

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

C07D239/52

C07D239/34

C07D239/46

A61K 31/34

A61K 31/52

A61P 35/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03808372.8

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1646534A

[22] 申请日 2003.2.13 [21] 申请号 03808372.8

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

[30] 优先权

代理人 张元忠 谭明胜

[32] 2002. 2. 14 [33] US [31] 60/357,411

[32] 2002. 2. 20 [33] US [31] 60/358,140

[86] 国际申请 PCT/US2003/004379 2003.2.13

[87] 国际公布 WO2003/068162 英 2003.8.21

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.13

[71] 申请人 法玛塞特有限公司

地址 巴巴多斯圣迈克尔

[72] 发明人 L·J·施托伊弗 J·施

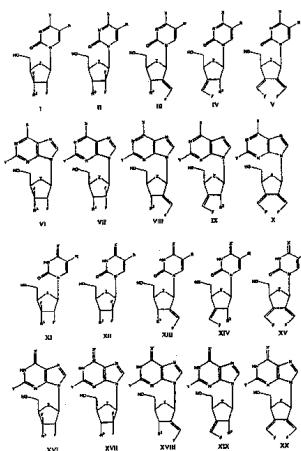
K·A·瓦塔纳布

权利要求书 23 页 说明书 194 页 附图 1 页

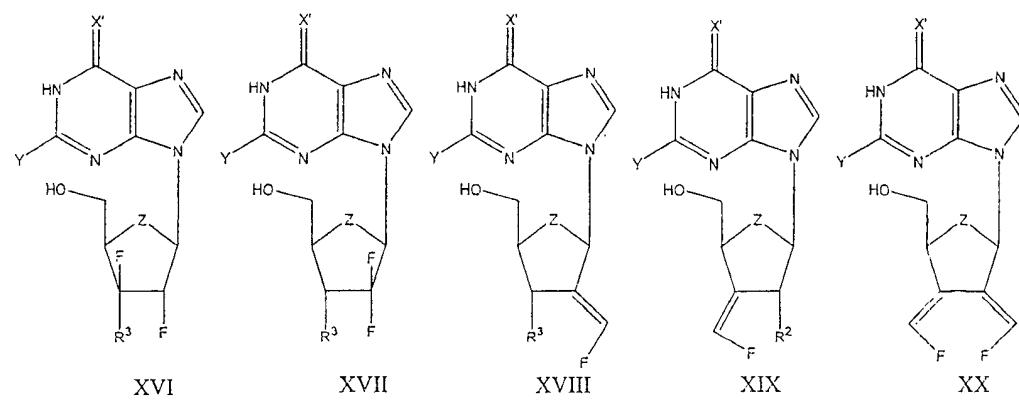
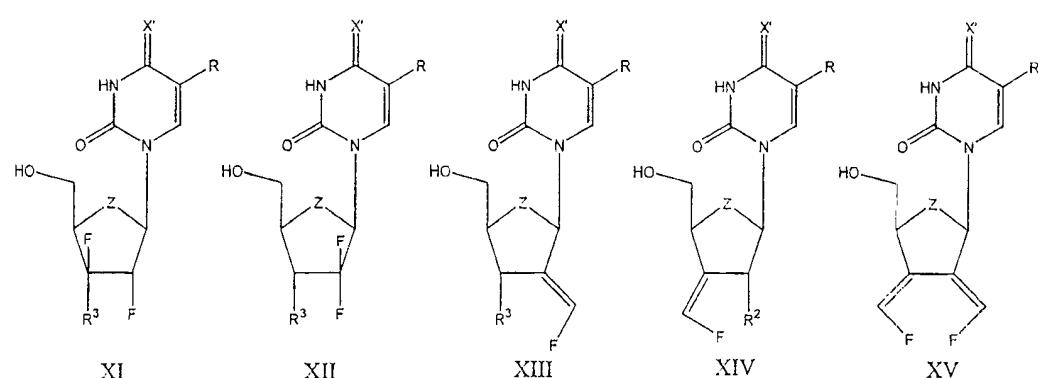
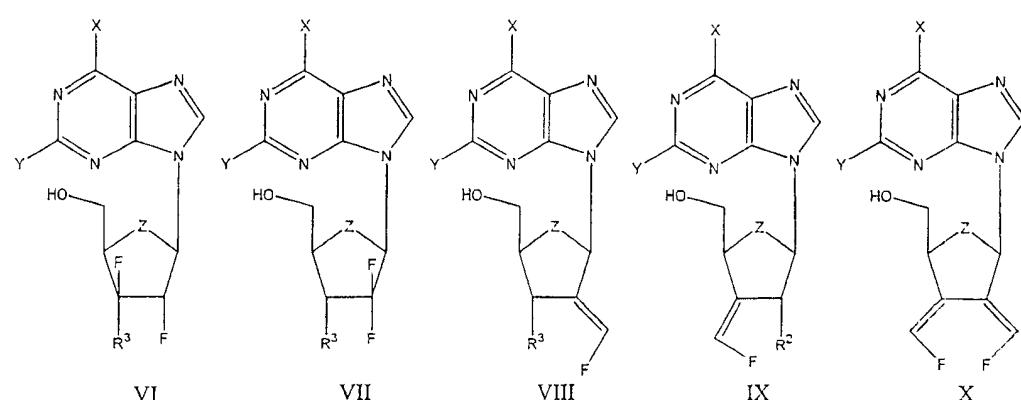
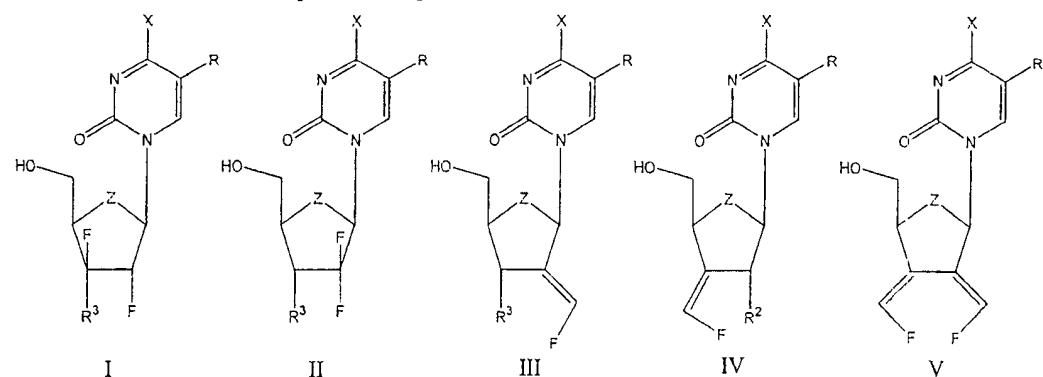
[54] 发明名称 修饰的氟化核苷类似物

[57] 摘要

本发明公开了一种用于宿主，包括动物特别是人类体内治疗黄病毒(丙型肝炎病毒属、黄病毒属、鼠疫病毒)感染，包括BVDV和HCV；或者细胞异常性增生，包括恶性肿瘤使用的化合物、组合物以及治疗这些疾病的方法，该方法使用了通式通式(1)-(XX)的 β -D或 β -L型核苷，或者它们的药学可接受的盐或前药。



1. 以下结构式的 β -D 或 β -L 型化合物：



或它们的药学可接受的盐或前药，其中：

(a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆低级烷基诸如如 CF₃和 CH₂CH₂F、C₂-C₆低级链烯基诸如如 CH=CH₂、卤化(F、Cl、

5 Br、I)C₂-C₆低级链烯基诸如如 CH=CHCl、CH=CHBr 和 CH=CHI、C₂-C₆低级链炔基诸如如 C≡CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链炔基、C₁-C₆低级烷氧基诸如如 CH₂OH 和 CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R';

(b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、
10 SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃;

(c) 每一 R'各自独立的为氢、酰基、C₁-C₆低级烷基或 C₁-C₆低级环烷基；

(d) Z 是 O、S 或 CH₂;

(e) R² 是 F 或 OH;

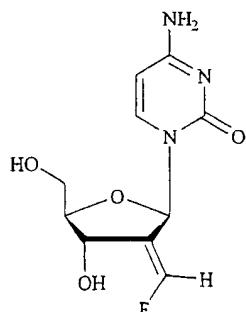
15 (f) R³ 是 F 或 OH;

(g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂或 CHR';

条件是，对于化合物 II 当 X 是 NH₂时，或者对于化合物 XII 当 X 是 NH 且 R 是 H 的时候，此时的 R³不能为 OH。

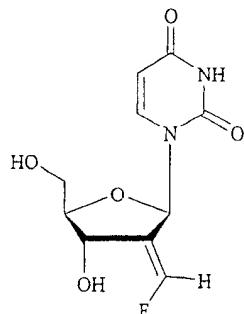
2. 权利要求 1 的下式的 β-D 化合物：

20



或其药学可接受的盐或前药。

3. 权利要求 1 的下式的 β-D 化合物：



或其药学可接受的盐或前药。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中所述化合物与药学可接受的载体相结合，并以剂量单位的形式存在。
5

5. 权利要求 4 的化合物，其中的剂量单位含有约 250 mg 至约 1 克的化合物。

6. 权利要求 4 或 5 的化合物，其中的剂量单位是一种胶囊或片剂。

7. 用于治疗或预防宿主黄病毒感染的药物组合物，包括与药学可
10 接受载体相结合的有效量的权利要求 1 的化合物。

8. 用于治疗或预防宿主黄病毒感染的药物组合物，含有与药学可接受的载体以及与另一种有效的抗病毒试剂相结合的有效量的权利要求 1 的化合物。

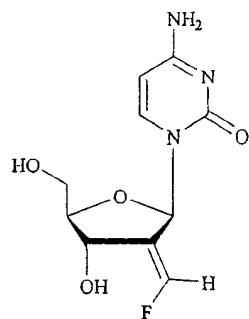
9. 权利要求 8 的药物组合物，其中黄病毒感染是 HCV 感染。

10. 用于治疗或预防异常性细胞增生的药物组合物，含有与药学可接受的载体相结合的有效量的权利要求 1 的化合物。

11. 用于治疗或预防异常性细胞增生的药物组合物，含有有效量的化合物 1，任选的，可存在于药学可接受的载体中，和另一种有效的治疗异常性细胞增生的试剂相结合。

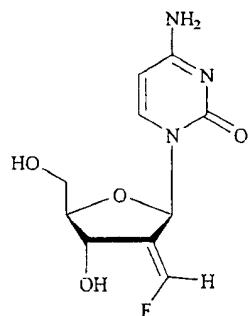
20 12. 权利要求 10 或 11 的药物组合物，其中的异常性细胞增生是恶性肿瘤。

13. 用于治疗或预防宿主体内丙型肝炎病毒感染的药物组合物，含有有效量的以下结构的 β -D 化合物：



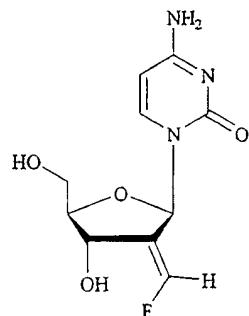
或其药学可接受的盐或前药，与药学可接受的载体或稀释剂一起存在于组合物中。

- 5 14. 用于治疗或预防患者异常细胞增生的药物组合物，含有有效量的以下结构的 β -D 化合物：



- 10 或其药学可接受的盐或前药，与药学可接受的载体或稀释剂一起存在于组合物之中。

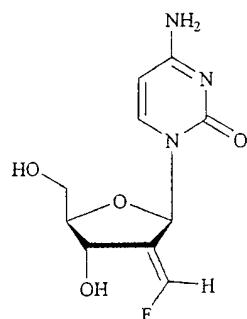
15. 用于治疗或预防宿主体内丙型肝炎病毒感染的药物组合物，含有有效量的以下结构的 β -D 化合物：



或其药学可接受的盐或前药，与一种或多种其它的抗病毒有效试剂相结合存在于组合物之中。

16. 用于治疗或预防患者异常细胞增生的药物组合物，含有有效量的以下结构的 β -D 化合物：

5



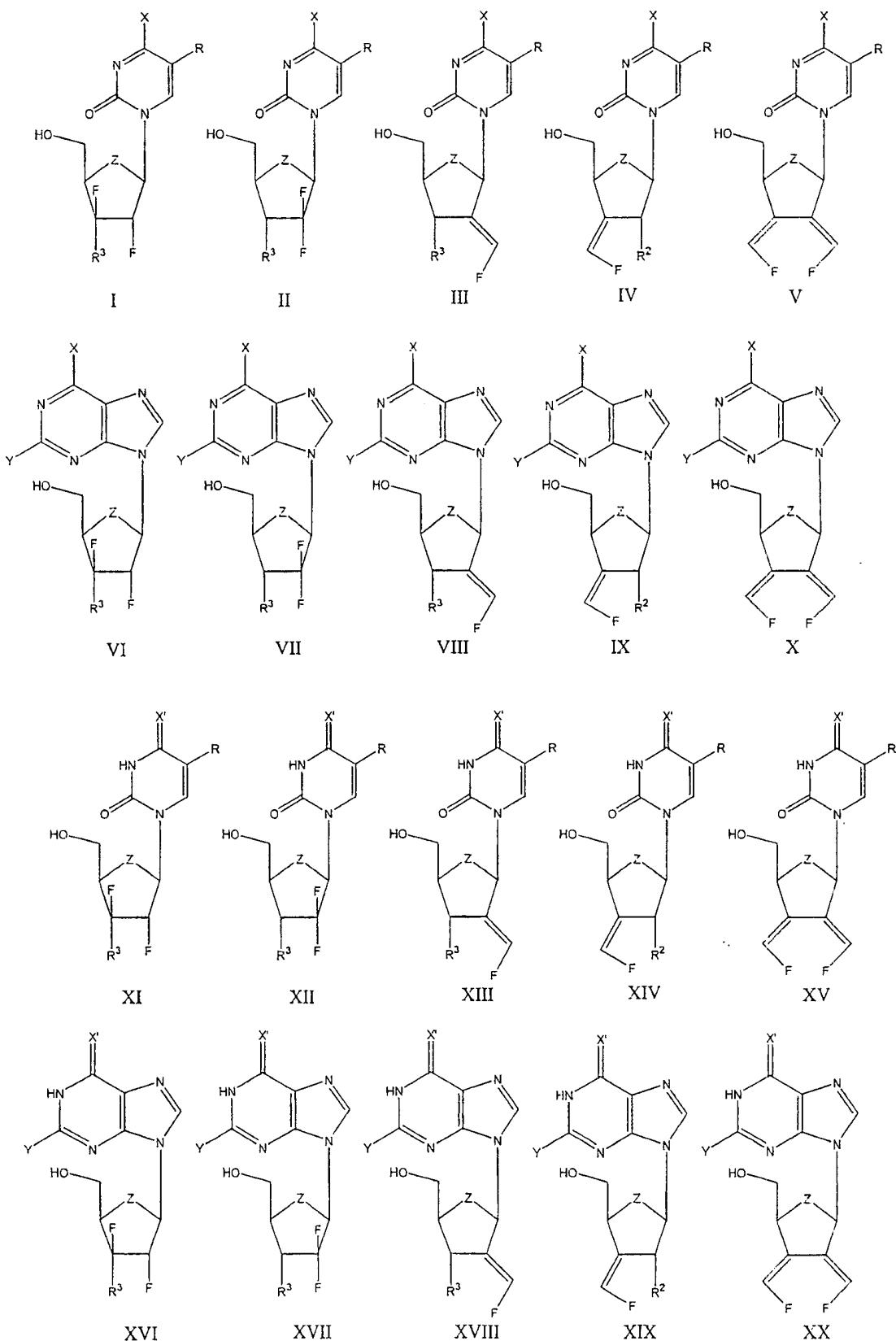
或其药学可接受的盐或前药，与一种或多种其它的抗-异常性细胞增生试剂相结合存在于组合物之中。

17. 权利要求 7-16 中任一项的药物组合物，其中的组合物以剂量单位形式存在。

18. 权利要求 17 的药物组合物，其中的剂量单位含有约 10 mg 至约 1 克的化合物。

19. 权利要求 17 或 18 的药物组合物，其中的剂量单位为一种片剂或胶囊。

20. 治疗或预防宿主体内黄病毒感染的方法，包括给予有效量的下式化合物：



或它们的药学可接受的盐或前药，其中

(a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆低级烷基诸如 CF₃ 和 CH₂CH₂F、C₂-C₆低级链烯基诸如 CH≡CH₂、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CHCl、CH=CHBr 和 CH=CHI、C₂-C₆低级链炔基诸如 C≡CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链炔基、C₁-C₆低级烷氧基诸如 CH₂OH 和 CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R';

(b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃;

(c) 每一 R'各自独立的为氢、酰基、C₁-C₆低级烷基或 C₁-C₆低级环烷基;

(d) Z 是 O、S 或 CH₂;

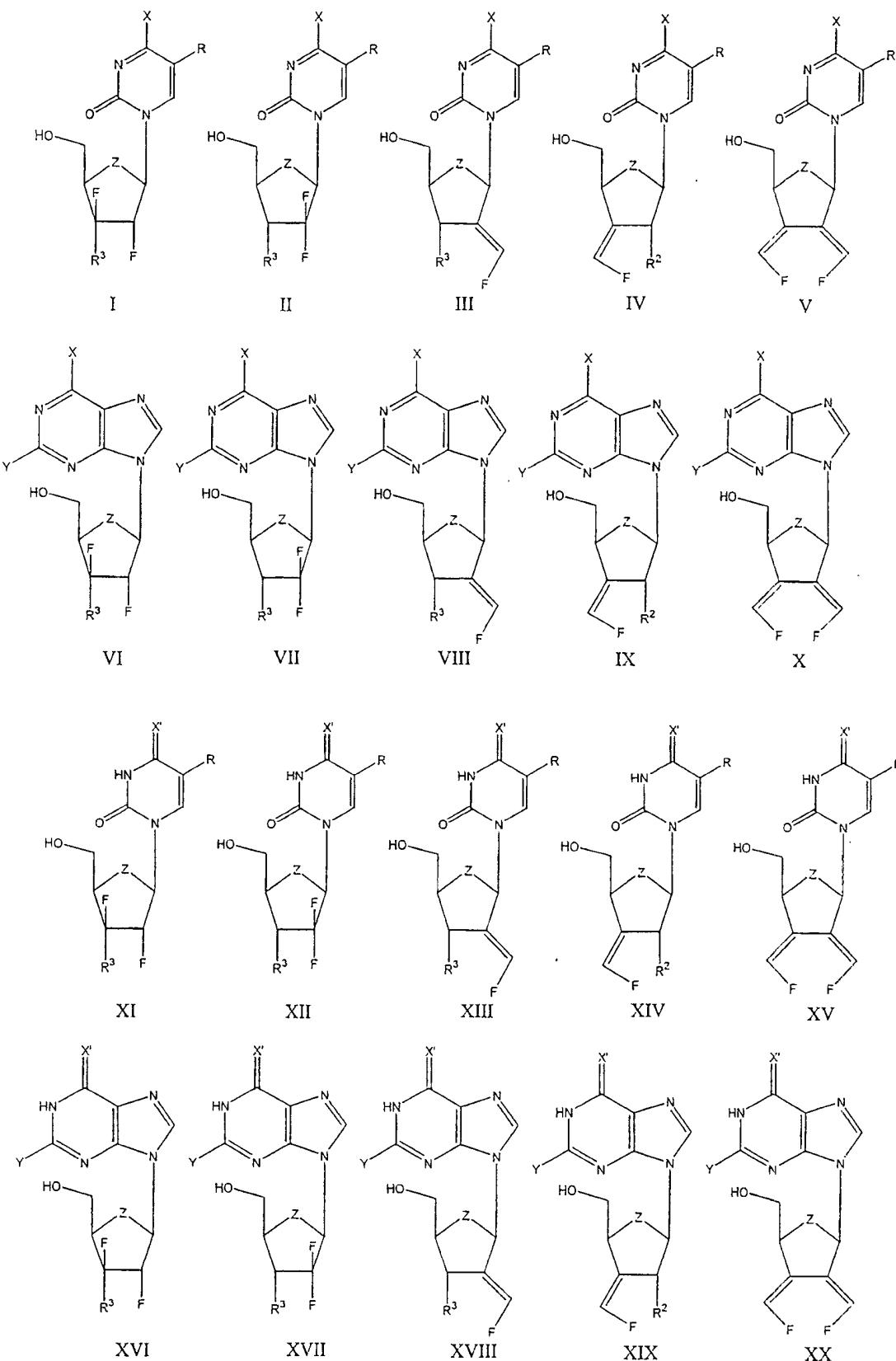
(e) R² 是 F 或 OH;

(f) R³ 是 F 或 OH;

(g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂ 或 CHR';

条件是，对于化合物 II 当 X 是 NH₂ 时，或者对于化合物 XII 当 X 是 NH 且 R 是 H 的时候，此时的 R³ 不能为 OH。

21. 治疗或预防患者体内异常性细胞增生的方法，包括给予有效量的下式化合物：



或它们的药学可接受的盐或前药，其中

(a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆低级烷基诸如 CF₃ 和 CH₂CH₂F、C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CH₂、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CHCl、CH=CHBr 和 CH=CHI、C₂-C₆低级链炔基诸如 C≡CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链炔基、C₁-C₆低级烷氧基诸如 CH₂OH 和 CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R';

(b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃;

(c) 每一 R'各自独立的为氢、酰基、C₁-C₆低级烷基或 C₁-C₆低级环烷基;

(d) Z 是 O、S 或 CH₂;

(e) R²是 F 或 OH;

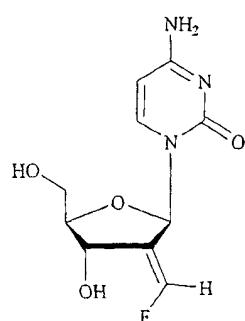
(f) R³是 F 或 OH;

(g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂或 CHR';

条件是，对于化合物 II 当 X 是 NH₂ 时，或者对于化合物 XII 当 X 是 NH 且 R 是 H 的时候，此时的 R³不能为 OH。

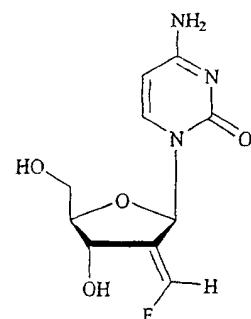
22. 治疗或预防宿主体内黄病毒感染的方法，包括给予有效量的以下结构的 β -D 化合物：

20



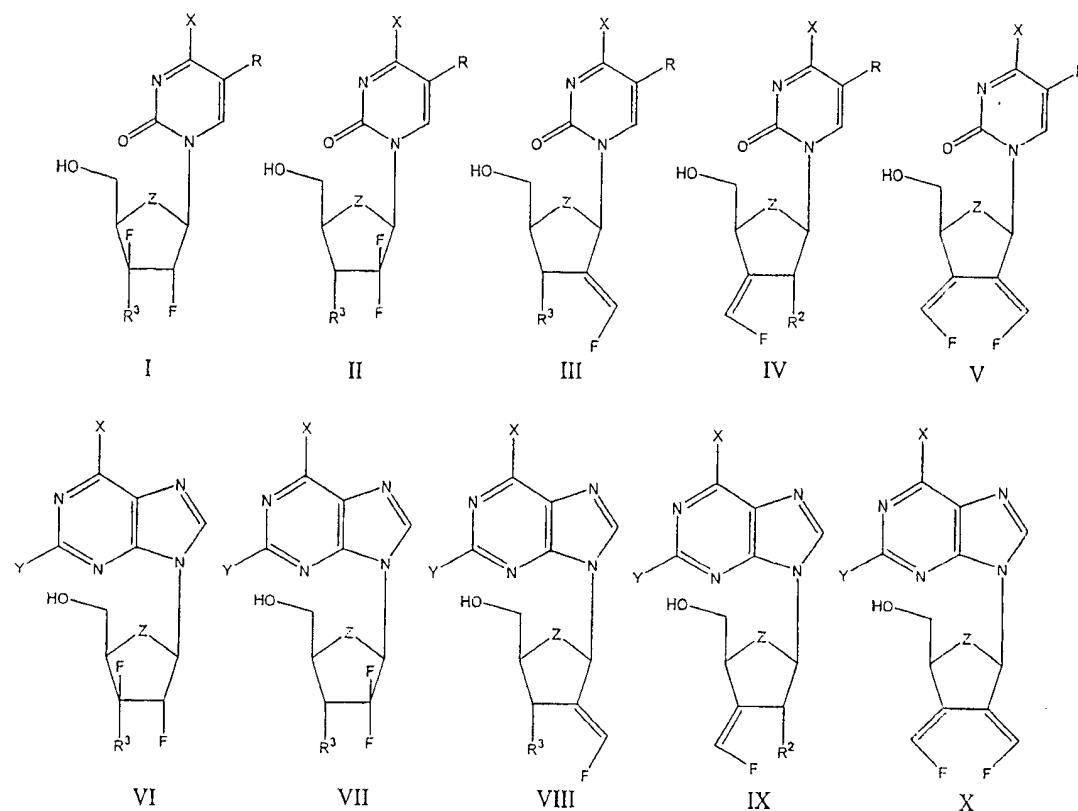
或其药学可接受的盐或前药。

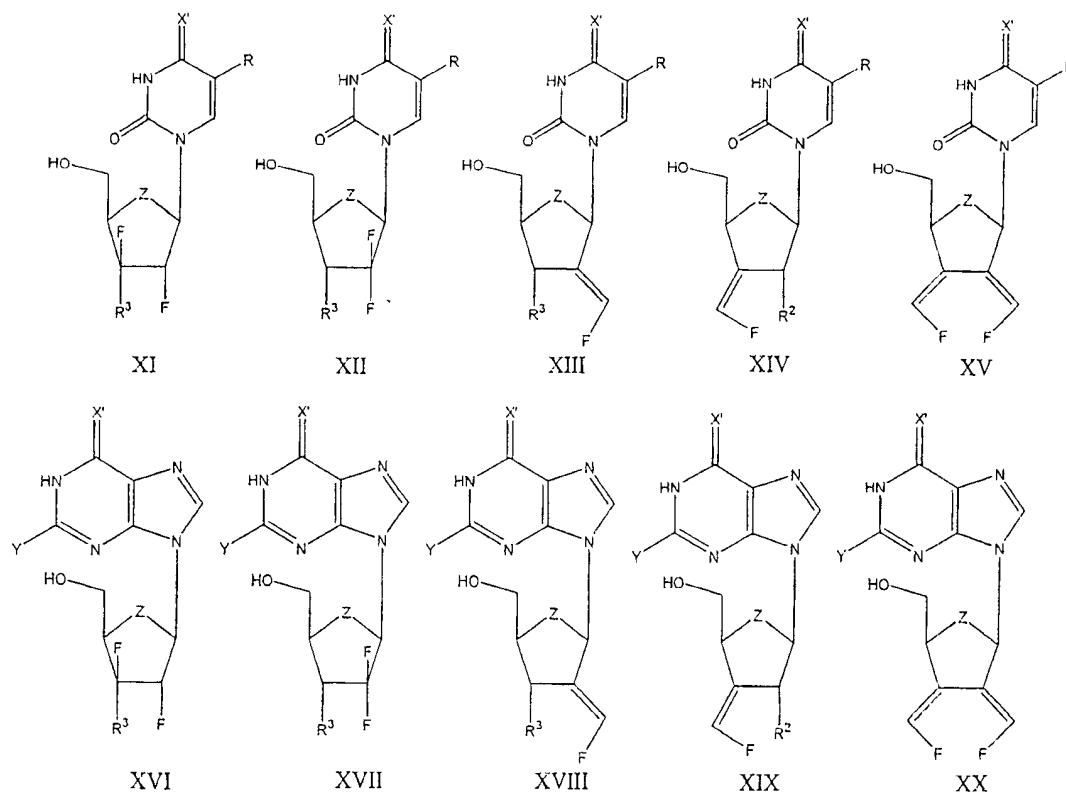
23. 治疗或预防患者体内异常性细胞增生的方法，包括给予有效量的以下结构的 β -D 化合物：



或其药学可接受的盐或前药。

24. 治疗或预防宿主体内黄病毒感染的方法，包括给予有效量的以下结构的化合物：





或它们的药学可接受的盐或前药，其中

(a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆低级烷基诸如 CF₃ 和 CH₂CH₂F、C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CH₂、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CHCl、CH=CHBr 和 CH=CHI、C₂-C₆低级链炔基诸如 C≡CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链炔基、C₁-C₆低级烷氧基诸如 CH₂OH 和 CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R';

(b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃;

(c) 每一 R'各自独立的为氢、酰基、C₁-C₆低级烷基或 C₁-C₆低级环烷基;

(d) Z 是 O、S 或 CH₂;

(e) R² 是 F 或 OH;

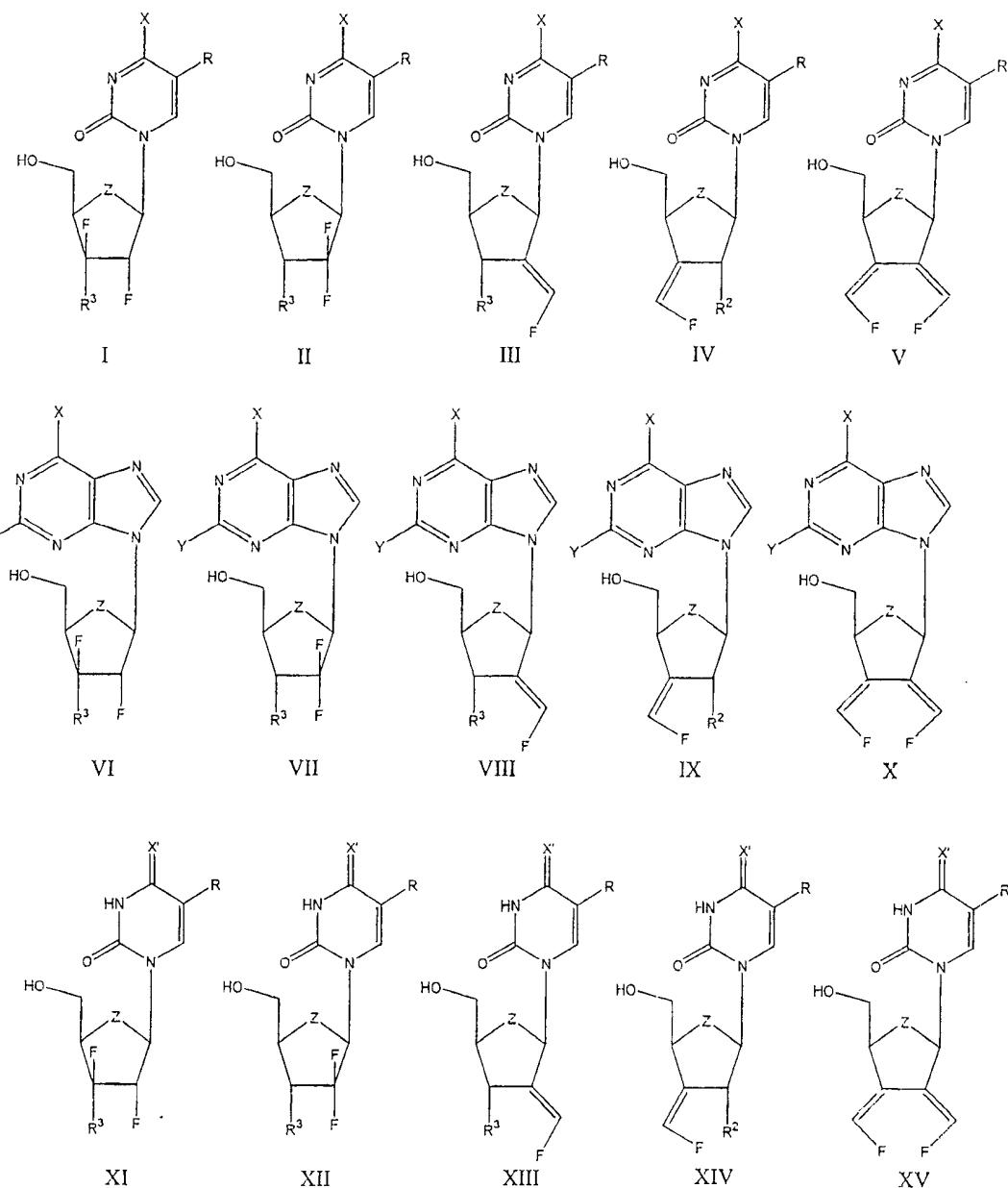
(f) R³ 是 F 或 OH;

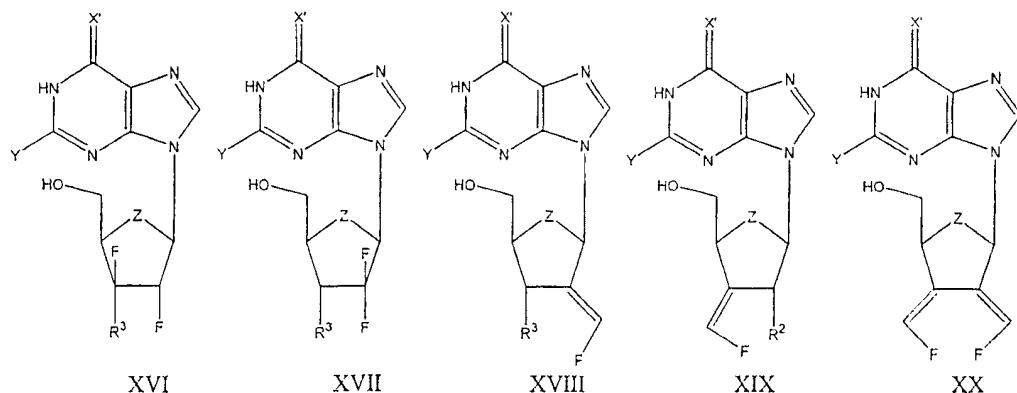
(g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂ 或 CHR';

条件是，对于化合物 II 当 X 是 NH₂ 时，或者对于化合物 XII 当 X 是 NH 且 R 是 H 的时候，此时的 R³ 不能为 OH，

上述化合物于其它的抗病毒试剂相结合或交替使用。

25. 治疗或预防患者体内异常性细胞增生的方法，包括给予有效量
5 的下式化合物：





或它们的药学可接受的盐或前药，其中：

(a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆低级烷基诸如 CF₃ 和 CH₂CH₂F、C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CH₂、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CHCl、CH=CHBr 和 CH=CHI、C₂-C₆低级链炔基诸如 C≡CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链炔基、C₁-C₆低级烷氧基诸如 CH₂OH 和 CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R'；

(b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃；

(c) 每一 R'各自独立的为氢、酰基、C₁-C₆低级烷基或 C₁-C₆低级环烷基；

(d) Z 是 O、S 或 CH₂；

(e) R² 是 F 或 OH；

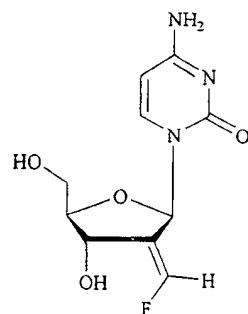
(f) R³ 是 F 或 OH；

(g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂ 或 CHR'；

条件是，对于化合物 II 当 X 是 NH₂ 时，或者对于化合物 XII 当 X 是 NH 且 R 是 H 的时候，此时的 R³ 不能为 OH，

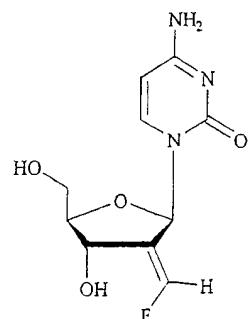
化合物与其它的用于治疗异常性细胞增生的试剂相结合或交替使用。

26. 治疗或预防宿主体内黄病毒感染的方法，包括给予有效量的以下结构式的 β-D 化合物：



或其药学可接受的盐或前药，该化合物与其它的抗病毒试剂相结合或交替使用。

5 27. 治疗或预防患者体内异常性细胞增生的方法，包括给予有效量的以下结构式的 β -D 化合物：



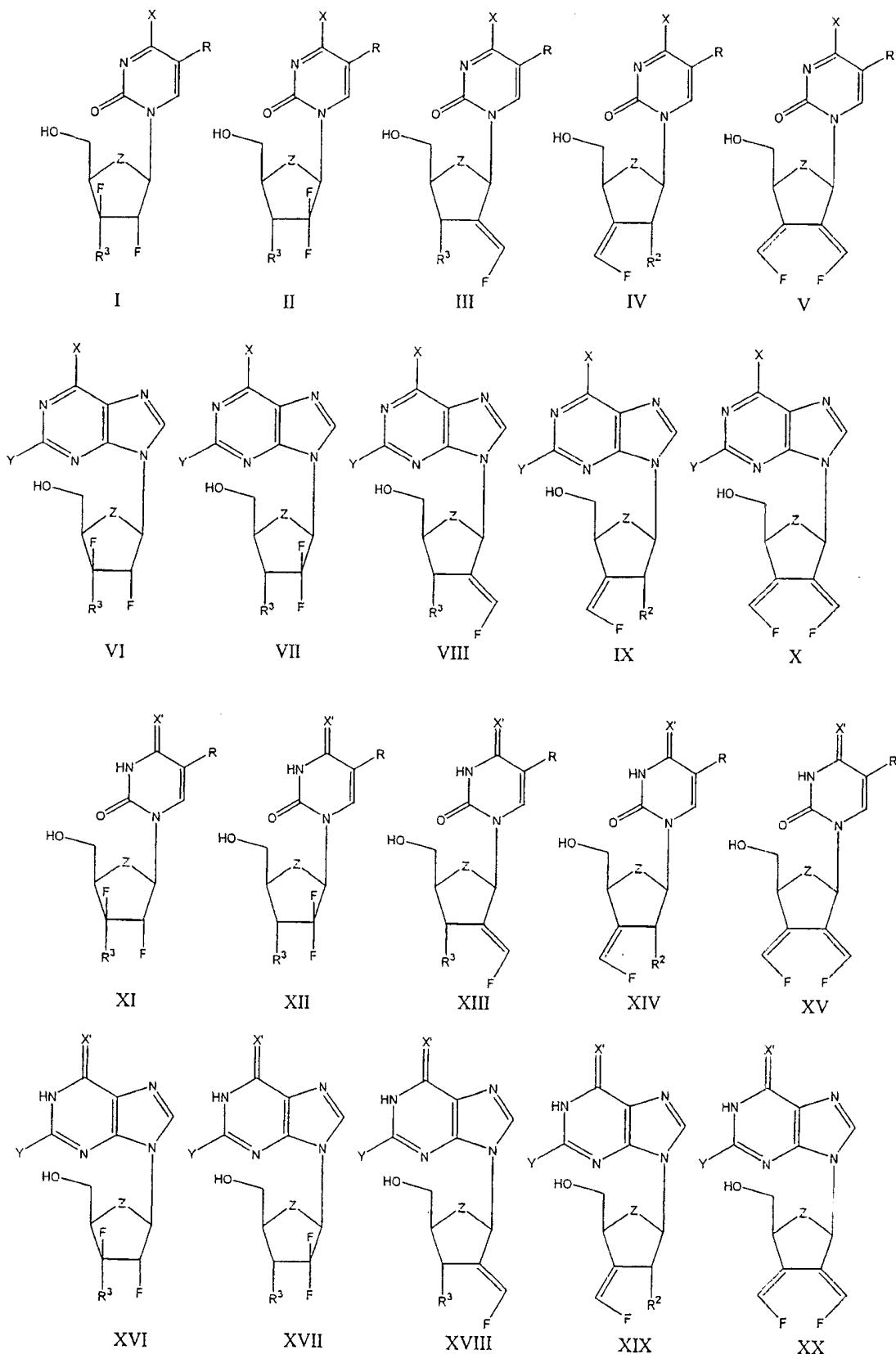
10 或其药学可接受的盐或前药，该化合物与其它的抗-异常性细胞增生试
剂相结合或交替使用。

28. 权利要求 20-27 中任一项的方法，其中的化合物以剂量单位的形式存在。

29. 权利要求 28 的方法，其中的剂量单位含有约 10 mg 至约 1 克的化合物。

15 30. 权利要求 28 或 29 的方法，其中的剂量单位是片剂或胶囊。

31. 以下结构式的化合物



或它们的药学可接受的盐或前药，其中

(a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆ 低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆ 低级烷基诸如 CF₃ 和 CH₂CH₂F、C₂-C₆ 低级链烯基诸如 CH=CH₂、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆ 低级链烯基诸如 CH=CHC₁、CH=CHBr 和 CH=CHI、C₂-C₆ 低级链炔基诸如 C≡CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆ 低级链炔基、C₁-C₆ 低级烷氧基诸如 CH₂OH 和 CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R'；

