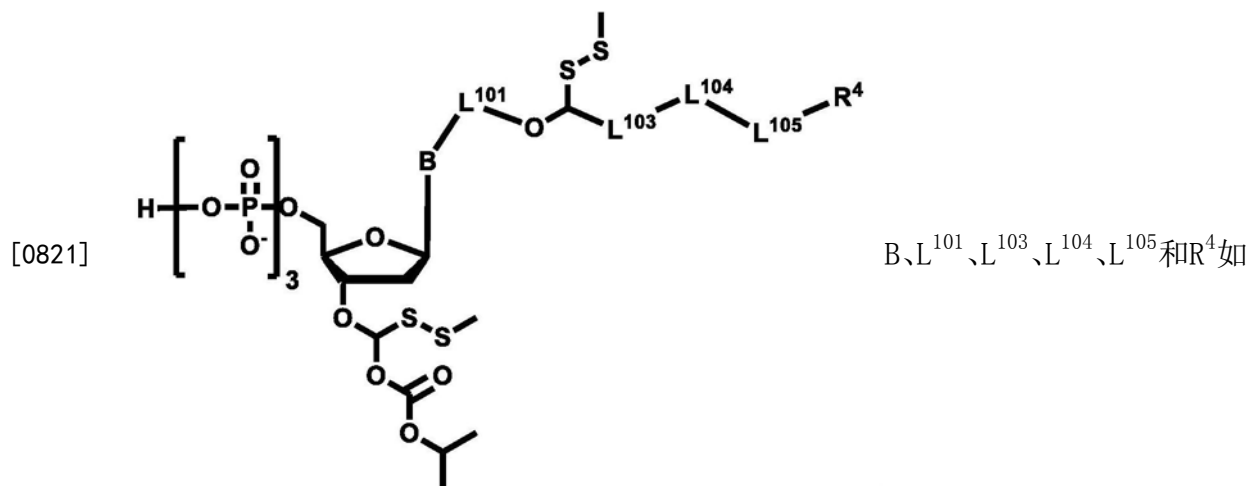


和 R^4 如本文所述。在式 (LXI) 的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述(例如,未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。在式 (LXI) 的实施例中, R^{100} 为 $-CN$ 。

[0818] 在实施例中,化合物具有以下式:

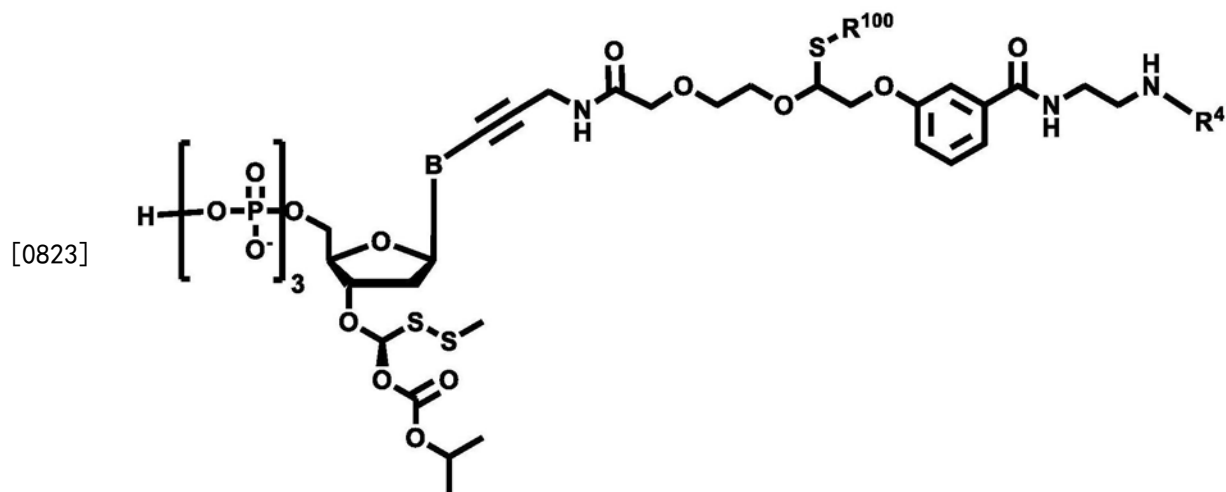


[0820] 在实施例中,化合物具有以下式:



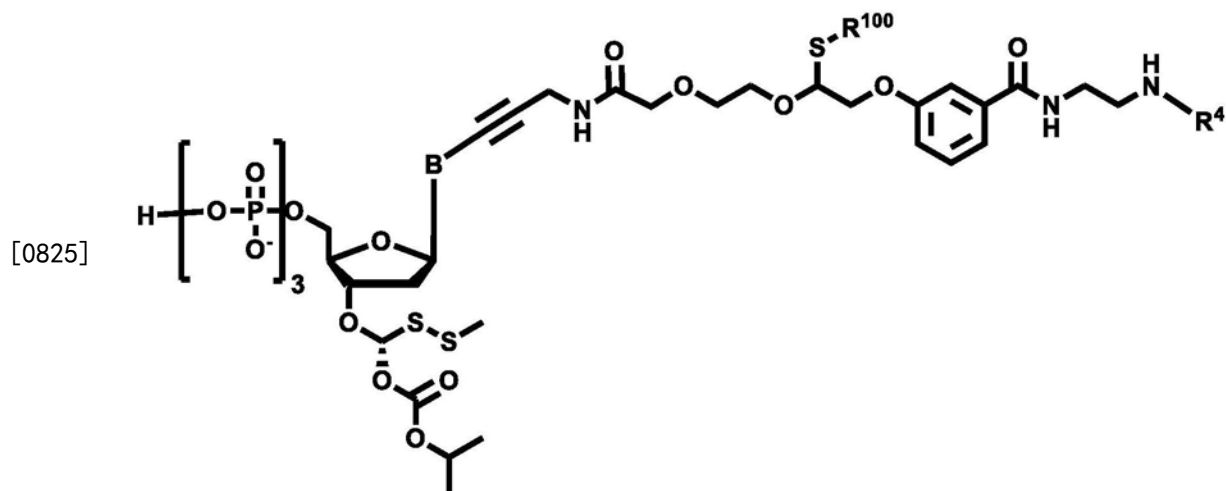
本文所述。

[0822] 在实施例中,化合物具有以下式:



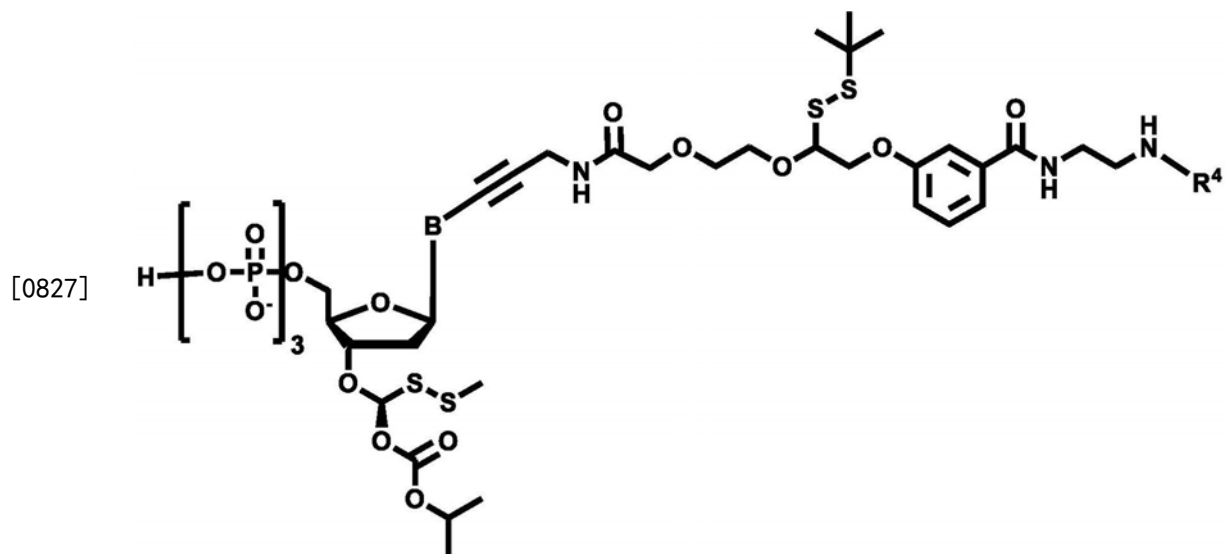
(LXII)。B和 R^4 如本文所述。在式 (LXII) 的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述。在式 (LXII) 的实施例中, R^{100} 为-CN。

[0824] 在实施例中,化合物具有以下式:



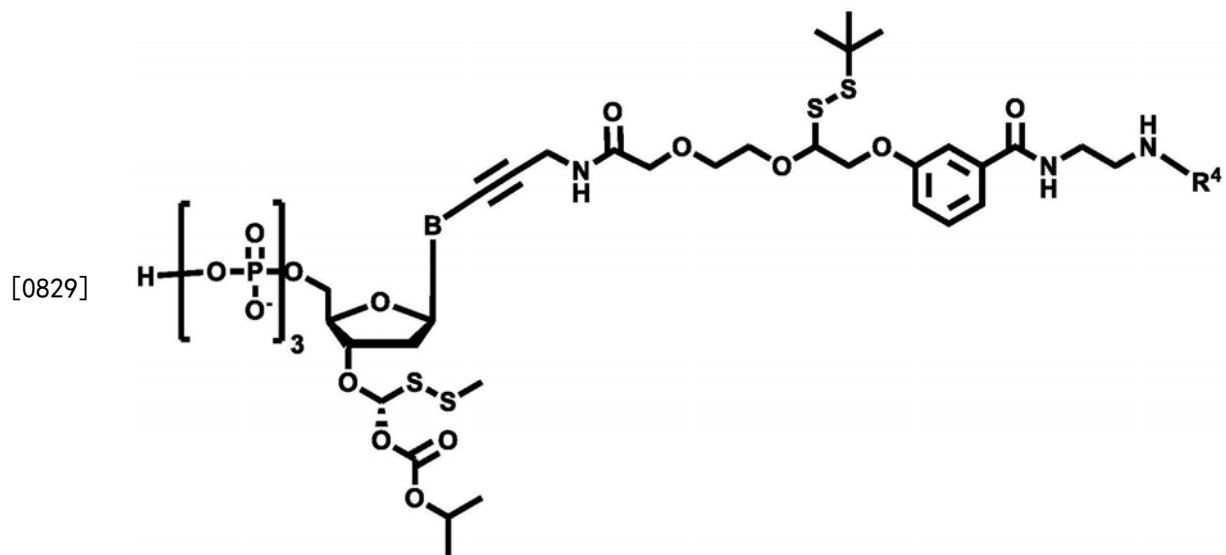
(LXIII)。B和 R^4 如本文所述。在式 (LXIII) 的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述。在式 (LXIII) 的实施例中, R^{100} 为-CN。

[0826] 在实施例中,化合物具有以下式:



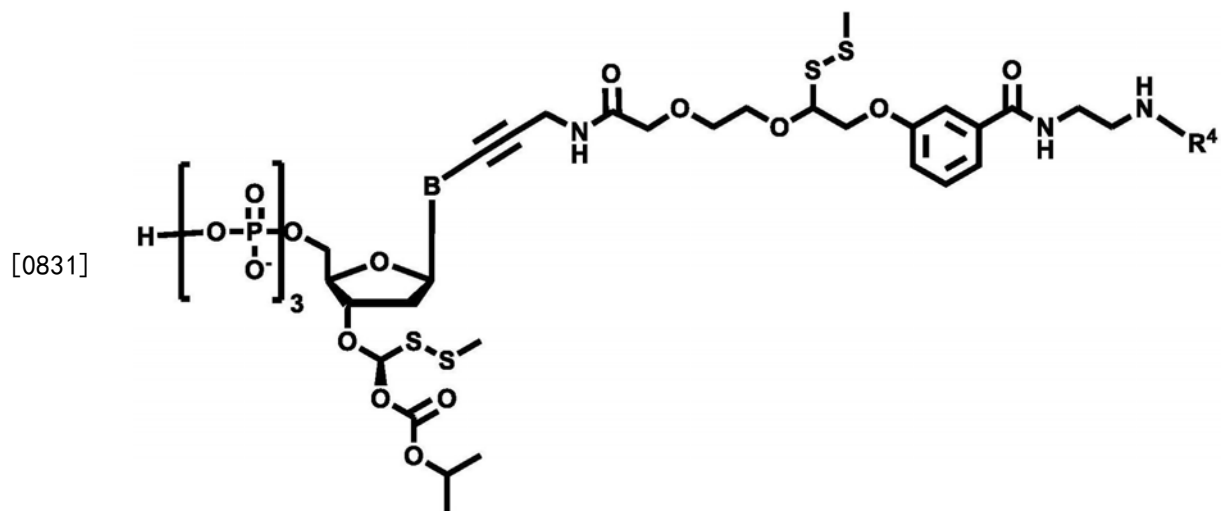
B和 R^4 如本文所述。

[0828] 在实施例中,化合物具有以下式:



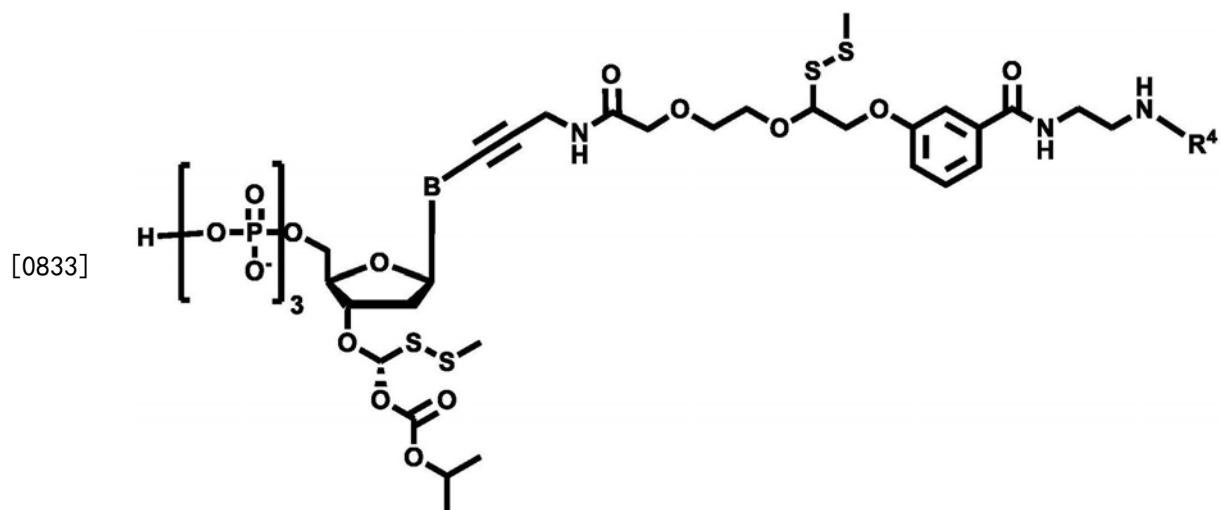
B和 R^4 如本文所述。

[0830] 在实施例中,化合物具有以下式:



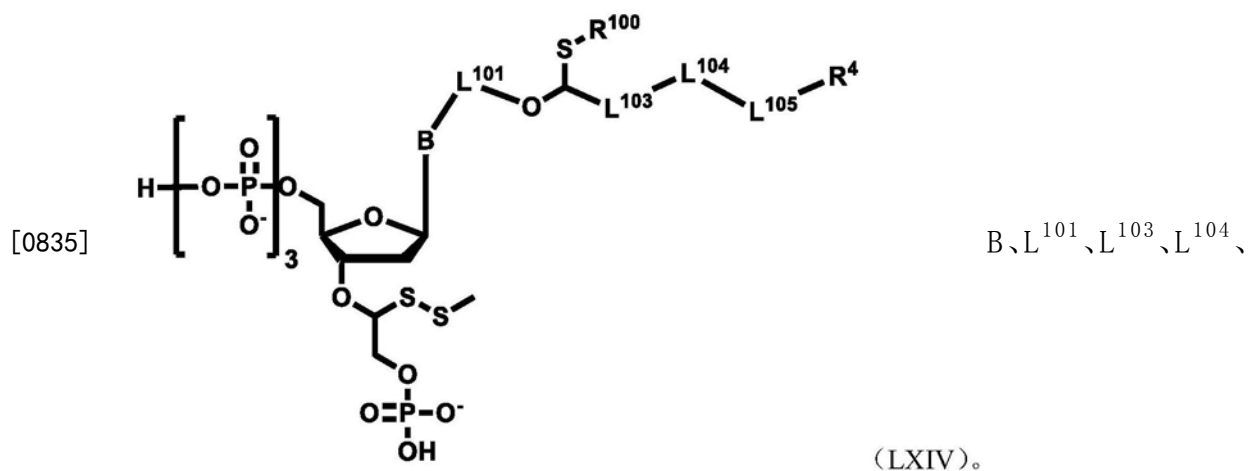
B和R⁴如本文所述。

[0832] 在实施例中,化合物具有以下式:



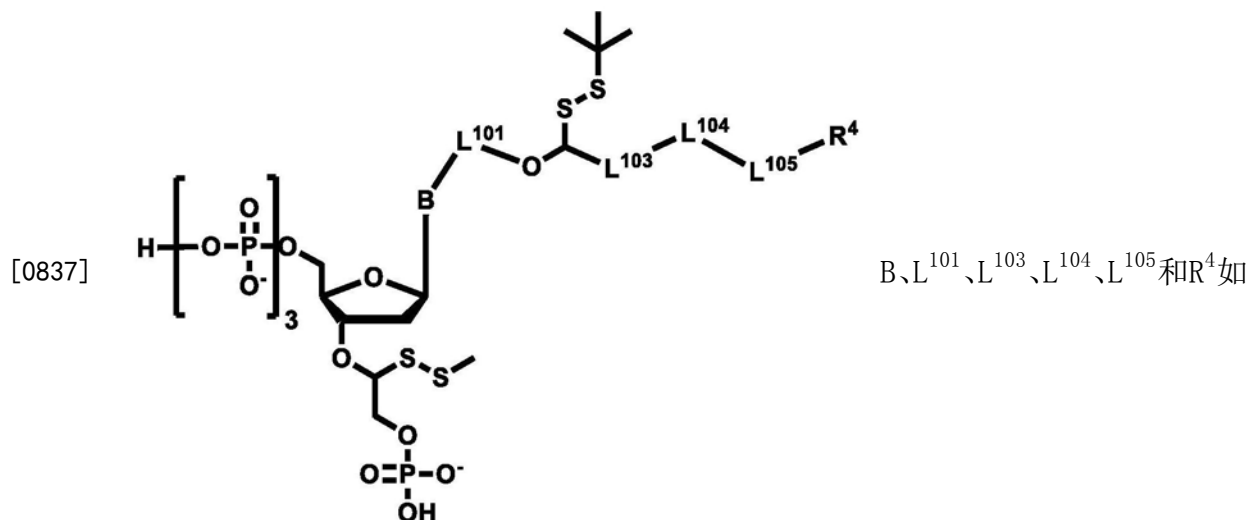
B和R⁴如本文所述。

[0834] 在实施例中,化合物具有以下式:



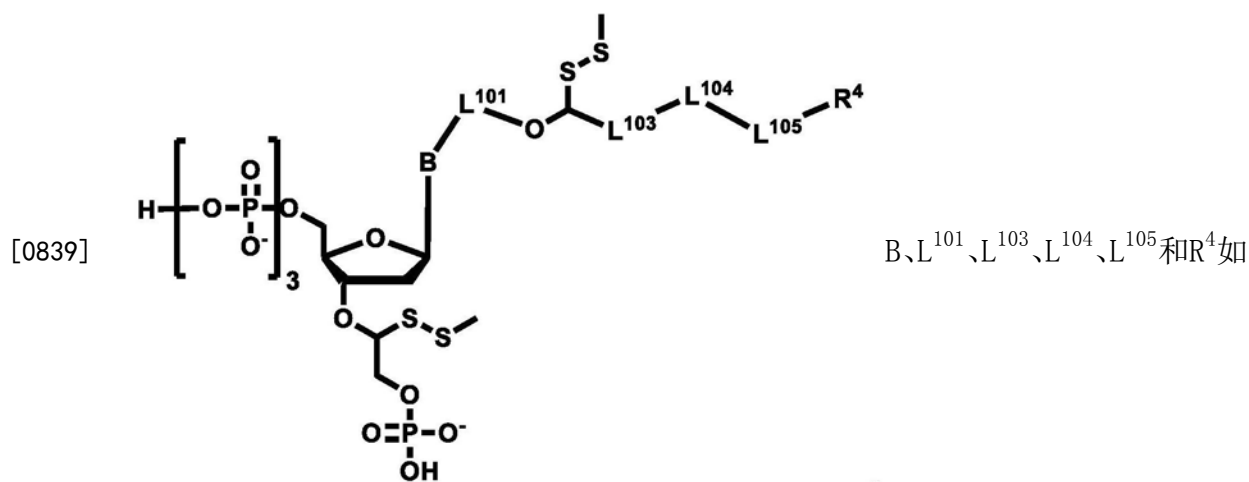
L¹⁰⁵和R⁴如本文所述。在式(LXIV)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式(LXIV)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0836] 在实施例中,化合物具有以下式:



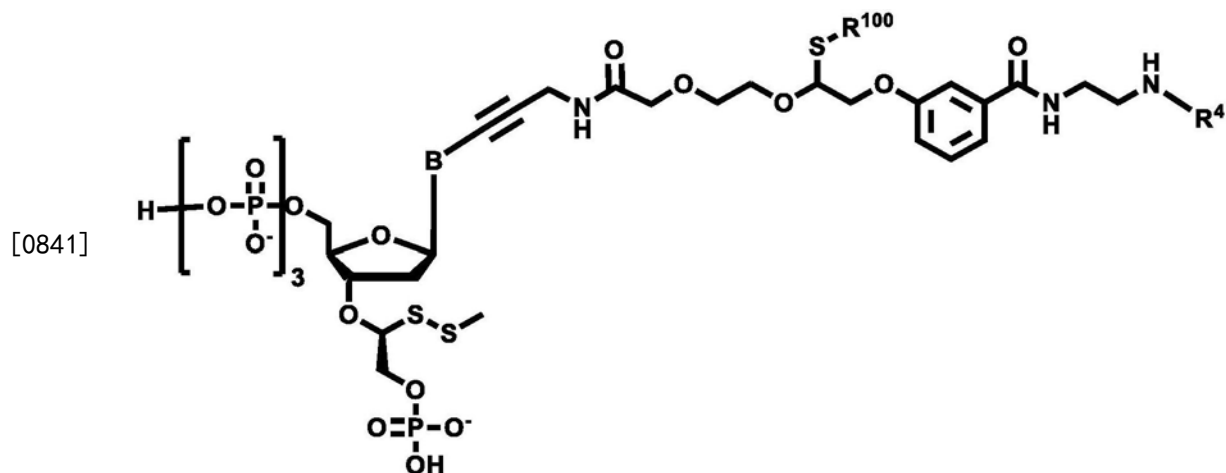
本文所述。

[0838] 在实施例中,化合物具有以下式:



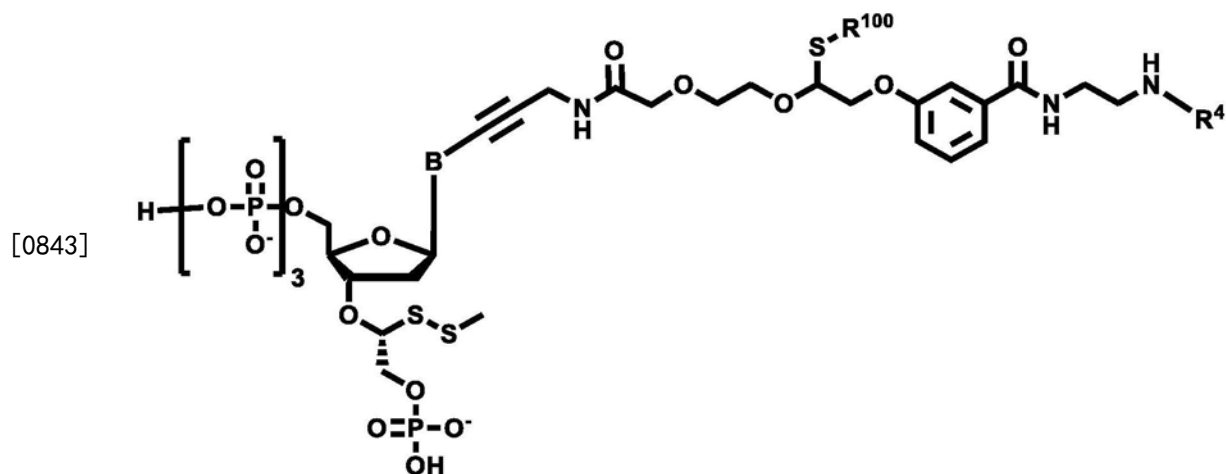
本文所述。

[0840] 在实施例中,化合物具有以下式:



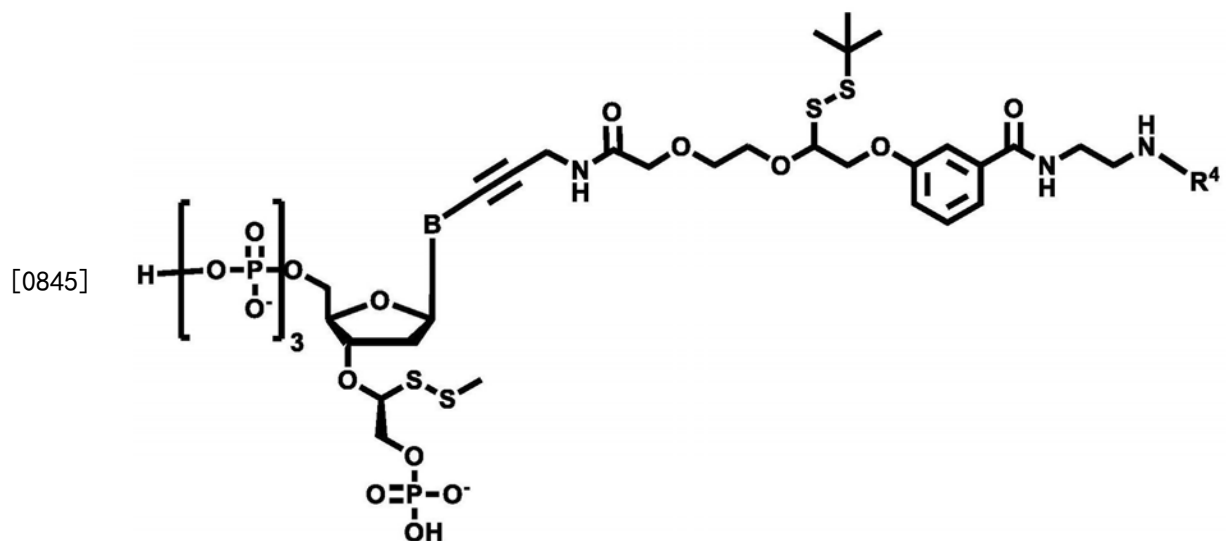
(LXV)。B和R⁴如本文所述。在式 (LXV) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式 (LXV) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0842] 在实施例中,化合物具有以下式:



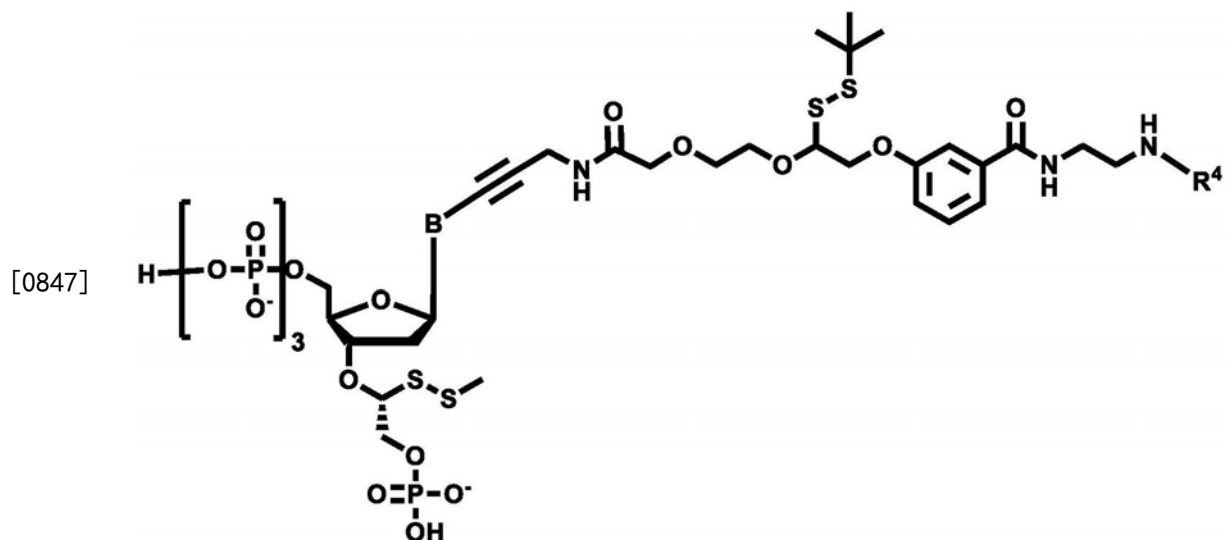
(LXVI)。B和 R^4 如本文所述。在式 (LXVI) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述。在式 (LXVI) 的实施例中, R^{100} 为 $-\text{CN}$ 。

[0844] 在实施例中,化合物具有以下式:



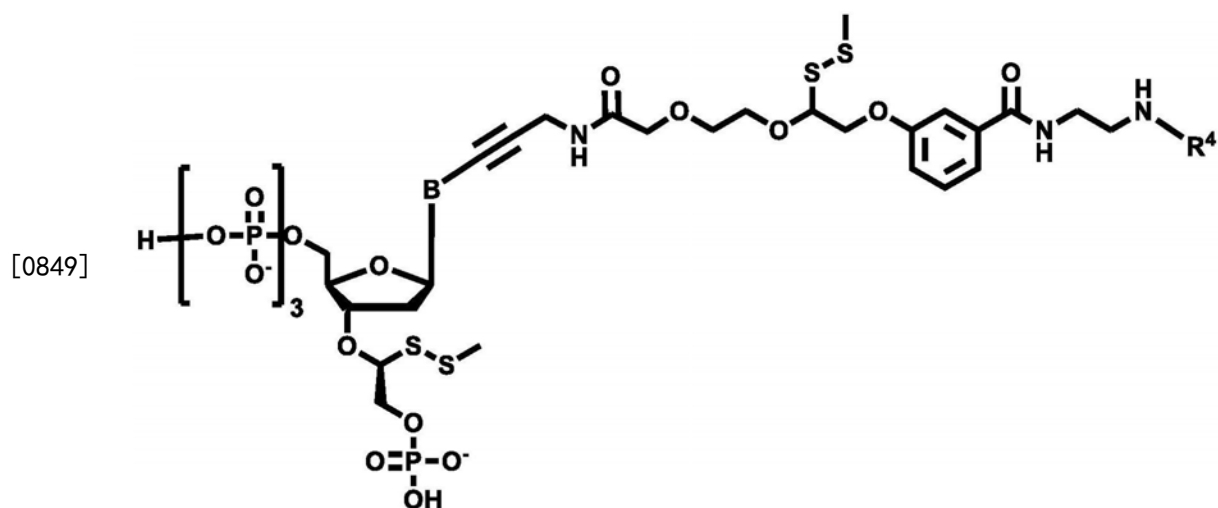
B和 R^4 如本文所述。

[0846] 在实施例中,化合物具有以下式:



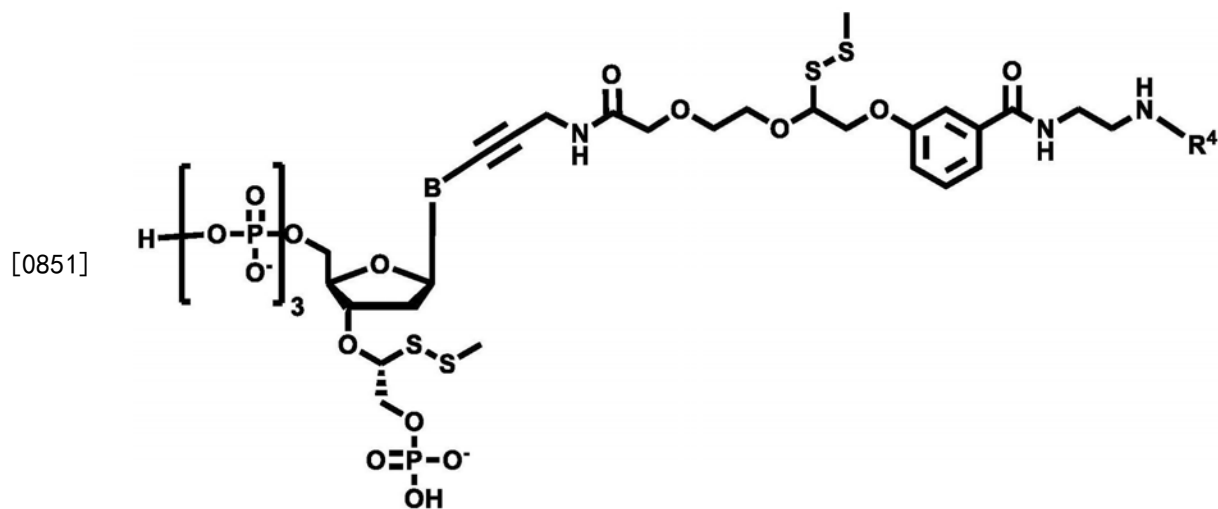
B和R⁴如本文所述。

[0848] 在实施例中,化合物具有以下式:



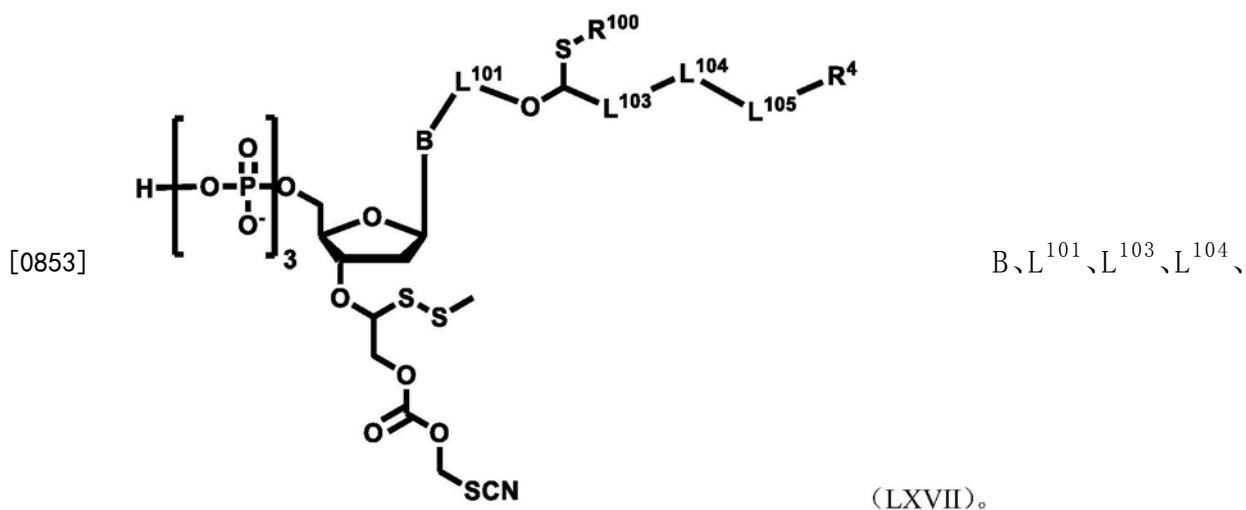
B和R⁴如本文所述。

[0850] 在实施例中,化合物具有以下式:



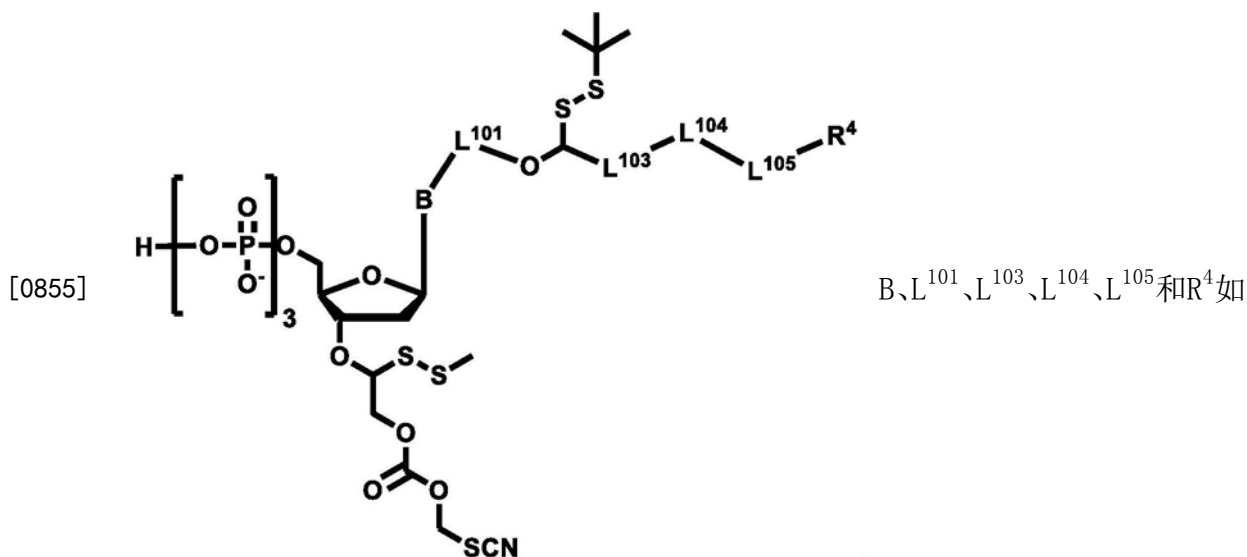
B和R⁴如本文所述。

[0852] 在实施例中,化合物具有以下式:



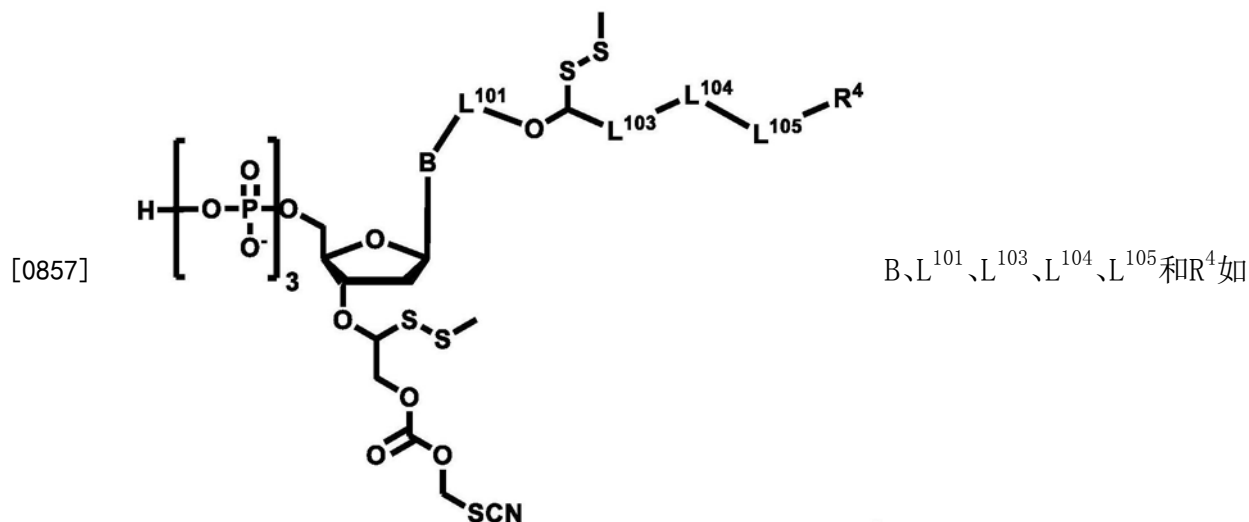
L¹⁰⁵和R⁴如本文所述。在式(LXVII)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式(LXVII)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0854] 在实施例中,化合物具有以下式:



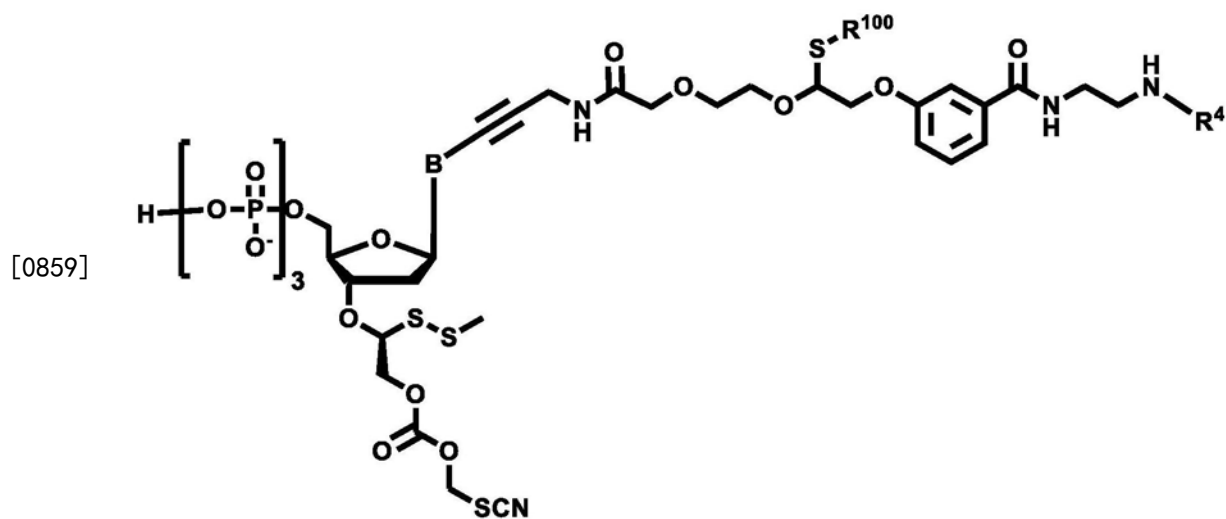
本文所述。

[0856] 在实施例中,化合物具有以下式:



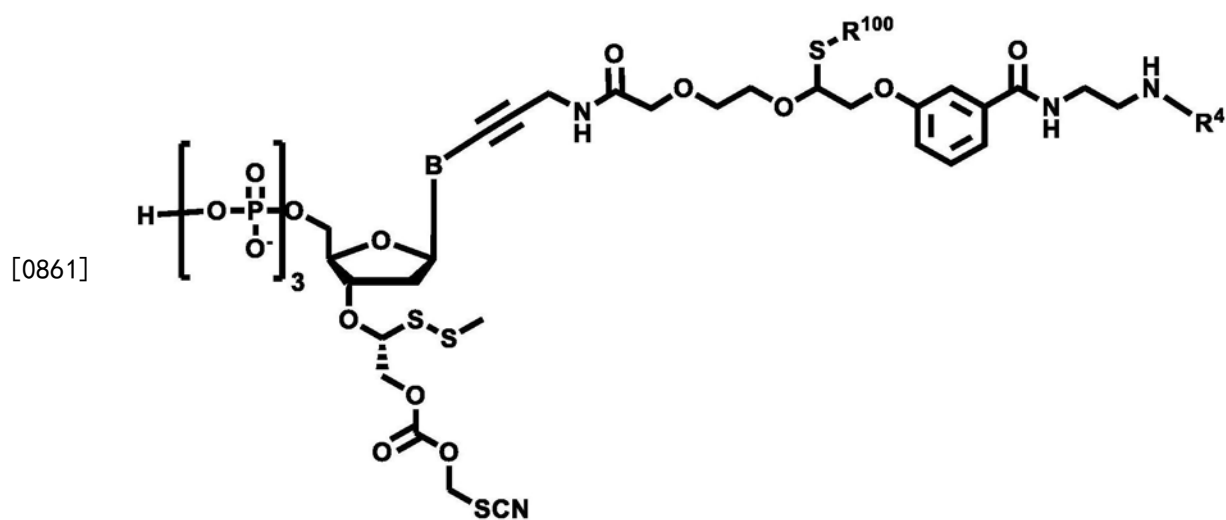
本文所述。

[0858] 在实施例中,化合物具有以下式:



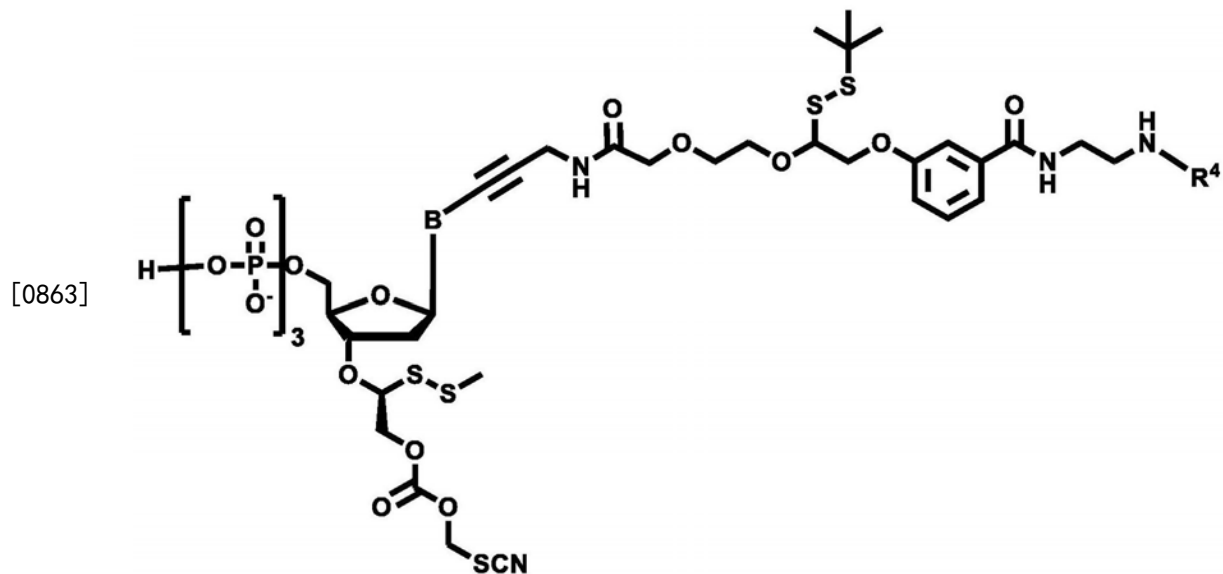
(LXVIII)。B和R⁴如本文所述。在式 (LXVIII) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。
在式 (LXVIII) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0860] 在实施例中,化合物具有以下式:



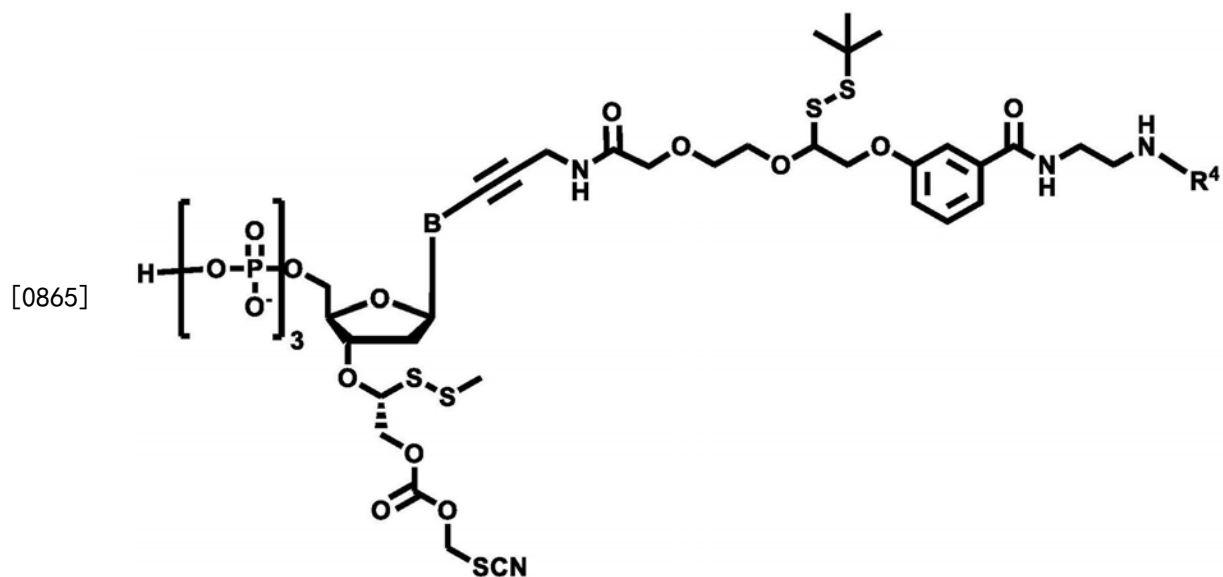
(LXIX)。B和R⁴如本文所述。在式(LXIX)的实施例中，R¹⁰⁰为-SR¹⁰²，并且R¹⁰²如本文所述。在式(LXIX)的实施例中，R¹⁰⁰为-CN。

[0862] 在实施例中，化合物具有以下式：



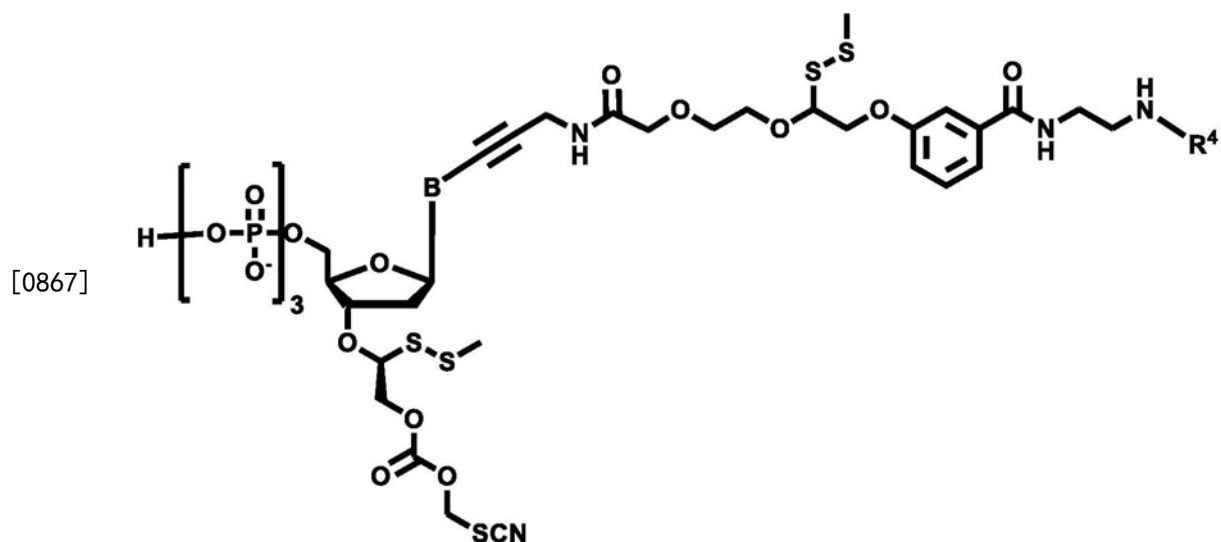
B和R⁴如本文所述。

[0864] 在实施例中，化合物具有以下式：



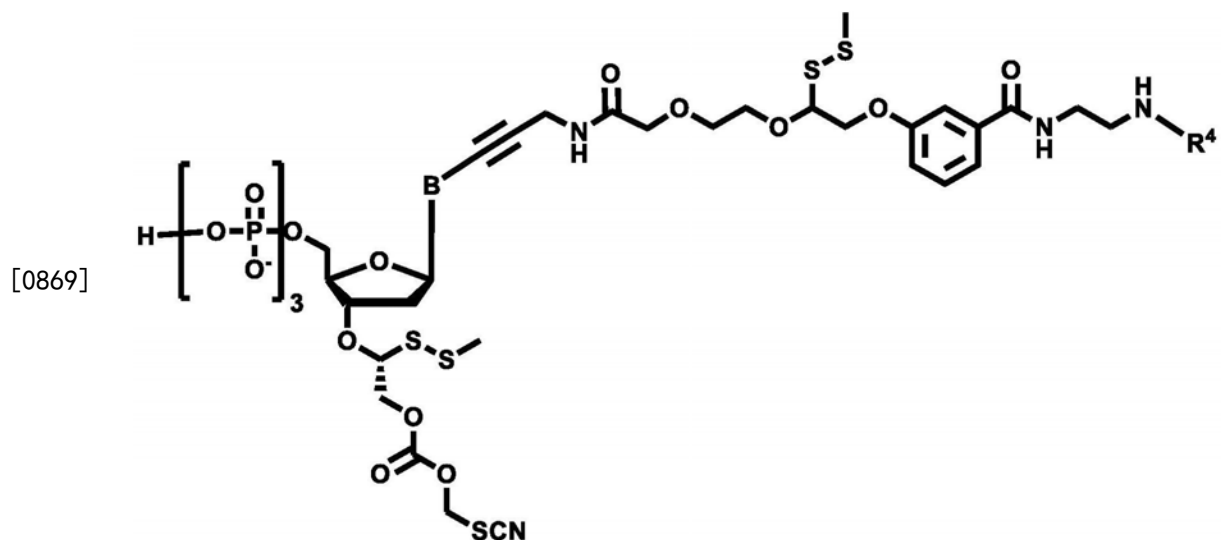
B和R⁴如本文所述。

[0866] 在实施例中，化合物具有以下式：



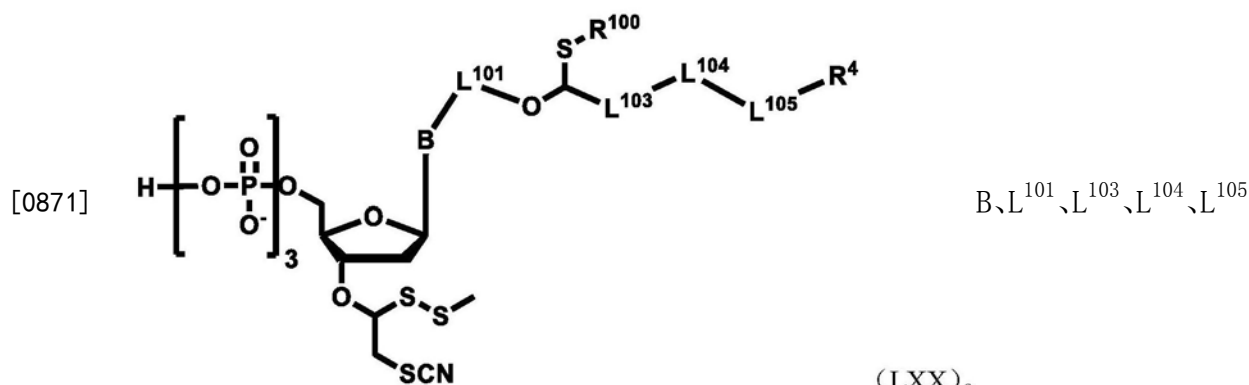
B和R⁴如本文所述。

[0868] 在实施例中,化合物具有以下式:



B和R⁴如本文所述。

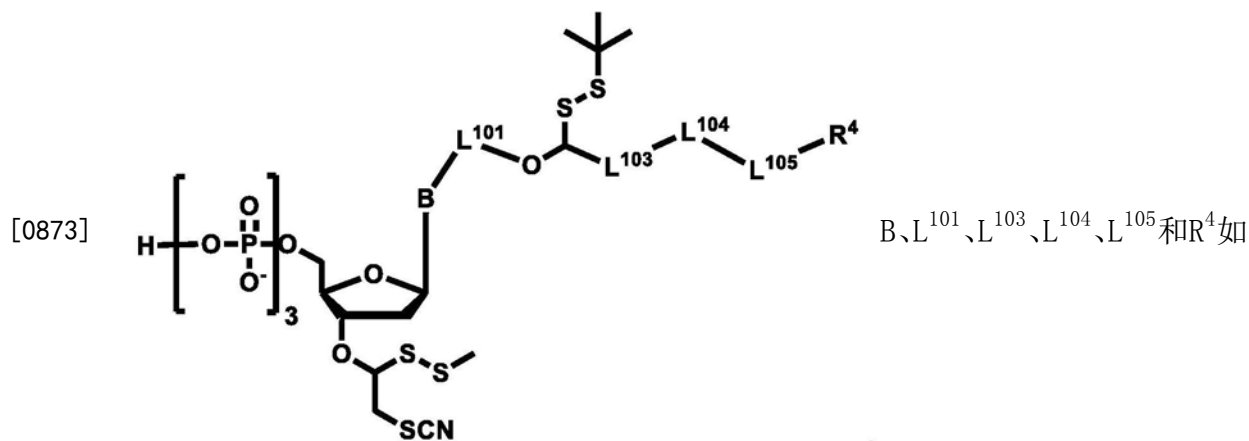
[0870] 在实施例中,化合物具有以下式:



(LXX)。

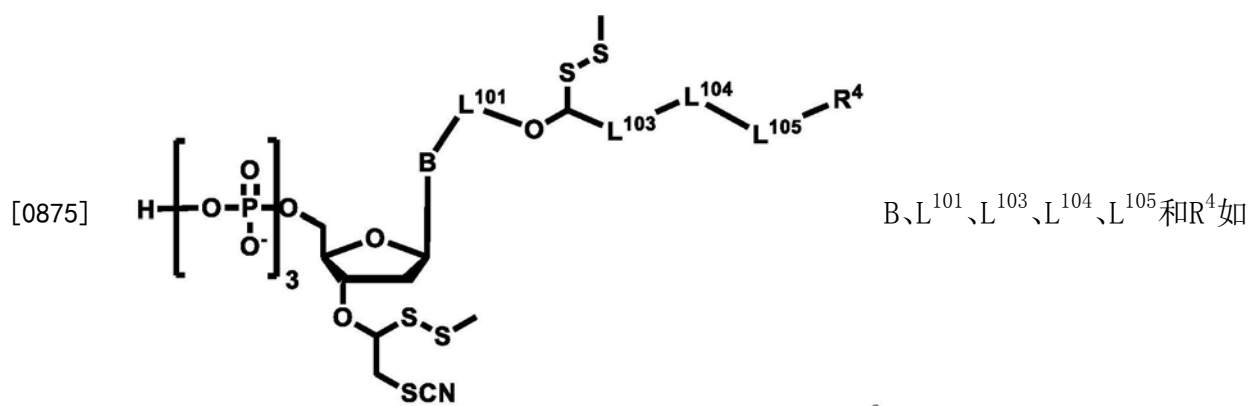
和R⁴如本文所述。在式(LXX)的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式(LXX)的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0872] 在实施例中,化合物具有以下式:



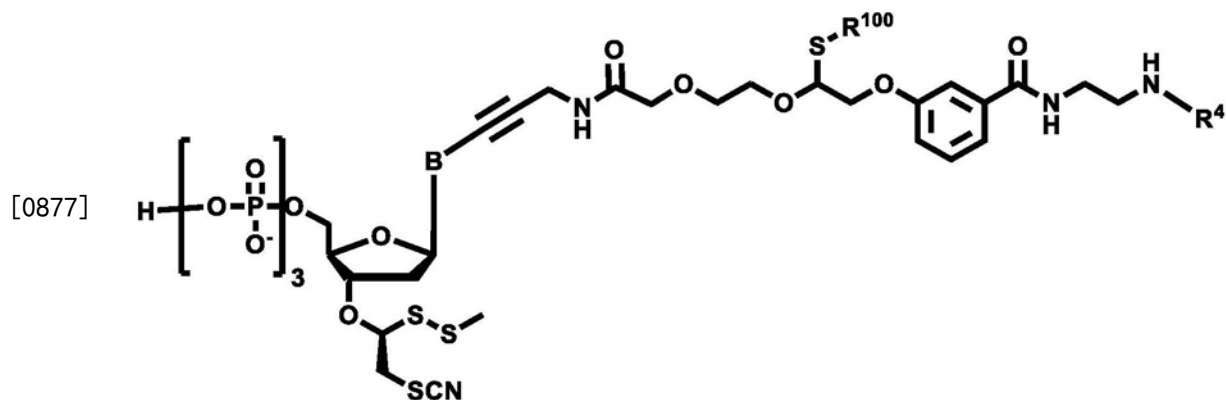
本文所述。

[0874] 在实施例中,化合物具有以下式:



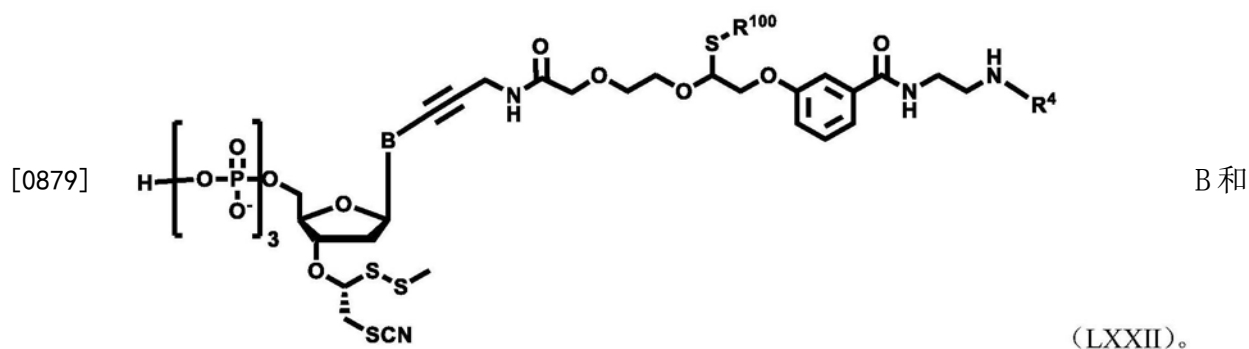
本文所述。

[0876] 在实施例中,化合物具有以下式:



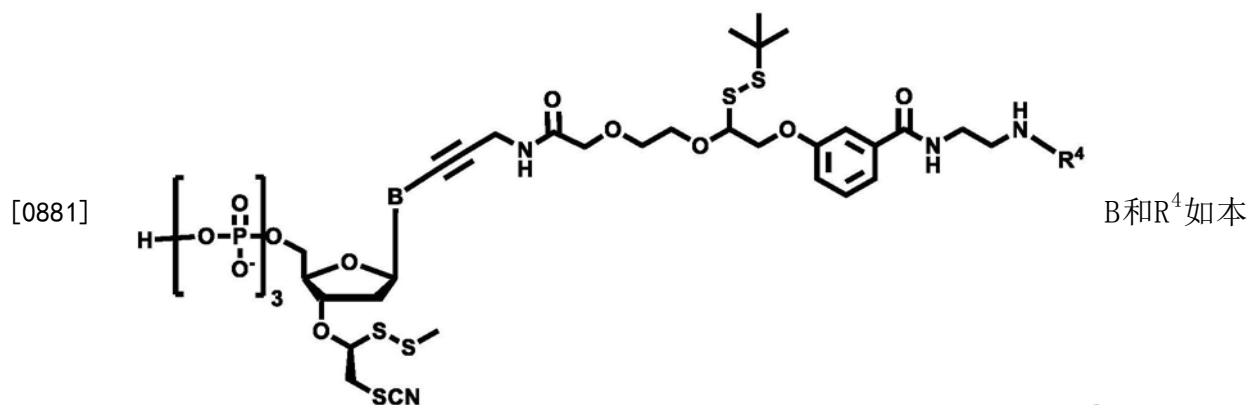
(LXXI)。B和 R^4 如本文所述。在式(LXXI)的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$,并且 R^{102} 如本文所述。在式(LXXI)的实施例中, R^{100} 为-CN。

[0878] 在实施例中,化合物具有以下式:



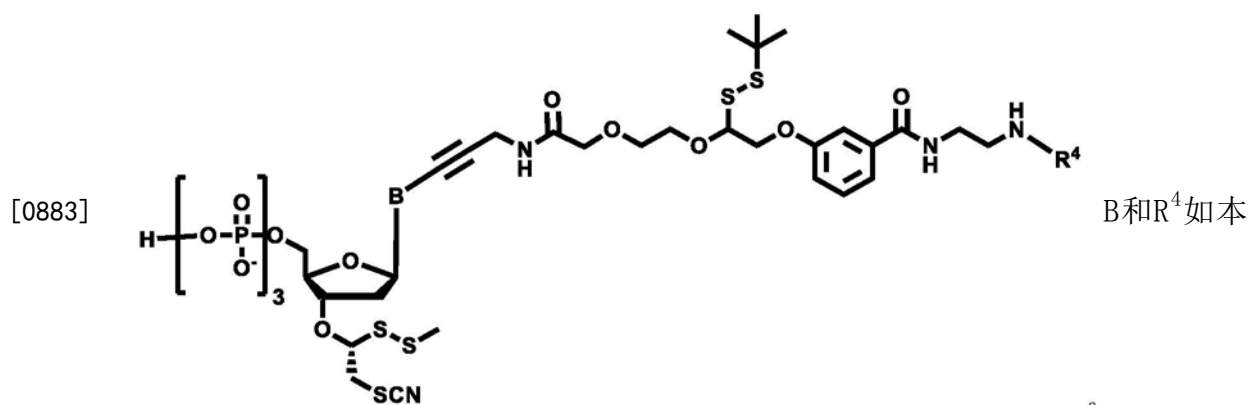
R^4 如本文所述。在式 (LXXII) 的实施例中, R^{100} 为 $-SR^{102}$, 并且 R^{102} 如本文所述。在式 (LXXII) 的实施例中, R^{100} 为 $-CN$ 。

[0880] 在实施例中, 化合物具有以下式:



文所述。

[0882] 在实施例中, 化合物具有以下式:



文所述。

[0884] 在实施例中, 化合物具有以下式:

[0885]

B和R⁴如本

文所述。

[0886] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0887]

B 和 R⁴

如本文所述。

[0888] 在实施例中,化合物具有以下式:

[0889]

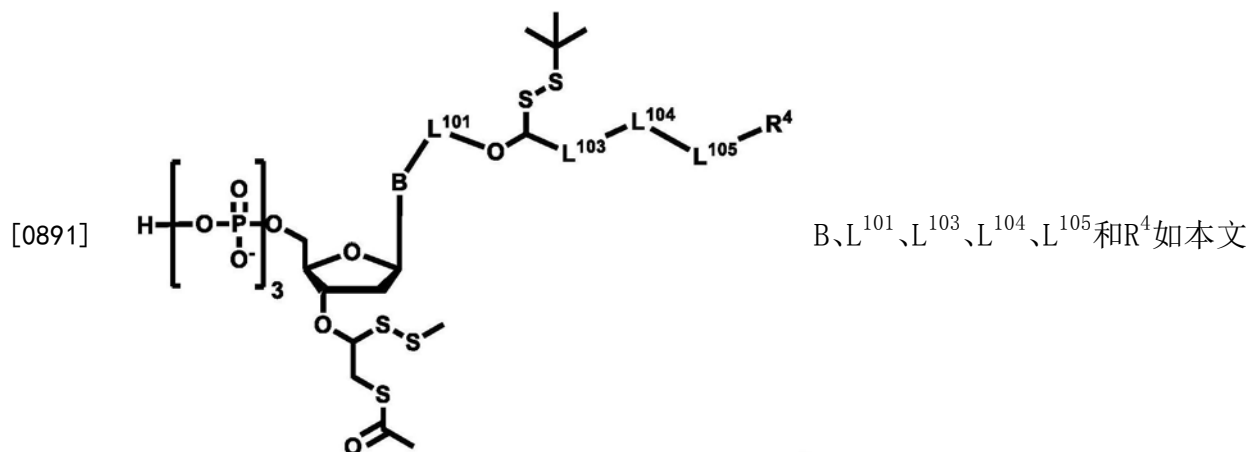
Chemical structure (LXXIII) is a polymer chain consisting of a repeating unit in brackets with a subscript 3. The unit is a phosphate group: $\text{H}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)-\text{O}-$. This phosphate group is linked to a ribose derivative ring. The ribose ring has a substituent B at the 2' position, which is further linked to a chain: $\text{L}^{101}-\text{O}-\text{C}(\text{S}-\text{R}^{100})-\text{L}^{103}-\text{L}^{104}-\text{L}^{105}-\text{R}^4$. The ribose ring also has a substituent at the 3' position: $-\text{O}-\text{C}(\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$.

B、 L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 和

(LXXIII)。

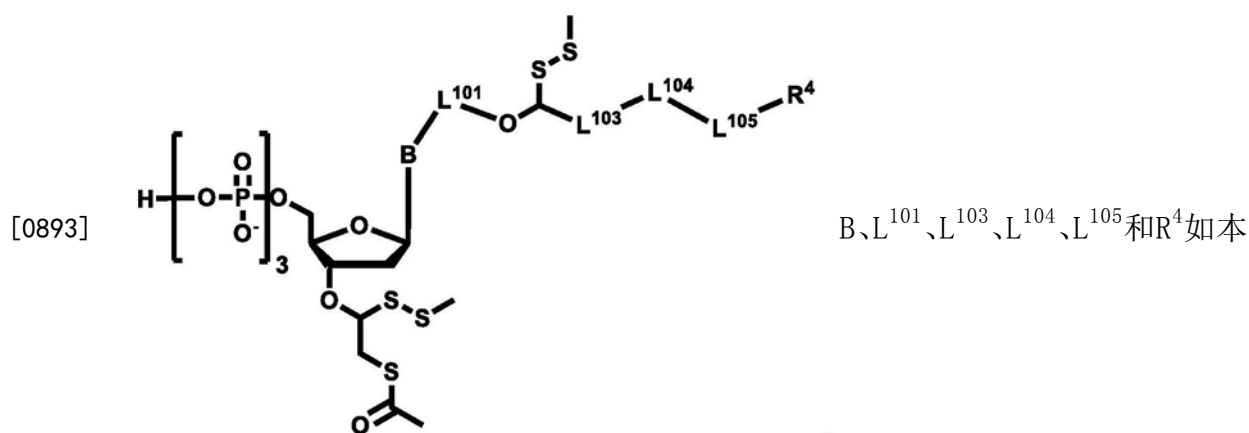
R⁴如本文所述。在式 (LXXIII) 的实施例中, R¹⁰⁰为-SR¹⁰², 并且R¹⁰²如本文所述 (例如, 未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (LXXIII) 的实施例中, R¹⁰⁰为-CN。

[0890] 在实施例中,化合物具有以下式:



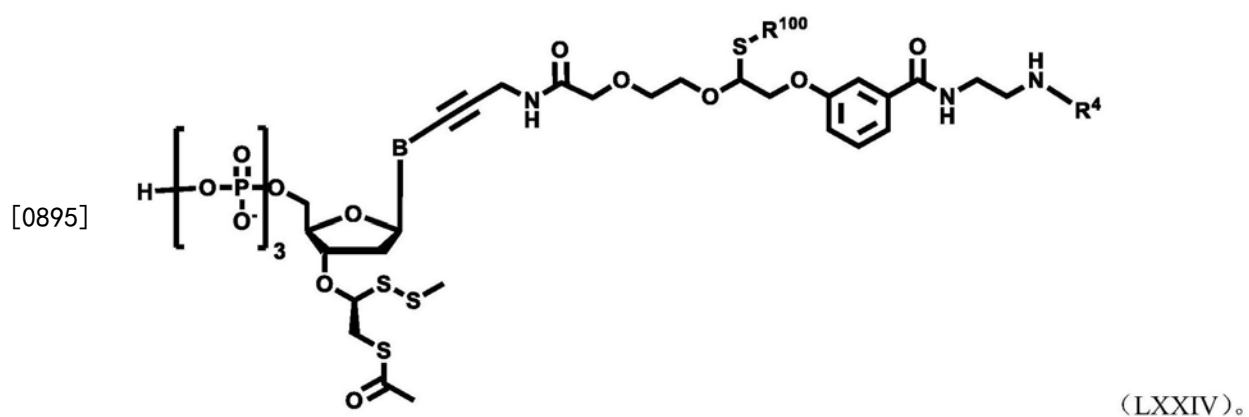
所述。

[0892] 在实施例中,化合物具有以下式:



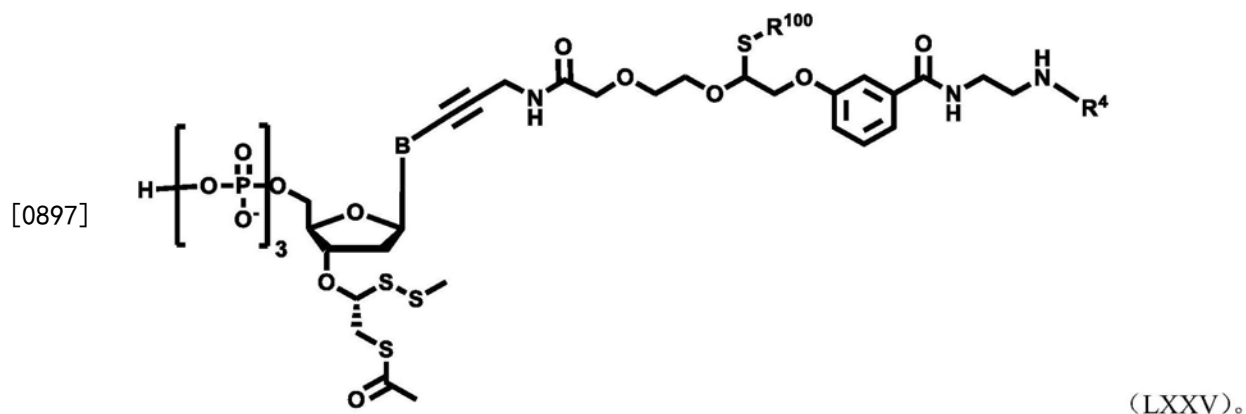
文所述。

[0894] 在实施例中,化合物具有以下式:



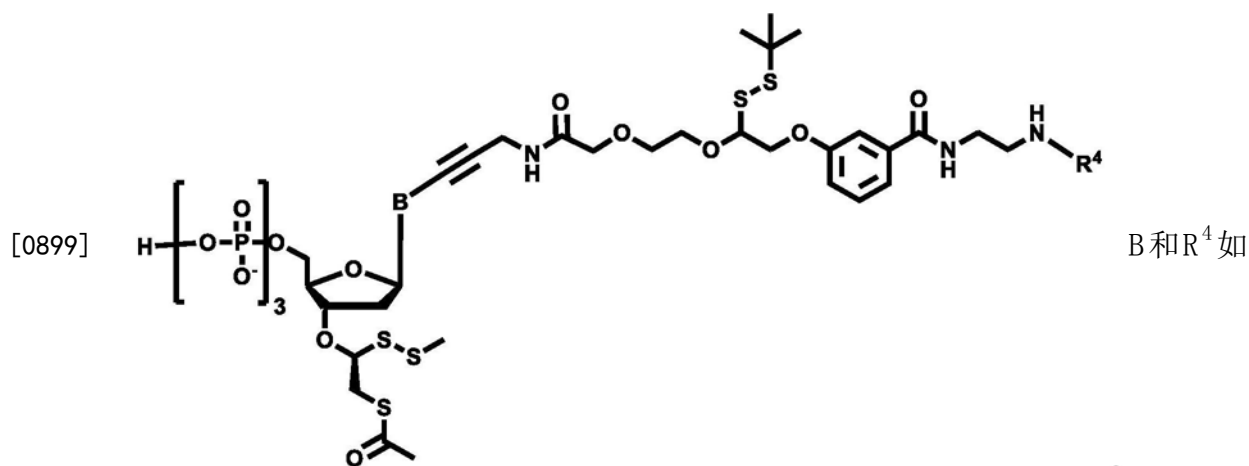
B和R⁴如本文所述。在式 (LXXIV) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述。在式 (LXXIV) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0896] 在实施例中,化合物具有以下式:



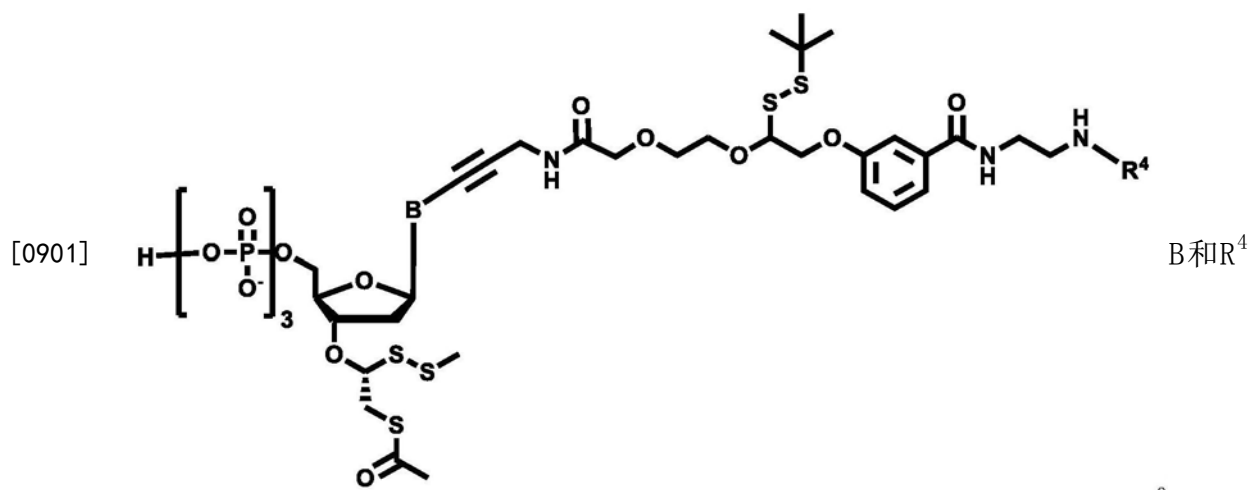
B和R⁴如本文所述。在式 (LXXV) 的实施例中, R¹⁰⁰为-SR¹⁰², 并且R¹⁰²如本文所述。在式 (LXXV) 的实施例中, R¹⁰⁰为-CN。

[0898] 在实施例中, 化合物具有以下式:



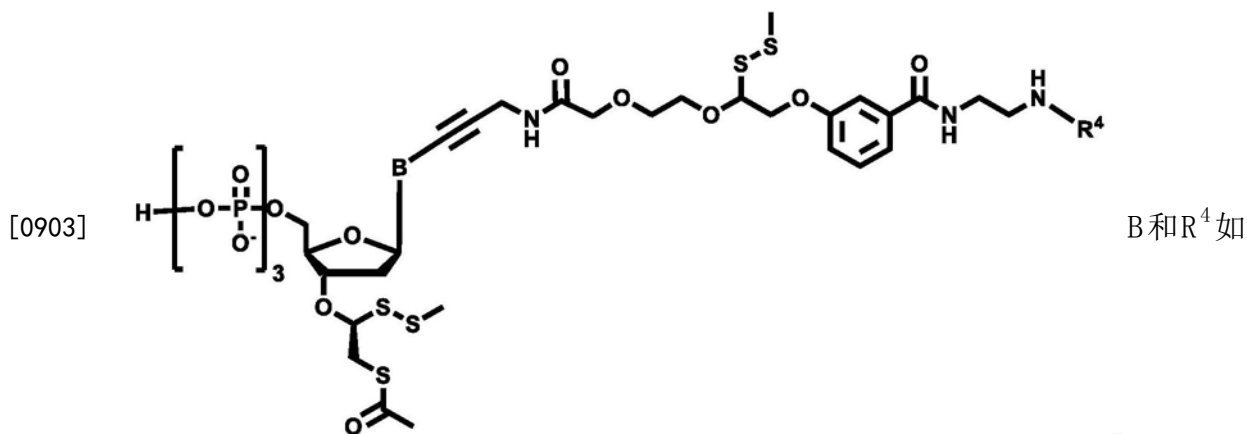
本文所述。

[0900] 在实施例中, 化合物具有以下式:



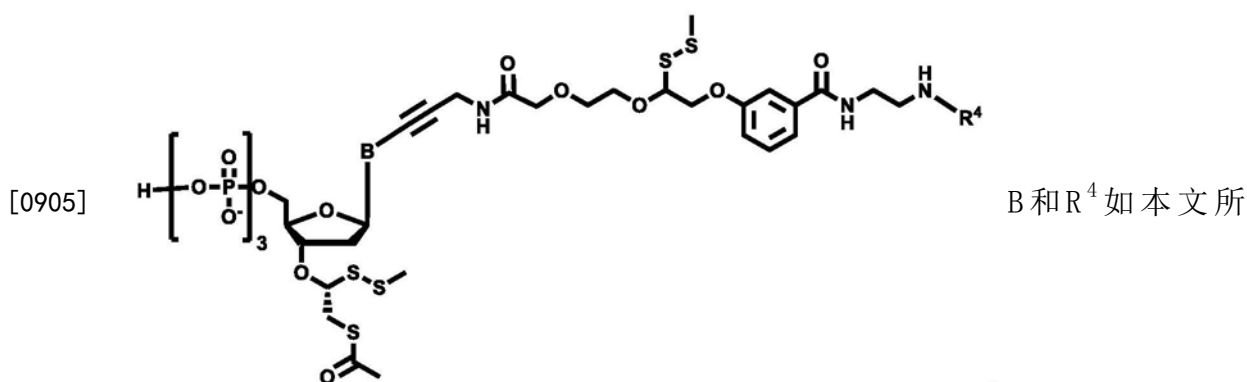
如本文所述。

[0902] 在实施例中, 化合物具有以下式:



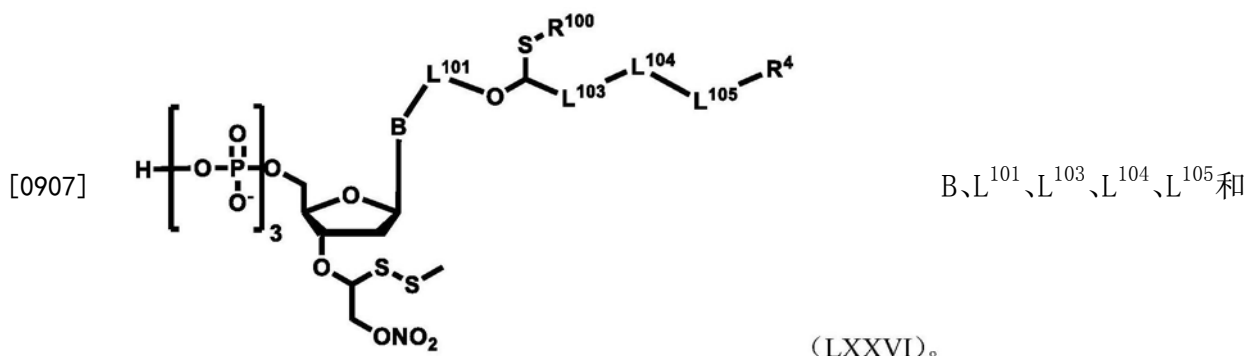
本文所述。

[0904] 在实施例中,化合物具有以下式:



述。

[0906] 在实施例中,化合物具有以下式:

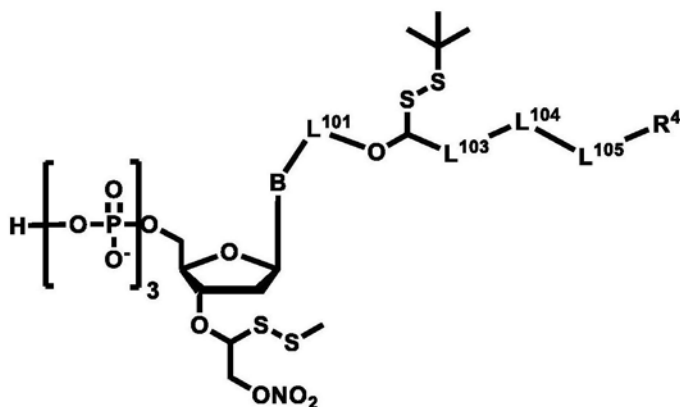


(LXXVI)。

R⁴如本文所述。在式 (LXXVI) 的实施例中,R¹⁰⁰为-SR¹⁰²,并且R¹⁰²如本文所述(例如,未经取代的C₁-C₄烷基)。在式 (LXXVI) 的实施例中,R¹⁰⁰为-CN。

[0908] 在实施例中,化合物具有以下式:

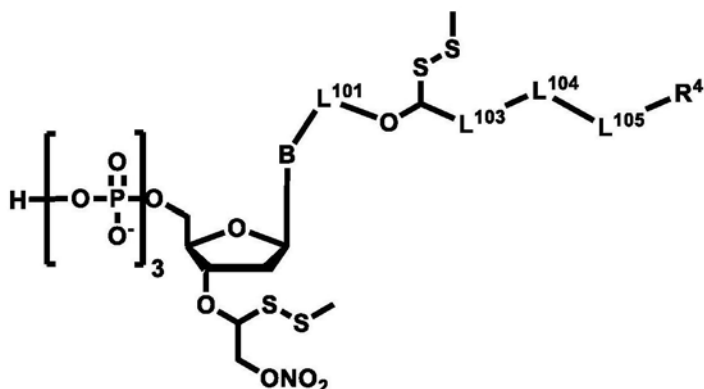
[0909]

B、L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴、L¹⁰⁵和R⁴如本

文所述。

[0910] 在实施例中,化合物具有以下式:

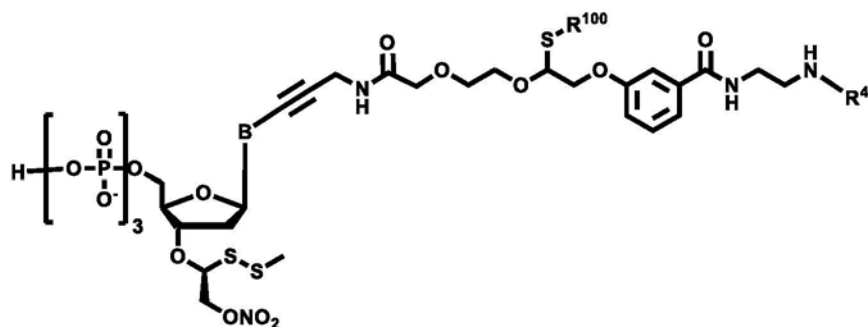
[0911]

B、L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴、L¹⁰⁵和R⁴如本

文所述。

[0912] 在实施例中,化合物具有以下式:

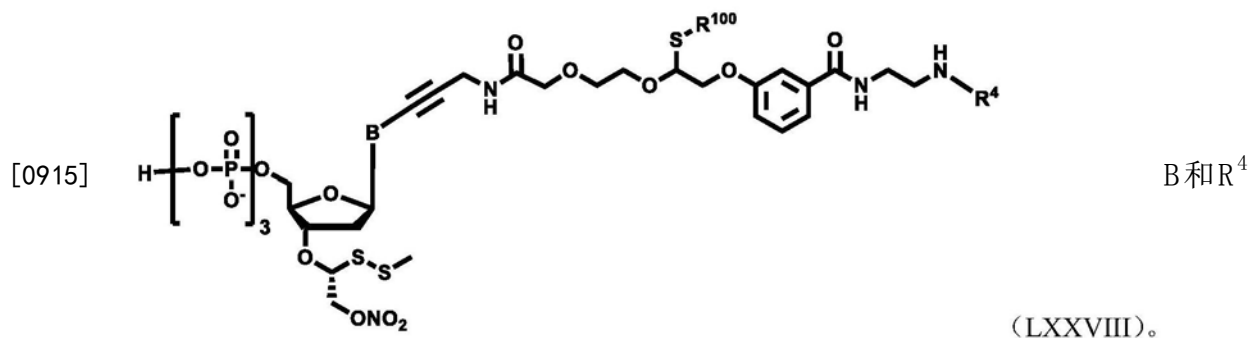
[0913]

B 和 R⁴

(LXXVII)。

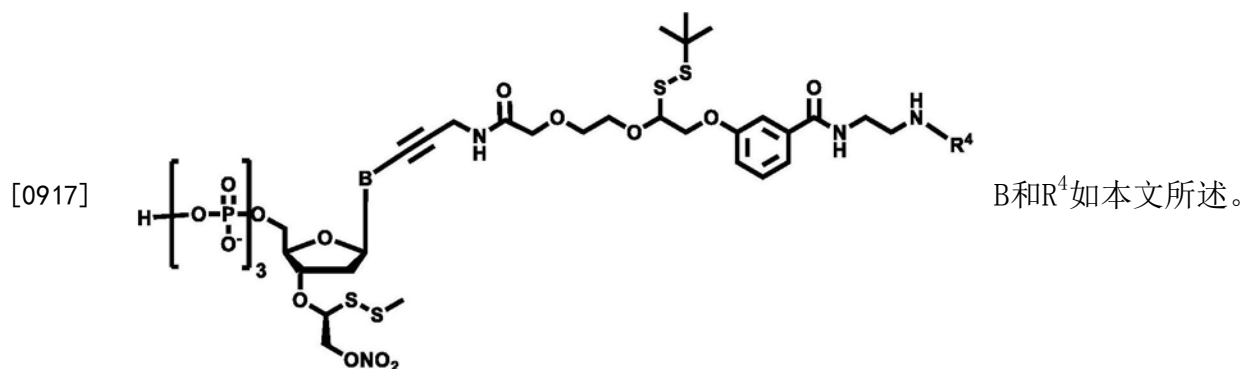
如本文所述。在式 (LXXVII) 的实施例中, R¹⁰⁰ 为 -SR¹⁰², 并且 R¹⁰² 如本文所述。在式 (LXXVII) 的实施例中, R¹⁰⁰ 为 -CN。

[0914] 在实施例中,化合物具有以下式:

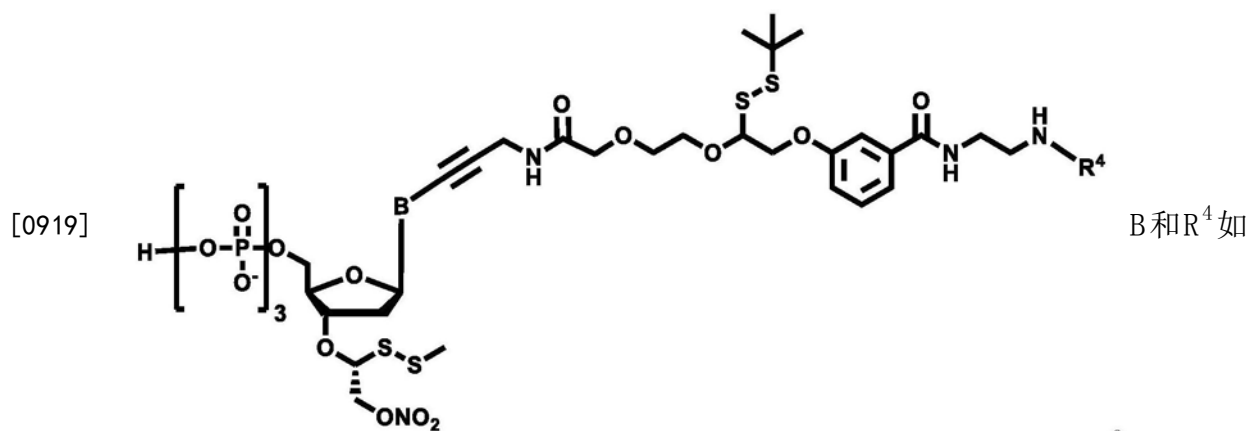


如本文所述。在式 (LXXVIII) 的实施例中, R¹⁰⁰为-SR¹⁰², 并且R¹⁰²如本文所述。在式 (LXXVIII) 的实施例中, R¹⁰⁰为-CN。

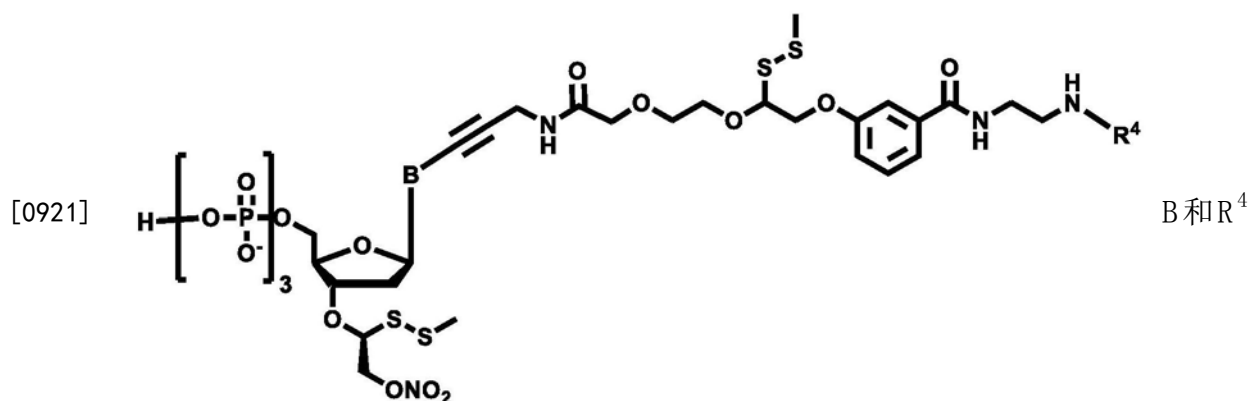
[0916] 在实施例中, 化合物具有以下式:



[0918] 在实施例中, 化合物具有以下式:

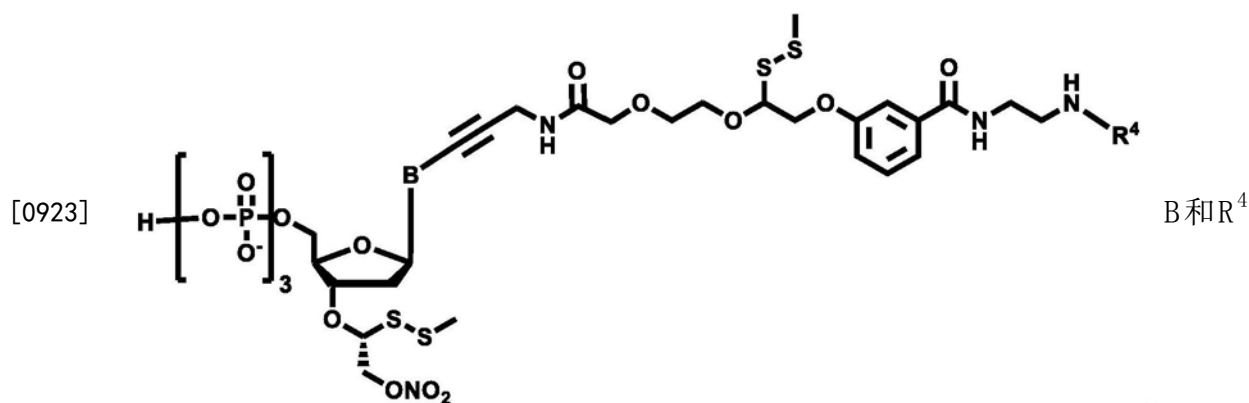


[0920] 在实施例中, 化合物具有以下式:



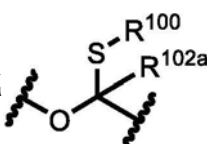
如本文所述。

[0922] 在实施例中,化合物具有以下式:

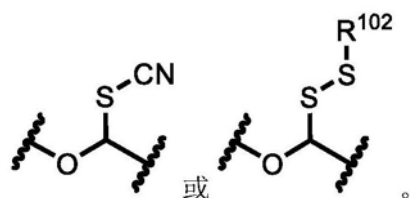


如本文所述。

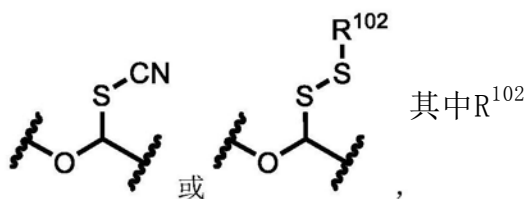
[0924] 一方面,提供了一种核酸聚合酶复合物,其中所述核酸聚合酶与本文(包含实施例)所述的化合物结合(例如,非共价结合)。另一方面,提供了一种经修饰的核苷酸或核苷,所述核苷酸或核苷包含具有3'-O-聚合酶相容性可裂解部分的糖部分(例如,核糖或脱氧核糖糖部分)和经由共价接头连接到可检测部分的碱基(例如,嘌呤或嘧啶碱基),其中共价接

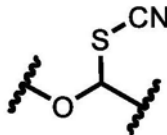
头包含具有式  的硫代触发物部分,其中R¹⁰⁰为-SR¹⁰²或-CN;并且R¹⁰²和R^{102a}如

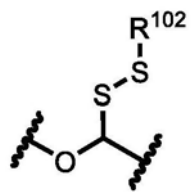
本文(包含在实施例中)所述。在实施例中,硫代触发物部分具有以下式:

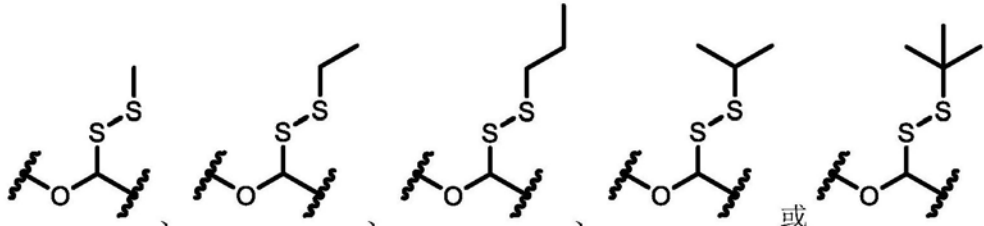


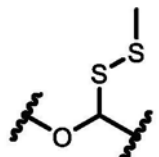
[0925] 在实施例中,硫代触发物部分具有以下式:

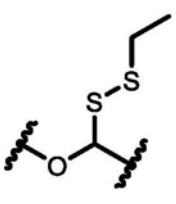
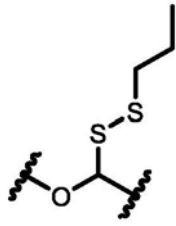


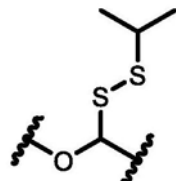
如本文(包含在实施例中)所述。在实施例中,硫代触发物部分具有以下式:  在

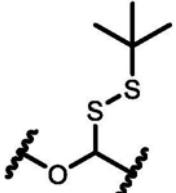
实施例中,硫代触发物部分具有以下式:  在实施例中,硫代触发物部分具有

以下式:  在实施

例中,硫代触发物部分具有以下式:  在实施例中,硫代触发物部分具有以下式:

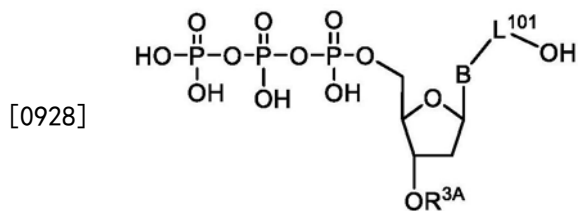
 在实施例中,硫代触发物部分具有以下式:  在实施例中,硫代触

发物部分具有以下式:  在实施例中,硫代触发物部分具有以下式:

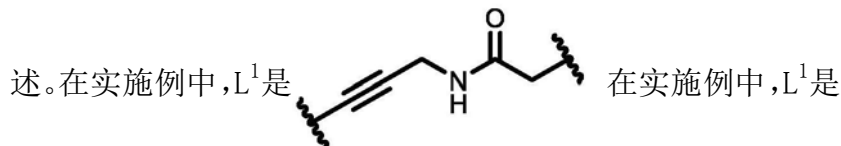


[0926] 在实施例中,核酸聚合酶是Taq聚合酶、Therminator γ 、9°N聚合酶(外切-)、Therminator II、Therminator III或Therminator IX。在实施例中,核酸聚合酶是Therminator γ 。在实施例中,核酸聚合酶是9°N聚合酶(外切-)。在实施例中,核酸聚合酶是Therminator II。在实施例中,核酸聚合酶是Therminator III。在实施例中,核酸聚合酶是Therminator IX。在实施例中,核酸聚合酶是Taq聚合酶。在实施例中,核酸聚合酶是核酸聚合酶。在实施例中,核酸聚合酶是9°N和其突变体。在实施例中,核酸聚合酶是Phi29和其突变体。

[0927] 一方面,提供了一种具有以下式的化合物:



其中 L^{101} 、B,和 R^{3A} 如本文(包含在实施例中)所



[0929] 在实施例中,化合物为本文所述的化合物。

[0930] 本文所公开的一些实施例涉及包含标记的核苷或核苷酸的试剂盒,所述标记的核苷或核苷酸包含荧光团与核苷或核苷酸之间的接头,其中接头包括如本文所述的硫代触发物部分。

[0931] 一方面,本文提供了根据本文所公开的方法中的任一种方法使用的试剂盒,并且包含其一个或多个要素。在实施例中,试剂盒包含标记的核苷酸,所述标记的核苷酸包含四种不同地标记的核苷酸(例如,本文所述的化合物)。在实施例中,试剂盒进一步包含其使用说明。在实施例中,本文所述的试剂盒包含聚合酶。在实施例中,聚合酶是DNA聚合酶。在实施例中,DNA聚合酶是嗜热核酸聚合酶。在实施例中,DNA聚合酶是经修饰的古菌DNA聚合酶。在实施例中,试剂盒包含测序溶液。在实施例中,测序溶液包含标记的核苷酸,所述标记的核苷酸包含四种不同地标记的核苷酸,其中标记鉴定核苷酸的类型。例如,腺嘌呤核苷酸或其类似物、胸腺嘧啶核苷酸、胞嘧啶核苷酸或其类似物和鸟嘌呤核苷酸或其类似物中的每一种都可以用不同的荧光标记来进行标记。

[0932] 在实施例中,测序溶液包含缓冲溶液。通常,本文设想的缓冲溶液由弱酸和其共轭碱或弱碱和其共轭酸制成。例如,乙酸钠和乙酸是可以用于形成乙酸盐缓冲液的缓冲剂。可以用于制备缓冲溶液的缓冲剂的其它实例包含但不限于Tris、Tricine、HEPES、TES、MOPS、MOPSO和PIPES。另外,可以用于酶反应、杂交反应和检测反应的其它缓冲剂是本领域公知的。在实施例中,缓冲溶液可以包含Tris。关于本文所述的实施例,可以调节缓冲溶液的pH以允许所述反应中的任一种。在一些实施例中,缓冲溶液的pH可以大于pH 7.0、大于pH 7.5、大于pH 8.0、大于pH 8.5、大于pH 9.0、大于pH 9.5、大于pH 10、大于pH 10.5、大于pH 11.0或大于pH 11.5。在其它实施例中,缓冲溶液的pH可以在例如约pH 6到约pH 9、约pH 8到约pH 10或约pH 7到约pH 9的范围内。在实施例中,缓冲溶液可以包括一种或多种二价阳离子。二价阳离子的实例可以包含但不限于 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 和 Ca^{2+} 。在实施例中,缓冲溶液可以含有一种或多种浓度足以允许核酸杂交的二价阳离子。在一些实施例中,浓度可以为大于约 $1\mu M$ 、大于约 $2\mu M$ 、大于约 $5\mu M$ 、大于约 $10\mu M$ 、大于约 $25\mu M$ 、大于约 $50\mu M$ 、大于约 $75\mu M$ 、大于约 $100\mu M$ 、大于约 $200\mu M$ 、大于约 $300\mu M$ 、大于约 $400\mu M$ 、大于约 $500\mu M$ 、大于约 $750\mu M$ 、大于约 $1mM$ 、大于约 $2mM$ 、大于约 $5mM$ 、大于约 $10mM$ 、大于约 $20mM$ 、大于约 $30mM$ 、大于约 $40mM$ 、大于约

50mM、大于约60mM、大于约70mM、大于约80mM、大于约90mM、大于约100mM、大于约150mM、大于约200mM、大于约250mM、大于约300mM、大于约350mM、大于约400mM、大于约450mM、大于约500mM、大于约550mM、大于约600mM、大于约650mM、大于约700mM、大于约750mM、大于约800mM、大于约850mM、大于约900mM、大于约950mM或大于约1M。

[0933] III. 使用方法

[0934] 一方面,提供了一种用于对核酸进行测序的方法,所述方法包含:(i)在反应容器内用核酸聚合酶将四种不同的标记核苷类似物中的一种连续掺入引物中以产生延伸链,其中引物与核酸杂交,并且其中四种不同的标记核苷类似物中的每种核苷类似物包含独特的可检测标记;(ii)检测每种掺入的核苷类似物的独特的可检测标记,以由此鉴定延伸链中的每种掺入的核苷类似物,由此对核酸进行测序;其中所述四种不同的标记核苷类似物中的每种核苷类似物独立地为本文所述的化合物。

[0935] 一方面,提供了一种用于对核酸进行测序的方法,所述方法包含:(i)在反应容器内用核酸聚合酶将四种不同的标记核苷类似物中的一种连续掺入引物中以产生延伸链,其中引物与核酸杂交,并且其中四种不同的标记核苷类似物中的每种核苷类似物包含独特的可检测标记;(ii)检测每种掺入的核苷类似物的独特的可检测标记,以由此鉴定延伸链中的每种掺入的核苷类似物,由此对核酸进行测序;其中所述四种不同的标记核苷类似物中的每种核苷类似物独立地为本文(包含在实施例)所述的化合物。

[0936] 一方面,提供了一种用于对核酸进行测序的方法,所述方法包含:(i)在反应容器内用核酸聚合酶将四种不同的标记核苷酸类似物中的一种连续掺入引物中以产生延伸链,其中引物与核酸杂交,并且其中四种不同的标记核苷酸类似物中的每种核苷类似物包含独特的可检测标记;(ii)检测每种掺入的核苷酸类似物的独特的可检测标记,以由此鉴定延伸链中的每种掺入的核苷酸类似物,由此对核酸进行测序;其中所述四种不同的标记核苷酸类似物中的每种核苷类似物独立地为本文(包含在实施例)所述的化合物。

[0937] 在实施例中,所述方法进一步包含在掺入步骤中的每个步骤之后向反应容器中添加四种不同的未标记核苷酸类似物,其中四种不同的未标记核苷酸类似物中的每种核苷类似物具有如本文(包含实施例)所述的结构,其中在四种不同的未标记核苷酸类似物中的第一种中,B是胸苷或尿苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第二种中,B是腺苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第三种中,B是鸟苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第四种中,B是胞嘧啶杂交碱基。

[0938] 在实施例中,所述方法进一步包含在掺入步骤中的每个步骤之后向反应容器中添加四种不同的未标记核苷酸类似物,其中四种不同的未标记核苷酸类似物中的每种核苷类似物具有如本文(包含实施例)所述的结构,其中在四种不同的未标记核苷酸类似物中的第一种中,B是胸苷或尿苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第二种中,B是腺苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第三种中,B是鸟苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第四种中,B是胞嘧啶杂交碱基。在实施例中,引物固定在底物上。在实施例中,核酸固定在底物上。在实施例中,用排列在固体底物上的引物执行测序方法。多种核酸可以通过接头分子固定在固体支持物上,或者可以附接到颗粒(例如微球体)上,所述颗粒也可以附接到固体底物上。固体底物呈芯片、珠、孔、毛细管、载玻片、晶片、过滤器、纤维、多孔介质或柱的形式。本发明还提供了即刻法,其中固体底物是金、石英、二氧化

硅、塑料、玻璃、金刚石、银、金属或聚丙烯。本发明还提供了即刻法，其中固体底物是多孔的。

[0939] 在实施例中，方法包含执行多个测序循环。在实施例中，对模板核酸进行测序的方法包含约1到约100或约20到约50的测序循环总数。在实施例中，测序循环总数为约1、2、5、10、15、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个循环。在实施例中，测序循环总数为约50个循环。在实施例中，测序循环总数为约100个循环。在实施例中，测序循环总数为约150个循环。在实施例中，测序循环总数为约200个循环。在实施例中，测序循环总数大于50个循环。在实施例中，测序循环总数大于100个循环。在实施例中，测序循环总数大于150个循环。在实施例中，测序循环总数大于200个循环。

[0940] 在实施例中，核酸可以包含任何所关注的核酸。核酸可以包含DNA、RNA、肽核酸、吗啉代核酸、锁核酸、乙二醇核酸、苏糖核酸、其混合物和其杂交体。在实施例中，核酸从一种或多种来源生物体获得。如本文所使用的，术语“生物体”不一定限于特定种类的生物体，而是可以用于指任何分类级别的活的或自我复制的颗粒，所述颗粒包括模板核酸。例如，术语“生物体”可以用来统称沙门氏菌属中的所有物种或真细菌王国中的所有细菌。在一些实施例中，核酸可以包含选定序列或更大序列的一部分。在实施例中，对核酸的一部分或其片段进行测序可以用于鉴定核酸的来源。关于核酸、多核苷酸和/或核苷酸序列，“部分”、“片段”或“区”可以是至少5个连续核苷酸、至少10个连续核苷酸、至少15个连续核苷酸、至少20个连续核苷酸、至少25个连续核苷酸、至少50个连续核苷酸或至少100个连续核苷酸。

[0941] 在实施例中，对核酸进行测序的方法包含通过使用聚合酶延伸多核苷酸。在实施例中，聚合酶是DNA聚合酶。在实施例中，DNA聚合酶是Pol I DNA聚合酶、Pol II DNA聚合酶、Pol III DNA聚合酶、Pol IV DNA聚合酶、Pol V DNA聚合酶、Pol β DNA聚合酶、Pol μ DNA聚合酶、Pol λ DNA聚合酶、Pol σ DNA聚合酶、Pol α DNA聚合酶、Pol δ DNA聚合酶、Pol ϵ DNA聚合酶、Pol η DNA聚合酶、Pol ι DNA聚合酶、Pol κ DNA聚合酶、Pol ζ DNA聚合酶、Pol γ DNA聚合酶、Pol θ DNA聚合酶、Pol ν DNA聚合酶或嗜热核酸聚合酶（例如，Therminator γ 、9°N聚合酶（外切-）、Therminator II、Therminator III或Therminator IX）。在实施例中，DNA聚合酶是嗜热核酸聚合酶。在实施例中，DNA聚合酶是经修饰的古菌DNA聚合酶。

[0942] 在实施例中，对核酸进行测序的方法包含通过掺入第一核苷酸来延伸与核酸杂交的互补多核苷酸（例如，引物）。在实施例中，所述方法包含缓冲液交换或洗涤步骤。

[0943] 在实施例中，对模板核酸进行测序的方法包含测序溶液。测序溶液包含 (a) 腺嘌呤核苷酸或其类似物；(b) (i) 胸腺嘧啶核苷酸或其类似物，或 (ii) 尿嘧啶核苷酸或其类似物；(c) 胞嘧啶核苷酸或其类似物；以及 (d) 鸟嘌呤核苷酸或其类似物。

[0944] 另一方面，提供了一种将核苷类似物掺入引物中的方法，所述方法包含在反应容器内组合聚合酶、与核酸模板杂交的引物以及核苷类似物，以及使聚合酶将核苷类似物掺入引物中，由此形成延伸的引物，其中核苷类似物是本文（包含实施例）所述的化合物。

[0945] 另一方面，提供了一种将核苷酸类似物掺入引物中的方法，所述方法包含在反应容器中组合聚合酶、与核酸模板杂交的引物以及核苷酸类似物，以及使聚合酶将核苷酸类似物掺入引物中，由此形成延伸的引物，其中核苷酸类似物是本文（包含实施例）所述的化合物。

[0946] 一方面,提供了一种用于对核酸进行测序的方法,所述方法包含:在反应容器内用核酸聚合酶将四种不同化合物中的一种化合物连续掺入引物中以产生延伸链,其中引物与核酸杂交,并且其中所述四种不同化合物中的每种化合物包含独特的可检测标记;检测每种掺入的化合物的独特的可检测标记,以由此鉴定延伸链中的每种掺入的化合物,由此对核酸进行测序,其中所述四种不同化合物中的每种化合物独立地为本文所述的化合物。

[0947] 一方面,提供了一种用于对核酸进行测序的方法,所述方法包含:在反应容器内用核酸聚合酶将四种不同化合物中的一种化合物连续掺入引物中以产生延伸链,其中引物与核酸杂交,并且其中所述四种不同化合物中的每种化合物包含独特的可检测标记;检测每种掺入的化合物的独特的可检测标记,以由此鉴定延伸链中的每种掺入的化合物,由此对核酸进行测序,其中所述四种不同化合物中的每种化合物独立地为本文(包含在实施例中)所述的化合物。

[0948] 一方面,提供了一种用于对核酸进行测序的方法,所述方法包含:在反应容器内用核酸聚合酶将化合物连续掺入引物中以产生延伸链,其中引物与核酸杂交,并且其中化合物包含可检测标记;检测掺入的化合物的可检测标记,以由此鉴定延伸链中的掺入的化合物,由此对核酸进行测序,其中化合物独立地为本文所述的化合物。在实施例中,所述方法进一步包含在掺入步骤中的每个步骤之后向反应容器中添加四种不同的未标记核苷酸类似物,其中四种不同的未标记核苷酸类似物中的每种核苷酸类似物具有如本文(包含实施例)所述的结构,其中在四种不同的未标记核苷酸类似物中的第一种中,B是胸苷或尿苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第二种中,B是腺苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第三种中,B是鸟苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第四种中,B是胞嘧啶杂交碱基。

[0949] 一方面,提供了一种用于对核酸进行测序的方法,所述方法包含:在反应容器内用核酸聚合酶将化合物连续掺入引物中以产生延伸链,其中引物与核酸杂交,并且其中化合物包含可检测标记;检测掺入的化合物的可检测标记,以由此鉴定延伸链中的掺入的化合物,由此对核酸进行测序,其中化合物独立地为本文(包含在实施例中)所述的化合物。在实施例中,所述方法进一步包含在掺入步骤中的每个步骤之后向反应容器中添加四种不同的未标记核苷酸类似物,其中四种不同的未标记核苷酸类似物中的每种核苷酸类似物具有如本文(包含实施例)所述的结构,其中在四种不同的未标记核苷酸类似物中的第一种中,B是胸苷或尿苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第二种中,B是腺苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第三种中,B是鸟苷杂交碱基;在四种不同的未标记核苷酸类似物的第四种中,B是胞嘧啶杂交碱基。

[0950] 一方面,提供了一种将化合物掺入引物中的方法,所述方法包含:在反应容器内组合聚合酶、与核酸模板杂交的引物以及化合物;以及使聚合酶将化合物掺入引物中,由此形成延伸的引物,其中化合物是本文所述的化合物。

[0951] 一方面,提供了一种将化合物掺入引物中的方法,所述方法包含:在反应容器内组合聚合酶、与核酸模板杂交的引物以及化合物;以及使聚合酶将化合物掺入引物中,由此形成延伸的引物,其中化合物是本文(包含在实施例中)所述的化合物。

[0952] 一方面,提供了一种包含核酸聚合酶的核酸聚合酶复合物,其中所述核酸聚合酶与本文所述的化合物结合。

[0953] 一方面,提供了一种包含核酸聚合酶的核酸聚合酶复合物,其中所述核酸聚合酶与本文所述的化合物结合(例如,非共价结合)。

[0954] 在实施例中,核酸聚合酶是嗜热核酸聚合酶。在实施例中,核酸聚合酶是 9°N 和其突变体。在实施例中,核酸聚合酶是Phi29和其突变体。在实施例中,核酸聚合酶是嗜热链球菌聚合酶和其突变体。

[0955] 在实施例中,核酸聚合酶是嗜热核酸聚合酶。在实施例中,核酸聚合酶是 9°N 和其突变体。在实施例中,核酸聚合酶是Phi29和其突变体。

[0956] 在实施例中,方法包含同时对多种不同的核酸进行测序,所述方法包含:a)通过掺入标记的核苷酸来延伸与模板DNA杂交的多种引物DNA链,所述模板DNA中的每种核苷酸类似物包含引物DNA链中的一种;以及b)鉴定每个标记的核苷酸,以便同时对多种不同的核酸进行测序。在实施例中,标记的核苷酸是本文所述的化合物。

[0957] 在实施例中,方法包含同时对多种不同的核酸进行测序,所述方法包含:a)通过掺入标记的核苷酸来延伸与模板DNA杂交的多种引物DNA链,所述模板DNA中的每种核苷酸类似物包含引物DNA链中的一种;以及b)鉴定每个标记的核苷酸,以便同时对多种不同的核酸进行测序。在实施例中,标记的核苷酸是本文(包含在实施例中)所述的化合物。

[0958] 在实施例中,所述方法进一步包含在掺入之后用裂解试剂(例如,水溶性膦,如三(羟丙基)膦(THPP))裂解接头(例如,含硫代触发物接头, $-(\text{L}^{101})-\text{OC}(\text{SR}^{100})(\text{R}^{102\text{a}})-(\text{L}^{103})-(\text{L}^{104})-(\text{L}^{105})-$)。在实施例中,裂解试剂是还原剂。在实施例中,裂解剂是含膦的试剂。在实施例中,裂解剂是含硫醇的试剂。在实施例中,裂解剂是二巯基丙烷磺酸盐(DMPS)。在实施例中,裂解试剂是三-(2-羧乙基)膦三钠盐(TCEP)、三(羟丙基)膦(THPP)、胍、尿素、半胱氨酸、2-巯基乙胺或二硫苏糖醇(DTT)。在实施例中,裂解试剂是酸、碱、氧化剂、还原剂、Pd(0)、三-(2-羧乙基)膦、稀亚硝酸、氟化物、三(3-羟丙基)膦、连二亚硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)或肼(N_2H_4)。在实施例中,裂解试剂在缓冲液中。在实施例中,缓冲液包含乙酸盐缓冲液、3-(N-吗啉代)丙烷磺酸(MOPS)缓冲液、N-(2-乙酰氨基)-2-氨基乙烷磺酸(ACES)缓冲液、磷酸酯缓冲液、磷酸盐缓冲液(PBS)缓冲液、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸(HEPES)缓冲液、N-(1,1-二甲基-2-羟乙基)-3-氨基-2-羟基丙烷磺酸(AMPSO)缓冲液、硼酸盐缓冲液(例如,硼酸盐缓冲液、硼酸钠缓冲液、硼酸缓冲液)、2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇(AMPD)缓冲液、N-环己基-2-羟基-3-氨基丙烷磺酸(CAPS)缓冲液、2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP)缓冲液、4-(环己基氨基)-1-丁烷磺酸(CABS)缓冲液、甘氨酸-NaOH缓冲液、N-环己基-2-氨基乙烷磺酸(CHES)缓冲液、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)缓冲液或N-环己基-3-氨基丙烷磺酸(CAPS)缓冲液。在实施例中,缓冲液是硼酸盐缓冲液。在实施例中,缓冲液是CHES缓冲液。

[0959] 在实施例中,所述方法进一步包含在掺入之后用裂解试剂(例如,水溶性膦,如三(羟丙基)膦(THPP))裂解接头(例如,含硫代触发物接头, $-(\text{L}^{101})-\text{OC}(\text{SR}^{100})(\text{R}^{102\text{a}})-(\text{L}^{103})-(\text{L}^{104})-(\text{L}^{105})-$)。在实施例中,裂解试剂是还原剂。在实施例中,裂解剂是含膦的试剂。在实施例中,裂解剂是含硫醇的试剂。在实施例中,裂解剂是二巯基丙烷磺酸盐(DMPS)。在实施例中,裂解试剂是三-(2-羧乙基)膦三钠盐(TCEP)、三(羟丙基)膦(THPP)、胍、尿素、半胱氨酸、2-巯基乙胺或二硫苏糖醇(DTT)。在实施例中,裂解试剂是酸、碱、氧化剂、还原剂、Pd(0)、三-(2-羧乙基)膦、稀亚硝酸、氟化物、三(3-羟丙基)膦、连二亚硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)或肼(N_2H_4)。在实施例中,还原剂是二硫苏糖醇(DTT)或膦试剂,如三(2-羧乙基)膦(TCEP)、三(羟

甲基) 膦 (THP)、三(3-羟丙基) 膦 (THPP)、1,3,5-三氮杂-7-磷杂金刚烷 (PTA)、1,4,7-三氮杂-9-磷杂三环[5.3.2.1]-十三烷 (CAP)、有机非离子超强碱 (proazaphosphatane)、三烷基膦或氨基膦。在实施例中,还原剂是 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、 Na_2SO_3 、 NaN_3 、 EtNO_2 、 $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ 或 NEt_3 。在实施例中,还原剂是含硫醇的试剂,如二巯基丙烷磺酸盐、二巯基丙烷膦酸盐、二巯基丙醇、半胱氨酸、半胱胺、二硫代琥珀酸、二硫苏糖醇 (DTT)、二硫代丁胺、内消旋2,5-二巯基-N,N,N',N'-四甲基己二酰胺 (DTA)、双(2-巯基乙基) 砒 (BMS) 或N,N'-二甲基-N,N'-双(巯基乙酰基)-胍 (DMH)。在实施例中,裂解剂是US 2017/0211134中所述的裂解剂。在实施例中,裂解试剂在缓冲液中。在实施例中,缓冲液包含乙酸盐缓冲液、3-(N-吗啉代) 丙烷磺酸 (MOPS) 缓冲液、N-(2-乙酰氨基)-2-氨基乙烷磺酸 (ACES) 缓冲液、磷酸酯缓冲盐水 (PBS) 缓冲液、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸 (HEPES) 缓冲液、N-(1,1-二甲基-2-羟乙基)-3-氨基-2-羟基丙烷磺酸 (AMPSO) 缓冲液、硼酸盐缓冲液 (例如,硼酸盐缓冲盐水、硼酸钠缓冲液、硼酸缓冲液)、2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇 (AMPD) 缓冲液、N-环己基-2-羟基-3-氨基丙烷磺酸 (CAPSO) 缓冲液、2-氨基-2-甲基-1-丙醇 (AMP) 缓冲液、4-(环己基氨基)-1-丁烷磺酸 (CABS) 缓冲液、甘氨酸-NaOH缓冲液、N-环己基-2-氨基乙烷磺酸 (CHES) 缓冲液、三(羟甲基) 氨基甲烷 (Tris) 缓冲液或N-环己基-3-氨基丙烷磺酸 (CAPS) 缓冲液。在实施例中,缓冲液是硼酸盐缓冲液。在实施例中,缓冲液是CHES缓冲液。

[0960] 在实施例中,方法包含使化合物 (例如,本文所述的化合物) 与还原剂接触。在实施例中,方法进一步包含在掺入之后在约55℃下裂解接头。在实施例中,方法进一步包括在掺入之后在约55℃到约80℃下裂解接头。在实施例中,方法进一步包括在掺入之后在约60℃到约70℃下裂解接头。在实施例中,方法进一步包括在掺入之后在约65℃到约75℃下裂解接头。在实施例中,方法进一步包含在掺入之后在约65℃下裂解接头。在实施例中,方法进一步包含在掺入之后在以下温度下裂解接头:约55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、61℃、62℃、63℃、64℃、65℃、66℃、67℃、68℃、69℃、70℃、71℃、72℃、73℃、74℃、75℃、76℃、77℃、78℃、79℃或约80℃。在实施例中,方法进一步包含在掺入之后在约8.0到11.0的pH下裂解接头。在实施例中,pH为9.0到11.0。在实施例中,pH为9.5。在实施例中,pH为10.0。在实施例中,pH为8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5或11.0。在实施例中,pH在9.0与11.0之间,并且温度为约60℃到约70℃。

[0961] 在实施例中,裂解试剂同时裂解接头和聚合酶相容性可裂解部分两者。

[0962] 在实施例中,裂解试剂同时裂解接头和聚合酶相容性可裂解部分两者。在实施例中,在裂解聚合酶相容性可裂解部分之前裂解接头。在实施例中,在裂解聚合酶相容性可裂解部分之后裂解接头。

[0963] 在实施例中,嗜热核酸聚合酶是Taq聚合酶、Therminator γ 、9°N聚合酶 (外切-)、Therminator II、Therminator III或Therminator IX。在实施例中,嗜热核酸聚合酶是Therminator γ 。在实施例中,嗜热核酸聚合酶是9°N聚合酶 (外切-)。在实施例中,嗜热核酸聚合酶是Therminator II。在实施例中,嗜热核酸聚合酶是Therminator III。在实施例中,嗜热核酸聚合酶是Therminator IX。在实施例中,嗜热核酸聚合酶是Taq聚合酶。在实施例中,核酸聚合酶是嗜热核酸聚合酶。在实施例中,核酸聚合酶是9°N和其突变体。在实施例中,核酸聚合酶是Phi29和其突变体。在实施例中,聚合酶是非嗜热核酸聚合酶。

[0964] 在实施例中,本文 (例如,在一方面或实施例中) 所述的化合物的化学裂解 (例如,

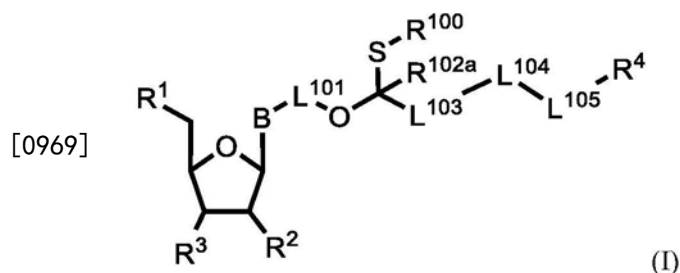
聚合酶相容性可裂解部分的裂解或本文所述的化合物的含硫代触发物接头的裂解) 包含使化合物与还原剂接触。在实施例1中, 本文(例如, 在一方面或实施例1中) 所述的化学裂解(例如, 聚合酶相容性可裂解部分的裂解或本文所述的化合物的含硫代触发物接头的裂解) 包含使化合物与THPP(例如, 约10mM THPP、至少10mM THPP) 接触。在实施例1中, 本文(例如, 在一方面或实施例1中) 所述的化合物的化学裂解(例如, 聚合酶相容性可裂解部分的裂解或本文所述的化合物的含硫代触发物接头的裂解) 在约55摄氏度下执行。在实施例1中, 本文(例如, 在一个方面或实施例1中) 所述的化合物的化学裂解(例如, 聚合酶相容性可裂解部分的裂解或本文所述的化合物的含硫代触发物接头的裂解) 在至少55摄氏度的温度下执行。在实施例1中, 本文(例如, 在一方面或实施例1中) 所述的化合物的化学裂解(例如, 聚合酶相容性可裂解部分的裂解或本文所述的化合物的含硫代触发物接头的裂解) 在约pH 9.5-10.0下执行。在实施例1中, 本文(例如, 在一方面或实施例1中) 所述的化合物的化学裂解(例如, 聚合酶相容性可裂解部分的裂解或本文所述的化合物的含硫代触发物接头的裂解) 在pH9.5下执行。

[0965] 本公开的方法和试剂盒可以经必要的修改后应用于RNA测序或用于确定核糖核苷酸的身份。

[0966] 应当理解, 本文所述的实例和实施例仅出于说明的目的, 并且将对本领域技术人员建议鉴于此的各种修改或变化且包括在本申请案的精神和范围内及所附权利要求的范围内。本文所引用的所有出版物、专利和专利申请均出于所有目的以其整体通过并入。

[0967] IV. 实施例

[0968] 实施例P1. 一种化合物, 其具有以下式:



[0970] 其中,

[0971] B为二价核碱基;

[0972] R^1 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基、5'-核苷保护基、单磷酸酯部分、多磷酸酯部分或核酸部分; 并且

[0973] R^2 和 R^3 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、

N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基；或聚合酶相容性可裂解部分或-O-聚合酶相容性可裂解部分；

[0974] L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴和L¹⁰⁵独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基；

[0975] R¹⁰⁰为-SR¹⁰²或-CN；

[0976] R¹⁰²和R^{102a}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基；并且

[0977] R⁴为可检测部分。

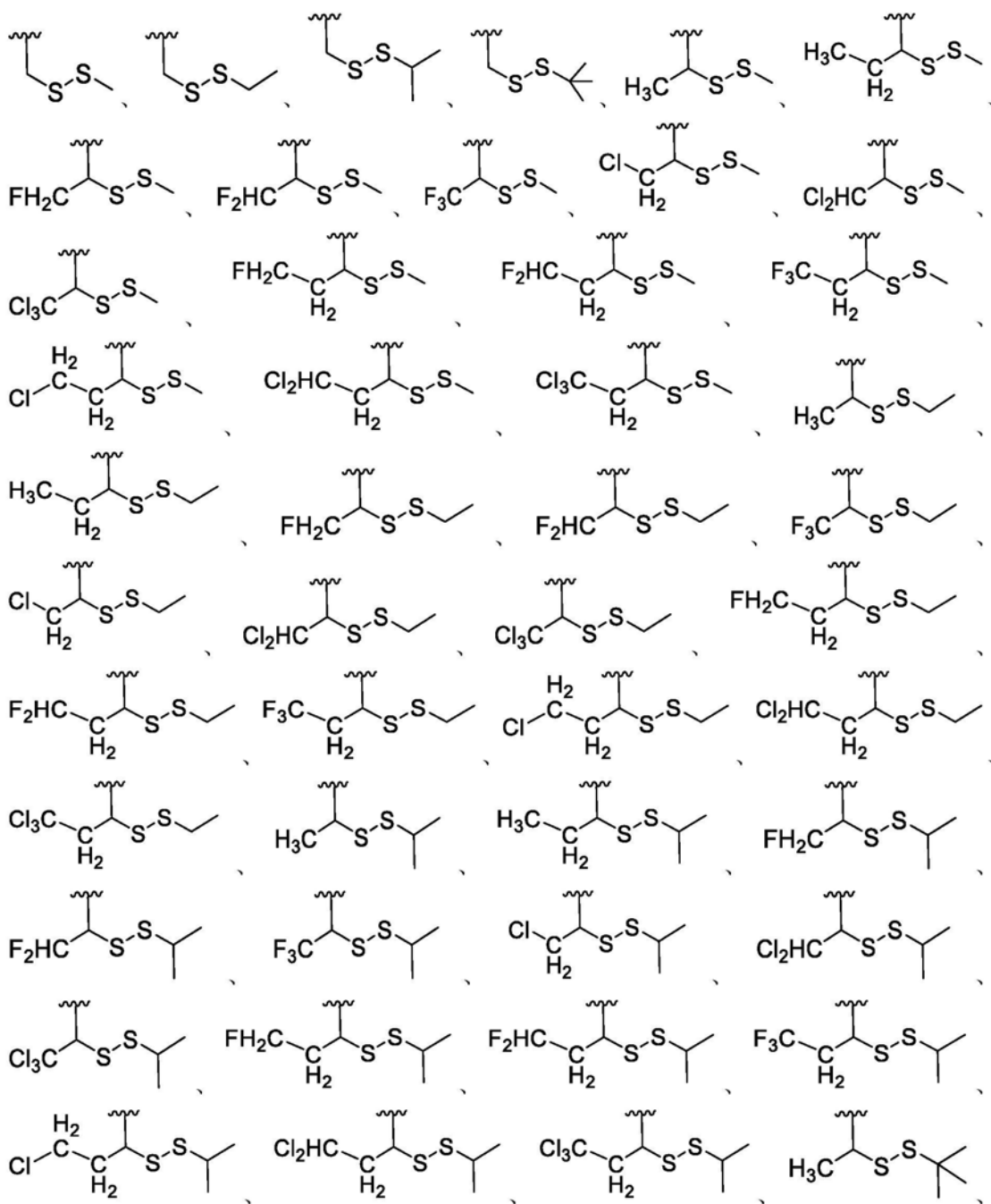
[0978] 实施例P2. 根据实施例P1所述的化合物，其中R³为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

[0979] 实施例P3. 根据实施例P2所述的化合物，其中所述-聚合酶相容性可裂解部分独立地为-(经取代的或未经取代的亚烷基)-SS-(未经取代的烷基)。

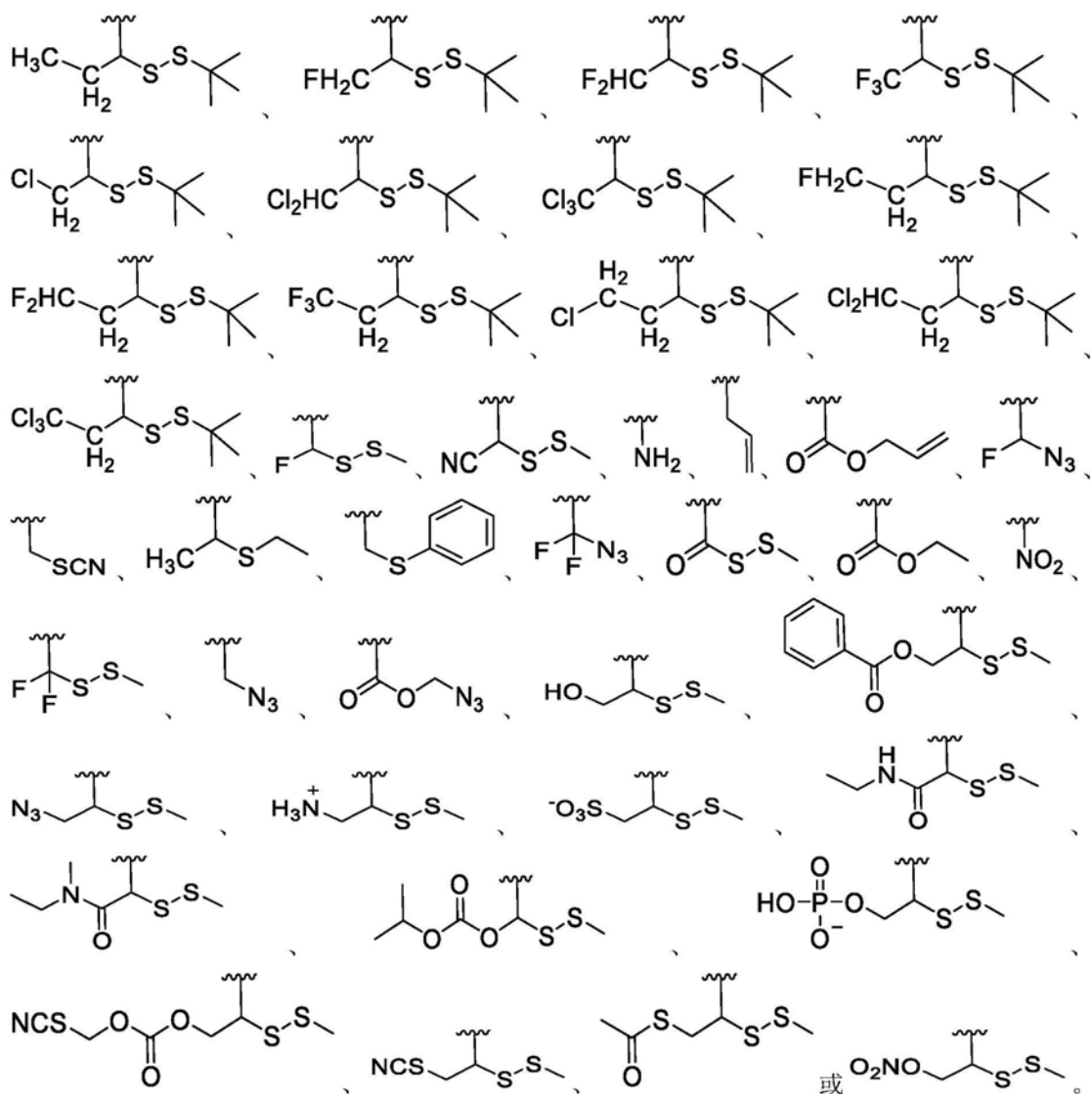
[0980] 实施例P4. 根据实施例P2所述的化合物，其中所述-聚合酶相容性可裂解部分独立地为-(经卤基取代的或未经取代的C₁-C₃亚烷基)-SS-(未经取代的C₁-C₄烷基)。

[0981] 实施例P5. 根据实施例P2所述的化合物，其中所述-聚合酶相容性可裂解部分独立地为：

[0982]

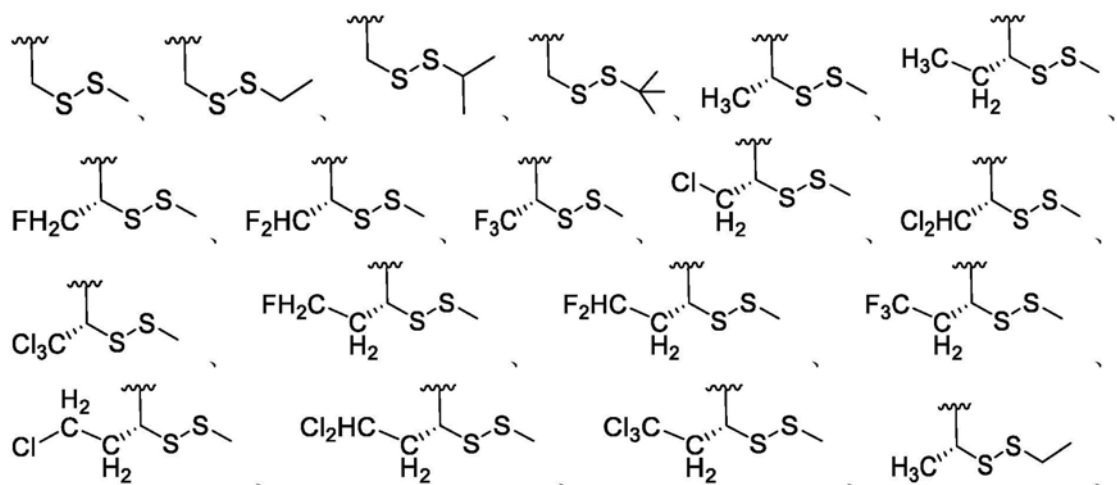


[0983]