(b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃；

(c) 每一 R'各自独立的为氢、酰基、C₁-C₆ 低级烷基或 C₁-C₆ 低级环烷基；

(d) Z 是 O、S 或 CH₂；

(e) R² 是 F 或 OH；

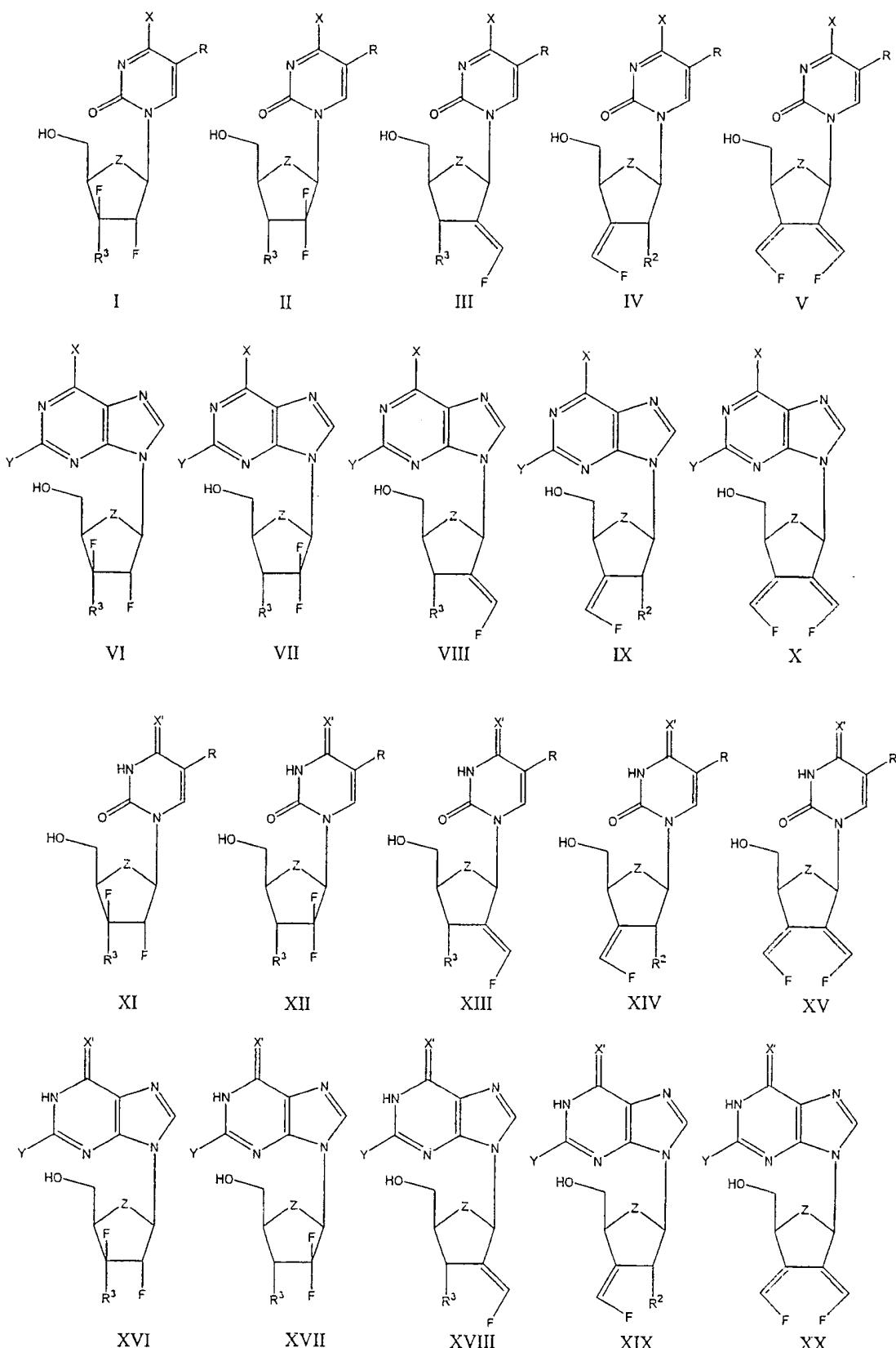
(f) R³ 是 F 或 OH；

(g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂ 或 CHR'；

条件是，对于化合物 II 当 X 是 NH₂ 时，或者对于化合物 XII 当 X 是 NH 且 R 是 H 的时候，此时的 R³ 不能为 OH，

在制备治疗或预防宿主体内黄病毒感染的药物中的用途。

32. 以下结构式的化合物



或它们的药学可接受的盐或前药，其中：

(a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆低级烷基诸如CF₃和CH₂CH₂F、C₂-C₆低级链烯基诸如CH=CH₂、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链烯基诸如CH=CHCl、CH=CHBr 和 CH=CHI、C₂-C₆低级链炔基诸如C≡CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链炔基、C₁-C₆低级烷氧基诸如CH₂OH 和 CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R';

(b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃;

(c) 每一 R'各自独立的为氢、酰基、C₁-C₆低级烷基或 C₁-C₆低级环烷基;

(d) Z 是 O、S 或 CH₂;

(e) R²是 F 或 OH;

(f) R³是 F 或 OH;

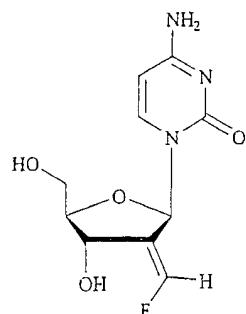
(g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂或CHR';

条件是，对于化合物 II 当 X 是 NH₂时，或者对于化合物 XII 当 X 是 NH 且 R 是 H 的时候，此时的 R³不能为 OH，

在制备治疗或预防患者体内异常性细胞增生的药物中的用途。

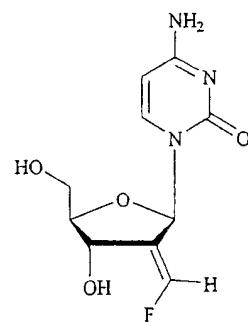
33. 以下结构式的 β-D 化合物

20



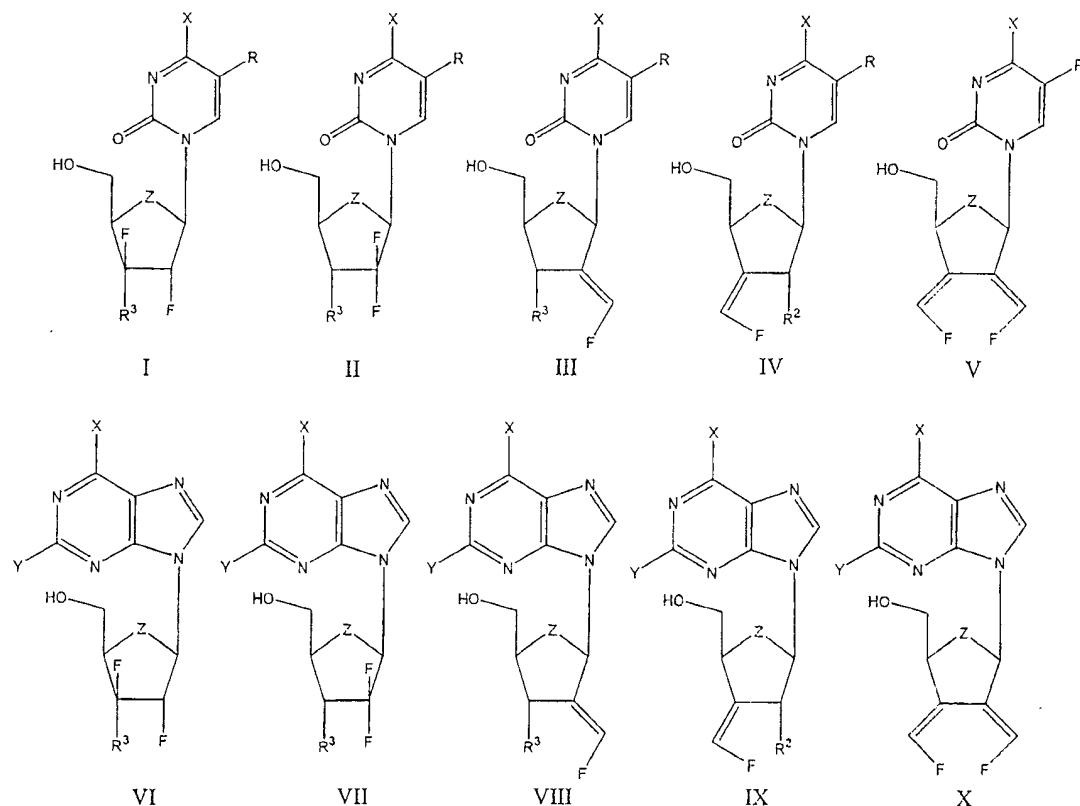
或其药学可接受的盐或前药在制备治疗或预防宿主体内黄病毒感染的药物中的用途。

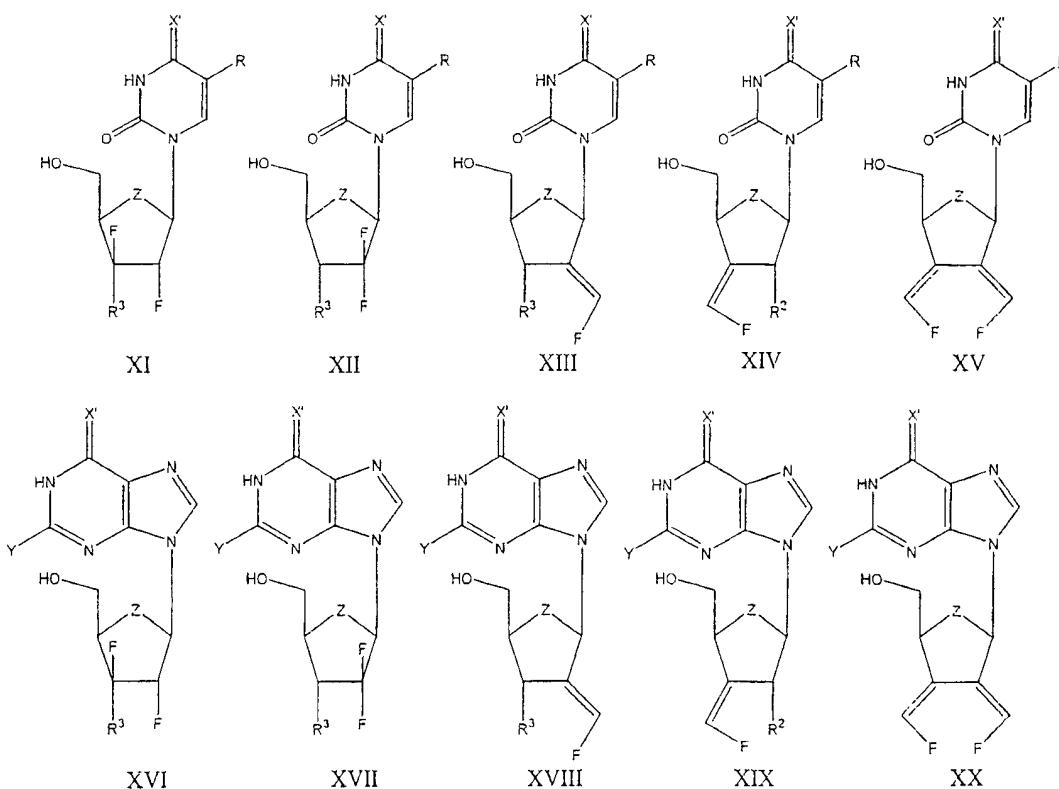
34. 以下结构式的 β-D 化合物：



或其药学可接受的盐或前药在制备治疗或预防患者体内异常性细胞增生的药物中的用途。

35. 以下结构式的化合物





或它们的药学可接受的盐或前药，其中：

(a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆低级烷基诸如 CF₃ 和 CH₂CH₂F、C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CH₂、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CHCl、CH=CHBr 和 CH=CHI、C₂-C₆低级链炔基诸如 C≡CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链炔基、C₁-C₆低级烷氧基诸如 CH₂OH 和 CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R'；

(b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃；

(c) 每一 R'各自独立的为氢、酰基、C₁-C₆低级烷基或 C₁-C₆低级环烷基；

(d) Z 是 O、S 或 CH₂；

(e) R² 是 F 或 OH；

(f) R³ 是 F 或 OH；

(g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂ 或 CHR'；

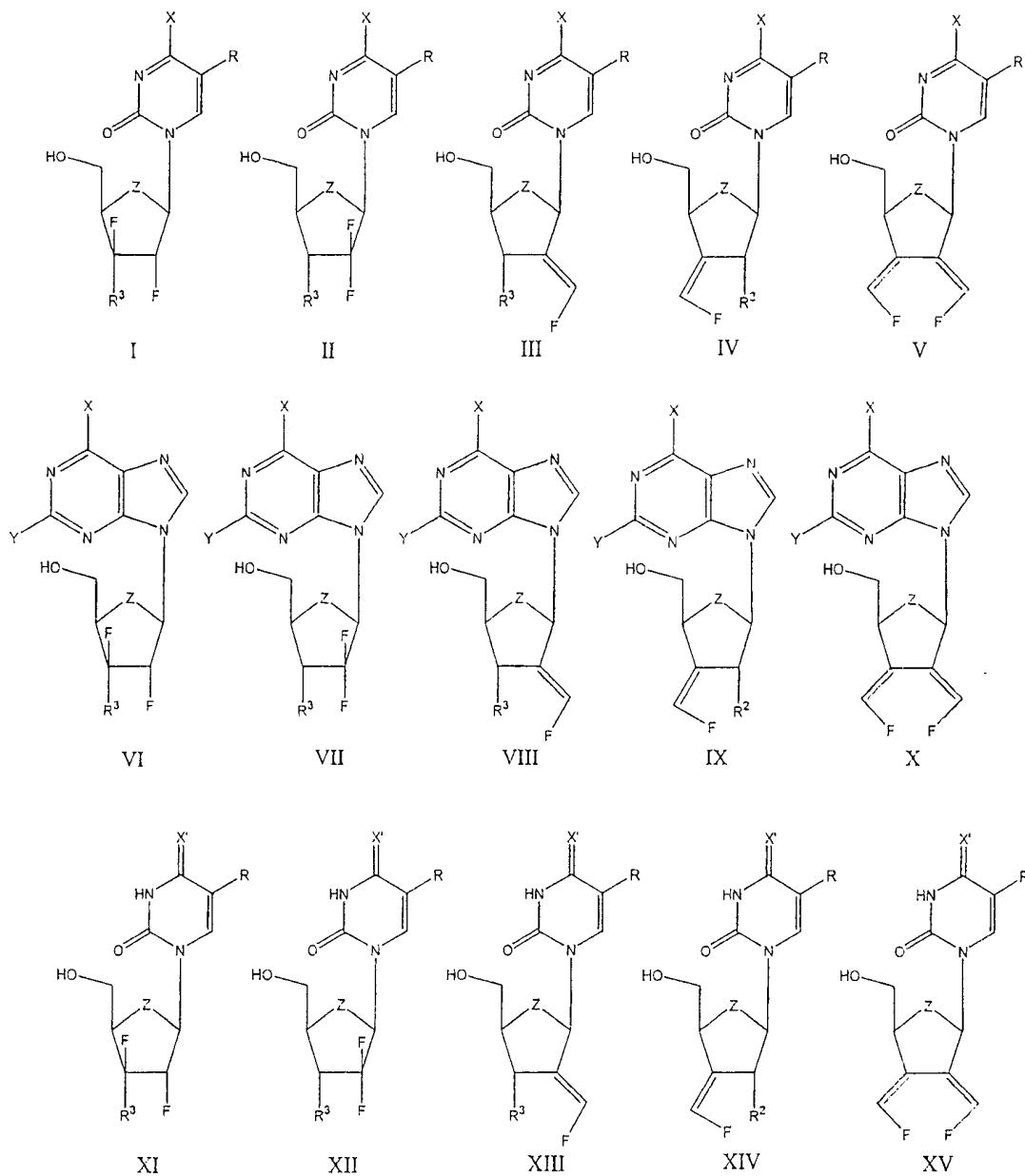
条件是，对于化合物 II 当 X 是 NH₂ 时，或者对于化合物 XII 当 X

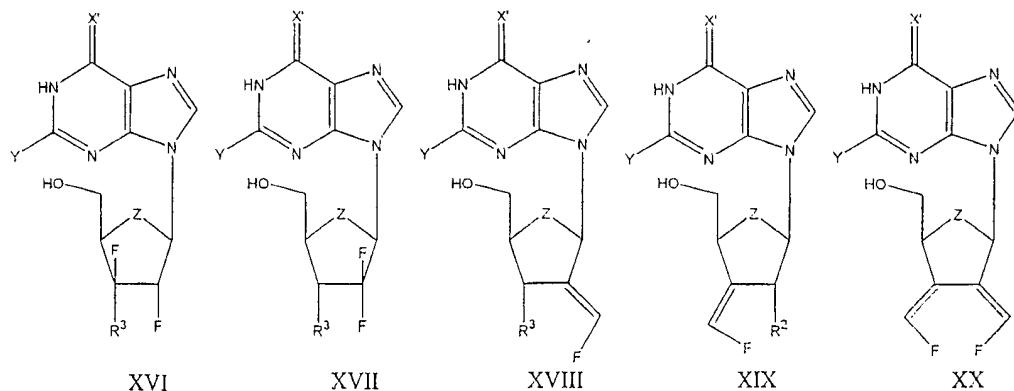
是 NH 且 R 是 H 的时候，此时的 R³ 不能为 OH，

与其它的抗病毒试剂相结合或交替使用，在制备治疗或预防宿主体内黄病毒感染的药物中的用途。

36. 以下结构式的化合物：

5





或它们的药学可接受的盐或前药，其中：

(a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆低级烷基诸如 CF₃ 和 CH₂CH₂F、C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CH₂、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CHCl、CH=CHBr 和 CH=CHI、C₂-C₆低级链炔基诸如 C≡CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链炔基、C₁-C₆低级烷氧基诸如 CH₂OH 和 CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R'；

(b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃；

(c) 每一 R'各自独立的为氢、酰基、C₁-C₆低级烷基或 C₁-C₆低级环烷基；

(d) Z 是 O、S 或 CH₂；

(e) R² 是 F 或 OH；

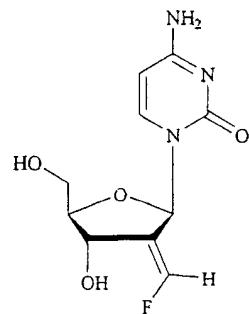
(f) R³ 是 F 或 OH；

(g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂ 或 CHR'；

条件是，对于化合物 II 当 X 是 NH₂ 时，或者对于化合物 XII 当 X 是 NH 且 R 是 H 的时候，此时的 R³ 不能为 OH，

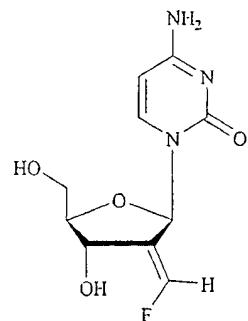
与其它的治疗异常性细胞增生的试剂相结合或交替使用，在制备治疗或预防患者体内异常性细胞增生的药物中的用途。

37. 以下结构式的 β-D 化合物



或其药学可接受的盐或前药，与其它的抗病毒试剂相结合，在制备治疗或预防宿主体内黄病毒感染的药物中的用途。

5 38. 以下结构式的 β -D 化合物：



或其药学可接受的盐或前药，与其它的抗-异常性细胞增生试剂相结合或交替使用，在制备治疗或预防患者体内异常性细胞增生的药物中的用途。

10 39. 权利要求 31-38 中任一项的用途，其中的化合物以剂量单位的形式存在。

40. 权利要求 39 的用途，其中的剂量单位含有约 10 mg 至约 1 克的化合物。

15 41. 权利要求 39-40 的用途，其中的剂量单位式片剂或胶囊。

修饰的氟化核昔类似物

发明领域

5 本发明包括治疗黄病毒感染，诸如牛病毒性腹泻病毒（“BVDV”）、登革热病毒(DENV)、西尼罗河病毒(WNV)和丙型肝炎病毒(HCV)以及治疗细胞异常性增生的化合物和方法。

本申请要求 2002 年 2 月 14 日的美国临时申请 60/357,411 以及 2002 年 2 月 20 日申请的美国序列号 60/358,140 的优先权。

10

发明背景

黄病毒科

15 黄病毒科病毒是一组阳性单链 RNA 病毒，基因组大小为 9-15 kb。它们是约为 40-50nm 的有包膜病毒。黄病毒的分类学综述可见于《病
毒分类学国际委员会(International Committee for Taxonomy of Viruses)》。黄病毒有三种类型。

20 1. 虫媒病毒。此类病毒包括登革热病毒(登革热病毒、1 型登革热病毒、2 型登革热病毒、3 型登革热病毒、4 型登革热病毒)、日本脑炎病毒(阿尔弗病毒、日本脑炎病毒，笑翠鸟病毒、科坦戈病毒、库京病毒、墨菜溪谷脑炎病毒、圣路易斯脑炎病毒、斯特拉特福德病毒、乌苏土病毒、西尼罗河病毒)，墨多克鼠病毒、蝙蝠唾液腺病毒(阿波衣病毒、蝙蝠唾液腺病毒、萨博亚病毒)，恩塔亚病毒、蝉传脑炎病毒(蝉传脑炎病毒)、为勒尼病毒属、乌干达 S 病毒、以及黄热病病毒。除了这些主要的类型，还有其它一些尚未分类的虫媒病毒。

25 2. 鼠疫病毒。此类病毒包括牛病毒性腹泻病毒-2 (BVDV-2),1 型鼠疫病毒(包括 BVDV)、2 型鼠疫病毒(包括猪瘟病毒)以及 3 型鼠疫病毒(包括绵羊瘟病毒)。

30 3. 丙型肝炎病毒属。此类病毒仅含一种病毒，即丙型肝炎病毒 (HCV)，其由许多分支、型和亚型构成。

人类中最主要的黄病毒感染是由丙型肝炎病毒(HCV)引起的。这是导致病毒性肝炎的第二项主要原因，全世界据估计有 1 亿 7 千万携带

者(World Health Organization; Hepatitis C: global prevalence, Weekly Epidemiological Record, 1997, 72, 341), 其中有 390 万居住在美国(疾病控制中心; 未公布数据, <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/heptab3.htm>)。HCV 的慢性感染可导致肝脏炎症、肝硬化、
5 癌症及死亡。

黄病毒类的基因结构有很多共同特点。通常拿丙型肝炎病毒(HCV)的基因组作为模型。HCV 是一种小型的有包膜病毒, 在核包核酸中具有 of ~ 9.6 kb 的阳性单链 RNA 基因组。该基因组含有一单个的可译框架(ORF), 编码有超过 3000 个氨基酸的聚肽, 其在分裂后产生成熟结构性和非结构性病毒蛋白。ORF 侧面有几百个核苷酸长度的 5' 和 3' 非翻译区(NTRs), 这对于 RNA 翻译和复制是非常重要的。翻译后的多聚蛋白在 N-末端含有结构核(C)和包膜蛋白(E1、E2、p7), 其后带有非结构性蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)。成熟结构蛋白通过宿主信号肽酶的分裂而产生(参见: Hijikata,M. 等人, Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1991, 88, 5547; Hussy,P. 等人, Virology, 1996, 224, 93; Lin,C. 等人, J. Virol., 1994, 68, 5063; Mizushima,H. 等人, J. Virol., 1994, 68, 2731; Mizushima,H. 等人, J. Virol., 1994, 68, 6215; Santolini,E. 等人, J. Virol., 1994, 68, 3631; Selby,M. J. 等人, Virology, 1994, 204, 114; 以及 Grakoui,A. 等人, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1993, 90, 10538)。NS2 和 NS3 之间的连接点由 NS2/NS3 蛋白酶自动催化裂解(参见: Hijikata,M. 等人, J. Virol., 1993, 67, 4665 以及 Bartenschlager,R. 等人, J. Virol., 1994, 68, 5045), 而剩余四个连接点则由复合有 NS4A 的 NS3 的 N-末端丝氨酸蛋白酶功能区裂解(参见: Failla,C 等人, J. Virol., 1994, 68, 3-753; Lin,C. 等人, J. Virol., 1994, 68, 8147; Tanji,Y. 等人, J. Virol., 1995, 69, 1575 以及 Tai,C. L. 等人, J. Virol., 1996, 70, 8477)。NS3 蛋白还含有 NTP-依赖型解旋酶活性, 其能在复制期间展开双螺旋 RNA。NS5B 蛋白还具有 RNA-依赖型 RNA 聚合酶(RDRP)活性(参见: Behrens,S. E. 等人, EMBO J., 1996, 15, 12; Lohmann,V. 等人, J. Virol., 1997, 71, 8416-8428 以及 Lohmann,V. 等人, Virology, 1998, 249, 108), 其对于病毒复制是非常必要的(Ferrari,E. 等人, J. Virol., 1999, 73, 1649)。需要强调的是, 和 HBV 或 HIV 不同, 在 HCV 的复制中不涉及任何 DNA。在最近的使用 NS5B 的体外试验中, 使用了鸟苷
10
15
20
25
30

5'-一磷酸酯(GMP)、鸟苷 5'-二磷酸酯(GDP)、鸟苷 5'-三磷酸酯(GTP)以及 2'-脱氧和 2',3'-二脱氧鸟苷的 5'-三磷酸酯(分别为 dGTP 和 ddGTP)来研究 HCV-RDRP 的底物特异性。作者声明, HCV-RDRP 对于核糖核苷 5'-三磷酸酯具有严格的特异性, 并需要 2'-和 3'-OH 基团
5 (Lohmann; *Virology*, 108).

登革热病毒(DENV)是登革出血热(DHF)的致病因子。根据世界卫生组织(WHO), 世界上现有五分之二的人口具有感染此病毒的危险。据估计每年有 500,000 例 DHF 需要住院治疗, 其中儿童的死亡率为 5%。

10 西尼罗河病毒 (WNV), 一种先前认为只存在于热带地区的黄病毒, 最近出现在欧洲和北美的温带地区, 成为公众健康的威胁。最严重的 WNV 感染症状是人类致命性脑炎。从 1999 年以来报道层在纽约爆发并在美国南部传播发病。

已被证实为具有对抗黄病毒属病毒的抗病毒剂的示例包括有:

15 (1) 干扰素和利巴韦林(Battaglia,A. M.等人, Afzn. Pharrnacother, 2000, 34, 487-494); Berenguer,M.等人, Antivir. Tlier., 1998, 3 (Suppl. 3), 125-136)。

20 利巴韦林(1- β -D-呋喃核糖基-1-1,2,4-三唑-3-甲酰胺)是一种合成的、非-干扰素-诱导的广谱抗病毒核苷类似物。其以商品名 VirazoleTM(The Merck Index, 11th edition, Editor: Budavari,S.,Merck & Co.,-Inc.,-Rahway,NJ,-p1304,1989)、Rebetol(SGhering-Plough)和 Gopegus (Roehe)出售。美国专利号 3,798,209 和 RE29,835 公开并要求保护利巴韦林。利巴韦林在结构上与鸟苷相似, 并对一些 DNA 和 RNA 病毒包括黄病毒具有体外活性 (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118 : S 104-S114, 2000)。美国专利号 4,211,771 (对于 ICN 药学)公开了利巴韦林作为抗病毒剂的应用。

25 利巴韦林能使 40% 患者体内的血清氨基转移酶减少至正常水平, 但是不能减少 HCV-RNA 的血清水平(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118: S104-S114, 2000)。由此, 单独使用利巴韦林对减少病毒 RNA 水平没有效果。此外, 利巴韦林具有明显的毒性, 并公知的能引起贫血。

30 干扰素(IFNs)是近十年内商业可得的用于治疗慢性肝炎的化合物。IFNs 是由免疫细胞响应病毒感染而产生的糖蛋白。IFNs 能抑制很

多病毒包括 HCV 的病毒复制，并且，当作为丙型肝炎单独治疗时，IFN 能抑制 HCV-RNA 升至不可检测的水平。此外，IFN 能使血清氨基转移酶水平正常化。不幸的是，INF 的效果是暂时性的，只有 8%-9% 的慢性感染 HCV 的患者具有持续的响应 (Gary L. Davis.
5 Gastroenterology 118 : S104-S114, 2000)。

一些专利公开了使用干扰素作为基础的疗法来治疗 HCV。例如，Blatt 等人的美国专利号 5,980,884 公开了一种使用共有干扰素治疗被 HCV 困扰的患者的方法。Bazer 等人的美国专利号 5,942,223 公开了一种使用羊或牛干扰素- τ 的抗-HCV 疗法。Alber 等人的美国专利号 10 5,928,636 公开了白介素-12 和干扰素- α 的联合疗法用于治疗传染性疾病包括 HCV 的方法。Glue 等人的美国专利号 5,908,621 公开了使用聚乙二醇修饰的干扰素治疗 HCV 的应用。Chretien 等人的美国专利号 5,849,696 公开了单独使用胸腺肽或者与干扰素联合使用胸腺肽治疗 HCV 的应用。Valtuena 等人的美国专利号 5,830,455 公开了使用干扰素和自由基清除剂相联合的 HCV 疗法。Imakawa 的美国专利号 15 5,738,845 公开了人干扰素- τ 蛋白用于治疗 HCV 的应用。其它干扰素-为基础的 HCV 治疗公开于 Testa 等人的美国专利号 5,676,942、Blatt 等人的美国专利号 5,372,808 以及美国专利号 5,849,696 中。

Schering-Plough 以 Rebetol[®]胶囊(200 mg)的形式出售利巴韦林用以给予携带 HCV 的患者。美国 FDA 批准了 Rebetol 胶囊与 Schering 的 α 干扰素-2b 产品 Intron[®]A 和 PEG-IntronTM 相联合治疗慢性 HCV。Rebetol 胶囊的单一疗法没有被批准(也即，不依赖 Intron[®]A 或 PEG-Intron 的给药)，尽管 Intron A 和 PEG-Intron 已经被批准进行单一治疗(也即，给药时不需要含利巴韦)。Hoffman La Roche 在欧洲和美国以 CoPegus 为名出售利巴韦林，同样是用于与干扰素联合治疗 HCV。其它的 α - 干扰素产品包括 Roferon-A (Hoffmann-La Roche)、Infergen[®](Intermune，之前为 Amgen 的产品)、以及 Wellferon[®](Wellcome Foundation)最近被 FDA 批准用于 HCV 单一疗法。最近用于 HCV 的干扰素产品包括：Roche 的 Roferon-A(干扰素 α -2a)、Roche 的 PEGASYS (聚乙二醇化干扰素 α -2a)、InterMune 的 INFERGEN (干扰素 α -1)、Viragen 的 OMNIFERON (天然干扰素)、Human Genome Sciences 的 ALBUFERON、Ares-Serono 的 REBIF (干
20
25
30

扰素 β -1a)、BioMedicine 的 ω 干扰素、Amarillo Biosciences 的口服干扰素 α 、以及 InterMune 的干扰素 γ -lb。

IFN 与利巴韦林相联合用于治疗 HCV 感染被报道为对于初次使用 IFN 的患者是有效的(Battaglia,A.M. 等人, Ann. Pharmacother. 34: 5 487-494, 2000)。在肝炎恶化以及组织学疾病出现之前, 联合治疗都是有效的(Berenguer,M. 等人, Antivir. Ther. 3 (Suppl. 3): 125-136, 1998)。最近, 对于 HCV 最有效的疗法是聚乙二醇化干扰素与利巴韦林的联合疗法(2002 NIH Consensus Development Conference on the Management, 丙型肝炎)。然而, 此联合疗法的副作用很明显, 包括溶 10 血、流感样症状、贫血以及疲劳(Gary L. Davis. Gastroenterology 118: S104-S114, 2000)。

(2) 底物-基础 NS3 蛋白酶抑制剂(Attwood 等人, Antiviral peptide derivatives, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood 等人, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273; Attwood 等人, Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, 德国专利公开号 DE 19914474; Tung 等人, Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease, PCT WO 98/17679), 包括 α -酮胺和肼基脲, 以及在亲电子试剂诸如硼酸或磷酸盐中起作用的抑制剂(Llinas-Brunet 等人, hepatitis C inhibitor peptide analogues, PCT WO 99/07734)。 20

(3) 非-底物-基础的抑制剂, 诸如 2,4,6-三羟基-3-硝基-苯甲酰胺衍生物 (Sudo K. 等人, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238, 643-647; Sudo K. 等人, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186), 包括 RD3-4082 和 RD3- 25 4078, 前者的酰氨基上取代了 14 碳链, 后者含有对位-苯氧基苯基基团。

(4) 噻唑烷衍生物, 其在含有 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物的反相 HPLC 测试中显示了相关的抑制效果(Sudo K. 等人, Antiviral Research, 1996, 32, 9-18), 特别是稠合有被长烷基链取代的肉桂酰基基团的化合物 RD-1-6250、RD4-6205 和 RD4-6193。 30

(5) 在 Kakiuchi N. 等人, J EBS Letters 421,217-220; 以及 Takeshita N. 等人, Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246 中确定

的噻唑烷和苯甲酰苯胺。

(6) 分离自链霉菌属肉汤中发酵培养的菲醌 Sch 68631，其在 SDS-PAGE 和 放射自显影测试中都具有抗蛋白酶活性(Chu M.等人，*Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232); 以及 Sch 351633，分离自真菌 *Penicillium griscofuluum*，其在闪烁迫近分析法中证实了具有活性(Chu M.等人，*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952)。

(7) 选择性 NS3 抑制剂，以大分子水蛭蛋白酶抑制剂为基础，分离自水蛭(Qasim M. A.等人，*Biochemistry*, 1997, 36, 1598-1607)。

(8) 解旋酶抑制剂(Diana G. D.等人，*Compounds,corfzpositions and methods for treatment of hepatitis C*, 美国专利号 5,633,358; Diana G. D.等人，*Piperidine derivatives,pharmaceutical composition thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554)。

(9) 聚合酶抑制剂，诸如核苷酸类似物，支霉菌素(Ferrari R. 等人，*Journal of Virology*, 1999, 73, 1649-1654)以及天然产物浅蓝菌素(Lohmann V. 等人，*Virology*, 1998, 249, 108-118)。

(10) 与存在于病毒 5'非-编码区域(NCR)的序列片断互补的反义磷硫酰寡聚脱氧核苷酸(S-ODN)(Alt M. 等人，*Hepatology*, 1995, 22, 707-717)或占据 NCR 的 3'末端的核苷酸 326-348，和位于 HCV RNA 核编码区域的核苷酸 371-388(Alt M. 等人，*Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U.等人，*Journal of Cellular Physiology*, 1999, 181, 251-257)。

(11) IRES-依赖型翻译的抑制剂(Ikeda N 等人，*Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, 日本专利公开号 JP-08268890; Kai Y. 等人，*Prevention and treatment of viral diseases*, 日本专利公开号 JP-10101591)。

(12) 核酸酶-抵抗的核酶(Maccjak,D. J.等人，*Hepatology* 1999, 30, abstract 995)。

(13) 同时开发了核苷类似物用以治疗黄病毒感染。

(30) Idenix Pharmaceuticals,Ltd.在国际申请号 WO 01/90121 (2001 年 5 月 23 日申请)和 WO 01/92282 (2001 年 5 月 26 日申请)中公开了带支链的核苷，以及它们在治疗 HCV 和虫媒病毒和鼠疫病毒中的应用。治疗

人类和其它宿主动物丙型肝炎感染(以及虫媒病毒和鼠疫病毒)的方法公开于 Idenix 的公开物中，包括给予有效量的生物活性 1',2',3' 或 4'-支链取代的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药，给药方法可以单独给药，也可以任选的，与一种药学可接受的载体结合给药。

5 Indenix Pharmaceutical,Ltd.的 WO 01/96353(2001 年 6 月 15 日申请)公开了 2'-脱氧- β -L-核昔的 3'-前药用于治疗 HBV 的技术。Beauchamp 的美国专利号 4,957,924 公开了阿昔洛韦的各种治疗性酯。

其它的已经公开了使用某种核昔类似物以治疗丙型肝炎病毒的专利申请包括：BioChem Pharma, Inc.(现在为 Shire Biochem, Inc.)申请的 PCT/CA00/01316 (WO 01/32153 ; 2000 年 11 月 3 日申请)和 PCT/CA01/00197 (WO 01/60315 ; 2001 年 2 月 19 日申请)、Merck & Co., Inc.申请的 PCT/US02/01531 (WO 02/057425; 2002 年 1 月 18 日申请)和 PCT/US02/03086 (WO 02/057287; 2002 年 1 月 18 日申请)、Roche 申请的 PCT/EP01/09633 (WO 02/18404 ; 2001 年 8 月 21 日公开)、以及 Pharmasset 申请的 PCT 公开号 WO 01/79246(2001 年 4 月 13 日申请)和 WO 02/32920 (2001 年 10 月 18 日申请)。

(14) 其它各种化合物，包括 1-氨基-烷基环己烷(Gold 等人的美国专利号 6,034,134)、烷基脂质(Chojkier 等人的美国专利号 5,922,757)、维生素 E 以及其它的抗氧化剂(Chojkier 等人的美国专利号 5,922,757)、角鲨烯、金刚烷胺、胆酸(Ozeki 等人的美国专利号 5,846,964)、N-(磷酰基乙酰基)-L-天门冬氨酸(Diana 等人的美国专利号 5,830,905)、二甲酰胺苯(苯二甲酰氨)(Diana 等人的美国专利号 5,633,388)、多聚腺昔酸衍生物(Wang 等人的美国专利号 5,496,546)、2',3'-二脱氧肌昔(Yarchoan 等人的美国专利号 5,026,687)以及苯并咪唑(Colacino 等人的美国专利号 5,891,874)。

(15) 现今处于治疗丙型肝炎病毒的临床开发阶段其它化合物，包括：Schering-Plough 的白介素-10、Interneuron 的 IP-501、Vertex 的 Merimebodib VX-497、Endo Labs Solvay 的金刚烷胺 (Symmetrel)、RPI 的 HEPTAZYME、Idun Pharma.的 IDN-6556、XTL.的 XTL-002、Chiron 的 HCV/MF59、NABI 的 CIVACIR、ICN 的 LEVOVIRIN、ICN 的 VIRAMIDINE、Sci Clone 的 ZADAXIN (胸腺素 α -1)、Maxim 的 CEPLENE (二盐酸组胺)、Vertex/Eli Lilly 的 VX 950/LY 570310、Isis

Pharmaceutical /Elan 的 ISIS 14803、Idun Pharmaceuticals, Inc. 的 IDN-6556 以及 AKROS Phanna. 的 JTK 003。

Emory 大学和 Georgia Research Foundation 大学的美国专利号 6,348,587 公开了使用 2'-氟核昔用以治疗 HIV、乙型肝炎、丙型肝炎 5 和细胞异常性增生的应用。

细胞异常性增生

在多细胞有机体中，细胞的分化、生长、起作用和死亡在分子水平通过复杂的网络机制进行调节。在健康动物或人类体内，这些机制 10 使得细胞可实施其预定的功能，并以程序性的速度死亡。

细胞异常性增生，尤其是增殖过度，可以是很多因素所引起的结果，这些因素包括遗传突变、感染、暴露于毒素中、自身免疫疾病以及良性或恶性肿瘤诱导。

大量的皮肤疾病与细胞增殖过度相关。例如，牛皮癣是一种人类 15 皮肤的良性疾病，其主要特征是在斑块上覆盖着粘稠的鳞片。该疾病是由不知原因引起的表皮细胞增生引起的。在正常皮肤中，细胞从基底层转移至上端粒层所需的时间约为 5 周。在牛皮癣疾病中，所需时间仅为 6 至 9 天，部分的由于增生细胞数量的增加以及处于分裂阶段 20 的细胞比例的增加而造成(G. Grove, Int. J. Dermatol. 18: 111, 1979)。约有 2% 的美国人患有牛皮癣，美国白人的发病率约为 3%，黑人约为 1%，在原住民中罕有发生。慢性湿疹同样与表皮显著增殖过度相关。其它由皮肤细胞增殖过度引起的疾病包括特异性皮炎、扁平苔藓、疣、寻常天疱疮、光化性角膜炎、基底细胞癌以及鳞状细胞癌。

其它的细胞过度增生疾病包括血管增生疾病、纤维性疾病、自身 25 免疫性疾病、移植物对抗宿主反应、肿瘤和癌症。

血管增生性疾病包括血管原生性和血管性的疾病。在血管组织的斑块形成过程中的平滑肌细胞增生会引起，例如，再狭窄、视网膜病和动脉粥样硬化。对动脉管壁的表皮和平滑肌损伤产生的过度炎性增生应答可引起动脉粥样硬化的进一步的损伤(Ross, R. *Nature*, 1993, 362: 30 801-809)。所有的细胞转移和细胞增殖都在粥样硬化病变的形成中起重要作用。

纤维变性疾病通常归咎于细胞外基质的异常形成。纤维变性疾病

的示例包括肝硬化和肾小球系膜增生性细胞疾病。肝硬化的特点是细胞外基质组分的增加导致肝脏损伤。肝硬化可导致诸如肝脏硬化之类的疾病。细胞外基质增加导致的肝脏损伤可能由病毒性感染诸如肝炎而引起。在肝硬化中，脂肪细胞似乎起着重要的作用。

5 肾小球系膜性疾病是由肾小球系膜细胞异常增生而引起的。肾小球系膜性过度增生细胞疾病包括各种人类肾脏疾病，诸如肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植对抗、以及肾小球病。

10 具有增生性组分的其它疾病是类风湿性关节炎。类风湿性关节炎通常被认为是一种与自身反应性 T 细胞的活性有关的自身免疫性疾病(参见，如 Harris,E. D. ,Jr. ,The New England Journal of Medicine, 1990, 322: 1277-1289)，并由对抗胶原和 IgE 而产生的抗体而引起。

15 其它包括有异常细胞增殖组分的疾病包括 Behcet's 综合征、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、局部缺血性心脏疾病、后-透析综合征、白血球过多症、获得性免疫缺陷综合征、脉管炎、脂质组织细胞增多症、败血症性休克以及常规炎症。

20 肿瘤，也叫赘生物，是一种新生组织，其中的细胞增殖是无法控制且呈递增性的。良性肿瘤是没有浸入和转移性的，并通常被纤维囊所包裹。恶性肿瘤(也即癌症)是能侵入和转移的肿瘤。相对于良性肿瘤，恶性肿瘤同时还显示了高程度的细胞退行发育现象(也即，细胞分化的缺失、细胞之间和轴向框架的定向的缺失)。

每年约有一千两百万的美国人诊断患有癌症，其中 8,000 人是儿童。此外，每年在美国就有 500,000 美国人死于癌症。前列腺和肺癌是男性死亡的主要原因，而乳腺癌和肺癌是女性死亡的主要原因。据估计，在美国，与癌症相关的费用是所有疾病治疗费用的 10%(CNN. Cancer. Facts: http://www. cnn. com/HEALTH/9511/conquer_cancer/facts/index. html, page 2 of 2, July 18, 1999)。

30 考虑到与黄病毒感染和/或细胞异常增生相关的疾病，包括癌症以及它们在动物(包括人类)中的渗透性的严重性，本发明的目标是提供一种用于治疗宿主，包括动物尤其是人类的与黄病毒感染和/或细胞异常增生疾病的化合物、方法、以及组合物。

本发明特别的一个目的是提供一种用于治疗宿主，包括动物尤其

是人类的黄病毒感染的化合物、方法和组合物。

本发明的进一步的目的是提供一种用于治疗宿主，包括动物尤其是人类的丙型肝炎病毒感染的化合物、方法和组合物。

本发明的另一个目的是提供一种用于治疗宿主，包括动物尤其是5 人类的细胞异常性增生的化合物、方法和组合物。

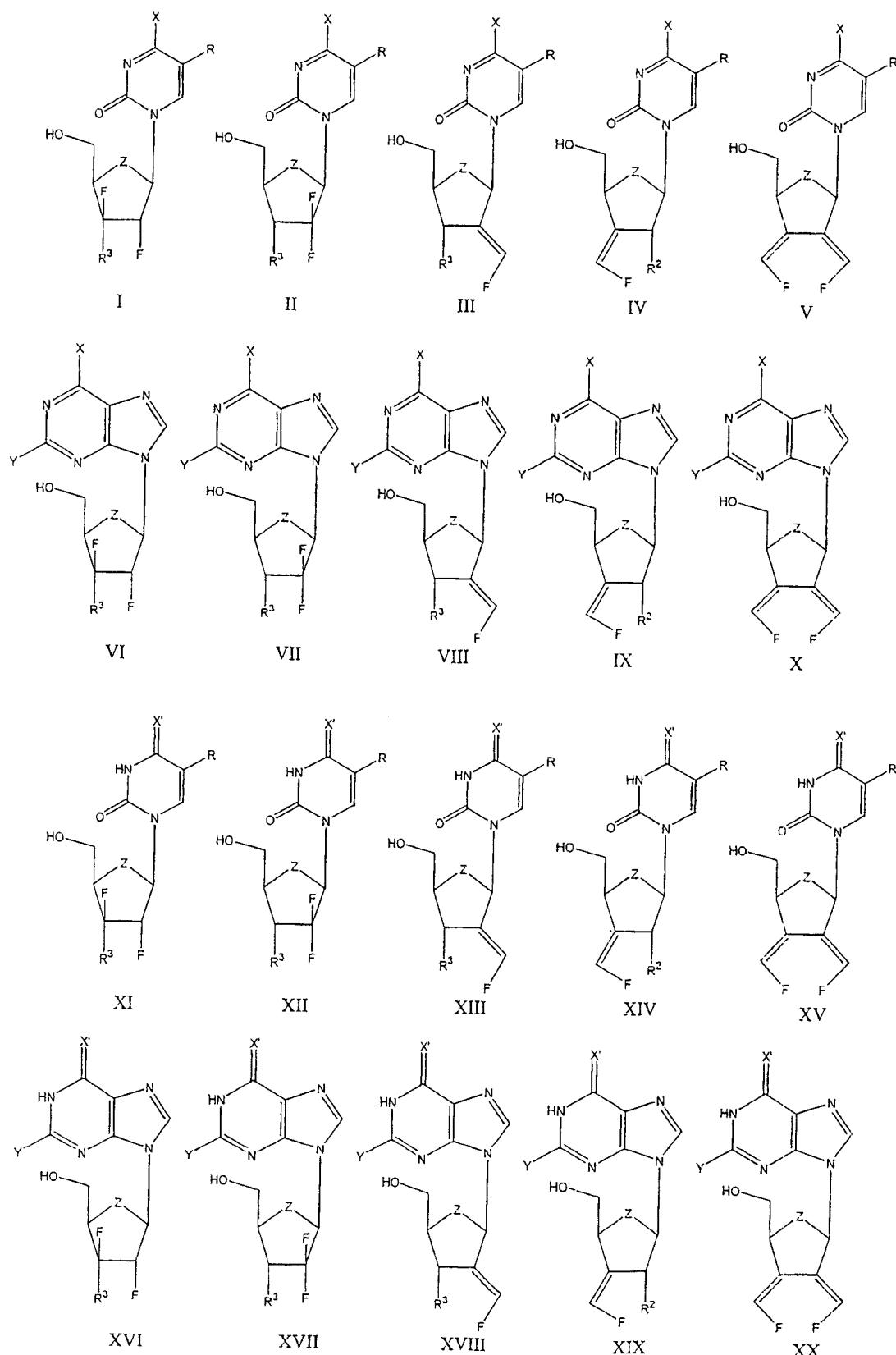
本发明的另一个方法是提供一种用于治疗宿主，包括动物尤其是人类的恶性肿瘤的化合物、方法和组合物。

发明概述

10 本发明公开了式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药，以及使用所述化合物用以治疗宿主被黄病毒族病毒感染。本发明还包括用于治疗黄病毒感染，包括 HCV 感染的方法，包括给予抗病毒有效量的式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药，任选的，在药学可接受的载体或稀释剂中，任选的，与其它有效的抗15 病毒剂相结合或交替使用。

另外可选的，式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷，特别的，(III)-(V)或(VIII)-(X)的核苷或其药学可接受的盐或前药，可用于治疗细胞异常性增生。本发明还包括用于治疗细胞异常性增生，包括恶性肿瘤的方法，包括给予抗增生性有效量的式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药，任选的，在药学可接受的载体或稀释剂中，任选的，与其它有效的抗增生剂联用或交替使用。
20

在本发明的一项具体实施方式中，核苷是通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷：

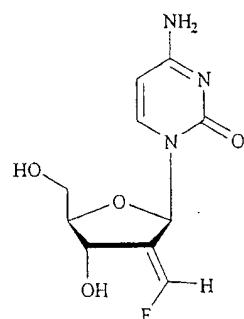


或其药学可接受的盐或前药，其中：

- (a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)的C₁-C₆低级烷基诸如CF₃和CH₂CH₂F、C₂-C₆低级链烯基诸如CH=CH₂、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链烯基诸如CH=CHCl、CH=CHBr以及CH=CHI、C₂-C₆低级链炔基诸如C≡CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链炔基、C₁-C₆低级烷氧基诸如CH₂OH以及CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R';
- (b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃;
- (c) 每个 R'各自独立的是氢、酰基、C₁-C₆低级烷基或 C₁-C₆低级环烷基;
- (d) Z 是 O、S 或 CH₂;
- (e) R² 是 F 或 OH;
- (f) R³ 是 F 或 OH; 以及
- (g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂、或 CHR';
- (h) 条件是化合物 II 中, 当 X 是 NH₂ 时, 以及化合物 XII 中当 X 是 NH 且 R 是 H 时, R³ 不是 OH。

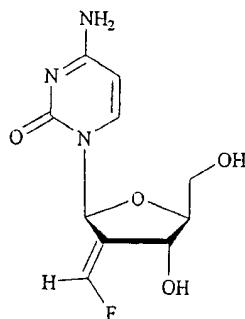
在本发明的一个具体实施方式中, 提供了如下式的 β -D 核昔:

20



或其药学可接受的盐或前药, 用于治疗或预防黄病毒感染, 特别是 HCV 感染。

在本发明的另一项特定的具体实施方式中, 提供了如下式的 β -L 25 核昔:



或其药学可接受的盐或前药，用于治疗或预防与细胞异常性增生，特别是恶性肿瘤相关的疾病。

5 在本发明的一项具体实施方式中，本发明核昔是分离后的 β -D 或 β -L 异构体。在本发明的另一项具体实施方式中，核昔是富含对映体的。在本发明的另一项具体实施方式中，核昔以对映体混合物的形式存在，其中所需的对映体至少为 95%、98% 或 99% 的纯度，或不含其相应的对映体。

10 在另一项具体实施方式中，当在适宜的细胞-基质测试中，核昔的 EC₅₀(获得 50% 抑制时的有效浓度) 小于 15 微摩尔，更特别的是小于 10 或 5 微摩尔。

特别的，本发明咳包括用于治疗或预防黄病毒感染，包括所有的丙型肝炎病毒属(HCV)、鼠疫病毒属(BVDV、CSFV、BDV)或黄病毒属(登革热病毒、日本脑炎病毒属(包括西尼罗河病毒)和黄热病病毒)；以及包括恶性肿瘤的细胞异常性增生的方法。

本发明包括至少以下特征：

- (a) 如上所述的通式(I)-(XX)的 β -D 和 β -L 核昔，或它们的药学可接受的盐或前药；
- 20 (b) 制备前述通式(I)-(XX)的 β -D 和 β -L 核昔或它们的药学可接受的盐或前药的方法；
- (c) 药物组合物，其在药学可接受的载体或稀释剂中含有通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔，或其药学可接受的盐或前药，用于治疗或预防宿主中的黄病毒感染；
- 25 (d) 含有与一种或多种有效的抗病毒相结合的，通式(I)-(XX)的 β -D 或

β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药剂药物组合物，任选的，核苷存在于前述其药学可接受的载体或稀释剂之中，用于治疗或预防宿主中的黄病毒感染；

- 5 (e) 治疗或预防宿主中黄病毒感染的方法，包括给予有效量的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药，任选的，核苷存在于前述其药学可接受的载体或稀释剂之中；
- 10 (f) 用于治疗或预防宿主中黄病毒感染的方法，包括给予与一种或多种其它有效的抗病毒剂相结合的有效量的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药，任选的，核苷存在于前述其药学可接受的载体或稀释剂之中；
- (g) 通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药在治疗或预防宿主黄病毒感染中的用途，任选的，核苷存在于前述药学可接受的载体之中；
- 15 (h) 与一种或多种其它的有效抗病毒剂相结合或交替使用的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药在治疗或预防宿主黄病毒感染中的用途，任选的，核苷存在于前述药学可接受的载体之中；
- 20 (i) 通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药在制备治疗或预防宿主中黄病毒感染的药物中的用途，任选的，核苷可处于前述药学可接受的载体之中；
- (j) 与一种或多种其它的有效抗病毒试剂相结合或交替使用的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药在制备治疗或预防宿主中黄病毒感染药物中的应用，任选的，核苷可处于前述药学可接受的载体之中；
- 25 (k) 前述通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药，任选的存在于药学可接受的载体或稀释剂中，在医学治疗，即作为抗病毒或抗肿瘤/抗癌试剂，例如用于治疗或预防宿主中黄病毒感染(包括丙型肝炎感染)或细胞异常性增生(包括恶性肿瘤)中的应用；
- 30 (l) 前述通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药在医学疗法，例如用于治疗或预防宿主黄病毒感染(包括丙型肝炎感染)或异常性细胞增生(包括恶性肿瘤)中的应用，也即，与一种或

多种其它的有效治疗剂即其它的抗病毒或抗肿瘤/抗癌试剂相结合或交替使用，作为抗病毒或抗肿瘤/抗癌症试剂，任选的，核昔存在于上述药学可接受的载体或稀释剂中；

5 (m) 含有存在于药学可接受的载体或稀释剂之中的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药的药物组合物用于治疗或预防宿主中与细胞异常性增生相关的疾病中的用途。

10 (n) 含有与一种或多种其它的有效抗病毒相结合的，任选的存在于前述药学可接受的载体或稀释剂之中的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药的药物组合物，在预防或治疗宿主中与细胞异常性增生相关的疾病的用途；

(o) 用于治疗或预防宿主体内与细胞异常性增生相关的疾病的方法，包括给予任选的，可存在于前述其药学可接受的载体或稀释剂之中的有效量的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药；

15 (p) 用于治疗或预防宿主体内与细胞异常性增生相关的疾病的方法，包括给予有效量的与一种或多种有效的抗病毒剂相结合或交替使用的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药，任选的，核昔可存在于前述其药学可接受的载体或稀释剂之中；

20 (q) 任选的，可存在于前述药学可接受的载体之中的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药在治疗或预防宿主体内与细胞异常性增生有关的疾病的用途；

(r) 与一种或多种其它有效的抗病毒剂相结合或交替使用的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药在治疗或预防宿主体内与细胞异常性增生相关的疾病的用途，任选的，核昔可存在于药学可接受的载体之中；

25 (s) 任选的，存在于药学可接受载体之中的前述通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药在制备用于治疗或预防宿主体内与细胞异常性增生相关的疾病的药物中的用途；以及

(t) 与一种或多种其它有效的抗病毒剂相结合或交替使用的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药在制备用于治疗或预防宿主体内与细胞异常性增生相关的疾病的药物中的用途，任选的，核昔可存在于上述药学可接受的载体之中。

附图说明

5 图 1 是以吉西他滨治疗(◆: HCV RNA 的 ΔCt)为基础的复制子 HCV RNA 的剂量-依赖型降低的图解说明。此项的病毒复制与细胞 DNA 水平(核糖体 DNA)或细胞 RNA 水平(核糖体 RNA)的减少进行比较以获得治疗指数 $\Delta\Delta Ct$ 的值(▲: HCV-rDNA $\Delta\Delta Ct$; X: HCV-rRNA $\Delta\Delta Ct$)。

10 10 图 2 是以 2'-脱氧-2'-氟胞嘧啶治疗(◆: HCV RNA 的 ΔCt)为基础的复制子 HCV RNA 的剂量-依赖型降低的图解说明。此项的病毒复制与细胞 DNA 水平(核糖体 DNA)或细胞 RNA 水平(核糖体 RNA)的减少进行比较以获得治疗指数 $\Delta\Delta Ct$ 的值(▲: HCV-rDNA $\Delta\Delta Ct$; X: HCV-rRNA $\Delta\Delta Ct$)。

发明详述

15 本发明提供了通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔，或其药学可接受的盐或前药，以及所述化合物在治疗被黄病毒族病毒感染的宿主中的用途。本发明还包括治疗黄病毒感染包括 HCV 感染的方法，包括给予抗病毒有效量的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药，任选的，核昔可存在于药学可接受的载体或稀释剂之中，任选的，核昔可与其它的有效抗病毒剂相结合或交替使用。

20 另外可选的，通式(I)-(XX)的 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药可用于治疗细胞异常性增生。本发明还包括用于治疗细胞异常性增生，包括恶性肿瘤的方法，包括给予抗增生有效量的通式(I)-(XX)的 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药，任选的，核昔可存在于药学可接受的载体或稀释剂之中，任选的，核昔与其它的有效抗增殖试剂相结合或交替使用。

25 特别的，本发明还包括用于治疗或预防黄病毒感染，包括所有的丙型肝病毒属(HCV)、鼠疫病毒属(BVDV、CSFV、BDV)或黄病毒属(登革热病毒、日本脑炎病毒族(包括西尼罗河病毒)和黄热病病毒)；以及细胞异常性增生包括恶性肿瘤的方法。

30 在一项附加的具体实施方式中，提供了用于治疗或预防患有与病毒-相关的疾病的哺乳动物的方法，其中包括向哺乳动物给予药学有效

量的通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药，任选的，核苷与一种或多种其它的有效抗病毒剂相结合或交替使用，任选的，核苷存在于药学可接受的载体或稀释剂之中。在一项优选的具体实施方式中，哺乳动物是人类。

5 在另一项具体实施方式中，提供了使用通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药用于治疗或预防患有与病毒-相关的疾病的哺乳动物中的用途，任选的，核苷与一种或多种其它的有效抗病毒剂相结合或交替使用，任选的，核苷存在于药学可接受的载体或稀释剂之中。在一项优选的具体实施方式中，哺乳动物是人类。

10 在一项附加的具体实施方式中，提供了治疗或预防患有与细胞异常性增生-相关的疾病的哺乳动物的方法，其中包括向哺乳动物给予药学有效量的通式(III)-(V)或(VIII)-(X)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药，任选的，核苷与一种或多种其它的抗增生有效剂相结合或交替使用，任选的，核苷存在于药学可接受的载体或稀释剂之中。

15 在一项优选的具体实施方式中，哺乳动物是人类。

在另一项具体实施方式中，提供了使用通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药用于治疗或预防患有与细胞异常性增生-相关的疾病的哺乳动物的用途，任选的，核苷与一种或多种其它的抗增生有效剂相结合或交替使用，任选的，核苷存在于药学可接受的载体或稀释剂之中。在一项优选的具体实施方式中，哺乳动物是人类。

20 黄病毒科病毒可被视为包括：虫媒病毒，包括登革热病毒属(登革热病毒、1型登革热病毒、2型登革热病毒、3型登革热病毒、4型登革热病毒)、日本脑炎病毒属(阿尔弗病毒、日本脑炎病毒,笑翠鸟病毒、科坦戈病毒、库京病毒、墨菜溪谷脑炎病毒、圣路易斯脑炎病毒、斯特拉特福德病毒、乌苏土病毒、西尼罗河病毒)、墨多克鼠病毒属、蝙蝠唾液腺病毒属(阿波衣病毒、蝙蝠唾液腺病毒、萨博亚病毒)、恩塔亚病毒、蜱传脑炎属(蜱传脑炎病毒)、韦勒尼病毒属、乌干达 S 病毒属和黄热病病毒属；鼠疫病毒，包括牛病毒性腹泻病毒-2 (BVDV-2)、1型鼠疫病毒(包括 BVDV)、2型鼠疫病毒(包括猪瘟病毒)和 3型鼠疫病毒(包括绵羊瘟病毒)、以及丙型肝炎病毒属，包括丙型肝炎病毒(HCV)，其由许多分支、类型和亚型组成。

I. 以细胞异常性增生为特征的疾病

可以用本发明化合物或组合物治疗和/或反映的增殖性疾病的非限制性的例子包括表 1 中所列的，以及包括任一其它列于或表述于发明背景或说明书中的例子。

5

表 1

器官系统	疾病/病理
皮肤病学	牛皮癣(所有类型的)、普通粉刺、酒渣鼻粉刺、普通疣、肛门生殖器(性病)疣、湿疹；与皮肤损伤相关的狼疮；皮炎诸如皮脂性皮炎和日光性皮炎；角化病诸如皮脂性角化病、老年性角化病、光化性角膜炎，光-诱导角化病、皮肤老化，包括光-诱导性皮肤老化、毛囊角化病、瘢痕疙瘩，以及 预防瘢痕疙瘩形成；黏膜白斑病、苔藓、斑块、角膜炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、骚痒症、暑令疡毒小疖、痤疮 inversa
心血管的	高血压、血管性疾病，包括动脉粥样硬化、血栓和血管成形术后再狭窄；急性冠状动脉综合征诸如不稳定心绞痛、心肌梗死、局部缺血和非-局部缺血性心肌疾病、后-MI 心肌病和心肌纤维化、物质-诱导的心肌病
内分泌的	胰岛素抵抗状态，包括肥胖、糖尿病(1型和2型)、糖尿病性视网膜症、与糖尿病相关的黄斑病变、妊娠期糖尿病、葡萄糖耐量降低、多囊卵巢综合征；骨质疏松症、骨量减少、组织和器官的加速老化，包括 Werner 氏综合征。
泌尿生殖的	子宫内膜异位、良性前列腺增生、平滑肌瘤、多囊性肾病、糖尿病性肾病
肺部的	哮喘、慢性阻塞性肺部 (COPD)、反应性气道病、肺纤维化、肺动脉高压

连接性组织/ 关节	免疫性类风湿性关节炎、雷诺现象/疾病、Sjogren 氏综合征、全身性硬化症、全身性红斑狼疮、血管炎、强直性脊椎炎、骨关节炎、反应性关节炎、牛皮癣关节炎、纤维肌痛
其它	纤维性乳房疾病、纤维腺瘤、慢性疲劳综合征

可用本发明化合物或组合物治疗的和/或可诊断的肿瘤性疾病或恶性肿瘤的非限制性例子列于表 2 中。

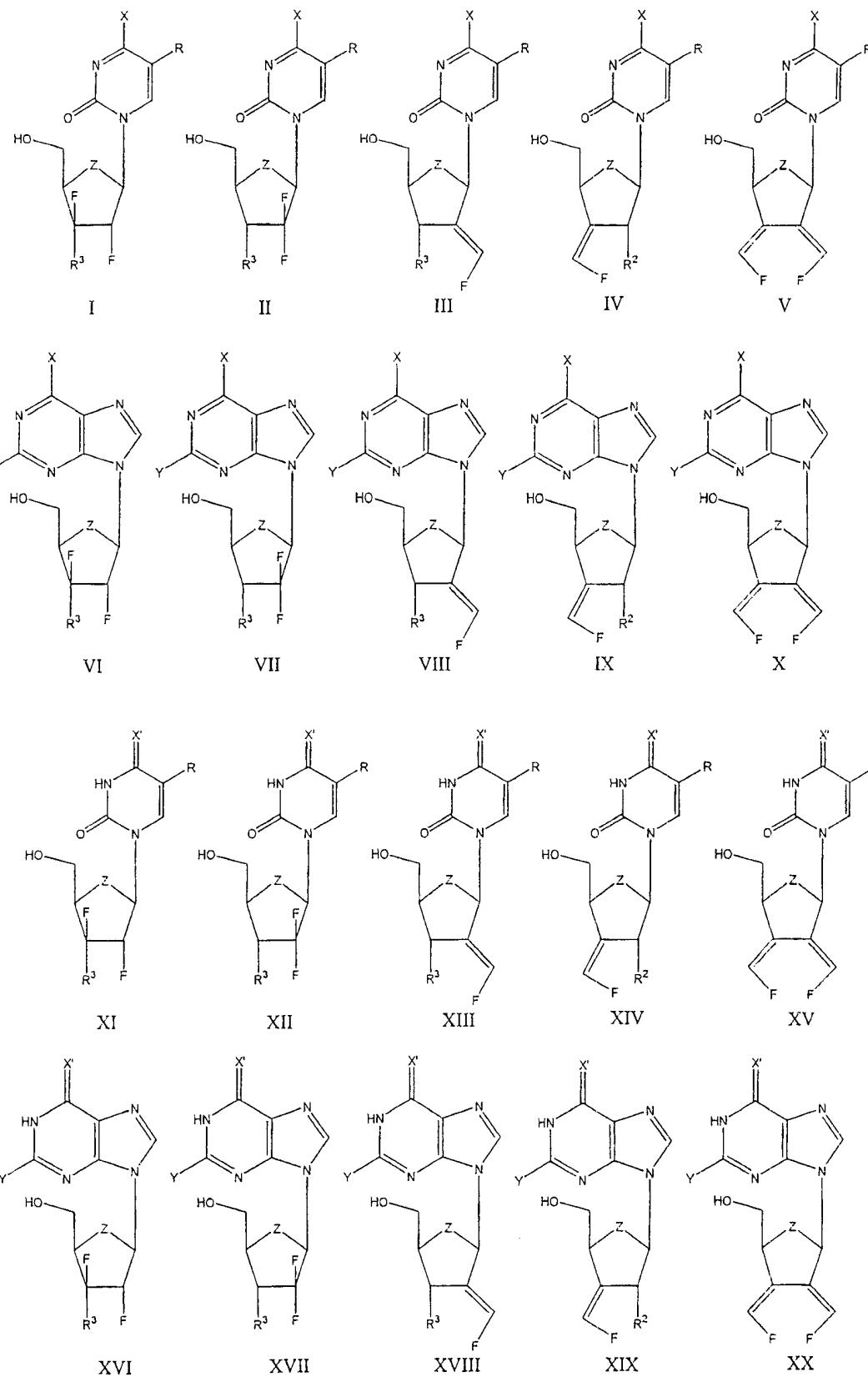
表 2

器官系统	恶性肿瘤/癌症类型
皮肤	基底细胞癌、黑素瘤、鳞状上皮细胞癌；表皮 T 细胞淋巴癌；卡波氏肉瘤
血液	急性白血球过多症、慢性白血球过多症和骨髓异常增生综合征
泌尿生殖	前列腺癌、肾癌和膀胱癌、肛门生殖系统癌，包括：子宫颈、卵巢、子宫、外阴、阴道癌症，以及与人类乳头状瘤病毒感染相关的疾病
神经病学	神经胶质瘤，包括恶性胶质瘤、星形细胞瘤、室管膜细胞瘤、成神经管细胞瘤、少突神经瘤；脑脊膜瘤、垂体腺瘤、成神经细胞瘤、颅咽管瘤
胃肠道	结肠、结肠直肠、胃、食道、粘膜癌症
胸部乳房	乳腺癌，包括雌激素受体和孕酮受体阳性或阴性亚型、软组织肿瘤
新陈代谢	赘生物导致的转移瘤
骨骼	骨原性肉瘤、恶性纤维 histeocytoma, 软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、骨髓瘤
弥漫性肿瘤	淋巴瘤(非-何杰金氏或何杰金氏)、镰刀状细胞贫血
其它	血管瘤、与赘生物相关的血管生成。

II. 本发明化合物

在一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核

昔：



或其药学可接受的盐或前药，或此处进一步所描述的它们的应用，其中：

- (a) R 是 H、卤素(F、Cl、Br、I)、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆低级烷基、卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆低级烷基诸如 CF₃ 和 CH₂CH₂F、C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CH₂、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链烯基诸如 CH=CHCl、CH=CHBr 和 CH=CHI、C₂-C₆低级链炔基诸如 C=CH、卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆低级链炔基、C₁-C₆低级烷氧基诸如 CH₂OH 和 CH₂CH₂OH、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R';
- (b) X 和 Y 各自独立的为 H、卤素、OH、OR'、OCH₃、SH、SR'、SCH₃、NH₂、NHR'、NR'₂、CH₃;
- (c) 每个 R'都独立的为氢、酰基、C₁-C₆低级烷基或 C₁-C₆低级环烷基;
- (d) Z 是 O、S 或 CH₂;
- (e) R² 是 F 或 OH;
- (f) R³ 是 F 或 OH; 以及
- (g) X'是 O、S、NH、NR'、CH₂ 或 CHR';
- (h) 限制条件是, 对于化合物 II, 当 X 是 NH₂ 以及对于化合物 XII, 当 X 是 NH 且 R 是 H 时, R³ 不是 OH.

在一项具体实施方式中，优选氟化衍生物。

在另一项具体实施方式中，优选偕-二氟取代-核昔。

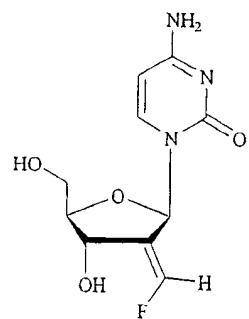
在一项重要的具体实施方式中，本发明的任何一个方面都不包括吉西他滨(β-D-2',2'-二氟-2'脱氧胞昔)。

在另一项具体实施方式中，优选 2'-(氟化亚甲基)和/或 3'-(氟化亚甲基)核昔、2'-氟-2'-脱氧核昔的插烯类似物。特别的，优选 E 型构象的。

本发明提供了式(I)-(XX)的 β-D 或 β-L 核昔或其药学可接受的盐或前药，以及使用所述化合物用于治疗被黄病毒科病毒感染的宿主的用途；还公开了式(I)-(XX)的 β-L 核昔或其药学可接受的盐或前药，以及使用所述化合物用于治疗异常性细胞增生的用途。

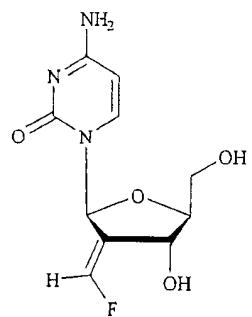
在本发明另一项特定的具体实施方式中，提供了下式的 β-D 核

昔：



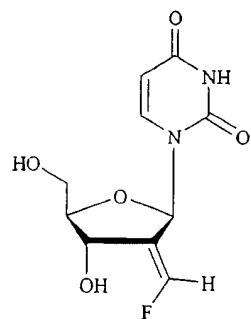
或其药学可接受的盐或前药用于治疗或预防黄病毒特别是 HCV 感染。

在本发明另一项特定的具体实施方式中，提供了下式的 β -L 核昔：



10 或其药学可接受的盐或前药用以治疗或预防与异常性细胞增生特别是恶性肿瘤相关的疾病。

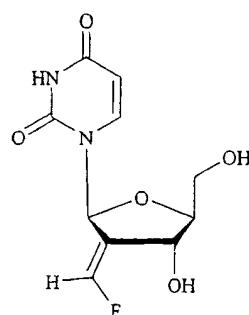
在本发明另一项特定的具体实施方式中，提供了下式的 β -D 核昔：



或其药学可接受的盐或前药用以治疗或预防黄病毒特别是 HCV 感染。

在本发明另一项特定的具体实施方式中，提供了下式的 β -L 核昔：

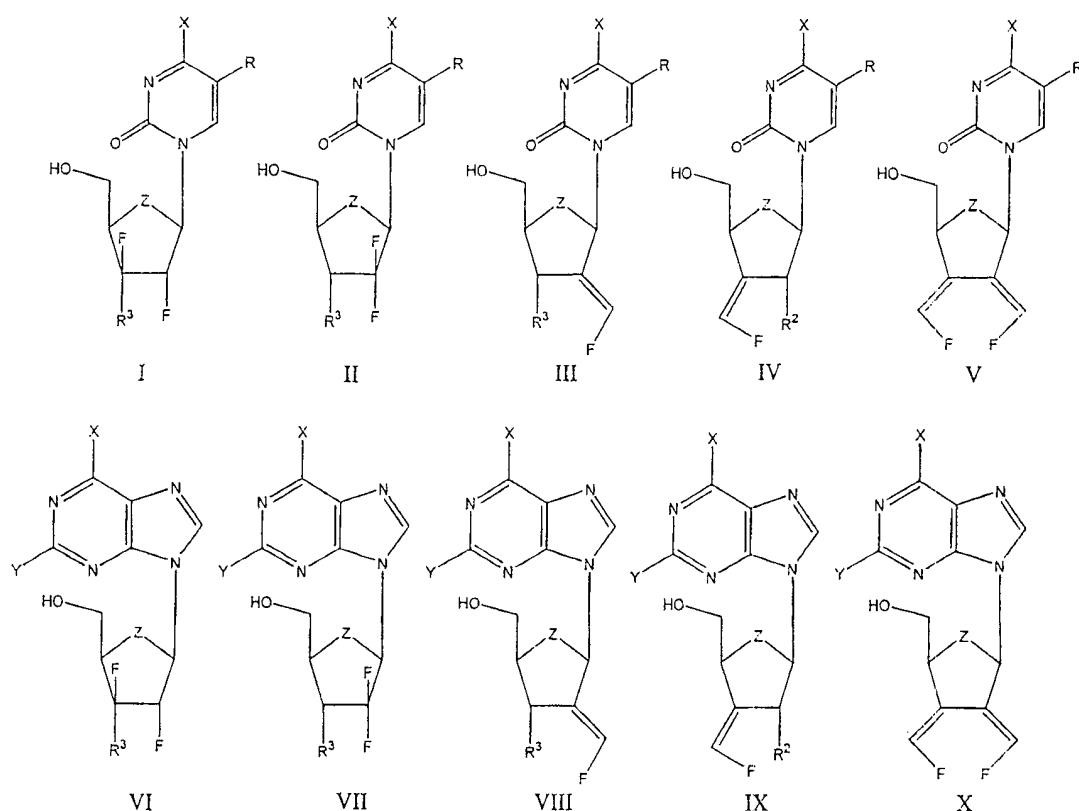
5

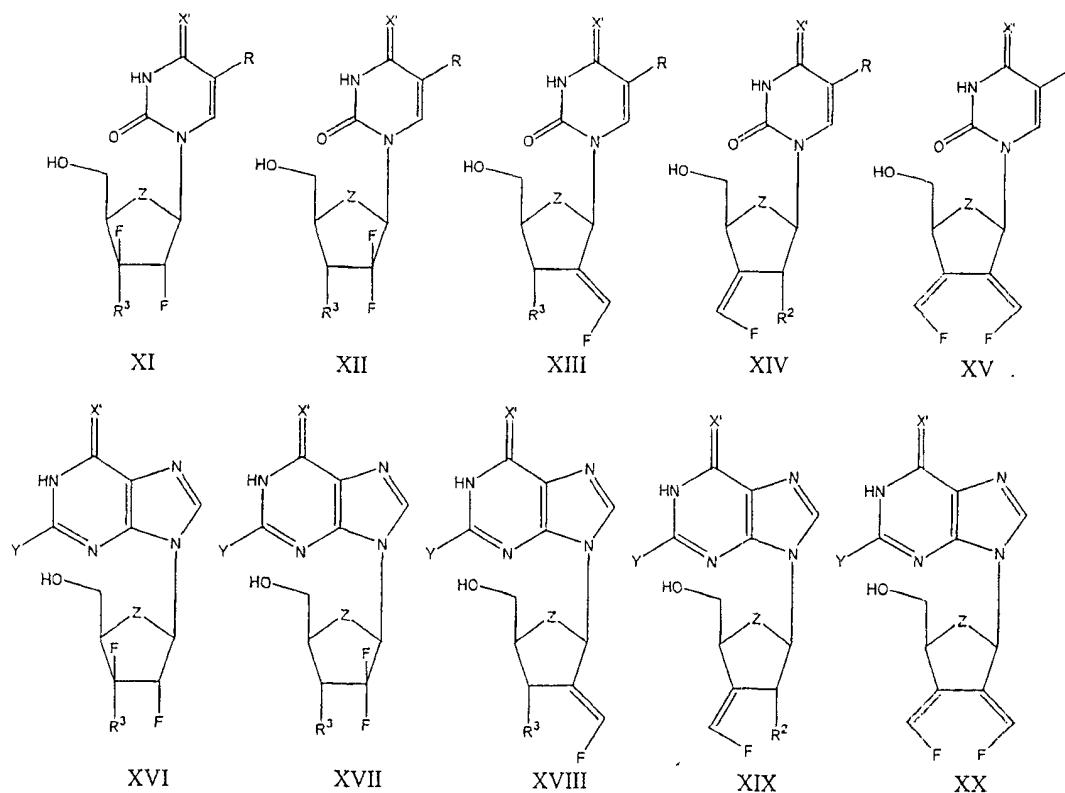


或其药学可接受的盐或前药用以治疗或预防与异常性细胞增生特别是恶性肿瘤相关的疾病。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔：

10





或其药学可接受的盐或前药，或者它们的进一步所描述的用途，其中，
R 是 H。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔
5 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 R 是卤素(F、Cl、Br、I)。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 R 是 OH。

10 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 R 是 OR'。

15 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 R 是 SH。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述

的), 其中, R 是 SR'。

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 R 是 NH₂。

5 在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 R 是 NHR'。

10 在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 R 是 NR'₂。

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中的 R 是 C₁-C₆ 低级烷基。

15 在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 R 是 卤化(F、Cl、Br、I)C₁-C₆ 低级烷基, 包括 CF₃ 和 CH₂CH₂F。

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 R 是 C₂-C₆ 低级链烯基, 包括 CH=CHCl、CH=CHBr 和 20 CH=CHI。

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 R 是 C₂-C₆ 低级链炔基, 包括 C≡CH。

25 在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 R 是 卤化(F、Cl、Br、I)C₂-C₆ 低级链炔基。

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 R 是 C₁-C₆ 低级烷氧基, 包括 CH₂OH 和 CH₂CH₂OH。

30 在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 R 是 CO₂H。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 R 是 $\text{CO}_2\text{R}'$ 。

5 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 R 是 CONH_2 。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 R 是 CONHR' 。

10 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 R 是 CONR'_2 。

15 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 R 是 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 R 是 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$ 。

20 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 X 和 Y 是 H。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 X 和 Y 是卤素。

25 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 X 和 Y 是 OR' 。

30 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 X 和 Y 是 OCH_3 。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核昔或其药学可接受的盐或前药，或者它们进一步需描述的用途，其

中 X 和 Y 是 SH。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 X 和 Y 是 SR'。

5 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 X 和 Y 是 SCH₃。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 10 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 X 和 Y 是 NH₂。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 X 和 Y 是 NHR'。

15 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 X 和 Y 是 NR'₂。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中 X 和 Y 是 CH₃。

20 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的每个 R' 独立的为氢。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 25 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的每个 R' 各自独立的为 C₁-C₆ 低级烷基。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中每个 R' 独立的为 C₁-C₆ 低级环烷基。

30 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药，或者它们进一步需描述的用途，其中 Z 是 O。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L

核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 Z 是 S。

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中的 Z 是 CH_2 。
5

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中的 R^2 是 F。

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
10 核苷或其药学可接受的盐或前药, 或者它们进一步需描述的用途, 其中的 R^2 是 OH。

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)的 β -D 或 P-L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中的 R^3 是 F。
15

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中的 R^3 是 OH。
20

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 X' 是 O。
25

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 X' 是 S。
30

在另一项具体实施方式中, 核苷 is a 通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中的 X' 是 NH。
35

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中的 X' 是 NR'。
40

在另一项具体实施方式中, 核苷是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L
核苷或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的), 其中 X' 是 CH_2 。
45

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 X' 是 CHR' 。

5 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 R 是卤素；X 和 Y 是 NH_2 。

在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 R 是卤素；Z 是 O； R^3 是 OH。

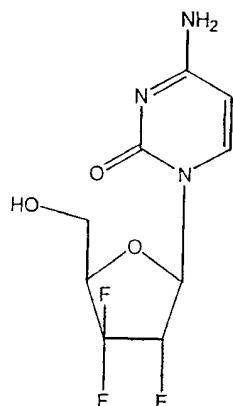
10 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的：R 是烷基；Z 是 O； R^3 是 OH。

15 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中：R 是 H；Z 是 O； R^3 是 OH 且 R^3 是 F。

在另一项具体实施方式中，the 核昔 is a 通式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 核昔 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 R 是烷基；X 和 Y 是 NH_2 ； R^3 是 OH。

20 在另一项具体实施方式中，核昔是通式(I)-(XX)所示的 β -D 或 β -L 核昔或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)，其中的 R 是卤素； R^3 是 OH；Z 是 O；且 R^3 是 F。

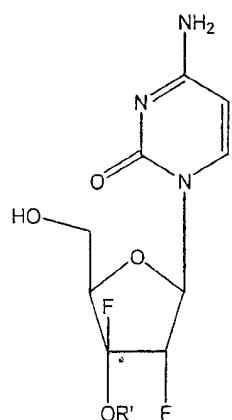
在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：

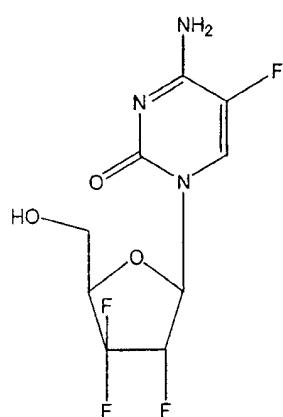
5



或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

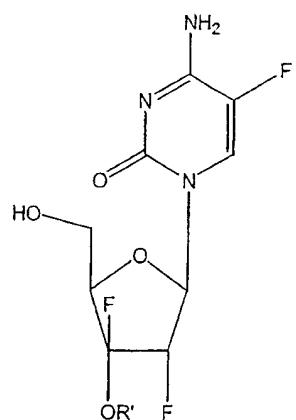
在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核

10 苷：



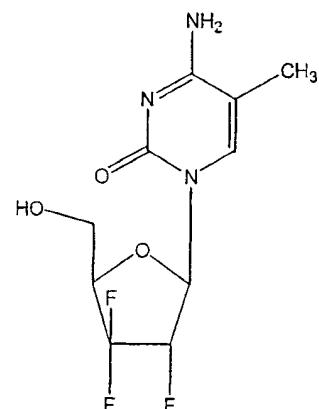
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

15 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



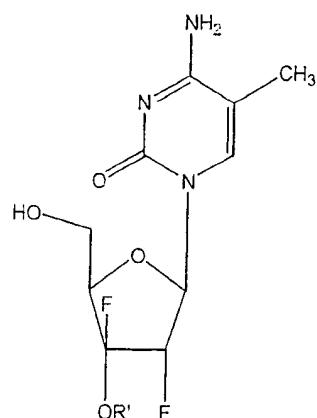
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



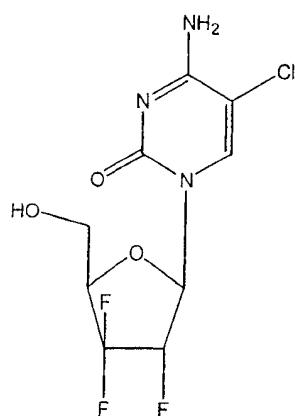
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



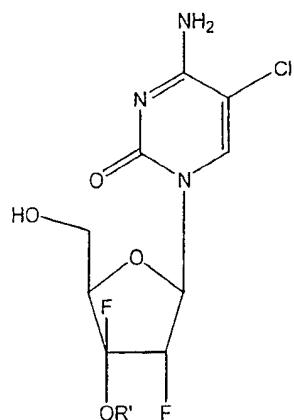
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