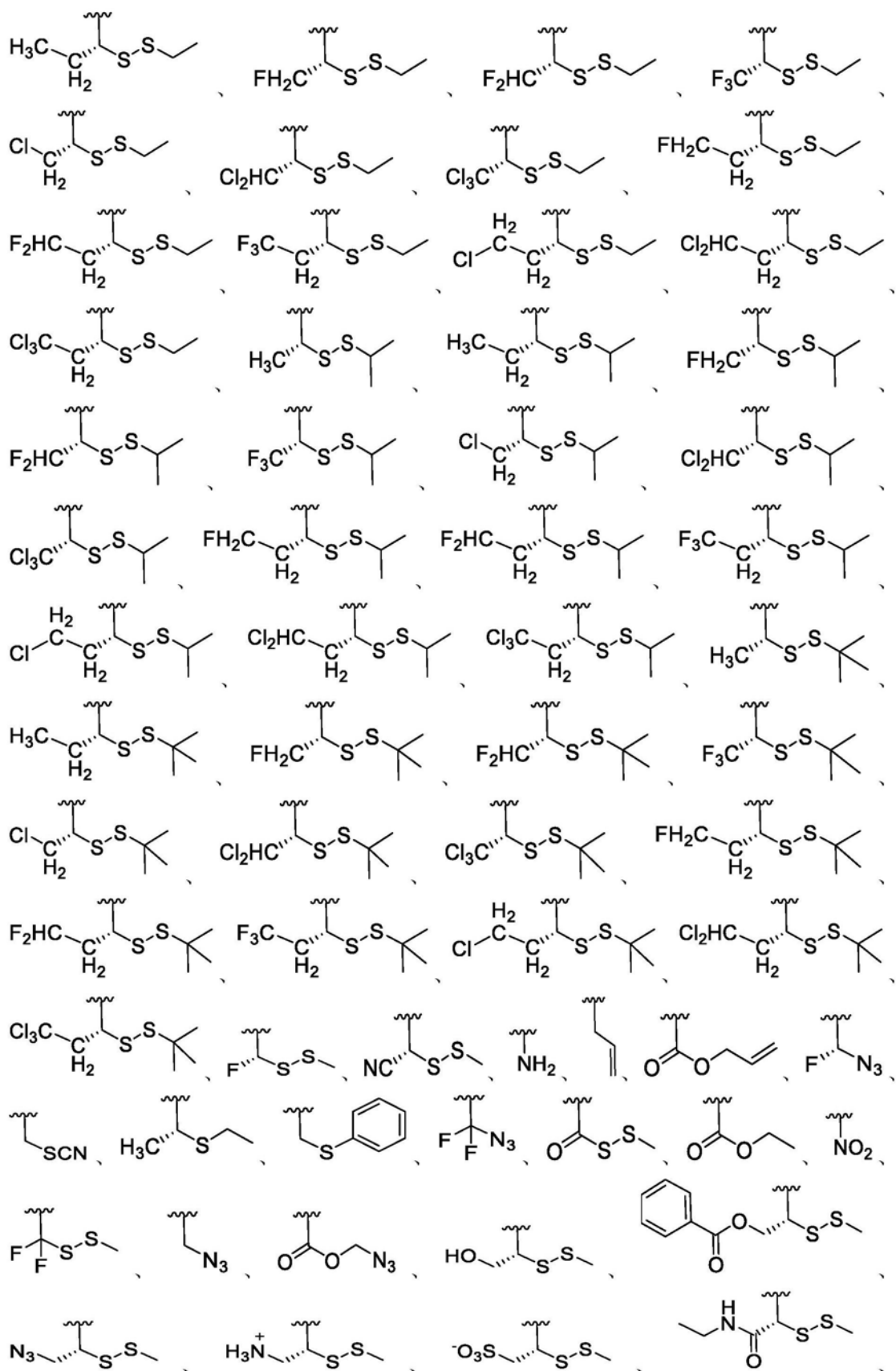


[0984] 实施例P6. 根据实施例P2所述的化合物, 其中所述-聚合酶相容性可裂解部分独立地为:

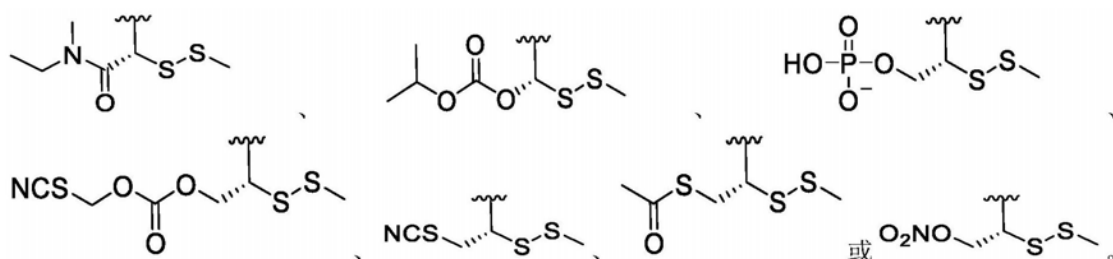
[0985]



[0986]

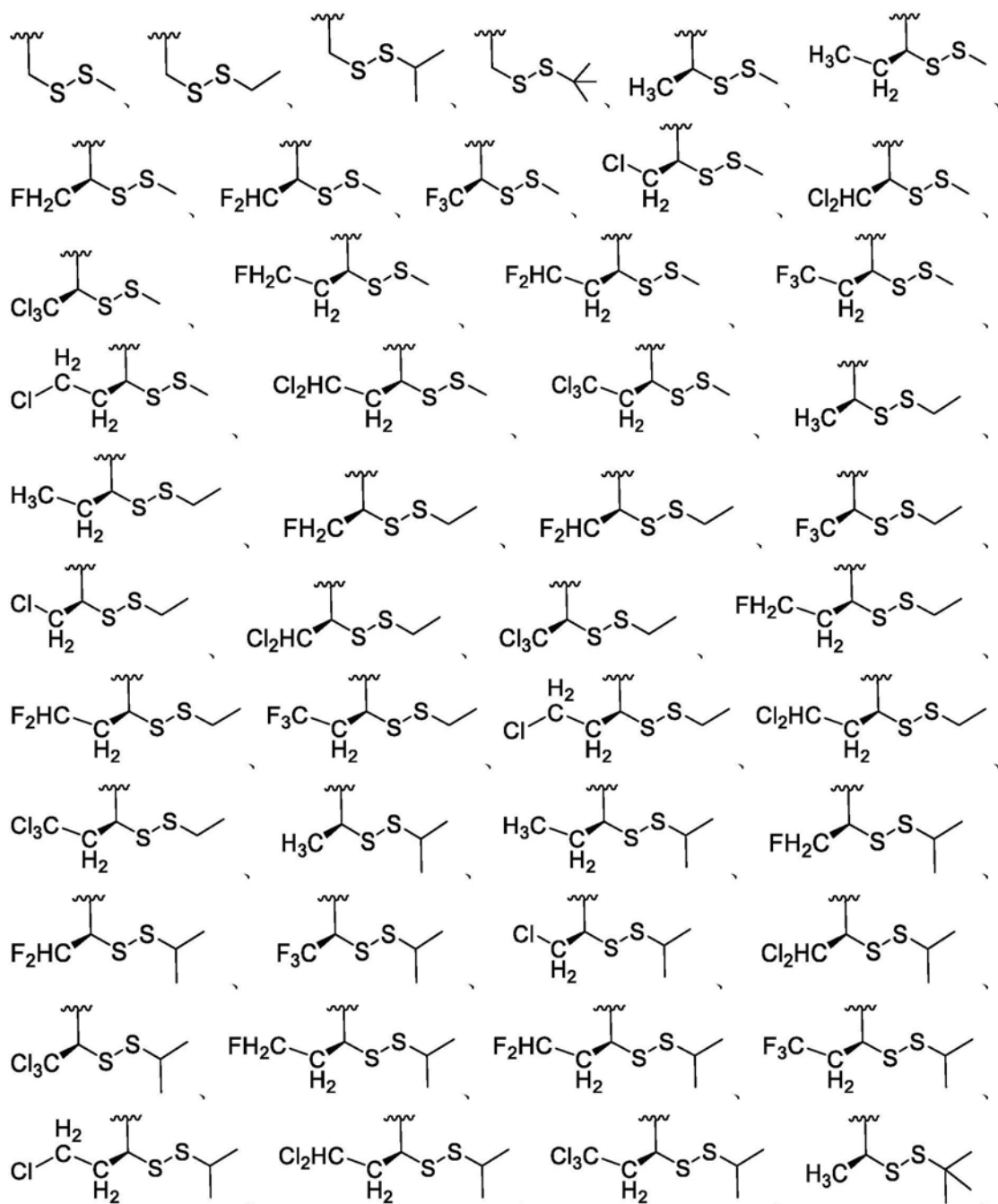


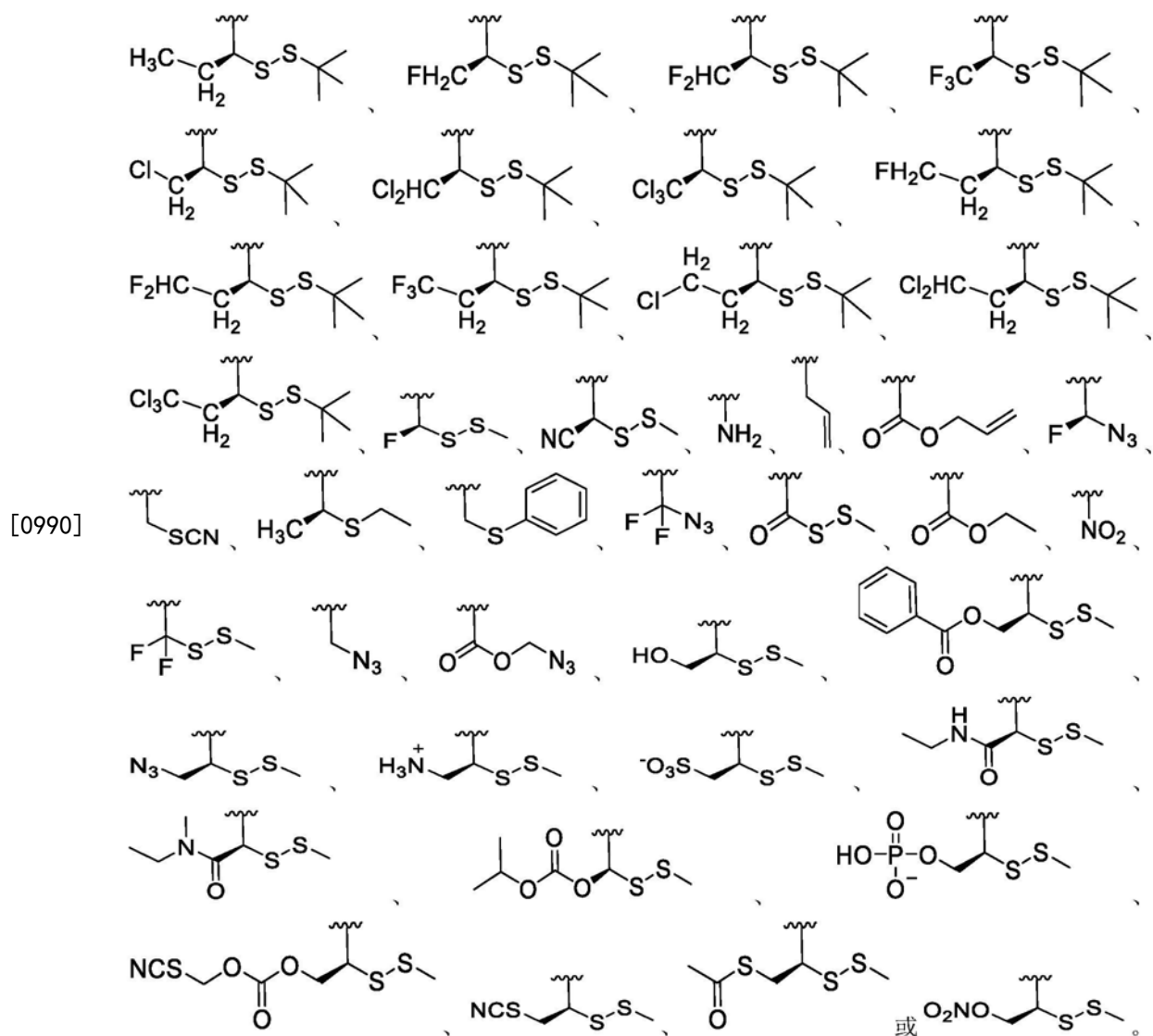
[0987]



[0988] 实施例P7. 根据实施例P2所述的化合物, 其中所述-聚合酶相容性可裂解部分独立地为:

[0989]





[0998] 实施例P12.根据实施例P1到P10之一所述的化合物,其中 R^2 为-OH。

[0999] 实施例P13.根据实施例P1到P10之一所述的化合物,其中 R^2 为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

[1000] 实例P14.根据实施例P1到P13之一所述的化合物,其中 R^1 为氢。

[1001] 实施例P15.根据实施例P1到P13之一所述的化合物,其中 R^1 为单磷酸酯部分。

[1002] 实施例P16.根据实施例P1到P13之一所述的化合物,其中 R^1 为多磷酸酯部分。

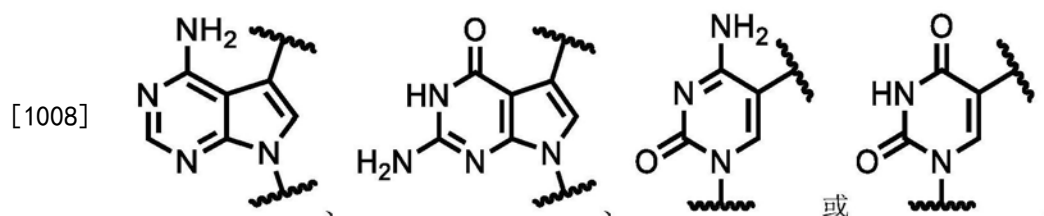
[1003] 实施例P17.根据实施例P1到P13之一所述的化合物,其中 R^1 为三磷酸酯部分。

[1004] 实施例P18.根据实施例P1到P13之一所述的化合物,其中 R^1 为核酸部分。

[1005] 实例P19.根据实施例P1到P18之一所述的化合物,其中

[1006] B为二价胞嘧啶或其衍生物、二价鸟嘌呤或其衍生物、二价腺嘌呤或其衍生物、二价胸腺嘧啶或其衍生物、二价尿嘧啶或其衍生物、二价次黄嘌呤或其衍生物、二价黄嘌呤或其衍生物、二价7-甲基鸟嘌呤或其衍生物、二价5,6-二氢尿嘧啶或其衍生物、二价5-甲基胞嘧啶或其衍生物或二价5-羟甲基胞嘧啶或其衍生物。

[1007] 实施例P20.根据实施例P19所述的化合物,其中B为



[1009] 实施例P21.根据实施例P1到P20之一所述的化合物,其中 R^{100} 为 $-SR^{102}$ 。

[1010] 实施例P22.根据实施例P1到P21之一所述的化合物,其中

[1011] L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基;并且

[1012] R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[1013] 实施例P23.根据实施例P1到P21之一所述的化合物,其中

[1014] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;

[1015] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;

[1016] L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基;

[1017] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基;并且

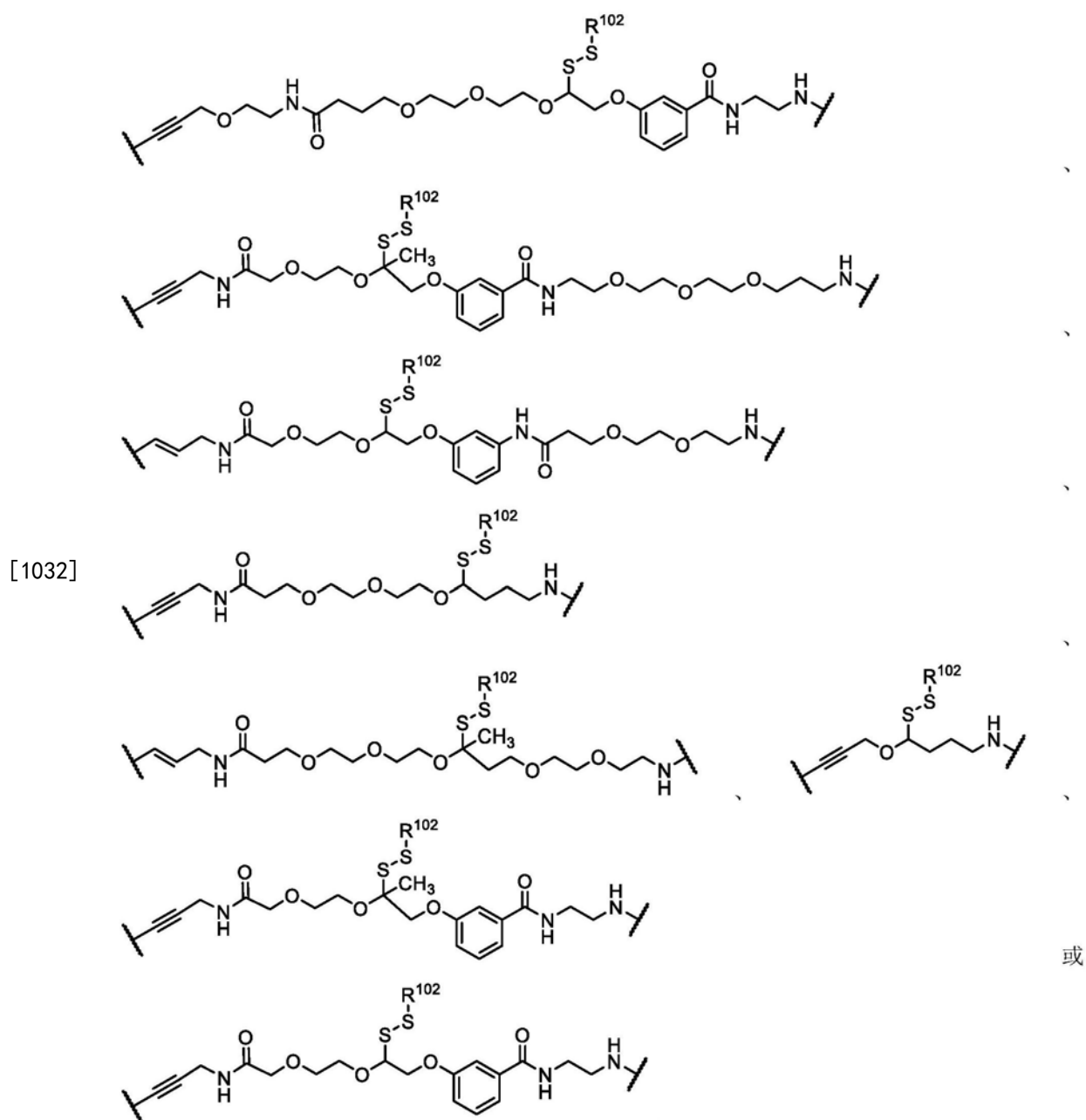
[1018] R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基;并且

[1019] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

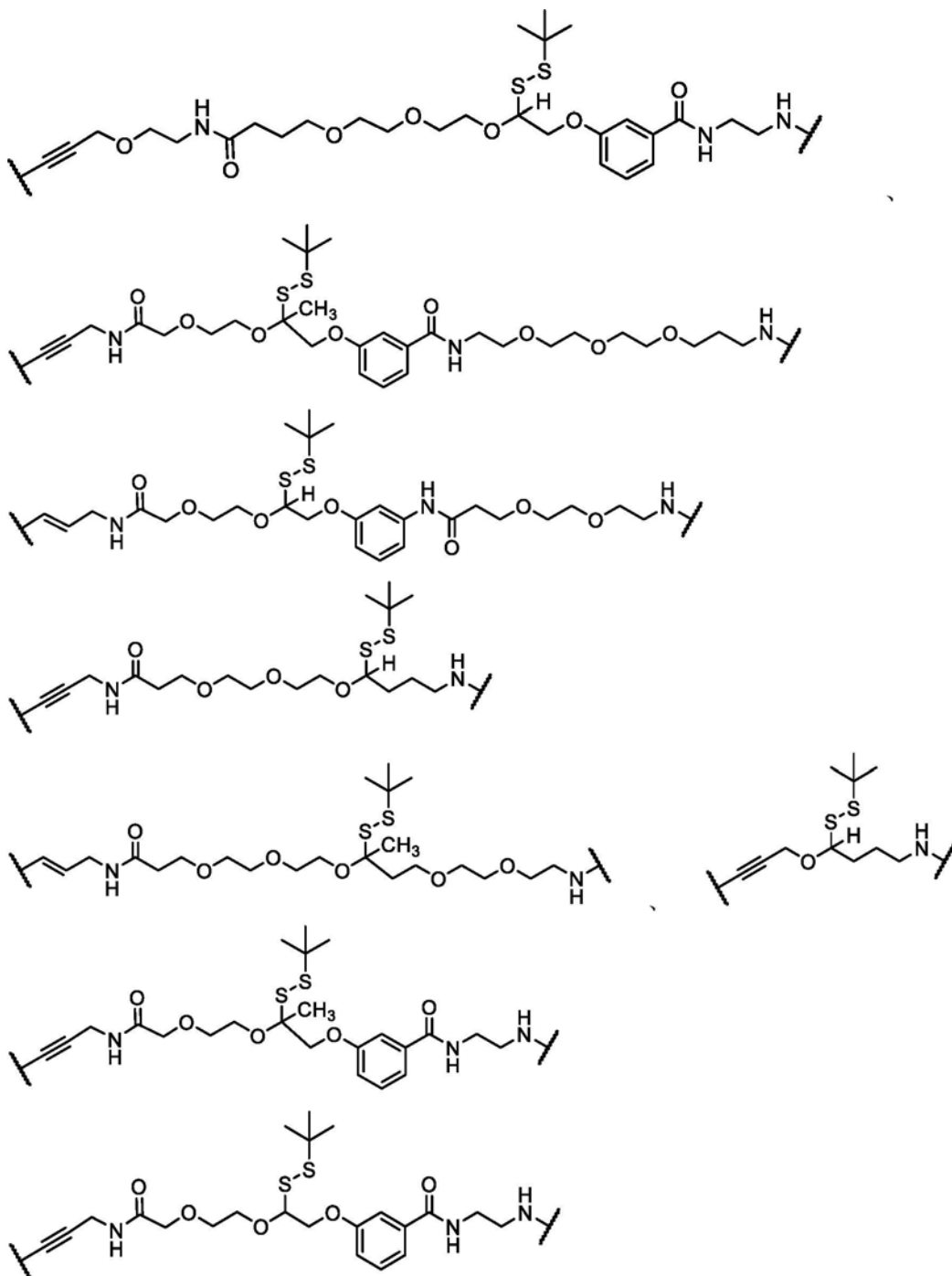
[1020] 实施例P24.根据实施例P1到P21之一所述的化合物,其中

[1021] L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基;

- [1022] L^{104} 为未经取代的亚苯基;并且
- [1023] R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。
- [1024] 实施例P25. 根据实施例P1到P21之一所述的化合物, 其中
- [1025] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;
- [1026] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;
- [1027] L^{104} 独立地为未经取代的亚苯基;
- [1028] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基;并且
- [1029] R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基;并且
- [1030] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。
- [1031] 实施例P26. 根据实施例P1到P21之一所述的化合物, 其中 $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



[1033] 实施例P27. 根据实施例P1到P21之一所述的化合物, 其中 $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



[1034] 实施例P28. 根据实施例P1到P20之一所述的化合物, 其中R¹⁰⁰为-CN。

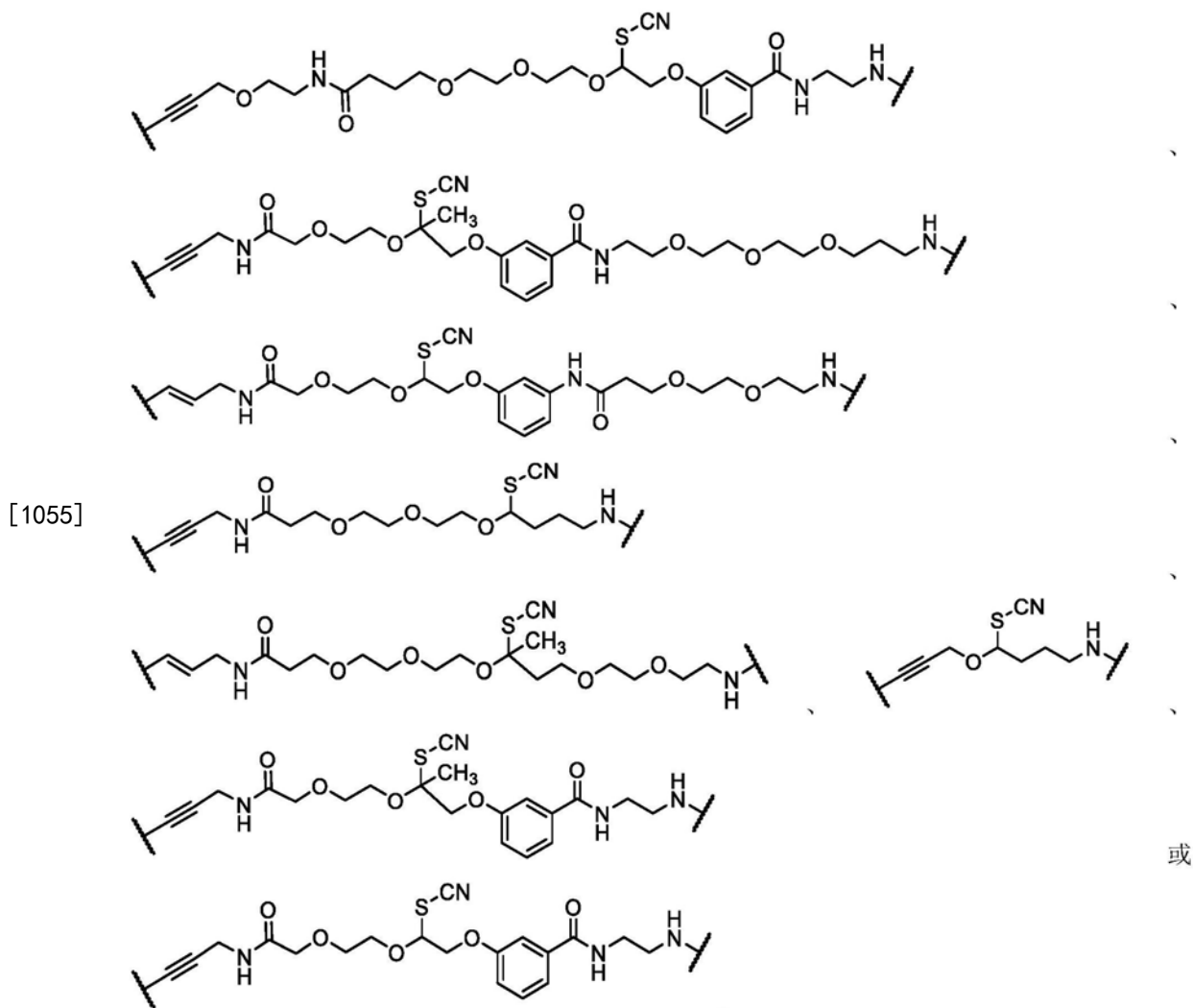
[1035] 实施例P29. 根据实施例P28所述的化合物, 其中

[1036] L¹⁰¹、L¹⁰³、L¹⁰⁴和L¹⁰⁵独立地为键、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基; 并且

[1037] R^{102a}独立地为氢或未经取代的烷基。

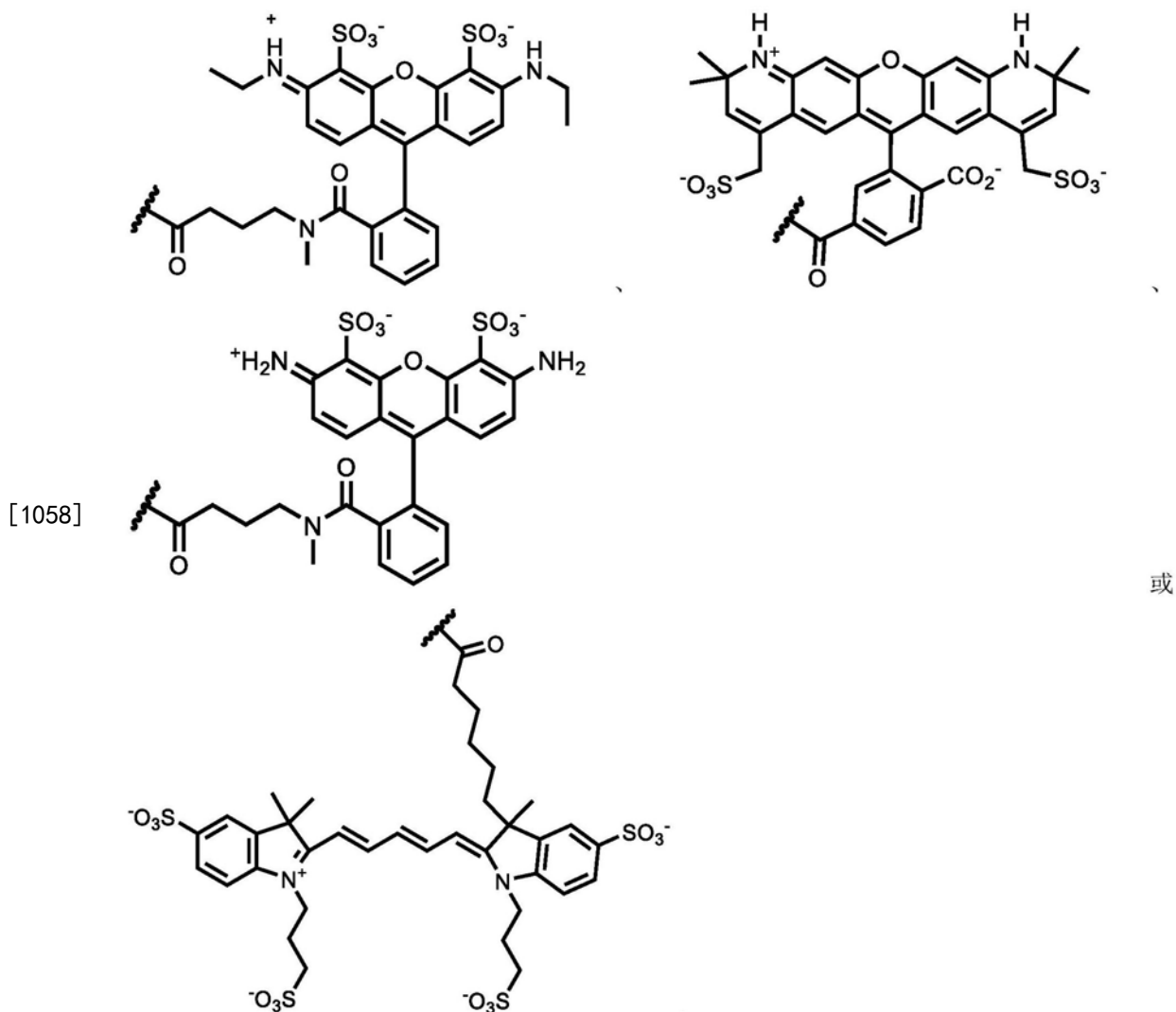
[1038] 实施例P30. 根据实施例P28所述的化合物, 其中

- [1039] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基；
- [1040] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基；
- [1041] L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基；
- [1042] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基；并且
- [1043] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。
- [1044] 实施例P31. 根据实施例P28所述的化合物，其中
- [1045] L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基；
- [1046] L^{104} 为未经取代的亚苯基；并且
- [1047] R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。
- [1048] 实施例P32. 根据实施例P28所述的化合物，其中
- [1049] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基；
- [1050] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基；
- [1051] L^{104} 独立地为未经取代的亚苯基；
- [1052] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基；并且
- [1053] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。
- [1054] 实施例P33. 根据实施例P28所述的化合物，其中-(L^{101})-OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-为



[1056] 实施例P34. 根据实施例P1到P33之一所述的化合物, 其中R⁴为荧光染料部分。

[1057] 实施例P35. 根据实施例P1到P33之一所述的化合物, 其中R⁴为



[1059] 实施例P36. 一种用于对核酸进行测序的方法, 所述方法包括:

[1060] (i) 在反应容器内用核酸聚合酶将四种不同化合物中的一种连续掺入引物中以产生延伸链, 其中所述引物与所述核酸杂交, 并且其中所述四种不同化合物中的每一种包括独特的可检测标记;

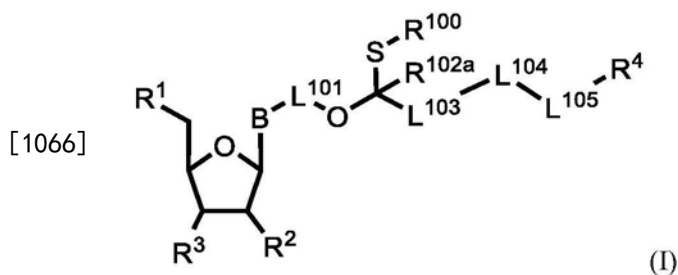
[1061] (ii) 检测每种掺入的化合物的所述独特的可检测标记, 以由此鉴定所述延伸链中的每种掺入的化合物, 由此对所述核酸进行测序,

[1062] 其中所述四种不同化合物中的每种化合物独立地为根据实施例P1到P35之一所述的化合物。

[1063] 实施例P37. 一种将化合物掺入引物中的方法, 所述方法包括: 在反应容器内组合聚合酶、与核酸模板杂交的引物以及化合物; 以及使所述聚合酶将所述化合物掺入所述引物中, 由此形成延伸的引物, 其中所述化合物为根据实施例P1到P35之一所述的化合物。

[1064] 实施例P38. 一种核酸聚合酶复合物, 其包括核酸聚合酶, 其中所述核酸聚合酶与根据实施例P1到P35之一所述的化合物结合。

[1065] 实施例Q1. 一种化合物, 其具有以下式:



[1067] 其中，

[1068] B为二价核碱基；

[1069] R^1 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基、5'-核苷保护基、单磷酸酯部分、多磷酸酯部分或核酸部分；并且

[1070] R^2 和 R^3 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基；或聚合酶相容性可裂解部分或-O-聚合酶相容性可裂解部分；

[1071] L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基；

[1072] R^{100} 为 $-SR^{102}$ 或 $-CN$ ；

[1073] R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $NHNH_2$ 、 ONH_2 、 $NHC(O)NHNH_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基；并且

[1074] R^4 为可检测部分。

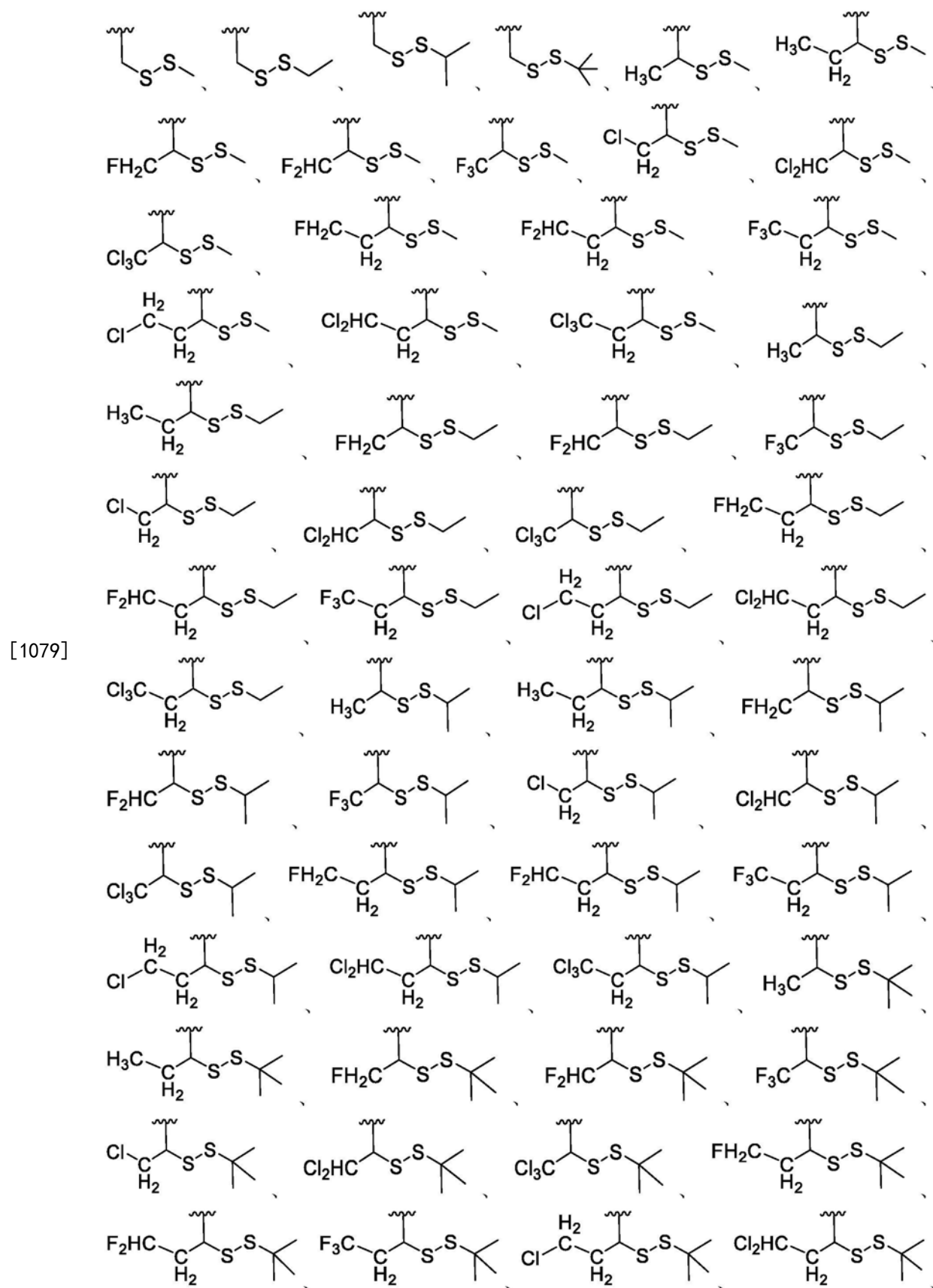
[1075] 实施例Q2. 根据实施例Q1所述的化合物，其中 R^3 为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

[1076] 实施例Q3. 根据实施例Q1到Q2之一所述的化合物，其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为-（经取代的或未取代的亚烷基）-SS-（未经取代的烷基）。

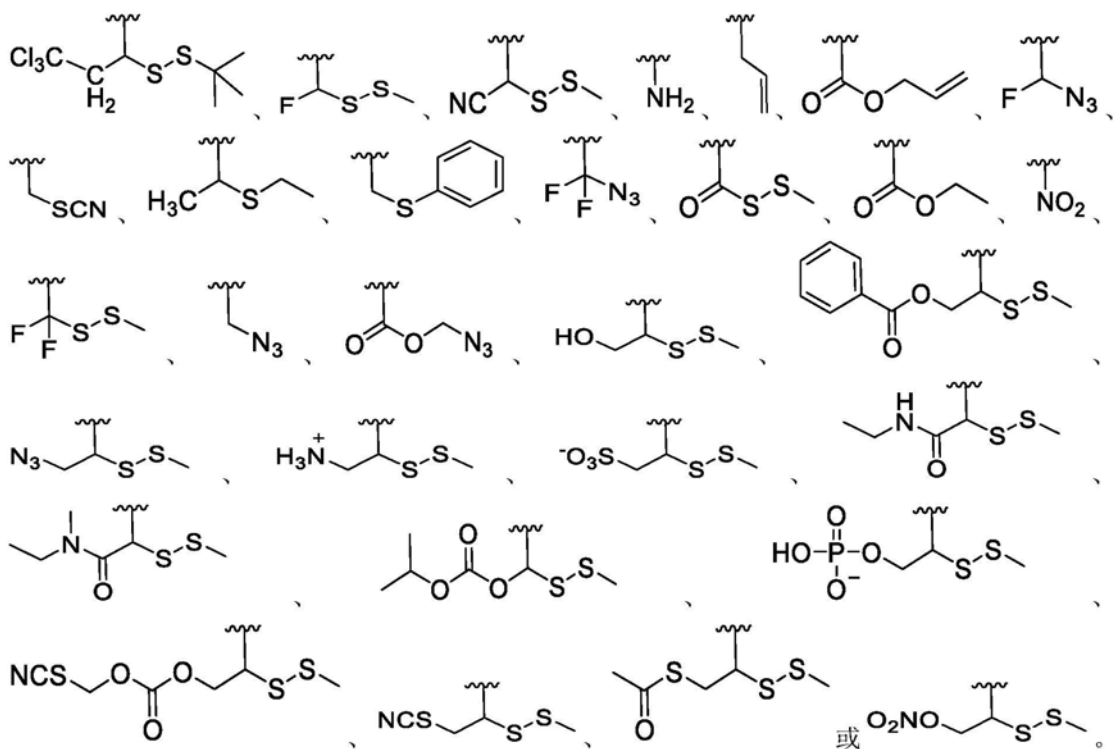
[1077] 实施例Q4. 根据实施例Q1到Q2之一所述的化合物，其中所述聚合酶相容性可裂解

部分独立地为- (经卤基取代的或未经取代的 C_1 - C_3 亚烷基) -SS- (未经取代的 C_1 - C_4 烷基)。

[1078] 实施例Q5. 根据实施例Q1到Q2之一所述的化合物, 其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:

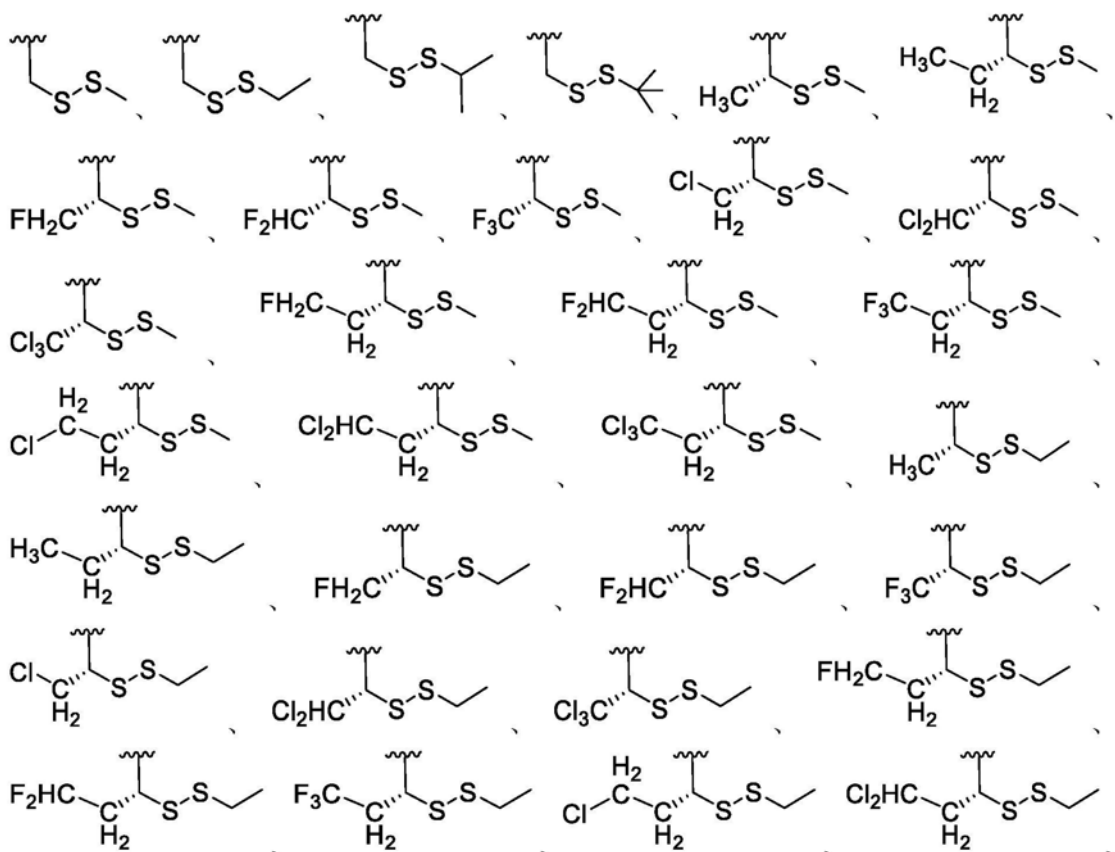


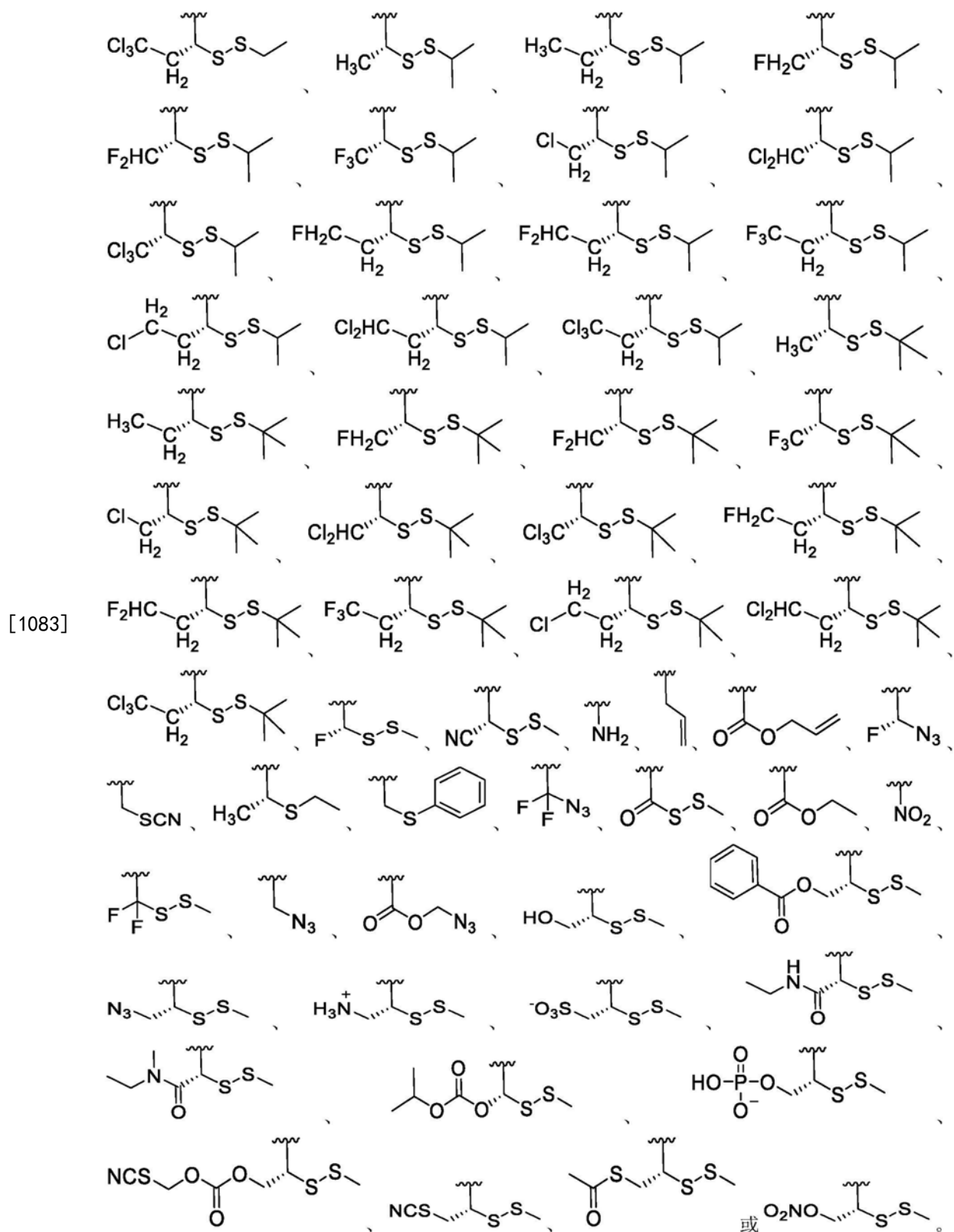
[1080]