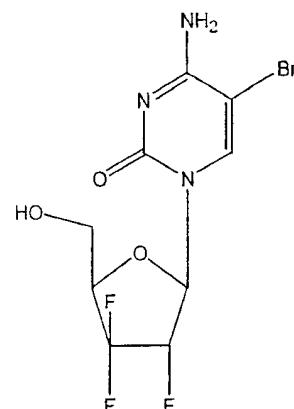
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



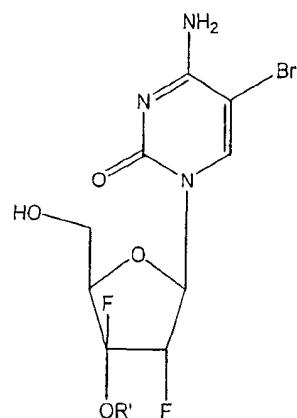
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



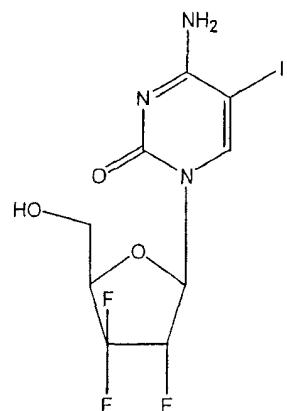
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



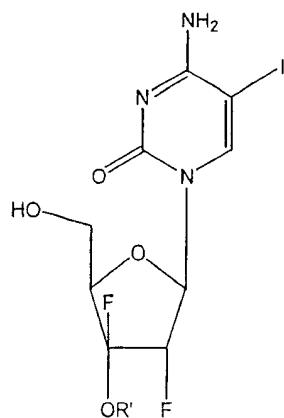
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



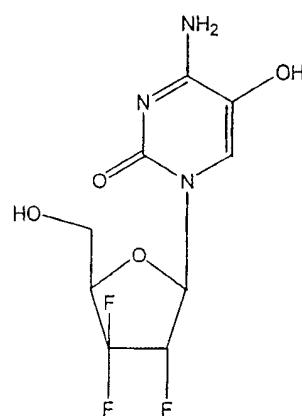
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



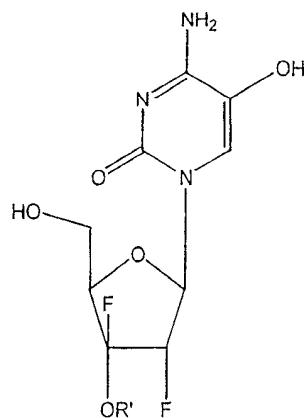
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



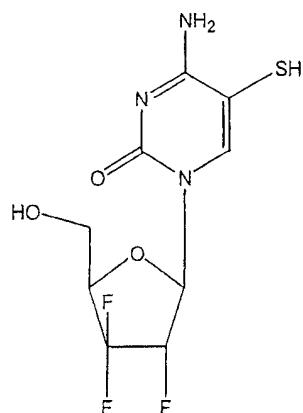
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



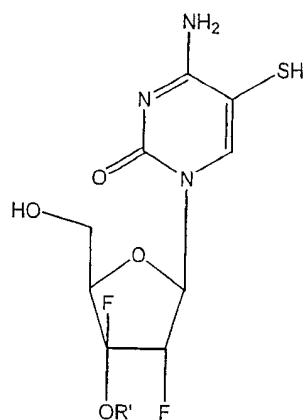
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



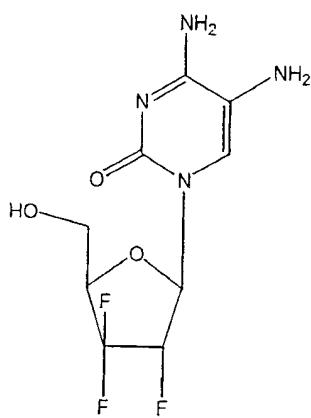
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



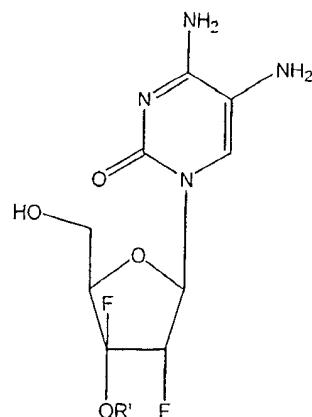
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



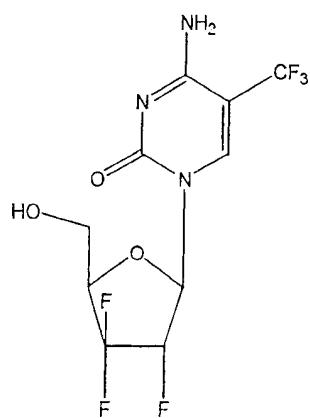
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



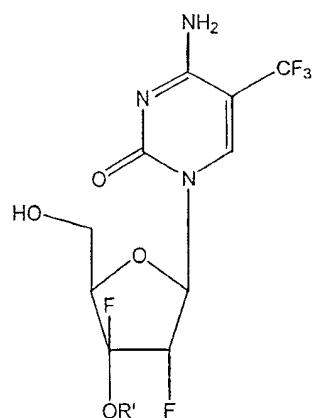
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



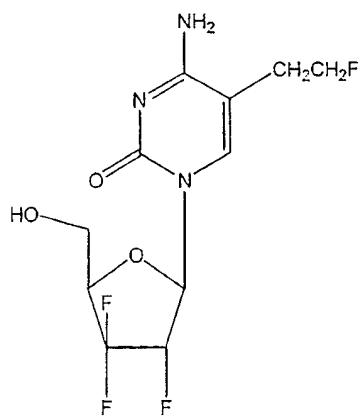
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



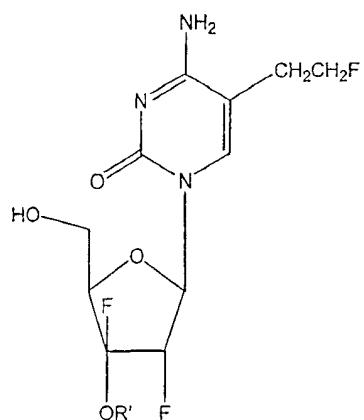
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



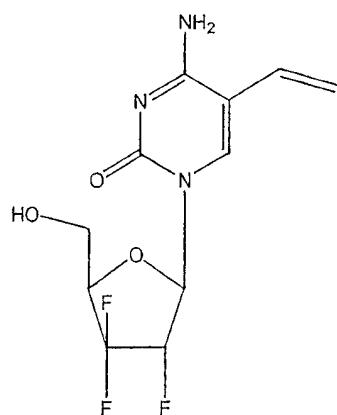
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



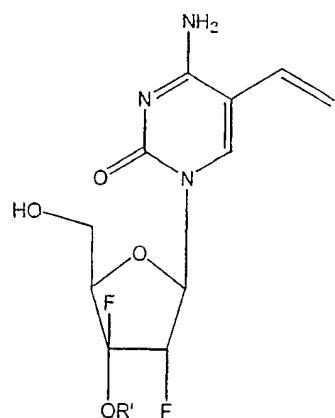
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



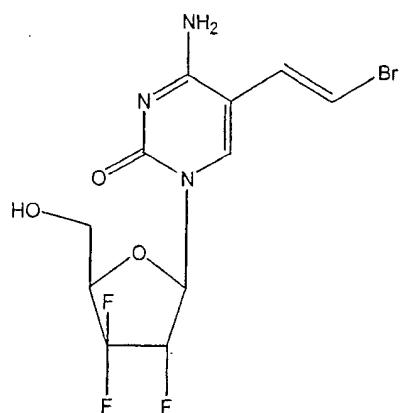
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



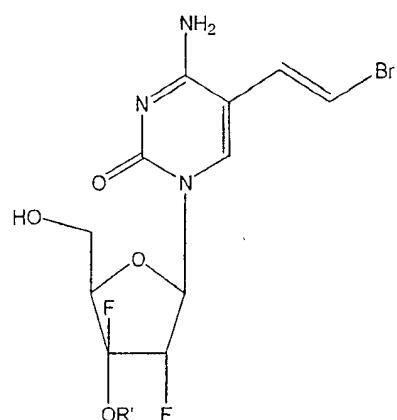
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



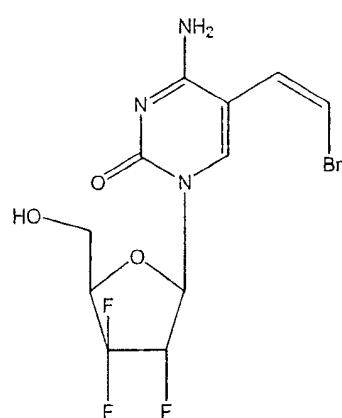
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



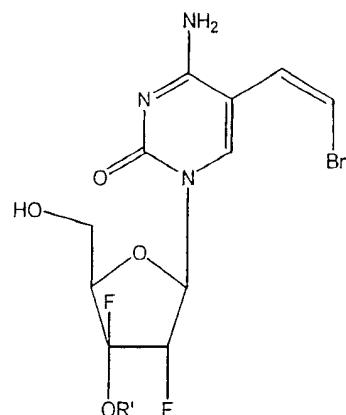
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



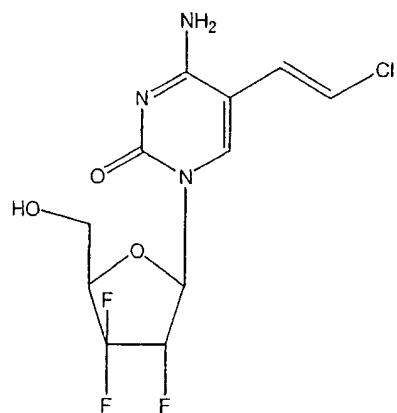
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



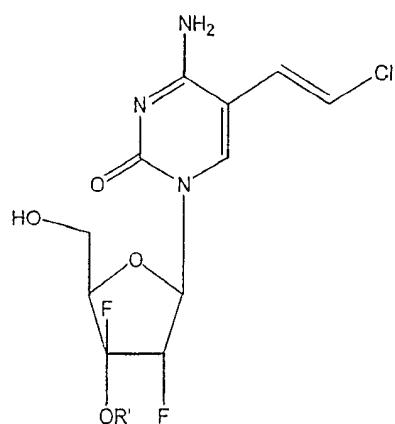
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



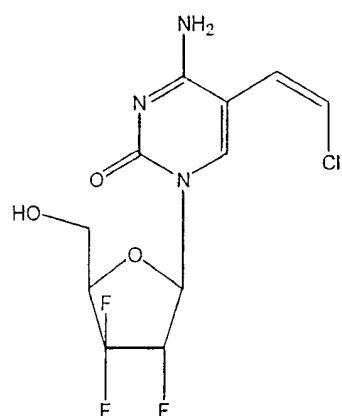
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



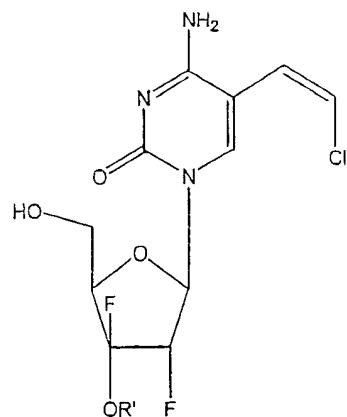
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



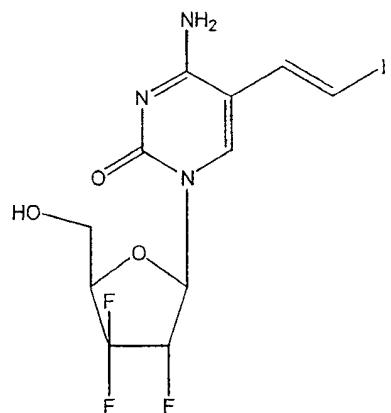
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



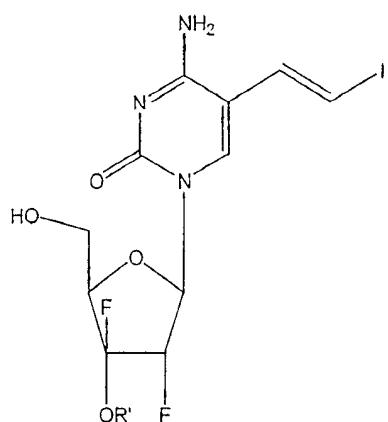
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



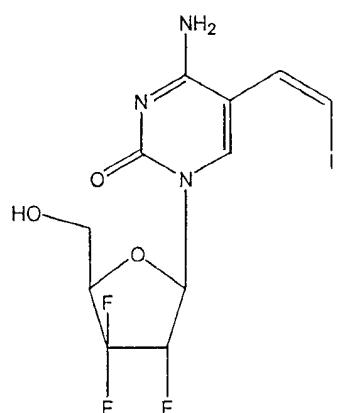
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



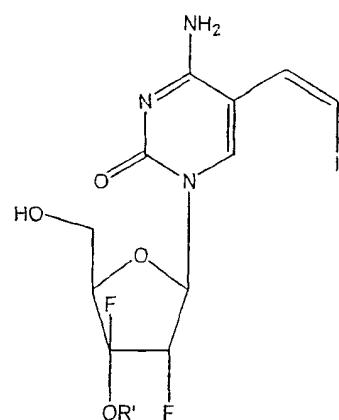
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



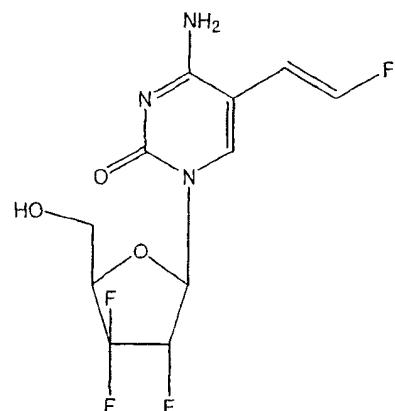
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



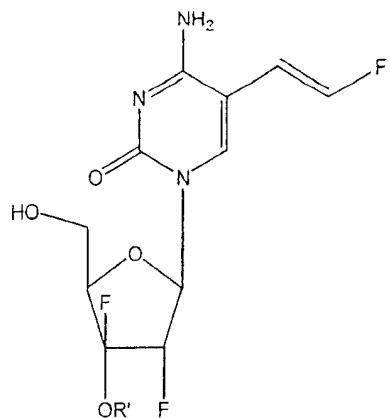
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



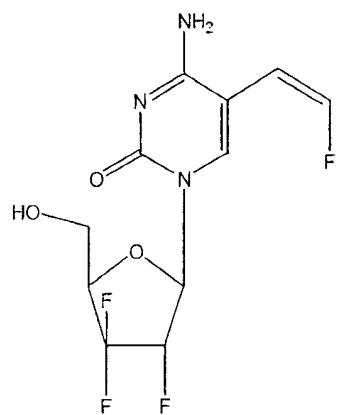
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



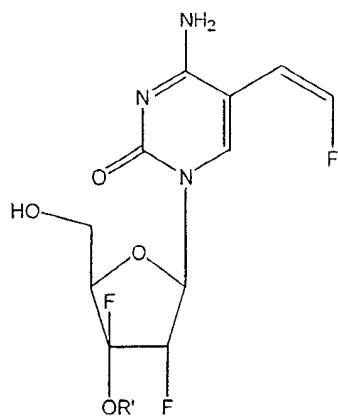
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



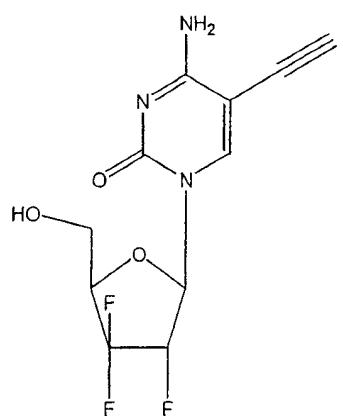
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



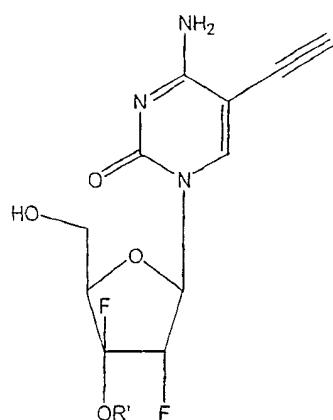
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



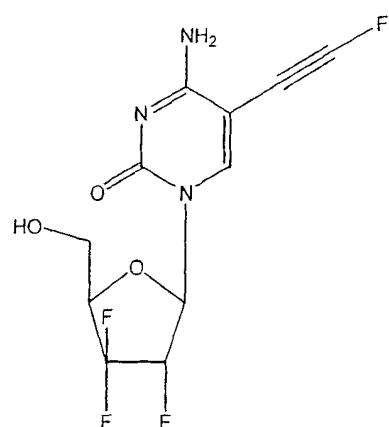
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



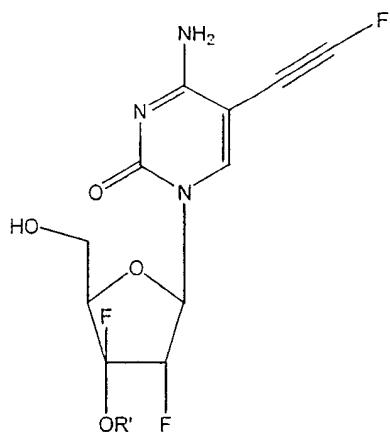
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



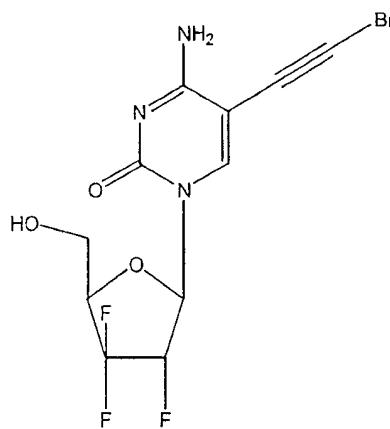
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



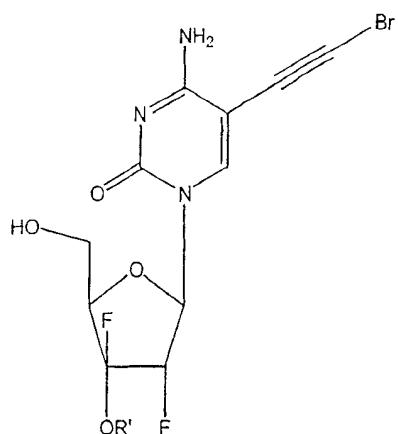
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



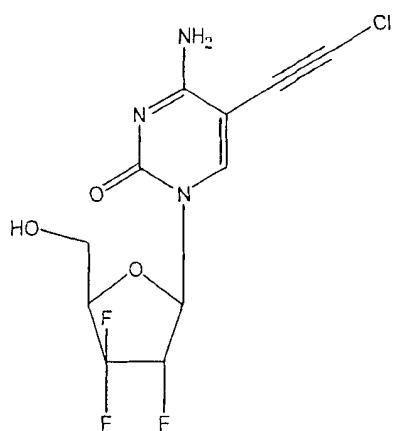
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



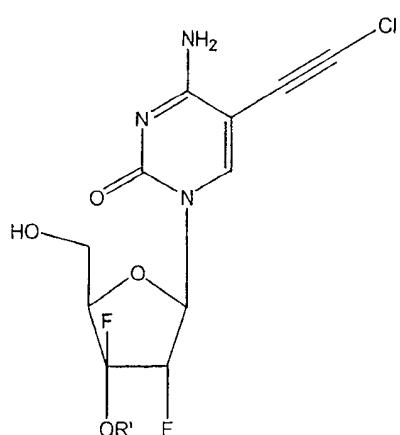
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



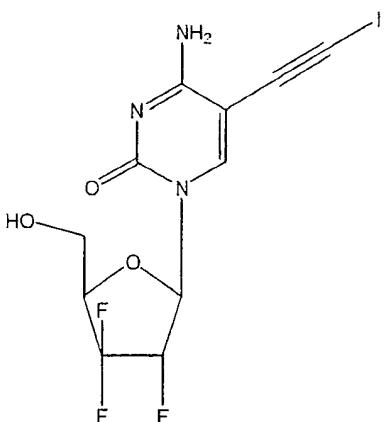
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



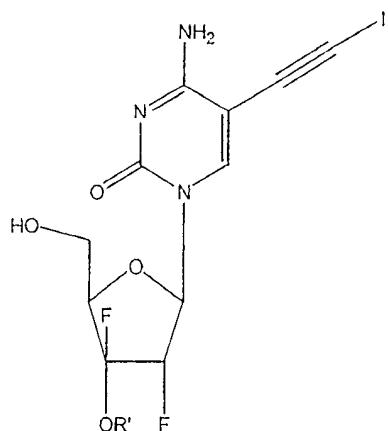
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



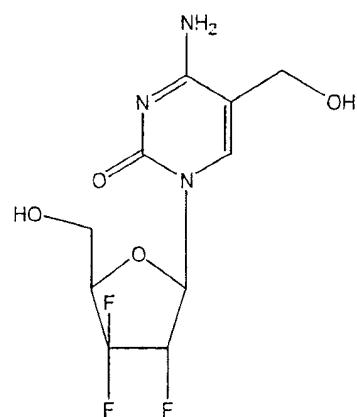
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



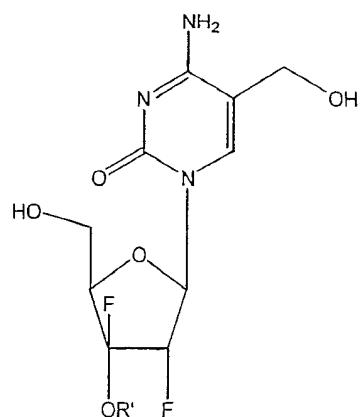
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



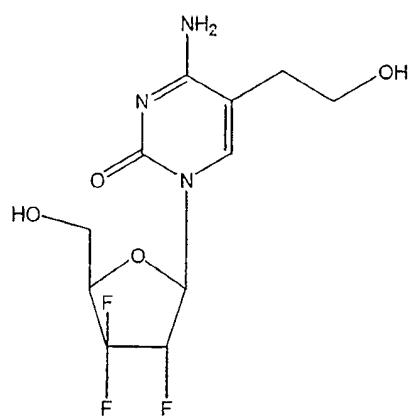
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



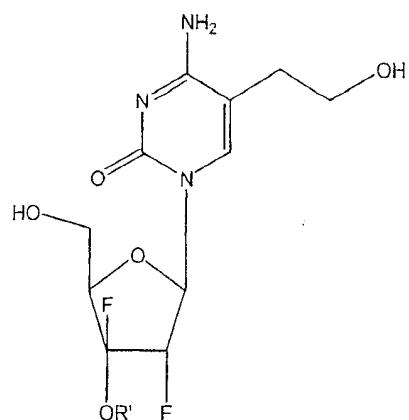
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



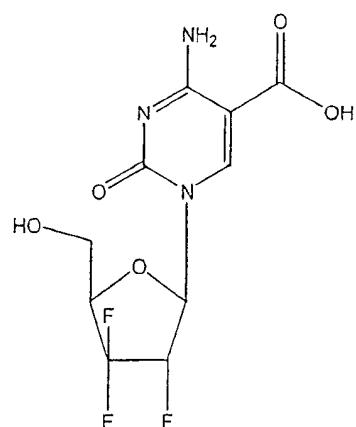
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



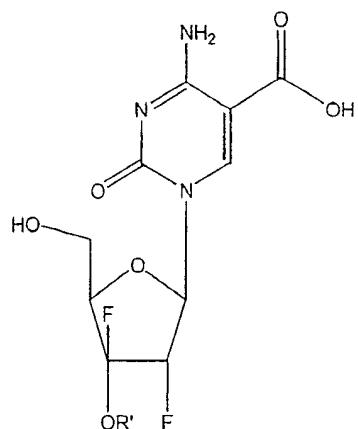
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



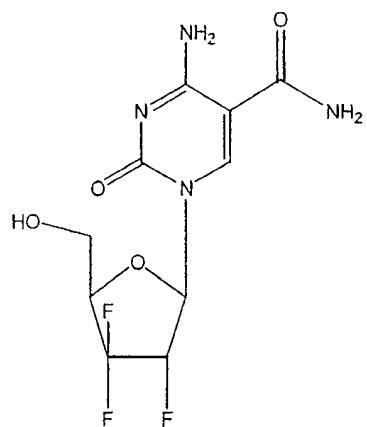
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



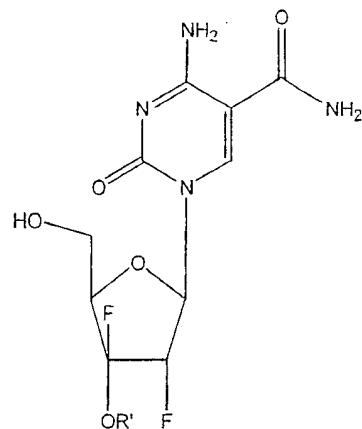
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



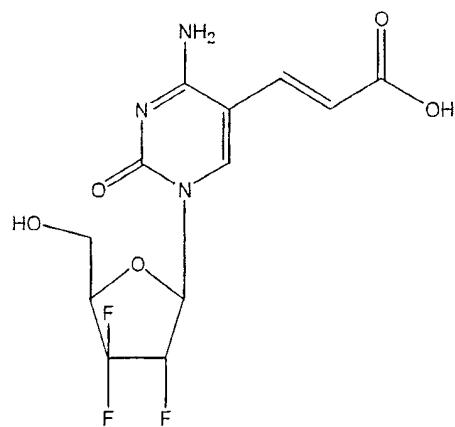
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



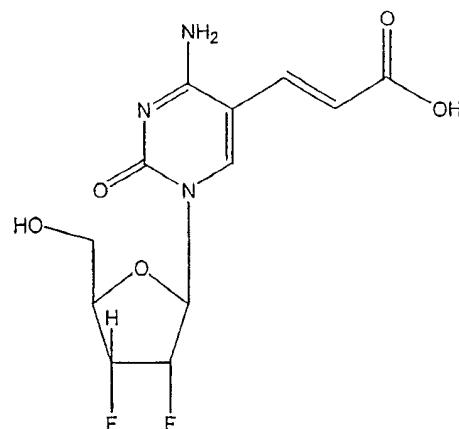
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



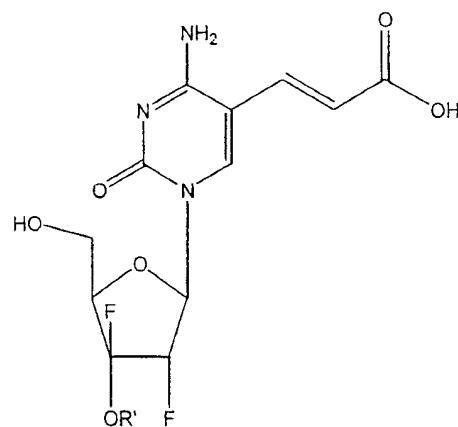
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



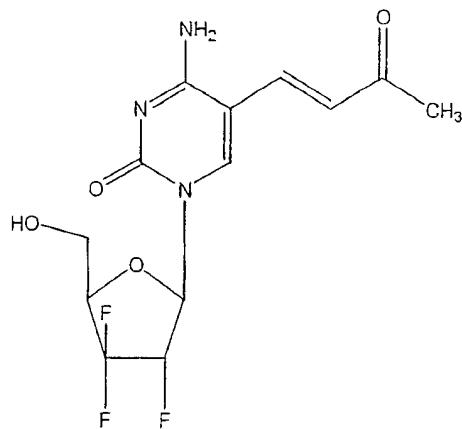
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



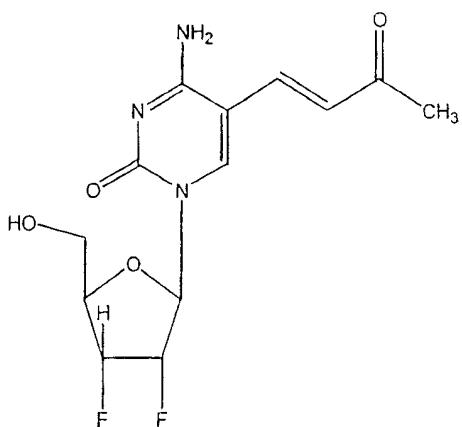
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



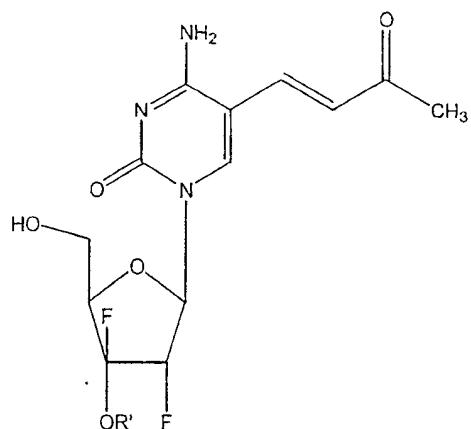
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



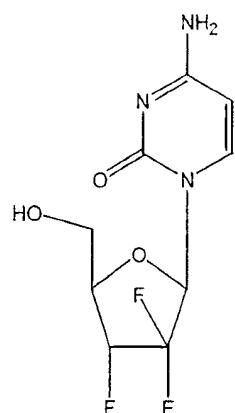
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



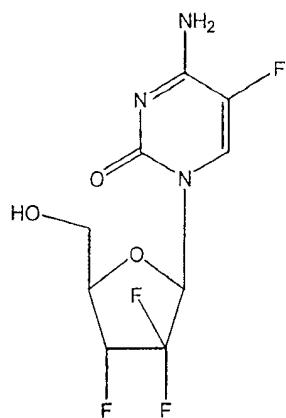
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



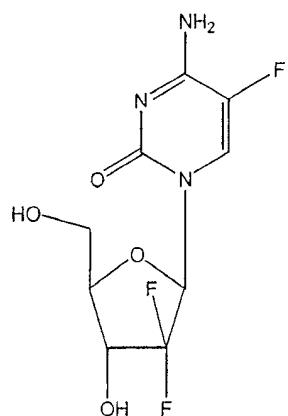
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



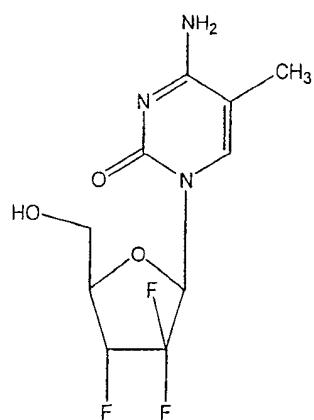
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



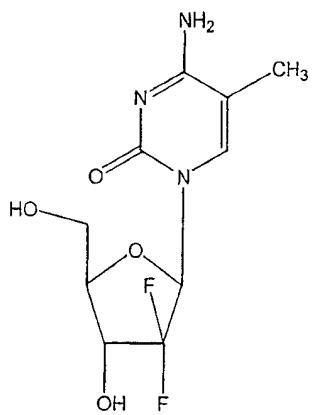
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



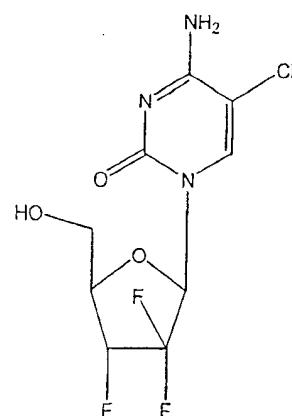
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



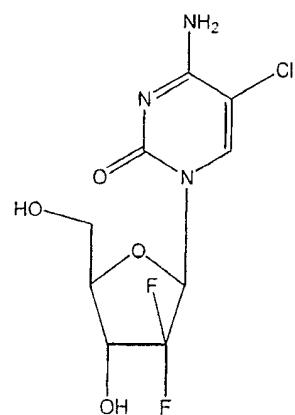
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



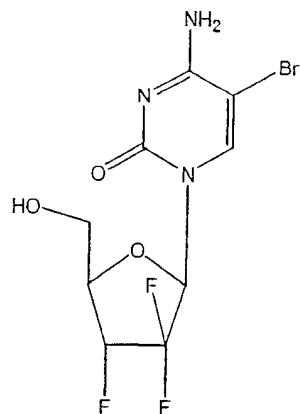
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



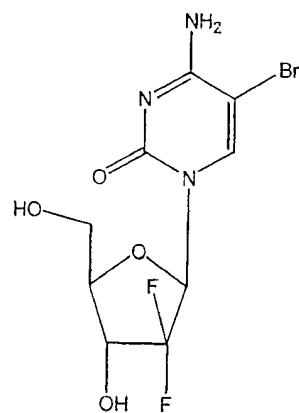
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



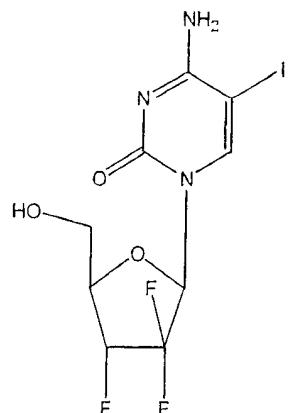
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



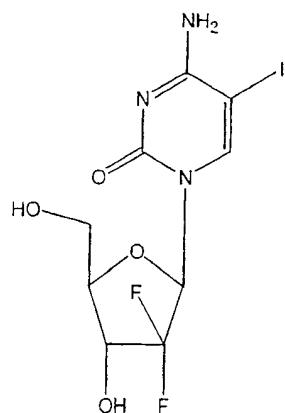
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



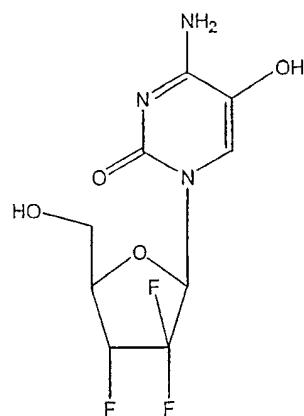
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



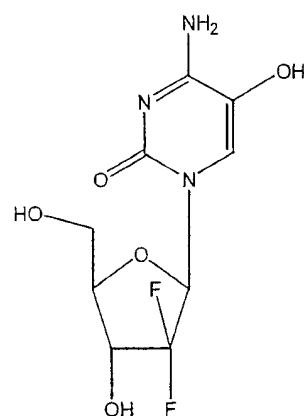
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



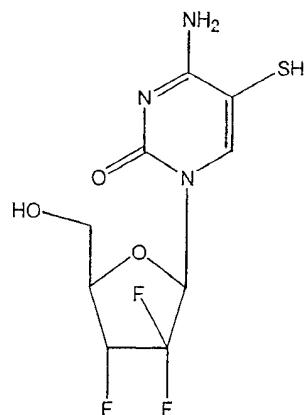
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



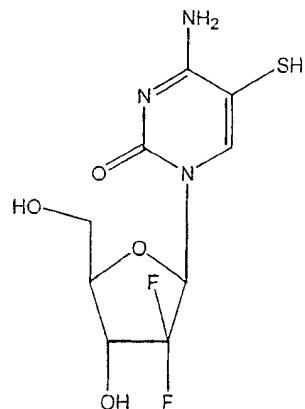
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



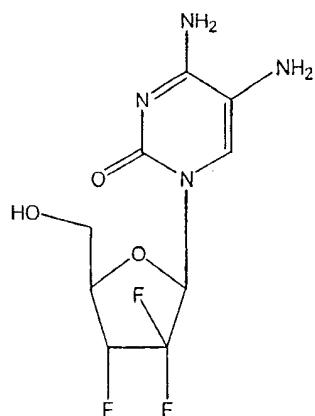
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



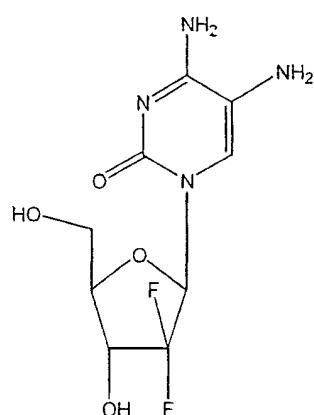
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



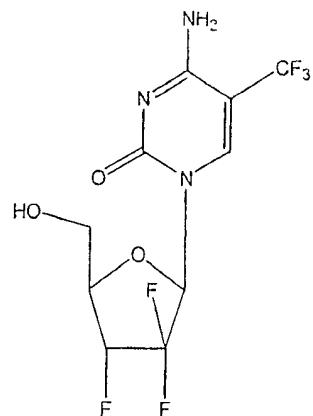
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



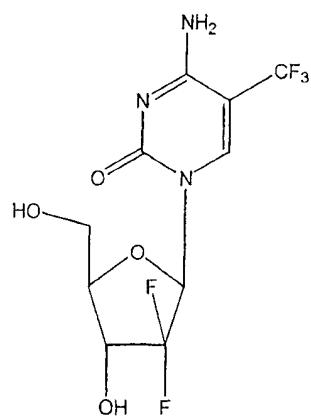
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



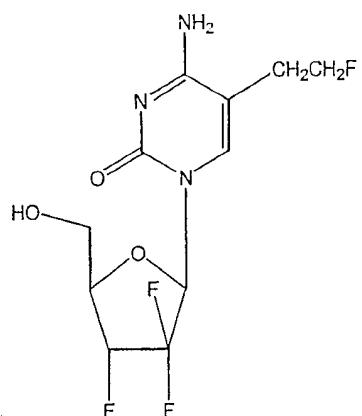
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



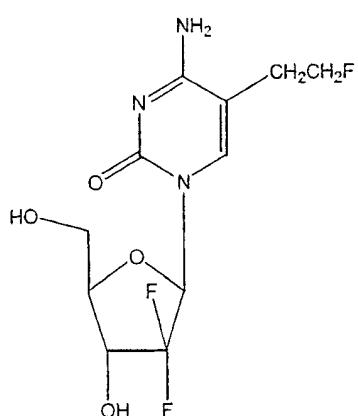
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



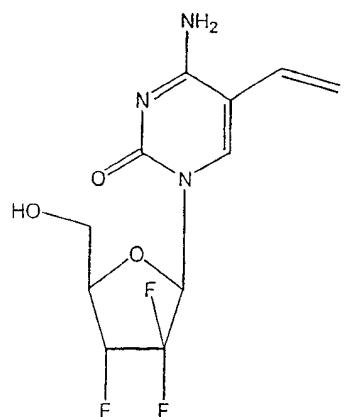
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



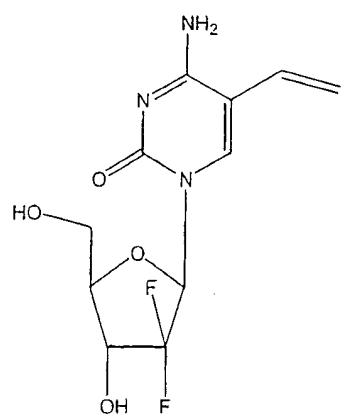
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



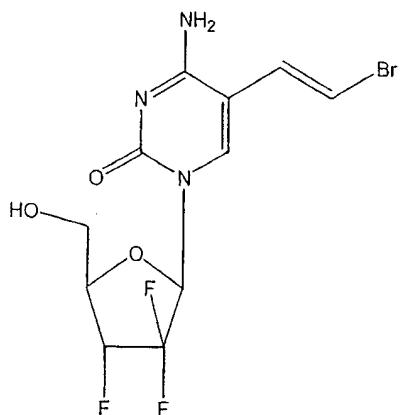
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



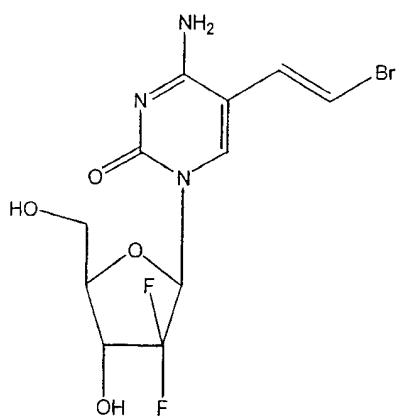
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



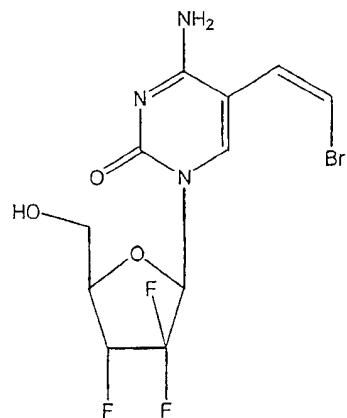
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



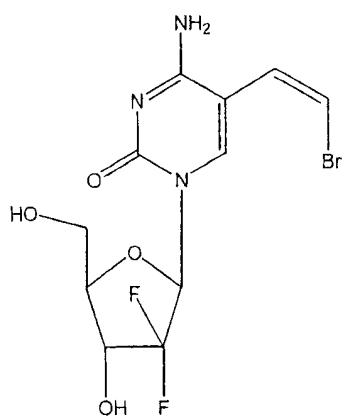
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



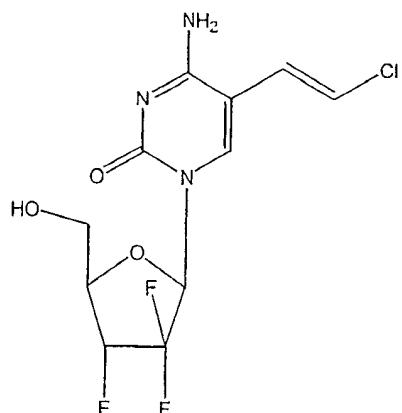
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



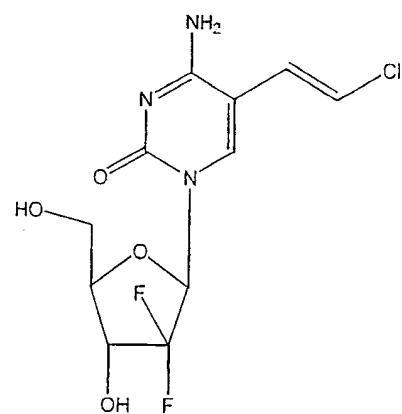
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



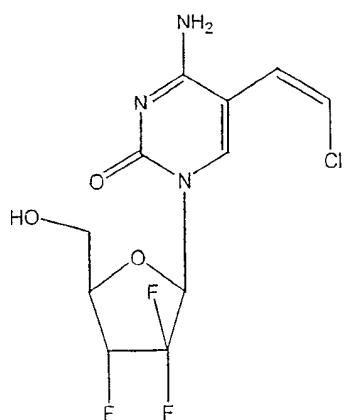
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



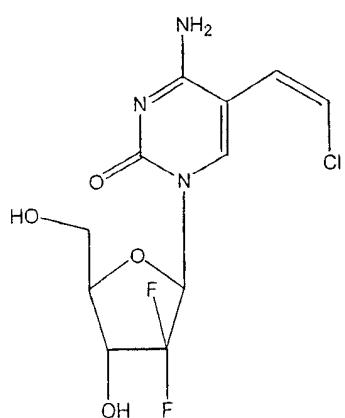
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



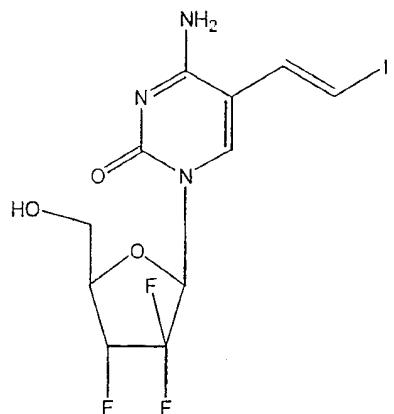
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



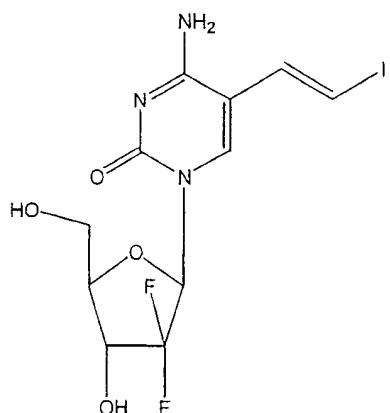
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



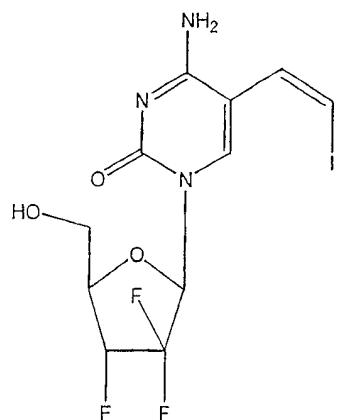
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



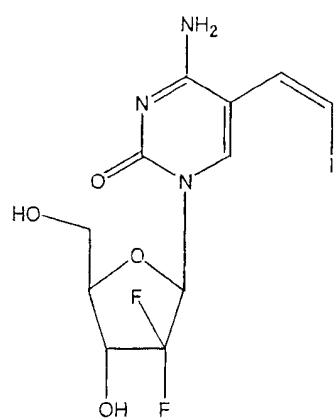
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



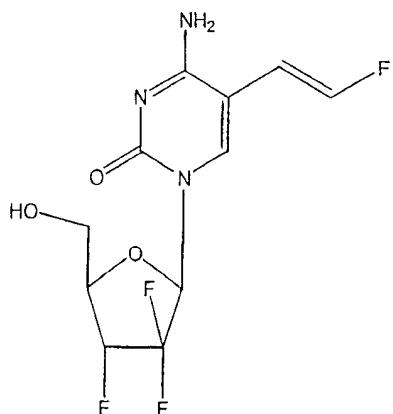
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



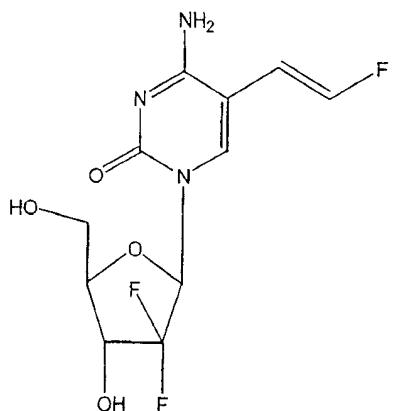
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



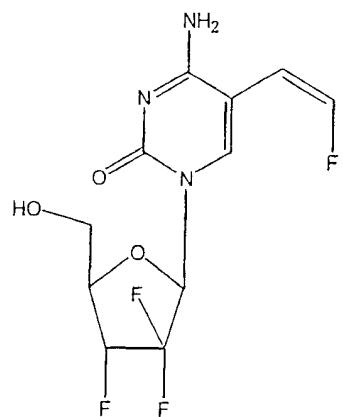
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



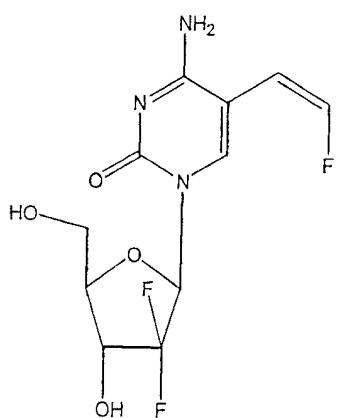
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



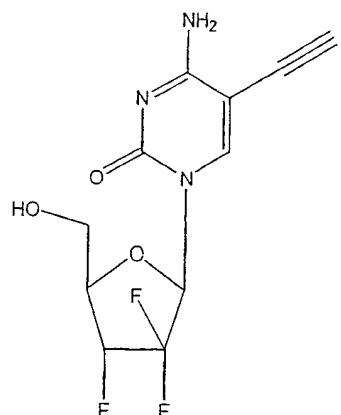
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



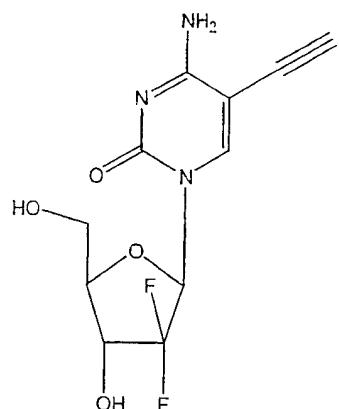
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



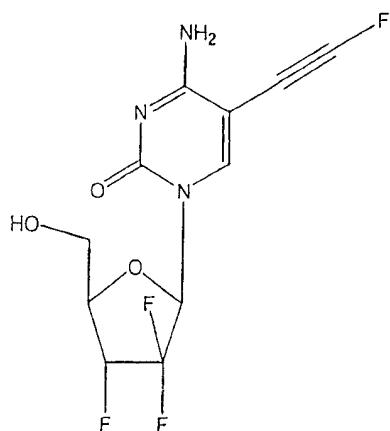
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



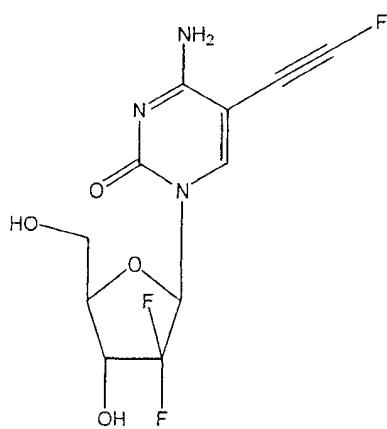
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



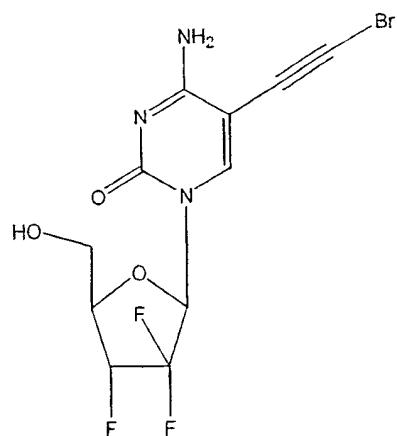
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



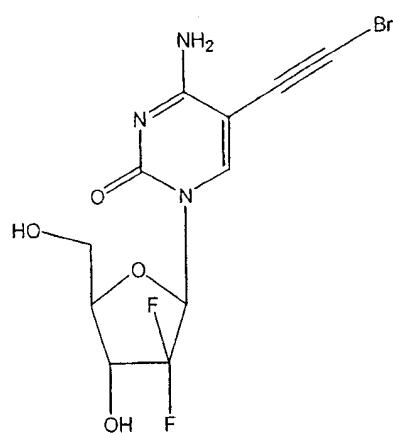
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



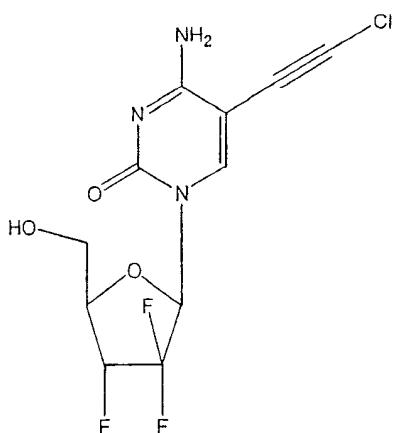
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



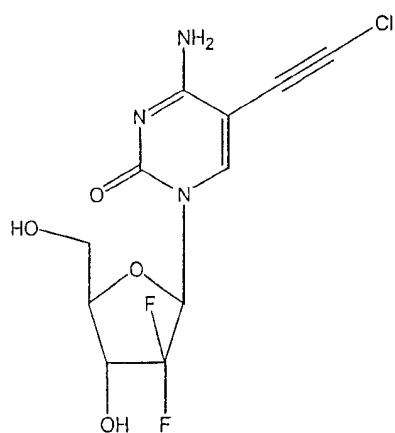
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



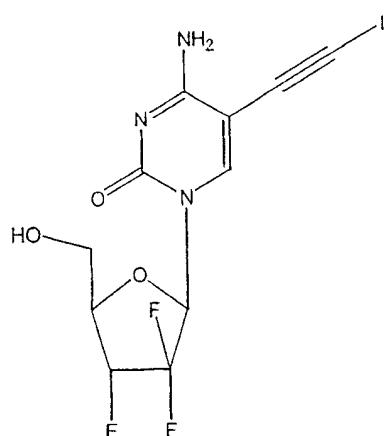
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



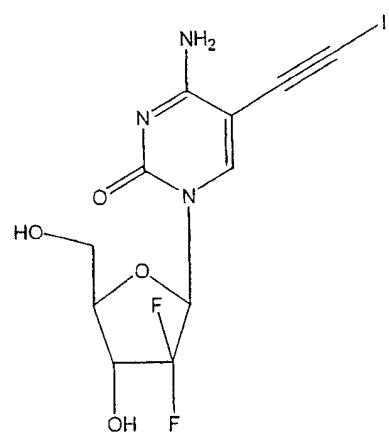
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



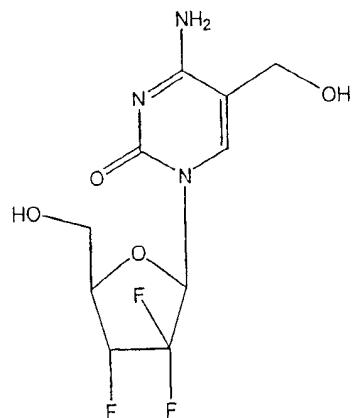
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



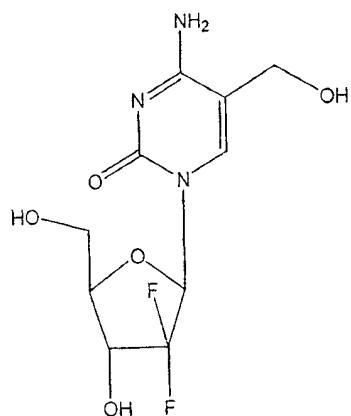
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



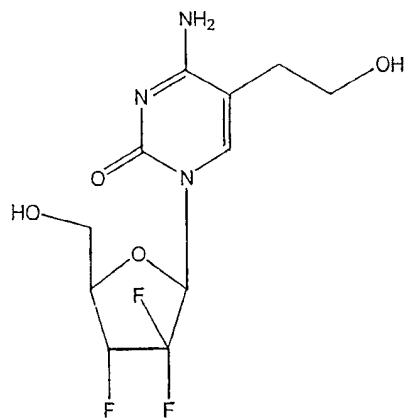
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



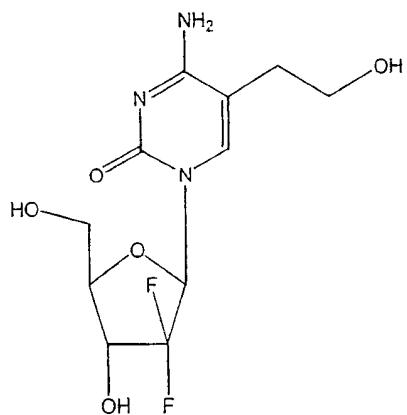
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



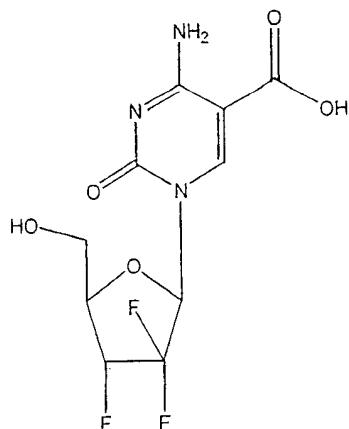
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



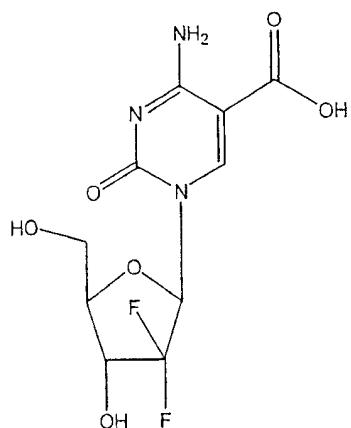
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



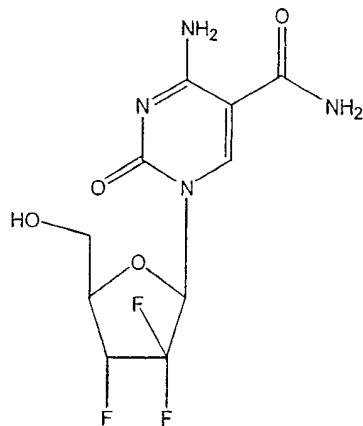
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



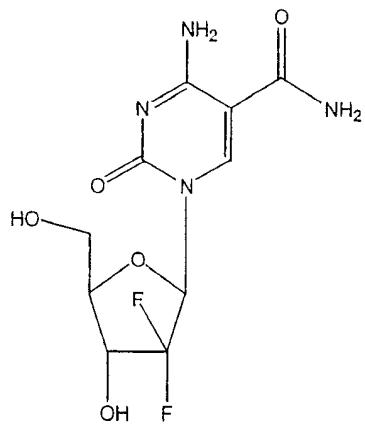
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



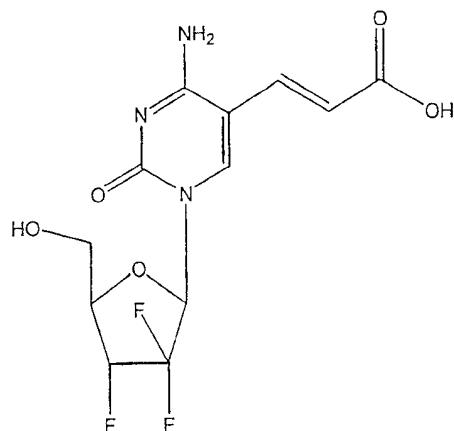
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



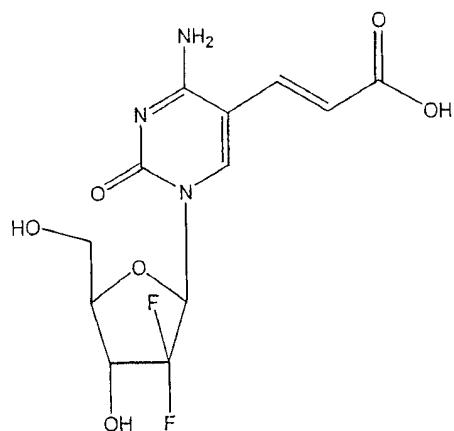
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



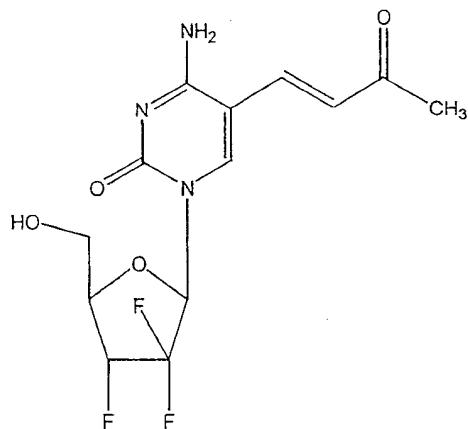
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



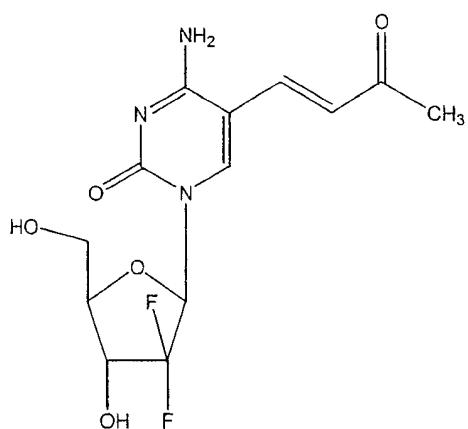
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



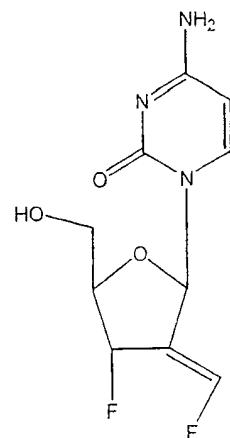
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



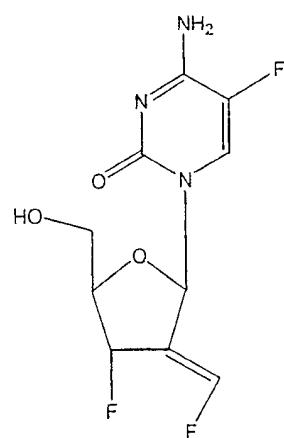
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



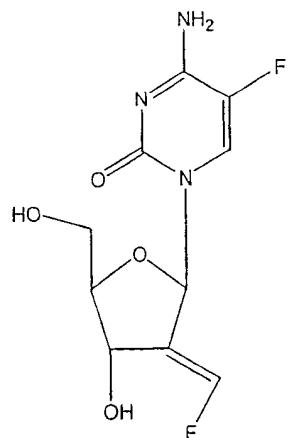
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



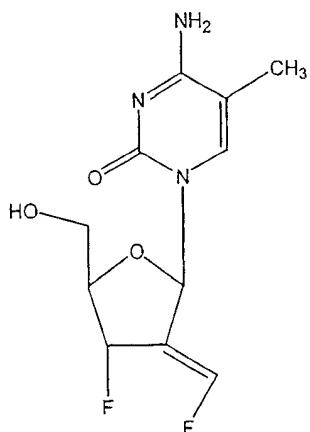
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



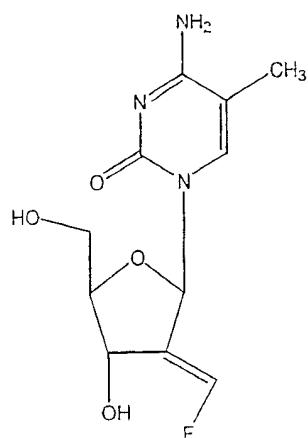
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



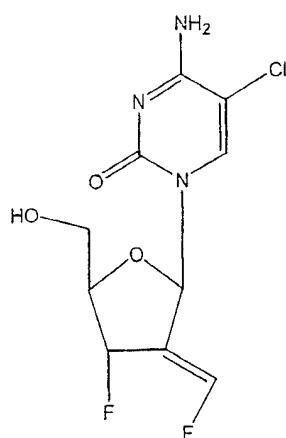
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



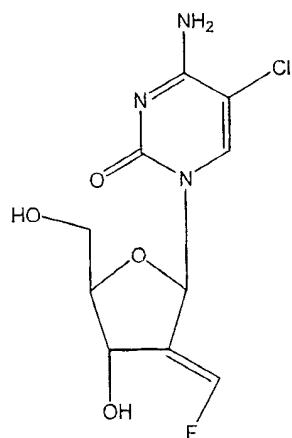
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



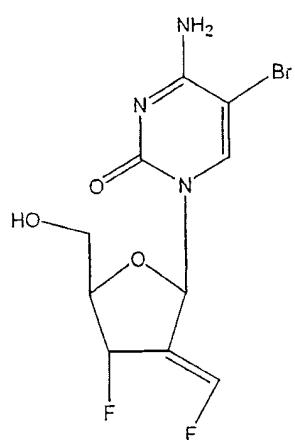
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



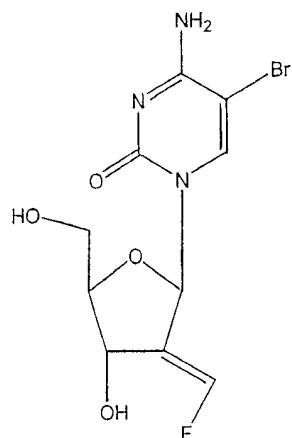
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



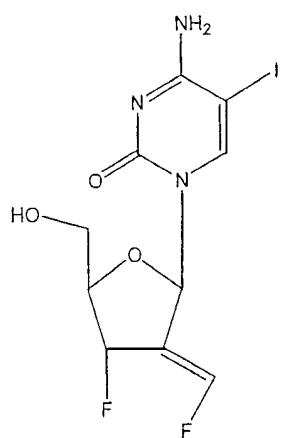
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



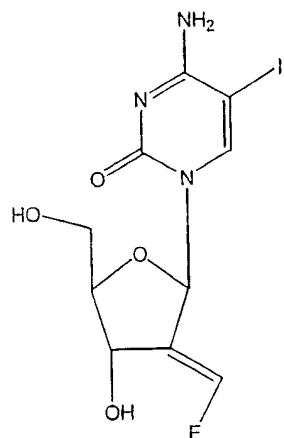
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



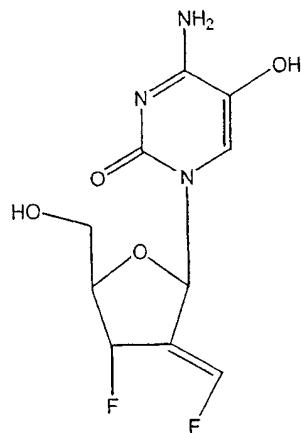
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



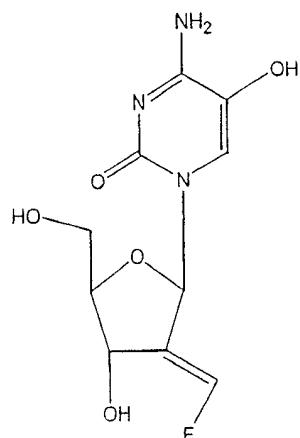
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



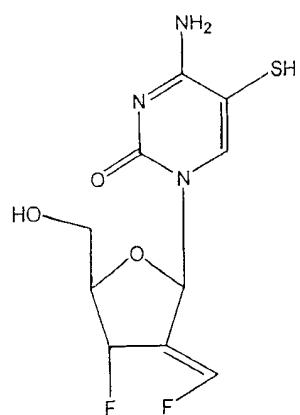
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



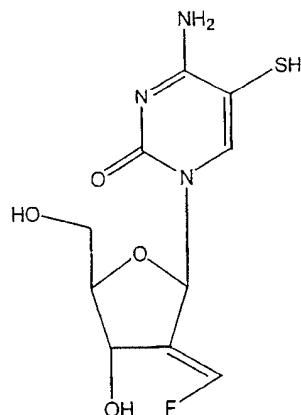
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



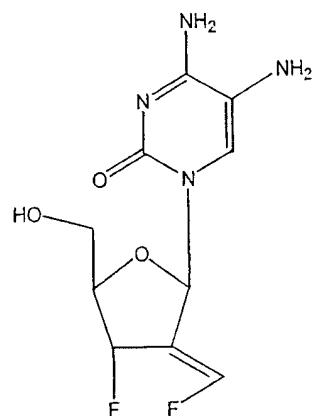
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



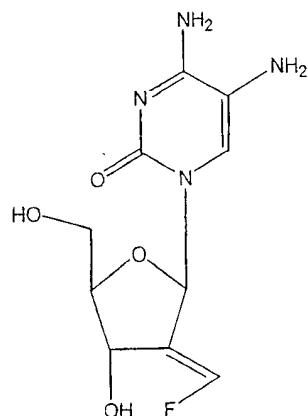
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



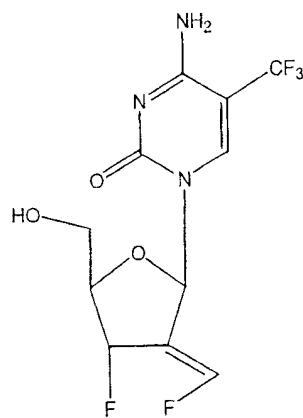
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



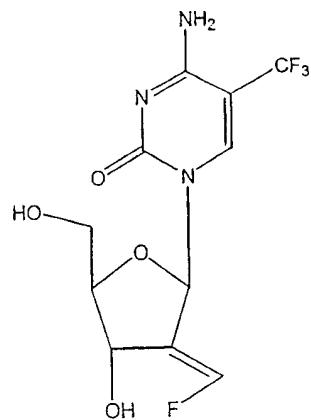
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



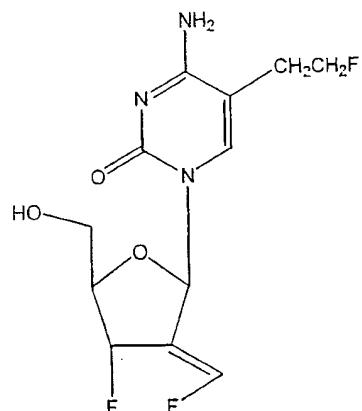
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



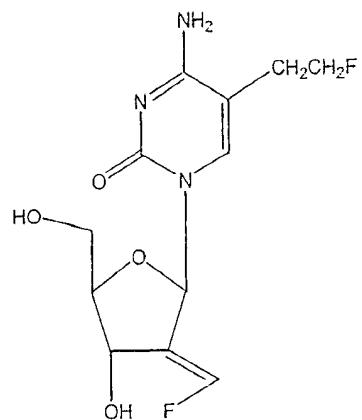
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



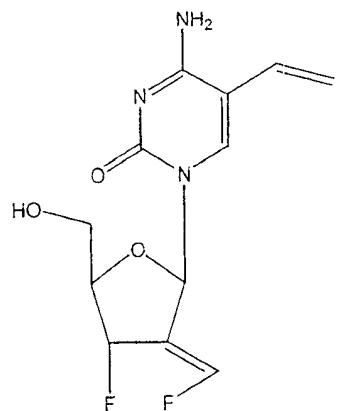
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



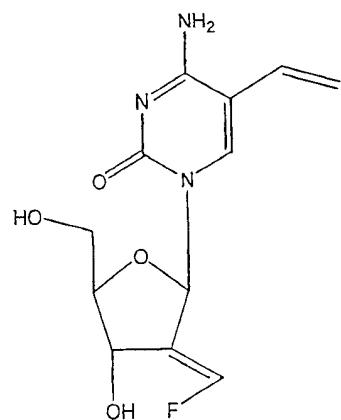
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



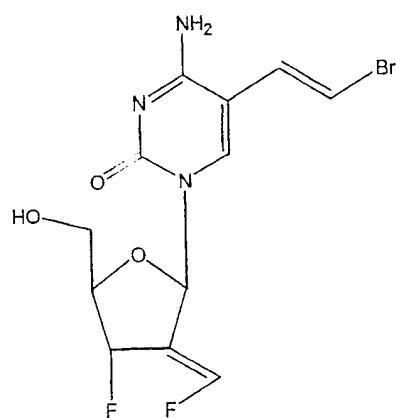
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



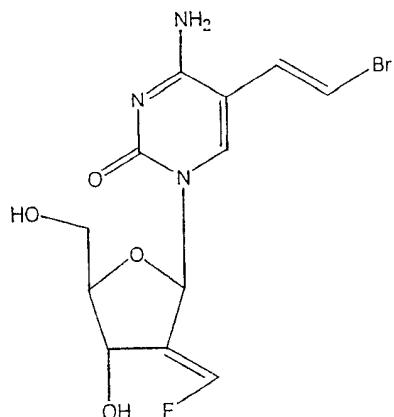
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



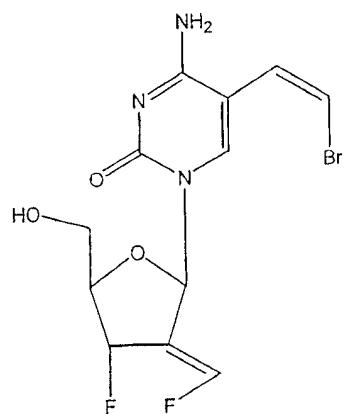
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



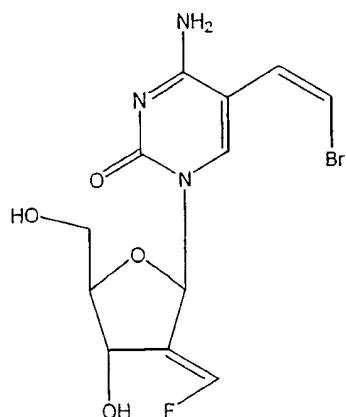
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



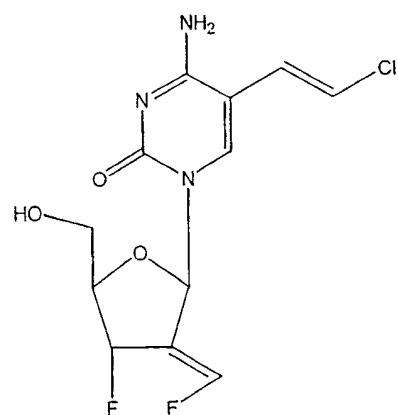
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



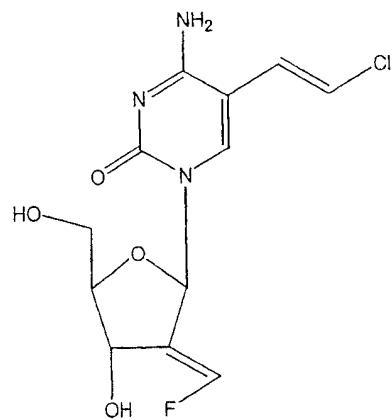
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



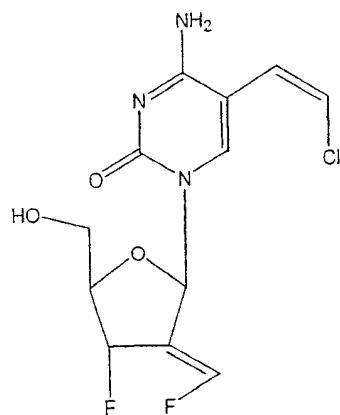
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



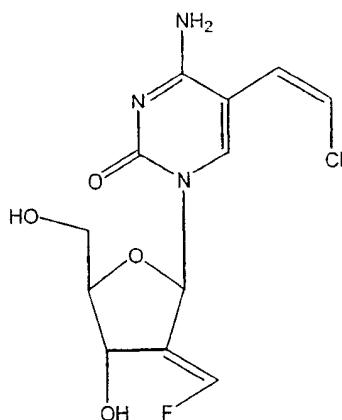
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



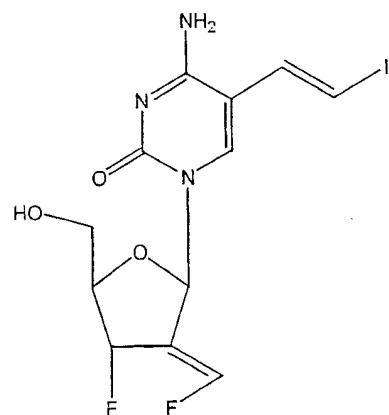
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



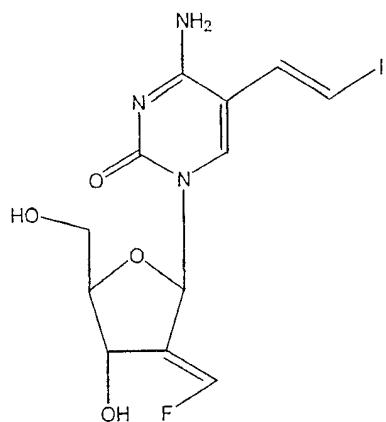
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



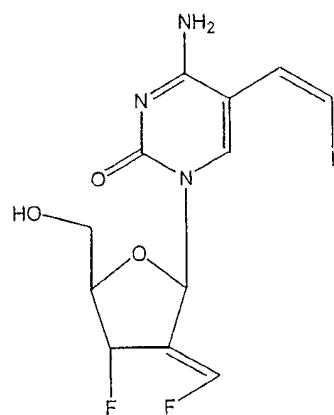
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



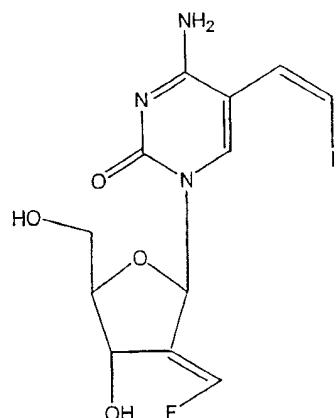
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



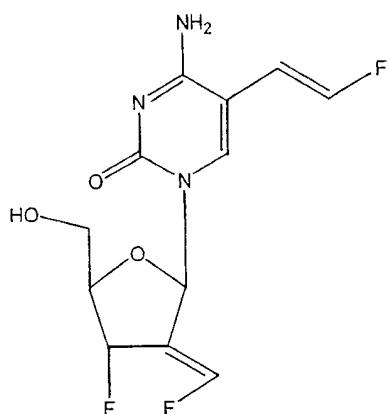
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



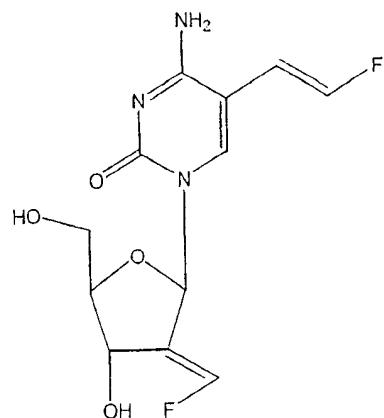
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



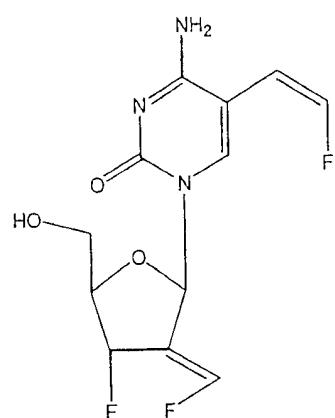
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



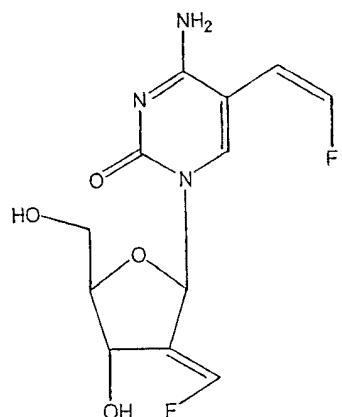
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



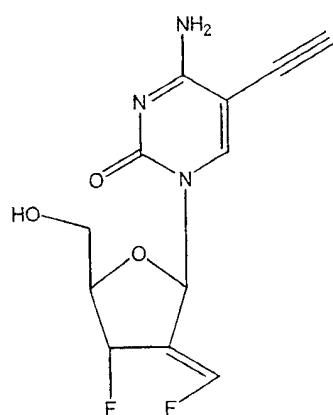
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



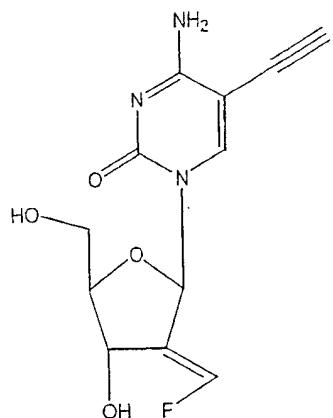
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



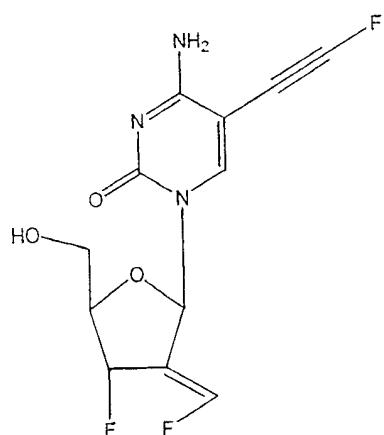
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



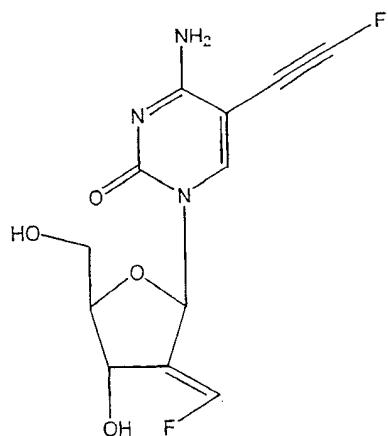
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



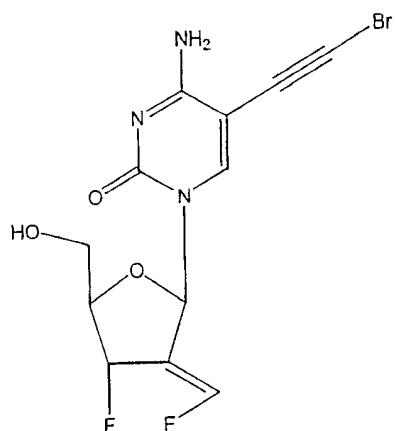
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



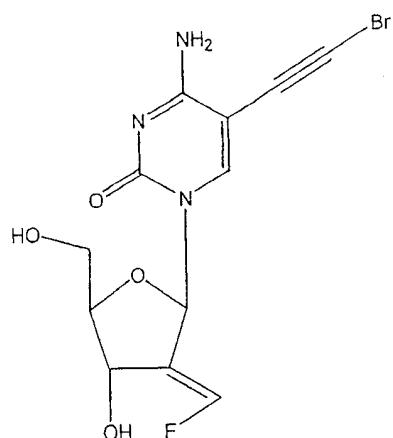
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



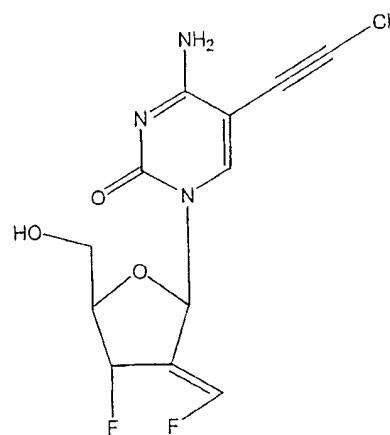
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



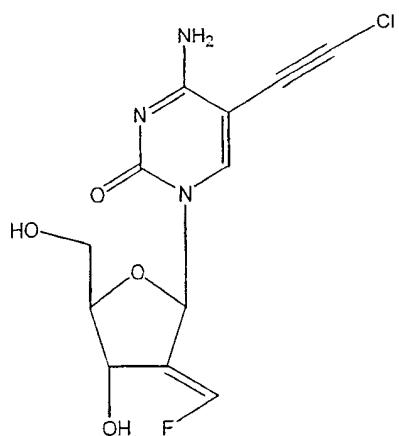
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



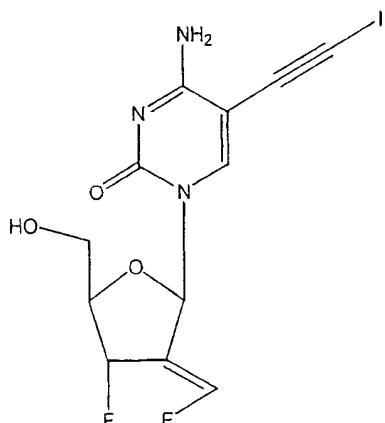
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