[1081] 实施例Q6. 根据实施例Q1到Q2之一所述的化合物, 其中所述-聚合酶相容性可裂解部分独立地为:

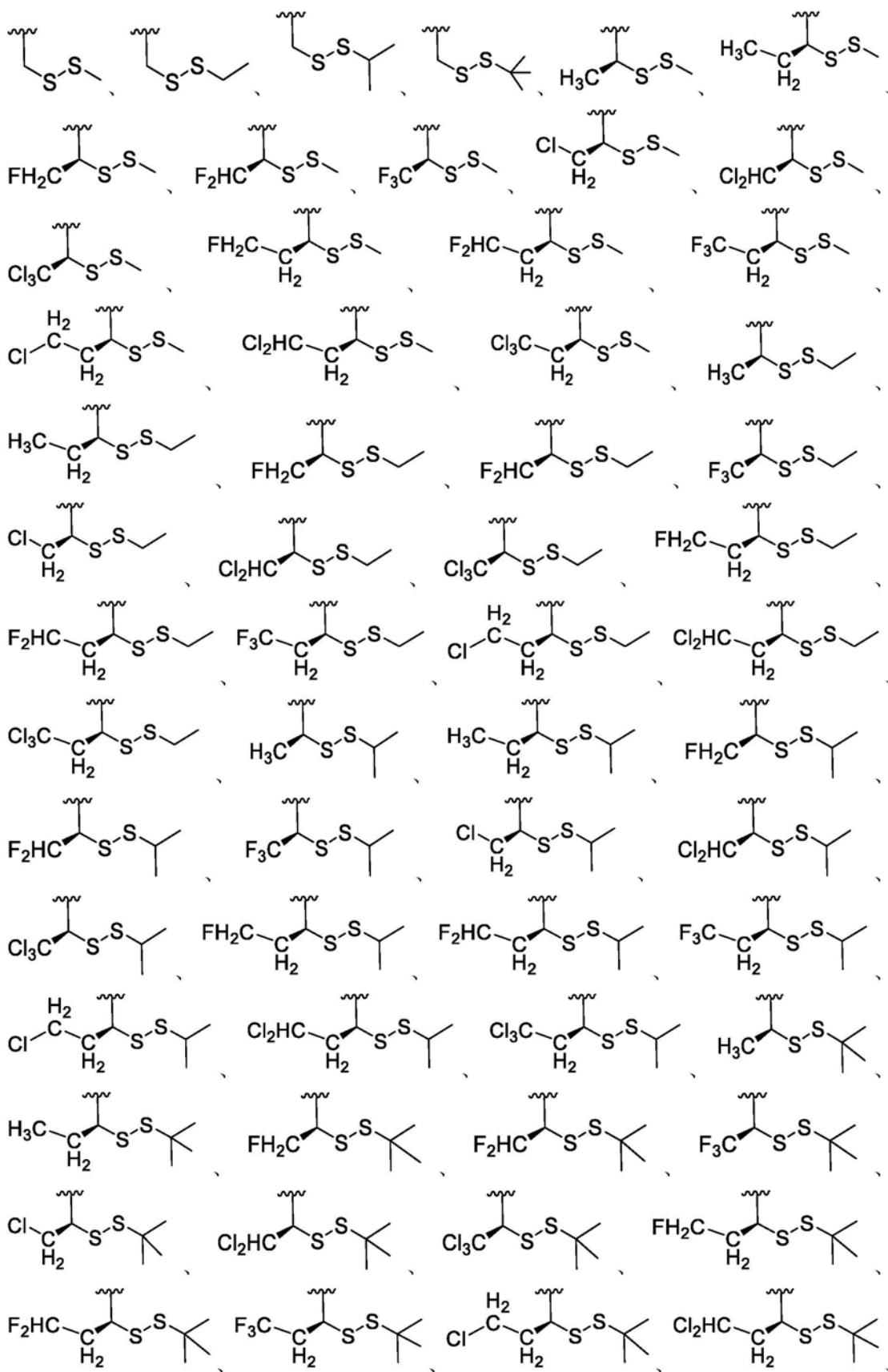
[1082]

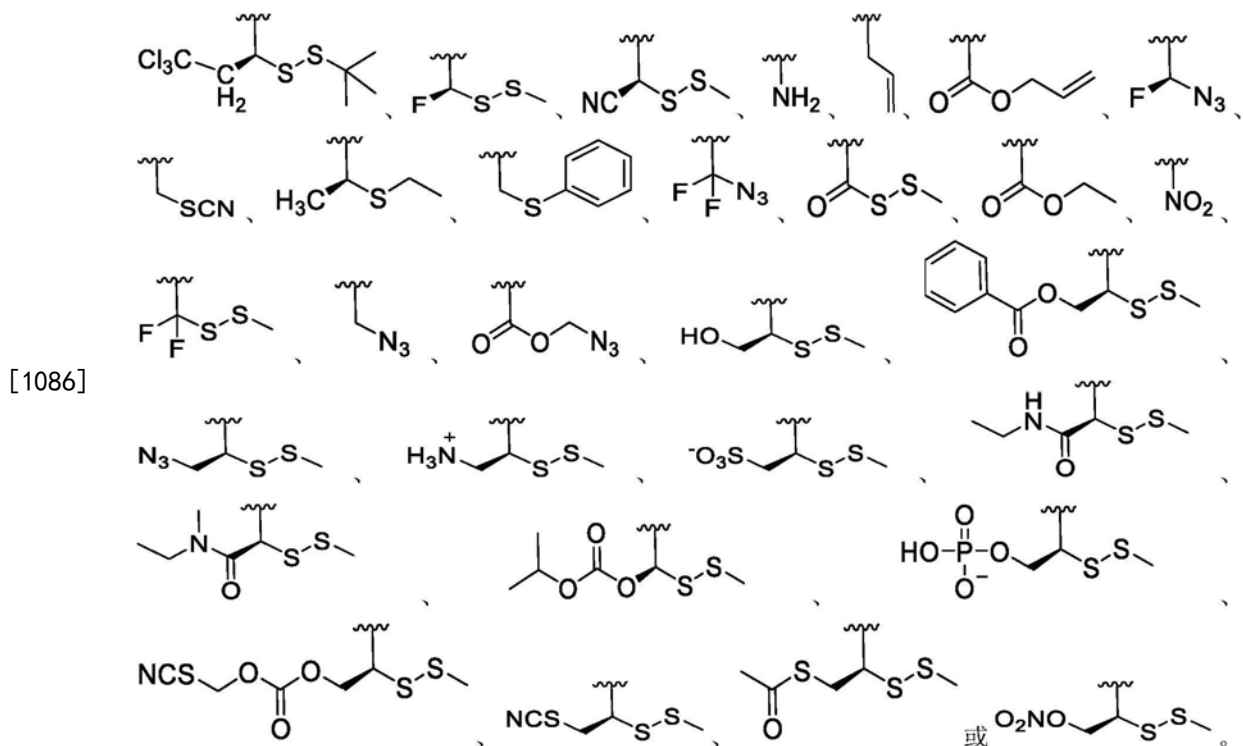




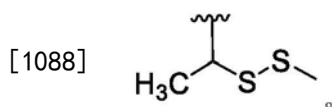
[1084] 实施例Q7.根据实施例Q1到Q2之一所述的化合物,其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:

[1085]

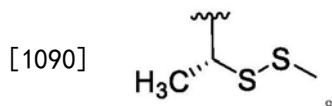




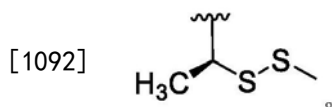
[1087] 实施例Q8.根据实施例Q1到Q2之一所述的化合物,其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



[1089] 实施例Q9.根据实施例Q1到Q2之一所述的化合物,其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



[1091] 实施例Q10.根据实施例Q1到Q2之一所述的化合物,其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



[1093] 实施例Q11.根据实施例Q1到Q10之一所述的化合物,其中R²为氢。

[1094] 实施例Q12.根据实施例Q1到Q10之一所述的化合物,其中R²为-OH。

[1095] 实施例Q13. 根据实施例Q1到Q10之一所述的化合物, 其中R²为-0-聚合酶相容性可裂解部分。

[1096] 实例Q14.根据实施例Q1到Q13之一所述的化合物,其中R¹为氢。

[1097] 实施例Q15.根据实施例Q1到Q13之一所述的化合物,其中R¹为单磷酸酯部分。

[1098] 实施例Q16.根据实施例Q1到Q13之一所述的化合物,其中R¹为多磷酸酯部分。

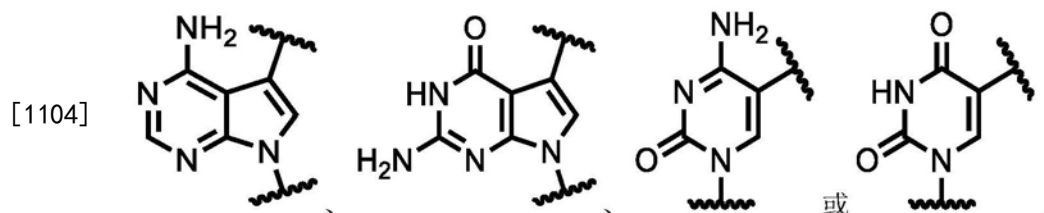
[1099] 实施例Q17.根据实施例Q1到Q13之一所述的化合物,其中R¹为三磷酸酯部分。

[1100] 实施例Q18.根据实施例Q1到Q13之一所述的化合物,其中R¹为核酸部分。

[1101] 实施例Q19. 根据实施例Q1到Q18之一所述的化合物, 其中

[1102] B为二价胞嘧啶或其衍生物、二价鸟嘌呤或其衍生物、二价腺嘌呤或其衍生物、二价胸腺嘧啶或其衍生物、二价尿嘧啶或其衍生物、二价次黄嘌呤或其衍生物、二价黄嘌呤或其衍生物、二价7-甲基鸟嘌呤或其衍生物、二价5,6-二氢尿嘧啶或其衍生物、二价5-甲基胞嘧啶或其衍生物或二价5-羟甲基胞嘧啶或其衍生物。

[1103] 实施例Q20. 根据实施例Q19所述的化合物, 其中B为



[1105] 实施例Q21. 根据实施例Q1到Q20之一所述的化合物, 其中 R^{100} 为 $-SR^{102}$ 。

[1106] 实施例Q22. 根据实施例Q1到Q21之一所述的化合物, 其中

[1107] L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基; 并且

[1108] R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[1109] 实施例Q23. 根据实施例Q1到Q21之一所述的化合物, 其中

[1110] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;

[1111] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;

[1112] L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基;

[1113] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基; 并且

[1114] R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基; 并且

[1115] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

[1116] 实施例Q24. 根据实施例Q1到Q21之一所述的化合物, 其中

[1117] L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基;

[1118] L^{104} 为未经取代的亚苯基; 并且

[1119] R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[1120] 实施例Q25. 根据实施例Q1到Q21之一所述的化合物, 其中

[1121] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;

[1122] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;

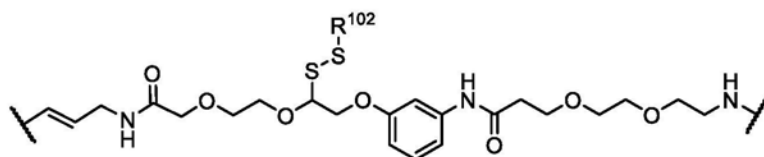
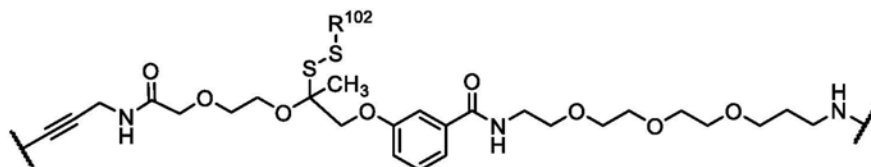
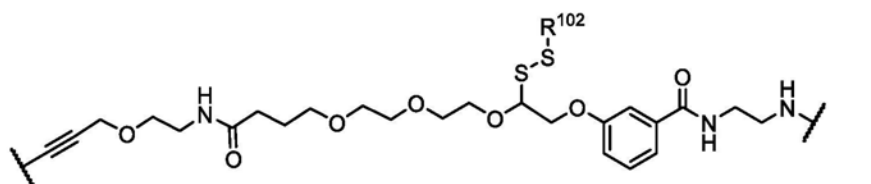
[1123] L^{104} 独立地为未经取代的亚苯基;

[1124] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基; 并且

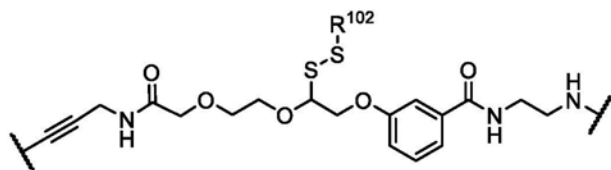
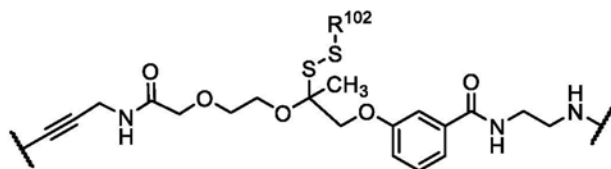
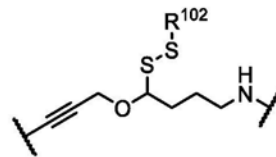
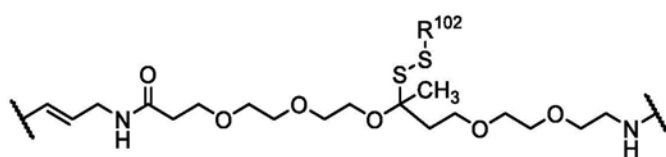
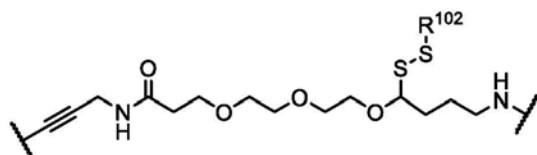
[1125] R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基;并且

[1126] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

[1127] 实施例Q26. 根据实施例Q1到Q21之一所述的化合物, 其中 $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为

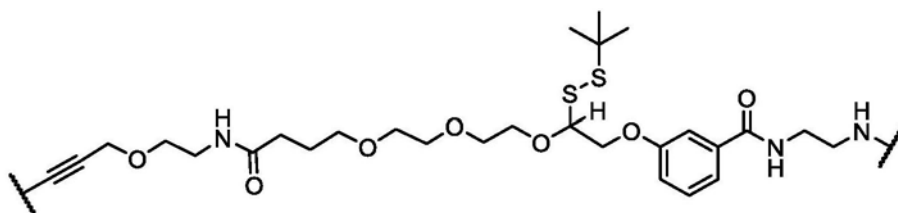


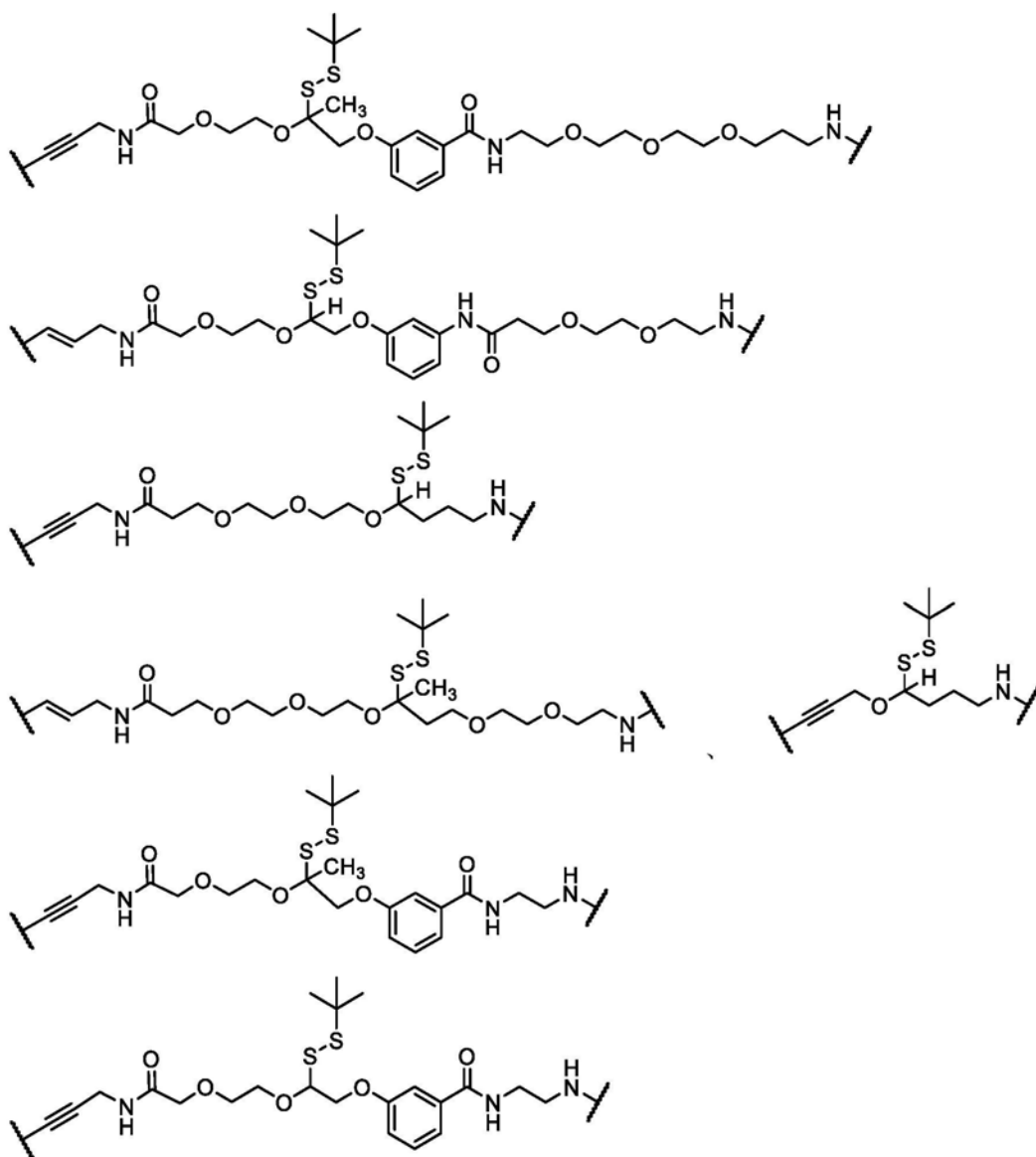
[1128]



或

[1129] 实施例Q27. 根据实施例Q1到Q21之一所述的化合物, 其中 $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为





或

[1130] 实施例Q28. 根据实施例Q1到Q20之一所述的化合物, 其中 R^{100} 为-CN。

[1131] 实施例Q29. 根据实施例Q28所述的化合物, 其中

[1132] L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基; 并且

[1133] R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[1134] 实施例Q30. 根据实施例Q28所述的化合物, 其中

[1135] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;

[1136] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;

[1137] L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基;

[1138] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基; 并且

[1139] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

[1140] 实施例Q31.根据实施例Q28所述的化合物,其中

[1141] L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基;

[1142] L^{104} 为未经取代的亚苯基;并且

[1143] R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[1144] 实施例Q32.根据实施例Q28所述的化合物,其中

[1145] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;

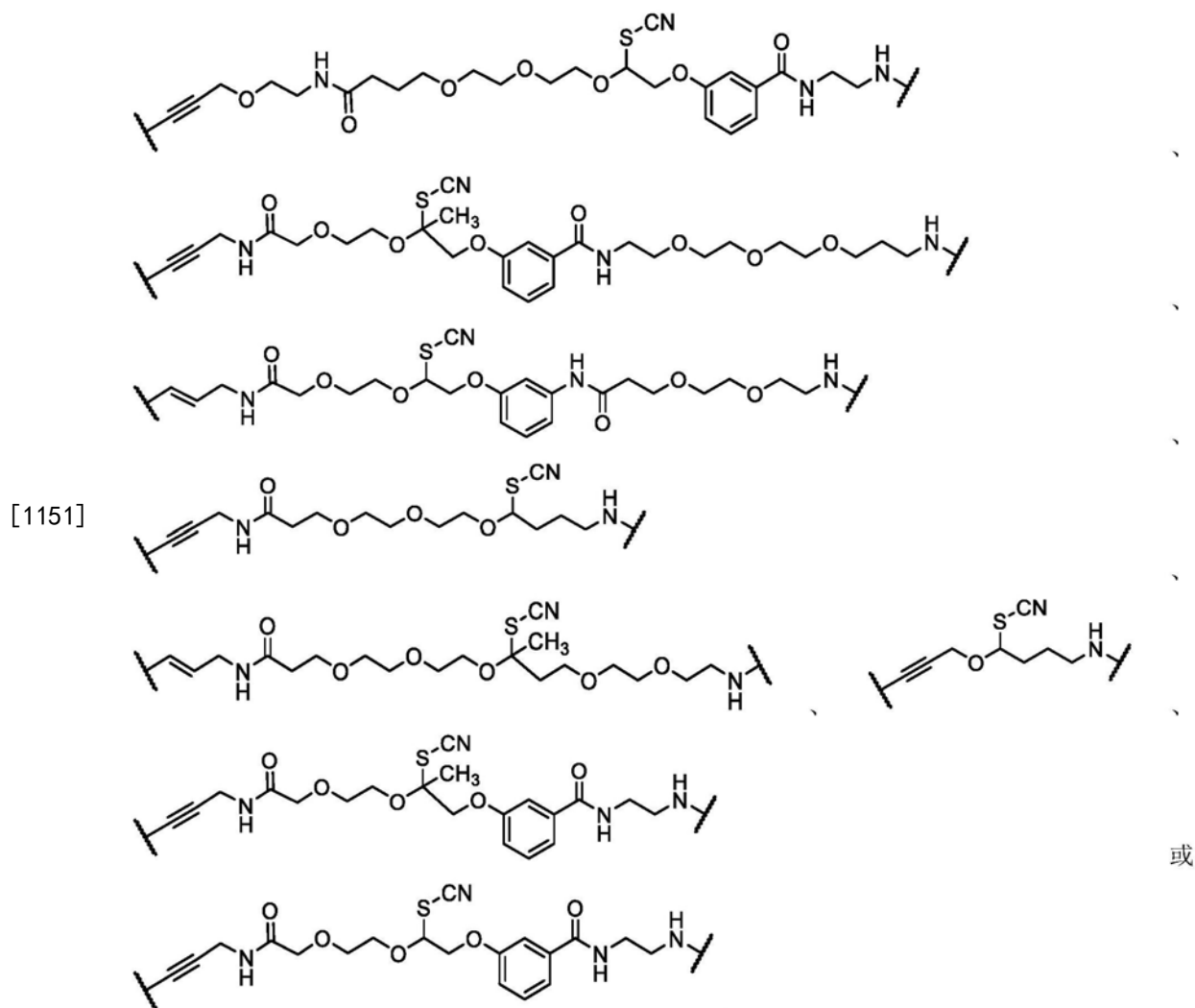
[1146] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;

[1147] L^{104} 独立地为未经取代的亚苯基;

[1148] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基;并且

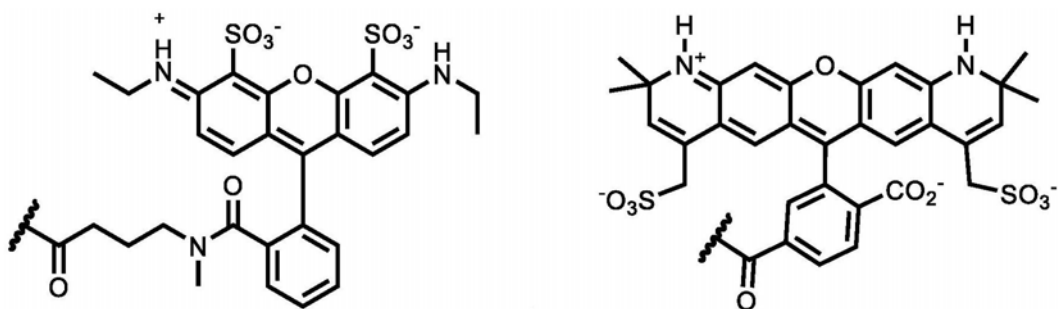
[1149] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

[1150] 实施例Q33.根据实施例Q28所述的化合物,其中-(L^{101})-OC(SCN)(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-为

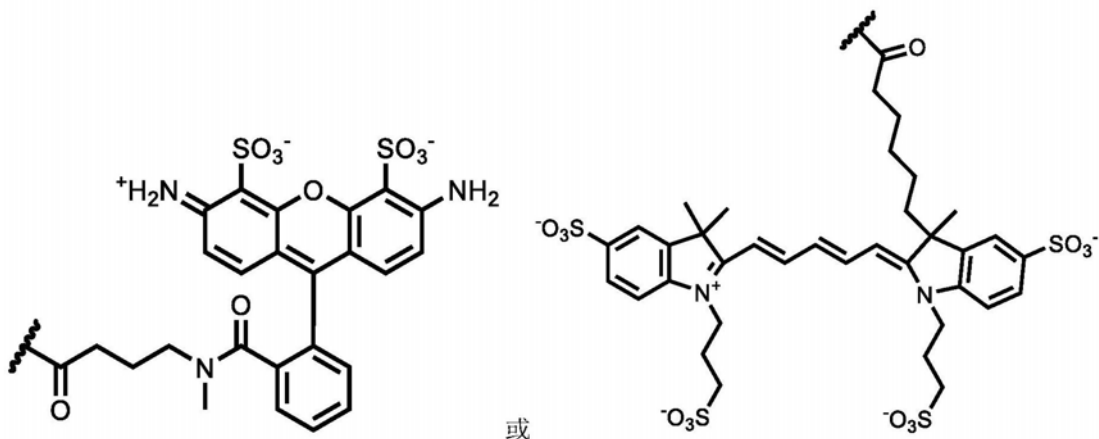


[1152] 实施例Q34. 根据实施例Q1到Q33之一所述的化合物, 其中R⁴为荧光染料部分。

[1153] 实施例Q35. 根据实施例Q1到Q33之一所述的化合物, 其中R⁴为



[1154]



[1155] 实施例Q36. 一种用于对核酸进行测序的方法, 所述方法包括:

[1156] (i) 在反应容器内用核酸聚合酶将四种不同化合物中的一种连续掺入引物中以产生延伸链, 其中所述引物与所述核酸杂交, 并且其中所述四种不同化合物中的每一种包括独特的可检测标记;

[1157] (ii) 检测每种掺入的化合物的所述独特的可检测标记, 以由此鉴定所述延伸链中的每种掺入的化合物, 由此对所述核酸进行测序,

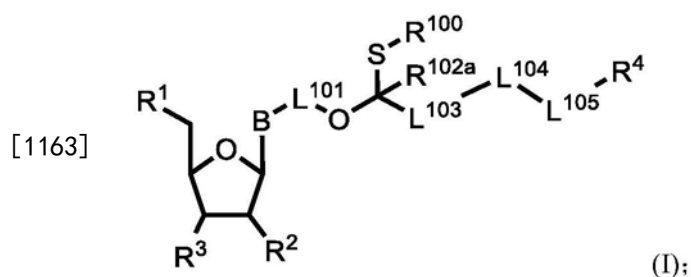
[1158] 其中所述四种不同化合物中的每种化合物独立地为根据实施例Q1到Q35之一所述的化合物。

[1159] 实施例Q37. 一种将化合物掺入引物中的方法, 所述方法包括: 在反应容器内组合聚合酶、与核酸模板杂交的引物以及化合物; 以及使所述聚合酶将所述化合物掺入所述引物中, 由此形成延伸的引物, 其中所述化合物为根据实施例Q1到Q35之一所述的化合物。

[1160] 实施例Q38. 一种核酸聚合酶复合物, 其包括核酸聚合酶, 其中所述核酸聚合酶与根据实施例Q1到Q35之一所述的化合物结合。

[1161] V. 另外的实施例

[1162] 实施例1. 一种化合物, 其具有以下式:



[1164] 其中

[1165] B为二价核碱基；

[1166] R^1 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 NHNH_2 、 ONH_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基、5'-核苷保护基、单磷酸酯部分、多磷酸酯部分或核酸部分；并且

[1167] R^2 和 R^3 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 NHNH_2 、 ONH_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基；或聚合酶相容性可裂解部分或-O-聚合酶相容性可裂解部分；

[1168] L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基；

[1169] R^{100} 为 $-\text{SR}^{102}$ 或 $-\text{CN}$ ；

[1170] R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 NHNH_2 、 ONH_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基；并且

[1171] R^4 为可检测部分。

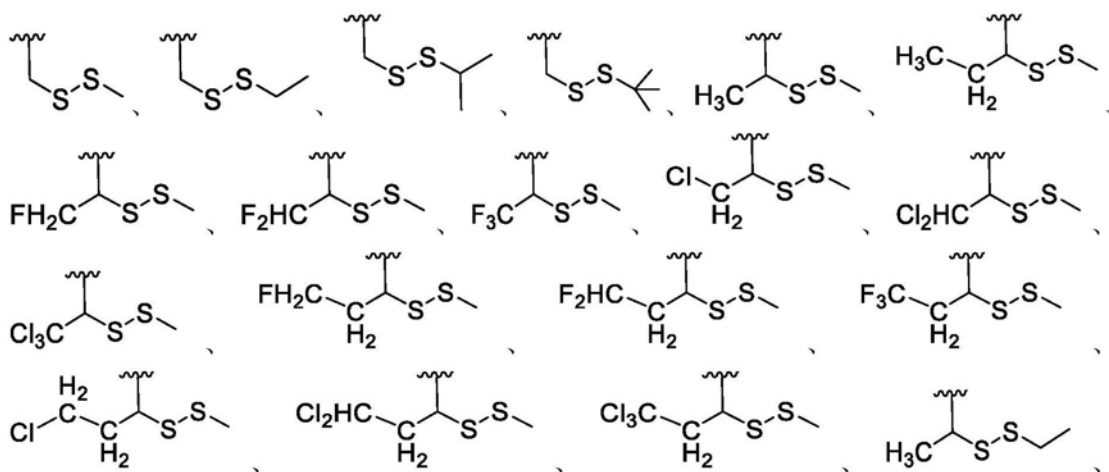
[1172] 实施例2. 根据实施例1所述的化合物，其中 R^3 为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

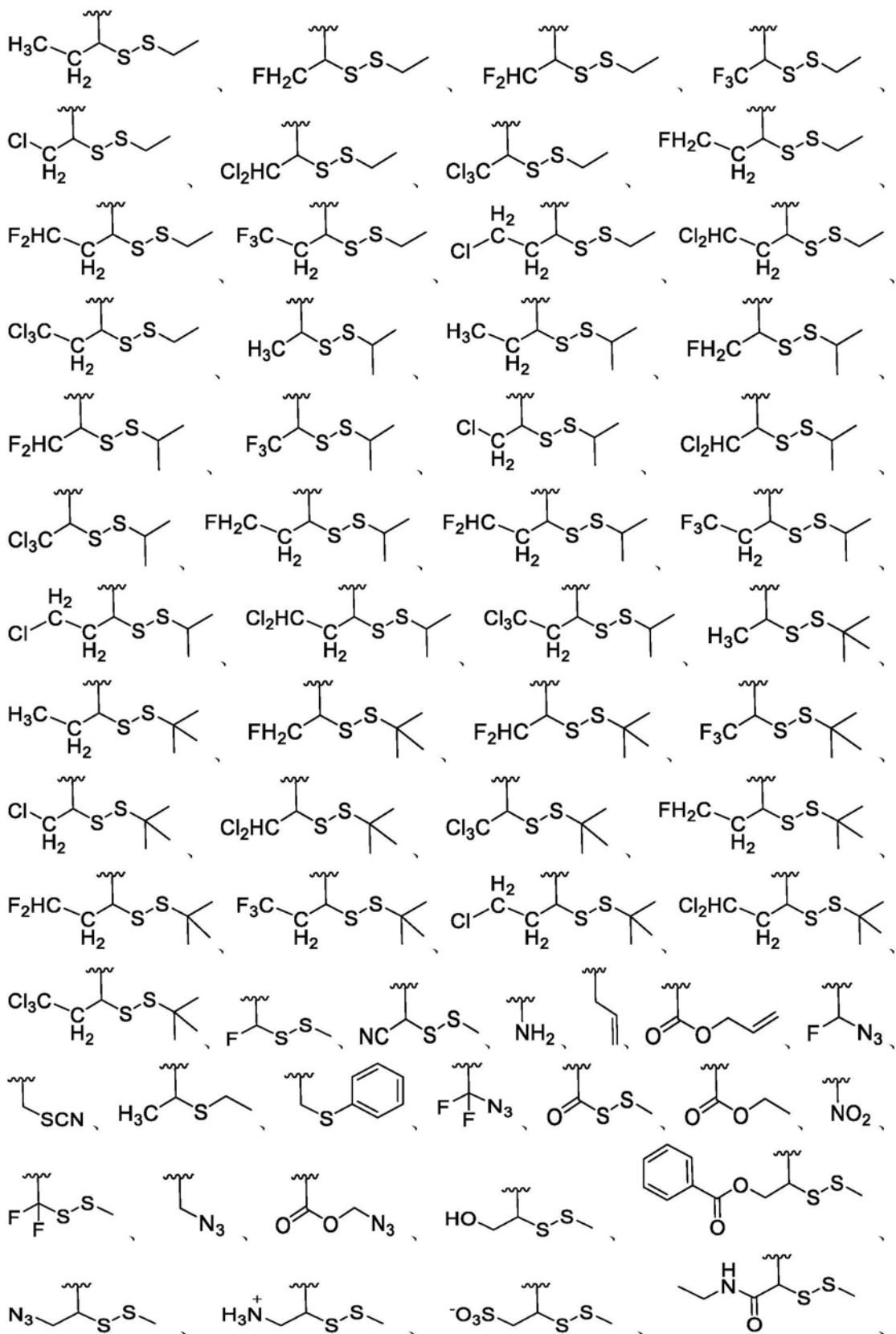
[1173] 实施例3. 根据实施例1到2之一所述的化合物，其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为-（经取代的或未经取代的亚烷基）-SS-（未经取代的烷基）。

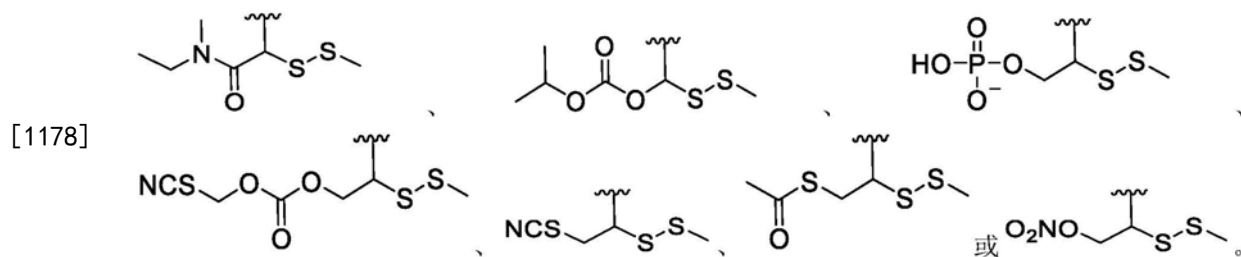
[1174] 实施例4. 根据实施例1到2之一所述的化合物，其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为-（经卤基取代的或未经取代的 C_1 - C_3 亚烷基）-SS-（未经取代的 C_1 - C_4 烷基）。

[1175] 实施例5. 根据实施例1到2之一所述的化合物，其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为：

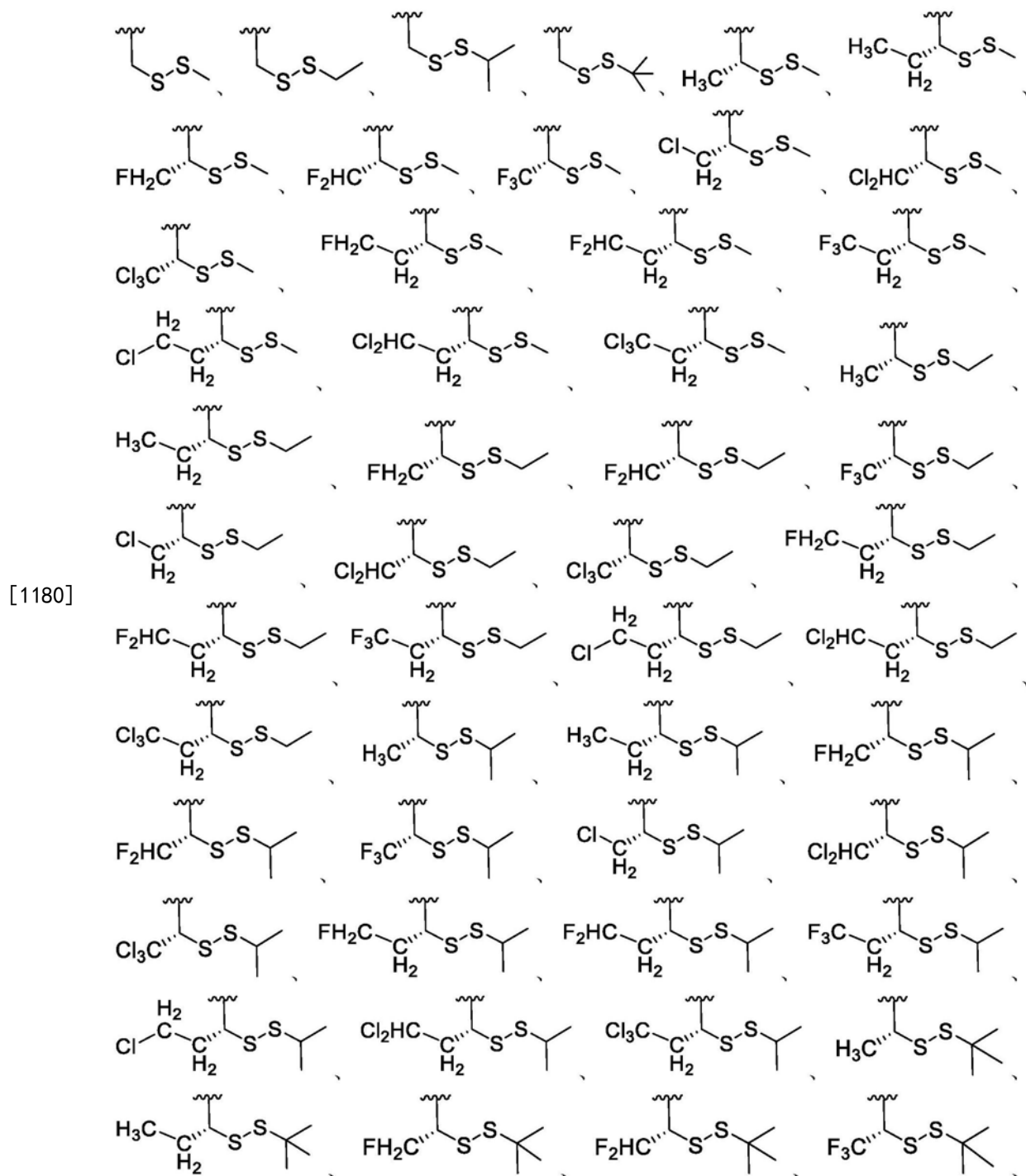
[1176]



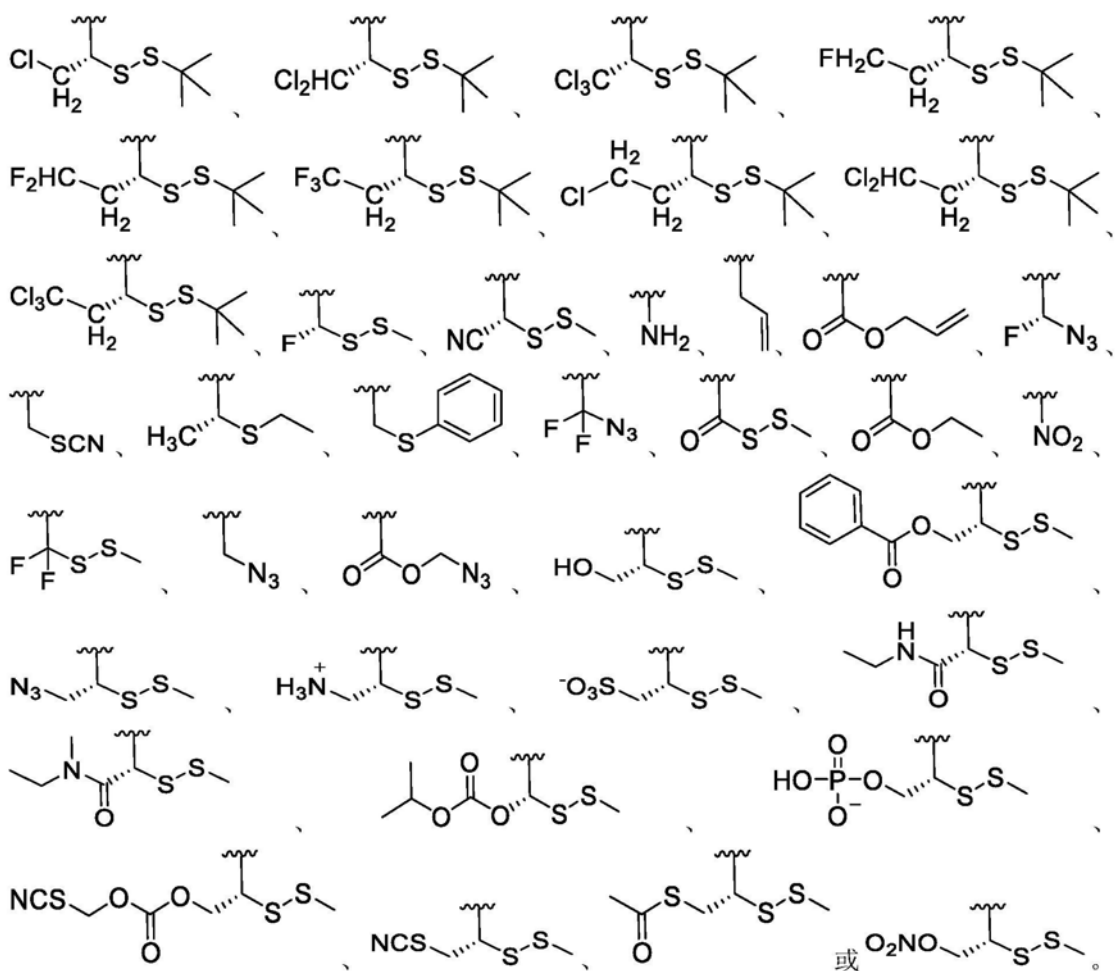




[1179] 实施例6.根据实施例1到2之一所述的化合物,其中所述-聚合酶相容性可裂解部分独立地为:

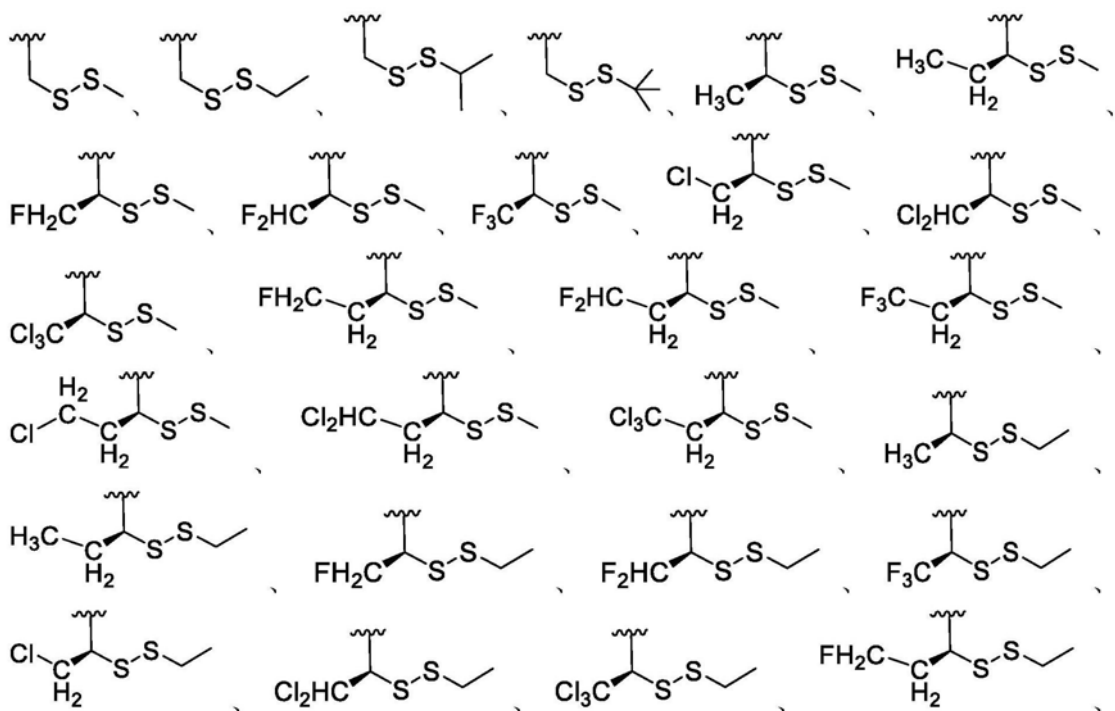


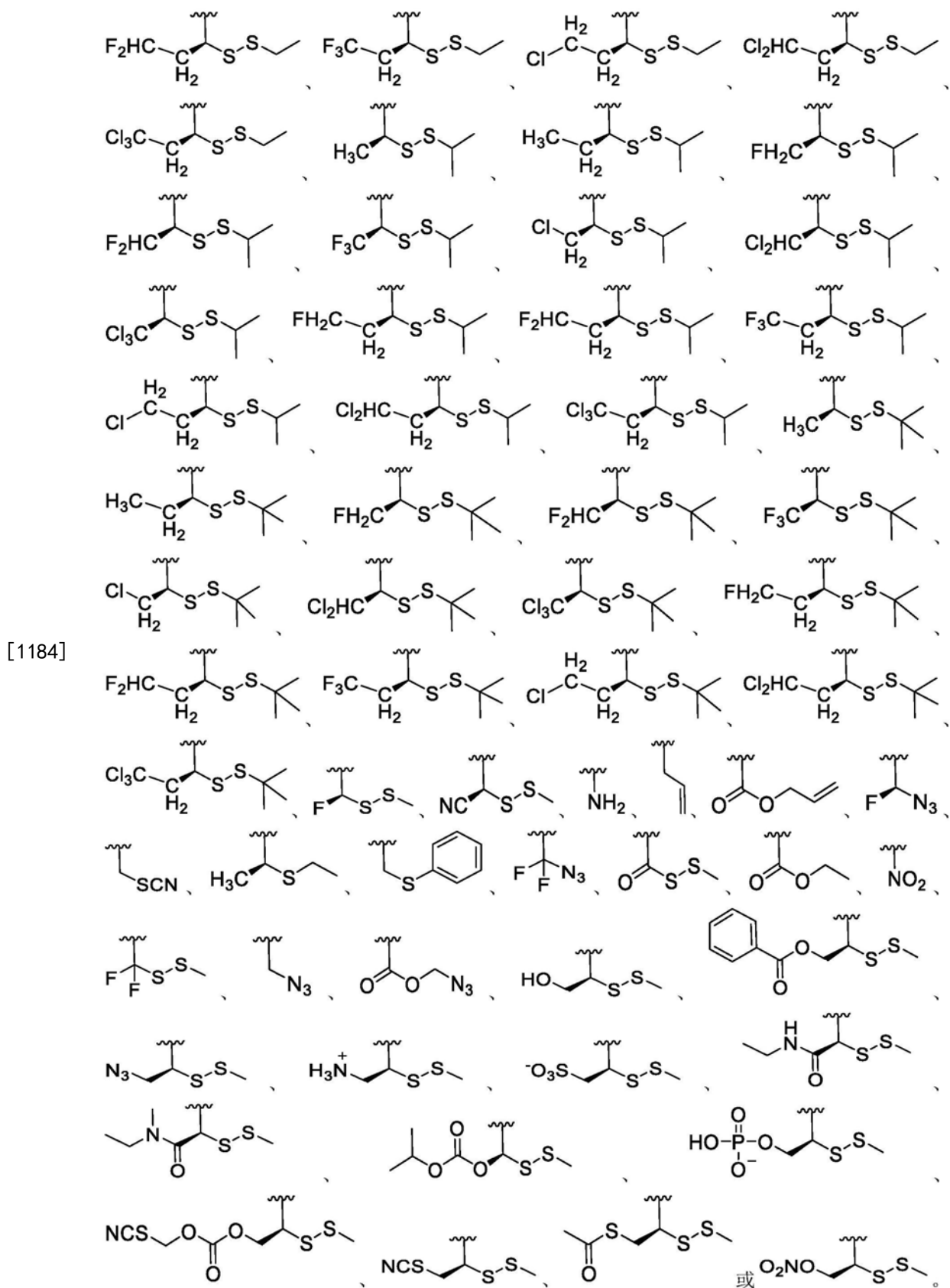
[1181]



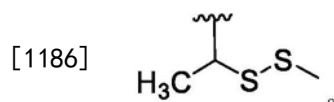
[1182] 实施例7. 根据实施例1到2之一所述的化合物, 其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:

[1183]

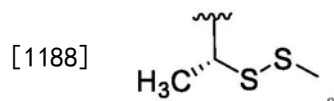




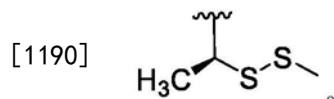
[1185] 实施例8.根据实施例1到2之一所述的化合物,其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



[1187] 实施例9. 根据实施例1到2之一所述的化合物, 其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



[1189] 实施例10. 根据实施例1到2之一所述的化合物, 其中所述聚合酶相容性可裂解部分独立地为:



[1191] 实施例11. 根据实施例1到10之一所述的化合物, 其中 R^2 为氢。

[1192] 实施例12. 根据实施例1到10之一所述的化合物, 其中 R^2 为-OH。

[1193] 实施例13. 根据实施例1到10之一所述的化合物, 其中 R^2 为-O-聚合酶相容性可裂解部分。

[1194] 实施例14. 根据实施例1到13之一所述的化合物, 其中 R^1 为氢。

[1195] 实施例15. 根据实施例1到13之一所述的化合物, 其中 R^1 为单磷酸酯部分。

[1196] 实施例16. 根据实施例1到13之一所述的化合物, 其中 R^1 为多磷酸酯部分。

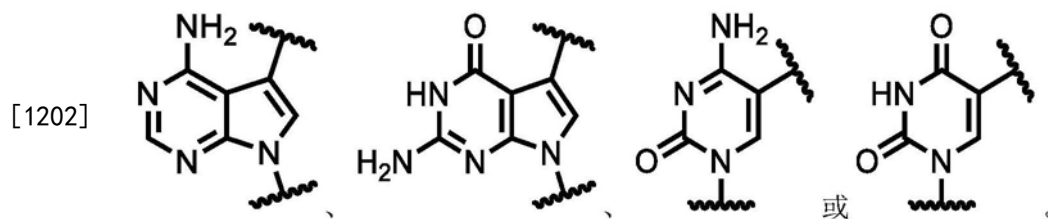
[1197] 实施例17. 根据实施例1到13之一所述的化合物, 其中 R^1 为三磷酸酯部分。

[1198] 实施例18. 根据实施例1到13之一所述的化合物, 其中 R^1 为核酸部分。

[1199] 实例19. 根据实施例1到18之一所述的化合物, 其中

[1200] B为二价胞嘧啶或其衍生物、二价鸟嘌呤或其衍生物、二价腺嘌呤或其衍生物、二价胸腺嘧啶或其衍生物、二价尿嘧啶或其衍生物、二价次黄嘌呤或其衍生物、二价黄嘌呤或其衍生物、二价7-甲基鸟嘌呤或其衍生物、二价5,6-二氢尿嘧啶或其衍生物、二价5-甲基胞嘧啶或其衍生物或二价5-羟甲基胞嘧啶或其衍生物。

[1201] 实施例20. 根据实施例19所述的化合物, 其中B为



[1203] 实施例21. 根据实施例1到20之一所述的化合物, 其中 R^{100} 为-SR¹⁰²。

[1204] 实施例22. 根据实施例1到21之一所述的化合物, 其中:

[1205] L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基; 并且

[1206] R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[1207] 实施例23. 根据实施例1到21之一所述的化合物, 其中

[1208] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20

元亚杂烷基；

[1209] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基；

[1210] L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基；

[1211] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基；并且

[1212] R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基；并且

[1213] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

[1214] 实施例24. 根据实施例1到21之一所述的化合物，其中

[1215] L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基；

[1216] L^{104} 为未经取代的亚苯基；并且

[1217] R^{102} 和 R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[1218] 实施例25. 根据实施例1到21之一所述的化合物，其中

[1219] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基；

[1220] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基；

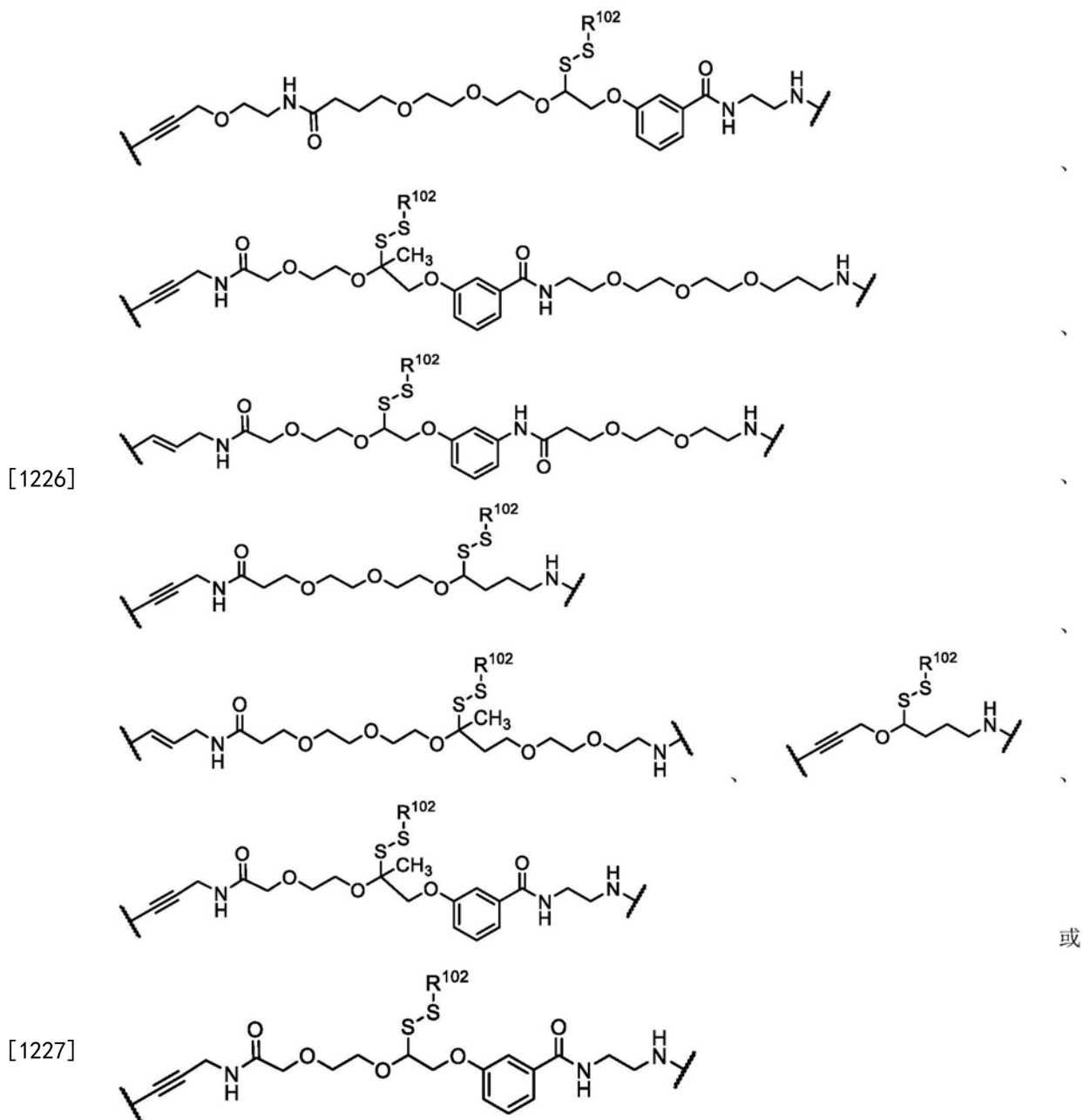
[1221] L^{104} 独立地为未经取代的亚苯基；

[1222] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基；

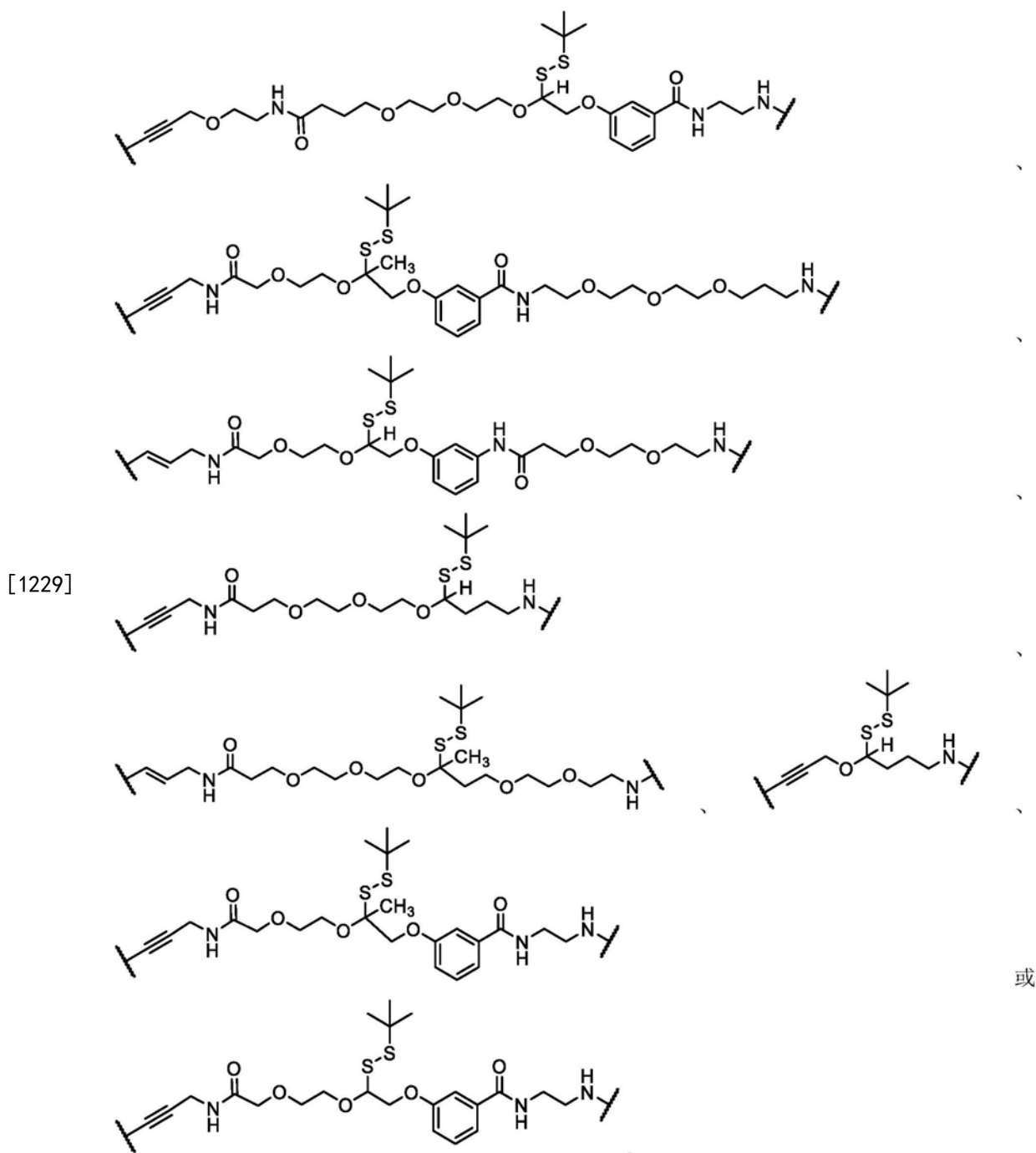
[1223] R^{102} 为未经取代的 C_1 - C_4 烷基；并且

[1224] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

[1225] 实施例26. 根据实施例1到21之一所述的化合物，其中 - (L^{101}) - OC(SSR¹⁰²) (R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105}) - 为



[1228] 实施例27. 根据实施例1到21之一所述的化合物, 其中 $-(L^{101})-OC(SSR^{102})(R^{102a})-(L^{103})-(L^{104})-(L^{105})-$ 为



[1230] 实施例28. 根据实施例1到20之一所述的化合物, 其中 R^{100} 为-CN。

[1231] 实施例29. 根据实施例28所述的化合物, 其中B为

[1232] L^{101} 、 L^{103} 、 L^{104} 和 L^{105} 独立地为键、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基; 并且

[1233] R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[1234] 实施例30. 根据实施例28所述的化合物, 其中

[1235] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1-C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基;

[1236] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基;

[1237] L^{104} 独立地为键、经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基或经取代的或未经取代的亚苯基；

[1238] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基；并且

[1239] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

[1240] 实施例31. 根据实施例28所述的化合物，其中

[1241] L^{101} 、 L^{103} 和 L^{105} 独立地为键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基或经取代的或未经取代的亚杂芳基；

[1242] L^{104} 为未经取代的亚苯基；并且

[1243] R^{102a} 独立地为氢或未经取代的烷基。

[1244] 实施例32. 根据实施例28所述的化合物，其中

[1245] L^{101} 独立地为经取代的或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基或经取代的或未经取代的8到20元亚杂烷基；

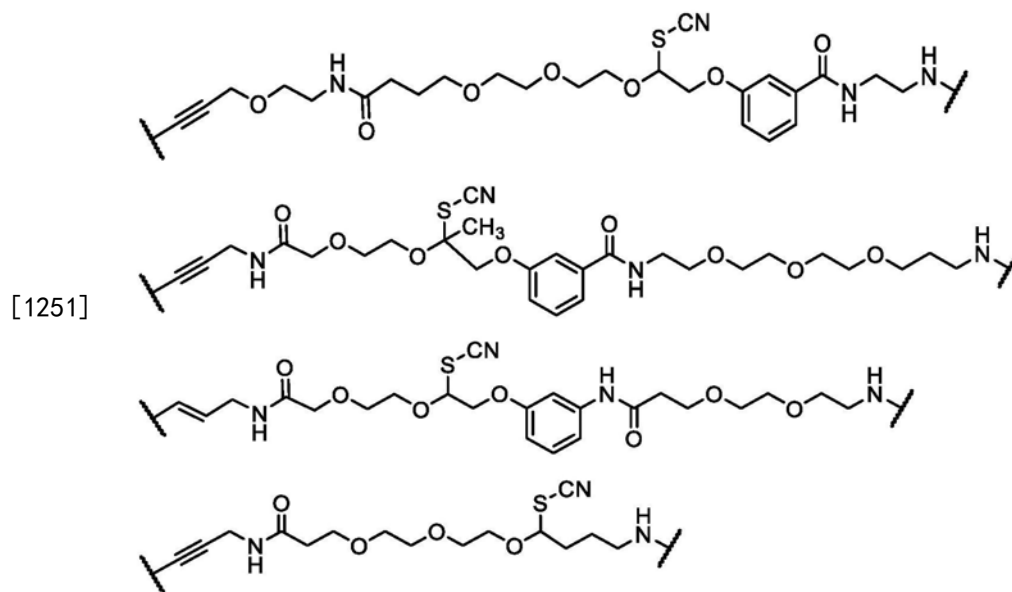
[1246] L^{103} 独立地为键或经取代的或未经取代的2到10元亚杂烷基；

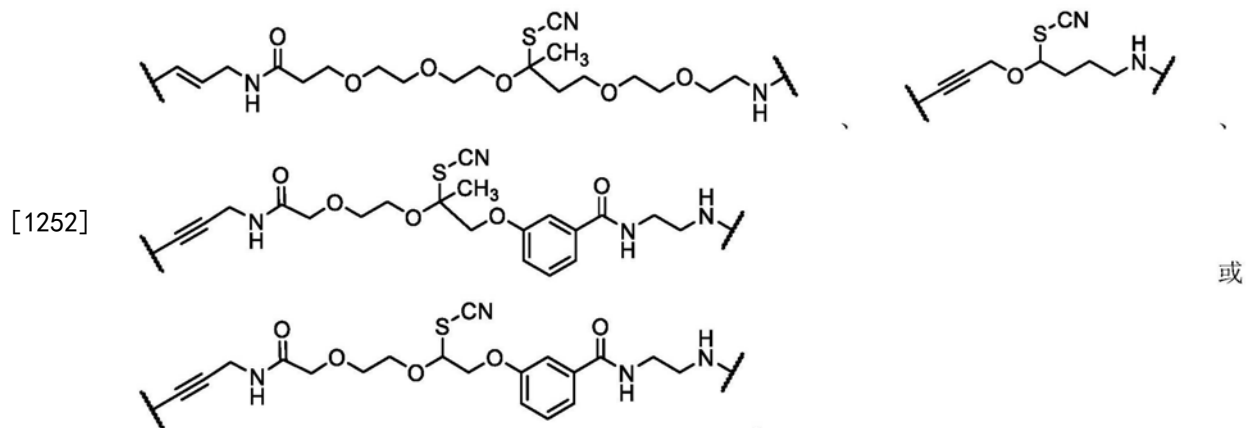
[1247] L^{104} 独立地为未经取代的亚苯基；

[1248] L^{105} 独立地为键或经取代的或未经取代的4到18元亚杂烷基；并且

[1249] R^{102a} 为氢或未经取代的甲基。

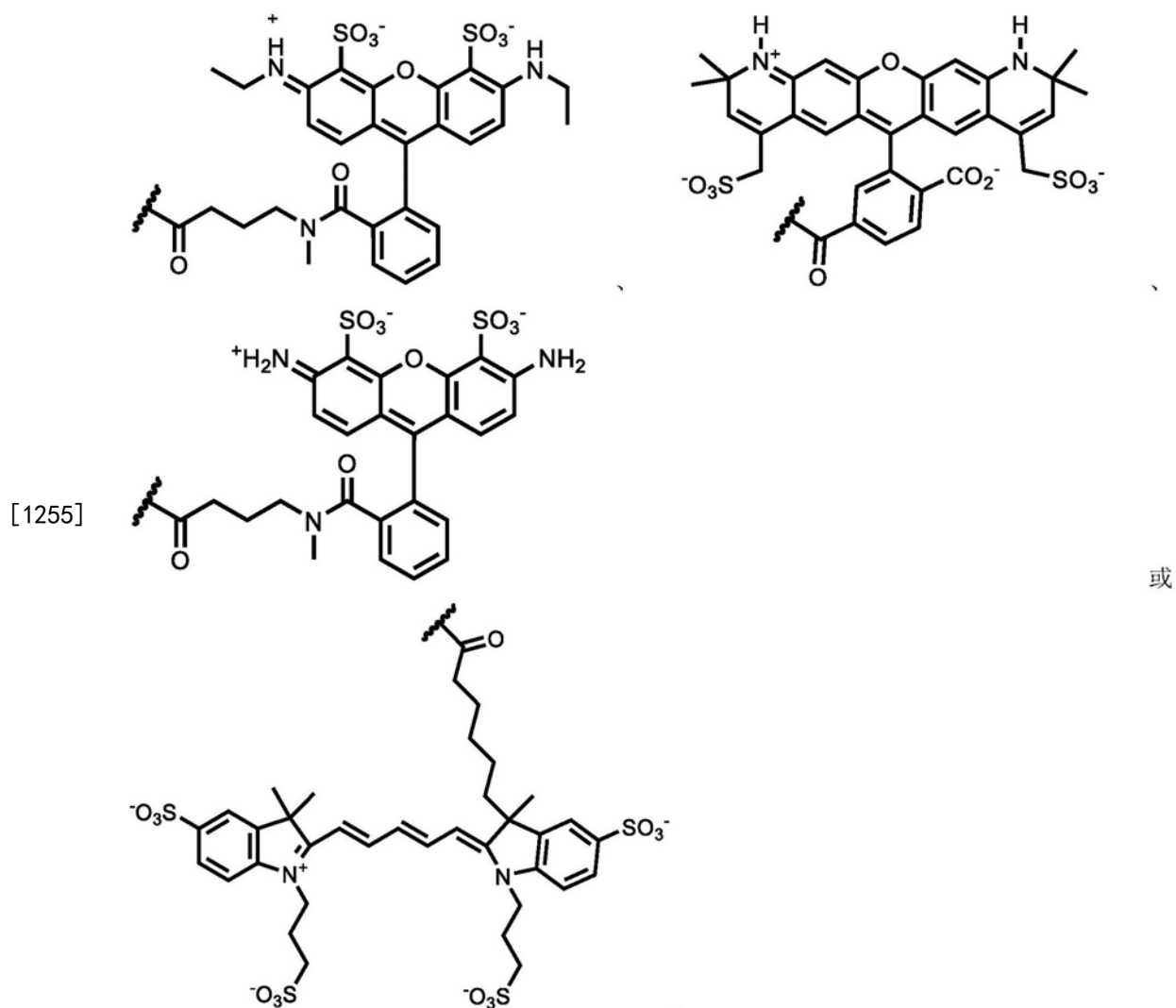
[1250] 实施例33. 根据实施例28所述的化合物，其中 - (L^{101}) - OC(SCN) (R^{102a}) - (L^{103}) - (L^{104}) - (L^{105}) - 为



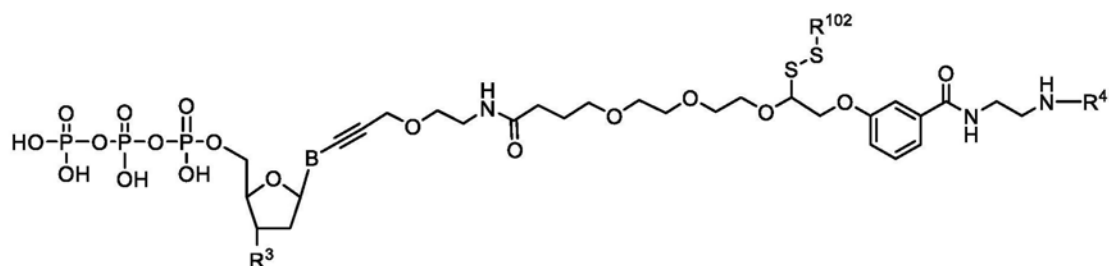


[1253] 实施例34. 根据实施例1到33之一所述的化合物, 其中 R^4 为荧光染料部分。

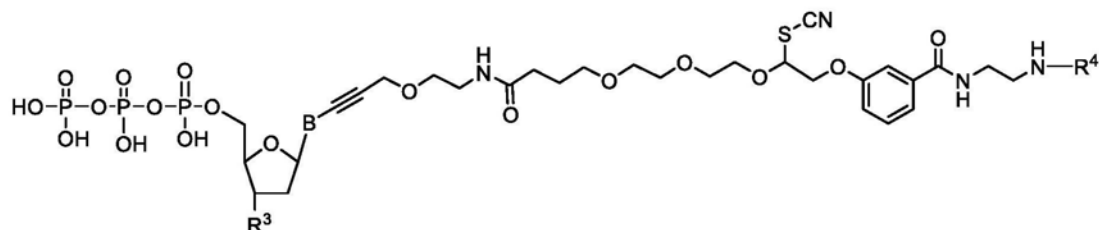
[1254] 实施例35. 根据实施例1到33之一所述的化合物, 其中 R^4 为



[1256] 实施例36. 根据实施例1到35之一所述的化合物, 其具有以下式:



[1257] 或



[1258] 其中

[1259] R³为-0-聚合酶相容性可裂解部分。

[1260] 实施例37.一种用于对核酸进行测序的方法,所述方法包括:

[1261] (i) 在反应容器内用核酸聚合酶将四种不同化合物中的一种连续掺入引物中以产生延伸链,其中所述引物与所述核酸杂交,并且其中所述四种不同化合物中的每一种包括独特的可检测标记;

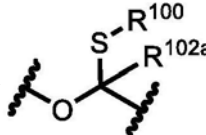
[1262] (ii) 检测每种掺入的化合物的所述独特的可检测标记,以由此鉴定所述延伸链中的每种掺入的化合物,由此对所述核酸进行测序,

[1263] 其中所述四种不同化合物中的每种化合物独立地为根据实施例1到36之一所述的化合物。

[1264] 实施例38.一种将化合物掺入引物中的方法,所述方法包括:在反应容器内组合聚合酶、与核酸模板杂交的引物以及化合物;以及使所述聚合酶将所述化合物掺入所述引物中,由此形成延伸的引物,其中所述化合物为根据实施例1到36之一所述的化合物。

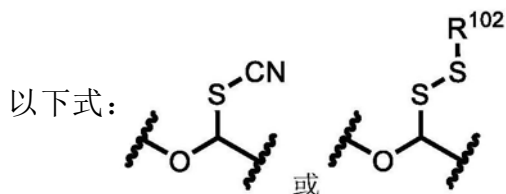
[1265] 实施例39.一种核酸聚合酶复合物,其包括核酸聚合酶,其中所述核酸聚合酶与根据实施例1到36之一所述的化合物结合。

[1266] 实施例40.一种经修饰的核苷酸或核苷,所述核苷酸或核苷包括具有3'-0-聚合酶相容性可裂解部分的糖部分和经由共价接头连接到可检测部分的碱基,其中所述共价接头

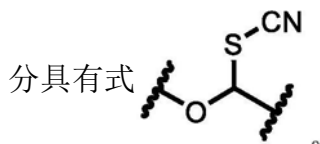
包含具有式  的硫代触发物部分,其中R¹⁰⁰为-SR¹⁰²或-CN;R¹⁰²和R^{102a}独立地为

氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基。

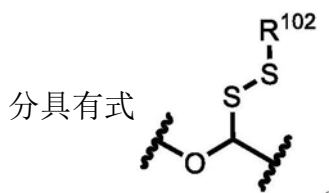
[1267] 41.根据实施例40所述的经修饰的核苷酸或核酸,其中所述硫代触发物部分具有



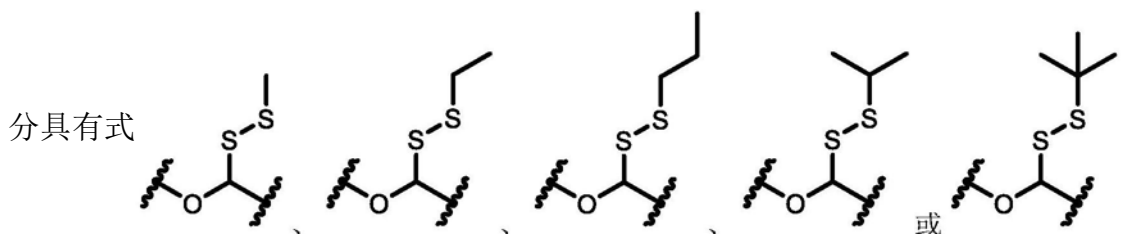
[1268] 实施例42. 根据实施例40所述的经修饰的核苷酸或核苷, 其中所述硫代触发物部



[1269] 实施例43. 根据实施例40所述的经修饰的核苷酸或核苷, 其中所述硫代触发物部



[1270] 实施例44. 根据实施例40所述的经修饰的核苷酸或核苷, 其中所述硫代触发物部



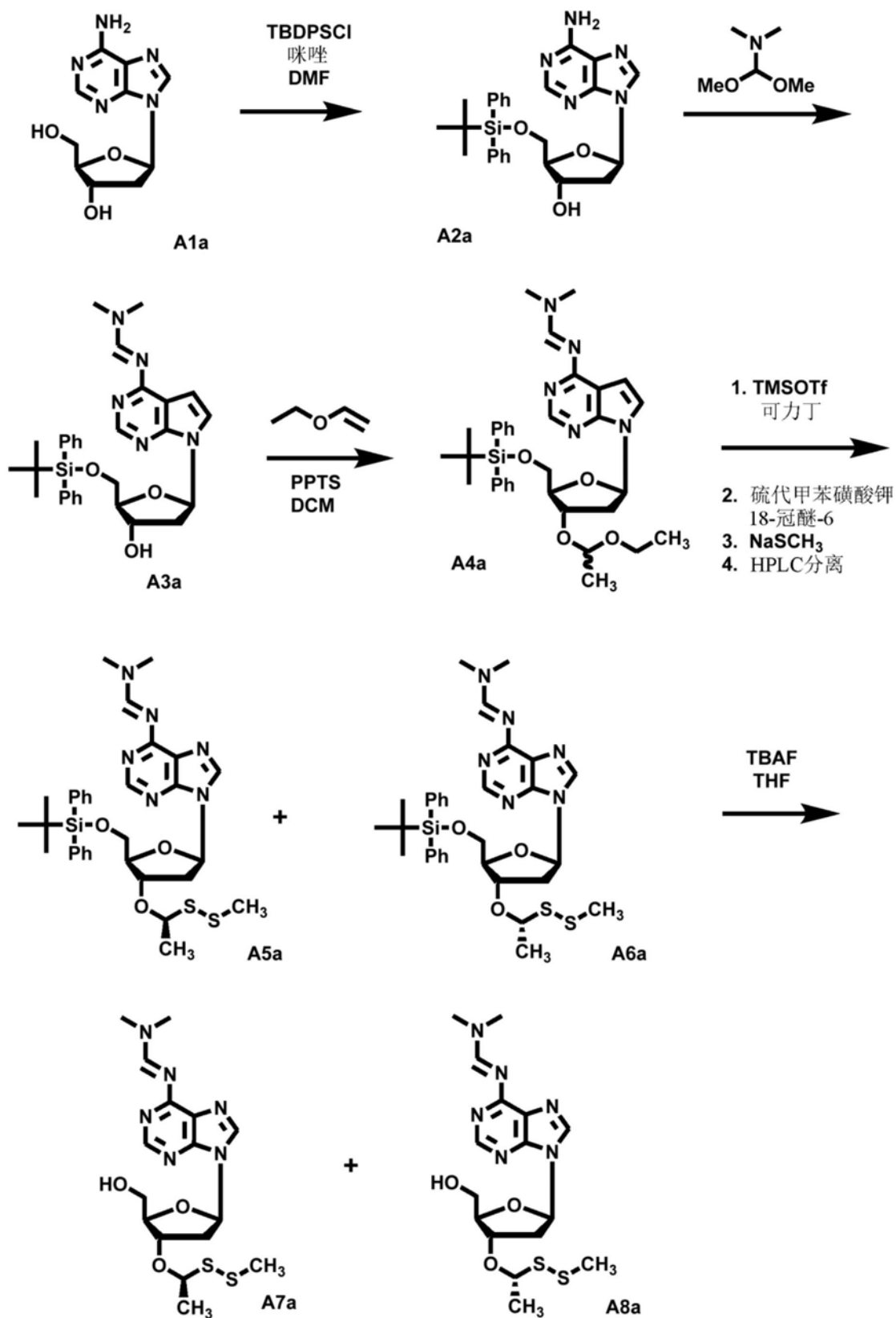
[1271] 实例

[1272] 实例1. 标记核苷的合成。

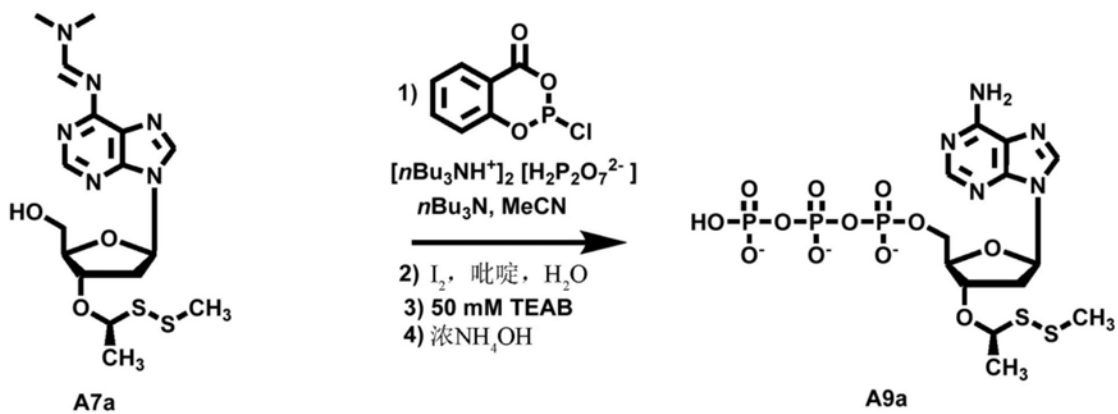
[1273] DNA测序是生物和医学研究的基本工具; 它是用于个性化精准医疗范式的必不可少的技术。通过选择性掺入和检测双脱氧核苷酸来确定核酸序列的桑格测序 (Sanger sequencing) 使得能够绘制第一人类参考基因组。虽然此方法对于验证较新的测序技术仍然有用, 但使用桑格方法对基因组进行测序和组装是一项昂贵且费力的工作, 需要专门的设备和专业知识。某些新的测序方法通过同时对数百万个核酸片段进行测序, 使得测序相关成本下降50,000倍。

[1274] 传统的合成测序 (SBS) 方法采用连续掺入和检测标记的核苷酸类似物。例如, 高通量SBS技术使用可裂解的荧光核苷酸可逆终止子 (NRT) 测序化学。这些可裂解的荧光NRT是基于以下原理设计的: 四种核苷酸 (A、C、G、T和/或U) 中的每种核苷酸都通过将独特的可裂解荧光团附接到核碱基的特定位置并用小的可逆部分 (本文也称为可逆终止子) 封闭核苷酸糖的3'-OH基团, 使得其仍然被DNA聚合酶识别为底物。当检测到荧光团信号时, 可逆终止子在核苷酸掺入之后暂时停止聚合酶反应。在掺入和信号检测之后, 荧光团和可逆终止子被裂解, 以在下一个循环中恢复聚合酶反应。需要在标记核苷酸的有效掺入、去除所有掺入标记的有效裂解和下一个核苷酸的有效掺入之间找到平衡。本文描述了提高合成测序 (SBS) 循环中核苷酸性能的优化的核苷酸结构和合成方案。

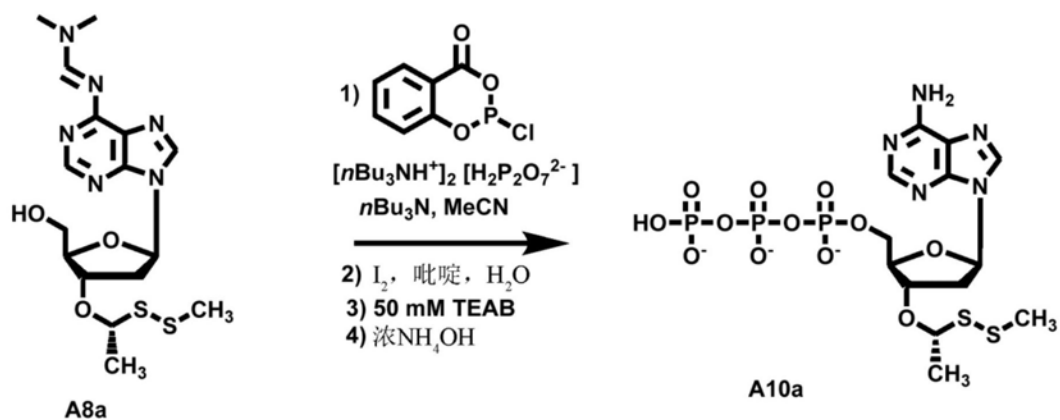
[1275] 方案1. 2MeSS_CHCH3_dATP方案的第1部分



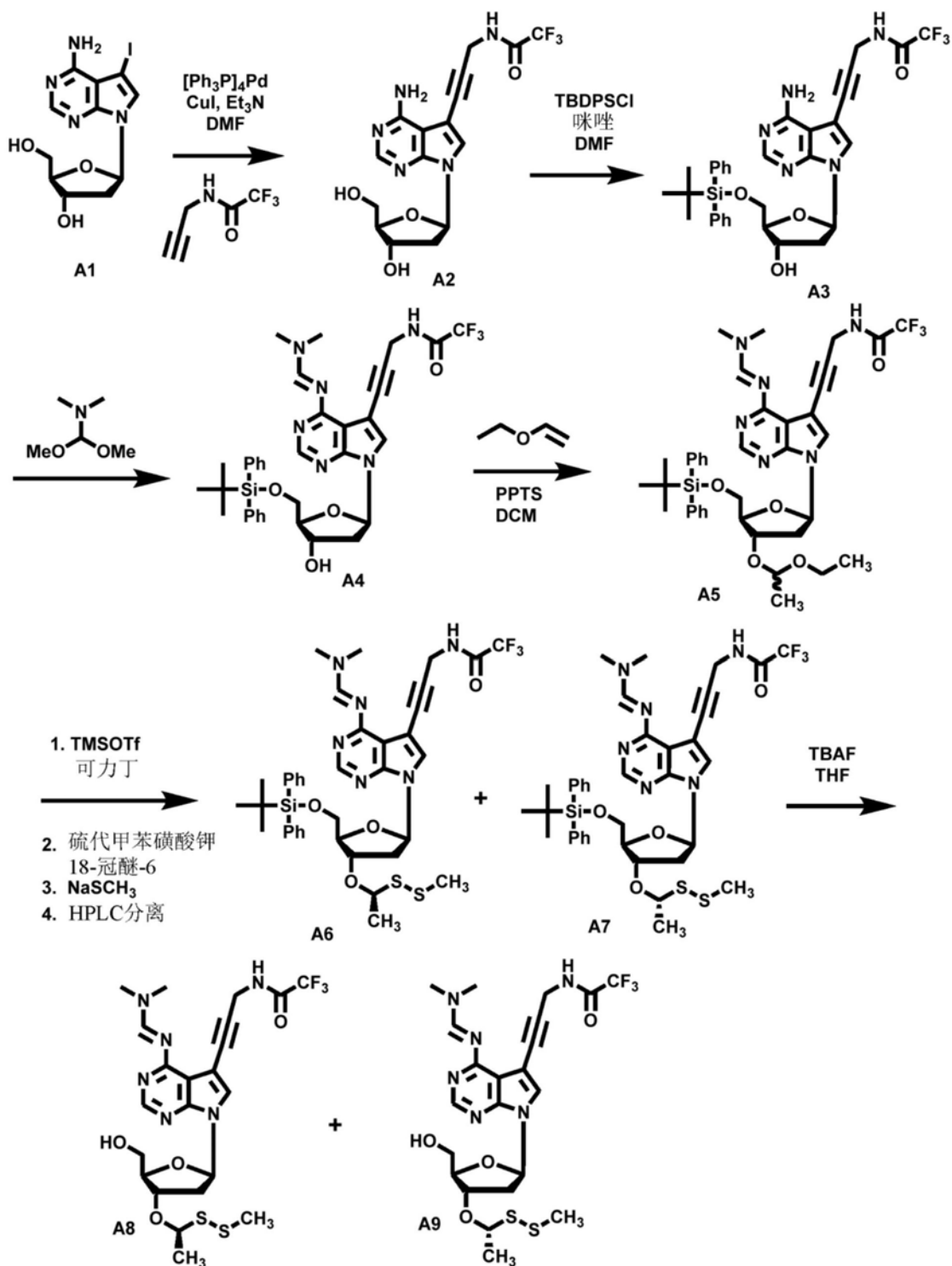
[1277] 方案2. 2MeSS_CHCH3_dATP方案的第2部分



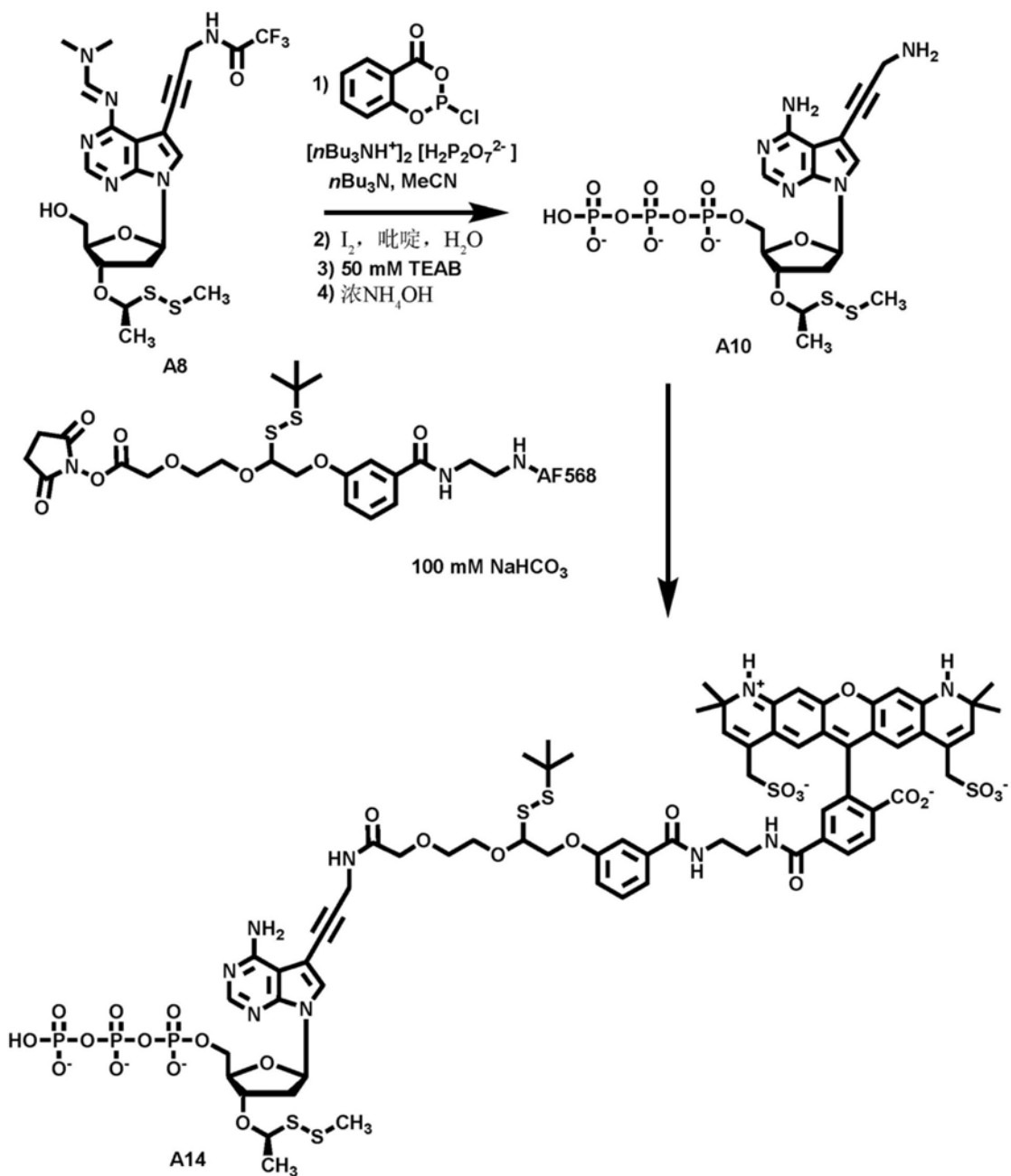
[1278]