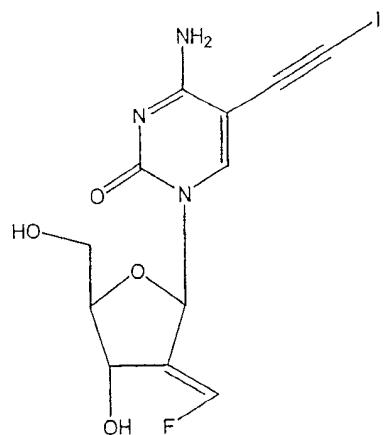
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



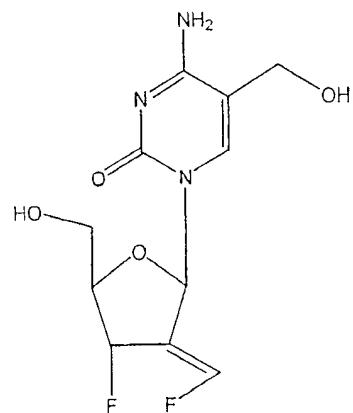
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



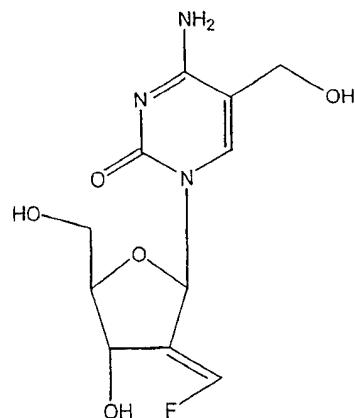
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



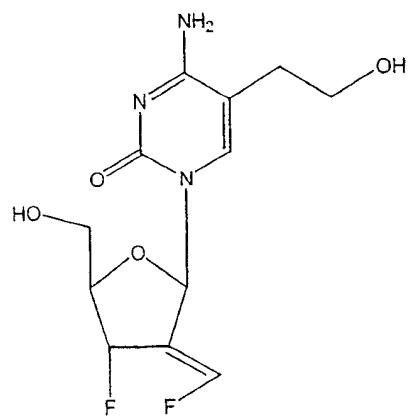
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



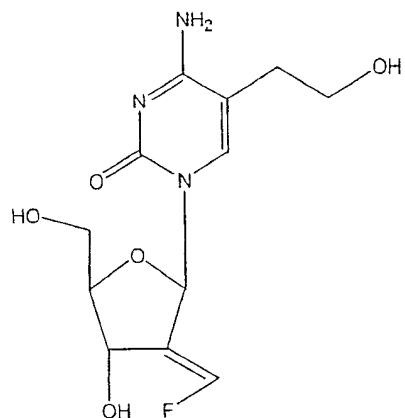
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



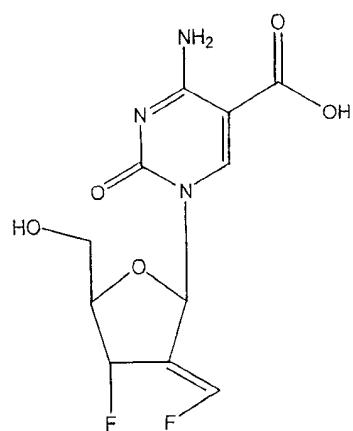
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



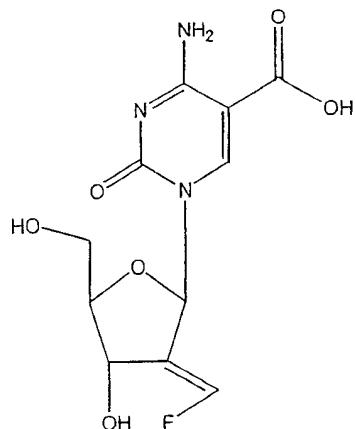
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



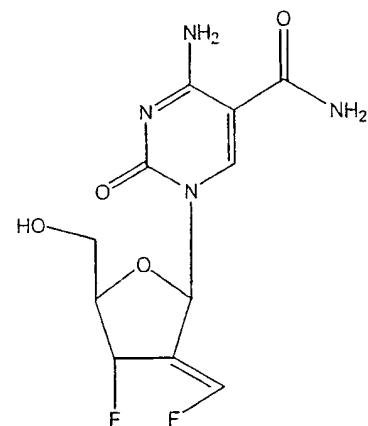
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



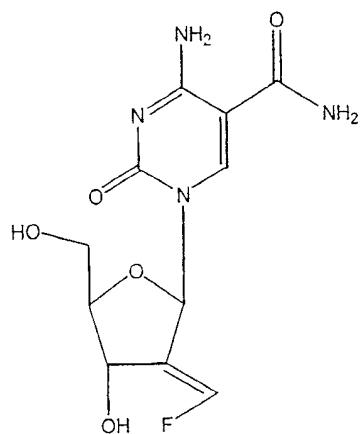
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



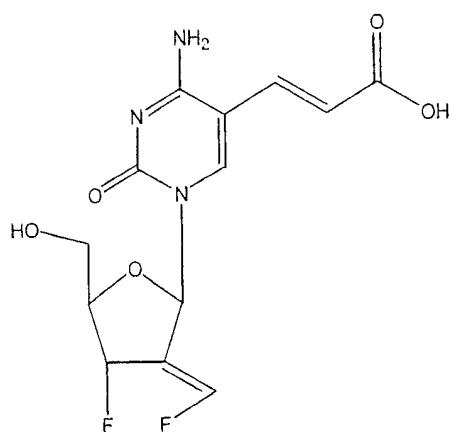
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



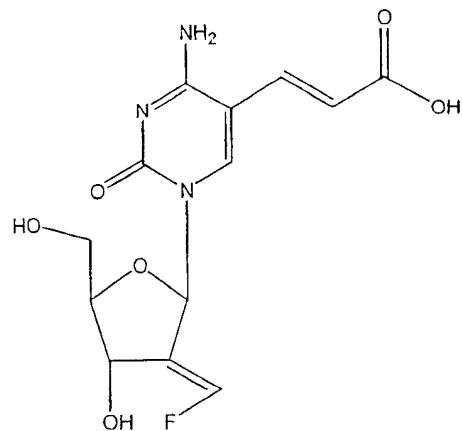
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



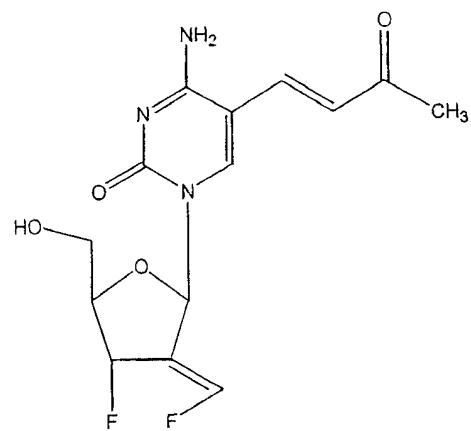
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



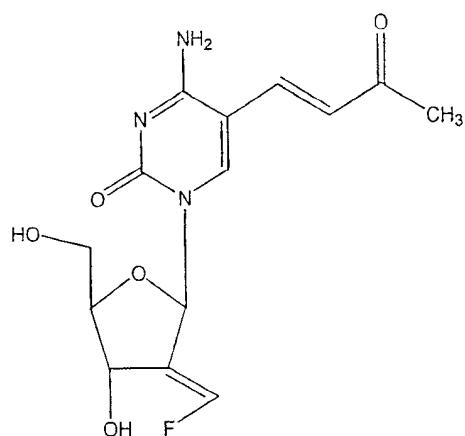
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



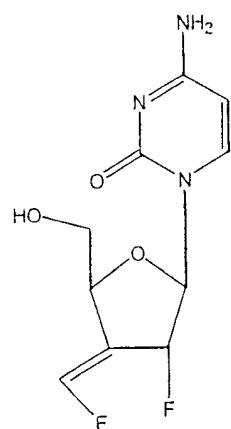
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



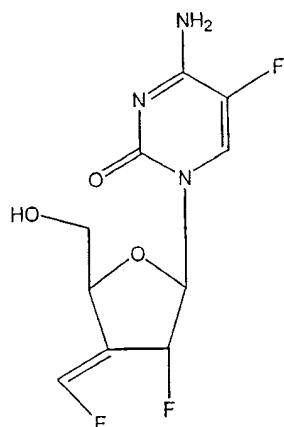
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



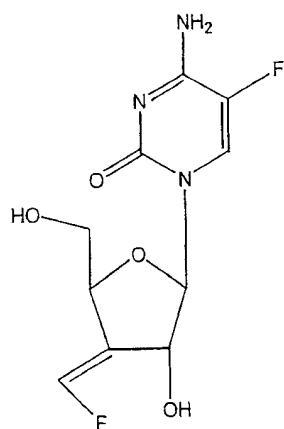
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



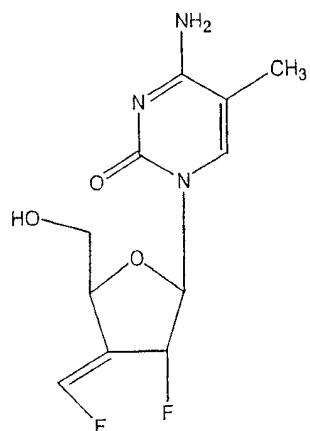
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



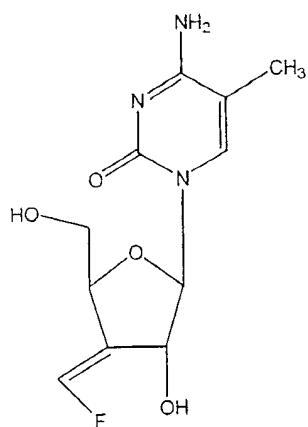
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



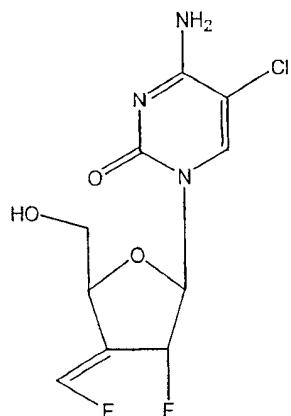
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



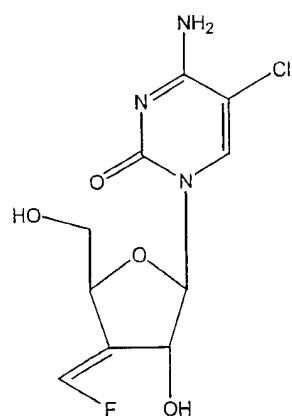
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



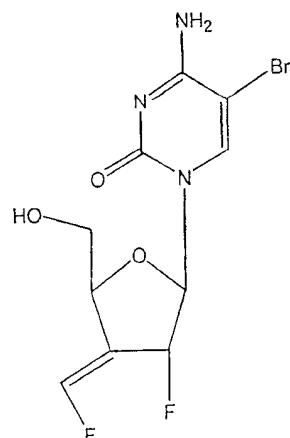
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



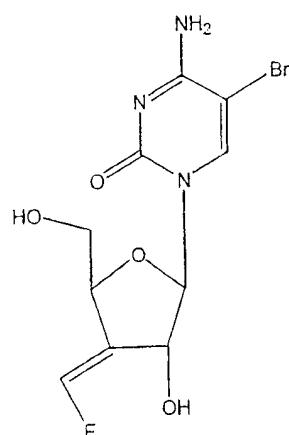
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



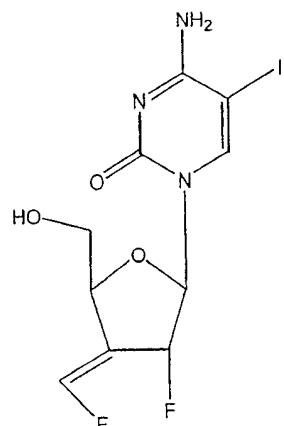
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



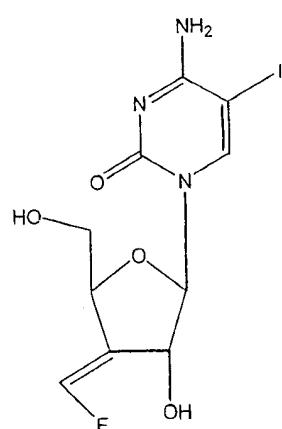
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



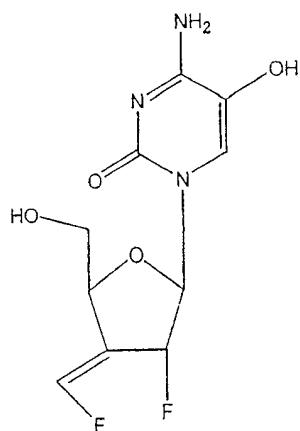
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



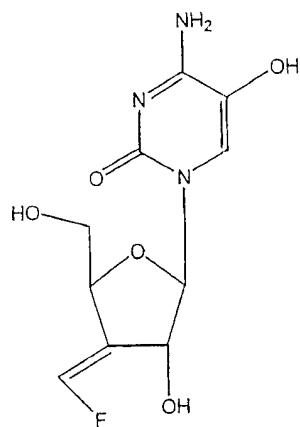
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



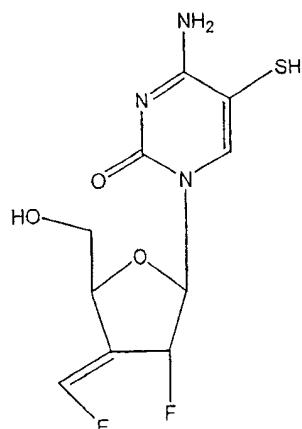
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



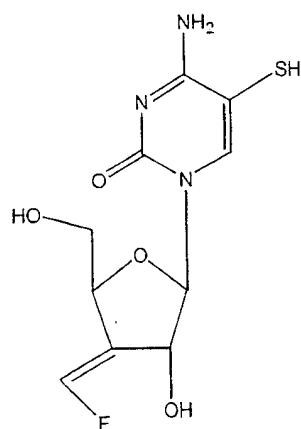
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



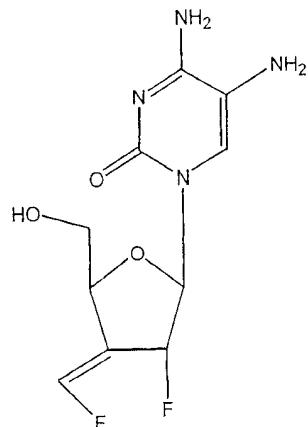
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



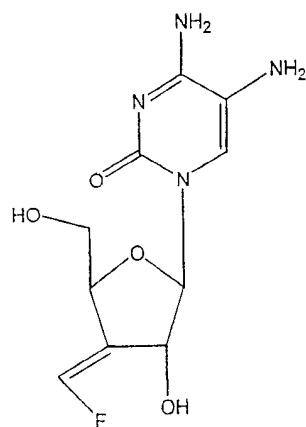
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



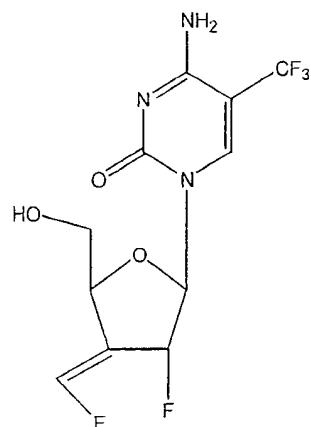
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



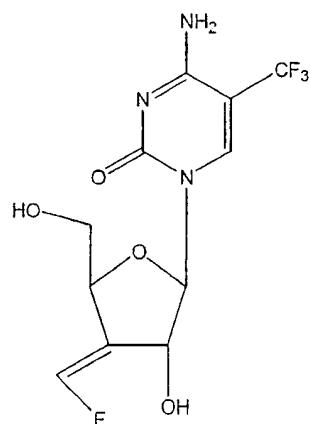
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



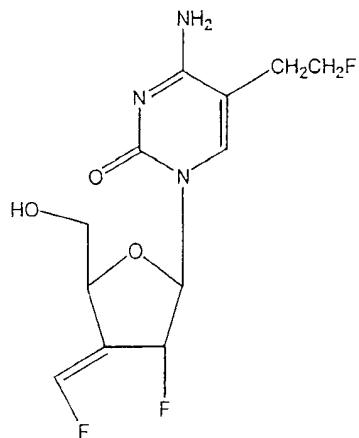
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



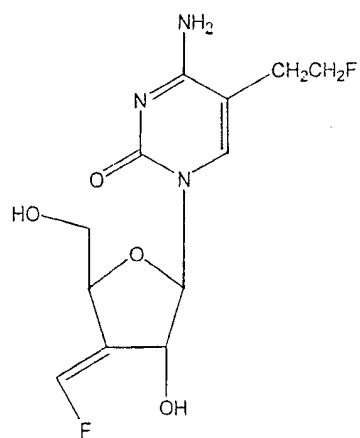
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



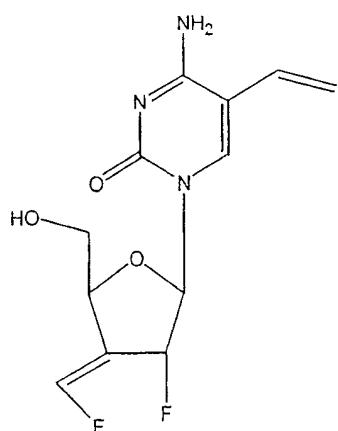
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



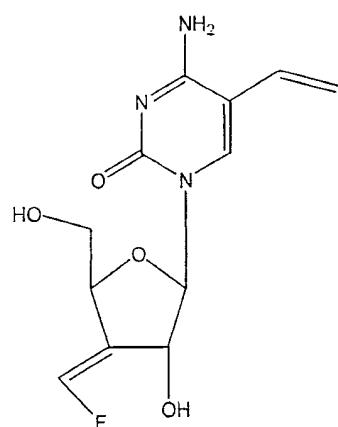
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



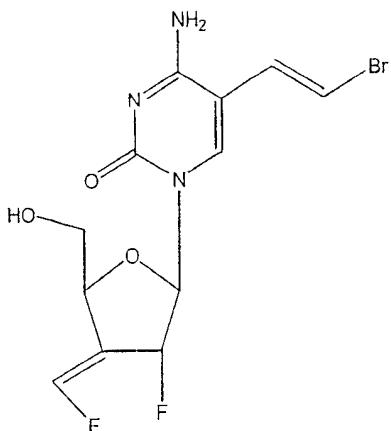
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



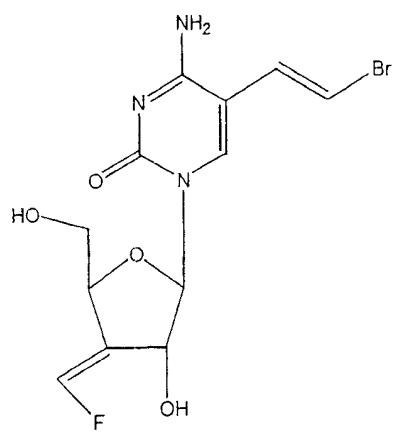
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



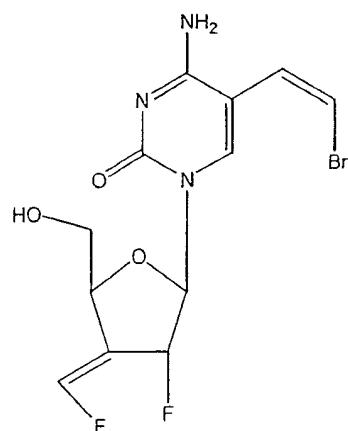
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



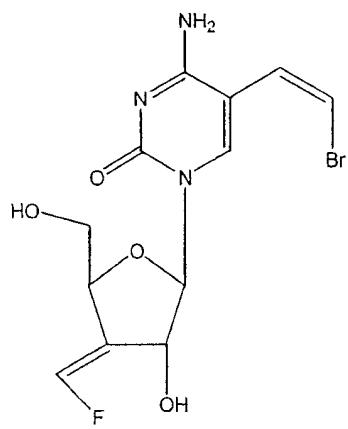
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



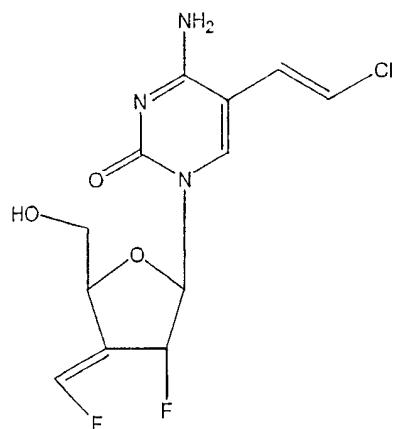
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



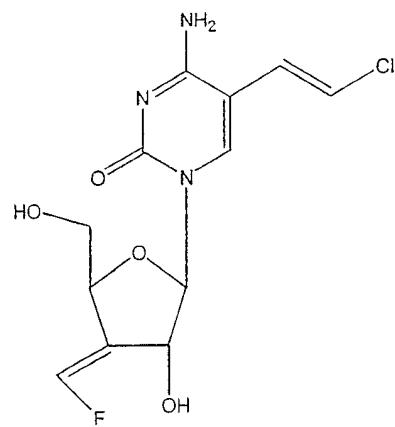
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



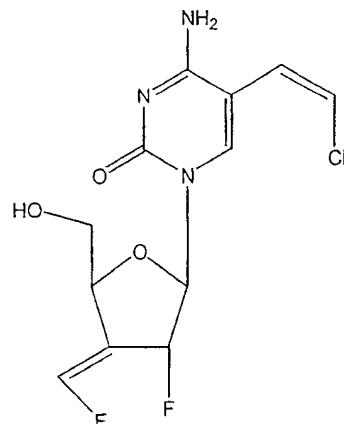
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



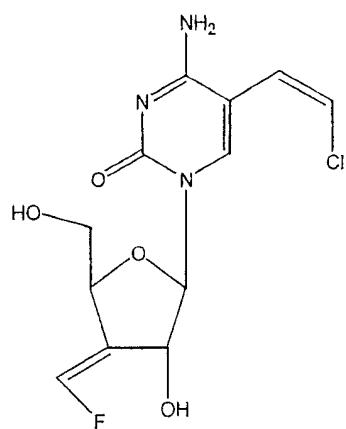
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



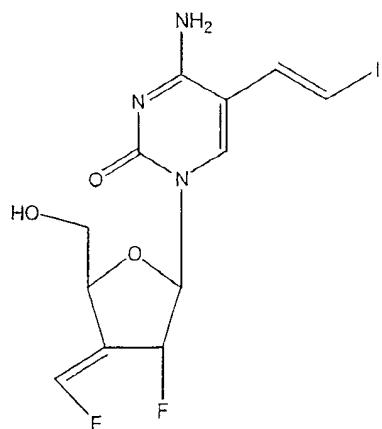
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



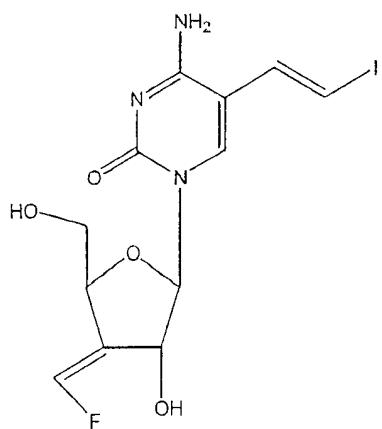
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



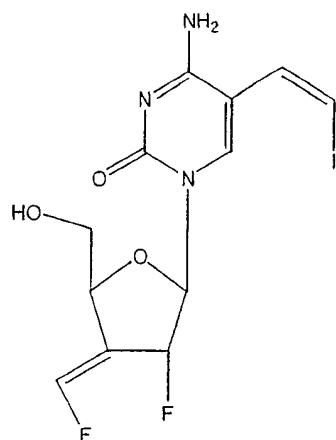
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



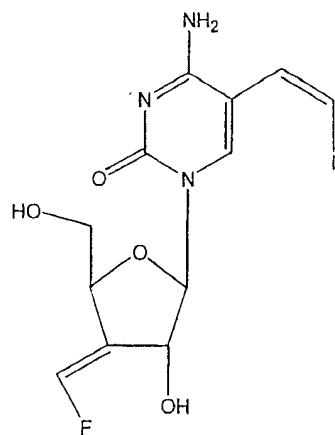
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



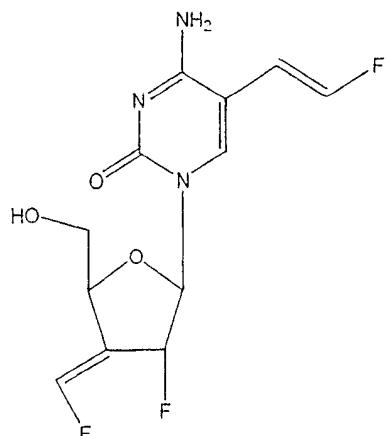
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



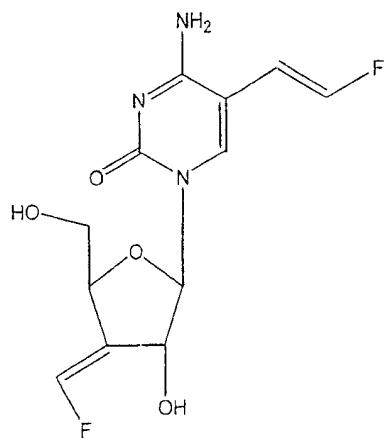
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



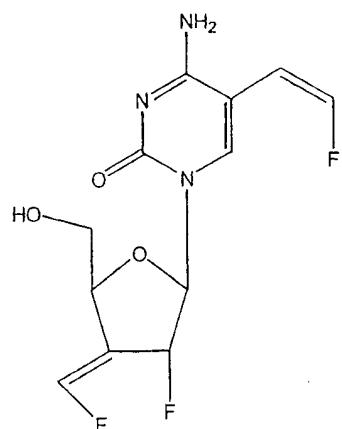
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



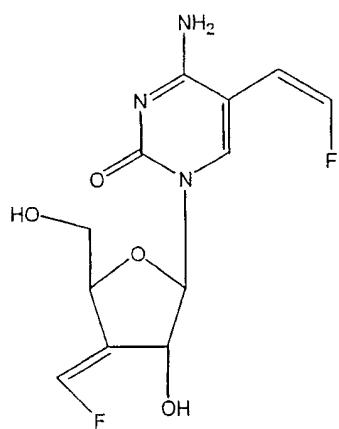
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



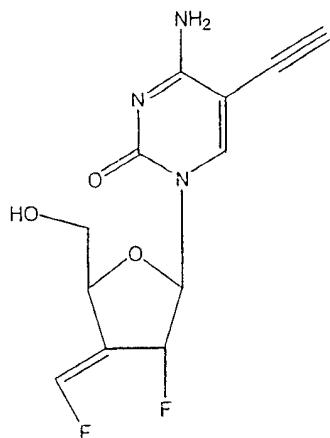
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



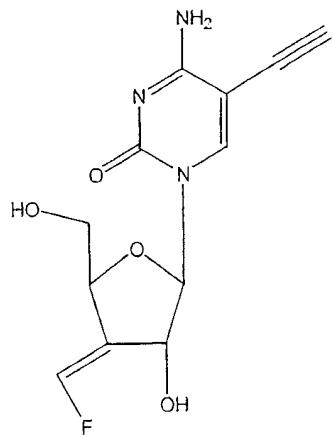
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



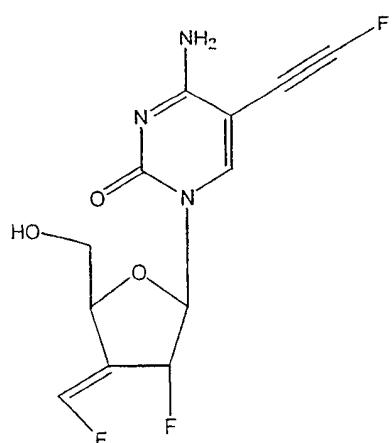
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



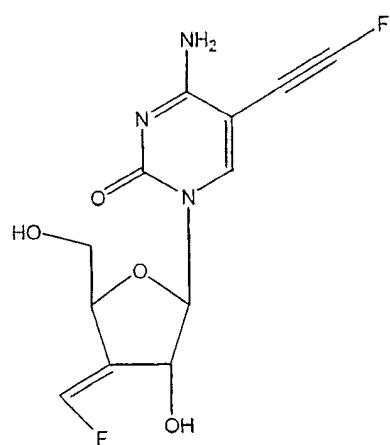
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



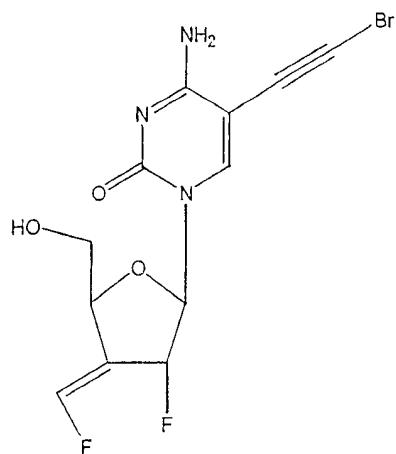
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



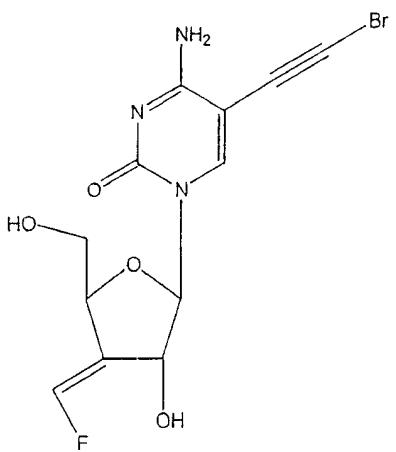
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



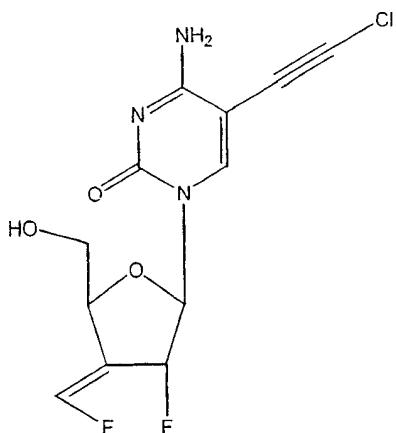
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



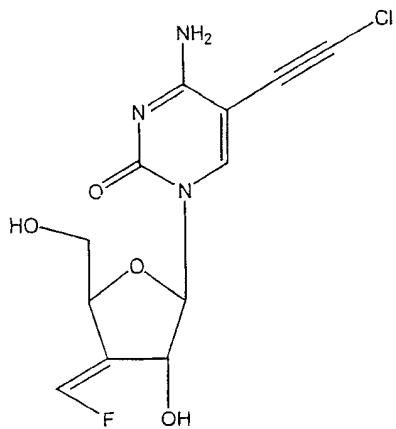
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



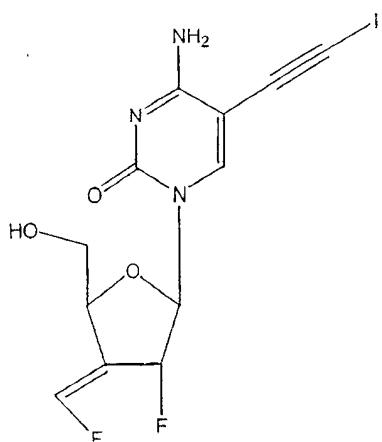
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



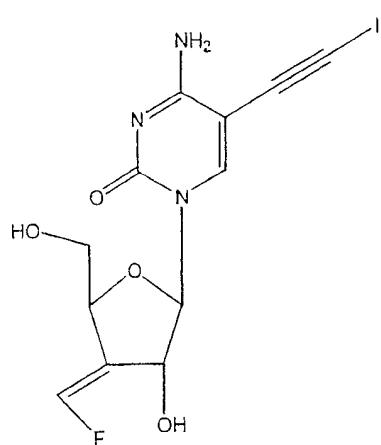
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



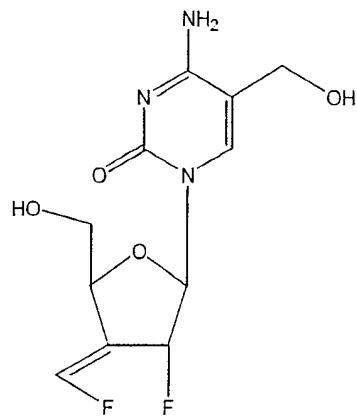
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



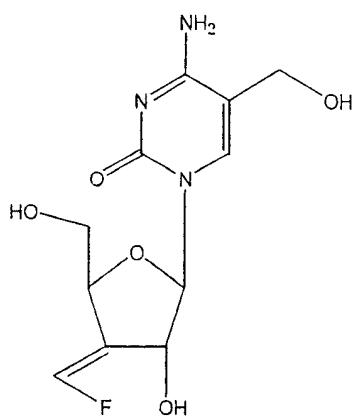
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



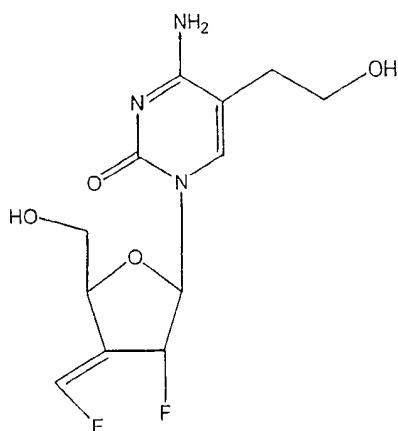
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



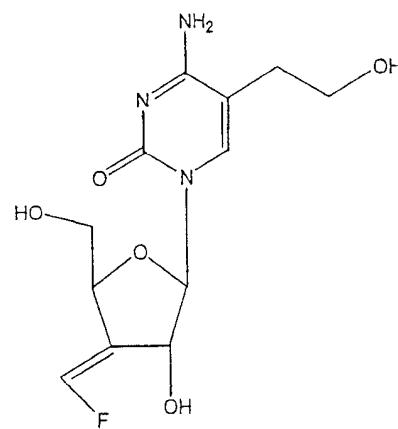
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



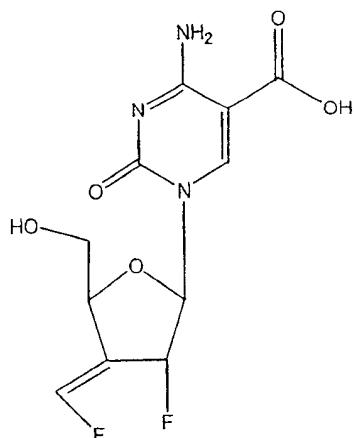
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



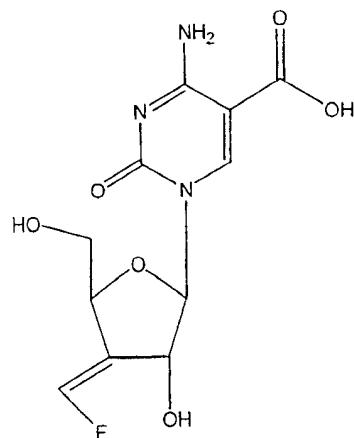
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



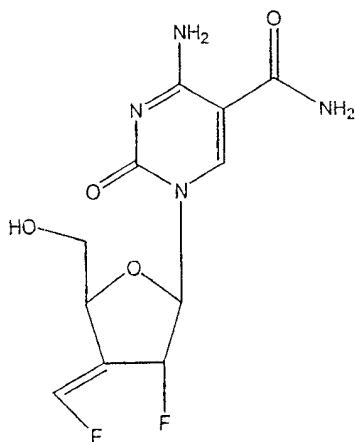
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



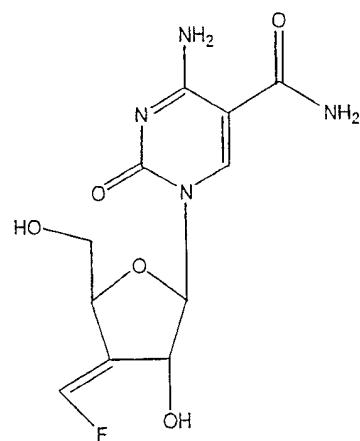
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



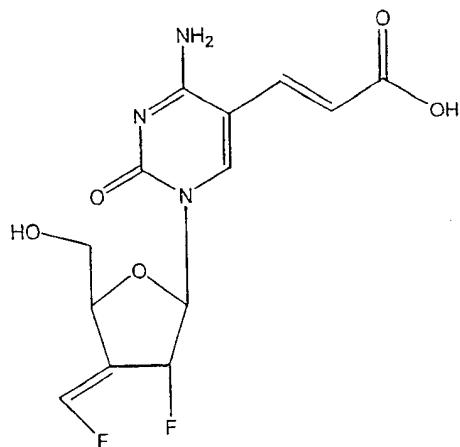
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



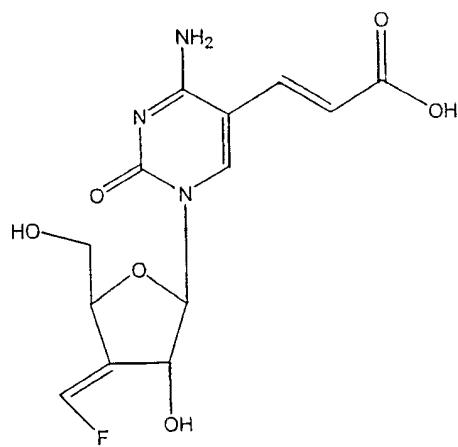
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



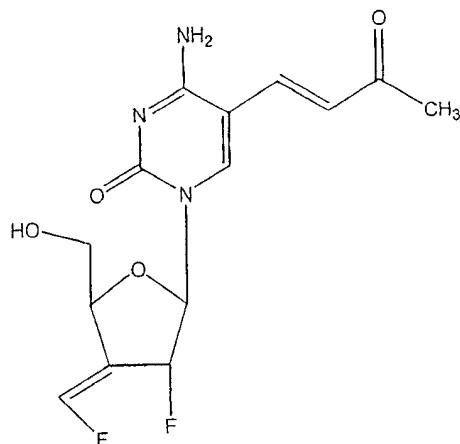
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



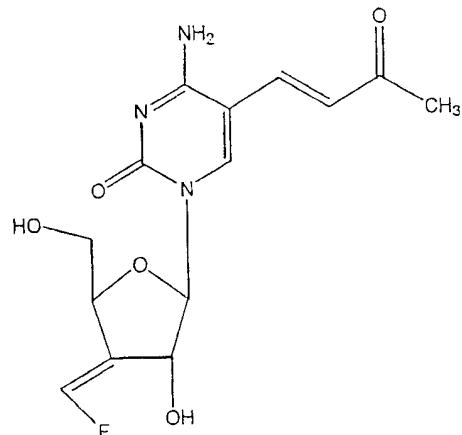
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



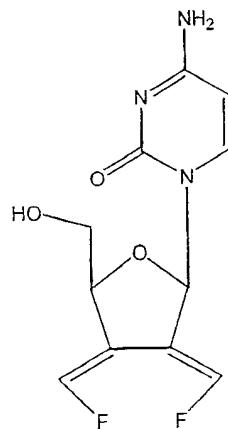
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



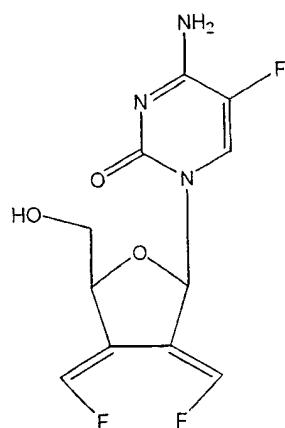
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



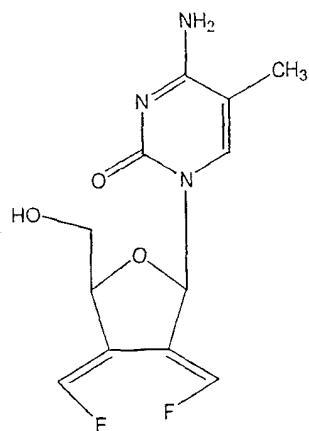
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



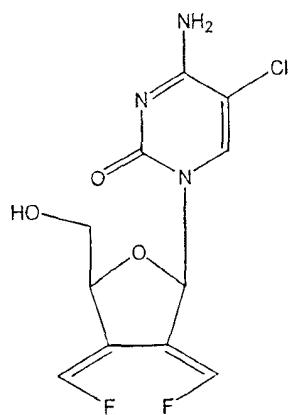
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



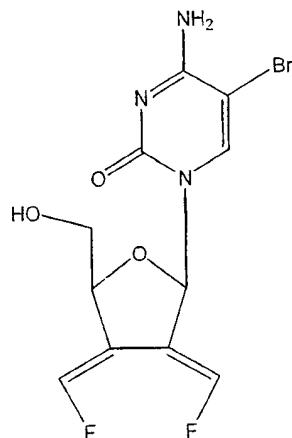
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



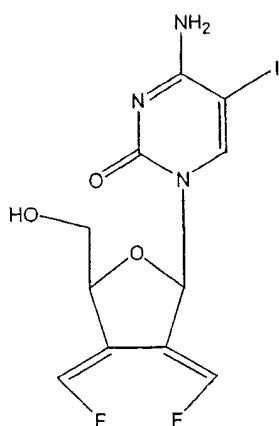
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



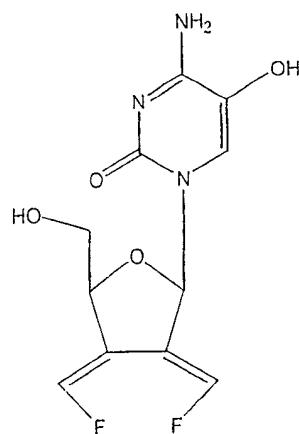
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



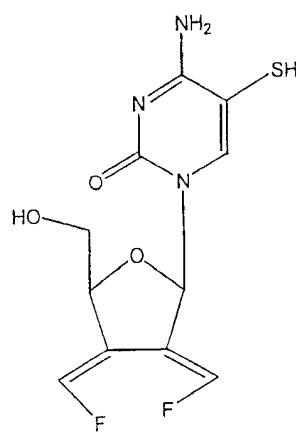
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



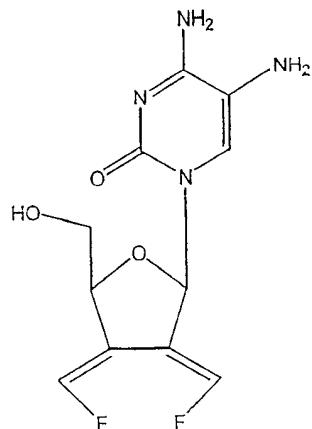
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



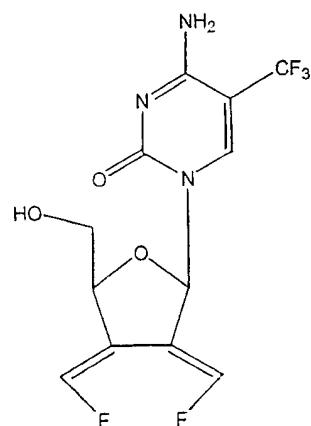
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



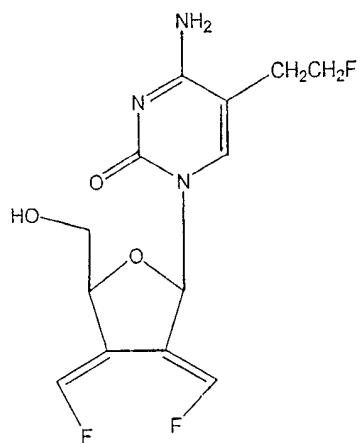
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



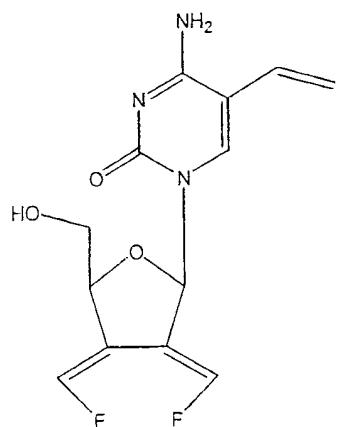
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



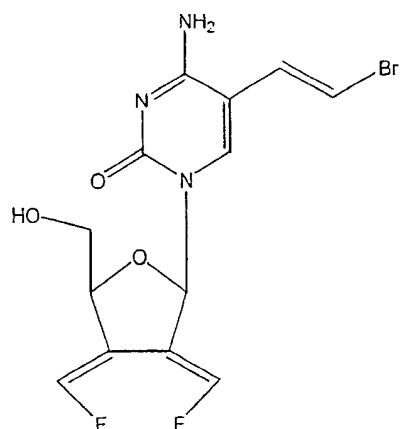
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



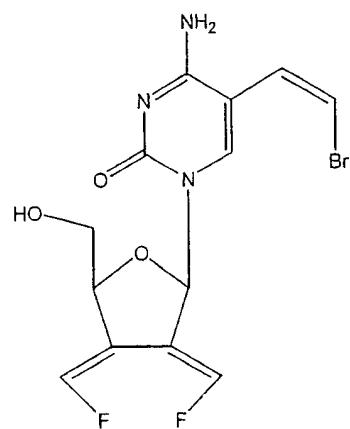
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



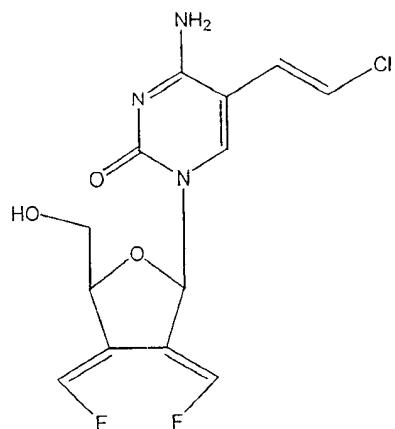
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



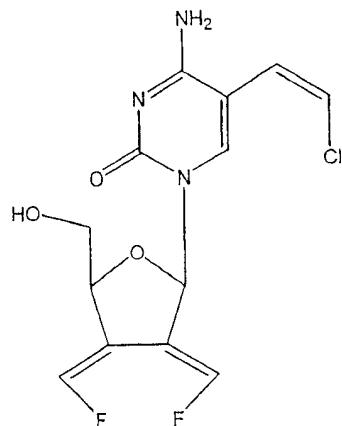
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



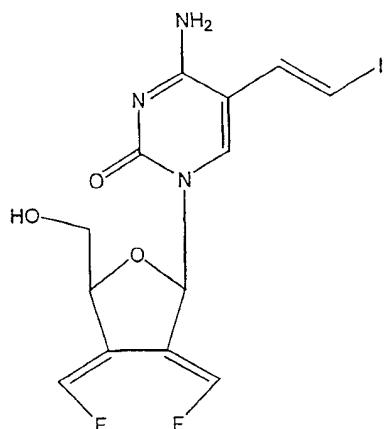
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



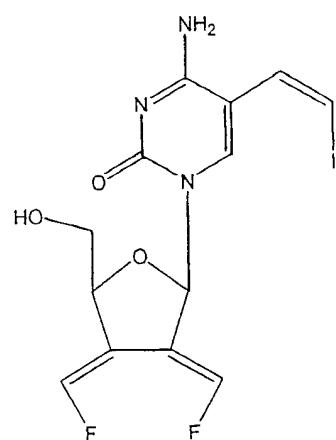
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



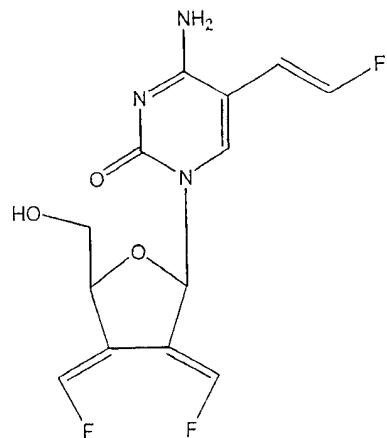
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



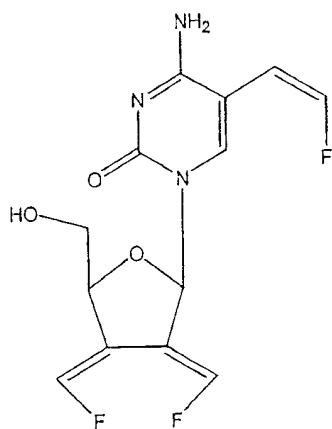
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核苷：



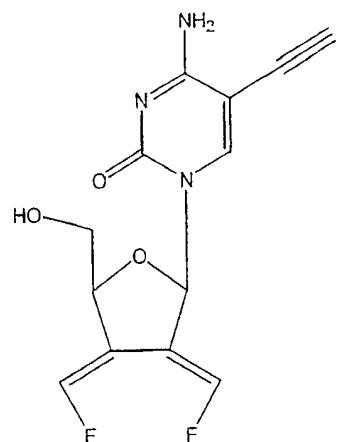
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



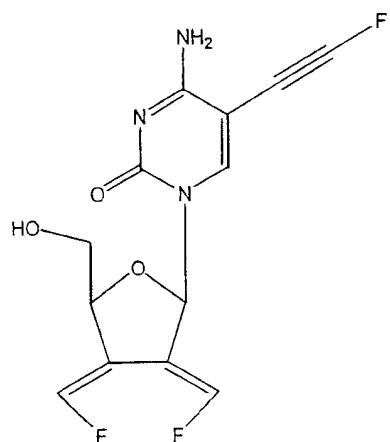
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



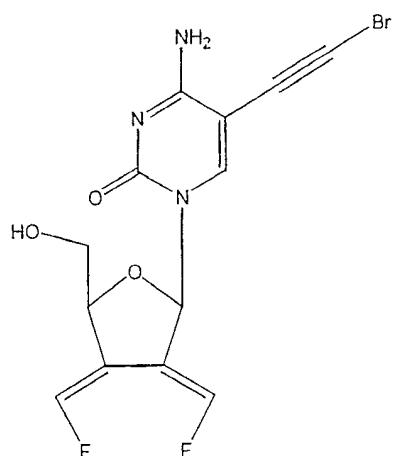
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



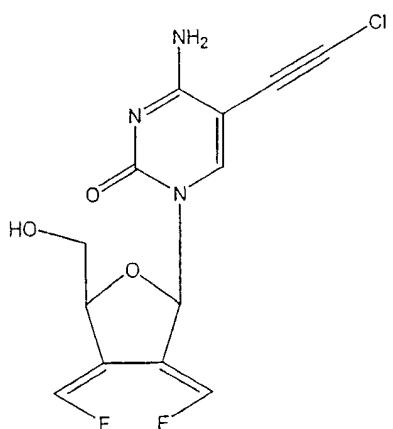
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



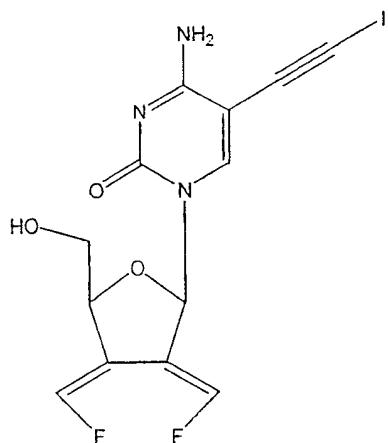
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



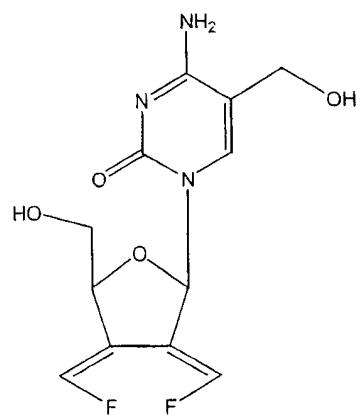
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



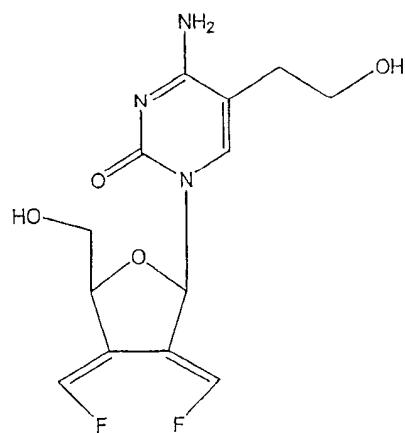
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



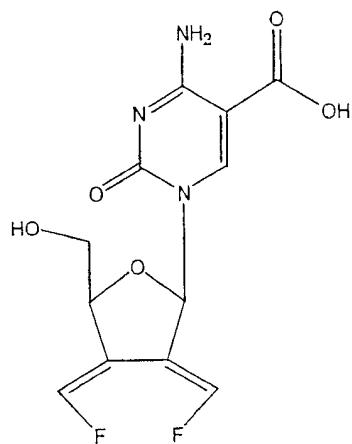
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

10 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



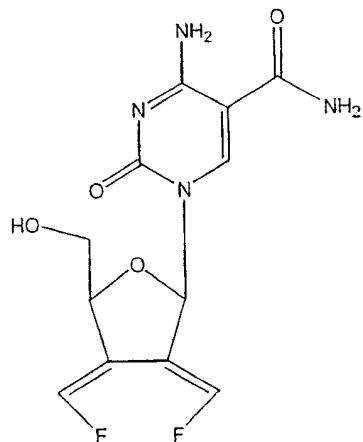
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



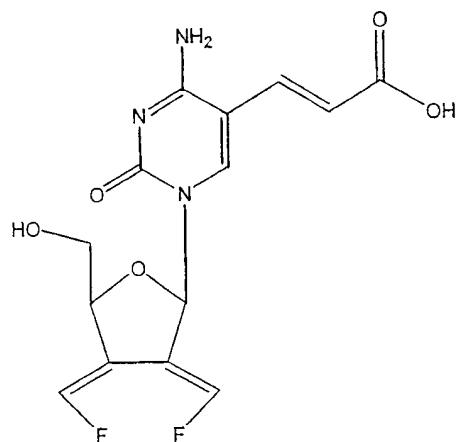
10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



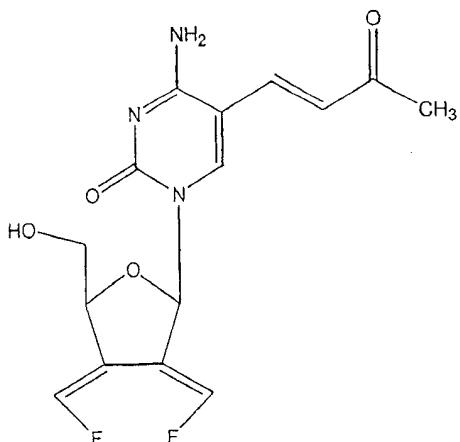
或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



10 或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

在本发明的另一项具体实施方式中，提供了下式的 β -D 或 β -L 核昔：



或其药学可接受的盐或前药或者它们的用途(如此文中进一步描述的)。

5 在本发明的一项具体实施方式中，本发明核昔是分离后的 β -D 或 β -L 异构体。在本发明的另一项具体实施方式中，核昔是富含对映体的。仍然是在本发明的另一项具体实施方式中，核昔是以对映体混合物形式存在的，其中的所需对映体至少为 95%、98% 或 99% 纯度，或不含其相应的对映体。

10

III. 立体异构和多晶型

本发明化合物具有至少两个手性中心，可以旋光活性和外消旋式存在或者分离成旋光活性和外消旋式。某些化合物可具有多晶型。本发明化合物包括外消旋的、旋光-活性的、多晶型的或者立体异构的形式，或者它们的混合物，它们具有此处所描述的有用的性质。旋光活性体可以通过以下方法制备：例如，通过重结晶工艺拆分外消旋体、通过从旋光活性起始物质合成、通过手性合成、或者通过使用手性固定相进行色谱分离、或者通过酶拆分法。

20 化合物的旋光活性体可以通过任一本领域公知的方法制备，包括通过使用重结晶技术拆分消旋体、通过从旋光活性起始物质合成、通过手性合成、或者通过使用手性固定相进行色谱分离。

获得旋光活性物质的方法的例子至少包括以下几种。

i) 晶体物理分离—手工分离单个旋光对映体的宏观晶体的技

术。该技术可用在当存在单个旋光对映体的结晶的时候，也即，物料是一种外消旋体(聚集体)，且结晶是肉眼可见的；

- ii) 同时结晶—单个旋光对映体分别从外消旋溶液中结晶出来的技术，仅仅当后者是固态外消旋体(聚集体)的时候才有可能；
- 5 iii) 酶拆分—根据旋光对映体和酶的不同反应速率来部分或完全的分离外消旋化合物的技术；
- iv) 酶不对称合成—一种至少在一个合成步骤中使用了酶反应以获得所需对映异构体的对映体纯或富含合成前体的合成技术；
- 10 v) 化学不对称合成—在产品中产生不对称性(也即手性)的条件下，从手性前体中合成所需的对映异构体的一种合成技术，该方法可使用手性催化剂或手性助剂实现；
- vi) 非对映体分离—一种将外消旋化合物与可以将单个旋光对映体转化成非对映体的对映体纯的反应物(手性助剂)相作用的技术。由于它们转变后的显著的结构差异，所得的非对映体可以通过色谱或结晶方法进行分离，且随后，将手性助剂除去以得到所需的对映体异构物；
- 15 vii) 首次及二次不对称转变—非对映体从外消旋化合物平衡产生所需对映体在非对映体溶液中占优势的技术，或者所需对映异构体的非对映体的优势结晶破坏了平衡，从而原则上最终使所有物料转化成所需对映体的结晶状非对映体的技术。然后所需对映异构体从非对映异构体中释放出来；
- viii) 动态拆分—该项技术指的是在动态条件下，根据旋光对映体与手性、非-外消旋试剂或催化剂反应速率的不同，部分或完全的拆分外消旋体(或者对部分拆分的化合物作进一步的拆分)；
- 20 ix) 非-外消旋前体的对映体专一合成—从非-手性起始物质中获得所需对映异构体技术，在合成过程中，立体化学完整性没有或仅仅最小的遭受损害；
- 25 x) 手性液相色谱—根据其与固定相作用的不同，将外消旋体的旋光对映体从液体流动相中分离出来的技术(包括通过手性HPLC)。固定相可以由手性物料组成，或者流动相中可含有

附加的手性材料以激发不同的反应；

- xii) 手性气相色谱—将外消旋体蒸发，并根据它们在气态流动相中与含固定的非-外消旋手性吸附相的柱的反应的不同而分离出旋光对映体；
- 5 xiii) 用手性溶剂萃取—一项根据对映异构体对特定的手性溶剂的优先溶解特性，分离出旋光对映体的技术；
- 10 xiv) 穿过手性薄膜—一项将外消旋体与薄膜屏障接触的技术。屏障典型的能分离出两种易混流体，其中一种含有外消旋体，诸如浓缩或压力差异的推动力导致其优先穿越薄膜屏障。作为薄膜的非消旋手性性质的结果，使得只有外消旋体的一种对映异构体可穿过薄膜。

在一项具体实施方式中使用了手性色谱，包括模拟移动床色谱。各种手性固定相现在都是商业可得的。

15 IV. 定义

此处所说的术语“烷基”，除非另有说明，指的是饱和直链、支链或环状、伯级、仲级或叔级碳氢化合物，包括但不限于 C₁ 至 C₁₆，特别包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔-丁基、戊基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、环己基甲基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、以及 2,3-二甲基丁基。烷基可任选的被一种或多种选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、酰氨基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷氨基、二烷氨基、芳氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、叠氮基、巯基、亚胺、磺酸、硫酸化物、磺酰基、烷硫基 (sulfanyl)、亚磺酰基、氨基磺酰基(sulfamonyl)、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、卤化酰基、酸酐、肟、肼 (hydrozine)、氨基甲酸酯、膦酸、磷酸化物、膦酸化物或者其它任一可使用的不会抑制化合物药理活性的官能团，可以是没有保护的如有必要也可以是保护的，这些都是本领域技术人员所公知的，例如，如 Greene 等人，在 Protective Groups in Organic Synthesis, 中所教导的, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, 此文在此作为参考引入。特别的烷基包括 CF₃、CH₂CF₃ 和 CF₂CF₃。

在本文中，当使用术语 C(烷基范围)时，该术语独立的包括该类型中的每一成员，正如特别或单独阐述的一样。作为非限制性的示例，术语“C₁₋₆”独立的表示每一落入此范围的基团。烷基基团包括但不限于甲烷、乙烷、丙烷、环丙烷、2-甲基丙烷(异丁烷)、正-丁烷、2,2-二甲基丙烷(新戊烷)、环丁烷、1,1-二甲基环丙烷、2-甲基丁烷、反-1,2-二甲基环丙烷、乙基环丙烷、正-戊烷、甲基环丁烷、顺-1,2-二甲基环丙烷、螺戊烷、环戊烷、2,2-二甲基丁烷、1,1,2-三甲基环丙烷、2,3-二甲基丁烷、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、1,2,3-三甲基环丙烷、正-己烷、乙基环丁烷、甲基环戊烷、2,2-二甲基戊烷、2,4-二甲基戊烷、环己烷、2,2,3-三甲基丁烷、3,3-二甲基戊烷、1,1-二甲基环戊烷、2,3-二甲基戊烷、2-甲基己烷、反-1,3-二甲基环戊烷、顺-1,3-二甲基环戊烷、3-甲基己烷、反-1,2-二甲基环戊烷、3-乙基戊烷、四环烷(四环 [2,2,1,0^{2,6},0^{3,5}] 庚烷)、正-庚烷、2,2,4-三甲基戊烷、顺-1,2-二甲基环戊烷、甲基环己烷、乙基环戊烷、1,1,3-三甲基环戊烷、2,2-二甲基己烷、2,5-二甲基己烷、1,反-2,顺-4-三甲基环戊烷、2,4-二甲基己烷、2,2,3-三甲基戊烷、1,反-2,顺-3-三甲基环戊烷、3,3-二甲基己烷、2,3,4-三甲基戊烷、1,1,2-三甲基环戊烷、2,3,3-三甲基戊烷、2,3-二甲基己烷、3-乙基-2-甲基戊烷、1,顺-2,反-4-三甲基环戊烷、1,顺-2,反-3-三甲基环戊烷、2-甲基庚烷、4-甲基庚烷、3,4-二甲基己烷、1,顺-2,顺-4-三甲基环戊烷、3-乙基-3-甲基戊烷、3-乙基己烷、3-甲基庚烷、环庚烷(软木烷)、反-1,4-二甲基环己烷、1,1-二甲基环己烷、顺-1,3-二甲基环己烷、反-1-乙基-3-甲基环戊烷、反-1-乙基-2-甲基环戊烷、顺-1-乙基-3-甲基环戊烷、1-乙基-1-甲基环戊烷、2,2,4,4-四甲基戊烷、1,顺-2-顺-3-三甲基环戊烷、反-1,2-二甲基环己烷、2,2,5-三甲基己烷、反-1,3-二甲基环己烷、正-辛烷、异丙基环戊烷、2,2,4-三甲基己烷、顺-1-乙基-2-甲基环戊烷、顺-1,2-二甲基环己烷、2,4,4-三甲基己烷、正-丙基环戊烷、2,3,5-三甲基己烷、乙基环己烷、2,2-二甲基庚烷、2,2,3,4-四甲基戊烷、2,4-二甲基庚烷、甲基环庚烷、2,2,3-三甲基己烷、4-乙基-2-甲基己烷、3-乙基-2,2-二甲基戊烷、4,4-二甲基庚烷、2,6-二甲基庚烷、2,5-二甲基庚烷、3,5-二甲基庚烷、二环[4.2.0]辛烷、顺-二环[3.3.0]辛烷、2,4-二甲基-3-乙基戊烷、1,1,3-三甲基环己烷、3,3-二甲基庚烷、2,2,5,5-四甲基己烷、2,3,3-三甲基己烷、3-乙基-2-甲基己烷、反-1,3,5-三甲基环己烷、2,3,4-三甲基己烷、顺-

1,3,5-三甲基环己烷、反-1,2,4- 三甲基环己烷、2,2,3,3-四甲基戊烷、4-乙基-3-甲基己烷、3,3,4- 三甲基己烷、2,3-二甲基庚烷、3,4-二甲基庚烷、3-乙基-3-甲基己烷、4-乙基庚烷、2,3,3,4-四甲基戊烷、2,3-二甲基-3-乙基戊烷、反-1,2,3- 三甲基环己烷、1-异丙基-e-甲基环戊烷 (蒲勒烷 pulegan)、4-甲基辛烷、1- 异丙基-2-甲基环戊烷。对于本领域普通技术人员来说，可以理解相关的烷基基团通过将后缀 “-烷” 替换成 “-基” 来命名。

此文中所适宜的术语 “低级烷基”，除非另有说明，指的是 C₁ 至 C₄ 饱和直链、支链或者如果合适的，指的是环状(例如，环丙基)烷基，包括取代或未取代形式的。

术语 “亚烷基” 或 “烯基” 指的是直链或支链构型的饱和亚烃基，包括但不限于 1 至 10 个碳原子。包括在此术语中的基团为亚甲基、1,2-乙烷-二基、1,1-乙烷-二基、1,3-丙烷-二基、1,2-丙烷-二基、1,3-丁烷-二基、1,4-丁烷-二基等等。此处所公开的亚烷基或二价基团可以任选的被以下一种或多种基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、酰氨基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷氨基、叠氮基、二烷氨基、芳氨基、烷氨基、芳氨基、硝基、氰基、磺酸、巯基、亚胺、磺酰基、烷硫基 (sulfanyl)、亚磺酰基、氨基磺酰(sulfamonyl)、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、卤化酰基、酸酐、肟、肼 (hydrozine)、氨基甲酸酯、膦酸、膦酸化物或者其它任一可使用的不会抑制化合物药理活性的官能团，可以是没有保护的如有必要也可以是保护的，这些都是本领域技术人员所公知的，例如，如 Greene 等人，在 Protective Groups in Organic Synthesis, 中所教导的，John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, 此文在此作为参考引入。

此处所使用的术语 “芳香基”，除非另有说明，指的是苯基、联苯基、或萘基，且优选苯基。术语包括取代或未取代的基团。芳香基可以被一种或多种选自以下的基团取代：溴基、氯基、氟基、碘基、羟基、叠氮基、氨基、烷氨基、芳氨基、烷氨基、芳氨基、硝基、氰基、磺酸、硫酸化物、膦酸、磷酸化物、或膦酸化物，可以是没有保护的如有必要也可以是保护的，正如本领域技术人员所公知的，例如，如 Greene 等人，在 Protective Groups in Organic Synthesis, 中所教导

的, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, 此文在此作为参考引入。

此处所使用的术语“芳烷基”，除非另有说明，指的是通过上述烷基与分子相连接的上述所定义的芳香基。此处所使用的术语“烷芳基”或“烷基芳基”，除非另有说明，指的是通过上述所定义的芳香基与分子相连接的上述所定义的烷基。在每一这种基团中，烷基可以如上所述任选的被取代，芳香基可以任选的被一种或多种选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、酰氨基、氨基、酰氨基、叠氮基、羧基衍生物、烷氨基、二烷氨基、芳氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、巯基、亚胺、磺酰基、烷硫基(sulfanyl)、亚磺酰基、氨磺酰(sulfamonyl)、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、卤化酰基、酸酐、肟、肼(hydrozine)、氨基甲酸酯、膦酸、膦酸化物或者其它任一可使用的不会抑制化合物药理活性的官能团，可以是没有保护的如有必要也可以是饱和的，正如本领域技术人员所公知的，例如，如 Greene 等人，在 Protective Groups in Organic Synthesis, 中所教导的, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, 此文在此作为参考引入。特别的包括在术语芳香基范围中的是苯基；萘基；苯基甲基；苯基乙基；3,4,5-三羟基苯基；3,4,5-三甲氧基-苯基；3,4,5-三乙氧基-苯基；4-氯代苯基；4-甲基苯基；3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基；4-氟苯基；4-氯-1-萘基；2-甲基-1-萘基甲基；2-萘基甲基；4-氯代苯基甲基；4-叔-丁基苯基；4-叔-丁基苯基甲基等等。

术语“烷氨基”或“芳氨基”指的是分别取代有一个或两个烷基或芳基的氨基。

此处所使用的术语“卤素”指的是氟、氯、溴和碘。

说明书全文使用的术语“对映体富集的”用于描述含有至少约 95%，优选至少约 96%，更优选约为 97%，进而优选的为至少 98%，最优选为至少约 99% 或者更多的核苷的单个对映异构体。在一个优选的具体实施方式中，核苷是富含对映体的核苷。

此处所说的术语“宿主”，指的是病毒可以在其中复制的单细胞或多细胞的生物体，包括细胞系和动物，优选人类。另外可选的，宿主可以携带部分的病毒基因组，这些基因组的复制或功能可以被本发

明的化合物所改变。术语宿主特别指的是被感染细胞、被全部或部分病毒基因组转染的细胞、以及动物，特别是灵长类(包括猩猩)和人类。相对于异常性细胞增生，术语“宿主”指的是异常性细胞增生可以在其中被模拟的单细胞或多细胞生物体。术语宿主特别指的是由于自然或非自然原因(例如，分别由于遗传突变或基因工程)导致的异常增殖的细胞、以及动物，特别是灵长类(包括猩猩)和人类。在本发明大部分的动物应用中，宿主是人类患者。在某些适应症中，兽医学应用已经预先明显地被本发明所提出(诸如牛的牛病毒性腹泻病毒、猪的猪瘟病毒、以及绵羊的绵羊瘟病毒)。

术语“药学可接受的盐或前药”用于说明书全文中用以描述在给予患者时的化合物的任一种药学可接受的形式(诸如酯、磷酸盐酯、酯或相关基团的盐)，用以向患者提供活性化合物。药学可接受的盐包括那些衍生自药学可接受的无机或有机碱或酸的化合物。适宜的盐包括那些衍生自碱金属诸如钾和钠、碱土金属诸如钙和镁、以及药学领域公知的各种酸的化合物。药学可接受的前药指的是在能宿主中代谢例如水解或氧化，以形成本发明化合物的那些化合物。前药的典型的例子包括那些在活性化合物的功能基团上具有生物学不稳定的保护基团的化合物。前药包括那些可以被氧化、还原、胺化、去胺化、羟基化、去羟基化、水解、去水解、烷基化、去烷基化、酰化、脱酰化、磷酸化、去磷酸化以产生活性化合物的化合物。本发明化合物具有对抗黄病毒的抗病毒活性或者对抗异常性细胞增生的抗增殖活性，或者能代谢成具有上述活性的化合物。

V. 药学可接受的盐和前药

当化合物具有足够的酸或碱性以形成稳定的无毒酸或碱的情况下，可以以药学可接受的盐的形式适当的给予化合物。药学可接受的盐包括那些衍生自药学可接受的无机或有机碱或酸的化合物。适宜的盐包括那些衍生自碱金属诸如钾和钠、碱土金属诸如钙和镁、药学领域公知的各种酸的化合物。特别的，药学可接受的盐的例子是由酸形成的有机酸加成盐，可以来源于生理可接受的阴离子，例如，甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸、 α -酮戊二酸盐、以及 α -甘油磷酸盐。也可

以形成适宜的无机盐，包括硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

可以通过本领域公知的标准的方法来制备药学可接受的盐，例如，通过将足量的碱性化合物诸如胺与适宜的提供生理可接受的阴离子的酸相反应。也可以使用羧酸的碱金属(例如，钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)的盐。

5 此处所描述的任一种核昔可以作为核昔酸前药给药用以增加核昔的活性、生物利用度、稳定性，或者，改变核昔的性质。现在已经公知了大量的核昔前药配体。通常，烷基化、酰基化或者其它核昔单、二或三磷酸盐的亲脂性修饰可以增加核昔的稳定性。取代磷酸盐基团上一个或多氢原子的取代基的例子可以是烷基、芳基、类固醇、碳水化合物包括糖、1,2-二酰基甘油和醇类。很多基团描述于 R. Jones 和 N. Bischofberger 的 *Antiviral Research*, 27 (1995) 1-17 之中。其中的任一项都可与公开的核昔相结合以获得所需的效果。

10 活性核昔可以如公开于以下参考文献中的 5'-磷醚脂质或 5'-醚脂质形式给药，这些文献在此引入作为参考：Kucera,L. S.、N. Iyer、E. Leake、A. Raben、Modest E. K.,D. L. W. 和 C. Piantadosi. 所著的 1990 年的 "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation" AIDS Res. Hum. Retro Viruses. 6: 491-501 ; Piantadosi,C. 、J. Marasco C. J. 、S. L. Morris-Natschke、K. L. Meyer、F. Gumus、J. R. Surles、K. S. Ishaq、L. S. Kucera、N. Iyer、C. A. Wallen、S. Piantadosi 以及 E. J. Modest 于 1991 所著的 "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity." J Med. Chem. 34: 1408.1414 ; Hosteller,K. Y. 、D. D. Richman、D. A. Carson、L. M. Stuhmiller、G. M. T. van Wijk 和 H. van den Bosch. 在 1992 所著的 "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxy thymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3,- 去氧 thymidine." Antimicrob. Agents Chemother. 36: 2025.2029 ; Hosetler,K. Y. 、L. M. Stuhmiller、H. B. Lenting、H. van den Bosch 和 D. D. Richman 在 1990 所著的 "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides." J. Biol. Chem. 265:

61127。

公开了可共价结合到(优选在核昔或亲脂性制品的 5'-OH 位置)核昔中的适宜的亲脂性取代基的美国专利的例子包括美国专利号 5,149,794 (1992 年 9 月 22 日 Yatvin 等人); 5,194,654 (1993 年 3 月 16
5 日 Hostetler 等人); 5,223,263 (1993 年 6 月 29 日 tler 等人); 5,256,641
(1993 年 10 月 26 日 Yatvin 等人); 5,411,947 (1995 年 5 月 2 日 Hostetler
等人); 5,463,092 (1995 年 10 月 31 日 Hostetler 等人); 5,543,389 (1996
年 8 月 6 日 Yatvin 等人); 5,543,390 (1996 年 8 月 6 日 Yatvin 等人);
10 5,543,391 (1996 年 8 月 6 日 Yatvin 等人); 以及 5,554,728 (1996 年 9 月
10 日; Basava 等人), 所有这些在此处都引入作为参考。公开了那些可以连接到本发明核昔上的亲脂性取代基的外国专利包括 WO
89/02733、WO 90/00555、WO 91/16920、WO 91/18914、WO 93/00910、
WO 94/26273、WO 96/15132、EP 0 350 287、EP 93917054.4 和 WO
91/19721。

15

VI. 药物组合物

基于式(I)-(XX)的 β -D 或 β -L 化合物或其药学可接受的盐或前药的药学组合物可以按照治疗有效量来制备, 用以治疗黄病毒感染或异常性细胞增生, 药物组合物可与药学可接受的添加剂、载体或赋型剂相结合。治疗有效量可以根据需要治疗的感染或状况、其严重程度、使用疗法、所用试剂的药动学以及治疗患者的情况进行调整。
20

在本发明的一个方面, 在本发明化合物优选的与药学可接受的载体混合制备。通常, 其优选的以口服可给药的形式给药, 但是制剂也可以通过非肠道、静脉、肌内、皮肤、颊腔、皮下、栓剂或其它路径给药。静脉和肌内制剂优选的在无菌盐水中给药。本发明普通技术人员可以在说明书的教导下, 对制剂进行修改以提供各种用于特定路径的制剂, 而不会使本发明组合物变得不稳定或降低其治疗活性。特别的, 改变所需化合物更为易于溶于水中或其它载体的修饰, 例如, 可以容易地通过程序的改变(盐制剂、酯化作用等等)得以实现。
25

30 在某些药物剂型中, 化合物的前药形式特别的包括酰基化(乙酰化或其它)以及醚衍生物、磷酸盐酯和各种本发明化合物的盐的形式都是优选的。本领域普通技术人员可以认识到如何修饰本发明化合物成前

药形式，以促进活性化合物在宿主生物体或患者体内向靶向位点的给药。在治疗黄病毒(包括 HCV)感染或与异常性细胞增生相关的状况中，在适用范围内，在将所需化合物传递到宿主生物体或患者的靶向位点的时候，本领域技术人员也可以利用前药的适当的药动学参数以
5 扩大化合物的效果。

根据本发明，在治疗有效的制剂中所含的化合物的量，对于治疗感染或病况，在优选的具体实施方式中是黄病毒(包括 HCV)感染或与异常性细胞增生相关的病况来说是有效的量。通常，药物剂型中的本发明治疗有效量通常约为 0.1 mg/kg 至约 100 mg/kg 或者更多，根据所
10 使用的化合物、治疗病况或感染情况以及给药途径进行变化。为了实现本发明目的，根据本发明，组合物中预防有效量的范围在与前述治疗有效量的相同的范围之内，并且通常与治疗有效量相同。

活性化合物的给药可以从连续(静脉滴注)至每天几次口服给药(例如，Q.I.D.、B.I.D.等等)，并且在其它的给药路径中，可包括口服、局部、非肠道、肌内、静脉、皮下、经皮(可含有渗透促进剂)、颊腔和栓剂给药。也可使用肠溶包衣口服片剂以促进从口服给药的化合物的生物利用度以及稳定性。最有效的剂型可根据选定的特定试剂的药动学
15 以及患者疾病的严重程度来确定。口服剂型是特别优选的，因为其易于给药并被预期具有有利的患者顺应性。

为了制备本发明药物组合物，本发明一种或多种治疗有效量的化合物优选的与药学可接受的载体相混合，根据常规的药物技术来生产制剂。根据给药(例如口服或非肠道)所需的制剂的形式，载体可以是多种形式的。在制备口服剂型的药物组合物中，可以使用任一种常用的药物介质。由此，对于液体口服制剂，诸如混悬液、酏剂和溶液，可
20 适宜的载体和添加剂包括水、乙二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂等等。对于固体口服制剂，诸如粉末、片剂、胶囊，以及诸如栓剂的固体制剂，可以使用适宜的载体和添加剂包括淀粉、糖载体诸如葡萄糖、甘露醇糖、乳糖以及相关的载体、稀释剂、制粒剂、润滑剂、
25 粘合剂、崩解剂等等。如有需要，片剂或胶囊也可以通过标准的工艺进行肠溶包衣以实现缓释。这些剂型的使用可以显著的影响患者体内化合物的生物利用度。
30

对于非肠道制剂，载体可以通常包括无菌水或水性氯化钠溶液，

也可以包含其它的成分，包括分散助剂。当使用了无菌水并且以无菌形式保持时，组合物和载体也必须是无菌的。也可以制备可注射的混悬液，此时可使用适宜的液体载体、混悬剂等。

5 也可以通过常规方法制备脂质体的混悬液(包括靶向病毒抗原的脂质体)，以生产药学可接受的载体。这对于传递本发明游离核昔、酰基核昔或磷酸盐酯前药形式的核昔是适宜的。

特别的，根据本发明的优选的具体实施方式，化合物和组合物用于治疗、预防或延缓黄病毒(包括 HCV)感染或与异常性细胞增生相关的病况的发生。优选的，为了治疗、预防或延缓感染或病况的发生，10 组合物可以口服剂型的形式给药，其量为每天一次，优选，或者多至一天四次，从约 250 微克，典型的至少约为 10、25、50、100、250、300、500 毫克，至约 1 克或更多。本发明化合物优选的口服给药，但是也可以非肠道的、局部的或栓剂的形式给药。

本发明化合物可以有利的用于预防黄病毒(包括 HCV)感染或与异常性细胞增生相关的病况，或者用于预防与病毒感染或病况相关的临床症状的发生。由此，本发明也包含了用于预防性治疗病毒感染，尤其是黄病毒(包括 HCV)感染，或者是与异常性细胞增生相关的病况的方法。在此方面，根据本发明，本发明组合物用于预防或延缓黄病毒(包括 HCV)感染或与异常性细胞增生相关的病况的发生。此项预防方法包括向有此治疗需要的患者，或者处于病毒或病况危险之中的人，给予本发明的一定量可有效减缓、预防或延缓病毒感染或病况发生的化合物。在本发明的预防性处理中，优选的，所使用的抗病毒或抗增殖化合物对于患者必须是低毒性的，并优选的是无毒性的。在本发明的这个方面，特别优选的是，所使用的化合物必须对于病毒或病况是最大有效的，并且对患者的毒性是最小的。在黄病毒(包括 HCV)感染或与异常性细胞增生相关的状况中，可用于治疗上述病况的本发明化合物可在与治疗性处理相同的剂量范围(也即，对于口服剂型而已，约 250 微克至 1 克或更多，每天一至四次)内，以预防剂的形式给药，以预防黄病毒(包括 HCV)感染的增殖或者与异常性细胞增生相关的疾病，或者另外可选的，用以延迟黄病毒(包括 HCV)感染或与异常性细胞增生相关的疾病的發生，(效果)可从临床症状中表现出来。

此外，本发明的化合物可以与一种或多种抗病毒、抗-HBV、抗-

HCV 或抗-疱疹试剂或干扰素、抗-癌症或抗菌剂，包括本发明的其它化合物的试剂相结合或交替使用。通过减少代谢、异化作用、或其它化合物的灭活，本发明的某些化合物对于促进本发明的某些试剂的生物活性是有效的，由此为了所需的效果可一同给药。

5 本发明进一步的在以下章节中进行阐述。对试验详述部分和含有实施例的部分进行详述用以辅助理解本发明。此章节并不是用于，也不能被理解为，以任何方式限制在权利要求中阐明的本发明内容。

VII. 治疗黄病毒感染的疗法

10 可以认识到，病毒的药物-抵抗变体可以在用抗病毒剂持续治疗后产生。药物抵抗大多数典型的由对病毒复制循环中的酶进行编码的基因产生突变而发生的，对于大多数典型的 HCV 的情况，这种酶是 RNA-依赖型-RNA 聚合酶。已被证明的是，通过给予与第二、也许第三种可引起与主药不同的突变的抗病毒化合物相结合的或交替使用的化合物，药物对抗病毒感染的效力可以延长、增加或恢复。另外可选的，15 药物的药动学、生物分散性或其它的参数都可以通过所述联合或交替疗法进行改变。通常，联合疗法典型的优选为交替疗法，因为这样可对病毒同时产生多种作用。

20 定义为抗丙型肝炎的活性试剂的例子，以及可以与一种或多种通式(I)-(XX)的核昔相联合或交替使用的化合物包括以下编号段落中所描述的那些。

(1) 干扰素和/或利巴韦林。

25 (2) 底物-为基础的 NS3 蛋白酶抑制剂(Attwood 等人，Antiviral peptide derivatives, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood 等人，Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273; Attwood 等人，Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, German Patent Pub. DE 19914474; Tung 等人，Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease, PCT WO 98/17679)，包括 α -酮胺和脒基脲，以及在亲电子试剂诸如硼酸或磷酸盐中进行阻断的抑制剂(Llinas-Brunet 等人，hepatitis C inhibitor peptide analogues, PCT WO 99/07734)。