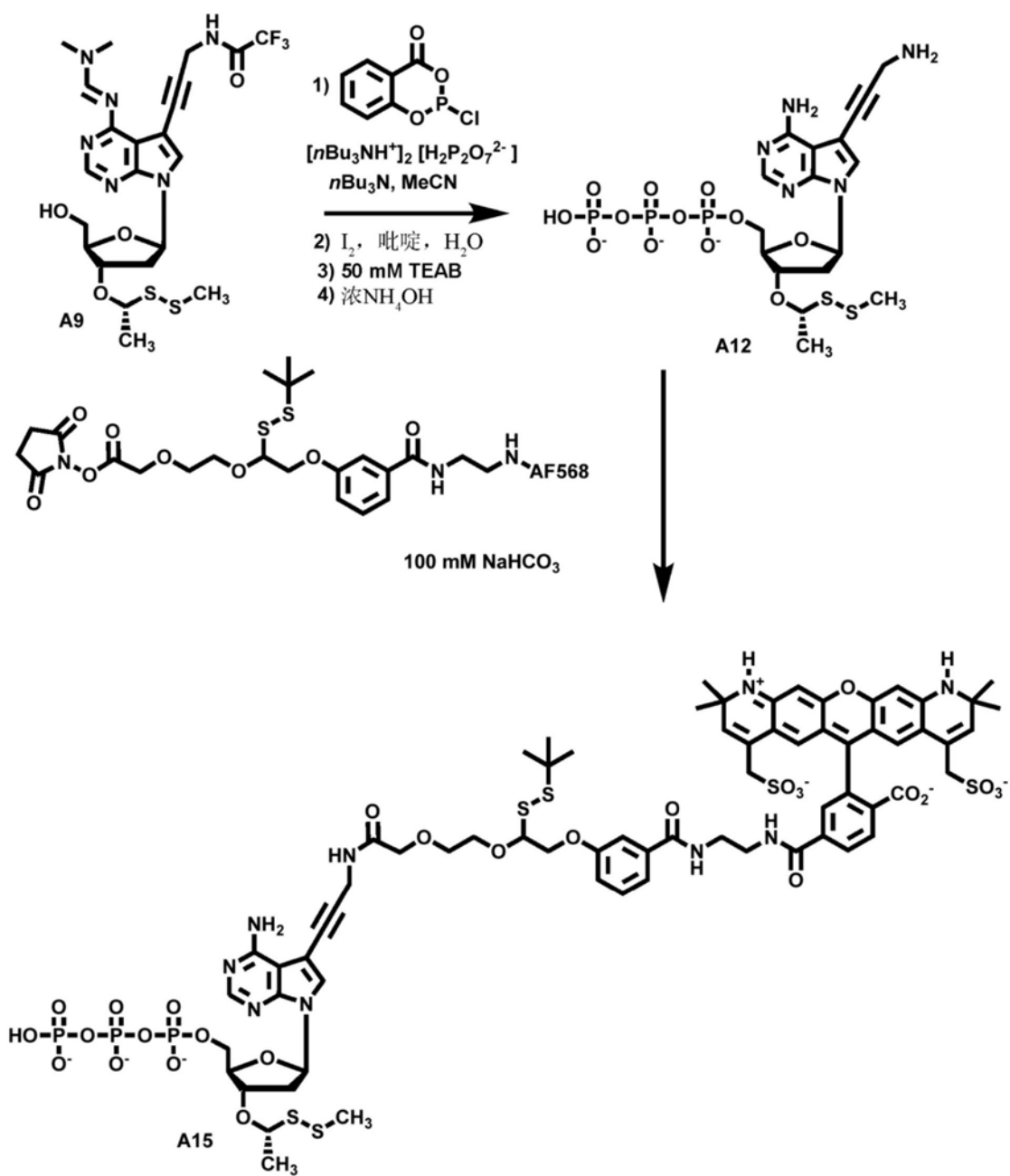
[1279] 方案3. 3MeSS_CHCH3_dATP_含硫代触发物接头方案的第1部分



[1281] 方案4. 3MeSS_CHCH3_dATP_含硫代触发物接头方案的第2部分

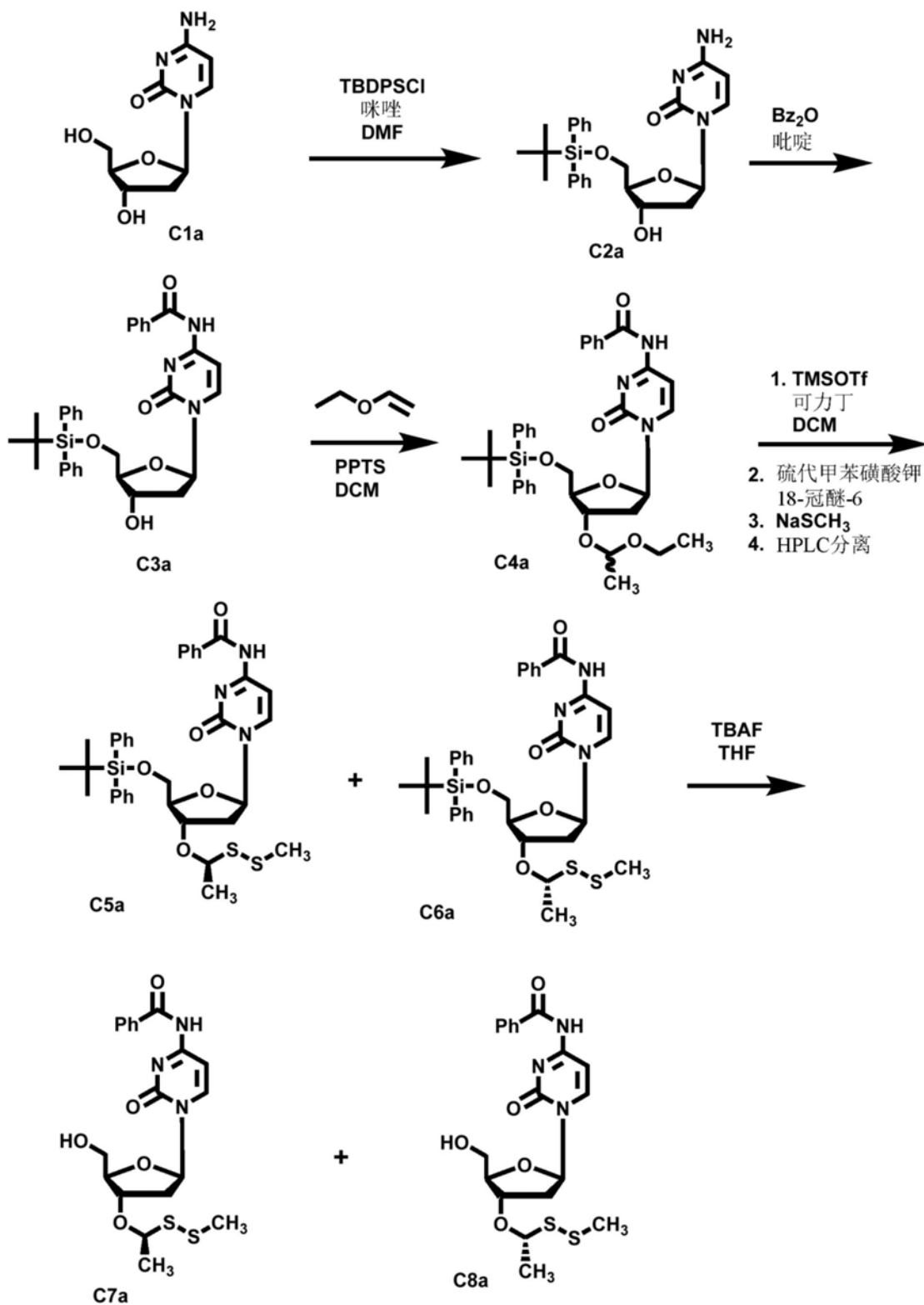


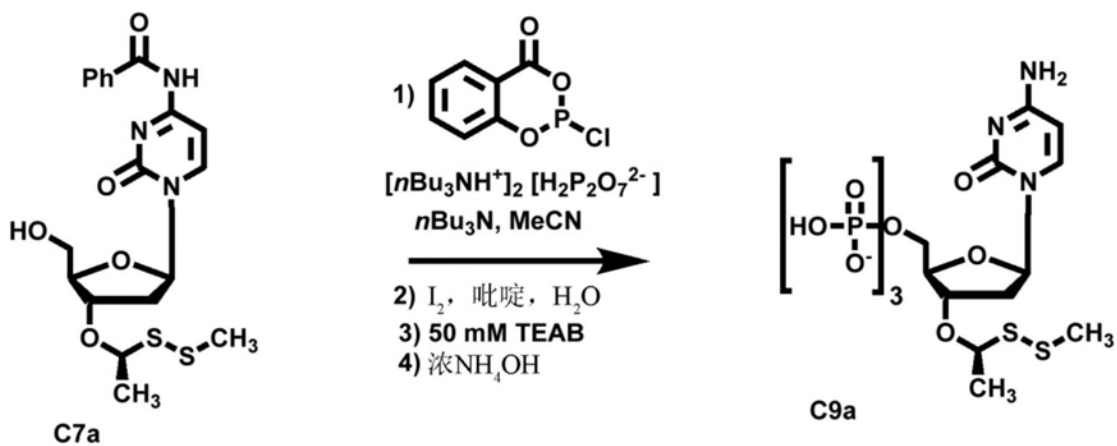
[1283] 方案5. 3MeSS_CHCH3_dATP_含硫代触发物接头方案的第3部分



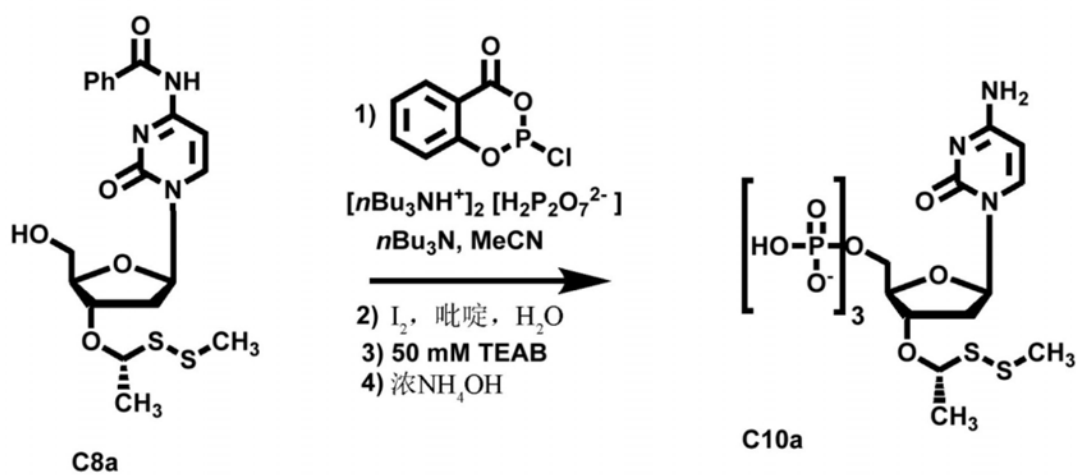
[1284]

[1285] 方案6. 2MeSS_CHCH3_dCTP方案的第1部分

[1287] 方案7. 2MeSS_CHCH₃_dCTP方案的第2部分

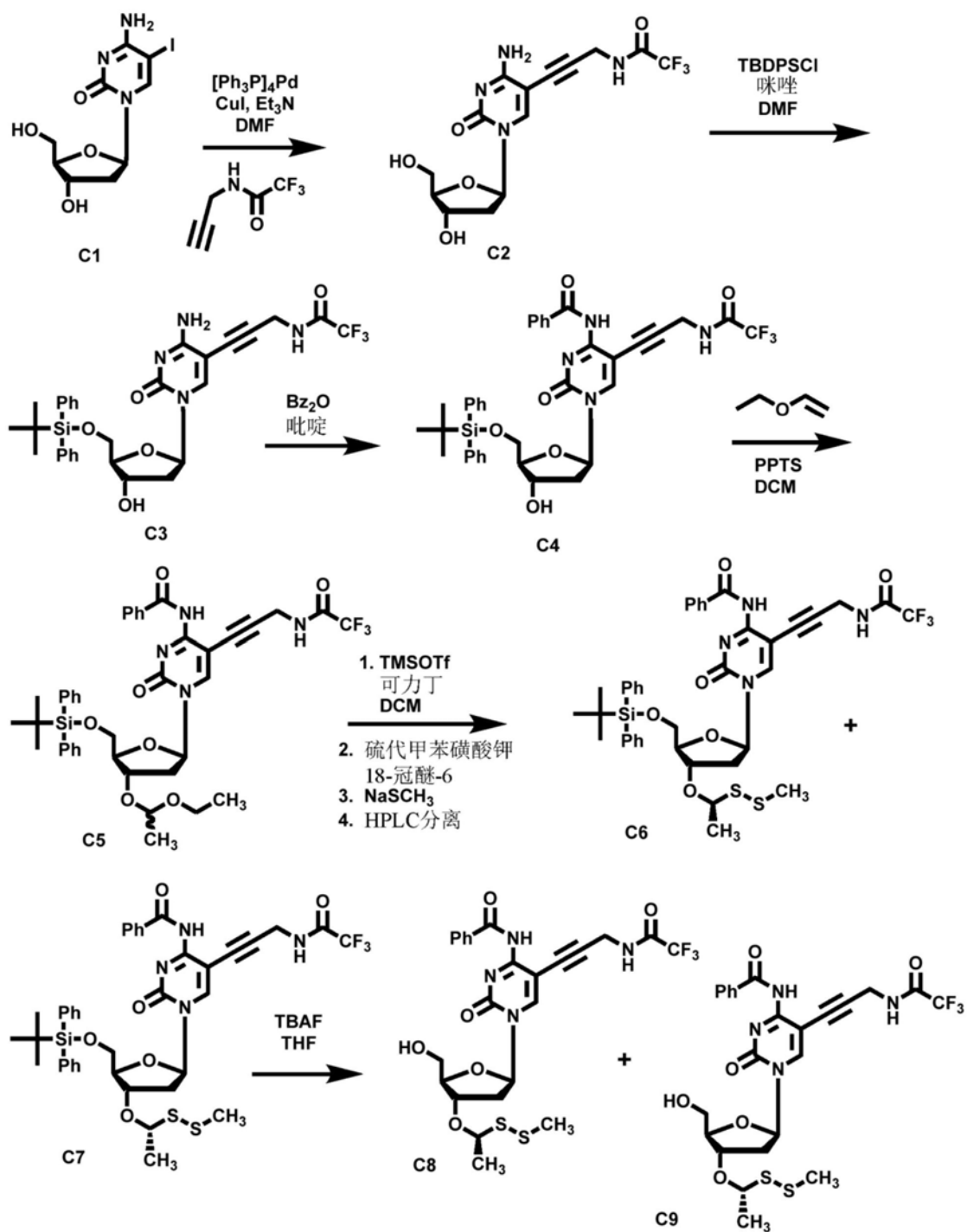


[1288]

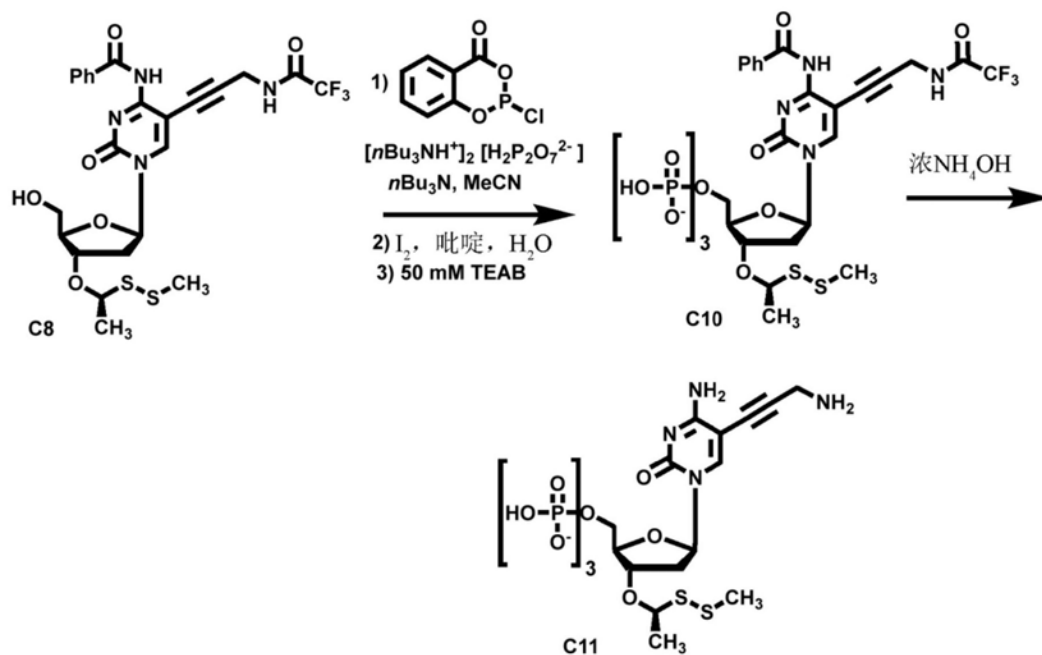


[1289] 方案8. 3MeSS_CHCH3_dCTP_含硫代触发物接头方案的第1部分

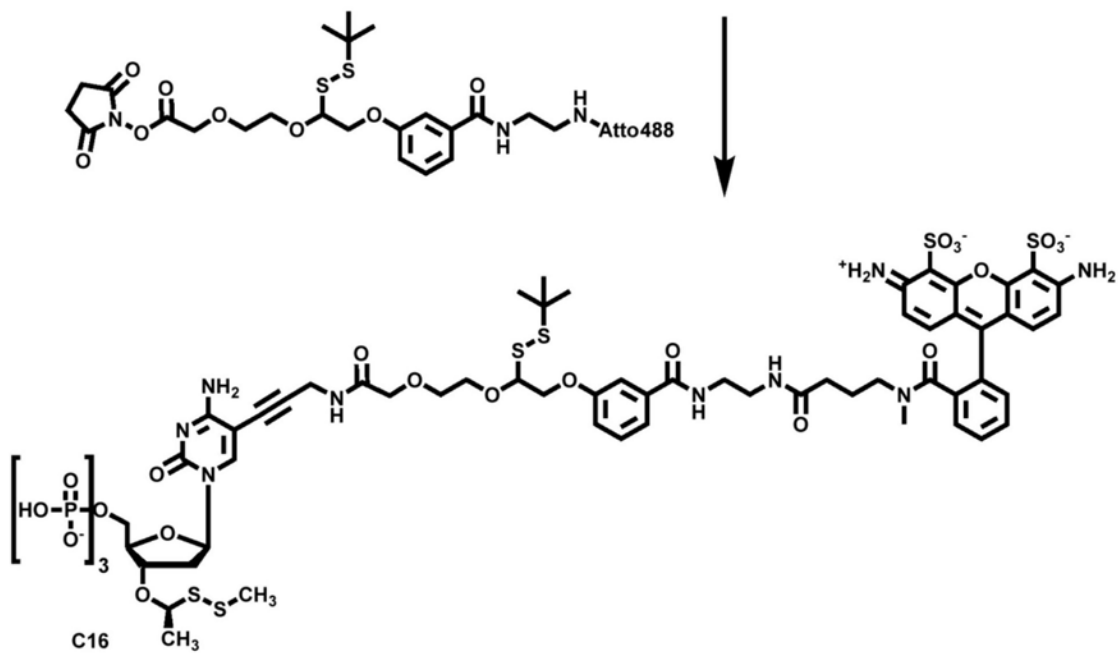
[1290]



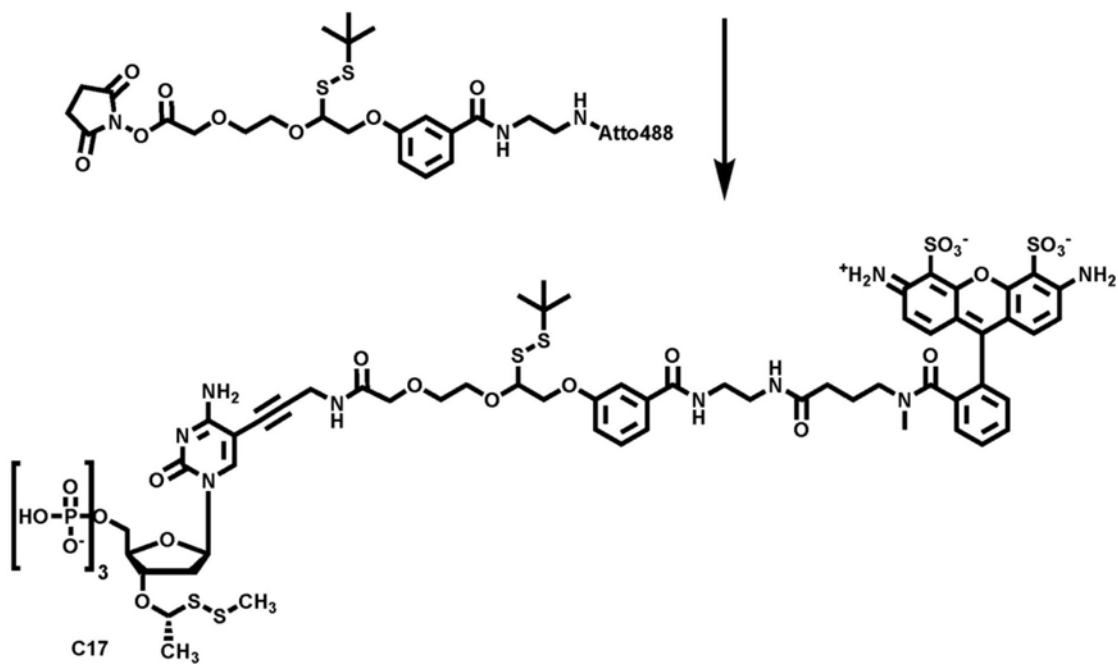
[1291] 方案9. 3MeSS_CHCH3_dCTP_含硫代触发物接头的第2部分



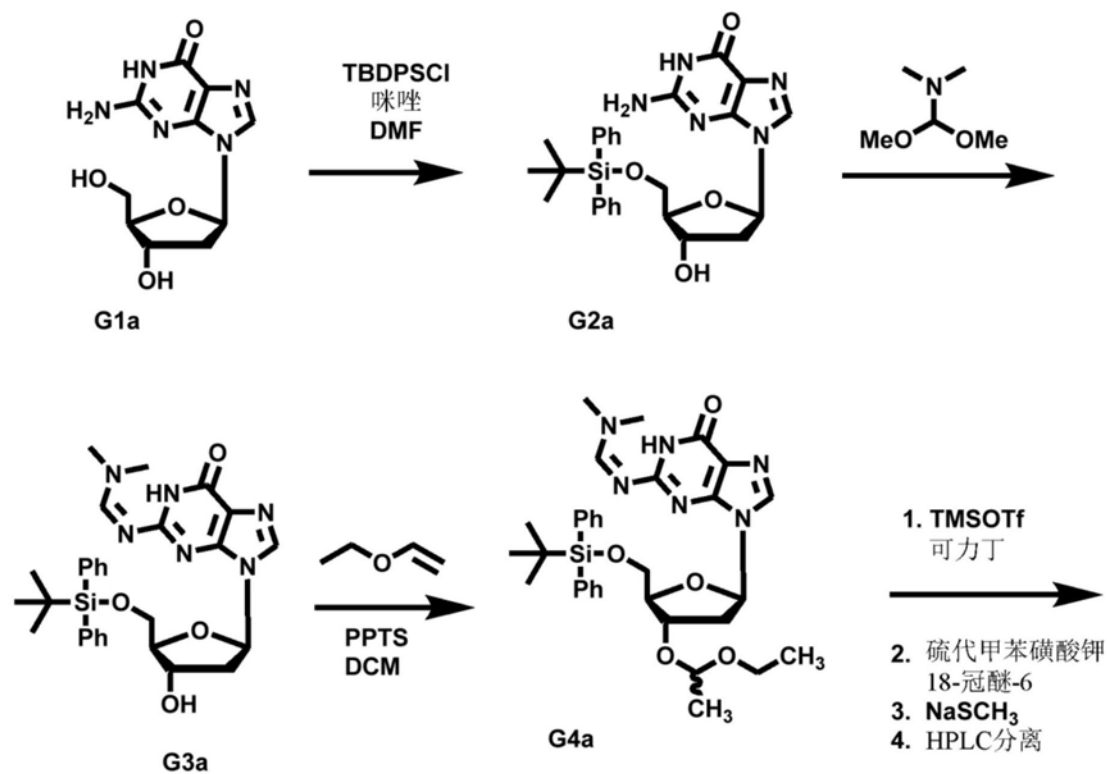
[1292]



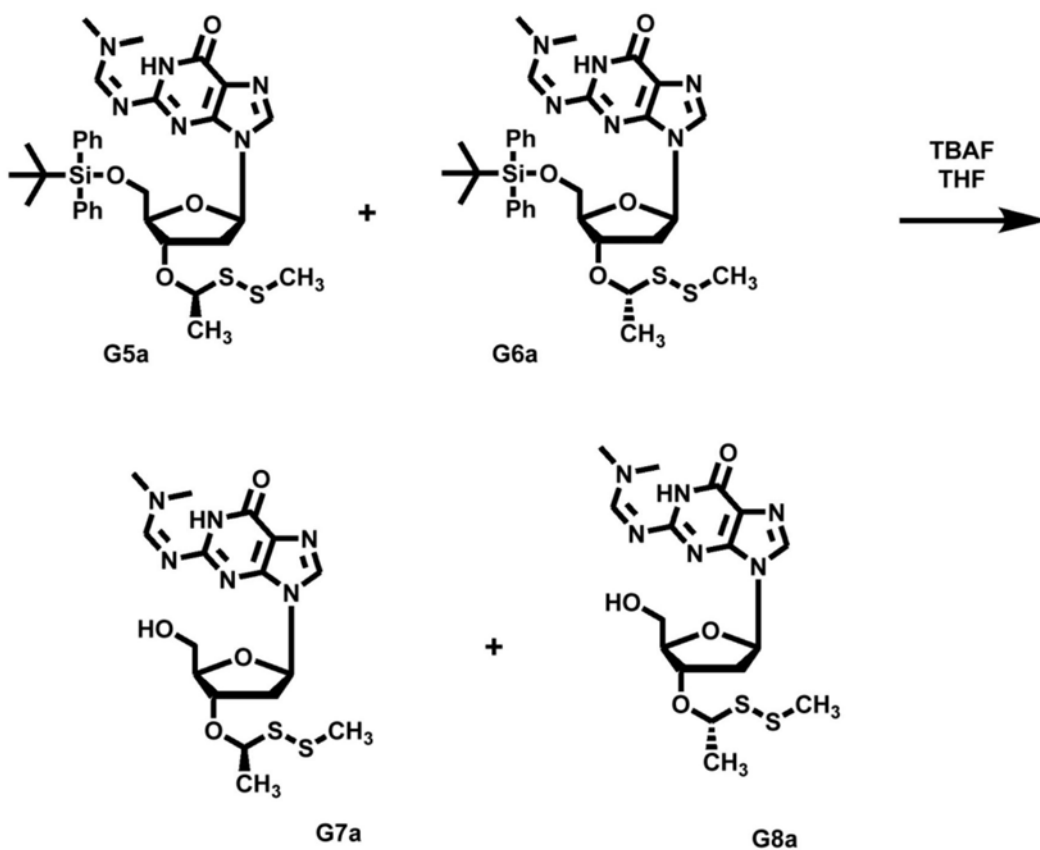
[1293] 方案10. 3MeSS_CHCH3_dCTP_含硫代触发物接头方案的第3部分



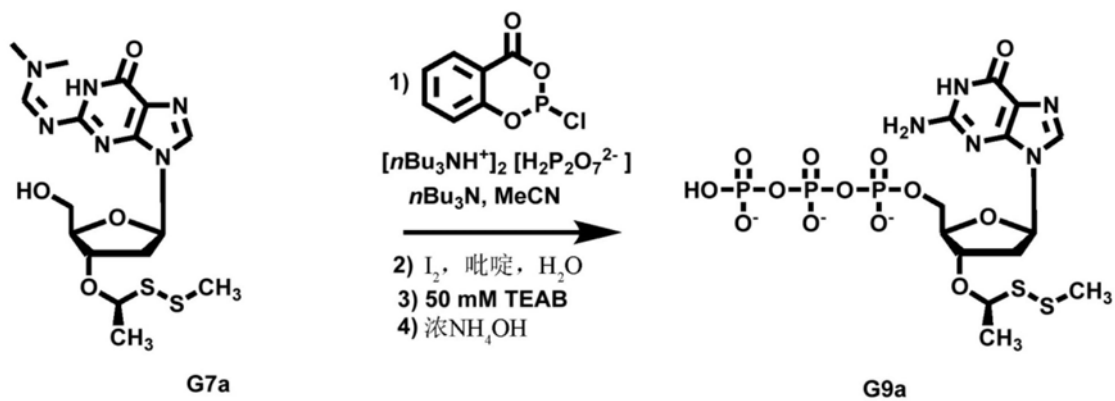
[1295] 方案11. 2MeSS_CHCH3_dGTP方案的第1部分



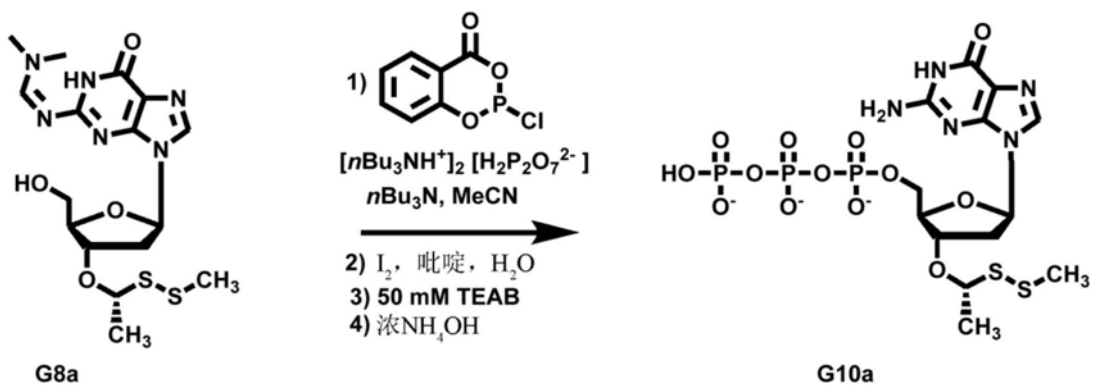
[1296]



[1297] 方案12. 2MeSS_CHCH3_dGTP方案的第2部分

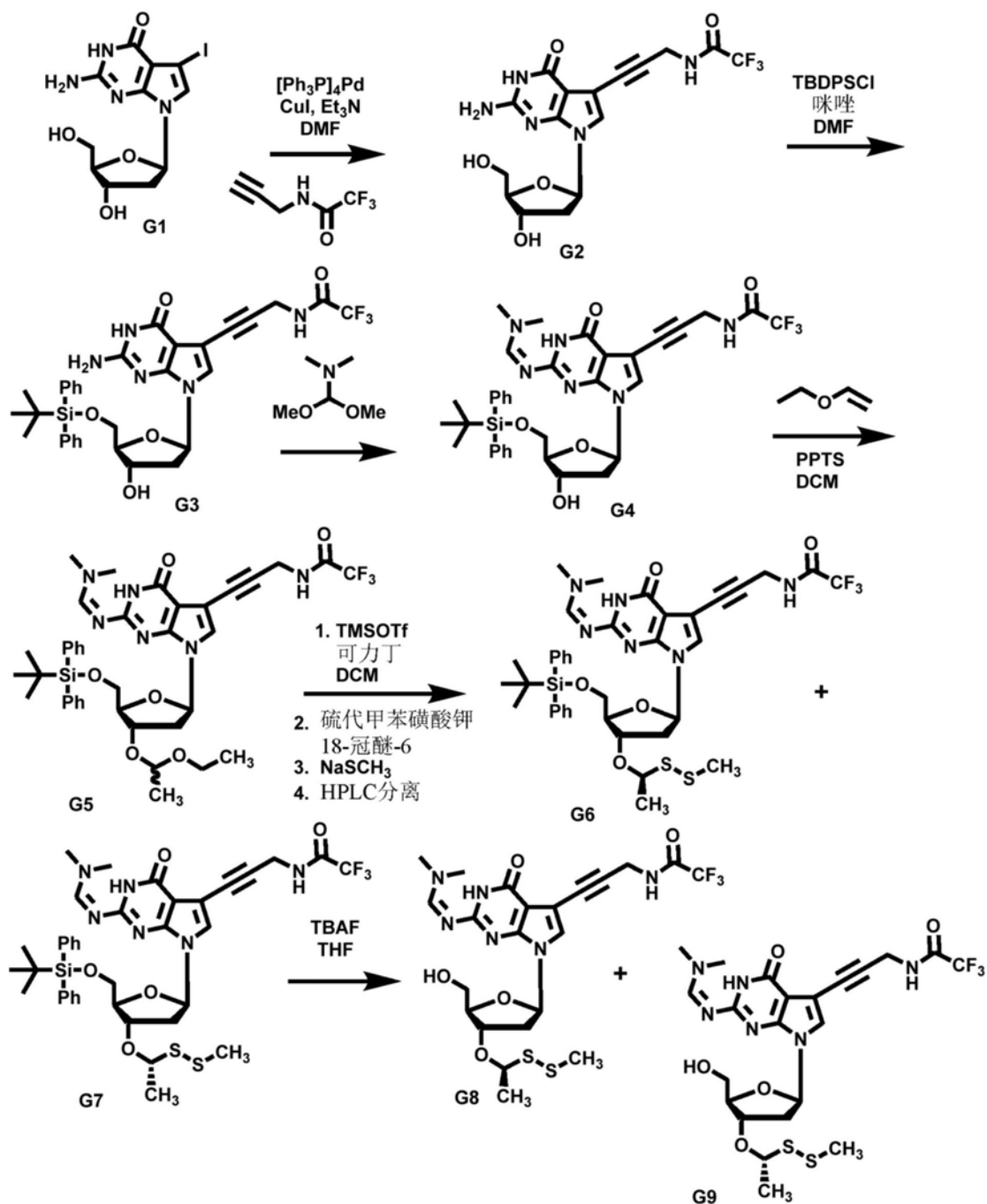


[1298]

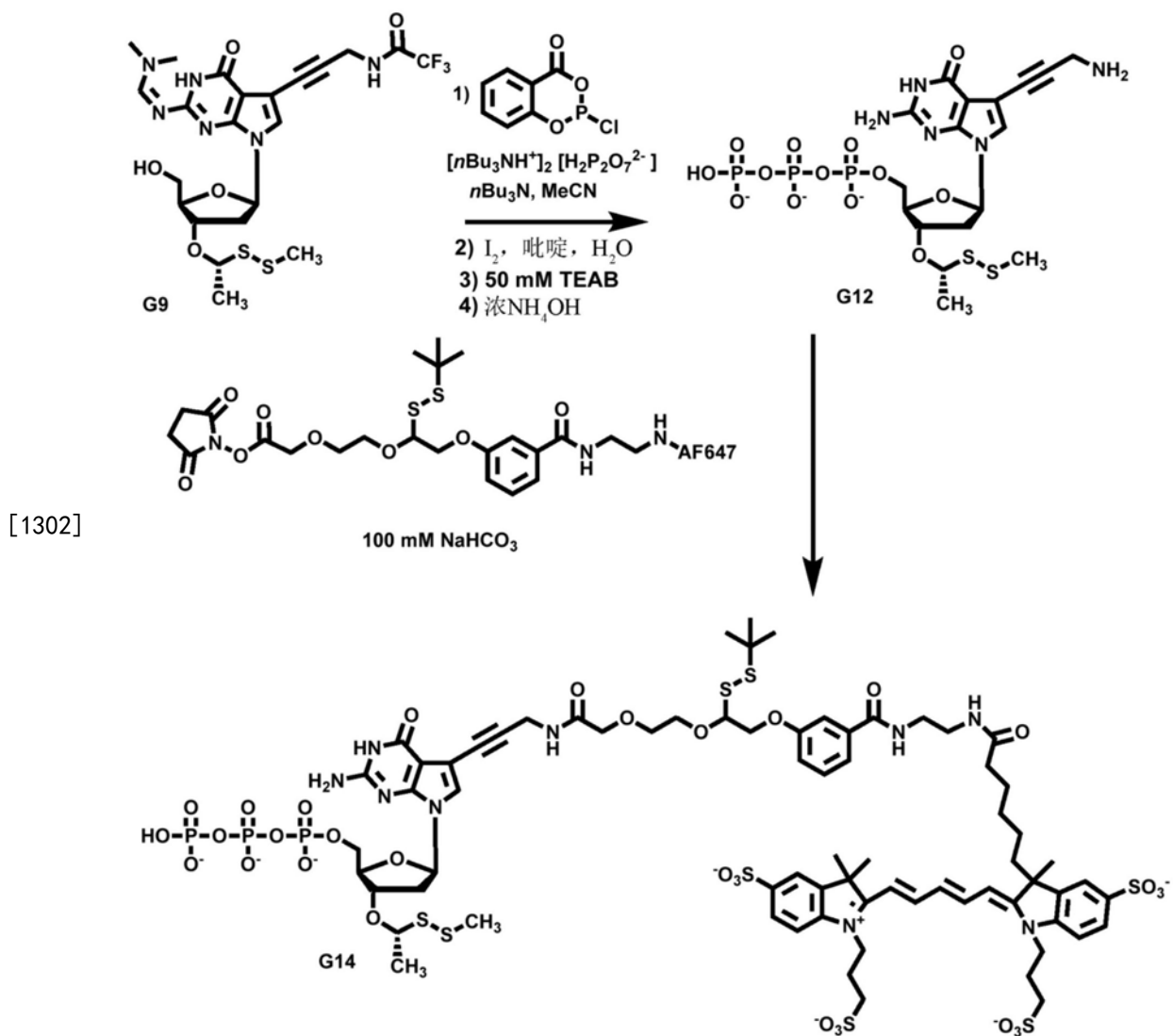


[1299] 方案13. 3MeSS_CHCH3_dGTP_含硫代触发物接头方案的第1部分

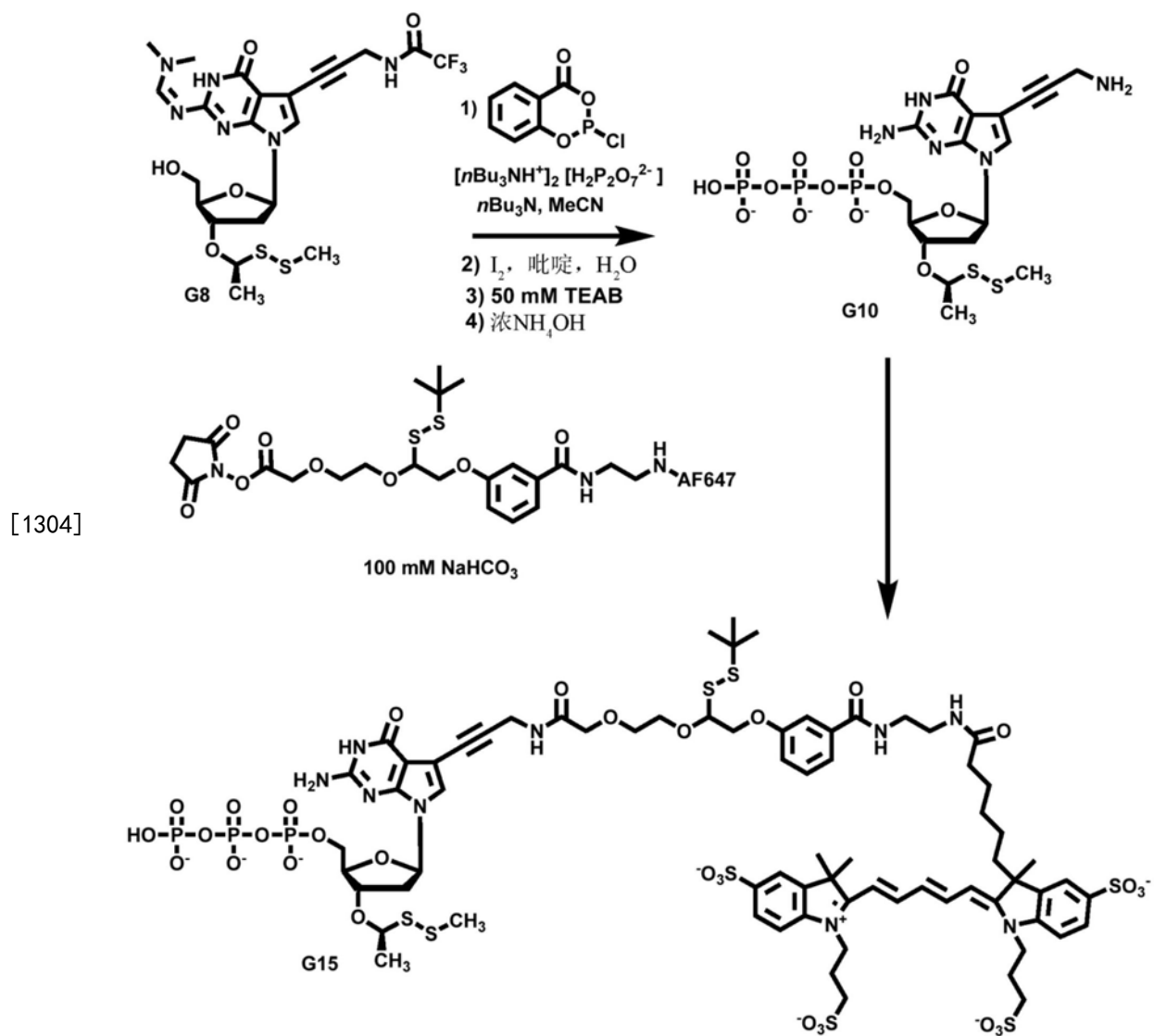
[1300]



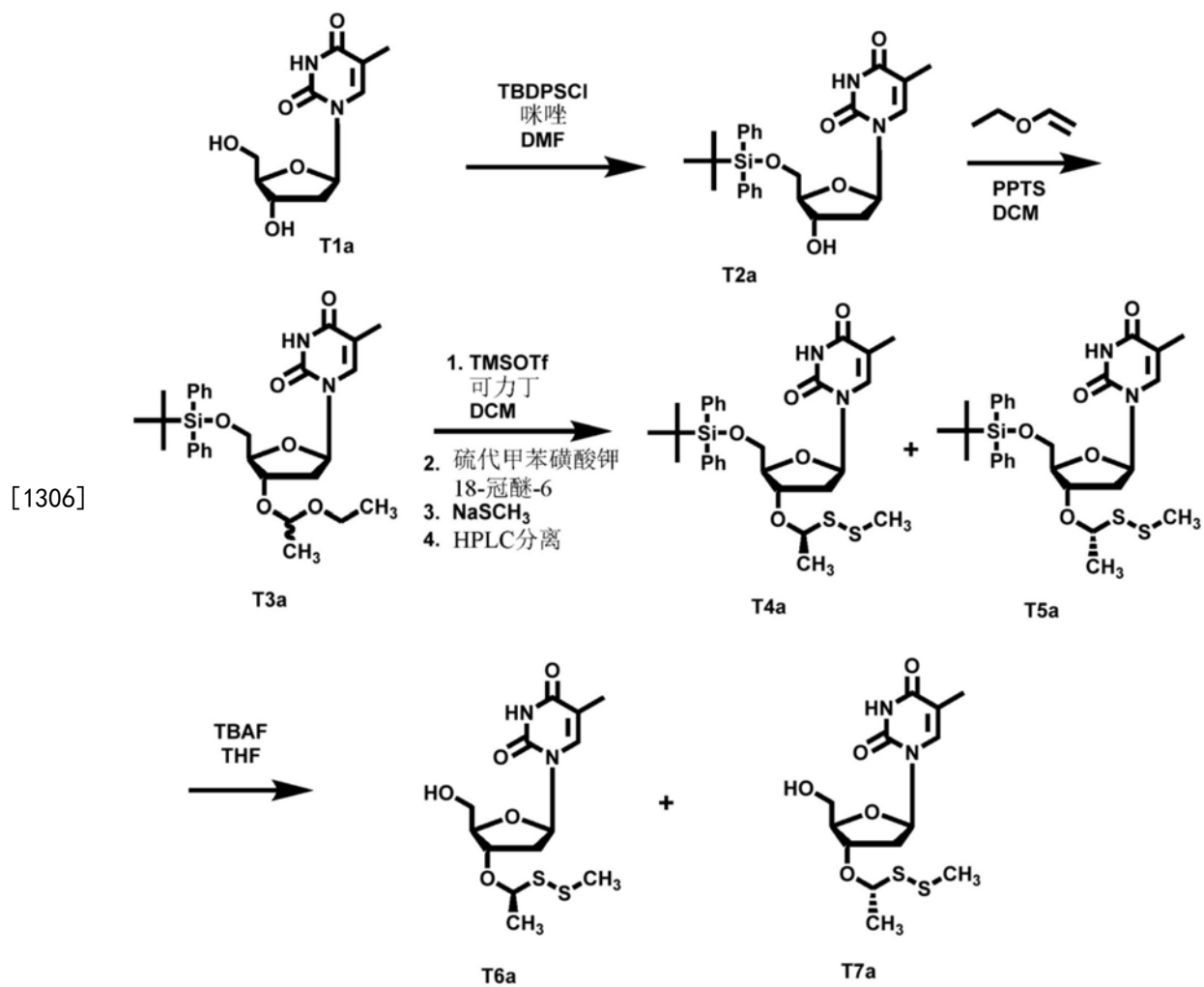
[1301] 方案14. 3MeSS_CHCH3_dGTP_含硫代触发物接头方案的第2部分



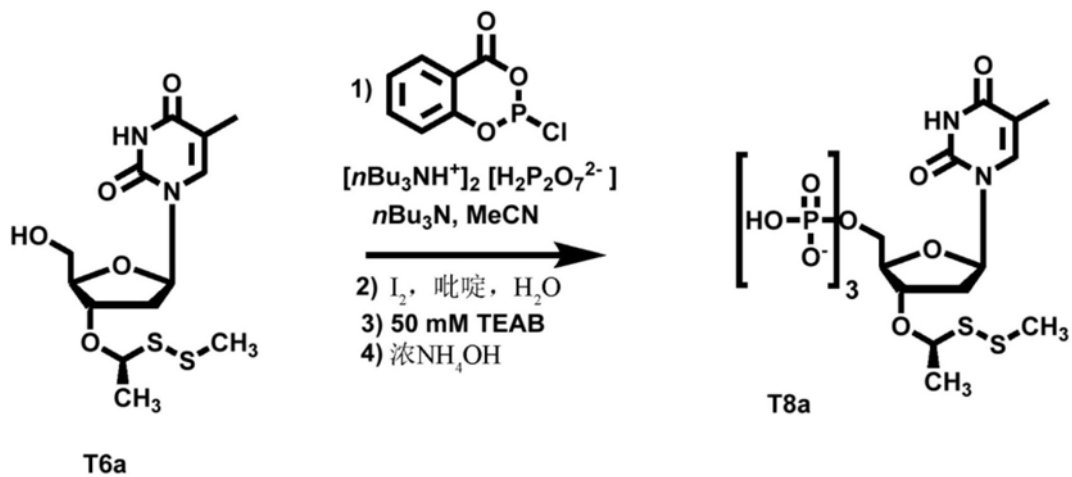
[1303] 方案15. 3MeSS_CHCH3_dGTP_含硫代触发物接头方案的第3部分



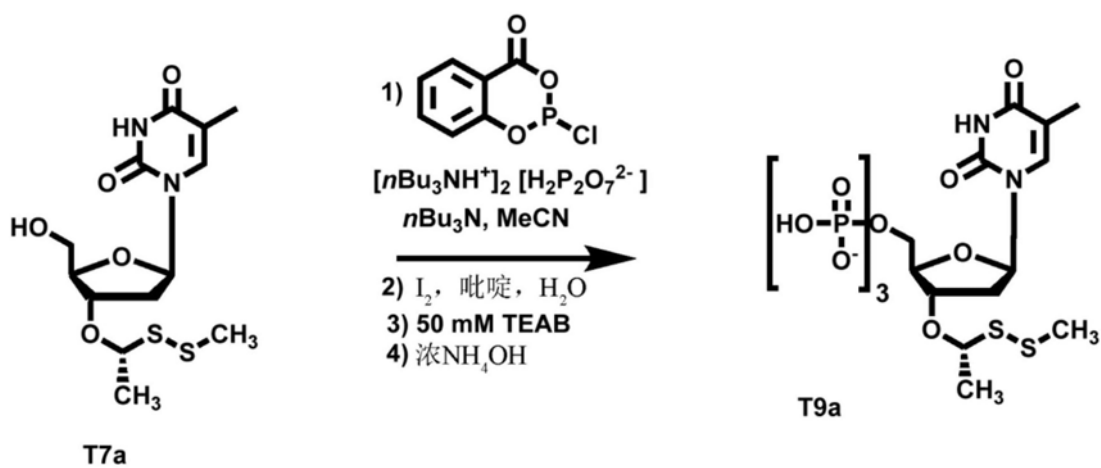
[1305] 方案16. 2MeSS_CHCH3_dTTP方案的第1部分



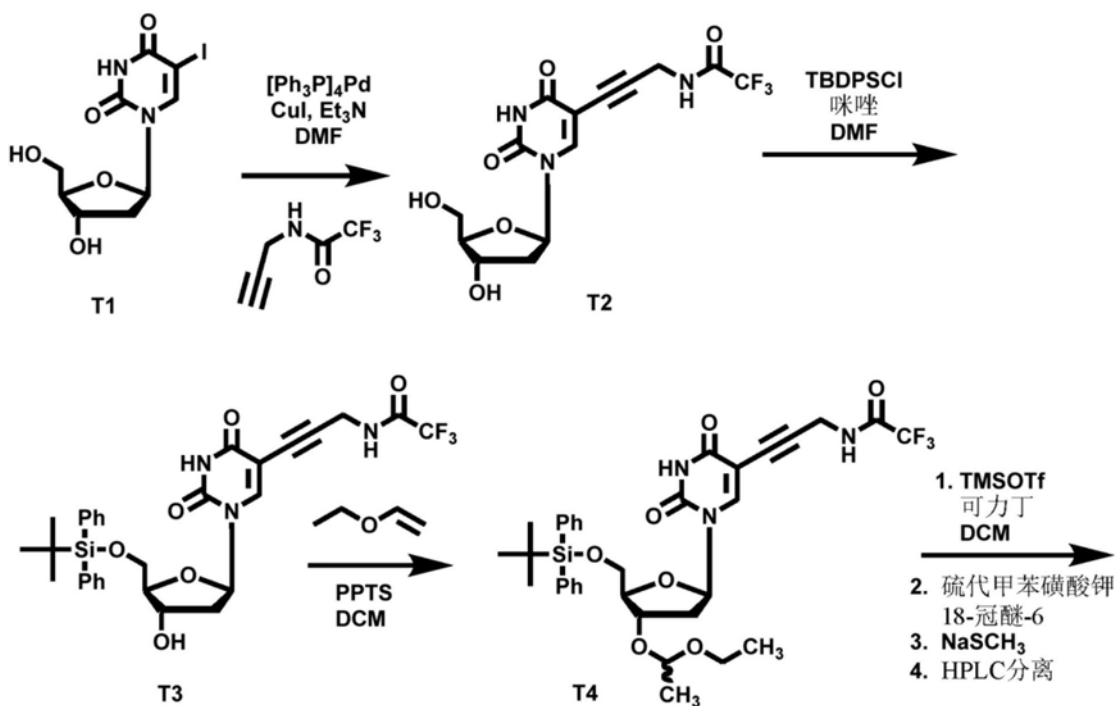
[1307] 方案17. 2MeSS_CHCH3_dTTP方案的第2部分



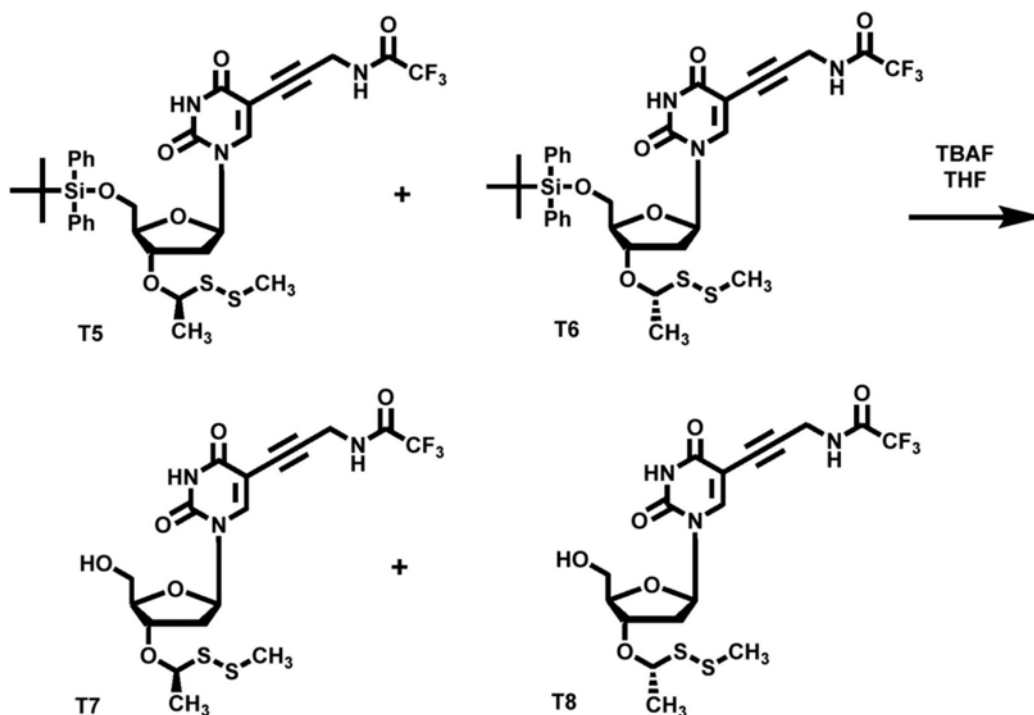
[1308]



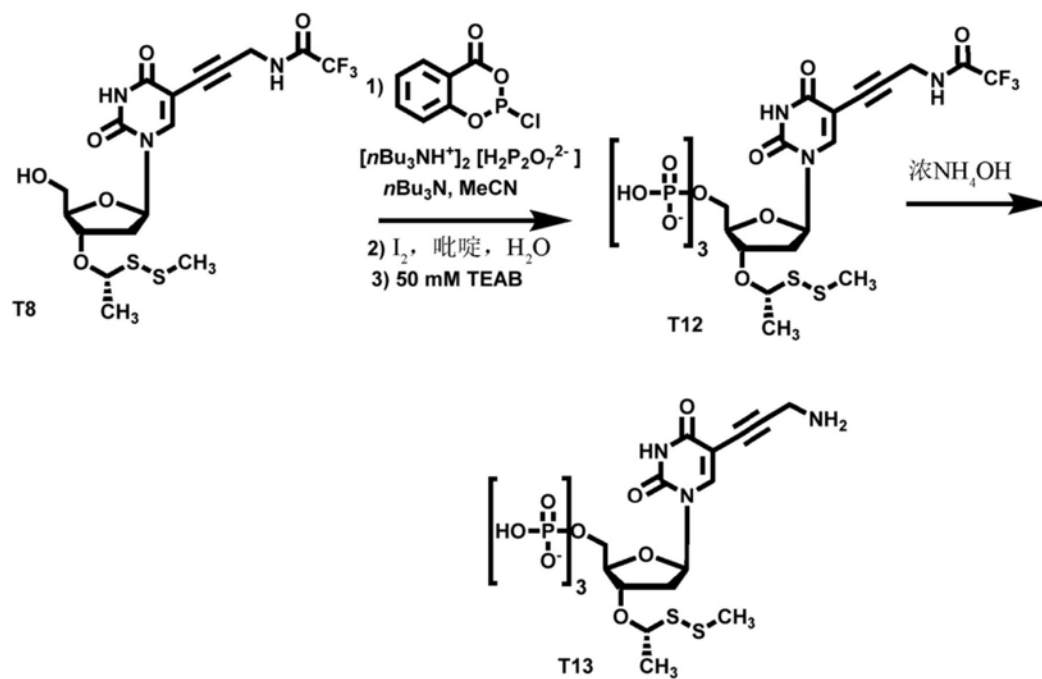
[1309] 方案18. 3MeSS_CHCH3_dTTP_含硫代触发物接头方案的第1部分



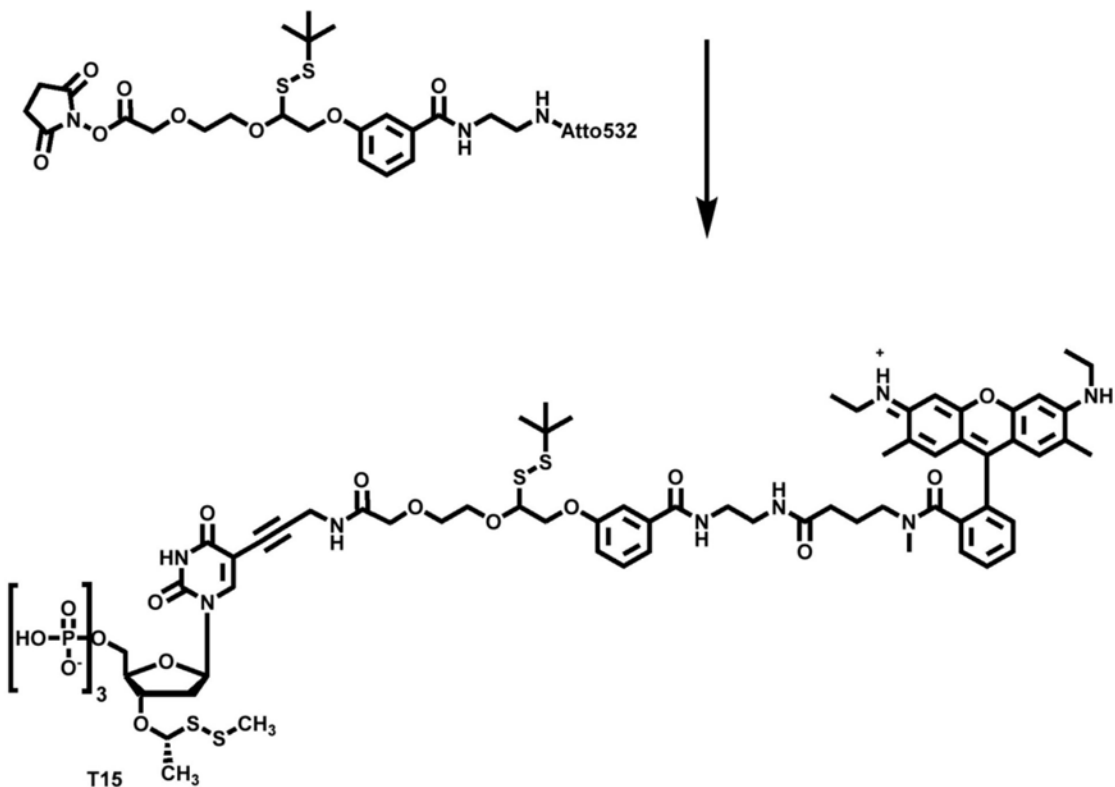
[1310]



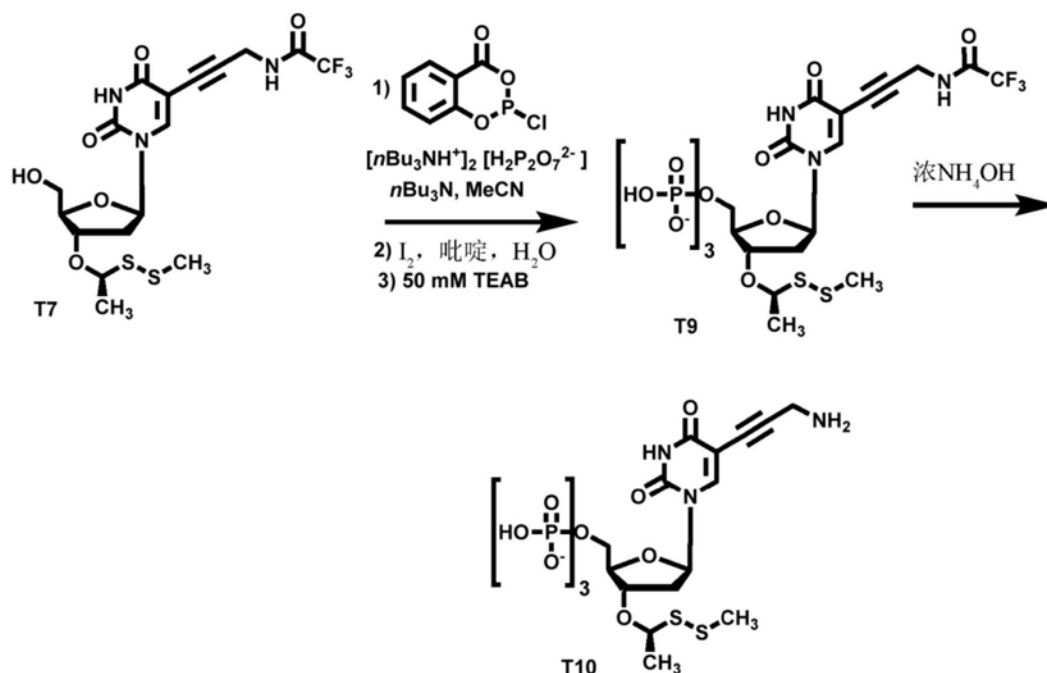
[1311] 方案19. 3MeSS_CHCH3_dTTP_含硫代触发物接头方案的第2部分



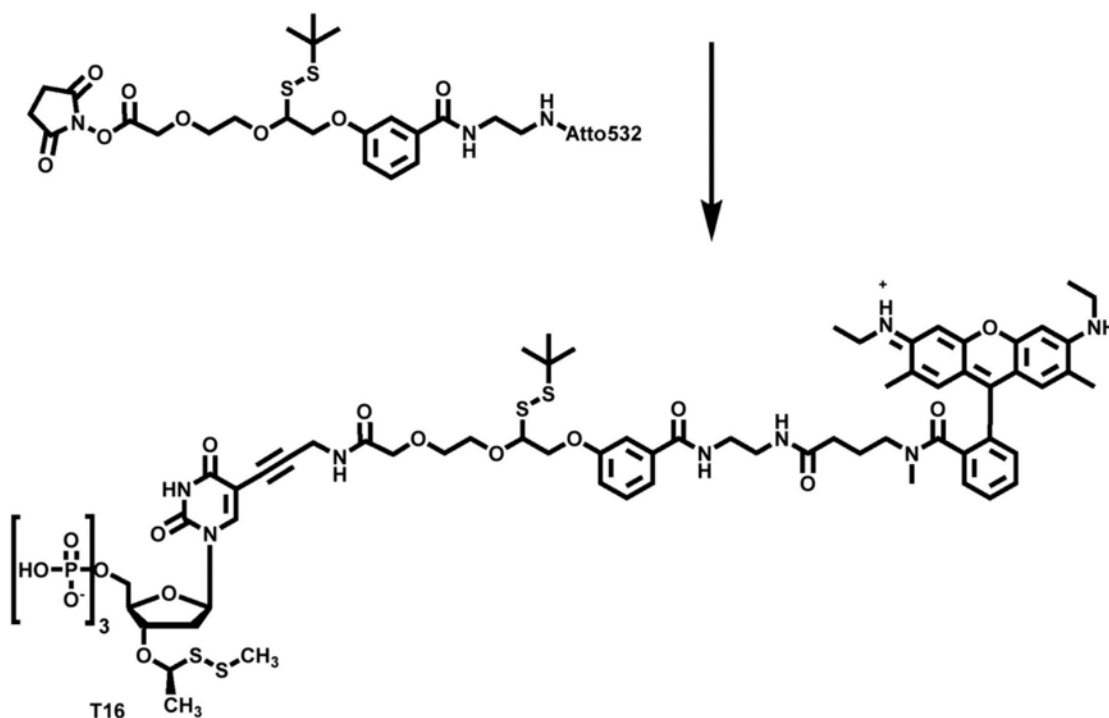
[1312]



[1313] 方案20. 3MeSS_CHCH3_dTTP_含硫代触发物接头方案的第3部分



[1314]

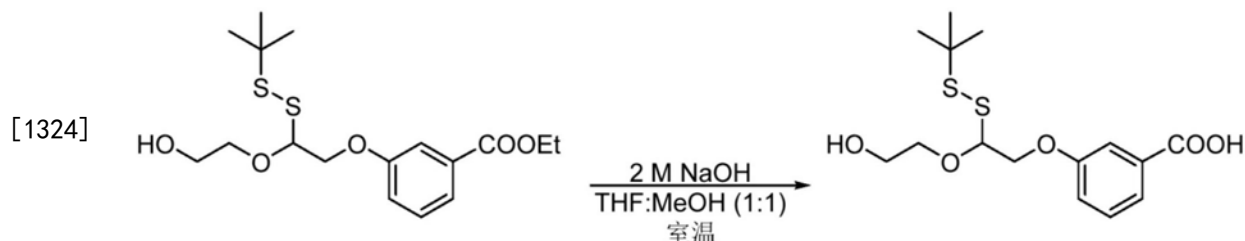


[1315] T3a的制备。将T2a (1.0g, 2.08mmol) 悬浮在二氯甲烷(4mL) 和乙烯基乙醚(2mL) 中。添加对甲苯磺酸吡啶鎓 (26mg, 0.1mmol), 并在环境温度下搅拌反应混合物。1小时后, 反应混合物变透明, 蒸发溶剂。将残余物溶解在乙醚 (25mL) 中, 并用0.1M NaHCO_3 ($2 \times 25\text{mL}$) 洗涤, 然后用盐水 (25mL) 洗涤, 并用硫酸镁干燥。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (98:2) 洗脱, 得到呈白色泡沫的T3a (0.92g, 1.66mmol, 80%)。LCMS m/z 观察值为552, m/z 计算值为552。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9.80 (q, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.67-7.64 (m, 4H), 7.48-7.39 (m, 7H), 6.37 (dd, $J=8.0, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.57 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.21 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 3H),

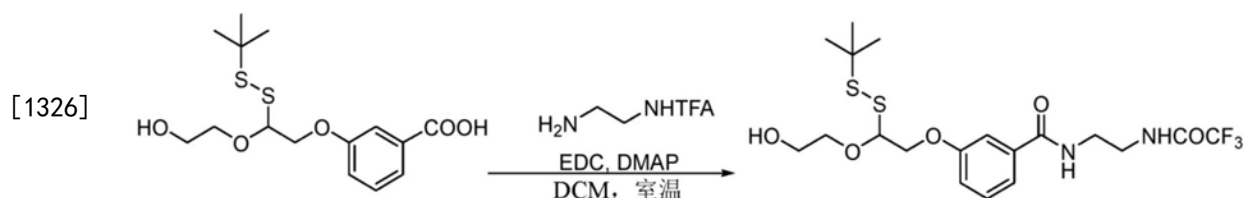
化合物3-((1,3-二氧戊环-2-基)甲氧基)苯甲酸乙酯,为无色透明液体(5.57g,88%)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 7.59-7.52 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.25 (ddd, J=8.3, 2.7, 1.0Hz, 1H), 5.22 (t, J=3.9Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.07 (d, J=3.9Hz, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.86 (ddd, J=15.2, 9.1, 5.6Hz, 2H), 1.31 (q, J=7.2Hz, 3H); MS: [C₁₃H₁₆O₅+Na]的计算值: 275.1, 测量值: 275.3。



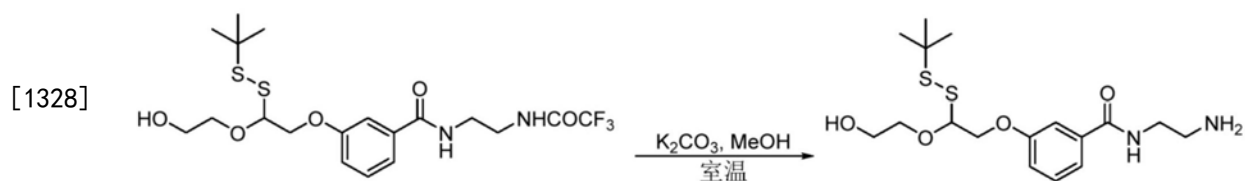
[1323] 在Ar气氛下、在0℃下将2,4,6-可力丁(2.38mmol, 3.0当量)添加到3-((1,3-二氧戊环-2-基)甲氧基)苯甲酸乙酯(0.2g, 0.79mmol)的DCM(0.1M)搅拌溶液中,然后添加三氟甲磺酸三甲基硅酯(1.59mmol, 2.0当量)。在相同温度下搅拌混合物,直到观察到乙缩醛在TLC上消失并且形成高极性化合物,之后向反应混合物中添加硫代甲苯磺酸钾(1.59mmol, 2.0当量)和18-冠醚-6(1.59mmol, 2.0当量)。通过TLC确认极性组分消失,之后添加叔丁基硫醇(1.59mmol, 2.0当量)。反应完成后,将反应混合物加载到硅胶柱上,并将所需产物3-(2-(叔丁基二硫烷基)-2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)苯甲酸乙酯用20%乙酸乙酯和己烷混合物洗脱,作为无色油状物(235.6mg, 63%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 7.57 (dd, J=6.6, 1.2Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.27 (ddd, J=8.2, 2.7, 0.8Hz, 1H), 4.92 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.69 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 4H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 3H), 1.37-1.28 (m, 12H). MS: [C₁₇H₂₆O₅S₂+Na]的计算值: 397.1, 测量值: 397.3。



[1325] 将氢氧化钠(0.7mL, 2M)添加到3-(2-(叔丁基二硫烷基)-2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)苯甲酸乙酯(131mg, 0.35mmol)的1:1甲醇(0.33mL)和THF(0.33mL)混合物搅拌溶液中。溶液最初是非均质的,但是在搅拌1小时后变为均质。通过HPLC监测反应进程(100mM TEAA/MeCN, 在15分钟内从60%到100%, 在100%下保持5分钟)。完成后,将反应混合物浓缩,并在搅拌下滴加HCl(1M, 1.382mL),直到产生持续乳白色旋流。将水性悬浮液用DCM(3×15mL)萃取,并将萃取物用硫酸钠干燥。使用硅胶色谱法(50%乙酸乙酯:己烷)纯化粗产物,得到呈无色油状物的3-(2-(叔丁基二硫烷基)-2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)苯甲酸(87mg, 72%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.00 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.47 (dt, J=11.9, 6.1Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 4.92 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 3H), 1.35-1.26 (m, 9H). MS: [C₁₅H₂₂O₅S₂+Na]的计算值: 369.1, 测量值: 369.2。

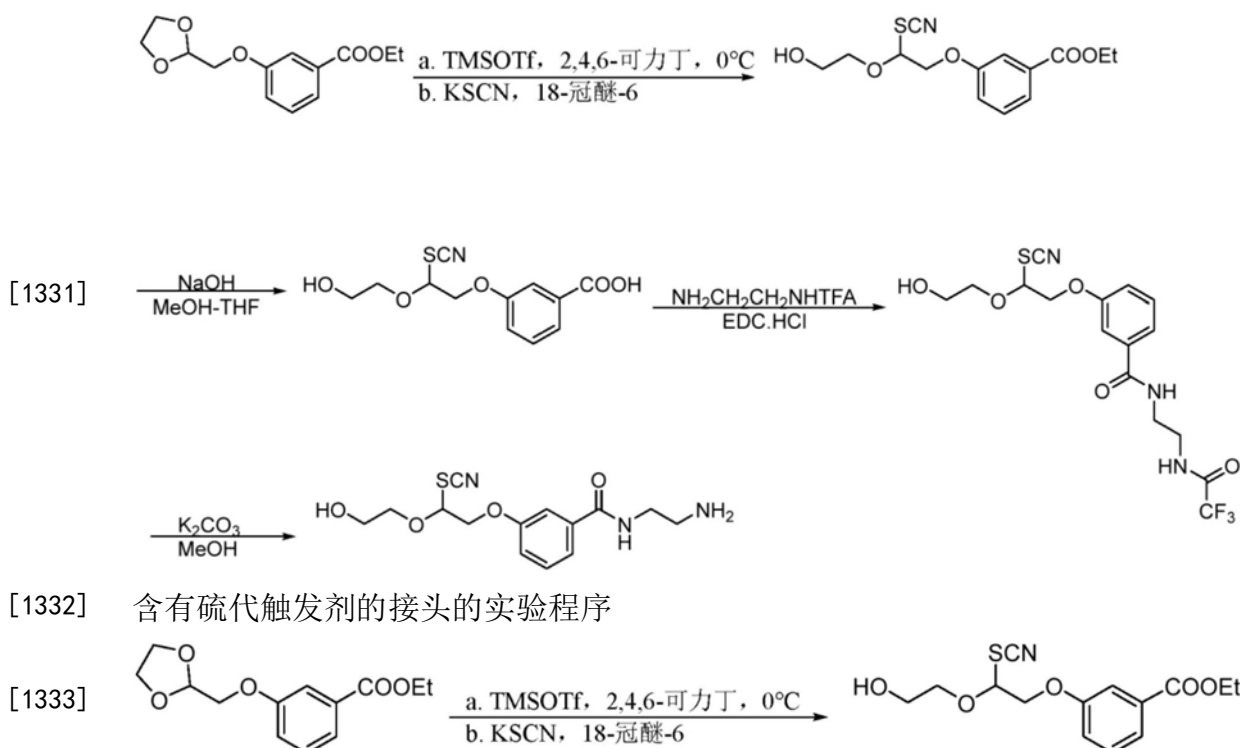


[1327] 在0℃下向3-(2-(叔丁基二硫烷基)-2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)苯甲酸(43mg, 0.124mmol)、N-(2-氨基乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(28.6mg, 0.148mmol, 1.2当量)、4-N,N-二甲氨基吡啶(4.5mg, 0.037mmol, 0.3当量)混合物的DCM(0.2mL, 0.6M)溶液中逐滴添加N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(33mg, 0.174mmol, 1.4当量)的DCM溶液。在室温下搅拌反应,直到通过HPLC监测的起始材料消失(100mM TEAA/MeCN,在15分钟内从60%到100%,在100%下保持5分钟)。将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取,并用硫酸钠干燥。通过硅胶色谱法(60%乙酸乙酯:己烷)纯化粗产物,得到呈无色液体的3-(2-(叔丁基二硫烷基)-2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)-N-(2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)乙基)苯甲酰胺(38mg, 63.3%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.59 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.40 (dq, J=22.8, 7.7Hz, 3H), 7.12 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 4.92 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.70 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.35-4.19 (m, 2H), 3.87 (dt, J=9.6, 4.3Hz, 1H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.43-3.33 (m, 4H), 1.31 (s, 9H)。MS: [C₁₉H₂₇F₃N₂O₅S₂+Na]的计算值:507.1,测量值:507.2。

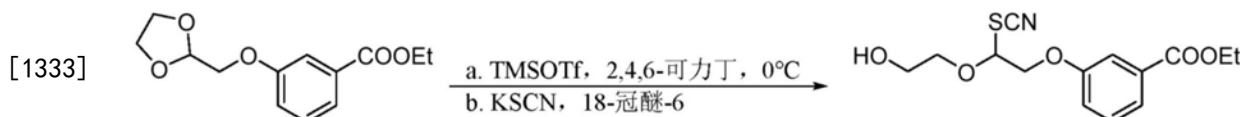


[1329] 向3-(2-(叔丁基二硫烷基)-2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)-N-(2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)乙基)苯甲酰胺(55mg, 0.115mmol)的甲醇(0.5mL)搅拌溶液中添加碳酸钾(45.5mg, 0.329mmol, 2.9当量)。通过HPLC监测反应进程(100mM TEAA/MeCN,在15分钟内从60%到100%,在100%下保持5分钟),完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。收集有机级分,用硫酸钠干燥并通过HPLC纯化,得到呈无色液体的N-(2-氨基乙基)-3-(2-(叔丁基二硫烷基)-2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)苯甲酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.43 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.45 (t, J=5.8Hz, 2H), 7.37 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.8, 2.1Hz, 1H), 4.92 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.28 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.87 (dt, J=9.4, 4.2Hz, 1H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.32-3.22 (m, 4H), 2.71 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.31 (s, 9H)。MS: [C₁₇H₂₈N₂O₄S₂+H]的计算值:389.2,测量值:389.4。

[1330] 方案21. 另外的含有硫代触发物(SCN)的接头方案



[1332] 含有硫代触发剂的接头的实验程序



[1334] 在Ar气氛下、在0℃下将2,4,6-可力丁(0.59mmol,3.0当量)添加到3-((1,3-二氧戊环-2-基)甲氧基)苯甲酸乙酯(0.05g,0.79mmol)的DCM(0.1M)搅拌溶液中,然后添加三氟甲磺酸三甲基硅酯(0.4mmol,2.0当量)。在相同温度下搅拌混合物,直到观察到乙缩醛在TLC上消失并且形成高极性化合物,之后向其中添加硫氰酸钾(0.99mmol,5.0当量)和18-冠醚-6(0.99mmol,5.0当量)在丙酮(0.2mL)中的溶液。通过TLC确认极性组分消失。通过质量分析确认产物形成,MS: $[C_{14}H_{17}NO_5S-H]^-$ 的计算值:311.0,测量值:310.0。

[1335] 表1:在所选实施例中使用的可检测部分。

[1336]	核苷/核苷酸缩写	染料名称	λ_{max} (nm)
	dC	Atto 532	532
	dC	Atto Rho 6G	535
	dC	R6G	534
	dC	Tet	521
	dT	Atto Rho 11	572
	dT	Atto 565	564
	dT	Alexa Fluor 568	578
	dT	dTamra	578
	dA	Alexa Fluor 647	650
	dA	Atto 647N	644
	dA	Janelia Fluor 646	646
	dG	Alexa Fluor 680	682
	dG	Alexa Fluor 700	696
	dG	CF680R	680

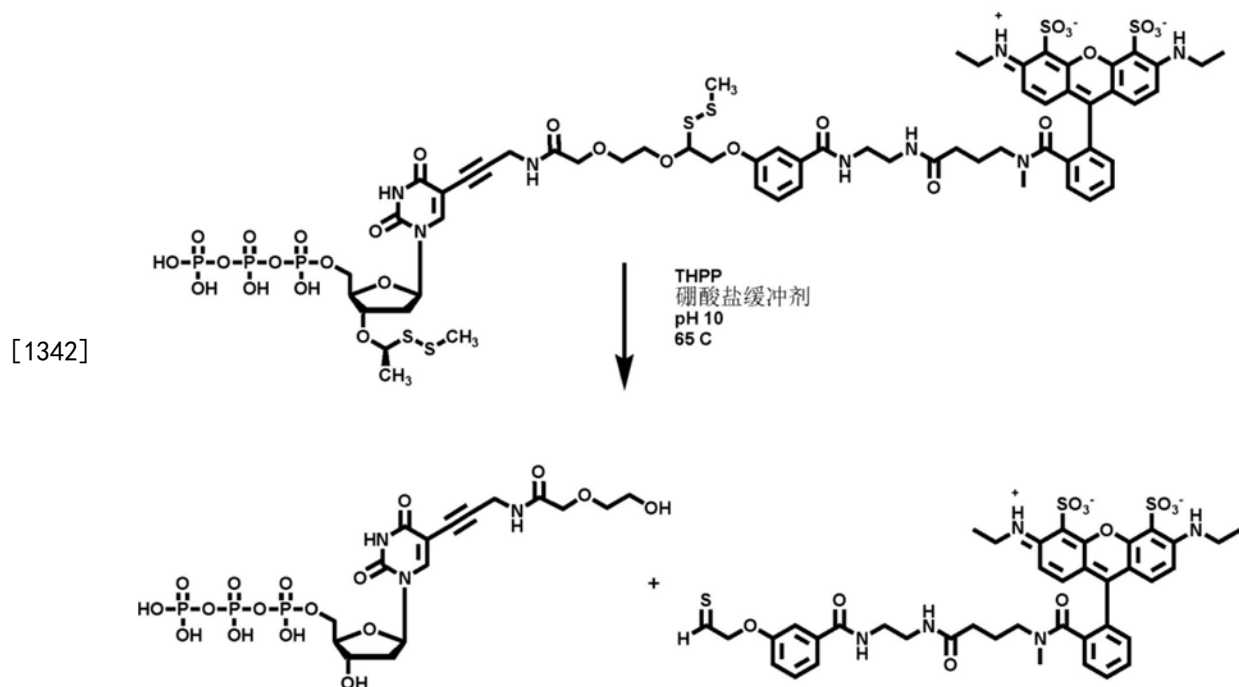
[1337] 实例2.含硫代触发物接头。

[1338] 在核酸测序反应的上下文中,期望通过合成提高测序期间的核苷酸掺入率并消除任何潜在的副反应,使得可以提高测序方法的效率。

[1339] 本文所述的化合物利用核苷或核苷酸的碱基部分(例如,嘌呤或嘧啶碱基)与可检测标记之间的共价接头。在合成测序(SBS)技术中,通常通过分解或裂解接头来去除可检测标记。可裂解接头的使用确保了(如果需要)可以在检测后去除标记,避免对随后掺入的任何标记核苷酸产生任何干扰信号。合适的接头可以改编自标准化学阻断基团,如Greene和Wuts,《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons)和Guillier等人(《化学综述(Chem.Rev.)》100:2092-2157, 2000)中所公开的。

[1340] 例如,在SBS方法中使用的接头是具有以下式的二硫键接头(在本文中称为SS接头): 碱基-接头-S-S-接头-标记,其中SS接头在接头内是线性的(即,连续的)。当暴露于还原剂时,中间体形成能够与聚合酶或其它反应性部分相互作用并降低效率的反应性硫醇。相比之下,本文所述的某些化合物包含含硫代触发物接头,所述接头形成非反应性产物并且在类似条件下比SS接头裂解快大约5倍。另外,在实施例1中,含硫代触发物接头和聚合酶相容性可裂解部分在给定的反应条件下同时裂解(例如,在相同的反应条件下但不一定在完全相同的时间或速率下裂解)。在实施例1中,改变反应条件(例如,将温度升高至65℃,增加pH)使得裂解更快。

[1341] 方案22.含硫代触发物接头反应条件



[1343] 最小疤痕核苷酸在检测和鉴定掺入的核苷酸(例如,如本文所述的核苷酸)后,接头可以被裂解,从而使得能够去除荧光团。裂解可能会产生定位在检测到的核苷酸中的每一个上的“疤痕”部分,这可能会对后续核苷酸的掺入产生负面影响。通过允许更高效的核苷酸掺入,最小化疤痕长度可以改善测序结果。

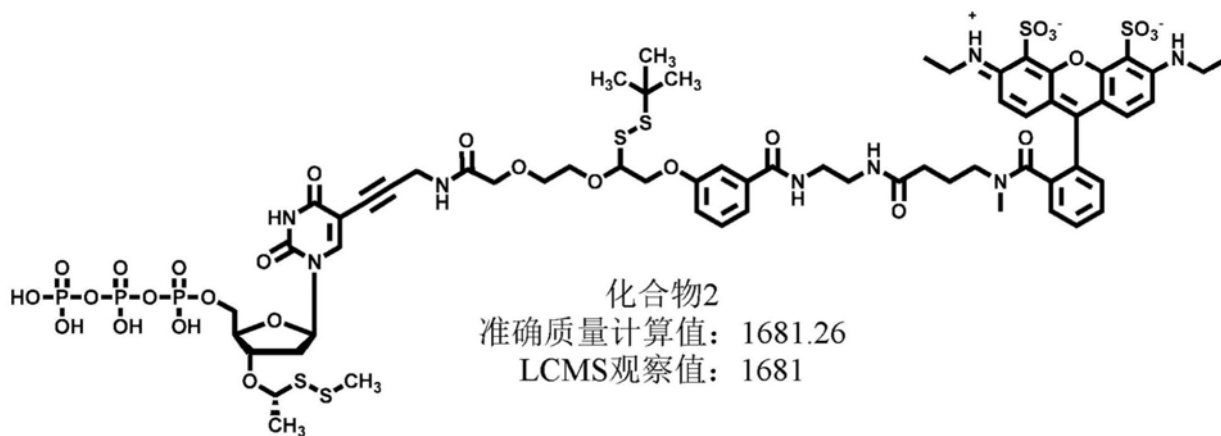
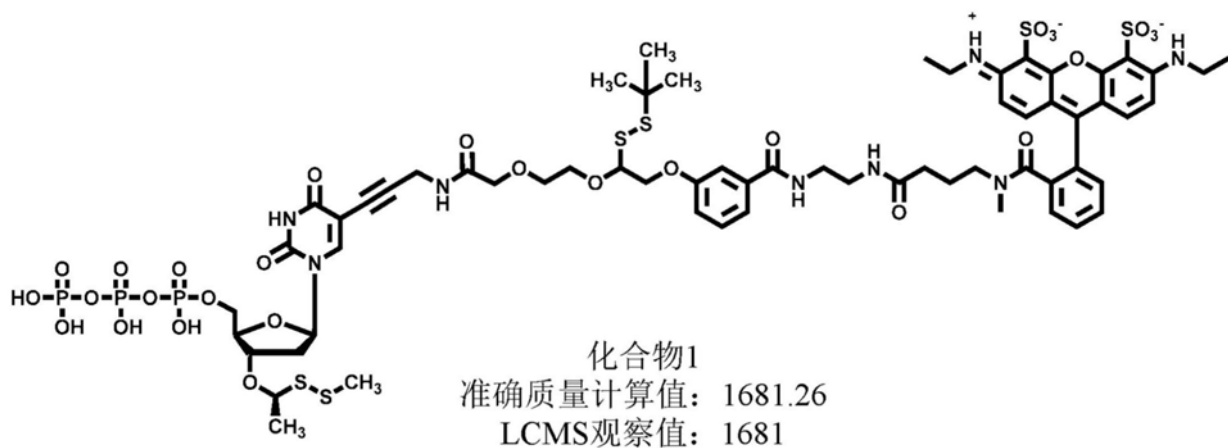


图1

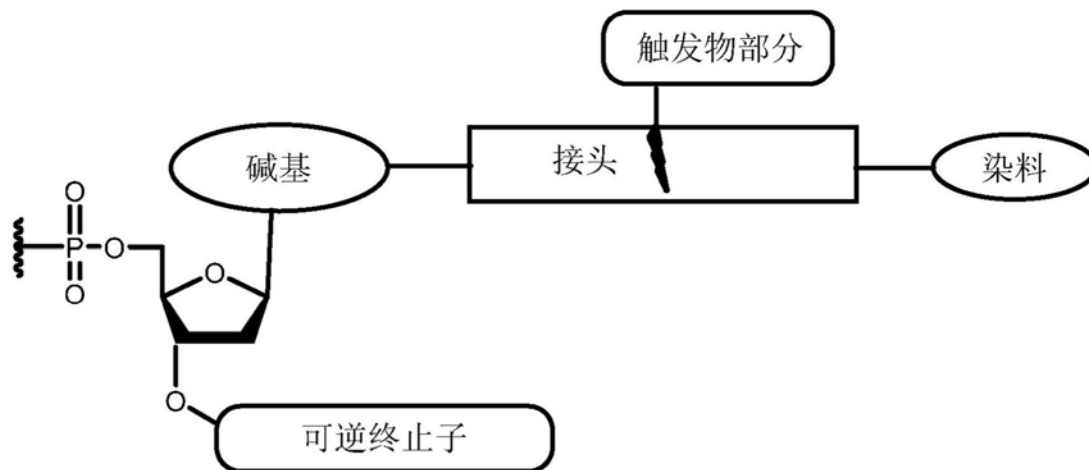


图2