30 (3) 非-底物-基础型抑制剂诸如 2,4,6-三羟基-3-硝基-苯甲酰胺衍生

物 (Sudo K. 等人, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238,643-647; Sudo K. 等人, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9,186), 包括 RD3-4082 和 RD3-4078, 前者在酰胺上取代有 14 碳链, 后者具有对-苯氧基苯基。

5 (4) 在反相 HPLC 测试中与 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物显示了相对抑制的噻唑烷衍生物(Sudo K.等人, Antiviral Research, 1996, 32,9-18), 特别是具有被长烷基链取代了的稠合肉桂酰基团的化合物 RD-1-6250、以及 RD4 6205 和 RD4 6193。

10 (5) 在 Kakiuchi N. 等人, J. EBS Letters 421,217-220; Takeshita N. 等人, Analytical Biochemistry, 1997, 247,242-246 中所定义的噻唑烷和苯甲酰苯胺。

15 (6) 分离自济链霉菌属发酵培养肉汤的, 在 SDS-PAGE 和放射自显影术测试中具有抗蛋白酶活性的菲醌 Sch 68631(Chu M.等人, Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232)以及 Sch 351633, 分离自 fungus Penicillium griseofuluum, 在闪烁迫近分析法(Chu M.等人, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952)中证明具有活性。

(7) 高分子 elgin c 为基础的选择性 NS3 抑制剂, 其分离自水蛭 (Qasim M. A.等人, Biochemistry, 1997, 36, 1598-1607)。

20 (8) 解旋酶抑制剂(Diana G. D.等人, Compounds,compositions and methods for treatment of hepatitis C, 美国专利号 5,633,358; Diana G. D. 等人, Piperidine derivatives, pharmaceutical composition thereof and their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554)。

25 (9) 聚合酶抑制剂, 诸如核苷酸类似物, 支霉菌素(Ferrari R. 等人, Journal of Virology, 1999, 73,1649-1654)、以及天然产物浅蓝菌素 (Lohmann V.等人, Virology, 1998, 249,108-118)。

30 (10) 与病毒的 5'非-编码区域(NCR)上的序列段片相补偿的反义磷硫酰寡聚脱氧核苷酸(S-ODN)(Alt M.等人, Hepatology, 1995, 22,707-717), 或者含有 NCR 的 3'末端的核苷酸 326-348、以及位于 HCV RNA 核编码区域的核苷酸 371-388(Alt M.等人, Archives of Virology, 1997, 142,589-599; Galderisi U.等人, Journal of Cellular Physiology, 1999, 181,251-257)。

(11) IRES-依赖型翻译抑制剂(Ikeda N 等人, Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, 日本专利公开号 JP-08268890; Kai Y. 等人, Prevention and treatment of viral diseases, 日本专利公开号 JP-10101591)。

5 (12) 核酸酶-抵抗核酶(Maccjak,D. J.等人, Hepatology 1999, 30, abstract 995)。

(13) 已经开发的用于治疗黄病毒感染的核苷类似物。

(14) 在国际公开号 WO 01/90121 (2001 年 5 月 23 日申请)和 WO 01/92282 (2001 年 5 月 26 日申请)之中, Idenix Pharmaceuticals,Ltd. 公司公开了支链核苷以及它们在治疗 HCV 和虫媒病毒和鼠疫病毒上的应用。一种治疗人类和其它宿主动物的丙型肝炎(以及虫媒病毒和鼠疫病毒)感染的方法公开于 Idenix 的公开物之中, 其中还包括给予有效量的生物活性 1',2',3' 或 4'-支链的 β -D 或 β -L 核苷或其药学可接受的盐或前药, 可以是单独或者联合方式给药, 并且任选的, 可以在一种药学可接受的载体之中。

10 (15) Indenix Pharmaceuticals,Ltd.公司的 WO 01/96353(2001 年 6 月 15 日)公开了用于治疗 HBV 的 2'-脱氧- β -L-核苷的 3'-前药。 Beauchamp 的美国专利号 4,957,924 公开了各种治疗性阿昔洛韦酯。

15 (16) 其它公开了使用某些核苷类似物以治疗丙型肝炎病毒的专利申请包括 BioChem Pharma, Inc. 公司(现为 Shire Biochem,Inc.公司)申请的 PCT/CA00/01316 (WO 01/32153 ; 2000 年 11 月 3 日申请)和 PCT/CA01/00197 (WO 01/60315 ; 2001 年 2 月 19 日申请)、Merck & Co. ,Inc.公司申请的 PCT/US02/01531 (WO 02/057425; 2002 年 1 月 18 日申请)和 PCT/US02/03086 (WO 02/057287; 2002 年 1 月 18 日申请)、Roche 申请的 PCT/EP01/09633 (WO 02/18404 ; 2001 年 8 月 21 日公开)、以及 Pharmasset 申请的 PCT 申请号 WO 01/79246(2001 年 4 月 13 日申请)和 WO 02/32920 (2001 年 10 月 18 日申请)。

20 (17) 其它的各种化合物包括 1-氨基-烷基环己烷类化合物(Gold 等人的美国专利号 6,034,134)、烷基脂质(Chojkier 等人的美国专利号 5,922,757)、维生素 E 和其它的抗氧化剂(Chojkier 等人的美国专利号 5,922,757)、角鲨烯、金刚烷胺、胆酸(Ozeki 等人的美国专利号 5,846,964)、N-(磷酰基乙酰基)-L-天门冬氨酸 (Diana 等人的美国专利

号 5,830,905)、二甲酰胺苯(苯基二甲酰胺)(Diana 等人的美国专利号 5,633,388)、多聚腺苷酸衍生物(Wang 等人的美国专利号 5,496,546)、2',3'-二脱氧肌苷 (Yarchoan 等人的美国专利号 5,026,687)、以及苯并咪唑(Colacino 等人的美国专利号 5,891,874)。

5 (18) 现今处于临床开发阶段的用于治疗丙型肝炎病毒的化合物，包括：Schering-Plough 的白介素-10、Interneuron 的 IP-501、Vertex 的 Merimebodib VX-497、Endo Labs Solvay 的金刚烷胺 (Symmetrel)、RPI 的 HEPTAZYME、Idun Parma.的 IDN-6556、XTL.的 XTL-002、Chiron 的 HCV/MF59、NABI 的 CIVACIR、ICN 的 LEVOVIRIN、ICN 10 的 VIRAMIDINE、Sci Clone 的 ZADAXIN (胸腺素 α -1)、Maxim 的 CEPLENE (二盐酸组胺)、Vertex/Eli Lilly 的 VX 950/LY 570310、Isis Pharmaceutical/Elan 的 ISIS 14803、Idun Pharmaceuticals,Inc.的 IDN-6556 以及 AKROS Pharma.的 JTK 003。

15 (19) Emory 大学和乔治亚洲大学研究基金会(Emory University and the University of Georgia Research Foundation)的美国专利号 6,348,587 公开了 2'-氟核昔用于治疗 HIV、乙型肝炎、丙型肝炎和异常性细胞增生的应用。

VIII. 治疗异常性细胞增生的疗法

20 被确认具有抗异常性细胞增生活性的，并能与通式(I)-(XX)的一种或多种 β -D 或 β -L-核昔相联合或交替使用的试剂的例子包括：

烷基化试剂

25 氮芥：双氯乙基甲胺(Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤)、环磷酰胺、异环磷酰胺(急性或慢性淋巴细胞性白血球过多症、Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、乳腺、卵巢、肺、Wilms 肿瘤、子宫宫颈、睾丸、软组织肉瘤)、美法伦(L-溶肉瘤素)(多发性骨髓瘤、乳腺、卵巢)、苯丁酸氮芥(慢性淋巴细胞性白血球过多症、原发性巨球蛋白血症、Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤)。

30 乙撑亚胺和甲基三聚氰胺：六甲蜜胺(卵巢)、塞替派(膀胱、乳腺、卵巢)。

烷基磺酸：白消安(慢性粒性白血球过多症)。

亚硝基脲：卡莫司汀(双氯乙亚硝基脲 BCNU)(Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤、原发性脑肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性黑素瘤)、洛莫司汀(氯乙环己亚硝基脲 CCNU)(Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤、原发性脑肿瘤、小细胞肺癌)、司莫司汀(甲基-CCNU)(原发性脑肿瘤、胃癌、结肠癌)、链佐星(STR)(恶性胰岛素瘤、恶性 carcinoid)。

三氮烯：达卡巴嗪(DTIC；二甲基三氮烯咪唑甲酰胺)(恶性黑素瘤、Hodgkin 氏疾病、软组织肉瘤)。

10 抗代谢物

叶酸类似物：甲氨蝶呤(氨甲蝶呤)(急性淋巴细胞性白血球过多症、绒毛腺瘤、蕈样霉菌病、乳腺癌、头颈部癌、肺癌、成骨肉瘤)。

嘧啶类似物：氟脲嘧啶(5-氟尿嘧啶；5-FU)、氟尿苷(5-氟-脱氧尿苷；FUDR)(乳腺癌、结肠癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、头颈部癌、尿道膀胱癌、恶变前皮肤损伤)(局部)、阿糖胞苷(阿糖胞苷)(急性粒细胞性和急性淋巴细胞性白血球过多症)、吉西他滨(2',2'-二氟尿苷；dFdC)、tezacitabine (FMdC)。

嘌呤类似物和相关抑制剂：巯嘌呤(6-巯基嘌呤；6-MP)(急性淋巴细胞性、急性粒细胞性和慢性粒细胞性白血球过多症)、硫鸟嘌呤(6-硫代鸟嘌呤；TG)(急性粒细胞性、急性淋巴细胞性和慢性粒细胞性白血球过多症)、喷司他丁(2'-去氧 cytosine)(毛细胞白血球过多症、蕈样霉菌病、急性淋巴细胞性白血球过多症)。

长春碱类：长春碱(VLB)(Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤、乳腺癌、睾丸癌)、长春新碱(急性淋巴细胞性白血球过多症、成神经细胞瘤、Wilms' 肿瘤、横纹肌肉瘤、Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤、小细胞肺癌)。

鬼臼乙叉甙类：依托泊苷(睾丸癌、小细胞肺癌及其它肺癌、乳腺癌、Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤、急性粒细胞性白血球过多症、卡波氏肉瘤)、替尼泊苷(睾丸癌、小细胞肺癌和其它的癌症、乳腺癌 Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤、急性粒细胞性白血球过多症、卡波氏肉瘤)。

天然产品

抗生素：更生霉素(放线菌素 D)(绒毛腺癌、Wilms'肿瘤、横纹肌肉瘤、睾丸癌、卡波氏肉瘤)、柔红霉素(daunomycin; rubidomycin)(急性粒细胞性和急性淋巴细胞性白血球过多症)、多柔比星(软组织、成骨性和其它肉瘤；Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤、急性白血球过多症、乳腺癌、泌尿生殖系统甲状腺体、肺、胃、成神经细胞瘤)、博来霉素(睾丸、头颈部、皮肤和食道肺癌、生殖泌尿道、Hodgkin 氏疾病、非-Hodgkin 氏淋巴瘤)、普卡霉素(光辉霉素)(睾丸、恶性高钙血症)、丝裂霉素(丝裂霉素 C)(胃、宫颈、结肠、乳腺、胰腺、膀胱和头颈部癌)。

酶：L-门冬酰胺酶(急性淋巴细胞性白血球过多症)。

生物学效应调节剂：干扰素- α (毛细胞白血球过多症、卡波氏肉瘤、黑素瘤、类癌瘤、肾细胞、卵巢、膀胱、非 Hodgkin 氏淋巴瘤、革样霉菌病、多发性骨髓瘤、慢性粒细胞性白血球过多症)。

15

抗血管发生试剂

血管他丁、内皮他丁。

激素和拮抗剂

雌激素：乙烯雌酚乙炔雌二醇(乳腺、前列腺)。

抗雌激素剂：他莫昔芬(乳腺)。

雄激素：丙酸睾丸酮 Fluxomyesterone (乳腺)。

抗雄激素剂：氟他胺(前列腺)。

促性腺激素释放激素类似物：醋酸亮丙瑞林 (前列腺)。

25

其它试剂

铂配位络合物：顺铂(顺-DDP)卡铂(睾丸、卵巢、膀胱、头颈部、肺、甲状腺、宫颈、子宫内膜、成神经细胞瘤、成骨肉瘤)。

Anthracenedione: Mixtozantrone (急性粒细胞性白血球过多症、乳腺癌)。

取代型脲：羟基脲(慢性粒细胞性白血球过多症、红细胞增多症、原发性血小板增多、恶性黑素瘤)。

甲肼衍生物：丙卡巴肼（N-甲基肼，MIH）(Hodgkin 氏疾病)。

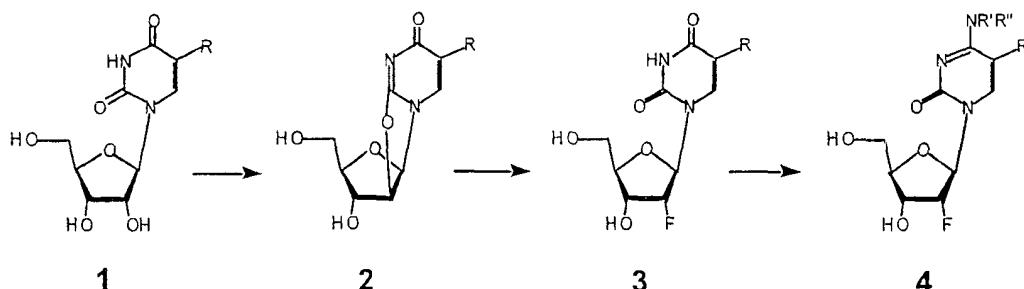
肾上腺皮质抑制剂：米托坦(o,p'-DDD)(肾上腺皮质)、氯鲁米特(乳腺)。

肾上腺皮质甾体：泼尼松(急性和慢性淋巴细胞性白血球过多症、
5 非-Hodgkin 氏淋巴瘤、Hodgkin 氏疾病、乳腺癌)。

黄体酮类：醋酸羟基黄体酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮(子宫内膜、乳腺癌)。

IX. 合成记录

10 对于嘧啶核苷，起始物料为尿嘧啶核苷衍生物(1, 方案 1)，其在无水二恶烷中与 HF 相接触可转化成 2,2'-脱水衍生物(2)(Codington 等人, J Org Chem., 1964, 29, 558)。相应的 2'-氟-2'-脱氧尿苷衍生物(3)的所得产率为 40-50%。可以通过各种方法对(3)化合物中的 4 号位置进行修饰。2'-氟-2'-脱氧胞苷酸衍生物(4, R = R' = R'' = H)可以通过公知的
15 硫化或氯化操作容易的制得。

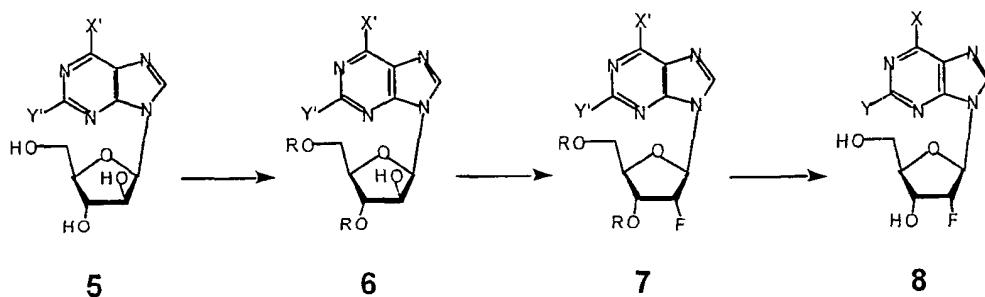


方案 1、2'-氟-2'-脱氧-尿嘧啶核苷和胞嘧啶衍生物的合成。

20 从 L-尿嘧啶核苷开始，可以制备出所有的综合在 D-类型中的 L-核苷类似物。

在合成 2'-氟-2'-脱氧-嘌呤核苷中使用的一种方法是：从 β -D-阿拉伯呋喃糖胸腺嘧啶(5, 方案 2)开始，根据 Pankiewicz 等人(J. Org. chem., 1992, 57, 555 和 7315)的记载，该物质可以转化成 3',5'-二-O-三苯甲基衍生物(6)。通过将化合物 6 用 DAST 处理，可以制得受保护的 2'-氟-2'-去氧腺苷(7, X' = NHTr, Y' = H)以及 2'-氟-2'-去氧鸟苷(7, X' =

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{PhNO}_2$, $\text{Y}'=\text{NHAc}$)。在氯仿或二氯甲烷中用弱酸诸如三氟醋酸处理化合物 7, 去掉三苯甲基基团, 碱处理则可以去掉 p-硝基苯甲基(nitrophenetyl)和 N-乙酰基基团以获得游离的 2'-氟-2'-去氧腺苷(8, $\text{X}=\text{NH}_2$, $\text{Y}=\text{H}$)和 2'-氟-2'-去氧鸟苷($\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{NH}_2$)。Olsen, 等人, 5 (Biochemistry, 1991, 30, 9735)合成的 2'-氟-2'-去氧腺苷在保护时使用 pixyl 基团而不是三苯甲基。

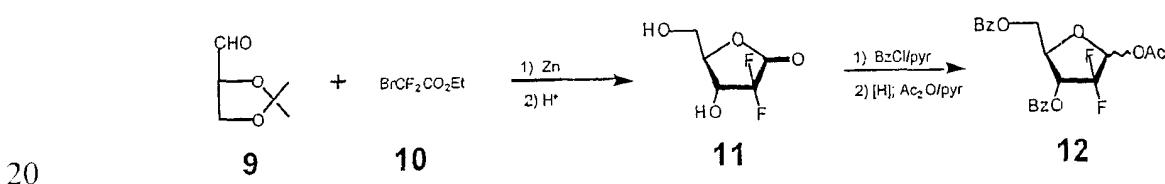


方案 2、2'-p-D-呋喃核糖基嘌呤核苷的合成。

10

从 L-阿糖腺苷或 L-鸟苷开始, 按照相似的方法可以获得化合物 8 的旋光对映体。

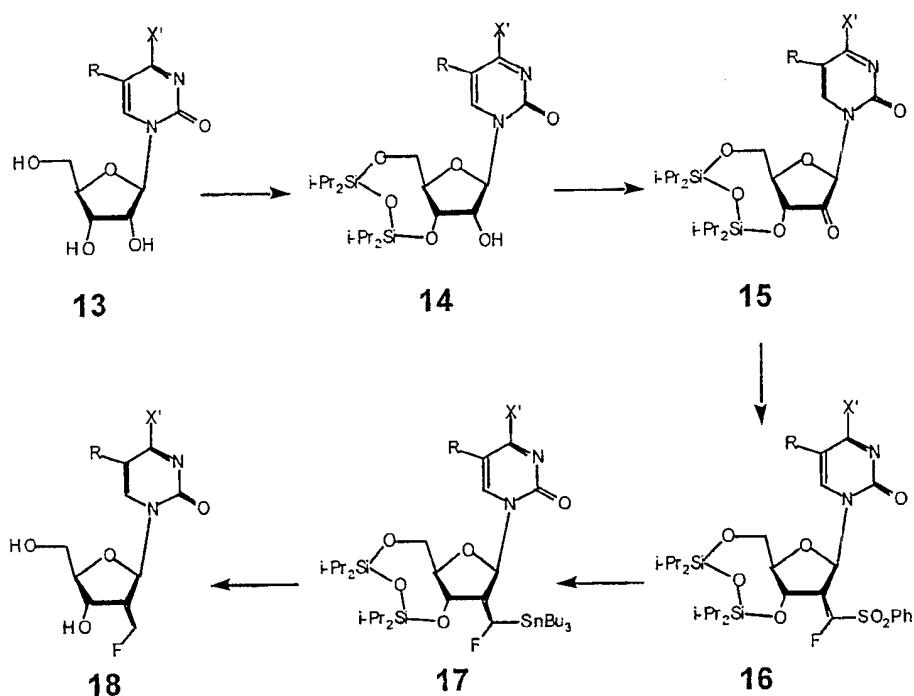
2,2-二氟-1-O-乙酰基-3,5-二-O-苯甲酰基-2-去氧-D-呋喃核糖-2-糖与各种甲硅烷基化嘧啶碱或嘌呤通过钠盐法缩合可获得偕-二氟核苷, 15 (12, 方案 3)。从 2,3-O-异丙叉-D-glyceral (9)和溴化二氟醋酸乙酯(10)开始, 通过 Reformatzky 反应可以容易的得到糖, 随后通过酸除去保护基团得到内酯 11。苯甲酰化化合物 11, 随后通过 DIBAL 还原反应和乙酰化反应将内酯转化成内半羧醛, 获得化合物 12。



方案 3、用于合成核苷所需的 2,2-二氟-糖的制备。

通过 Matthews 等人所报道的方法用于合成(E)-2'-去氧-2'-去氢-

2',2'-氟化亚甲基胞苷(18, X=NH₂, R=H)的方法(核苷Nucleotides, 1993, 12, 115), 2',2'-氟化亚甲基核苷可以从相应的3',5'-二-O-保护的核苷(13, 方案4)中合成。用1,3-二氯-1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷处置化合物13(X=N=CHNMe₂或OEt), 可获得相应的3',5'-O-(1,1,3,3-四异丙基-1,3-二硅氧烷-二基)-核苷14。化合物14的Swern氧化作用可获得酮15, 在-70℃四氢呋喃中, 化合物15用氟化甲基苯砜和氯化磷酸二乙基酯处理, 随后加入六甲基二硅氮烷锂, 可获得化合物16。此时, X'可以由甲醇铵(methanolic ammonia)去保护。化合物16用三丁基锡氢化物处理可得到化合物17, 通过在甲醇中用氟化铯处理, 其可转化成相应的游离核苷18。



此方法对于各种其它的嘌呤和嘧啶核苷也适用。同样的, L-核苷类似物从与化合物13或其嘌呤核苷类似物相应的L-核苷开始制得。

15

X. 生物学方法

对候选化合物进行黄病毒科病毒的抗病毒测试: HCV 复制子系统存在于 Huh7 细胞。

含有 HCV 复制子的 Huh7 细胞可以在 DMEM 介质(高葡萄糖, 不含丙酮酸酯)中培养, 该介质中含有 10% 胎牛血清、1X 非-必须氨基

酸、青霉素-链球菌属-葡萄糖(Pen-Strep-Glu)(分别为 100 单位/升、100 微克/升、和 2.92 mg/升)以及 500-1000 微克/毫升 G418。抗病毒筛选试验可以在不含 G418 的相同介质中进行：为了保持细胞的对数增长阶段，将细胞以低浓度，例如 1000 细胞/孔接种在 96-孔平板上。在接种 5 细胞后，迅速加入测试化合物，并在 37°C 孵化器中培养 3-7 天。然后除去介质，细胞用于制备总核酸提取物(包括复制子 RNA 和宿主 RNA)。然后，复制子 RNA 可以在 Q-RT-PCR 草案中放大，并相应的进行定量。所观察到的复制子 RNA 在量化上的差异是测试化合物表达其抗病毒潜能的一种方式。典型的试验表明，在阴性对照和非-活性化 10 合物设置中，可产生可供比较的复制子的量。这是可以定论的，原因是所有设置中的 HCV RT-PCR 循环的可测定阈值相互都是很接近的。在上述试验中，化合物表达抗病毒效能的一种方式是与阴性对照的 RT-PCR 循环的平均阈值相比，测定化合物的 RT-PCR 循环的阈值发生降低。该值被称作 DeltaCt (ΔCt 或 $D Ct$)。在复制子生产中，3.3 15 的 ΔCt 等于 1-log 的降低(等于 EC₉₀)。HCV 复制子 RNA 水平的降低要大于 2 ΔCt 值(复制子 RNA 有 75% 的减少)的化合物是抗病毒疗法的候选化合物。所述候选化合物属于通式(I)-(XX)结构的化合物。作为阳性对照，重组干扰素 α -2a (Roferon-A,Hoffmann-Roche,New Jersey,USA)作为横向阳性对照。

但是，此 HCV ΔCt 值不包括复制子编码的病毒 RNA-依赖型 RNA 聚合酶的任何特异性参数。在一典型的设置中，化合物的宿主 RNA 聚合酶活性和复制子-编码的聚合酶活性会同时降低。因此，rRNA (或任一其它的宿主 RNA 聚合酶 I 产物)或 β -肌纤蛋白 mRNA (或其它的宿主 RNA 聚合酶 II)的定量化，以及与非-药物对照的 RNA 水平的比较都是测试化合物对宿主 RNA 聚合酶的相对测定。

通过 HCV ΔCt 数据和 rRNA ΔCt 的利用度，可以导出一项特异性参数。该参数可通过减去每一组的所有 ΔCt 值而获得，这产生了 Delta-Delta CT 值($\Delta\Delta C_T$ 或 $DD Ct$)；0 以上的值表示对复制子编码的聚合酶的抑制效果更多一些， ΔCt 值在 0 以下表示宿主 rRNA 水平比复制子水平所受影响更多。通常， ΔCt 值在 2 以上被认为是与非-药物治疗对照有显著的差别，因此可展现可感觉到的抗病毒活性。然而， ΔCt 值低于 2、但是显示有限的分子细胞毒数据(rRNA ΔCt 在 0 和 2 之间)

的化合物也是可能的活性化合物。

在另一项典型的设置中，化合物可降低宿主 RNA 聚合酶活性，而不是宿主 DNA 聚合酶活性。因此，rDNA 或 β -肌动蛋白 DNA (或任一其它的宿主 DNA 片断)的定量化以及与非-药物对照的 DNA 水平的比较是测试化合物的关于细胞内 DNA 聚合酶的抑制效果的相对测定。

通过 HCV ΔCt 数据和 rRNA ΔCt 的利用度，可以导出一项特异性参数。该参数可通过减去每一组的所有 ΔCt 值而获得，这产生 $\Delta\Delta Ct$ 值；0 以上的值表示对复制子编码的聚合酶的抑制效果更多一些， $\Delta\Delta Ct$ 值在 0 以下表示宿主 rRNA 水平比复制子水平所受影响更多。通常， $\Delta\Delta Ct$ 值在 2 以上被认为是与非-药物治疗对照有显著的差别，因此，对于进一步的评估而言是有意义的化合物。然而， $\Delta\Delta Ct$ 值低于 2、但是显示有限的分子细胞毒数据(rRNA ΔCt 在 0 和 2 之间)的化合物也是可以考虑的。

可能导致 HCV 复制子 RNA 水平特定的降低，但是具有有限的细胞内 RNA 和/或 DNA 水平降低的化合物是抗病毒疗法的候选化合物。

属于通式(I)-(XX)的候选化合物需评估其特定的减少黄病毒 RNA(包括 HCV)的能力，并测定潜在的化合物。

以下工作实施例可用于进一步的理解本发明方法。这些实施例用于描述性的目的，并不用于限制本发明的范围。在不背离本发明方法总体范围的条件下，相当的、相似的或适宜的溶剂、反应物或反应条件可以取代为其它所需的特定的溶剂、反应物或反应条件。

实施例

在置于电热数字熔点装置中的开口毛细管中测定化合物熔点，并且不进行矫正。在 Uvikon 931 (KONTRON)分光光度计中记录化合物在乙醇中的 UV 吸收光谱。在室温下使用 Varian Unity Plus 400 光谱仪测定 1H -NMR 谱。向低场以 ppm 进行化学转移，内标以四甲基硅烷作为参考。进行氘交换、去耦试验或 2D-COSY 以确定其质子分配。信号多重性以 s(单峰)、d(双峰)、dd(相邻两对峰中的双峰)、t(三重峰)、q (四重峰)、br(宽峰)、m (多重峰)来表示。所有的 J-值都以 Hz 表示。FAB 质谱以阳性- ($FAB > 0$)或阴性- ($FAB < 0$)离子模式在 JEOL DX 300 质谱仪上记录。基质为 3-硝基苯甲醇(NBA)或者是甘油和硫代甘

油(GT)的混合物(50: 50,v/v)。特定的旋光度在 Perkin-Elmer 241 分光旋光计(径长 1 cm)上测定，并且以 $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ 为单位表示。元素分析通过 Atlantic Microlab Inc. (Norcross,GA)进行。由元素或功能其符号表示的分析数据在理论值的 $\pm 0.4\%$ 范围内。在 Whatman PK5F 硅胶板上进行薄层色谱测定，通过 UV 吸收完成产品的视检，随后用 10% 乙醇化硫酸(ethanolic sulfuric acid)以及加热碳化。在大气压下在硅胶(Fisher,S733-1)上进行柱色谱操作。

实施例 1

10 吉西他滨(dFdC)的抗病毒活性

化合物溶于 DMSO 中，并在最终浓度为 $0.1\text{-}50\mu\text{M}$ 时加入到培养介质中。4-天的培养孵化之后导致复制子 HCV RNA (图 1)的剂量依赖型减少。由于复制子 RNA 的 3.3 Ct 值相当于 1-log 减少， EC_{90} 值升至约 70 nM。细胞内 DNA(核糖体 DNA)水平或细胞内 RNA 水平(核糖体 RNA)的减少的进一步分析得到的 ΔCt ，表达了此化合物对宿主 DNA 和 RNA 聚合酶的抑制能力。从抗病毒 ΔCt 值中减去这些细胞内的 ΔCt 值，得到治疗指数 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 值。根据这些计算，所得的平均 EC_{90} 值，用细胞内毒性矫正，约为 300 nM。

20 实施例 2

2'-脱氧-2'F-胞昔的抗病毒活性

将此化合物溶于 DMSO 之中，并以最终浓度为 $1\text{-}100\mu\text{M}$ 加入到培养介质中。4-天的培养孵化可导致复制子 HCV RNA (图 2)的剂量-依赖型减少。由于复制子 RNA 的 3.3 Ct 值相当于 1-log 减少， EC_{90} 值升至约 $5\mu\text{M}$ 。细胞内 DNA(核糖体 DNA)水平或细胞内 RNA 水平(核糖体 RNA)的减少的进一步分析得到的 ΔCt ，表达了此化合物对宿主 DNA 和 RNA 聚合酶的抑制能力。从抗病毒 ΔCt 值中减去这些细胞内的 ΔCt 值，得到治疗指数 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 值。根据这些计算，所得的平均 EC_{90} 值，用细胞内毒性矫正，约为 $10\mu\text{M}$ 。

30 实施例 3

2'-脱氧-2'-氟化胞昔

根据 R. Mengel 和 W. Guschlbauer 在 Angew. Chimie Intl. Ed., 1978, 17, 525 中记载的方法，制备该化合物。

实施例 4

5 2'-脱氧-2'-氟尿苷

根据 A. M. Kawasaki 等人，在 J. Med. Chem. 1993, 36, 831-841. 中记载的方法，制备该化合物。

实施例 5

10 2'-氟胸苷

根据 A. M. Kawasaki 等人，在 J. Med. Chem. 1993, 36, 831-841. 中记载的方法制备该化合物。白色结晶。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ7.80(s, 1H, H-6), 5.91(dd, 1H, J=2.4 & 17.6 Hz, H-1'), 5.61(d, 1H, J=6.4 Hz, OH-3'), 5.25(t, 1H, J=1.2Hz, OH-5'), 5.08, 4.95(2m, 1H, H-2'), 4.15(m, 1H, H-3'), 3.85(m, 1H, H-4'), 3.79, 3.60(2m, 2H, H-5'), 1.75(s, 3H, CH₃).

实施例 6

2'-脱氧-2'-氟-5-甲基胞苷

根据 K. N. Tiwari 等人，在 Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 2000, 19, 329-340 中记载的方法，该化合物从 2'-氟胸苷开始通过氯化制备。白色结晶。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ9.33, 9.50(2s, 2H, NH₂), 7.52(s, 1H, H-6), 5.83(d, 1H, J =17.2Hz, H-1'), 5.56(d, 1H, J=6.4Hz, OH-3'), 5.37(t, 1H, J =4.4Hz, OH-5'), 4.97, 4.83(dd, 1H, J=4.0 & 53.2 Hz, H-2'), 4.15(m, 1H, H-3'), 3.87(m, 1H, H-4'), 3.80, 3.60(2m, 2H, H-5'), 1.75(s, 3H, CH₃).

实施例 7

2'-脱氧-5,2'-二氟胞苷

根据 L. W. Hertel 等人，在 J. Org. Chem. 1988, 53, 2406-2409. 中记载的方法制备该化合物。白色结晶。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ8.24(d, 1H, J= 7.2 Hz, H-6), 7.85, 7.58 (2s, 2H, NH₂), 5.83(d, 1H, J=12.8Hz,

H-1')，5.57(d, 1H, J=6.8Hz, OH-3')，5.36(t, 1H, J=4.4 Hz, OH-5')，4.94, 4.80(2m, 1H, H-2')，4.15 (m, 1H, H-3')，3.87 (m, 1H, H-4')，3.80, 3.60 (2m, 2H, H-5')。

5

实施例 8

5-氯-2'-脱氧-2-氟胞昔

根据 E. K. Ryu & J. N. Kim 在 Nucleosides & Nucleotides 1989,8,43-48. 所记载的方法，从 2'-脱氧-2'-氟胞昔开始，通过氯化制备此化合物。白色结晶。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ8.35 (s, 1H, H-6), 7.93, 7.23(2s, 2H, NH₂), 5.84(d, 1H, J= 16.4 Hz, H-1'), 5.56(d, 1H, J=6.4Hz, OH-3'), 5.37(t, 1H, J=4.8Hz, OH-5'), 4.96, 4.83(dd, 1H, J=4.0 & 52.8 Hz, H-2'), 4.15(m, 1H, H-3'), 3.88 (m, 1H, H-4'), 3.80, 3.60 (2m, 2H, H-5')。

15

实施例 9

5-溴-2'-去氧-2'氟胞昔

根据 T. -S. Lin 等人，在 J. Med. Chem. 1991,34,693-701. 所记载的方法，从 2'-脱氧-2'-氟胞昔开始，通过溴化制备此化合物。淡黄色固体。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ8.42(s, 1H, H-6), 7.93, 7.06 (2s, 2H, NH₂), 5.83 (d, 1H, J=17.2 Hz, H-1'), 5.56(d, 1H, J=6.4 Hz, OH-3'), 5.37(t, 1H, J=4.4 Hz, OH-5'), 4.97, 4.83 (dd, 1H, J=4.0 & 53.2 Hz, H-2'), 4.15(m, 1H, H-3'), 3.87(m, 1H, H-4'), 3.80, 3.60(2m, 2H, H-5')。

实施例 10

2'-脱氧-2'-氟-5-碘胞昔

根据 T. -S. Lin 等人，在 J. Med. Chem. 1991,34,693-701 中所记载的方法，从 2'-脱氧-2'-氟胞昔开始通过碘化制备本化合物。蛋黄色固体。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ8.53(s, 1H, H-6), 7.70, 6.50(2s, 2H, NH₂), 5.84(d, 1H, J=17.2 Hz, H-1'), 5.56 (d, 1H, J=6.4 Hz, OH-3'), 5.37(t, 1H, J=4.4 Hz, OH-5'), 4.97, 4.83 (dd, 1H, J=4.0 & 53.2 Hz, H-2'), 4.15(m, 1H, H-3'), 3.86(m, 1H, H-4'), 3.80, 3.60(2m, 2H, H-5')。

实施例 11

2'-脱氧-2'-二氟尿苷(吉西他滨, dFdC)

根据 L. W. Hertel 等人, 在 J. Org. Chem. 1988, 53, 2406-2409. 中记载的方法制备此化合物。

5

实施例 12

2'-脱氧-2'-二氟尿苷

根据 B. Kierdaszuk 等人, 在 Nucleosides & Nucleotides 1999, 18, 1883-1903. 中记载的方法, 从 2'-脱氧-2',5-二氟胞苷开始, 通过 10 脱氯作用制备此化合物。白色结晶。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ11.59(br, 1H, NH), 7.79(d, 1H, J=8.0 Hz, H-6), 6.34 (d, 1H, J=6.0 Hz, OH-3'), 6.06 (t, 1H, J=8.0 Hz, H-1'), 5.73(d, 1H, J=8.0 Hz, H-5), 5.31(t, 1H, J=5.2 Hz, OH-5'), 4.20 (m, 1H, H-3'), 3.85 (m, 1H, H-4'), 3.80, 3.60(2m, 2H, H-5')。

15

实施例 13

2'-脱氧-2'-氟-N⁴-羟基胞苷

在 0℃ 下, 向 2'-脱氧-2'-氟尿苷(368 mg, 1.5 mmol)溶于无水吡啶(10 mL)形成的溶液中滴加 Ac₂O(612 mg, 6 mmol)。滴加后, 在室温及氩气 20 下搅拌过夜。在真空下将溶剂蒸发至干燥, 残留物溶于 CHCl₃。用饱和 NaHCO₃ 冲洗有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在真空下浓缩获得 436 mg (88%) 的白色固体 3',5'-二-O-乙酰基-2'-脱氧-2'-氟尿苷, 白色固体, 其可直接用于下一步的反应而不需要进一步的纯化。

上述产物 (436 mg, 1.3 mmol)溶于无水乙腈 (25 mL)之中, 并加入 25 Et₃N(525 mg, 5.2 mmol)。将溶液冷却至 0℃, 再加入 2,4,6-三异丙基苯磺酰氯化物(813 mg, 2.6 mmol), 随后加入 4-二甲基氨基吡啶(159 mg, 1.3 mmol)。溶液在室温及氩气下搅拌一天, 随后加入 NH₂OH-HCl (185 mg, 2.6 mmol)。在室温下搅拌又一天后, 蒸发溶剂, 残留物用闪烁色谱在硅胶上纯化, 使用 CH₂Cl₂/MeOH (96: 4)洗脱以获得 314 mg (70%) 30 的白色泡沫状 3',5'-二-O-乙酰基-2'-脱氧-2'-氟-N⁴-羟基胞苷。

3',5'-二-O-乙酰基-2'-脱氧-2'-氟-N⁴-羟基胞苷(314 mg, 0.91 mmol)混悬于 2.0 M 的甲醇铵(25 mL)之中, 并且在带塞烧瓶中在室温下搅拌

14 小时。在蒸发除去溶剂后，残留物用闪烁色谱在硅胶柱上纯化，采用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (5: 1)洗脱得到 133 mg (56%)白色结晶状的标题化合物 2'-脱氧-2'-氟-N⁴-羟基胞苷。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ10.02, 9.65(2s, 2H, NHOH), 7.06 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-6), 5.89 (dd, 1H, J=3.2 & 17.6 Hz, H-1'), 5.55-5.60 (m, 2H, H-5, OH-3'), 5.11 (t, 1H, J=4.8 Hz, OH-5'), 4.97, 4.83(dt, 1H, J=54.0 & 4.0 Hz, H-2'), 4.15(m, 1H, H-3'), 3.80 (m, 1H, H-4'), 3.67, 3.55 (2m, 2H, H-5')。

图 1：吉西他滨 (dFdC) 的抗HCV活性

◆: HCV RNA ΔCt , ▲: HCV-rDNA $\Delta\Delta Ct$; X: HX ζ -pPNA $\Delta\Delta Ct$

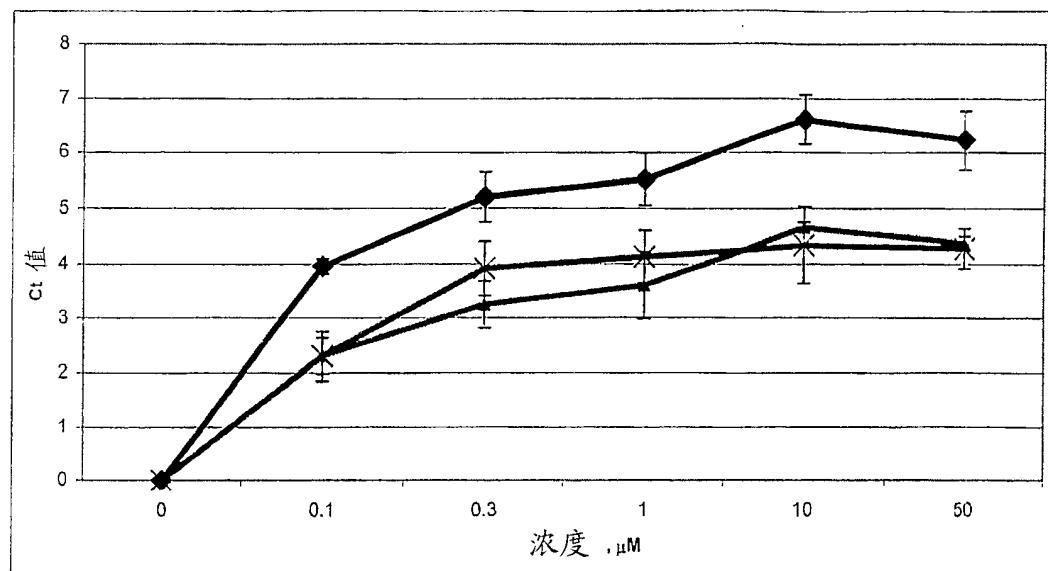


图 2: 2'-脱氧-2'-氟胞昔的抗HCV活性

◆: HCV RNA ΔCt , ▲: HCV-rDNA $\Delta\Delta Ct$; X: HCV-rRNA $\Delta\Delta Ct$

